

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Le développement de la représentation de l'espace auditif dans le collicule  
supérieur du rat

par  
Etienne Vachon-Pressseau

Département de Psychologie  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès Sciences (M.Sc.)  
en psychologie

Août, 2007

© Etienne Vachon-Pressseau, 2007



Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Le développement de la représentation de l'espace auditif dans le collicule  
supérieur du rat

présenté par

Etienne Vachon-Pressseau

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Ph.D. Michelle McKerrall, président-rapporteur

Ph.D. Franco Lepore, directeur de recherche

Ph.D. Dave ElleMBERG, membre du jury

## **RÉSUMÉ EN FRANÇAIS**

Plusieurs études montrent qu'une carte topographique représentant l'espace auditif controlatéral est présente dans les couches profondes du collicule supérieur chez de nombreuses espèces animales. Une des caractéristiques de cette carte topographique est d'être mise en place durant une période critique postnatale. Le but de la présente étude est de déterminer le moment de l'émergence de la carte topographique auditive dans le collicule supérieur du rat et d'observer le développement des caractéristiques spatiales des champs récepteurs des neurones auditifs. Pour ce faire, des enregistrements extracellulaires sont menés dans le collicule supérieur du rat à différents âges (P15-18; P21-24; P27-29; P60-80). Les résultats de cette étude montrent que dès P15, la majorité des champs récepteurs des neurones auditifs du collicule supérieur sont limités exclusivement à l'hémi-espace controlatéral. De plus, nous observons que les champs récepteurs se modifient avant la mise en place de la carte topographique à P27. Ces modifications consistent en 1° une diminution de l'étendue spatiale des champs récepteurs en azimut dans l'hémiespace controlatérale; 2° un décalage de la position préférentielle des neurones vers l'hémiespace postérieur; 3° une diminution de la latence du premier potentiel d'action; 4° une diminution du taux de réponse spontanée. Ces résultats suggèrent que la représentation de l'espace auditif controlatéral dans les couches profondes du collicule supérieur émerge en deux temps; la diminution de l'étendue des champs récepteurs précède la mise en place de la carte topographique de l'espace auditif dans les couches profondes du collicule supérieur.

**Mots clés:** audition, localisation sonore, champ récepteur spatial, représentation topographique, collicule supérieur.

## **RÉSUMÉ EN ANGLAIS**

The primary aim of the present study was first, to determine the moment of the emergence of the topographic map in the superior colliculus of the rat, and second, to examine the spatial changes in auditory neurons' receptive fields throughout developmental period. For these purposes, multiple recording sessions were conducted on rats of different age groups (P15-18; P21-24; P27-29 and P60-80). Results show that superior colliculus auditory neurons' RF go through multiple changes during early development (P18-21 and P18-27) before the establishment of the auditory topographic map (P27). These modifications include, first, the refining of positional receptive fields tuning between P18 and P27, and second, a small shift of sensitivity towards  $90^\circ$  in the contralateral hemisphere after P15-18. In addition, data indicate that the neuronal response latencies are shorter in adult group than in the P15-18 group or in the P21-24 group. Finally, a diminution in spontaneous firing rate was observed between the P15-18 group and the P60-80 group. The results of the present study revealed that the neural organization representing the auditory space in the deep layers of the SC of the rat is not innate, but rather emerges around P27-29. Moreover, these results bring new evidence supporting a two steps process involved in the development of the representation of auditory space. We contend that the development of the auditory space representation follows a logical temporal maturation sequence that must be completed in the RFs before they can form a stable topographic map.

**Key words:** topographic auditory representation, sound localization, auditory, spatial receptive fields, superior colliculus.



## **TABLE DES MATIÈRES**



RÉSUMÉ EN FRANÇAIS .....	III
RÉSUMÉ EN ANGLAIS .....	V
TABLE DES MATIÈRES .....	VII
LISTE DES FIGURES .....	X
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	XIII
REMERCIEMENTS.....	XV
CHAPITRE 1 CONTEXTE THÉORIQUE ET HYPOTHÈSES.....	1
Introduction générale.....	2
Représentation de l'espace .....	2
Intégration multisensorielle.....	3
Développement de la représentation de l'espace auditif .....	3
Localisation sonore .....	5
Noyau cochléaire / intégration monaurale .....	6
Complexe de l'olive supérieure / intégration binaurale .....	7
Relais ascendants vers le cortex .....	8
Le cortex auditif .....	10
Les représentations spatiales du collicule supérieur .....	11
Représentation de l'espace visuel.....	11
Représentation de l'espace somesthésique .....	12
Représentation de l'espace auditif.....	13
Apprentissage et expérience.....	15
Période critique.....	16
Développement de la voie auditive ascendante.....	17

Hypothèses.....	18
CHAPITRE 2 ARTICLE:	
DEVELOPMENT OF THE REPRESENTATION OF THE AUDITORY SPACE IN THE SUPERIOR COLLICULUS OF THE RAT.....	20
CHAPITRE 3 DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION .....	60
Organisation des neurones auditifs du collicule supérieur chez le rat adulte .....	61
Types de réponse auditive .....	62
Champs récepteurs auditifs.....	63
Organisation topographique de l'espace auditif .....	65
Latence du premier potentiel d'action.....	66
Taux de réponse spontané des neurones auditifs .....	67
Conclusion .....	67
RÉFÉRENCES .....	69

## **LISTE DES FIGURES**

**Contexte théorique et hypothèses :****Figure 1**

Principales voies auditives ascendantes du rat.

**Article The development of the representation of the auditory space in the superior colliculus of the rat :****Figure 1**

Polar positional tuning plots of superior colliculus neurons recorded at P15 (n = 11) and P27 (n = 11). Neurons recorded at P15 show broad receptive fields tuning. On the other hand, neurons recorded at P27 have tuned receptive fields around an optimal position, which vary systematically with respect to electrode location within the superior colliculus.

**Figure 2**

Distribution of axial, hemifield and omnidirectional receptive fields in the four groups of age. The receptive fields' tuning were defined with broad band noise stimulations at threshold intensity or 5 dB SPL above threshold.

**Figure 3**

Distribution of the positional selectivity index of the neurons recorded in four groups of age, when stimulated with a gaussian noise at threshold intensity or 5 dB SPL above threshold.

**Figure 4**

Distribution of the neurons' optimal position recorded in four groups of age, when stimulated with a Gaussian noise at threshold intensity or 5 dB SPL above threshold.

**Figure 5**

Polar positional tuning (A, C) and first spike latency plots (B, D) of two auditory collicular neurons when stimulated with Gaussian noise bursts at threshold intensity or 5 dB SPL above (neuron 075: 38 dB SPL, neuron 301: 35 dB SPL).

**Figure 6**

Relationship between the optimal position and the recording site position from the bregma (mm), in four groups of age. The receptive fields' tuning were defined with Gaussian noise stimulations at threshold intensity or 5 dB SPL above threshold.

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

**Contexte théorique, hypothèses, discussion générale et conclusion :**

A1	Aire auditive primaire
dB	Décibel
CI	Collicule inférieur
CR	Champs récepteur
CS	Collicule supérieur
DIT	Différence interaurale de temps
DII	Différence interaurale d'intensité
Hz	Hertz
NCAV	Noyau cochléaire antéroventral
NPS	Niveau de pression sonore
OSM	Olive supérieure médiane
OSL	Olive supérieure latérale

**The development of the representation of the auditory space in the superior colliculus of the rat :**

EEG	Electroencephalogram
FSL	First spike latency
imp./s	Impulse/second
OP	Optimal position
PSTH	Peri-stimulus time histogram
PSI	Positional selectivity index
RF	Receptive field
SC	Superior colliculus
SPL	Sound pressure level

## **REMERCIEMENTS**



En premier lieu, je voudrais remercier mon co-directeur de mémoire, Jean-Paul Guillemot, pour m'avoir guidé vers le domaine des neurosciences à une période indécise de ma vie. Ses méthodes de travail efficaces et ses exigences au-delà de la demi-mesure, ont su canaliser toutes mes énergies à la réalisation de ce mémoire. Je voudrais le remercier pour ses généreuses disponibilités, pour son expertise technique et enfin pour ses connaissances de la littérature scientifique. En second lieu, je voudrais remercier mon directeur Franco Lepore sans qui la réalisation de ce mémoire aurait été impossible.

Enfin, je voudrais remercier les étudiants qui ont participé à rendre ce mémoire meilleur. Madeleine Fortin, Jean-François Lepage, Luke Henry, Olivier Colignon et spécialement Alex Martin ont été d'une aide indispensable, sans laquelle la rédaction de ce mémoire aurait été beaucoup plus longue et fastidieuse.

## **CHAPITRE 1**

# **CONTEXTE THÉORIQUE ET HYPOTHÈSES**

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans la vie de tous les jours, nous sommes constamment bombardés par des milliers de stimulations provenant de toutes les directions. La lumière réfléchiée par les objets, les variations de la pression des molécules d'air, la pression des objets sur la peau ou encore les substances chimiques émanant d'aliments comestibles sont tous des signaux sans signification en soi. Pour rendre notre monde cohérent, le système nerveux a la tâche d'effectuer la ségrégation de l'énergie captée par les différents récepteurs sensoriels, pour ensuite reconstituer l'environnement tel que nous le percevons. Pour ce faire, il est nécessaire de localiser les sources visuelles et sonores et de les mettre en relation avec notre position corporelle dans l'espace.

### **Représentation de l'espace**

Les photorécepteurs de la rétine et les mécanorécepteurs du corps encodent directement la position spatiale des stimuli tactiles et visuels. Ces organes périphériques forment des cartes topographiques spatialement organisées au niveau des différentes structures sous-corticales et corticales. À l'inverse de ces modalités, les cellules ciliées de l'oreille interne traitent les composantes spectrales du stimulus auditif et ne montrent aucune représentation de l'espace sonore. La localisation sonore s'avère cependant possible grâce aux interactions entre les propriétés spectrales des sons et les propriétés acoustiques de la tête et des oreilles. Ces interactions donnent naissance à des indices dits monauraux (interaction avec une seule oreille) et binauraux (interaction avec les deux oreilles et la tête). Ces différents indices sont traités au niveau de multiples noyaux le long de la voie auditive ascendante à l'aide d'opérations computationnelles (Golberg et

Brown, 1969).

### **Intégration multisensorielle**

Le cerveau est un organe actif, qui comme les enseignements de la Gestalt nous l'ont appris, joue un rôle dans l'organisation de l'information sensorielle. L'effet ventriloque permet d'illustrer de manière élégante une situation où l'information polysensorielle est organisée comme un tout; la vision biaisant notre jugement sur la provenance du son. Malgré certaines imperfections (pensons également à l'effet McGurk), les intégrations multisensorielles ont pour fonction d'organiser rapidement l'information afin de diriger l'attention vers les stimuli susceptibles d'être importants. Le collicule supérieur (CS) est une structure mésencéphalique abondamment étudiée, car on y trouve des neurones qui reçoivent et fusionnent des afférences multisensorielles (Stein *et al.*, 1975). Ce noyau est un centre d'intégration au sein duquel des cartes topographiques représentant l'espace visuel et auditif se chevauchent dans le but de faciliter la génération de commandes motrices visant à déplacer le regard vers une cible saillante (Stein *et al.*, 1975; Guitton *et al.*, 1980; Stein *et al.*, 1980; Moschovakis, 1996; King, 1999). De plus, une carte sensorimotrice est également présente au niveau du CS permettant de situer la position de la tête dans l'espace et de déterminer l'amplitude et la direction des mouvements céphaliques et oculogyres à exécuter (Stein *et al.*, 1976).

### **Développement de la représentation de l'espace auditif**

La carte spatiale auditive située dans les couches profondes du CS s'avère être l'unique véritable représentation topographique de l'espace auditif au sein du système nerveux central chez la majorité des mammifères. Une des caractéristiques de cette

représentation topographique est d'émerger au cours d'une période critique postnatale. Ainsi, au moment de la naissance, les neurones auditifs des couches profondes du CS ne sont pas organisés topographiquement et leurs champs récepteurs (CR) sont plus souvent qu'autrement dépourvus de sensibilité à une position préférentielle (Withington-Wray *et al.*, 1990c; King, 1999).

Les expériences visuelles et auditives s'avèrent nécessaires à la calibration et à la mise en place de la représentation spatiale auditive dans les couches profondes du CS (Withington-Wray *et al.*, 1990a; Withington-Wray *et al.*, 1990b; King 1999). Certaines études suggèrent que la représentation colliculaire de l'espace auditif suit le développement des oreilles et de la tête et que la mise en place de la carte topographique requiert au préalable une stabilisation des indices spectraux (King et Carlile, 1995). Ainsi, chez le jeune furet, la modification des indices monauraux et binauraux, par une ablation chirurgicale du pavillon de l'oreille, compromet l'émergence de la carte auditive dans les couches profondes du CS (Schnupp *et al.*, 1998). De plus, un cochon d'inde exposé dès la naissance à un bruit blanc continu présente des déficits consécutifs majeurs de l'organisation neuronale sous-jacente à la représentation de l'espace auditif (Withington-Wray *et al.*, 1990b).

La forme de la tête et la morphologie des oreilles sont propres à chaque individu. Ces différences anatomiques ont pour conséquence de créer des indices monauraux et binauraux propres à chacun. Ces différences individuelles engendrent certaines imperfections dans la représentation de l'espace auditif, qui sont rapidement corrigées par la rétroaction visuelle. Ainsi, chez le furet, si les muscles extraoculaires sont

sectionnés afin d'induire un strabisme, des mécanismes compensatoires réalignent les CR de la carte spatiale auditive afin qu'elle puisse concorder avec la représentation spatiale visuelle (King *et al.*, 1988). De la même manière, l'utilisation de prismes afin de dévier le champ visuel de la jeune chouette entraîne un décalage de la carte spatiale auditive vers la nouvelle réalité visuelle (Brainard et Knudsen, 1998). Dans le même ordre d'idées, si un cochon d'inde est élevé à l'obscurité, les neurones des couches profondes du CS développeront des CR couvrant tout l'hémichamp controlatéral sans aucune organisation topographique de l'espace auditif controlatéral (Withington-Wray *et al.*, 1990a).

Bien que le rat soit un modèle couramment utilisé en neuroscience, le développement de la carte topographique de l'espace auditif au niveau du CS n'a jamais été étudié chez cette espèce. La présente étude comporte deux objectifs : premièrement, observer la maturation de la sensibilité des CR aux positions spatiales sonores des neurones des couches profondes du CS et deuxièmement, déterminer le moment de l'émergence de la carte topographique auditive chez le rat.

## **LOCALISATION SONORE**

Les sons résultent de variations des ondes de pression créées par les vibrations de molécules d'air. La réalité acoustique à laquelle nous sommes exposés est essentiellement composée d'ondes acoustiques aux formes complexes, oscillant périodiquement autour d'une ou de plusieurs harmoniques. Les cellules du système auditif décomposent la forme complexe des signaux sonores en leurs nombreuses

composantes élémentaires. La fréquence d'oscillation de ces composantes, mesurée en Hertz (Hz), détermine la région de la membrane basilaire qui est excitée. Ainsi, la partie basale de celle-ci est activée en réponse à des oscillations de hautes fréquences (perçues comme un son aigu), alors que les cellules situées à l'apex de la membrane basilaire sont excitées par des oscillations de basses fréquences (perçues comme un son grave). Les cellules ciliées de la membrane basilaire transformeront ces oscillations en énergie bioélectrique qui sera acheminée tout le long de la voie auditive jusqu'au cortex.

### **Noyau cochléaire / intégration monaurale**

Une des particularités du système auditif est l'organisation parallèle de l'information dès les relais sous-corticaux. La première étape dans la ségrégation de la voie auditive ascendante est la division des cellules bipolaires, qui projettent à deux régions différentes du noyau cochléaire. Ainsi, les fibres afférentes ascendantes du nerf auditif vont innerver les neurones du noyau cochléaire antéro-ventral qui projettent bilatéralement aux neurones du complexe de l'olive supérieure, alors les fibres descendantes vont innerver les neurones du noyau cochléaire dorsal qui font directement synapse avec les neurones du lemnisque latéral et du collicule inférieur (CI) (Malmierca, 2003). Cette organisation est similaire aux voies corticales du « où » et du « quoi », maintenant mise en évidence au niveau des cortex visuel (Haxby *et al.*, 1991; Ungerleider et Haxby, 1994), auditif (Rauschecker et Tian, 2000) et somesthésique (Van Boven *et al.*, 2005).

En plus d'être le premier relais auditif du système nerveux central, les noyaux cochléaires sont également le site de traitement de l'information monaurale utilisée pour

localiser une source sonore dans le plan vertical (Fujiki *et al.*, 2002; Davis *et al.*, 2003). Les indices monoraux proviennent d'une seule oreille et ne requièrent pas l'intégration de l'information en provenance de l'oreille contralatérale. De ce fait, l'occlusion d'une oreille affecte peu la localisation sonore en élévation, inversement à ce qui se produit lors de localisation sonore en azimuth (Slattery et Middlebrooks, 1994).

### **Complexe de l'olive supérieure / intégration binaurale**

La localisation sonore en azimuth découle de l'intégration des indices binauraux. Deux types de disparités binaurales complémentaires permettent la localisation d'un son dans le plan horizontal (Irvine *et al.*, 2001). La différence interaurale de temps (DIT) fait référence au laps de temps nécessaire à une onde sonore pour parvenir aux deux oreilles. Celle-ci permet de localiser les sons de basses fréquences (<3 000 Hz chez le rat) (Yin et Chan, 1990; Joris et Yin, 1995). Elle correspond à la différence de phase résultant de la distance devant être parcourue par une onde lente pour parvenir de la première à la deuxième oreille. La DIT varie en fonction de la position spatiale de la source sonore. Ainsi, la DIT est nulle lorsque le stimulus auditif est présenté directement en face (0°) ou à l'arrière de la tête (180°), alors qu'elle augmente graduellement pour atteindre son maximum lorsque la source sonore est présentée directement face à l'oreille (90°) (Takahashi, 1989; McAlpine, 2005; Zhou *et al.*, 2005). La DIT est beaucoup moins efficace pour localiser des ondes de haute fréquence, car il devient alors beaucoup plus difficile de verrouiller les phases d'onde rapide. Dès lors, l'intervention d'un second mécanisme est nécessaire à la localisation des ondes de hautes fréquences (>3 000 Hz chez le rat) (Yin et Chan, 1990; Joris et Yin, 1995). Les ondes rapides, trop courtes pour pouvoir contourner la tête, sont diffractées par la boîte crânienne, créant ainsi une



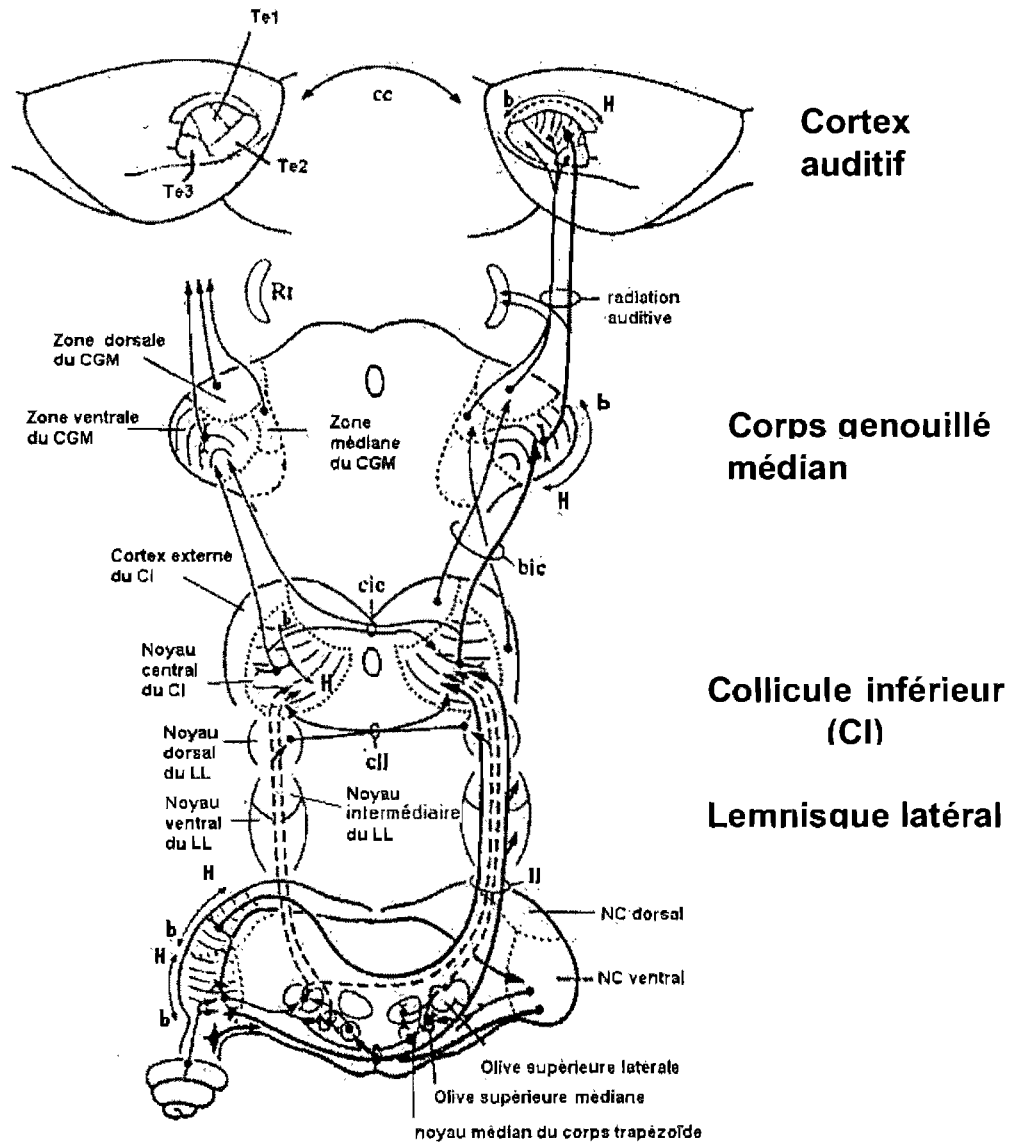
différence interaurale d'intensité (DII). Ainsi, la DII est nulle lorsque le stimulus auditif est présenté directement en face ( $0^\circ$ ) ou à l'arrière de la tête ( $180^\circ$ ), alors qu'elle augmente progressivement pour atteindre son maximum lorsque la source sonore est placée directement face à l'oreille ( $90^\circ$ ) (Takahashi, 1989; Irvine *et al.*, 2001; McAlpine, 2005).

Le complexe de l'olive supérieure intègre les afférences en provenance des deux oreilles. Par convention, les neurones excités peu importe l'oreille stimulée sont dits EE, tandis que ceux qui sont inhibés par une stimulation de l'oreille controlatérale et excités par une stimulation de l'oreille ipsilatérale sont dits IE. Inversement, les neurones excités par une stimulation de l'oreille controlatérale et inhibés par une stimulation de l'oreille ipsilatérale sont dits EI (Goldber et Brown, 1969). Enfin, certains neurones sont dits EO car ils sont excités par la stimulation de l'oreille controlatérale alors que la stimulation de l'oreille ipsilatérale ne modifie aucunement la réponse neuronale (Irvine *et al.*, 1992). Les différences de temps et d'intensité affectent différents groupes de neurones au sein du complexe de l'olive supérieure. L'olive supérieure médiane (OSM) possède des cellules bipolaires de type EE (Irvine *et al.*, 1992) qui reçoivent des projections des noyaux cochléaires antéro-ventraux en provenance des oreilles ipsilatérale et controlatérale. L'OSM possède des détecteurs de coïncidence, qui encodent des écarts temporeux (DIT) entre les influx excitateurs en provenance des deux oreilles. L'olive supérieure latérale (OSL) est plutôt constituée de neurones de type IE sensibles aux DII (Irvine *et al.*, 2001). Ainsi, l'interaction des projections excitatrices de l'oreille ipsilatérale avec les projections inhibitrices de l'oreille controlatérale permet de déterminer l'origine des sources sonores. Lorsque le son est situé près de la ligne

médiane, les neurones de l'OSL sont inhibée puisque l'intensité qui parvient aux oreilles controlatérale et ipsilatérale est équivalente. Inversement, lorsque le son est situé latéralement, les neurones de l'OSL sont activés puisque l'intensité qui parvient à l'oreille controlatérale est moindre que celle qui parvient à l'oreille ipsilatérale.

### **Relais ascendants vers le cortex**

Le lemnisque latéral est constitué de trois noyaux : le noyau ventral, le noyau intermédiaire et le noyau dorsal. Les noyaux ventral et intermédiaire sont directement innervés par le noyau cochléaire dorsal controlatéral et sont impliqués dans la discrimination de la scène auditive (Glendenning *et al.*, 1981; Malmierca *et al.*, 1998). Parallèlement à cette voie, les neurones du noyau dorsal du lemnisque latéral sont innervés par le complexe de l'olive supérieure et reçoivent des afférences binaurales de type EI impliqués dans la localisation sonore (Brugge *et al.*, 1970; Glendenning *et al.*, 1981). Les neurones du lemnisque latéral projettent principalement au CI qui est composé d'un noyau central, d'un cortex externe et d'un brachium (Helfert *et al.*, 1991). Bien que le CI soit principalement organisé de façon tonotopique, plusieurs neurones binauraux sont de type EO, EI et EE (Semple et Aitkin, 1979; Vischer *et al.*, 1997). Le CI projette principalement au corps genouillé médian du thalamus, mais projette également aux neurones du CS (Druga et Syka, 1984; Ledoux *et al.*, 1987; Malmierca, 2003). Le corps genouillé médian est principalement un relais entre les neurones du CI et ceux du cortex auditif. La zone ventrale du corps genouillé médian projette au cortex auditif primaire, alors que la zone dorsale projette vers les aires de la ceinture du cortex auditif (Sally et Kelly, 1988; Roger et Arnault, 1989; Arnault et Roger, 1990; Winer *et al.*, 1999;).



**Figure 1. Principales voies auditives ascendantes du rat.** (Modifié de Malmierca, 2003)

### Cortex auditif

Le cortex auditif du rat est organisé par bandes d'isofréquences. Les neurones de la partie postérieure de A1 sont sensibles aux basses fréquences, alors que ceux de la partie antérieure répondent aux hautes fréquences (Sally et Kelly, 1988). Par ailleurs, un

amalgame de neurones de type EE et de type EI longe le long de l'axe ventro-dorsal de A1 (Ehret, 1997). Malgré les résultats de Kelly et al. qui démontrent l'inefficacité fonctionnelle du cortex auditif à la localisation sonore chez le rat (Kelly, 1980), plusieurs neurones de A1 sont sensibles aux disparités binaurales.

## **LES REPRÉSENTATIONS SPATIALES DU COLLICULE SUPÉRIEUR**

Le CS est un noyau dorsal du mésencéphale constitué de sept couches de cellules, qui est impliqué dans l'orientation du regard en réponse à une stimulation sensorielle. Les couches superficielles (I à III) reçoivent des afférences visuelles de la rétine et du cortex visuel, alors que les couches plus profondes, IV à VII, combinent des afférences somesthésiques, visuelles et auditives, en plus de participer à la genèse des mouvements saccadiques des yeux ainsi que de l'orientation de la tête (King, 1999).

### **Représentation de l'espace visuel**

L'organisation rétinotopique des neurones des couches superficielles du CS est présente très tôt dans l'ontogenèse du rat. Une réponse neuronale stable et robuste à un éclair lumineux peut être enregistrée dans les couches superficielles du CS dès P12, c'est-à-dire quelques jours avant que le rat n'ouvre les yeux (P14) (Itaya et Molotchnikoff, 1990). Conséquemment, le développement de la voie rétinoectale avant P12 et la présence d'une rétinotopie dès la deuxième semaine postnatale dans le CS (Skaliora *et al.*, 2004) sont indépendants de l'expérience visuelle (Itaya et Molotchnikoff, 1990). Par ailleurs, cette dernière semble davantage nécessaire au maintien à long terme de la sélectivité des CR visuels, plutôt qu'à leur développement

(Carrasco, *et al.*, 2005). L'organisation rétinotopique des couches superficielles est ainsi assurée, grâce aux connexions synaptiques avec les cellules ganglionnaires et les neurones des aires 17, 18 et 18a du cortex visuel (Serizawa *et al.*, 1994).

La présence de neurones visuels dans les couches superficielles du CS est essentielle à l'alignement et à la calibration de la carte auditive des couches profondes. Ainsi, plusieurs neurones des couches superficielles font synapse avec les neurones des couches profondes. (Stein, 1981; Beckstead et Frankfurter, 1983; Linden et Perry, 1983; Cadusseau et Roger, 1985; Hall et Lee, 1997). L'aspiration d'une portion des couches superficielles du CS du jeune furet compromet l'organisation topographique de la direction préférentielle des CR des neurones auditifs situés en dessous des neurones lésés (King *et al.*, 1998). Par contre, chez le furet adulte, l'absence des couches visuelles n'affecte pas l'organisation topographique de la représentation de l'espace auditif (King *et al.*, 1998).

### **Représentation de l'espace somesthésique**

Une somatotopie est également présente dans les couches profondes du CS grâce à plusieurs afférences en provenance du noyau trigéminal controlatéral (Huerta *et al.*, 1983; Cadusseau et Roger, 1985) et des noyaux graciles et cunéiformes controlatéraux (Edwards *et al.*, 1979; Cadusseau et Roger, 1985; Garcia del Cano *et al.*, 2004). De plus, les neurones somesthésiques des couches profondes du CS possèdent également des connexions synaptiques avec l'aire ectosylvienne antérieure et les aires somatosensorielles SIV et SV (Stein et Meredith, 1993). La représentation des différentes parties corporelles inclue une magnification des régions cervicales (Garcia

del Cano *et al.*, 2004; King, 2004). Ainsi, des études chez le chat montrent que la représentation de la tête et du cou occupe toute la région rostrale et médio-caudale du CS, alors que les membres distaux sont représentés dans les régions latéro-caudales. (Wise et Jones, 1977; Stein et Meredith, 1993; Garcia Del Cano *et al.*, 2004).

La fonction principale de la carte somatotopique est d'intégrer la position d'une source sonore ou d'un objet par rapport à la position du corps dans l'espace. À cette fin, la majorité des neurones somesthésiques du CS possèdent des propriétés multimodales et interagissent avec les autres sens (Stein et Meredith, 1993). La carte somatotopique des couches profondes du CS n'est pas innée et requiert un certain temps avant d'arriver à maturité. Ainsi, les CR des neurones somesthésiques du jeune chaton sont unimodaux et répondent à une stimulation tactile indépendamment de la position sur le corps. La synthonisation des CR somesthésiques débute vers la 4<sup>e</sup> semaine postnatale, alors que les propriétés multisensorielles ne sont stables qu'à partir de la 6<sup>e</sup> semaine postnatale (Wallace *et al.*, 2004).

### **Représentation de l'espace auditif**

Certains neurones des couches profondes du CS répondent à des simulations auditives. Ces neurones sont innervés par le cortex externe du CI et le brachium du CI, le noyau dorsal du lemnisque latéral ainsi que par les noyaux périolivaires (Edwards *et al.*, 1979; Druga et syka, 1984; Cadusseau et Roger, 1985; King *et al.*, 1998). De plus, les voies descendantes en provenance du cortex auditif ipsilatéral projettent également vers les neurones auditifs des couches profondes du CS (Druga et Syka, 1984).

Les neurones auditifs des couches profondes du CS sont sensibles à la DII (Hirsch, *et al.*, 1985). Chez le chat, on répertorie trois classes de neurones sensibles à la DII, lesquelles sont regroupées le long de l'axe rostro-caudal du CS. La première catégorie inclue les neurones EO/I, qui sont excités par une stimulation monaurale controlatérale, ne sont pas affectés par une stimulation monaurale ipsilatérale, et sont inhibés par une stimulation binaurale. Une deuxième catégorie est constituée de neurones dits EO/F. Ces derniers sont excités par une stimulation monaurale controlatérale, ne sont pas affectés par une stimulation monaurale ipsilatérale et leur réponse est facilitée lors d'une stimulation binaurale. Un troisième groupe de neurones auditifs, dits OO/F, ne répond pas aux stimulations monaurales mais génère une réponse facilitatrice lors de la stimulation binaurale. Les neurones auditifs EO/I sont majoritaires et principalement situés dans la région postérieure du CS, alors que les neurones de type EO/F et OO/F se trouvent dans la région antérieure du CS (Wise et Irvine, 1985).

Ce modèle de représentation spatiale est probablement à l'origine de la carte représentant l'espace auditif dans les couches profondes du CS (Wise et Irvine, 1985). Ainsi, les neurones auditifs EO/I sont organisés de telle sorte que les neurones les plus rostraux sont sensibles à une DII avoisinant zéro dB NPS, alors que ceux situés dans la région caudale du CS requièrent une plus grande intensité controlatérale pour être excités. Ce phénomène est probablement engendré par l'importante densité des projections ipsilatérales inhibitrices vers les neurones de la partie postérieure du CS (Wise et Irvine, 1985). Conséquemment, les cellules EO/I sont organisées topographiquement le long de l'axe antéropostérieur du CS. Les neurones auditifs OO/F

et EO/F sont quant à eux activés par de faibles différences d'intensité avoisinant zéro dB NPS et compensent le manque de sensibilité des neurones EO/I.

Chez le chat adulte, la majorité des neurones sensibles aux stimuli auditifs dans le CS possèdent un CR spatial circonscrit en azimut. Ainsi, les neurones auditifs du CS répondent de façon optimale à une source sonore occupant une position en azimut bien définie dans l'espace auditif controlatéral (Middlebrooks et Knudsen, 1984). Cependant, un nombre restreint de neurones auditifs du CS ont des CR qui s'étendent sur tout l'hémichamp controlatéral, alors que d'autres neurones, dits omnidirectionnels, répondent peu importe la position de la source sonore (Middlebrooks et Knudsen, 1984). Les neurones auditifs des couches profondes du CS forment une carte topographique représentant l'espace auditif; les neurones de la partie rostrale du CS possèdent un CR dans la partie antérieure de l'hémichamp auditif controlatéral, alors qu'à l'inverse, les neurones situés dans la partie postérieure du CS possèdent un CR dans la partie postérieure de l'hémichamp auditif controlatéral.

### **Apprentissage et expérience**

Les expériences visuelle et auditive ont une influence directe sur l'organisation neuronale sous-jacente à la représentation de l'espace des couches profondes du CS. Ainsi, des modifications neuronales sont régies par des mécanismes Hebbiens, stipulant qu'une synapse sera plus susceptible d'être réactivée lorsque l'activité pré- et post-synaptique est antérieurement corrélée (Schnupp *et al.*, 1995). Cette étude a d'ailleurs montrée que l'utilisation d'antagoniste au récepteur glutamate NMDA dérègle la



formation de la carte spatiale auditive dans les couches profondes du CS (Schnupp *et al.*, 1995). L'expérience visuelle et auditive permet donc, via la potentialisation à long terme, de modifier la physiologie cellulaire, lui conférant la plasticité observable au niveau des cellules des couches profondes.

### **Période critique**

Il est maintenant établi que les premières expériences sensorielles ont un impact durable sur nos perceptions adultes. Cette plasticité neuronale est un mécanisme adaptatif compensatoire à la rigidité du code génétique (Rauschecker, 1999). Ces changements se produisent au cours d'une courte période postnatale, communément nommée «période critique». L'existence d'une telle période fut initialement montrée au niveau des colonnes de dominance oculaire dans le cortex visuel primaire (Wiesel et Hubel, 1965). Plusieurs expérimentations subséquentes ont montré la présence de périodes critiques, où par exemple, la surexposition de rats à des sons purs altère de façon permanente la représentation spectrale du cortex auditif (Clements et Kelly, 1978).

La représentation spatiale auditive dans les couches profondes du CS semble également être mise en place au cours d'une période critique. Effectivement, celle-ci se développe au cours d'une très brève période postnatale durant laquelle les expériences visuelle et auditive calibrent la réponse neuronale (Withington-Wray *et al.*, 1990c). Ainsi, chez le cochon d'inde, une période de quatre jours (P26 à P30) est suffisante à la mise en place de la carte topographique de la représentation spatiale auditive (Withington *et al.*, 1990d). Par ailleurs, chez d'autres espèces tel le hibou, la mise en registre de la carte auditive et de la carte visuelle s'effectue également durant une

période critique (Knudsen et Knudsen, 1990).

### **Développement de la voie auditive ascendante**

Le développement des différentes représentations sensorielles du système nerveux dépend de la maturation des organes, du développement des circuits neuronaux et de l'expérience sensorielle (Mrsic-Flogel *et al.*, 2003). Au niveau périphérique, la synthonisation des CR des neurones auditifs de A1 est dépendante du développement de l'oreille externe. Ainsi, chez le jeune furet (P33-39), les neurones du cortex auditif primaire sont deux fois plus synthonisés lorsqu'un environnement virtuel, tel que perçu par l'oreille adulte, est artificiellement créé par stimulation dichotique. De plus, les travaux de Brugge *et al.*, (1978) montrent que les structures auditives périphériques du chat sont immatures à la naissance. Dans cette étude, les auteurs ont enregistré des neurones du noyau cochléaire antéroventral (NCAV) chez le chaton âgés entre 4 et 45 jours post-nataux en réponse à des sons purs générés par stimulation dichotique. Les résultats montrent que la réponse neuronale se développe en deux temps. En premier lieu, dès la fin de première semaine, les neurones du NCAV sont sensibles à l'ensemble des fréquences supportées par la membrane basilaire. Effectivement, suite à la première semaine post-natale, l'étendue des courbes de réponse dans le NCAV sont similaires à celle enregistrée chez l'adulte. En second lieu, le seuil d'intensité, le taux de réponse maximal, et la latence moyenne du premier potentiel d'action des neurones du NCAV se stabilisent entre la deuxième et la troisième semaine post-natale.

Au niveau central, le complexe de l'olive supérieure est également sujet à des changements physio-biologiques post-nataux et à une modification de la réponse neuronale suite aux premières expériences acoustiques. Chez le rat, les neurones

bipolaires et multipolaires de l'olive supérieure perdent plus de 80 % de leurs branches dentritiques entre P4 et P36 (Rietzel et Friauf, 1998). Au niveau fonctionnel, les travaux de Sanes et Rubel (1988) menés chez la gerbille montrent des modifications du taux de réponse des neurones auditifs de l'OSL entre P13 et P16. Durant cette période, les neurones deviennent sensibles à seulement quelques fréquences avoisinant la fréquence caractéristique, la courbe dynamique d'inhibition interaurale devient plus abrupte et les projections en provenance des deux oreilles s'alignent tonotopiquement. Dans un même ordre d'idée, l'expérience sensorielle joue un rôle déterminant dans le développement de la réponse neuronale de l'OSM. Seidl et Grothe (2005) montrent que chez la gerbille, une période de deux jours est nécessaire au développement de la sensibilité neuronale aux disparités interaurales de temps. Le développement de cette fonction est dépendant de l'expérience sensorielle puisque l'exposition à un bruit blanc continu prévient la réponse neuronale aux différences interaurales de temps (Seidl et Grothe, 2005).

## **HYPOTHÈSES**

Plusieurs études ont démontré que les neurones auditifs du tectum optique du hibou (Knudsen & Konishi, 1978) et du CS du chat (Middlebrooks et Knudsen, 1984), du cochon d'inde (King et Palmer, 1983) et du furet (King et Hutchings, 1987) possèdent des CR sensibles à la position spatiale des sons de manière à former une carte topographique représentant l'espace auditif. Nous formulons l'hypothèse que les CR des neurones auditifs enregistrés dans les couches profondes du CS du rat sont également sensible à la location d'une source sonore dans l'espace et que la position préférentielle de ces CR est graduellement décalée en fonction de la position du neurone enregistré le long de l'axe rostro-caudale. Ainsi, nous proposons que les neurones colliculaires du rat

forment une carte topographique de l'espace auditif, où les neurones rostraux répondent préférentiellement à l'hémi-espace controlatéral antérieur, alors qu'inversement les neurones caudaux sont plus sensibles aux sons présentés dans l'hémi-espace controlatéral postérieure.

En second lieu, des études menées chez le cochon d'inde montrent que la représentation de l'espace auditif se développe au cours d'une période critique (Withington *et al.*, 1990c; Withington *et al.*, 1990d) où la mise en place de la carte topographique est tributaire de l'expérience visuelle et auditive (Withington-Wray *et al.*, 1990a; Withington *et al.*, 1990b). Conséquemment, sachant que chez le rat les expériences visuelles et auditives se font tardivement (entre P12-14), les CR des neurones auditifs des rats du groupe P15-18 sont principalement de type hémichamp ou omnidirectionnel. De plus, à l'instar du cochon d'inde et du furet (King, 1999), les CR des neurones auditifs deviendront progressivement de type axial pour former une représentation topographique qui émerge suite à la stabilisation de la croissance de la tête vers P26 (Withington *et al.*, 1990d).

Enfin, plusieurs études montrent que l'expérience visuelle calibre la représentation de l'espace auditif (King *et al.*, 1988; Withington-Wray *et al.*, 1990a; King 1999). Nous formulons l'hypothèse que les CR des neurones colliculaires auditifs des rats s'agencent aux propriétés de la représentation de l'espace visuel, où la position préférentielle des CR auditifs décale vers 90° dans l'hémiespace controlatéral pour être en registre avec les CR visuels.

**CHAPITRE 2**

**ARTICLE:**

**DEVELOPMENT OF THE REPRESENTATION OF THE  
AUDITORY SPACE IN THE SUPERIOR COLLICULUS OF  
THE RAT**

## DEVELOPMENT OF THE REPRESENTATION OF THE AUDITORY SPACE IN THE SUPERIOR COLLICULUS OF THE RAT

**Etienne Vachon-Preseau<sup>1</sup>, Alex Martin<sup>1</sup>, Franco Lepore<sup>1</sup>  
and Jean-Paul Guillemot<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie,  
Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C  
3J7

<sup>2</sup> Département de Kinanthropologie, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ.  
Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3P8

### **Correspondence and reprint request should be addressed to:**

Jean-Paul Guillemot  
Université du Québec à Montréal  
Département de Kinanthropologie  
C.P. 8888, Succ. Centre-Ville  
H3C 3P8  
Montréal, Qc, Canada

Telephone: [information retirée /  
information withdrawn]

Fax: [information retirée /  
information withdrawn]

E-mail: [information retirée / information withdrawn]

Number of pages: 30

Number of figures: 6

Number of words : (i) Manuscript : 5 821

(ii) Abstract : 244

(iii) Introduction : 466

Keywords: topographic map, spatial sound localization, auditory, receptive fields,  
auditory azimuthal coding.

## ABSTRACT

The primary aim of the present study was first, to determine the moment of the emergence of the topographic map in the superior colliculus of the rat, and second, to examine the spatial changes in auditory neurons' receptive fields throughout developmental period. For these purposes, multiple recording sessions were conducted on rats of different age groups (P15-18; P21-24; P27-29 and P60-80). Results show that superior colliculus auditory neurons' RF go through multiple changes during early development (P18-21 and P18-27) before the establishment of the auditory topographic map (P27). These modifications include, first, the refining of positional receptive fields tuning between P18 and P27, and second, a small shift of sensitivity towards 90° in the contralateral hemispace after P15-18. In addition, data indicate that the neuronal response latencies are shorter in adult group than in the P15-18 group or in the P21-24 group. Finally, a diminution in spontaneous firing rate was observed between the P15-18 group and the P60-80 group. The results of the present study revealed that the neural organization representing the auditory space in the deep layers of the SC of the rat is not innate, but rather emerges around P27-29. Moreover, these results bring new evidence supporting a two step process involved in the development of the representation of auditory space. We contend that the development of the auditory space representation follows a logical temporal maturation sequence that must be completed in the RFs before they can form a stable topographic map.

## INTRODUCTION

Reversible cooling cortex deactivation demonstrated the critical role of several cortical areas in azimuthal sound localization (Lomber *et al.*, 2007). Nevertheless, no topographic map representing the auditory space has ever been found in the core, the belt, and the parabelt cortices (Furukawa & Middlebrooks, 2002). Such a neural organization has however been reported in the optic tectum of the barn owl (Knudsen & Konishi, 1978) and in the superior colliculus (SC) of most mammals (Palmer & King, 1982; Middlebrooks & Knudsen, 1984; King & Hutchings, 1987; Gaese & Johnen, 2000), in which many neurons possess an auditory spatial receptive field (RF) tuned around an optimal position (OP) that varies systematically with respect to the recording site location.

Sound localization relies on the interaural time of arrival and intensity differences between ears (respectively ITD and IIT), as well as on the processing of these cues throughout the ascendant auditory pathway (Knudsen *et al.*, 1987). Previous developmental studies demonstrated that young animals rely on unstable ITD and IIT values due to changing head morphology (Moore & Irvine, 1979). This instability constantly challenges the premature auditory system and alters its ability to compute an accurate representation of auditory space. In addition, the neural circuits integrating ITD and IIT depend on the maturation of the external ear (Mrsic-Flogel *et al.*, 2003) and the brainstem (Brugge *et al.*, 1978; Sanes & Rubel, 1988, Rietzel & Friauf 1998) as well as on early sensory experience (Withington-Wray *et al.*, 1990a; Kapfer *et al.*, 2002, Sedi & Grothe, 2005). Consequently, the auditory space map found in the deep layers of the SC



is not inborn, but rather develops along with pinnae and head growth (Withington-Wray *et al.*, 1990c; King 1993; Schnupp *et al.*, 1998). Because head shape and ear morphology are unique to each individual, neural correlates underlying sound localization need to be calibrated by other sensory modalities. For example, displacement of the visual field induced by a strabismus in the young ferret (King *et al.*, 1988) or by prisms in the young barn owl (Brainard & Knudsen, 1998) both resulted in a shift of the SC auditory neurons' RF preferential position toward the new representation of visual space. To avoid constant neural reorganization, a short postnatal critical period that depends auditory and visual experience is required for the normal development of the SC auditory map (Withington-Wray *et al.*, 1990d). Although the rat model is widely used in auditory and cross-modal neuroscience, the time course of the development of the auditory space map and the neurons' azimuthal sensitivity during development are unknown. The aim of the present study was to determine the temporal sequence of the emergence of the auditory topographic map in the deep layers of the SC of the rat and the spatial azimuthal characteristics of auditory neurons.

## **EXPERIMENTAL PROCEDURES**

### *1. Animal preparation*

The experiment was conducted on twenty-eight Long Evans rats. Data were collected from four different post-natal days (P) groups: P15-18, P21-24, P27-29, and in an adult control group (P60-80). Recordings sessions were started at P15, three days after hearing onset and one day after eye opening. All rats were in good health, had no apparent ears obstruction or disease and showed orienting responses toward sounds. The experimental procedures were approved by the Université de Montréal animal care committee and were in accordance with the guidelines of the Canadian Council on Animal Care and those proposed by the National Institutes of Health. The animals were supplied by a source approved by the Université de Montréal. Particular attempts were made to minimize both the suffering and the number of animals used for this study.

On recording day, the rat first received a subcutaneous injection of atropine (0.5 mg/kg; Ormond Veterinary Supply Ltd, Ancaster, ON, Canada) to reduce bronchial secretions. Surgical anaesthesia was then induced by an intra-peritoneal injection of a ketamine (75 mg/kg; Ketaset; Ayerst Veterinary Laboratories, Guelph, ON, Canada) and xylazine (5mg/kg, Rompun; Bayer Inc, Toronto, ON, Canada) solution followed by an intra-peritoneal injection of sodium pentobarbital (18 mg/kg, Somnotol; MTC Pharmaceuticals, Cambridge, ON, Canada). Dexamethasone sodium phosphate (15 mg/kg, Dexamethasone 5; Vetoquinol, Lavaltrie, QC, Canada) was also administered to reduce inflammation. A brass head-holding device (length: 15 mm; diameter: 1.5 mm) was fixed on the rat's skull, anterior to bregma, using small screws and dental acrylic that permitted head immobilization without obstructing auditory hemispaces. A

craniotomy was performed over the right SC (A-P: -3 to -11 mm; L: 0 to 5.0 mm) and the dura was removed to allow perpendicular electrode penetration. All pressure points and incision sites were routinely subcutaneously infiltrated with Xylocaine 2 % (Astra Pharma Inc., Mississauga, ON, Canada). After the surgery, a two hours resting period was allowed for heart and respiration rates stabilization. During recording, the rat's body temperature was maintained at  $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  with a feedback-controlled water heating pad. Heart rate and palmar reflexes were monitored throughout the procedure to ensure adequate anaesthesia. When necessary, additional injections of a solution of ketamine (30 mg/kg) and xylazine (3 mg/kg) was administered intra-peritoneally to ensure adequate and stable level of anaesthesia throughout experimentation.

Recordings were carried out in an electrically shielded, single-walled sound isolation chamber (3.1 x 3.4 x 2 m). The walls were covered with 8 cm of convoluted sound-absorbing foam (Illbruck, Minneapolis, MN, USA) to suppress echoes. Extracellular single unit recordings were carried out with varnished tungsten microelectrodes (impedance 1-3 M $\Omega$  at 1000Hz) or glass microelectrodes filled with a 3 M NaCl solution (impedance 1-2 M $\Omega$ ). The microelectrode was advanced dorso-ventrally in the SC through the cortex with the help of an electronically controlled hydraulic micro stepping positioner (David Kopf Instrument model 607W; Tujunga, CA, USA) using coordinates derived from Paxinos and Watson (2005). Action potentials were conventionally amplified, band-pass filtered (0.3-10 kHz), displayed on a digital oscilloscope and transferred to an audio monitor. Neuronal responses were isolated from background cellular activity using an on-line time-amplitude discriminator, converted into rectangular pulses, time stamped (precision: 25  $\mu\text{s}$ ) and fed

into a micro-computer (PC 486) to derive the peri-stimulus time histograms (PSTHs) and raster-displays of neural responses for both on-line and off-line analysis.

## *2. Auditory stimulation*

Free-field sound stimuli were presented under binaural conditions (i.e., with both ears open). Auditory stimuli (Gaussian noise; 1-30 kHz) were generated using Tucker-Davis Technologies (TDT; Gainesville, FL, USA) hardware. The output of the acoustic system was calibrated with a sonometer and a 12.5 mm microphone (model 2230 and 4191; Bruel and Kjaër, Pointe-Claire, Canada) located at the same position as the animal's head and facing the speaker. Measurements of the intensity of auditory stimuli were expressed as the sound pressure level (SPL) relative to 20  $\mu$ Pa. The amplitude of the stimulus was constant within  $\pm 2$  dB SPL between 1 and 30 kHz. All frozen Gaussian noises (duration: 90 ms, rise/fall: 5ms) used in this experiment were generated with 16-bit precision at a 100 kHz sampling rate and regulated by an attenuator (TDT, PA5). Auditory stimuli were amplified (TDT, ED1 model) and transmitted by a loud speaker (Radio Shack 40-1310B). The speaker was attached to a robotic arm that permitted to move the speaker at any location in azimuth at a distance of 57 cm from the nodal point of the animal's head with  $10^\circ$  of elevation.

## *3. Procedures and data analyses*

The first step of the protocol was to search for robust responses to auditory stimulation (Gaussian noise bursts presented in free field at a rate of 0.5/s). Diffuse flashing light or drifting gratings were first used to localize the SC. As the electrode was advanced in the intermediate layers, the neuronal responsiveness to somatosensory stimulations was also tested with an acupoint stimulator. These latter stimuli were

presented on different body parts (vibrissae, face, neck, back, trunk and forepaw). Visual and somatosensory receptive field limits and position were not assessed since they were not pertinent to the aims of the present study. If no response to noise bursts could be observed, the electrode depth was increased until auditory responses were encountered. Once a unit's response was isolated from background cellular activity, responses to frozen Gaussian noise were used to build-up a peri-stimulus time histograms (PSTH). For this purpose, stimuli were presented 20 times with an interval of 2 s to avoid neural adaptation. The PSTHs were divided into 200 bins having a width of 1 ms. The response to noise bursts was computed as the averaged number of spikes elicited during the stimulus onset ( $n = 20$ ) minus the spontaneous response rate measured 100 ms before each presentation. The rate intensity function to frozen Gaussian noise was built up by steps of 5 or 10 dB. Threshold was defined as the minimal Gaussian noise intensity (dB SPL) required to elicit a response above spontaneous activity in 70% of the 20 presentations.

The responsive spatial azimuthal limits of the RFs were determined by presenting frozen Gaussian noise bursts ( $n = 20$ ) pseudorandomly by steps of  $15^\circ$  at threshold intensity or 5 dB above. Azimuthal location directly ahead of the animal was assigned a position of  $0^\circ$ . Positive values indicate ipsilateral hemispace positions whereas negative values indicate contralateral hemispace positions. Mechanical constraints did not permit measurement of positions in the contralateral hemispace between  $165^\circ$  and  $180^\circ$ . Averaged response rates were plotted as a function of sound source azimuth and the tuning functions were curve-fitted with commercial curve-fit software (Table Curve 2D™, Jandel Scientific Inc.). Fitting was performed in order to reach the maximum

correlation ( $r \geq 0.9$ ) between the fitted curve and the data. The auditory neurons' RF were classified by using a positional selectivity index (PSI), computed and defined as the RF's spatial width within which the sound elicited was at least 50% of the RF's maximal response rate. According to their PSI, neurons were classified in three categories. The axial ( $PSI \leq 90^\circ$ ) and the hemifield ( $PSI > 90^\circ$ ) categories include neurons that responded only in the contralateral hemispace, while the omnidirectional category includes neurons that responded to every position in ipsilateral and contralateral hemispace.

The first spike latency (FSL) was also evaluated. Since FSL measured at non-optimal positions was unreliable because of the low response rate, the analyses were conducted only at the neuron's optimal position. The FSL was defined as the lapse of time (ms) between the moment of the stimulus onset and the appearance of the first neuronal discharge. The time needed for the sound to travel from the speaker to the ear was estimated at 2 ms and spikes occurring during this period of time were considered as spontaneous activity and removed from the analyses.

The topographic organization of the auditory space map in the deep layers of the SC was determined by executing multiple rostro-caudal perpendicular penetrations through the nucleus. The coordinates of the recording sites position along the SC rostro-caudal axis were referenced to bregma (mm). Topographic analyses were restricted to rats in which at least 6 to 18 different successful penetrations were carried out along the rostro-caudal axis. Once a robust response to noise burst was recorded, the penetration coordinates were noted and further penetrations were made approximately at the same depth in the collicular deep layers. If no auditory neurons were found during a sequential

perpendicular penetration, we assumed that we were no longer in the SC and had reached the anterior or the posterior limits of the auditory responsive deep layers.

#### *4. Histology*

Recording tracks were marked with small electrolytic lesions (5  $\mu$ A for 10 s) carried out at the end of some penetrations. At the end of the recording session, which lasted up to ~ 14 h, the animal was deeply anaesthetized with sodium pentobarbital (130mg/kg) and then transcardially perfused with isotonic saline (NaCl, 0.9%) followed with formalin (4%). The brain was then removed and coronal sections (50  $\mu$ m) were cut on a freezing microtome. Every second slice was mounted and Nissl-stained. Electrophysiological criteria and histological verification confirmed that 309 neurons were recorded in the intermediate and deep layers of the SC.

## RESULTS

The neuronal activity from the complete protocol was recorded in 309 auditory neurons from recording sessions conducted in 4 different age groups (P15-18; 59 neurons, P21-24: 93 neurons, P27-29: 83 neurons and P60-80: 74 neurons). All these neurons gave a robust and stable response to complex auditory stimuli such as a whistle, claps, and Gaussian noise.

### *The neurons' general response properties*

The SC units' firing rate were first assessed by their neuronal spontaneous activity. For this purpose, the spontaneous activity was defined as the average number of spikes recorded during the 100 ms preceding the onset of the frozen Gaussian noise burst and was measured at the position in azimuth where the neuron showed highest response rate to auditory stimulations. The spontaneous activity intensity revealed to be highly variable between the 309 neurons (averaged 2.8 spikes,  $\sigma = 3.2$  spikes). The mean firing rate preceding the stimulation onset was 3.6 spikes ( $\sigma = 4.3$  spikes) in the P15-18 group ( $n = 59$ ), 2.4 spikes ( $\sigma = 2.8$  spikes) in the P21-24 group ( $n = 93$ ), 2.5 spikes ( $\sigma = 3.0$  spikes) in the P27-29 group ( $n = 83$ ) and finally 1.7 spikes ( $\sigma = 2.7$  spikes) in the P60-80 group ( $n = 74$ ). The results of the present study showed significant impact of age on spontaneous activity ( $F = 3.66$ ,  $p \leq 0.013$ ) and Hochberg post-hoc test showed significant contrast between the P15-18 and the P60-80 groups ( $p \leq 0.01$ ).

Secondly, the intensity threshold was evaluated in each auditory neuron ( $n = 309$ ) by presenting series of frozen Gaussian noise burst at  $90^\circ$  in the contralateral



hemisphere. The threshold was defined as the minimal dB SPL eliciting a response above spontaneous activity in 70% of the presentations ( $n = 20$ ). The mean thresholds observed were: 39 dB SPL ( $\sigma = 11$  dB SPL) for neurons recorded in the P15-18 group ( $n = 59$ ), 41 dB SPL ( $\sigma = 7$  dB SPL) for neurons recorded in the P21-24 group ( $n = 93$ ), 43 dB SPL ( $\sigma = 6$  dB SPL) for neurons recorded in the P27-29 group ( $n = 83$ ) and finally 38 dB SPL ( $\sigma = 6$  dB SPL) for neurons recorded in the P60-80 group ( $n = 74$ ). In agreement with previous developmental studies conducted on ferrets (Moore & Hine, 1992; Mrsisc-Flogel et al., 2003), the mean intensity's threshold of auditory neurons was not significantly different from one group to another ( $p > 0.05$ ).

In a third time, each auditory neuron ( $n = 309$ ) was classified as tonic or phasic based on their response rate to frozen Gaussian noise bursts presented at threshold intensity or 5 dB SPL above. In the present study, 79.7% of auditory neurons displayed a phasic response while 20.3% showed a tonic response. The distribution of tonic and phasic responses was not significantly different between groups ( $\chi^2(3) = 7.11, p > 0.05$ ). In the P15-18 group, 86.4% of neurons were phasic and 13.6% were tonic ( $n = 59$ ), in the P21-24 group, 81.7% of neurons were phasic and 18.3% were tonic ( $n = 93$ ), in the P27-29 group, 69.7% of neurons were phasic and 30.3% were tonic ( $n = 83$ ) and in the P60-80 group, 80% of neurons were phasic and 20% were tonic ( $n = 74$ ).

#### *Neurons' receptive fields properties*

The results of the present study showed that most auditory neurons (88.4%, 273 of 309) responded to sound presented exclusively within the contralateral hemisphere. From these neurons, a majority (96%, 262 of 273) have their RF confined around an optimal position (OP), which is referred to the location in azimuth where response is the

most robust. Although neurons trend to be tuned around a single OP, a minority of them (4%, 11 of 273) were defined around multiple contralateral OPs. Finally, the remaining neurons (11.6% 36 of 309) responded vigorously to noise bursts presented in the contralateral as well as in the the ipsilateral hemispaces.

The auditory neurons' RF (n = 309) were classified into four categories, according to their OP and their positional selectivity index (PSI), which is calculated as the RF's spatial width at 50 % of maximal curve fitted response. The first category includes neurons' RF having an OP located in contralateral hemisphere and a small spatial width ( $PSI \leq 90^\circ$ ). These neurons are sensitive only to a few positions around a specific axis in azimuthal space and are therefore referred to as axial. An example of an axial RF is presented in Figure 1, in which the neuron P27-A possesses an OP at  $-15^\circ$  and a PSI of  $38^\circ$ . In fact, every neuron's RF recorded in this rat was classified as axial. The second category includes RFs with large spatial width ( $PSI > 90^\circ$ ) confined to contralateral hemisphere. These neurons were referred to as hemifield. An example of hemifield RF is presented in Figure 1, where the neuron P15-K has an OP located at  $-60^\circ$  and a PSI of  $141^\circ$ . Moreover, neurons P15 A-B-C-D-E-G-H were all classified as hemifield, since they show PSIs between  $91^\circ$  (P15-C) and  $153^\circ$  (P15-H). The third RFs category includes neurons showing less than 50% reduction of their maximum response rate to noise bursts presented in the contralateral or the ipsilateral hemisphere. These neurons' RF were referred to as omnidirectional. Examples of omnidirectional RFs are also presented in Figure 1, in which neurons P15-F-I-J show robust responses regardless of the azimuthal position to which the noise burst was presented. These neurons' RFs do not have a clear OP, their PSI could not be determine and their response rate never fell

under half of their maximal response. Finally, few neurons' RF ( $n = 11$ ) showed two distinct OPs. Such bilobed neurons were rarely encountered in the different groups: P15-18, 2 neurons; P21-24, 4 neurons; P27-29, 5 neurons and none was found in the P60-80 group.

---

Insert figure 1

---

### *Receptive fields developmental modifications*

Figure 2 shows the distribution of axial, hemifield and omnidirectional RFs across different groups ( $\chi^2(6) = 29.17, p \leq 0.01$ ). This figure illustrates a sharp contrast between the distribution at P15-18 and the one at P27-29 and P60-80. Indeed, in the P15-18 group ( $n = 57$ ) most neurons were broadly tuned: 33.3% had axial RFs, 43.9% had hemifield RFs and 22.8% had omnidirectional RFs. Meanwhile, in the P21-24 ( $n = 89$ ) more than half of the neurons were tuned around a contralateral OP: 52.8% had axial RFs, 30.3% had hemifield RFs and 16.9% had omnidirectional RFs. Moreover, as the recording sessions were advanced at P27-29 ( $n = 78$ ), a majority of neurons revealed to be tuned around a contralateral OP: 70.5% had axial RFs, 21.8% had hemifield RFs and 7.7% had omnidirectional RFs. Finally, very similarly to the P27-29 group, most neurons in the P60-80 group ( $n = 74$ ) had axial RFs (71.6%), while 25.7% had hemifield RFs and only 2.7% had omnidirectional RFs. These inter-groups differences are also illustrated in Figure 1, where most auditory neurons mapped at P15 are either omnidirectional or hemifield, while the one mapped at P27 are all axials.

---

---

 Insert figure 2
 

---

Age related changes in RFs' spatial extensiveness were also evaluated by comparing the neurons' PSI ( $n = 262$ , which excluded the 36 omnidirectional and the 11 bilobed RFs). An ANOVA revealed a main effect of age on PSI ( $F = 5.209$ ,  $p \leq 0.01$ ). The mean PSIs were  $94.9^\circ$  ( $\sigma = 33.3^\circ$ ) in the P15-18 group ( $n = 44$ ),  $81.9^\circ$  ( $\sigma = 38.2^\circ$ ) in the P21-24 group ( $n = 74$ ),  $71.5^\circ$  ( $\sigma = 32.6^\circ$ ) in the P27-29 group ( $n = 72$ ), and finally  $72.4^\circ$  ( $\sigma = 34.4^\circ$ ) in the P60-80 group ( $n = 72$ ). The Hochberg post-hoc tests showed significant differences between PSIs in the P15-18 group and in the P27-29 group ( $p \leq 0.01$ ) as well as between the P15-18 group and the P60-80 group ( $p \leq 0.01$ ). These inter group differences are illustrated in Figure 3, where most neurons in the P15-18 group have broader RFs than the one found in the P27-29 and P60-80 groups. Though most neurons' RF classified in the axial category had PSI around  $70^\circ$ , some of them had PSI under  $40^\circ$ . Neuron 075 (figure 4B) is an example of a very narrow RF, sensitive to very few positions around  $-75^\circ$  (PSI =  $35^\circ$ ). These sharp spatially restricted RFs were rarely encountered and were only found in the 3 older groups ( $n = 0$  in the P15-17 group;  $n = 8$  in the P21-24;  $n = 9$  in the P27-29 and  $n = 9$  in the P60-80 group).

---

 Insert figure 3
 

---

The apparent neurons' ( $n = 262$ ) changes observed between groups also included a small shift of sensitivity towards more posterior contralateral hemispace. Figure 4 illustrates the distribution of the neurons' OP found at each azimuthal position. As shown in this figure, each group had a great number of neurons with similar OPs. For example, most neurons recorded in the P60-80 group had their OP around  $-90^\circ$  or at

neighbouring positions ( $-75^\circ$  and  $-105^\circ$ ), while almost no one responded preferentially around midlines (no OP at  $-15^\circ$  or at  $-135^\circ$ ). In addition, results show significantly different distributions of OP between the P15-18 group and the P60-80 group ( $\chi^2(6) = 20.84, p < 0.01$ ). Thus, neurons recorded in the P15-18 group responded better to sound presented in contralateral anterior space, whereas, neurons recorded in the three older groups responded most robustly around  $-90^\circ$ . As shown in Figure 4, many neurons (46%) of the P15-18 group had their OP between  $-61^\circ$  and  $-75^\circ$ , while only 20% of them had their OP between  $-76^\circ$  and  $-90^\circ$  ( $n = 44$ ). Meanwhile, in the P21-24 group, 24% of neurons had an OP between  $-61^\circ$  and  $-75^\circ$  and 34% of neurons had an OP between  $-76^\circ$  and  $-90^\circ$  ( $n = 74$ ). In the P27-29 group, 25% of neurons had an OP between  $-61^\circ$  and  $-75^\circ$  and 36% of neurons had an OP between  $-76^\circ$  and  $-90^\circ$  ( $n = 72$ ). Finally, in the P60-80 group, 24% of neurons had an OP between  $-61^\circ$  and  $-75^\circ$ , while the majority of them (56%) had an OP between  $-76^\circ$  and  $-90^\circ$  ( $n = 72$ ).

---

Insert figure 4

---

Differences between FSLs of infants and older animals were also estimated. Figure 5 shows the FSLs of neuron 075 (Figure 5.B.) and neuron 301 (Figure 6.D.) at every azimuthal position defining their RF (Figure 5.A.C.). Analyses were performed at the neurons' OP, since the FSL become shorter and more stable as the response rate increases. In the present study, the mean FSL was estimated as 26.0 ms ( $\sigma = 5.8$  ms) in the P15-18 group ( $n = 44$ ), 26.6 ms ( $\sigma = 6.9$  ms) in the P21-24 group ( $n = 74$ ), 22.1 ms ( $\sigma = 4.4$  ms) in the P27-29 group ( $n = 72$ ) and finally, 20.1 ms ( $\sigma = 5.3$  ms) in the P60-80 group ( $n = 72$ ). An ANOVA revealed a main effect of age on FSLs ( $F = 19.85, p \leq$

0.001). Hochberg post-hoc test showed significant contrast between the P15-18 group and the P60-80 group ( $p \leq 0.01$ ), between the P21-24 group and the P60-80 group ( $p \leq 0.01$ ), between the P15-18 group and the P27-29 group ( $p \leq 0.01$ ), and finally between the P21-24 group and the P27-29 group ( $p \leq 0.01$ ). There were no significant differences between either the P27-29 and P60-80 groups or between the P15-18 and P21-24 groups.

---

Insert figure 5

---

#### *Topographic organization*

The presence of a topographic organization in the deep layers of the SC was estimated in each group of age by correlating the neuron's OP with the rostro-caudal position from bregma (mm). As shown in the figure 6.A, the neurons recorded in the P15-18 group ( $n = 47$ ) were not topographically organized to map the auditory space; no significant relationship was found between the neurons' OP and their recording site location ( $r = 0.14$ ;  $p > 0.05$ ). These results are corroborated by number of studies showing that the topographic map representing the auditory space requires time before emerging (see introduction). In addition, Figure 6.B. shows that the neurons recorded in the P21-24 group ( $n = 74$ ) were not topographically organized either ( $r = 0.11$ ;  $p > 0.05$ ). On the other hand, figure 6.C. illustrates that in the P27-29 group, neurons recorded in the rostral part of the SC were more sensitive to auditory stimulation presented in the contralateral anterior space, whereas the neurons recorded in the caudal part responded more robustly to stimuli presented at  $-90^\circ$  ( $n = 72$ ) ( $r = 0.51$ ;  $p \leq 0.01$ ). Finally, in accordance with Gease and Johnen (2000), figure 6.D. shows that neurons in the adult rat ( $n = 72$ ) were topographically organized to map the auditory space ( $r = 0.57$ ;  $p \leq$

0.01). Age related differences in topographic organization are also elegantly illustrated in figure 3, where neurons recorded at P15 are not topographically organized, while those recorded at P27 show a progressive OPs shift with respect to the recording site positions.

---

Insert figure 6

---

## DISCUSSION

The present study demonstrates that SC auditory neurons go through multiple changes during early development (P18-21, P18-27 and P15-60). The RFs modifications include, first, a small shift of sensitivity towards more posterior contralateral hemispace after P15-18, and second, a refining of positional receptive fields tuning between P18 and P27. The data also revealed a diminution in neurons' FSL between P24 and P60 as well as a diminution in spontaneous activity between P18 and P60. Finally the results show the establishment of the auditory space map at P27.

### *Organization in the adult rat*

The results indicate that most auditory neurons recorded in the P60-80 group had spatial RFs defined to few positions around a contralateral OP located between  $-75^\circ$  and  $-90^\circ$  ( $PSI \leq 90^\circ$ ). These findings are in accordance with several studies reporting spatially tuned RFs in the optic tectum of the barn owl (Knudsen & Konishi, 1978), in the SC of the guinea pig (Palmer & King, 1982), the cat (Middlebrooks & Knudsen, 1984), the ferret (King & Hutchings, 1987), and the Sprague-Dawley rat (Gaese & Johnen, 2000). In addition, data collected in adult rats revealed a topographic organization where neurons recorded in rostral sites responded vigorously to noise bursts presented in front of the animal, whereas neurons recorded in caudal sites responded most to noise bursts located around  $-90^\circ$  ( $r = 0.57$ ). This organization is similar to the one observed in the Sprague-Dawley rat (Gaese & Johnen, 2000), but is more scattered than the one found in the ferret (King & Hutchings, 1987), the cat (Middlebrooks & Knudsen, 1984), and the barn owl (Knudsen & Konishi, 1978).

### *Development of RFs spatial properties in the SC*



The auditory RF undergoes several developmental refinements between P15 and P27. Firstly, auditory neurons recorded from P27 are most tuned around a contralateral OP. In the P15-18 group, 76 % of the auditory neurons responded exclusively to contralateral hemispace, whereas in the P27-29 and in the P60-80 groups, almost every auditory neuron did (respectively 92% and 97%). In addition, the RF's width is in average 20° narrower at P27-29 than at P15-18. The refining of these RF's spatial tuning seems governed by the external ear maturation (Mrsic-Flogel *et al.*, 2003) and by visual and auditory experiences (Withington-Wray *et al.*, 1990a; Withington-Wray *et al.*, 1990b). These modifications are probably relying on GABA receptors, which inhibit wide spread monosynaptic synapses and shape the neurons sensitivity in several brain areas; in the somatosensory cortex of the cat (Hicks & Dykes, 1983; Alloway *et al.*, 1989) and the racoon (Tremere *et al.*, 2001, Chowdhury & Rasmusson, 2002), as well as in the motor cortex of the cat (Capaday & Rasmusson, 2003). The decrease of spontaneous activity between P18-60 and the RFs' width narrowing between P15-27 may underlie such mechanisms in the SC since GABAergic inhibition is already known to have long-term effects in the midbrain by maintaining the topographic map in place (Zheng & Knudsen, 2001).

Secondly, the data show that within each group of age, many auditory spatial RFs are overlapping. Moreover, this magnification is shifting toward posterior space between the P18 and P21. Since the SC is an integrative centre where visual, somatosensory and auditory stimulations merge to enhance multisensory responses (Meredith *et al.*, 1986\*), the auditory neurons' OP shift per se could be the consequence of visual calibration over auditory space representation. Indeed, a previous study demonstrated that the auditory map found in the optic tectum of the barn owl adopts the same orientation, position, and

factor of magnification as the visual map (Knudsen, 1982). Since the deep layers of the rat's SC received topographically organized visual inputs from the superficial layers before eye opening (Skaliora *et al.*, 2004), it is tempting to suggest that visual neurons preference for contralateral lateral stimuli (Siminoff *et al.*, 1966) shifted the OP of auditory tuned neurons toward the interaural transverse plane.

#### *Development of the neurons' first spike latency*

Response latencies of the rat's SC neurons are sensitive to sound values and spatial location (Gaese & Johnen, 2002). Previous developmental studies revealed a diminution of response latencies with increasing age in the anteroventral cochlear nucleus of young kittens (Brugge *et al.*, 1978) and in the lateral superior olive of gerbils (Sanes & Rubel, 1988). The results of the present study show that FSL differences between infants and adults are also present in the SC of the rat. This latter finding is especially interesting since FSL is an independent measure from the neurons' total firing rate and is presume to convey information about specific stimuli attributes (Heil, 2004). For example, informations on sound location seem principally carried by FSLs instead of mean spike count in the secondary auditory cortex of the cat (Furukawa & Middlebrooks, 2002). Therefore, the present results show that other neuronal parameters involved in spatial representation also develop after hearing onset, adding to the overall picture, in which neuronal maturation refined RFs' tuning as well as time scale processing.

#### *Development of the topographic organization*

Previous studies have investigated the development of the SC's auditory neurons with wide temporal windows, promoting the idea that the emergence of the topographic map and the RFs' tuning could be a simultaneously occurring phenomenon. However,

the results of this study revealed that it is more likely to be the result of a two step process, in which the emergence of the topographic map (P27-29) is preceded by a period (P15-27) during which we observed age related modifications in the refinement of the RFs properties. Interestingly, RFs tuning seems to develop along with ears maturation, while the establishment of the topographic map coincide with ears and head growth stabilization.

The results of the present study show that the moment of the topographic map emergence is similar in the rat and in the guinea pig (P26-30) (Withington-Wray *et al.*, 1990a). The guinea pig is an animal experiencing vision and audition before birth while the rat's vision and hearing onset is at P12-14. Therefore, the auditory spatial representation in rats appears to be rapidly calibrated within a few days. This emphasizes the importance of ears and head morphology for auditory spatial representation, since they matured at similar age in rats and guinea pigs. These results are therefore consistent with the notion of a critical period during which adequate auditory and visual experiences are sufficient to the emergence of an auditory space representation in the SC.

#### *Functional implications*

The present study shows that the auditory topographic map in the SC of the adult rat is different from other mammals. First, the visual and auditory RFs of the rat are less responsive to frontal contralateral stimuli than are cats (Kadunce *et al.*, 2001), ferrets (King & Hutchings, 1987), and monkeys (Wallace *et al.*, 1996). Moreover, more than half of the neurons had their OP between  $-75^{\circ}$  and  $-90^{\circ}$ , which magnify the representation of a region in space in a fashion unique to this species. These results are

in accordance with behavioral studies, which demonstrated that rats are better performers in sound localization tasks around midline than between anterior or posterior contralateral hemispace (Kavanagh & Kelly, 1986). The large portion of neurons with RFs responsive around  $-90^\circ$  leaves few resources to the representation of the anterior and the posterior space, which may underlie the poor capacity of the rat to differentiate two sounds presented within the same hemispace. Meanwhile, since most neurons' RFs are confined within an hemispace, the performance on the midline task more likely reveals the rat's capacity to discriminate sounds location between hemispaces rather than exact locations in anterior space. The results of the present study reveal that the neural organization mapping the auditory space found at P15-18 is immature and different from the one observed at adulthood. Nevertheless, young rats are able to generate orientation responses towards a sound source at P14 (Kelly *et al.*, 1987). Therefore, broadly tuned populations of neurons seem sufficient for early orienting responses in the rat.

To the light of these results, it is clear that the rat's neural organization is not favourable to accurate sound localization. However, it is useful to avoid maps' misalignment created by eye or ear movements and preserves the neurons' multisensory integration properties. Thus, the auditory RFs in the SC of mammals have larger spatial width than the RFs in the optic tectum of the barn owl, a species unable to generate eye and ear movements. Consequently, the auditory and visual maps of the owl are permanently kept in register, allowing for the sharp refinement of the neurons' RF without compromising the multisensory organization. (Stein & Meredith, 1993).

*Acknowledgements*

This study was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) awarded to J.-P. Guillemot and F. Lepore and by a Canada Research Chair awarded to the latter. The authors are grateful to M.-E. Tremblay for technical assistance and to F. Guillemot for software design.

**ABBREVIATIONS:**

EEG: electroencephalogram

FSL : first spike latency

imp./s: impulse/second

OP: optimal position

PSI: Positional selectivity index

PSTH: post-stimulus time histogram

RF: receptive field

SC: superior colliculus

SPL: sound pressure level

## References

- Alloway, K.D., Rosenthal, P. & Burton, H. (1989) Quantitative measurements of receptive field changes during antagonism of GABAergic transmission in primary somatosensory cortex of cats. *Exp. Brain Res.* **78**, 514-532.
- Brainard, M.S. & Knudsen, E.I. (1998) Sensitive periods for visual calibration of the auditory space map in the barn owl optic tectum. *J. Neurosci.* **18**, 3929-3942.
- Brugge JF, Javel E, & Kitzes LM. (1978) Signs of functional maturation of peripheral auditory system in discharge patterns of neurons in anteroventral cochlear nucleus of kitten. *J Neurophysiol.* **41**, 1557-9.
- Capaday, C. & Rasmusson, D.D. (2003) Expansion of receptive fields in motor cortex by local blockade of GABAA receptors. *Exp. Brain Res.* **153**, 118-122.
- Chowdhury, S.A. & Rasmusson, D.D. (2002) Comparison of receptive field expansion produced by GABA(B) and GABA(A) receptor antagonists in raccoon primary somatosensory cortex. *Exp. Brain Res.* **144**, 114-121.
- Furukawa, S. & Middlebrooks, J.C. (2002) Cortical representation of auditory space: information-bearing features of spike patterns. *J. Neurophysiol.* **87**, 1749-1762.
- Gaese, B.H. & Johnen, A. (2000) Coding for auditory space in the superior colliculus of the rat. *Eur. J. Neurosci.* **12**, 1739-1752.
- Heil, P. (2004) First-spike latency of auditory neurons revisited. *Curr. Opin. Neurobiol.* **14**, 461-467.
- Hicks, T.P. & Dykes, R.W. (1983) Receptive field size for certain neurons in primary somatosensory cortex is determined by GABA-mediated intracortical inhibition. *Exp. Brain Res.* **274**, 160-164.
- Kadunce, D.C., Vaughan, J.W., Wallace, M.T. & Stein, B.E. (2001) The influence of

visual and auditory receptive field organization on multisensory integration in the superior colliculus. *Exp. Brain Res.* **139**, 303-310.

- Kapfer C, Seidl AH, Schweizer H, & Grothe B. (2002) Experience-dependent refinement of inhibitory inputs to auditory coincidence-detector neurons. *Nat Neurosci.* **5**, 187-8.
- Kavanagh, G.L. & Kelly, J.B. (1986) Midline and lateral field sound localization in the albino rat (*Rattus norvegicus*). *Behav. Neurosci.*, **100**, 200-205.
- Kelly, J.B., Judge, P.W. & Fraser, I.H. (1987) Development of the auditory orientation response in the albino rat (*Rattus norvegicus*). *J. Comp. Psychol.* **101**, 60-66.
- King, A.J. (1993) The Wellcome Prize Lecture. A map of auditory space in the mammalian brain: neural computation and development. *Exp Physiol.* **78**, 559-590.
- King, A.J. (1999) Sensory experience and the formation of a computational map of auditory space in the brain. *Bioessays*, **21**, 900-911.
- King, A.J. (2004) The superior colliculus. *Curr Biol.* **14**, R335-338.
- King, A.J. & Hutchings, M.E. (1987) Spatial response properties of acoustically responsive neurons in the superior colliculus of the ferret: a map of auditory space. *J. Neurophysiol.* **57**, 596-624.
- King, A.J., Hutchings, M.E., Moore, D.R. & Blakemore, C. (1988) Developmental plasticity in the visual and auditory representations in the mammalian superior colliculus. *Nature*, **332**, 73-76.
- King, A.J., Schnupp, J.W., Carlile, S., Smith, A.L. & Thompson, I.D. (1996) The development of topographically-aligned maps of visual and auditory space in the



- superior colliculus. *Prog. Brain Res.*, **112**, 335-350.
- King, A.J., Schnupp, J.W. & Thompson, I.D. (1998) Signals from the superficial layers of the superior colliculus enable the development of the auditory space map in the deeper layers. *J. Neurosci.* **18**, 9394-9408.
- Knudsen, E.I. (1982) Auditory and visual maps of space in the optic tectum of the owl. *J. Neurosci.* **2**, 1177-1194.
- Knudsen, E.I., du Lac, S. & Esterly, S.D. (1987) Computational maps in the brain. *Ann. Rev. Neurosci.* **10**, 41-65.
- Knudsen, E.I. & Knudsen, P.F. (1990) Sensitive and critical periods for visual calibration of sound localization by barn owls. *J. Neurosci.* **10**, 222-232.
- Knudsen, E.I. & Konishi, M. (1978) A neural map of auditory space in the owl. *Science*, **200**, 795-797.
- Lomber, S.G., Malhotra, S. & Hall, A.J. (2007) Functional specialization in non-primary auditory cortex of the cat: Areal and laminar contributions to sound localization. *Hear Res.* **229** 31-45
- Meredith, M.A. & Stein, B.E. (1986) Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J. Neurophysiol.* **56**, 640-662.
- Middlebrooks, J.C. & Knudsen, E.I. (1984) A neural code for auditory space in the cat's superior colliculus. *J. Neurosci.* **4**, 2621-2634.
- Mrsic-Flogel TD, Schnupp JW, & King AJ. (2003) Acoustic factors govern developmental sharpening of spatial tuning in the auditory cortex. *Nat Neurosci.* 2003 **6**, 981-8.
- Palmer, A.R. & King, A.J. (1982) The representation of auditory space in the

- mammalian superior colliculus. *Nature*, **299**, 248-249.
- Rietzel H.J., & Friauf E. (1998) Neuron types in the rat lateral superior olive and developmental changes in the complexity of their dendritic arbors. *J Comp Neurol.* **390**, 20-40.
- Sanes DH, & Rubel EW. (1988) The ontogeny of inhibition and excitation in the gerbil lateral superior olive. *J Neurosci.* **8**, 682-700.
- Schnupp, J.W., King, A.J. & Carlile, S. (1998) Altered spectral localization cues disrupt the development of the auditory space map in the superior colliculus of the ferret. *J Neurophysiol*, **79**, 1053-1069.
- Seidl AH, & Grothe B. (2005) Development of sound localization mechanisms in the mongolian gerbil is shaped by early acoustic experience. *J. Neurophysiol.* **94**,1028-36
- Siminoff, R., Schwassmann, H.O. & Kruger, L. (1966) An electrophysiological study of the visual projection to the superior colliculus of the rat. *J. Comp. Neurol.* **127**, 435-444.
- Skaliora, I., Doubell, T.P., Holmes, N.P., Nodal, F.R. & King, A.J. (2004) Functional topography of converging visual and auditory inputs to neurons in the rat superior colliculus. *J. Neurophysiol*, **92**, 2933-2946.
- Stein, B.E. & Meredith, M.A. (1993) *The Merging of the Senses.* (MIT Press, Cambridge, MA).
- Tremere, L., Hicks, T.P. & Rasmusson, D.D. (2001) Expansion of receptive fields in raccoon somatosensory cortex in vivo by GABA(A) receptor antagonism: implications for cortical reorganization. *Exp. Brain Res.* **136**, 447-455.

- Wallace, M.T., Wilkinson, L.K. & Stein, B.E. (1996) Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J. Neurophysiol.* **76**, 1246-1266.
- Withington-Wray, D.J., Binns, K.E., Dhanjal, S.S., Brickley, S.G. & Keating, M.J. (1990a) The Maturation of the Superior Collicular Map of Auditory Space in the Guinea Pig is Disrupted by Developmental Auditory Deprivation. *Eur. J. Neurosci.* **2**, 693-703.
- Withington-Wray, D.J., Binns, K.E. & Keating, M.J. (1990b) The Maturation of the Superior Collicular Map of Auditory Space in the Guinea Pig is Disrupted by Developmental Visual Deprivation. *Eur. J. Neurosci.* **2**, 682-692.
- Withington-Wray, D.J., Binns, K.E. & Keating, M.J. (1990c) The developmental emergence of a map of auditory space in the superior colliculus of the guinea pig. *Brain Res.* **51**, 225-236.
- Withington-Wray, D.J., Binns, K.E. & Keating, M.J. (1990d) A four-day period of bimodality auditory and visual experience is sufficient to permit normal emergence of the map of auditory space in the guinea pig superior colliculus. *Neurosci. Lett.* **116**, 280-286.
- Zheng, W. & Knudsen, E.I. (2001) Gabaergic inhibition antagonizes adaptive adjustment of the owl's auditory space map during the initial phase of plasticity. *J. Neurosci.* **21**, 4356-4365.

## FIGURE LEGENDS

### Figure 1

Polar positional tuning plots of superior colliculus neurons recorded at P15 (n = 11) and P27 (n = 11). Neurons recorded at P15 show broad receptive fields tuning. On the other hand, neurons recorded at P27 have tuned receptive fields around an optimal position, which vary systematically with respect to electrode location within the superior colliculus.

### Figure 2

Distribution of axial, hemifield and omnidirectional receptive fields in the four groups of age. The receptive fields' tuning were defined with broad band noise stimulations at threshold intensity or 5 dB SPL above threshold.

### Figure 3

Distribution of the positional selectivity index of the neurons recorded in four groups of age, when stimulated with a gaussian noise at threshold intensity or 5 dB SPL above threshold.

### Figure 4

Distribution of the neurons' optimal position recorded in four groups of age, when stimulated with a Gaussian noise at threshold intensity or 5 dB SPL above threshold.

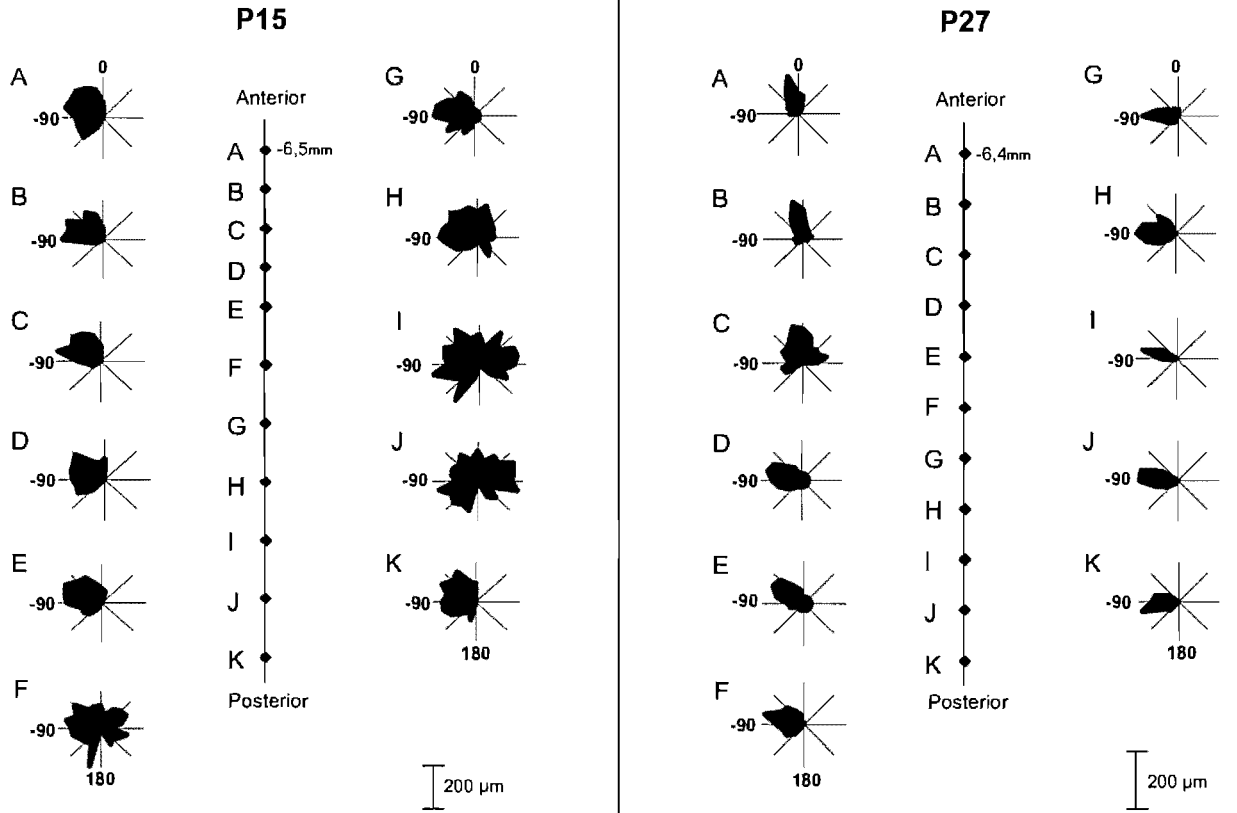
### Figure 5

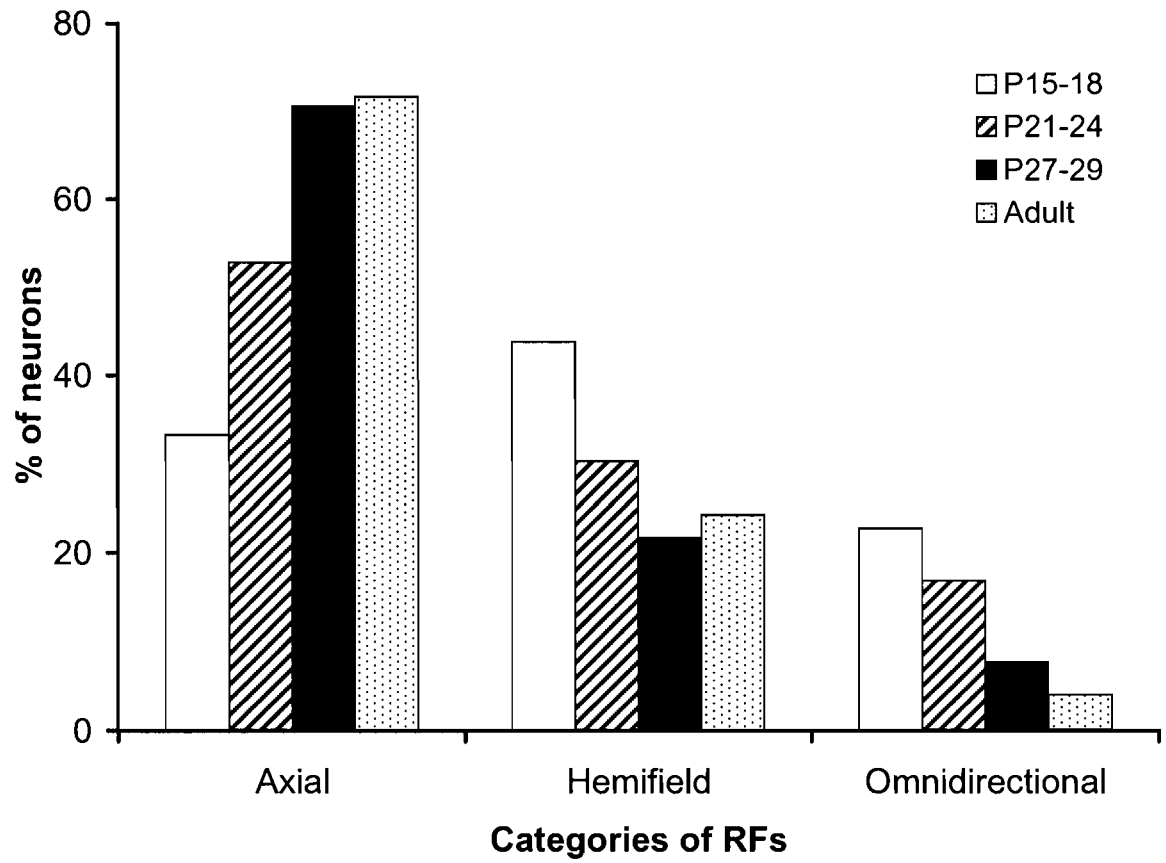
Polar positional tuning (A, C) and first spike latency plots (B, D) of two auditory collicular neurons when stimulated with Gaussian noise bursts at threshold intensity or 5 dB SPL above (neuron 075: 38 dB SPL, neuron 301: 35 dB SPL).

**Figure 6**

Relationship between the optimal position and the recording site position from the bregma (mm), in four groups of age. The receptive fields' tuning were defined with Gaussian noise stimulations at threshold intensity or 5 dB SPL above threshold.

Figure 1



**Figure 2**

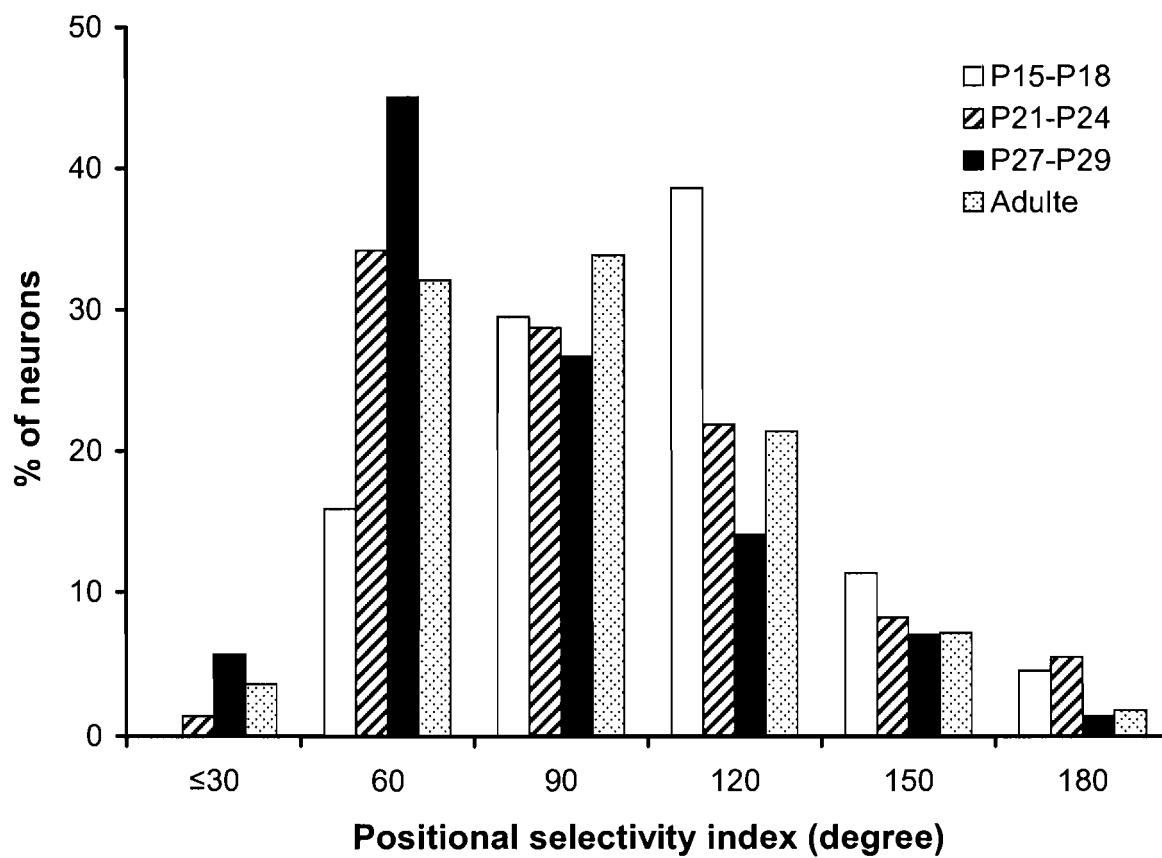
**Figure 3**



Figure 4

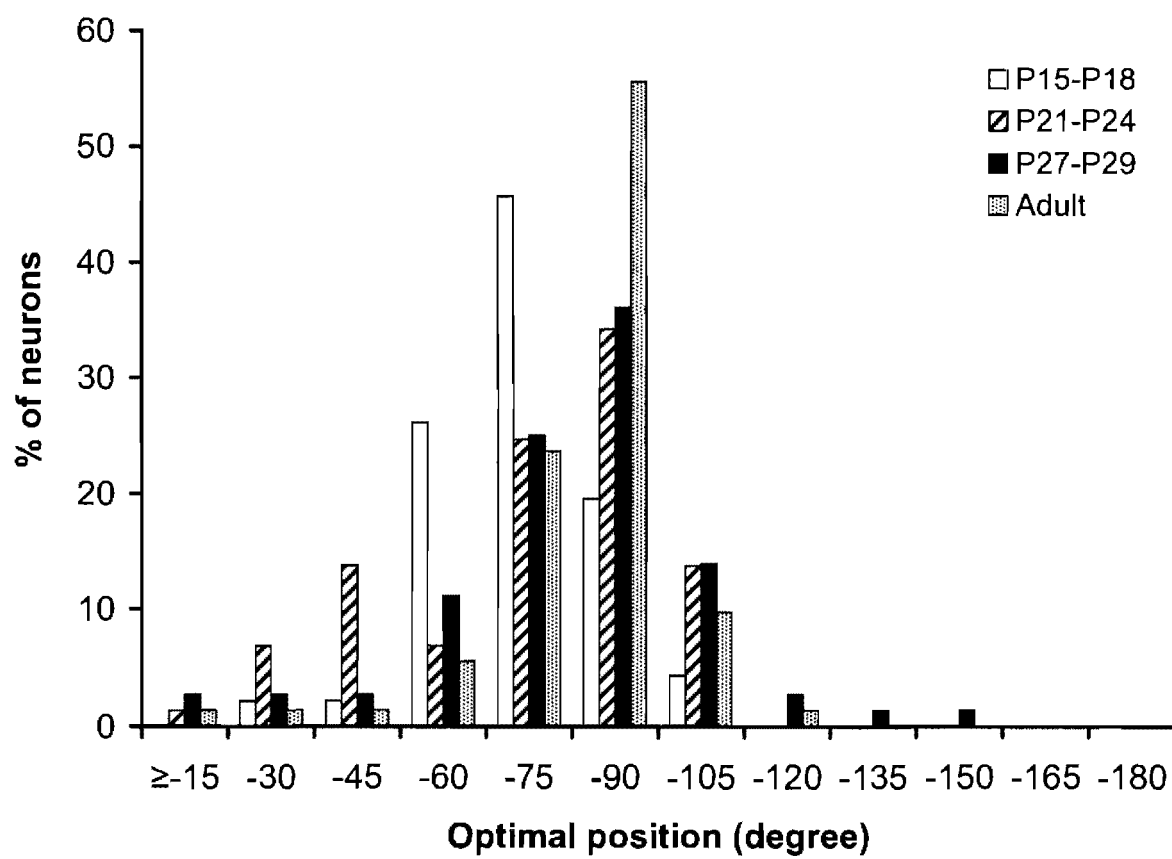


Figure 5

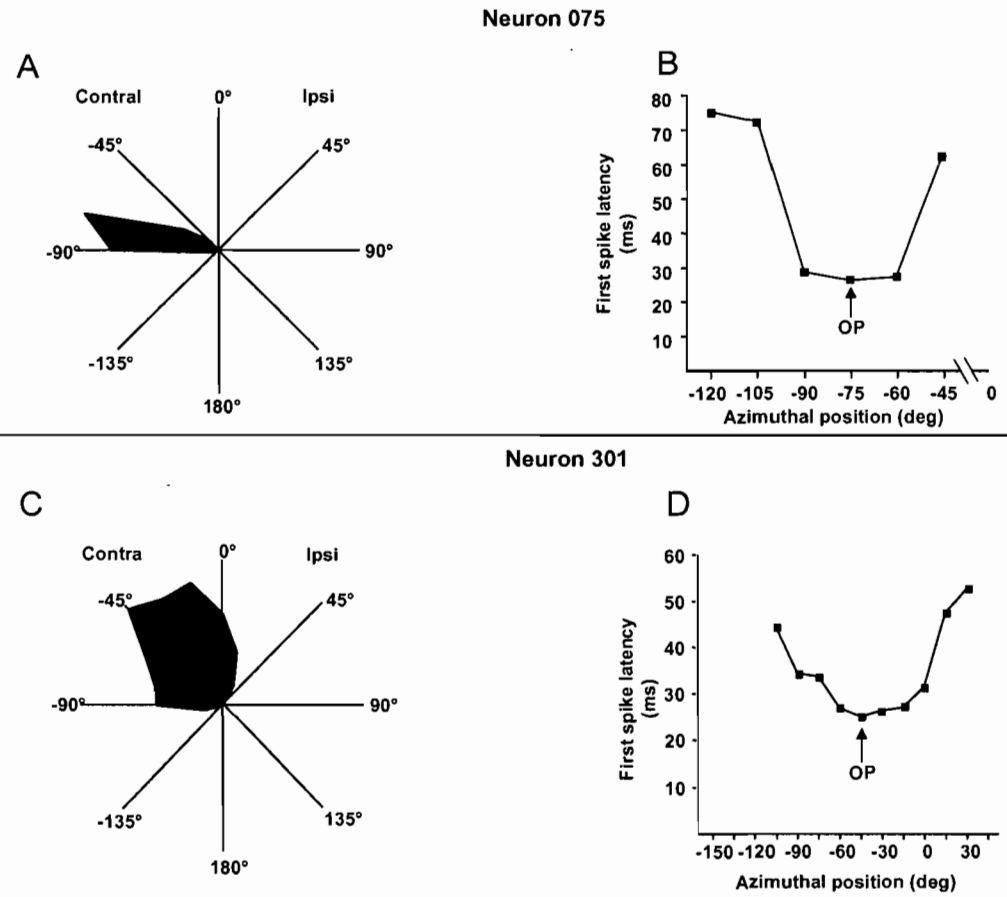
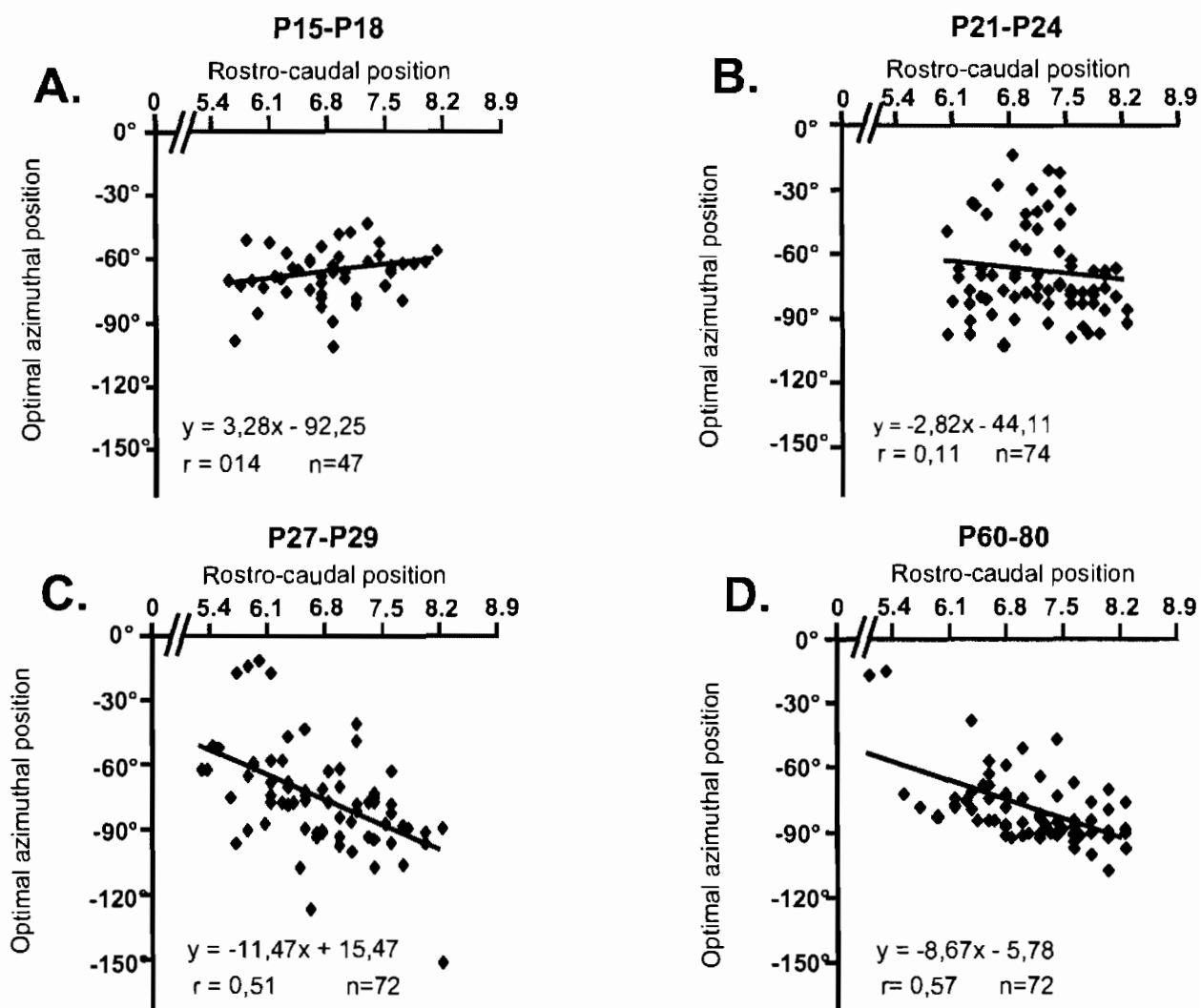


Figure 6



**CHAPITRE 3**  
**DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION**

L'objectif de cette étude est de déterminer le moment de la mise en place de la représentation de l'espace auditif dans les couches profondes du CS du rat. Pour ce faire, des enregistrements unitaires ont été effectués chez des rats âgés de P15-18, P21-24, P27-29 et chez un groupe de rats âgés entre P60 et P80. Les résultats obtenus montrent que les substrats neuronaux des couches profondes des rats âgés à P15-18 vont se développer sur plusieurs fronts préalablement à la mise en place de la représentation de l'espace auditif observée chez l'adulte.

Les résultats de la présente étude montrent également que les CR des neurones auditifs du CS se syntonisent entre P15 et P27; période durant laquelle nous assistons à un rétrécissement de l'étendue spatiale des CR et à un décalage de leur position préférentielle. De plus, nous notons que la mise en place de la carte topographique de l'espace auditif a lieu durant une période postnatale avoisinant P27. Enfin, des analyses complémentaires révèlent la présence d'une diminution de la latence du premier potentiel d'action des neurones auditifs en réponse à un bruit Gaussien ainsi que d'une diminution de l'intensité de l'activité spontanée en absence de stimulation.

### **Organisation des neurones auditifs du CS chez le rat adulte**

Chez le rat adulte, 95% des neurones auditifs enregistrés dans les couches profondes du CS possèdent des CR en azimut, confinés à quelques positions spatialement définies autour d'une position préférentielle dans l'hémi-espace controlatéral. Ces résultats montrent que les neurones du CS du rat possèdent des CR à

l'instar de ceux du chat (Middlebrooks et Knudsen, 1984), du furet (King et Hutchings, 1987) et du cochon d'inde (King et Palmer, 1983). De plus, la présente étude révèle que les neurones colliculaires du rat adulte sont organisés topographiquement pour représenter l'espace auditif. Ainsi, les neurones situés dans la région rostrale répondent préférentiellement aux sons présentés dans l'espace antérieur, alors que les neurones situés dans la région caudale répondent davantage aux sons présentés à  $-90^\circ$ . Cependant, nos résultats quant à la taille des CR diffèrent de ceux obtenus par Gaese et Johnen (2000), qui stipulent que le rat adulte possède des CR plus larges que les autres mammifères (Gaese et Johnen, 2000). Cette différence est probablement liée aux écarts d'intensité (dB NPS) des stimulations auditives présentées. Effectivement, plusieurs études démontrent que les CR définis à l'aide de stimulations de haute intensité ont tendance à avoir une étendue spatiale plus large que ceux stimulés au niveau du seuil d'excitabilité (Middlebrooks et Knudsen, 1984; Gaese et Johnen, 2000). Ainsi, Gaese et Johnen (2000) ont utilisé des stimulations 20 dB NPS au-dessus du seuil car ces intensités reflètent davantage la réalité acoustique perçue en milieu naturel, alors qu'inversement, nous avons préféré utiliser des stimulations de 0 à 5 dB NPS au-dessus du seuil car elles permettent de mieux définir les CR en azimut (Middlebrooks et Knudsen, 1984).

### **Types de réponse auditive**

La présente étude montre que chez le rat adulte, la majorité (79.7%) des neurones auditifs du CS présentent une réponse phasique, alors que 20.3% des neurones présentent une réponse tonique. Ces résultats abondent dans le sens de plusieurs autres

études menées chez le chat (King et Palmer, 1983; Wise et Irvine, 1983), le furet (King et Hutchings, 1987) et le rat (Gaese et Johnen, 2000). De plus, les résultats de cette étude montrent que les proportions des réponses phasiques et toniques restent constantes à travers les différents groupes d'âge. Au niveau fonctionnel, les neurones phasiques permettent la détection de l'apparition d'un stimulus auditif, mais sont insensibles à la durée de la stimulation auditive. La prépondérance de neurones phasiques obtenus dans l'ensemble de nos groupes d'âge suggère donc que les neurones auditifs du CS sont davantage impliqués dans la détection de signaux sonores que dans leur analyse spectro-temporelle.

### **Champs récepteurs auditifs**

Dans cette étude, les neurones auditifs répondant uniquement aux sons présentés dans l'hémi-espace controlatéral ont été classés en fonction de leur étendue spatiale. Les CR ayant un index de sélectivité à la position inférieur ou égal à  $90^\circ$  ont été définis comme axiaux, alors que ceux excédant  $90^\circ$  ont été définis comme hémichamps. De plus, les neurones répondant aux stimuli auditifs peu importe la position de la source sonore en azimut ont été classés dans une tierce catégorie dite omnidirectionnelle.

Les neurones auditifs trouvés chez les jeunes rats du groupe P15-18 sont majoritairement omnidirectionnels (22.8%) et hémichamps (43.9%). Ces résultats concordent avec ceux obtenus chez le cochon d'inde (Withington-Wray, 1990c), le furet (King *et al.*, 1996) et le hibou (Brainard et Knudsen, 1998), qui montrent que les CR auditifs des couches profondes du CS du nouveau-né sont larges et souvent sans position préférentielle. À l'inverse, les rats du groupe P27-29 et les rats adultes du

groupe P60-80 possèdent majoritairement des CR de type axial (respectivement 70.5% et 71.6%). Par ailleurs, le groupe P21-24 semble être une période de transition entre les groupes P15-18 et P27-29, où 52.8% des neurones auditifs sont de type axial, 30% sont hémichamps et 17.2% sont omnidirectionnels. Le changement progressif observé entre les distributions de CR suggère que les neurones auditifs du CS se syntonisent durant une période entre P15 et P27. Ce phénomène est une étape importante dans l'organisation neuronale des couches profondes du CS, car la syntonisation des CR auditifs est une première étape à la mise en place de la carte topographique (Knudsen *et al.*, 1987) en plus d'être un important prédicteur de l'habileté des neurones à intégrer l'information polysensorielle (Wallace et Stein, 1997).

D'autre part, cette étude montre que plus de la moitié des neurones (56%) du CS du rat adulte ont une position préférentielle située entre  $-75^{\circ}$  et  $-90^{\circ}$ . Cette particularité pourrait être le résultat d'une mise en registre des cartes visuelle et auditive, puisque des études antérieures démontrent que la vision influence la représentation de l'espace auditif dans les couches profondes du CS (King *et al.*, 1988; Withington-Wray *et al.*, 1990a; King 1999). En ce sens, la présente étude met en évidence un décalage de la position préférentielle des neurones auditifs : les neurones du groupe P15-18 sont davantage sensibles aux sons présentés dans l'espace antérieur, alors que les neurones des groupes P21-24, P27-29 et P80-90 répondent davantage aux bruits présentés à  $-90^{\circ}$ . Il est donc vraisemblable que les neurones des couches superficielles, qui répondent préférentiellement aux stimuli visuels latéraux (Siminoff *et al.*, 1966), génèrent un remaniement de la carte auditive pour que les réalités sensorielles soient congruentes.



### **Organisation topographique de l'espace auditif**

Les résultats de la présente étude montrent que les CR spatiaux des ratons du groupe P15-18 ne sont pas organisés topographiquement. Ces résultats corroborent les études réalisées chez le cochon d'inde (Withington-Wray *et al.*, 1990c), le chat (Wallace et Stein, 1997), le furet (King *et al.*, 1996) et le hibou (Brainard et Knudsen, 1998), qui montrent l'absence d'organisation topographique représentant l'espace auditif dans les couches profondes du CS de l'animal nouveau né.

L'émergence de l'organisation topographique de l'espace auditif débute au cours d'une période critique pendant laquelle l'expérience sensorielle est nécessaire (Withington-Wray *et al.*, 1990a; Withington-Wray *et al.*, 1990b; Brainard et Knudsen, 1998; King, 1999). Par ailleurs, le déclenchement de cette période critique semble coïncider avec la stabilisation du développement de la tête et des oreilles (King et Carlile, 1995). Ce délai permet d'éviter un remaniement constant de la représentation spatiale auditive qui se développe à partir des interactions entre les sons et la tête. Les résultats de la présente étude montrent que les neurones auditifs du groupe P21-24 ne forment pas de représentation spatiale topographique, alors qu'au contraire, les CR des neurones auditifs du groupe P27-29 forment une carte topographique similaire à celle observée chez le rat adulte. Il semble donc qu'à l'instar du cochon d'inde, une période de quatre jours (P26-30) est suffisante à la mise en place d'une représentation topographique de l'espace auditif (Withington-Wray *et al.*, 1990d) chez le rat âgé entre P24 et P27.

La représentation de l'espace auditif observée dans les couches profondes du CS du rat adulte s'avère être moins bien définie que celle observée chez le hibou (Knudsen et Konishi, 1978), le chat (Middlebrooks et Knudsen, 1984) et le furet (King et Hutchings, 1987). La surreprésentation de l'espace auditif controlatéral comprise entre  $-75^\circ$  et  $-90^\circ$  appauvrit la relation entre la position du neurone le long de l'axe antéro-postérieur du CS et la position spatiale préférentielle des CR. Une telle magnification de cette région de l'espace auditif ne semble pas être présente chez les autres mammifères (Palmer et King, 1982; King et Palmer, 1983; Middlebrooks et Knudsen, 1984; King et Hutchings, 1987). Ainsi, chez le chat, la représentation de l'espace auditif est principalement dévolue à la partie frontale et coïncide avec le champ visuel de l'animal. Les CR des neurones auditifs situés dans la partie antérieure sont de type axial et leurs positions préférentielles décalent graduellement de  $0^\circ$  vers  $-45^\circ$  au fur et à mesure que le site d'enregistrement se déplace médialement, alors que les neurones situés dans la région postérieure sont surtout de type hémichamp (Middlebrooks et Knudsen, 1984).

### **Latence du premier potentiel d'action**

Chez le rat adulte, la latence du premier potentiel d'action des neurones auditifs des couches profondes du CS est en moyenne de 20.1 ms. Ces résultats sont similaires aux latences observées chez le chat adulte, qui sont en moyenne de 19 ms. (Meredith *et al.*, 1987). Les résultats de la présente étude montrent que la latence du premier potentiel d'action diminue progressivement entre rats des groupes P15-18 et P60-80. Il semble peu probable que ces diminutions de latences soient un phénomène fonctionnel ayant pour but de calibrer les afférences polymodales, puisque les interactions

multisensorielles sont possibles à travers une large fenêtre temporelle où la synchronie des latences n'augmente pas nécessairement la réponse neuronale (Meredith *et al.*, 1987). Cette diminution est probablement attribuable au développement du système nerveux central du rat. Ainsi, des études développementales menées chez la poule et chez le chat révèlent que la myélinisation et le développement des noeuds de Ranvier se produisent au cours d'une période postnatale s'étendant entre 0 et 6 mois (Saxod et Bouvet, 1992; Sward *et al.*, 1996).

### **Taux de réponse spontané des neurones auditifs**

La présente étude montre une différence significative entre le taux de réponse spontané des neurones enregistrés chez les ratons des groupes P15-18 et P60-80. Cette diminution du taux de réponse spontané s'avère être probablement le résultat d'inhibition GABA. En effet, les récepteurs GABA sont reconnus pour jouer un rôle dans l'inhibition de l'étendue spatiale des CR formant la carte topographique visuelle des couches superficielles du CS (Skaliora *et al.*, 2004). Les effets du GABA sur le rétrécissement de l'étendue spatiale des CR sont également connus dans le cortex somatosensoriel du chat (Hicks et Dykes, 1983) et du raton laveur (Tremere *et al.*, 2001; Chowdhury et Rasmussen, 2002) ainsi qu'au niveau du cortex moteur du chat (Capaday et Rasmussen, 2003). Il est donc plausible qu'un phénomène similaire soit à l'origine des modifications des champs récepteurs auditifs des neurones dans les couches profondes du CS du rat.

### **Conclusion**

Plusieurs neurones auditifs des couches profondes du CS sont sensibles aux

disparités interaurales (Wise et Irvine, 1985). Découlant de cette observation, il serait intéressant d'étudier le développement de la sensibilité des neurones du CS aux indices auditifs permettant la localisation sonore chez le rat. Ainsi, une telle expérimentation permettra de déterminer si la sensibilité de ces neurones se développent parallèlement aux CR spatiaux formant la représentation de l'espace auditif. Bien que Wise et Irvine (1985) suggèrent que ces indices soient à l'origine de la carte topographique auditive, les travaux de Potash et Kelly (1980) montrent que le rat procède au traitement des indices binauraux dès P14, âge auquel il est capable de manifester un comportement d'orientation vers une source sonore. Il est ainsi possible que les neurones du CS soient sensibles au DII dès la naissance mais que l'organisation topographique de ces neurones se développe durant la période critique au cours de laquelle est mise en place la représentation topographique de l'espace auditif. Selon cette hypothèse, les neurones auditifs du CS du raton montreront des interactions binaurales dès P15-18. Par contre, ces neurones seront essentiellement de type EO, ne montrant aucune interaction inhibitrice (EO/I) ou excitatrice (EO/F) lors de la stimulation dichotique. Inversement, les neurones enregistrés dès P27-29 seront plutôt du type EO/I et EO/F à l'image des neurones observés chez le rat adulte (Kelly *et al.*, 1998).

## **RÉFÉRENCES**

- Arnault, P. et Roger, M. (1990). Ventral temporal cortex in the rat: connections of secondary auditory areas Te2 and Te3. *J. Comp. Neurol.* 302, 110-123.
- Beckstead, R.M. et Frankfurter, A. (1983). A direct projection from the retina to the intermediate gray layer of the superior colliculus demonstrated by anterograde transport of horseradish peroxidase in monkey, cat and rat. *Exp. Brain Res.* 52, 261-268.
- Brainard, M.S. et Knudsen, E.I. (1998) Sensitive periods for visual calibration of the auditory space map in the barn owl optic tectum. *J Neurosci*, 18, 3929-3942.
- Brugge, J.F., Anderson, D.J. et Aitkin, L.M. (1970). Responses of neurons in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus of cat to binaural tonal stimulation. *J. Neurophysiol.* 33, 441-458.
- Brugge JF, Javel E, & Kitzes LM. (1978) Signs of functional maturation of peripheral auditory system in discharge patterns of neurons in anteroventral cochlear nucleus of kitten. *J Neurophysiol.* 41, 1557-9.
- Cadusseau, J. et Roger, M. (1985). Afferent projections to the superior colliculus in the rat, with special attention to the deep layers. *J. Hirnforsch.* 26, 667-681.
- Carrasco, M. M., Razak, K. A., & Pallas S. L. (2005). Visual experience is necessary for maintenance but not development of receptive fields in the superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 94, (3), 1962-1970.
- Clements, M. et Kelly, J.B. (1978) Directional responses by kittens to an auditory stimulus. *Developmental psychobiology*, 11, 505-511.
- Davis, K.A., Ramachandran, R. et May, B.J. (2003). Auditory processing of spectral cues for sound localization in the inferior colliculus. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.*

4, 148-163.

Druga, R. et Syka, J. (1984). Projections from auditory structures to the superior colliculus in the rat. *Neurosci. Lett.* 45, 247-252.

Edwards, S.B., Ginsburgh, C.L., Henkel, C.K. et Stein, B.E. (1979). Sources of subcortical projections to the superior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 184, 309-329.

Ehret, G. (1997). The auditory cortex. *J. Comp. Physiol.* 181, 547-557.

Fujiki, N., Riederer, K., Jousmäki, V., Mäkelä, J. et Hari, R. (2002). Human cortical representation of virtual auditory space: differences between sound azimuth and elevation. *Eur. J. Neurosci.* 16, 2207-2213.

Gaese, B.H. et Johnen, A. (2000). Coding for auditory space in the superior colliculus of the rat. *Eur. J. Neurosci.* 12, 1739-1752.

Garcia Del Cano, G., Uria, I., Gerrikagoitia, I. et Martinez-Millan, L. (2004). Connection from the dorsal column nuclei to the superior colliculus in the rat: topographical organization and somatotopic specific plasticity in response to neonatal enucleation. *J. Comp. Neurol.* 468, 410-424.

Goldberg, J.M., et Brown, P.B. (1969). Response of binaural neurons of dog superior olivary complex to dichotic tonal stimuli: some physiological mechanisms of sound localization. *Journal of Neurophysiology*, 32, (4), 613-636.

Glendenning, K.K., Brunso-Bechtold, J.K., Thompson, G.C. et Masterton, R.B. (1981). Ascending auditory afferents to the nuclei of the lateral lemniscus. *J. Comp. Neurol.* 197, 673-703.

- Guitton, D., Crommelinck, M. et Roucoux, A. (1980) Stimulation of the superior colliculus in the alert cat. I. Eye movements and neck EMG activity evoked when the head is restrained. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung*, 39, 63-73.
- Hall, W.C. et Lee, P. (1997). Interlaminar connections of the superior colliculus in the tree shrew. III: The optic layer. *Vis. Neurosci.* 14, 647-661.
- Haxby, J.V., Grady, C.L., Horwitz, B., Ungerleider, L.G., Mishkin, M., Carson, R.E., Herscovitch, P., Schapiro, M.B. et Rapoport, S.I. (1991) Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88, 1621-1625.
- Helfert, R.H., Snead, C.R. et Altschuler, R.A. (1991). The ascending auditory pathways. Dans De Altschuler, R.A., Bobbin, R.P., Hoffman, D.W., Clopton, B.M. *Neurobiology of Hearing: The Auditory System*. Raven Press, New York.
- Hirsch, J.A., Chan, J.C. et Yin, T.C. (1985). Responses of neurons in the cat's superior colliculus to acoustic stimuli. I. Monaural and binaural response properties. *J. Neurophysiol.* 53, 726-745.
- Huerta, M.F., Frankfurter, A. et Harting, J.K. (1983). Studies of the principal sensory and spinal trigeminal nuclei of the rat: projections to the superior colliculus, inferior olive, and cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 220, 147-167.
- Irvine, D.R.F. (1992). Physiology of the auditory brainstem dans *The Mammalian auditory pathway : neurophysiology*, Arthur N. Popper, Richard R. Fay, editors.
- Irvine, D.R., Park, V.N. et McCormick, L. (2001). Mechanisms underlying the sensitivity of neurons in the lateral superior olive to interaural intensity



differences. *J. Neurophysiol.* 86, 2647-2666.

Itaya, S. K., et Molotchnikoff, S. (1990). First appearance of flash-evoked potentials in the neonatal rat superior colliculus. *Neuroscience research communication*, 7, 75-82.

Joris, P.X. et Yin, T.C. (1995). Envelope coding in the lateral superior olive. I. Sensitivity to interaural time differences. *J. Neurophysiol.* 73, 1043-1062.

Kelly, J.B. (1980). Effects of auditory cortical lesions on sound localization by the rat. *J. Neurophysiol.* 44, 1161-1174.

Kelly, J.B., Buckthought, A.D. et Kidd, S.A., 1998. Monaural and binaural response properties of single neurons in the rat's dorsal nucleus of the lateral lemniscus. *Hear. Res.* 122, 25-40.

Keuroghlian, A.S. et Knudsen, E.I. (2007) Adaptive auditory plasticity in developing and adult animals. *Progress in neurobiology*, 82, 109-121.

King, A.J. (1999). Sensory experience and the formation of a computational map of auditory space in the brain. *Bioessays* 21, 900-911.

King, A.J. (2004). The superior colliculus. *Curr. Biol.* 14, 335-338.

King, A.J. et Carlile, S. (1995) Neural coding for auditory space. *The Cognitive Neurosciences*, 279-293.

King, A.J. et Hutchings, M.E. (1987) Spatial response properties of acoustically responsive neurons in the superior colliculus of the ferret: a map of auditory space. *Journal of neurophysiology*, 57, 596-624.

King, A.J., Hutchings, M.E., Moore, D.R. et Blakemore, C. (1988) Developmental

plasticity in the visual and auditory representations in the mammalian superior colliculus. *Nature*, 332, 73-76.

King, A.J., Jiang, Z.D. et Moore, D.R. (1998). Auditory brainstem projections to the ferret superior colliculus: anatomical contribution to the neural coding of sound azimuth. *J. Comp. Neurol.* 390, 342-365.

King, A.J. et Palmer, A.R. (1983). Cells responsive to free-field auditory stimuli in guinea-pig superior colliculus: distribution and responses properties. *J. Physiol.* 342, 361-381.

King, A.J., Schnupp, J.W., Carlile, S., Smith, A.L. et Thompson, I.D. (1996) The development of topographically-aligned maps of visual and auditory space in the superior colliculus. *Progress in brain research*, 112, 335-350.

King, A. J., Schnupp, J. W. H., et Thompson, I. D. (1998). Signals from the Superficial Layers of the Superior Colliculus Enable the Development of the Auditory Space Map in the Deeper Layers. *The Journal of Neuroscience*, 18, (22) 9394-9408.

Knudsen, E.I. et Konishi, M. (1978). A neural map of auditory space in the owl. *Science* 200, 795-797.

Knudsen, E.I. et Knudsen, P.F. (1990) Sensitive and critical periods for visual calibration of sound localization by barn owls. *J Neurosci*, 10, 222-232.

Ledoux, J.E., Ruggiero, D.A., Forest, R., Stornetta, R. et Reis, D.J. (1987). Topographic organization of convergent projections to the thalamus from the inferior colliculus and spinal cord in the rat. *J. Comp. Neurol.* 264, 123-146.

Linden, R. et Perry, V.H. (1983). Massive retinotectal projection in rats. *Brain Res.* 272, 145-149.

Malmierca, M.S. (2003). The structure and physiology of the rat auditory system: an

overview. *Int. Rev. Neurobiol.* 56, 147-211.

Malmierca, M.S., Leergaard, T.B., Bajo, V.M., Bjaalie, J.G. et Merchan, M.A. (1998). Anatomic evidence of a three-dimensional mosaic pattern of tonotopic organization in the ventral complex of the lateral lemniscus in cat. *J. Neurosci.* 18, 10603-10618.

McAlpine, D. (2005). Creating a sense of auditory space. *J. Physiol.* 566, 21-28.

Middlebrooks, J.C. et Knudsen, E.I. (1984). A neural code for auditory space in the cat's superior colliculus. *J. Neurosci.* 4, 2621-2634.

Mrsic-Flogel TD, Schnupp JW, & King AJ. (2003) Acoustic factors govern developmental sharpening of spatial tuning in the auditory cortex. *Nat Neurosci.* 2003 6, 981-8.

Moschovakis, A.K. (1996). The superior colliculus and eye movement control. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 811-816.

Potash, M. et Kelly, J. (1980) Development of directional responses to sounds in the rat (*Rattus norvegicus*). *Journal of comparative and physiological psychology*, 94, 864-877.

Rauschecker, J.P. (1999) Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems. *Trends in neurosciences*, 22, 74-80.

Rauschecker, J.P. et Tian, B. (2000) Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 11800-11806.

Roger, M. et Arnault, P. (1989). Anatomical study of the connections of the primary auditory area in the rat. *J. Comp. Neurol.* 287, 339-356.

- Sally, S.L. et Kelly, K.L. (1988). Organization of auditory cortex in the albino rat: sound frequency. *J. Neurophysiol.* 59, 1627-1638.
- Sanes DH, & Rubel EW. (1988) The ontogeny of inhibition and excitation in the gerbil lateral superior olive. *J Neurosci.* 8, 682-700.
- Saxod, R. et Bouvet, J. (1982) Quantitative analysis of growth and myelination of cutaneous nerve fibers in the chick. *Developmental neuroscience*, 5, 143-155.
- Schnupp, J.W., King, A.J. et Carlile, S. (1998) Altered spectral localization cues disrupt the development of the auditory space map in the superior colliculus of the ferret. *Journal of neurophysiology*, 79, 1053-1069.
- Schnupp, J. W. H., King, A. J., Smith, A. L., et Thompson, I. D. (1995). NMDA-Receptor Antagonists Disrupt the Formation of the Auditory Space Map in the Mammalian Superior Colliculus. *The Journal of Neuroscience*, 15, (2), 1516-1531.
- Seidl AH, & Grothe B. (2005) Development of sound localization mechanisms in the mongolian gerbil is shaped by early acoustic experience. *J. Neurophysiol.* 94,1028-36
- Semple, M.N. et Aitkin, L.M. (1979). Representation of sound frequency and laterality by units in central nucleus of cat inferior colliculus. *J. Neurophysiol.* 42, 1626-1639.
- Serizawa, M., McHaffie, J.G., Hoshino, K. et Norita, M. (1994). Corticostriatal and corticotectal projections from visual cortical areas 17, 18 and 18a in the pigmented rat. *Arch. Histol. Cytol.* 57, 493-507.
- Siminoff, R., Schwassmann, H.O. et Kruger, L. (1966). An electrophysiological study of the visual projection to the superior colliculus of the rat. *J. Comp. Neurol.* 127, 435-444.

- Skaliora, I., Doubell, T. P., Holmes, N. P., Nodal, F. R., et King, A. J. (2004). Functional Topography of Converging Visual and Auditory Inputs to Neurons in the Rat Superior Colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 92, 2933-2946.
- Slattery, W.H. et Middlebrooks, J.C. (1994). Monaural sound localization: acute versus chronic unilateral impairment. *Hear. Res.* 75, 38-46.
- Stein, B.E. (1981). Organization of the rodent superior colliculus: some comparisons with other mammals. *Behav. Brain Res.* 3, 175-188.
- Stein, B.E., Clamann, H.P. et Goldberg, S.J. (1980) Superior colliculus: control of eye movements in neonatal kittens. *Science*, 210, 78-80.
- Stein, B.E., Magalhaes-Castro, B. et Kruger, L. (1975) Superior colliculus: visuotopic-somatotopic overlap. *Science*, 189, 224-226.
- Stein, B.E., Magalhaes-Castro, B. et Kruger, L. (1976) Relationship between visual and tactile representations in cat superior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 39, 401-419.
- Stein, B.E. et Meredith, M.A. (1993). *The merging of the senses*. MIT press, Cambridge.
- Sward, C., Berthold, C.H., Nilsson-Remahl, I. et Rydmark, M. (1995) Axonal constriction at Ranvier's node increases during development. *Neuroscience letters*, 190, 159-162.
- Takahashi, G.A. (1989). The neural coding of auditory space. *J. Exp. Biol.* 146, 307-322.
- Ungerleider, L.G. et Haxby, J.V. (1994) 'What' and 'where' in the human brain. *Current opinion in neurobiology*, 4, 157-165.

- Van Boven, R.W., Ingeholm, J.E., Beauchamp, M.S., Bikle, P.C. et Ungerleider, L.G. (2005) Tactile form and location processing in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 12601-12605.
- Vischer, M.W., Bajo, V.M., Zhang, J.S., Calciati, E., Haenggeli, C.A. et Rouiller, E.M. (1997). Single unit activity in the inferior colliculus of the rat elicited by electrical stimulation of the cochlea. *Audiology* 36, 202-227.
- Wallace, M. T., Perrault Jr, T. J., Hairston, W. D., & Stein B. E. (2004). Visual Experience Is Necessary for the Development of Multisensory Integration. *The Journal of Neuroscience*, 24, (43), 9580-9584.
- Wallace, M.T. et Stein, B.E. (1997) Development of multisensory neurons and multisensory integration in cat superior colliculus. *J Neurosci*, 17, 2429-2444.
- Wiesel, T.N. et Hubel, D.H. (1965) Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *Journal of neurophysiology*, 28, 1029-1040.
- Winer, J.A., Sally, S.L., Larue, D.T. et Kelly, J.B. (1999). Origins of medial geniculate body projections to physiologically defined zones of rat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 130, 42-61.
- Wise, S.P. et Jones, E.G. (1977). Somatotopic and columnar organization in the corticotectal projection of the rat somatic sensory cortex. *Brain Res.* 133, 223-235.
- Wise, L. Z., et Irvine, D. R. F. (1985) Topographic organisation of interaural intensity difference sensitivity in deep layers of cat superior colliculus: implications for auditory spatial representation. *Journal of neurophysiology*, 54, 2, 185-211.

- Withington-Wray, D.J., Binns, K.E., Dhanjal, S.S., Brickley, S.G. et Keating, M.J. (1990a) The Maturation of the Superior Collicular Map of Auditory Space in the Guinea Pig is Disrupted by Developmental Auditory Deprivation. *The European journal of neuroscience*, 2, 693-703.
- Withington-Wray, D.J., Binns, K.E. et Keating, M.J. (1990b) The Maturation of the Superior Collicular Map of Auditory Space in the Guinea Pig is Disrupted by Developmental Visual Deprivation. *The European journal of neuroscience*, 2, 682-692.
- Withington-Wray, D.J., Binns, K.E. et Keating, M.J. (1990c) The developmental emergence of a map of auditory space in the superior colliculus of the guinea pig. *Brain research*, 51, 225-236.
- Withington-Wray, D.J., Binns, K.E. et Keating, M.J. (1990d) A four-day period of bimodality auditory and visual experience is sufficient to permit normal emergence of the map of auditory space in the guinea pig superior colliculus. *Neuroscience letters*, 116, 280-286.
- Yin, T.C. et Chan, J.C. (1990). Interaural time sensitivity in medial superior olive of cat. *J. Neurophysiol.* 64, 465-488.
- Zhou, Y., Carney, L.H. et Colburn, H.S. (2005). A model for interaural time difference sensitivity in the medial superior olive: interaction of excitatory and inhibitory synaptic inputs, channel dynamics, and cellular morphology. *J. Neurosci.* 25, 3046-3058.