

Université de Montréal

**Les effets du vieillissement sur les réponses auditives et
audiovisuelles des neurones du collicule supérieur
chez le rat**

par

Margarida Costa

Département des Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de doctorat

en sciences biomédicales

Octobre 2016

© Margarida Costa, 2016

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Les effets du vieillissement sur les réponses auditives et audiovisuelles des
neurones du collicule supérieur chez le rat

présentée par :

Margarida Costa

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Stéphane Molotchnikoff, président-rapporteur

Franco Lepore, directeur de recherche

Jean-Paul Guillemot, codirecteur de recherche

Elvire Vaucher, membre du jury

Denis Boire, examinateur externe

Boutheina Jemel, représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ

Le vieillissement dit "naturel", affecte physiologiquement les structures auditives périphériques; il en va de même du collicule supérieur (CS) lors du traitement des signaux auditifs et visuels. Chez le rat âgé, la sensibilité auditive périphérique diminue et l'extraction des attributs des signaux auditifs est modifiée, et ce, dès les noyaux cochléaires (premiers relais centraux de la voie auditive ascendante). De plus, les propriétés spectrales, temporelles et directionnelles des neurones auditifs du CS sont altérées lors du vieillissement. Ceci se manifeste aussi au niveau de l'organisation topographique de la sensibilité à la direction qui est abolie au sein des couches profondes du CS.

Dans la même optique, l'extraction des attributs des fréquences spatiales concentriques mobiles (en présence ou en absence d'objet sonore modulé en amplitude) est altérée aussi au niveau des neurones audiovisuels du CS lors du vieillissement. En effet, au niveau spatial, chez l'animal âgé, la présence de déficits visuels est particulièrement marquée par une diminution de la sensibilité aux stimuli visuels et audiovisuels mobiles et rapides lors du déplacement de l'organisme dans son environnement.

Compte tenu de l'ampleur des changements qui s'installent avec le vieillissement au niveau des structures périphériques et centrales, inévitablement, les mécanismes nerveux de la plasticité audiovisuelle de bas niveau, i.e. au niveau des neurones du CS, sont perturbés. En outre, chez l'animal âgé, le gain audiovisuel induit par l'activité des neurones du CS ne produit pas d'amélioration notable par rapport à la modalité unisensorielle.

Dans l'ensemble, ces résultats montrent que le vieillissement perturbe l'activité neuronale du CS permettant de détecter les informations sensorielles pertinentes dans un environnement audiovisuel complexe.

Mots-clés : Vieillissement, système auditif périphérique, noyaux cochléaires, collicule supérieur, rat, acuité auditive spectrale et temporelle, audition directionnelle, localisation sonore, flux optique, intégration audiovisuelle.

ABSTRACT

Age-related physiological changes affect the peripheral auditory structures; this also applies to the superior colliculus (SC) auditory and visual processes. In aged rats, the peripheral hearing sensitivity decreases and at more central regions, particularly the first central node, in the ascending auditory projections, auditory processing of sounds is altered. Furthermore, at the level of the SC, spectral, temporal and directional properties of auditory neurons are also altered during aging. In addition, no systematic directional spatial arrangement is encountered among the neurons of aged rats, implying that the topographical organization of the auditory directional map is abolished in the deep layers of the SC.

Moreover, in a condition where SC visual neurons are stimulated with looming concentric sinusoidal gratings (in the presence or in the absence of modulated audio signals), visual deficits in aged animals are particularly marked by a decrease in sensitivity to fast moving visual and audiovisual stimuli during self-motion.

Given the links of age-related changes in the peripheral and in the central structures, inevitably, the mechanisms underlying the neuronal audiovisual plasticity, in the low-level (SC), are somehow disrupted. Specifically, in aged animals, the presence of the auditory stimulus when coupled with the visual signal did not enhance the response activity of the visual neurons. This seems to suggest that the mechanism that may serve to amplify the visual signal under weak or ambiguous and noisy conditions thus improving greater behavioral relevance of detecting rapidly approaching visual and audiovisual moving objects during self-motion is altered with aging.

Overall, these results show that aging disrupts the SC neuronal activity that enables detection of relevant sensory information in a complex audiovisual environment.

Keywords: Aging, peripheral auditory system, cochlear nucleus, superior colliculus, rat, spectral and temporal auditory acuity, directional hearing, sound localisation, looming, audiovisual integration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
ABSTRACT	ii
TABLE DES MATIÈRES	iii
LISTE DES TABLEAUX	v
LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	x
REMERCIEMENTS	xii
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
INTRODUCTION	2
CADRE THÉORIQUE	5
1. ORGANISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE GÉNÉRALE DU SYSTÈME VISUEL ET AUDITIF	5
1.1. Le traitement du stimulus visuel	5
1.1.2. La rétine	6
1.1.3. Les cellules ganglionnaires rétiniennes	7
1.1.4. Voies ascendantes du traitement visuel	9
1.2. Le système auditif	11
1.2.1. Transduction périphérique	11
1.2.2. La voie auditive ascendante	14
1.3. Collicule supérieur	22
1.3.1. Organisation laminaire anatomo-fonctionnelle du collicule supérieur ..	22
1.3.2. Localisation d'une source sonore: sensibilité des neurones du collicule supérieur à la DIT et à la DII	30
1.3.3. Types de champs récepteurs des neurones du collicule supérieur en réponse aux stimuli auditifs	32
1.3.4. Sensibilité et sélectivité spectrale des neurones du collicule supérieur	35
1.3.5. L'intégration multisensorielle au sein du collicule supérieur	38
1.3.6. Rôle de l'expérience visuelle nécessaire à la mise en place de la représentation topographique directionnelle de l'hémi-espace auditif controlatéral.....	42
1.3.7. Rôle de l'expérience auditive nécessaire à la mise en place de la représentation topographique directionnelle de l'hémi-espace auditif controlatéral.....	44
1.4. Effets du vieillissement sur les systèmes auditif et visuel	45
<i>Déficits de traitement du stimulus auditif</i>	46
<i>Déficits de traitement du stimulus visuel</i>	49
<i>Mécanismes à l'origine du vieillissement</i>	51
2. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	55

2.1. L'effet du vieillissement sur le traitement du signal auditif au niveau des systèmes auditifs périphérique et central.....	56
2.2. L'effet du vieillissement sur la sensibilité spectrale et temporelle du signal auditif au niveau du collicule supérieur	59
2.3. L'effet du vieillissement sur l'intégration audiovisuelle au niveau du collicule supérieur	61
ARTICLES	65
ARTICLE 1	66
Effects of aging on peripheral and central auditory processing	66
ARTICLE 2	114
Spectral and temporal auditory processing in the superior colliculus of aged rats.....	114
ARTICLE 3	157
Age-related audiovisual interactions in the superior colliculus	157
DICUSSION GÉNÉRALE	200
DISCUSSION	201
1. Audition directionnelle.....	203
1.1. Fonction auditive périphérique	204
1.2. Entendre dans le tronc cérébral : noyau cochléaire	206
1.3. Implication du collicule supérieur dans la localisation directionnelle	207
1.4. Organisation topographique directionnelle de l'espace auditif au sein du collicule supérieur	212
2. Acuité auditive des neurones du collicule supérieur : aspect spectral et temporel.....	216
3. Intégration audiovisuelle dans le collicule supérieur	225
3.1. Sensibilité des neurones du collicule supérieur au flux optique	226
3.2. Écouter pour mieux voir.....	229
CONCLUSION.....	232
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	235

LISTE DES TABLEAUX

Article 3: Age-related audiovisual interactions in the superior colliculus of the rat

Table 1: Percentage of SC neurons responding to visual and audiovisual stimulation recorded in adult and aged rats.....	193
--	------------

LISTE DES FIGURES

Introduction

Figure 1.1: Organisation et ségrégation du traitement de l'information visuelle issue de la rétine. (Modifié de Vital-Durand et Bullier, 1999). **8**

Figure 1.2: Voies parallèles du traitement de l'information visuelle. (Modifié de Purves et al., 2005). **10**

Figure 1.3: Neurotransmetteurs et neuromodulateurs impliqués dans la transduction du message auditif issue des cellules ciliées de la cochlée vers le système nerveux central. Les cellules ciliées externes (CCE) du système médian sont innervées par les fibres efférentes médianes de ce système via les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique par ce système. Au niveau du système afférent radial, après dépolarisation, les cellules ciliées internes (CCI) libèrent le Glutamate (Glu), neurotransmetteur d'excitation rapide, une fois que celles-ci sont excitées. L'innervation des fibres efférentes latérales font synapse avec les fibres afférentes de ce système et ce rétrocontrôle peut être modulé par plusieurs neurotransmetteurs, tels que l'acétylcholine (ACh), le GABA, la dopamine (DA), les enképhalines (ENK), les dynorphines (Dyn) et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP). (Modifié de Puel, 1995). **13**

Figure 1.4: Schéma des principales voies auditives ascendantes du rat. Basses fréquences: b; hautes fréquences: H; lemnisque latéral: LL. (Modifié de Malmierca, 2003). **15**

Figure 1.5: Exemples d'enregistrements de potentiels évoqués auditifs de latences brèves (< 10 ms) effectués chez le rat lors de la présentation d'un son pur (8 kHz) à deux intensités différentes. **19**

Figure 1.6: Organisation topographique des neurones visuels et auditifs chez le mammifère au sein du collicule supérieur. Les neurones visuels des couches superficielles codent la position du stimulus visuel, alors que la position des neurones auditifs des couches profondes varie selon la position du stimulus auditif présenté dans l'hémi-espace controlatéral. Ainsi, en azimut, l'espace visuel et auditif est représenté le long de l'axe rostro-caudal du collicule supérieur (A vers B). Alors que l'élévation dans l'espace est représentée le long de l'axe médian-latéral (C vers D) du collicule supérieur. (Modifié de Rees, 1996). **28**

Figure 1.7: Représentations polaires typiques des champs récepteurs auditifs directionnels du collicule supérieur du rat. Champ récepteur directionnel de type axial (A), hémichamp (B) et omnidirectionnel (C). La longueur des vecteurs représente le taux de réponse normalisé lors de la stimulation en champ libre d'un neurone auditif. **33**

Figure 1.8: Courbe d'accord intensité-fréquence d'un neurone auditif du collicule supérieur du rat. Ce neurone auditif répond à une fréquence caractéristique de 10.7 kHz lors d'une stimulation à une intensité liminaire de 25,8 dB SPL. L'étendue de la bande- passante spectrale est de 0,95 octaves à 10 dB au-dessus du seuil.36

Figure 1.9: Représentation topographique de l'espace auditif dans le collicule supérieur du cochon d'Inde. A: sujet normal. B: sujet né et élevé à l'obscurité dès la naissance. (Modifié de Withington-Wray et al., 1990b).43

Article 1: Effects of aging on peripheral and central auditory processing in rats

Figure 1: Nissl-stained coronal section from one aged rat showing electrolytic lesion sites of the recording positions through the SC. The upper black arrow indicates the location of a SC neuron responsive only to visual stimuli. The middle black arrow shows the position of an axial auditory neuron recorded in the intermediate layers. Finally, the lower black arrow points out the location of a hemifield auditory neuron recorded in the deep layers of the SC. Scale: 1 mm.106

Figure 2: Average DPOAE amplitude levels and standard deviations as a function of the f_2 frequencies recorded in adult and in aged rats. Averaged values in response to 65 dB SPL stimuli are displayed across all the (A) f_2 frequencies and (B) bands (low: 3.0-6.0 kHz; middle: 6.1-12.0 kHz; high: 12.1-24.0 kHz). Noise floor: NF. Level of significance *** $p \leq 0.001$107

Figure 3: Examples of averaged ABR evoked responses (trials = 1000) from an adult rat (10 months-old) induced by a tone of 8 kHz (duration: 2 ms). At a high level (60 dB SPL) four response peaks labeled I, II, IV and V were present. The ABR level threshold was defined as the lowest tone level at which wave II could be identified. In the present examples, the ABR level threshold (*) was estimated to be 10 dB SPL.108

Figure 4: Average ABR level thresholds and standard deviations of responses to (A) pure tones (3-24 kHz) and clicks recorded in adult and in aged rats. Distribution (B) of the three frequency bands (low: 3.0-6.0 kHz; middle 6.1-14.0 kHz; high: 14.1-24.0 kHz) between the adult and the aged rats. The ABR level threshold was defined as the lowest tone and click level at which wave II could be identified. Empty and filled triangles indicate, respectively, average level thresholds to clicks in adult and in aged rats. Level of significance ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$109

Figure 5: Average level thresholds and standard deviations to Gaussian noise bursts recorded in the SC of adult (n = 52 neurons) and aged (n = 54 neurons) rats. Level of significance ** $p \leq 0.01$110

Figure 6: Normalized polar directional tuning plots of three auditory neurons recorded in the right SC of adult (A) and aged (B and C) rats. The distribution of the three directional RFs types (D) and the directional selectivity index (E) in adult (n = 52 neurons) and in aged (n = 54 neurons) rats. The RFs tunings were defined with Gaussian noise stimulation at 5 and 10 dB SPL above the threshold.....**111**

Figure 7: Percentage of SC auditory neurons in adult (n = 42 neurons) and aged (n = 53 neurons) rats displaying optimal azimuth directions in response to Gaussian noise bursts.....**112**

Figure 8: Optimal direction of auditory neurons relatively to the rostro-caudal recording positions (re: bregma) in the SC of adult (A) and aged (B) rats. * Indicate a significant relationship.....**113**

Article 2: Spectral and temporal auditory processing in the superior colliculus of aged rats

Figure 1: Distribution of the level thresholds range for superior colliculus auditory neurons recorded in adult and in aged rats when stimulated with pure tones (A) and Gaussian noise (B) bursts.....**152**

Figure 2: Scatter plots of level thresholds (A) as a function of their characteristic frequency for superior colliculus auditory neurons recorded in adult (filled circles) and in aged (open circles) rats. Distribution of the characteristic frequencies (B) range for superior colliculus auditory neurons recorded in both groups of rats. (*) Indicate a significant relationship.....**153**

Figure 3: Scatter plots of Q_{10} values as a function of their characteristic frequency for superior colliculus auditory neurons recorded in (A) adult and in (B) aged rats. (*) Indicate a significant relationship.....**154**

Figure 4: Proportion of superior colliculus auditory neurons in adult and in aged rats displaying Q values (A) and spectral bandwidths in octaves (B) at 10 dB SPL above threshold.....**155**

Figure 5: Superior colliculus auditory neuronal minimal gap thresholds at a high stimulus level (80 dB SPL) recorded in (A) adult (n = 44 neurons) and in (B) aged (n = 42 neurons) rats. Horizontal dashed arrows represent the mean MGT (adult: \bar{x} = 24.7, σ : 25.2 ms; aged: \bar{x} = 37.7, σ : 28.9 ms).....**156**

Article 3: Age-related audiovisual interactions in the superior colliculus of the rat

Figure 1: Responses of two visual neurons sensitive to looming CCS gratings recorded in the superior colliculus (SC) of aged rats. The raster plots display the spiking activity of the neurons; each row ($n = 10$) represents a trial and the dots correspond to neuronal responses. Each raster plots and PSTHs (duration: 1 s binwidth: 1 ms) show visual-evoked responses to looming CCS gratings at different spatial frequencies. (A) Responses of a SC visual neuron tuned to spatial frequencies (looming temporal frequency: 4 Hz). The upper panel on the right shows the low-pass spatial frequency tuning profile of a SC visual neuron. (B) Responses of a SC visual neuron responding sluggishly to spatial frequencies (looming temporal frequency: 2 Hz). The raster plots show irreproducible spiking activity responses from trial to trial at a given spatial frequency and unpredictable responses at different spatial frequencies. The spatial frequency profile of this neuron is untuned to looming CCS gratings (bottom panel on the right).....**195**

Figure 2: Percentage of visual neurons in the SC of adult ($n = 66$ neurons) and aged ($n = 69$ neurons) rats tuned to looming CCS gratings displaying low-pass and band-pass spatial tuning response profiles in absence (A) and in presence (B) of SAM white noise. Level of significance **: $p \leq 0.01$ **196**

Figure 3: Pooled response rate of SC visual neurons sensitive to looming CCS spatial frequency recorded in adult ($n = 66$ neurons) and aged ($n = 69$ neurons) rats. Open and filled circles show respectively responses of SC neurons in adult and aged rats. Looming CCS gratings were presented in absence (A) and in presence (B) of SAM white noise. Error bars = SEM.....**197**

Figure 4: Normalized response rate of SC neurons displaying non-interactive (A, E), additive (B), superadditive (C, G) and suppressive (D, H) audiovisual interactions in adult (A-D) and aged (E-H) rats. Filled circles show responses to looming CCS gratings alone. Open circles show responses to looming CCS + SAM white noise. Dashed lines show responses to SAM white noise alone. No additive audiovisual neuron was encountered in the SC of aged rats (F).....**198**

Figure 5: Percentage of visual neurons in the SC of adult ($n = 67$ neurons) and aged ($n = 75$ neurons) rats tuned to looming CCS gratings displaying different audiovisual interactions. Level of significance ***: $p \leq 0.001$. Non-significant: N.S.....**199**

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AES	aire ectosylvienne antérieure
CCE	cellule ciliée externe
CCI	cellule ciliée interne
CS	collicule supérieur
dB	décibels
deg.	degré
deg./s	degré/seconde
DII	différence interaurale d'intensité
DIT	différence interaurale de temps
FC	fréquence caractéristique
GABA	acide γ -aminobutyrique
GABA _A	sous-unité A des récepteurs GABAergiques
GABA _B	sous-unité B des récepteurs GABAergiques
GABA _C	sous-unité C des récepteurs GABAergiques
GAD	acide glutamique décarboxylase
Hz	hertz
NMDA	acide N-méthyl-D-aspartique
EOA	émissions oto-acoustiques
PEA	potentiels évoqués auditifs
rLs	aire suprasylvienne latérale

À mes parents qui m'ont tant donné,

À mon conjoint,

*Jean-Luc Le Bel,
Pour ton infinie patience,
Pour l'équilibre et le bonheur que tu m'apportes chaque jour.*

REMERCIEMENTS

Au terme de ce projet, je tiens à remercier vivement mon directeur de thèse, Dr. Franco Lepore, pour son expertise dans le domaine de la recherche, pour son sens aigu de la mise en place des idées et sa courtoisie. Merci de m'avoir permis de travailler dans un environnement très enrichissant et mémorable.

Je remercie également sans équivoque mon codirecteur, Dr. Jean-Paul Guillemot, qui a été pour moi une véritable source d'inspiration scientifique. Merci Jean-Paul pour avoir cru en mes capacités, pour vos conseils judicieux, pour votre aide précieuse et avant tout pour votre grande disponibilité et votre soutien durant toutes ces années. Mille fois merci, les mots me manquent pour vous exprimer ma gratitude.

Je voudrais aussi remercier toutes les personnes qui m'ont aidé, de près ou de loin durant mon parcours, pour nommer Mathieu Piché, François Prévost, Latifa Lazzouni et Josée Letellier. Un remerciement particulier s'adresse aussi à Maria Van Der Knapp pour sa gentillesse, pour sa disponibilité et ses encouragements. De plus, je tiens à remercier aussi Stéphane Denis pour son aide technique et son amitié.

Je voudrais également adresser mes remerciements à tous les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer cette thèse.

Un remerciement plus particulier s'adresse à mon époux Jean-Luc Le Bel, pour son appui, sa patience et ses encouragements à tout moment face aux multiples revers de la vie de scientifique.

Enfin, je tiens à remercier profondément mes parents pour m'avoir inculqué la curiosité, l'intégrité et avant tout la persévérance qui sans aucun doute m'a permis d'arriver ici aujourd'hui. Simplement, merci à tous.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION

« Ce que je vois et ce que j'entends du monde extérieur, c'est simplement ce que mes sens en extraient pour éclairer ma conduite. »

Henri Bergson (1900)

La capacité d'intégrer les informations provenant des différents sens est une valeur ajoutée qui permet d'améliorer la détection, la localisation et l'identification des stimuli externes. Toutefois, chez l'organisme vieillissant, la capacité perceptive audiovisuelle diminue significativement due aux changements physiologiques au niveau des organes sensoriels périphériques et des structures nerveuses centrales (Mendelson et Wells, 2002; Langrová et al., 2006; Wang et al., 2006; Caspary et al., 2008). En effet, au cours du vieillissement dit «naturel», non pathologique, les capacités des fonctions perceptives lors du traitement de l'information visuelle sont particulièrement altérées surtout si elles impliquent des traitements complexes et/ou de grands réseaux neuronaux. En outre, au niveau spatio-temporel, plusieurs études psychophysiques soulignent chez le sujet âgé, la présence de déficits visuels particulièrement marqués par une diminution de l'acuité visuelle (Weale, 1975) ainsi que par la perte de sensibilité au contraste (Owsley et al., 1981). À cela s'ajoute une perte significative de certaines caractéristiques de la perception visuelle du mouvement, tel que la sensibilité à la direction et à la détection d'une cible dans l'espace (Owsley et al., 1981; Tran et al., 1998). Dans la même optique, chez le rat âgé, Mendelson et Wells (2002) montrent que les neurones visuels corticaux sont significativement moins sensibles à la vitesse du défilement de points lumineux et que les seuils de détection des fréquences temporelles sont plus

bas que ceux des rats adultes. Schmolesky et al. (2000) ainsi que Hua et al. (2006) démontrent respectivement que les neurones visuels des cortex des singes et des chats âgés sont significativement moins sélectifs à la direction de déplacement et à l'orientation des stimuli visuels.

Chez l'humain, le vieillissement provoque aussi des déficits auditifs centraux. Cela se traduit surtout par des difficultés à localiser les sources sonores dans l'espace et à comprendre le message du locuteur, surtout si ce message sonore est émis dans un environnement bruyant. La diminution de la perception auditive est due à des lésions périphériques au niveau de la cochlée impliquant la perte de cellules ciliées externes (CCE) et internes (CCI). Bien que la fonction périphérique ait un rôle indéniable dans la transmission de l'input auditif vers les voies auditives ascendantes et corticales, certaines études montrent que les déficits auditifs, liés au vieillissement, peuvent être dus à une atteinte des structures auditives centrales impliquées particulièrement dans le traitement des caractéristiques directionnelles, spectrales et temporelles des signaux sonores, et ce, autant chez l'humain (Herman et al., 1977; Patterson et al., 1982; Snell, 1997; He et al., 1999) que chez l'animal âgé (Brown, 1984; Ison et al., 1998; Palombi et Caspary, 1996a; Turner et al., 2005; Caspary et al., 2008). Inéluctablement, ces déficits auditifs rencontrés chez l'organisme âgé, au niveau du système nerveux central, diminuent dès lors la capacité de traiter les paramètres spectraux et temporels de sons complexes, tels que la voix chez l'humain (Gordon-Salant et Fitzgibbons, 1993) et les vocalisations chez l'animal (Geisseler et Ehret, 2002).

À cette fin, comme le siège de l'intégration multisensorielle est présente dès le CS et que c'est la seule structure du système nerveux central à posséder une

représentation topographique de l'espace auditif, le but de la présente thèse vise, dans un premier temps, à mettre en évidence chez le rat âgé, les effets du vieillissement sur les mécanismes neuronaux qui président à la représentation de l'espace auditif, à l'intégration des propriétés directionnelles ainsi qu'à l'analyse spectrales et temporelles du signal auditif. Plus spécifiquement, la présente thèse vise à mettre en évidence les effets perturbateurs du vieillissement *per se* sur l'activité neuronale du CS permettant de détecter les informations sensorielles pertinentes dans un environnement audiovisuel complexe.

CADRE THÉORIQUE

L'un des rôles primordiaux des systèmes sensoriels est d'acheminer l'information aux organismes vivants à propos de leur environnement. Afin de percevoir, traiter et localiser l'information auditive et visuelle, les photorécepteurs de la rétine et les cellules ciliées de l'oreille doivent être capables de convertir les stimuli physiques en signaux bio-électriques pouvant être analysés par les neurones du système nerveux central.

1. ORGANISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE GÉNÉRALE DU SYSTÈME VISUEL ET AUDITIF

1.1. Le traitement du stimulus visuel

La perception visuelle nécessite l'intervention de plusieurs zones spécialisées du système nerveux central qui analysent et synthétisent l'information visuelle provenant des récepteurs. Dès les cellules réceptrices le traitement de l'information visuelle est relayé vers les structures sous-corticales ainsi qu'au niveau d'un grand nombre d'aires corticales organisées hiérarchiquement et parallèlement. L'organisation générale du système visuel sera décrite brièvement ci-dessous.

1.1.2. La rétine

Lorsque les photorécepteurs de la rétine captent le signal lumineux, il y a transduction de cette énergie physique en signaux électro-chimiques. Le résultat de ce traitement est acheminé par la suite au différentes structures visuelles centrales via le nerf optique. Au niveau de la rétine on note la présence de deux types d'inter-neurones : les cellules dites horizontales qui relient les photorécepteurs aux cellules bipolaires et les cellules amacrines qui à leur tour relient les cellules bipolaires aux cellules ganglionnaires. Ce sont les axones des cellules ganglionnaires qui forment le nerf optique. À partir de ce stade, l'information visuelle est redistribuée via le chiasma optique à différents noyaux selon qu'elle provienne de la partie droite ou de la partie gauche du champ visuel.

Les photorécepteurs sont de deux types : les cônes (assurent la perception des formes et des couleurs) et les bâtonnets (assurent la vision en lumière scotopique) qui projettent vers les cellules bipolaires de centre ON et de centre OFF. À leur tour, ces dernières projettent vers les cellules ganglionnaires de centre ON et de centre OFF, respectivement. Il est à noter que, chez le rat, presque la totalité (99%) des photorécepteurs rétiniens est de type bâtonnet, sensibles à toutes les longueurs d'onde (Szél et Röhlich, 1992). En présence de stimuli lumineux, les photorécepteurs deviennent hyperpolarisés et cessent ainsi d'inhiber les cellules bipolaires de centre ON et d'activer les cellules bipolaires de centre OFF. En revanche, à la noirceur, les cellules réceptrices sont plutôt dépolarisées et elles inhibent ainsi les cellules bipolaires de centre ON mais activent toutefois les cellules bipolaires de centre OFF.

Au centre de la rétine se situe la macula, et au centre de celle-ci la fovea qui correspond à la zone d'acuité maximale. La fovea, région centrale de la rétine, est caractérisée par une forte densité de photorécepteurs par rapport à la rétine périphérique. Cette forme circulaire qui circonscrit la fovea, caractérise les espèces animales bénéficiant d'un champ visuel frontal, tel que le singe, le chat et l'humain (Stone, 1983a). Cependant, chez le rat, la rétine forme plutôt une bande horizontale sur laquelle repose un plus grand nombre de photorécepteurs. L'origine de cette bande horizontale semble lié au fait que certaines espèces animales, comme le rat, bénéficient plutôt d'un champ visuel panoramique en raison de la position latérale de leurs yeux (Stone, 1983a). Le champ monoculaire varie peu chez les vertébrés, son étendue moyenne est de 170° . Alors que, le champ visuel binoculaire dépend essentiellement de la position des yeux (l'humain : 140° binoculaire sur 200° totaux; chat : 120° binoculaire sur 280° totaux; rat : 76° binoculaire sur 156° totaux) (Heffner et Heffner, 1992).

1.1.3. Les cellules ganglionnaires rétiniennes

Les projections centrales des cellules ganglionnaires rétiniennes sont relayées jusqu'aux structures cérébrales via le noyau géniculé latéral dorsal du thalamus. Chez l'humain comme chez les primates, on distingue morphologiquement et fonctionnellement trois types de cellules ganglionnaires (figure 1.1) : les cellules alpha (Y), les cellules bêta (X) et les cellules gamma (W). De même, chez le rat, trois types de neurones ganglionnaires rétino-fuges peuvent être mis en évidence, soit les neurones ganglionnaires rétino-fuge de type I, II et III.

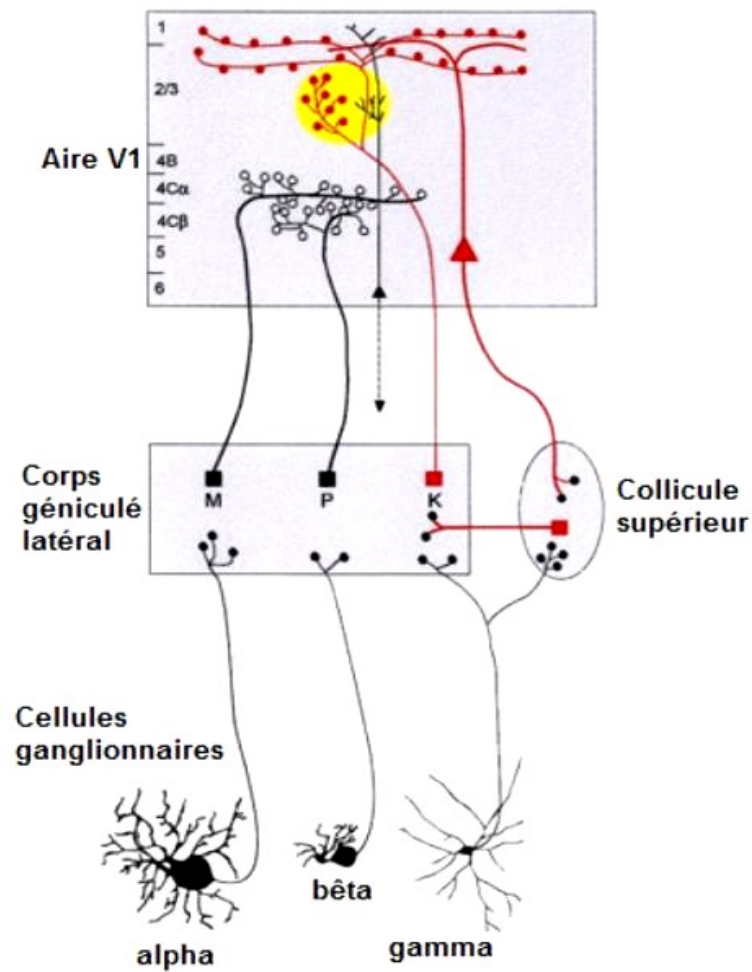


Figure 1.1: Organisation et ségrégation du traitement de l'information visuelle issue de la rétine. (Modifié de Vital-Durand et Bullier, 1999).

Brièvement, chez le rat, les neurones ganglionnaires de type I sont caractérisés par de gros corps cellulaires, des axones de grand diamètre et par des arbres dendritiques très étendus. Ces caractéristiques morphologiques ressemblent à celles des neurones ganglionnaires rétinofores α du chat (Boycott et Wässle, 1974; Perry, 1979) et à celles en forme de parasol chez le macaque (Stone, 1983c). Ces neurones sont sensibles aux basses fréquences spatiales et aux fréquences temporelles élevées (Stone, 1983c). Quant aux neurones ganglionnaires rétinofores

de type II, chez le rat, ceux-ci forment deux sous-types : les neurones de type IIa sont plutôt de taille moyenne alors que celles de type IIb sont de petite taille (Dreher et al., 1985; Ni et Dreher, 1981). Ces neurones s'apparentent à ceux identifiés chez le chat, soit les neurones ganglionnaires β et δ (Boycott et Wassle, 1974; Stone, 1983c). Chez le rat, les neurones ganglionnaires rétino-fuges de type III se subdivisent également en deux sous-types. Le type IIIa et IIIb ont respectivement des arbres dendritiques très étendus. Toutefois, les neurones ganglionnaires rétino-fuges de type IIIa possèdent des corps cellulaires et des diamètres axonaux de petite taille. En revanche, chez le rat, ceux du type IIIb ont plutôt des corps cellulaires et des diamètres axonaux de taille moyenne. Ces neurones ganglionnaires rétino-fuges ressemblent aux neurones ganglionnaires γ décrits chez le chat (Boycott et Wassle, 1974; Perry, 1979; Stone, 1983c).

Chez le rat, les neurones rétino-fuges de types IIb et IIIa correspondent aux neurones γ/W du chat (Stone et Fukada, 1974). Ces neurones sont surtout sensibles aux basses fréquences spatiales et temporelles (Stone, 1983c).

1.1.4. Voies ascendantes du traitement visuel

Les trois types de neurones ganglionnaires rétino-fuges énumérés ci-dessus projettent respectivement sur deux noyaux différents : le noyau géniculé latéral et le CS donnant naissance à deux voies parallèles de traitement visuel (Bullier, 1998; Casagrande, 1999). La première, la voie rétino-géniculo-corticale, achemine l'information de la rétine au cortex via le noyau géniculé latéral dorsal (figure 1.2). Alors que la deuxième, la voie rétino-tectale, achemine l'information de la rétine vers le CS et le pulvinar (figure 1.2). Chez le rat, les neurones du CS projettent sur

les neurones des noyaux latéral dorsal (Sefton et Dreher, 1985) et latéral postérieur (Thompson et Robertson, 1987) du thalamus. Selon Sefton et Dreher (1985) ainsi que Van Groen et Wyss (1992), ces noyaux seraient les homologues du pulnivar chez le chat et le macaque. La voie rétino-géniculo-corticale est impliquée dans l'identification des stimuli visuels (Schneider, 1967). Alors que la voie rétino-tectale, dont leurs axones sont source d'afférences vers les aires corticales extrastriées, est plutôt engagée dans l'orientation spatiale visuelle (Schneider, 1967).

Une fois que les informations visuelles arrivent au niveau du cortex visuel primaire, ces informations sont par ailleurs relayées vers les aires extrastriées, puis aux aires associatives. Cette ségrégation hiérarchique assure ainsi un traitement plus complexe de l'information visuelle (Ungerleider et Haxby, 1994).

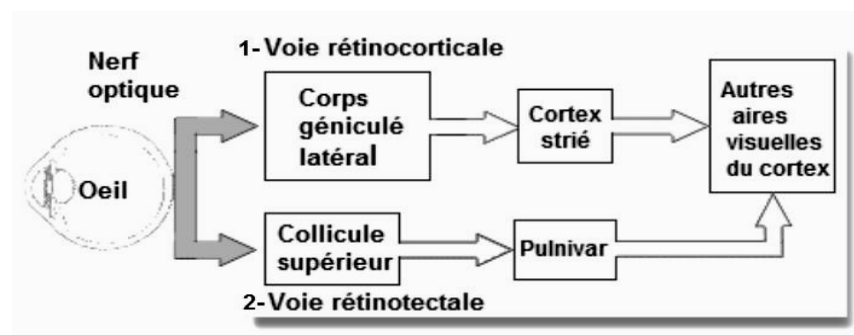


Figure 1.2: Voies parallèles du traitement de l'information visuelle. (Modifié de Purves et al., 2005).

1.2. Le système auditif

L'audition est la modalité sensorielle qui permet à une espèce animale d'échanger et de percevoir des signaux de communication efficaces: par la voix chez l'humain et par l'émission de vocalisations chez l'animal. Ce système sensoriel joue un rôle de premier plan au niveau de la survie de l'espèce permettant non seulement la détection et la localisation des prédateurs et des proies mais aussi, chez certaines espèces animales, de localiser et d'identifier à distance les partenaires de reproduction. À cette fin, le système auditif des mammifères et de l'humain est sensible à différents indices sonores en azimut et en élévation. L'habilité de repérer un signal sonore dans l'environnement requiert une représentation stable de l'espace ainsi qu'une intégration computationnelle des différences interaurales d'intensité (DII), de temps (DIT) et de fréquences tout au long du système auditif ascendant.

1.2.1. Transduction périphérique

L'oreille est l'organe auditif périphérique de la majorité des mammifères, on y distingue trois parties: l'oreille externe (le pavillon, la conque et le conduit auditif), l'oreille moyenne (qui inclut les trois osselets: le marteau, l'enclume et l'étrier) et l'oreille interne (la cochlée). Dès son entrée au niveau de l'oreille externe, le signal auditif pénètre et fait vibrer la membrane tympanique. Les signaux auditifs sont amplifiés et filtrés au niveau de l'oreille moyenne en faisant vibrer le marteau, l'enclume et l'étrier ainsi que la fenêtre ovale de l'oreille interne. En fait, l'organisation mécanique des osselets forme un levier permettant à la force mécanique exercée par l'étrier d'être transmise à la fenêtre ovale en faisant vibrer la

membrane basilaire (située à la base de la cochlée) initiant ainsi une onde qui se propage tout au long de la membrane basilaire jusqu'à l'hélicotreme qui est situé à l'apex de la cochlée, ce qui permet à la rampe vestibulaire de communiquer avec la rampe tympanique (Kandel et al., 2000).

Selon la fréquence, l'amplitude maximale de l'onde se déplace à différents endroits sur la membrane basilaire. Cette onde mécanique déplace les cilium des CCI et des CCE situées sur la membrane basilaire. Les CCI sont de véritables récepteurs sensoriels dont 95 % des fibres du nerf auditif (VIII) s'articulent avec elles. Celles-ci sont surtout connectées aux fibres afférentes et véhiculent les signaux bio-électriques vers les noyaux auditifs du tronc cérébral. Plus précisément, lors de la stimulation des CCI, celles-ci provoquent la libération du glutamate médié par les fibres afférentes. En retour, le glutamate est auto-régulé par les fibres efférentes via la libération de plusieurs neurotransmetteurs (figure 1.3) dont l'acétylcholine, l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et la dopamine (Puel, 1995).

En revanche, les CCE, douées de motricité, représentent 5 % des axones du nerf auditif. Ces dernières sont plutôt innervées par les fibres efférentes médianes via les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique (figure 1.3). Les CCE ont pour fonction d'amplifier mécaniquement le mouvement de la membrane de Corti, ce qui permet d'augmenter l'amplitude de la stimulation des CCI. Ce mécanisme permet surtout de convertir les ondes sonores en influx nerveux (Puel, 1995) qui sont acheminés aux différentes structures auditives du système nerveux central via les axones des cellules du ganglion spiral qui forment le nerf auditif.

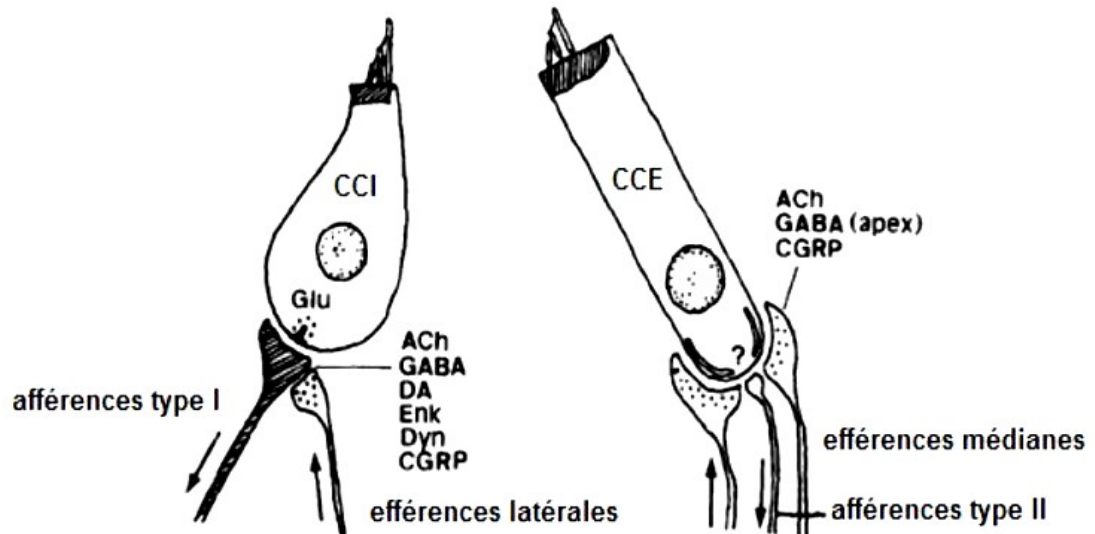


Figure 1.3: Neurotransmetteurs et neuromodulateurs impliqués dans la transduction du message auditif issue des cellules ciliées de la cochlée vers le système nerveux central. Les CCE du système médian sont innervées par les fibres efférentes médianes de ce système via les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique par ce système. Au niveau du système afférent radial, après dépolarisation, les CCI libèrent le Glutamate (Glu), neurotransmetteur d'excitation rapide, une fois que celles-ci sont excitées. L'innervation des fibres efférentes latérales font synapse avec les fibres afférentes de ce système et ce rétrocontrôle peut être modulé par plusieurs neurotransmetteurs, tels que l'acétylcholine (ACh), le GABA, la dopamine (DA), les enképhalines (ENK), les dynorphines (Dyn) et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP). (Modifié de Puel, 1995).

À la lumière des avancées sur les mécanismes actifs des CCE, le reflet de l'électromotilité des CCE peut être évalué via l'enregistrement des émissions oto-acoustiques (EOA). Ainsi, suite à la présentation d'un stimulus auditif bref, l'énergie (i.e. les EOA) émise par la cochlée peut être enregistrée via une sonde placée dans le conduit auditif externe. L'information obtenue au moyen des EOA permet d'estimer l'état des CCE de la cochlée chez l'animal, et ce, à tout âge (Polak et al., 2004).

Dès la cochlée, il existe une organisation tonotopique. Cette organisation est telle que les hautes fréquences sont analysées à la base de la membrane basilaire et les basses fréquences sont analysées à l'apex de la membrane basilaire. Cette organisation tonotopique se retrouve au niveau de chacun des relais de la voie auditive ascendante de même qu'au niveau de la majorité des cortex auditifs (Kandel et al., 2000).

1.2.2. La voie auditive ascendante

La voie auditive ascendante du rat (Malmierca, 2003) permet au signal auditif d'être acheminé de la cochlée au cortex auditif primaire. Les premiers relais sont situés dans le bulbe rachidien, ce sont les noyaux cochléaires et le complexe olivaire supérieur. Le collicule inférieur constitue le troisième relais. Alors que le corps géniculé médian du thalamus constitue le quatrième et dernier relais avant que le signal auditif atteigne les différentes aires auditives (figure 1.4).

Les deux noyaux cochléaires (ventral et dorsal) sont les premiers centres de traitement et d'intégration des messages transmis par le nerf auditif (figure 1.4). Les neurones de ces noyaux assurent l'intégration des signaux auditifs monauraux. Tel que mentionné plus haut, on retrouve une organisation tonotopique précise dans chacune des divisions du complexe des noyaux cochléaires. Ainsi, les neurones du noyau cochléaire ventral traitent les basses fréquences auditives. Alors que, les neurones situés dans la partie dorsale analysent les hautes fréquences auditives (Buser et Imbert, 1987; Malmierca, 2003). Les axones du noyau cochléaire ventral projettent à leur tour, bilatéralement, vers le complexe olivaire supérieur (médian et latéral), ce qui permet aux neurones de ce complexe de recevoir des informations

provenant des deux oreilles. Quant aux axones du noyau cochléaire dorsal, ceux-ci établissent directement des synapses avec les neurones du lemnisque latéral et du collicule inférieur (Harrison et Feldman, 1970; Malmierca, 2003).

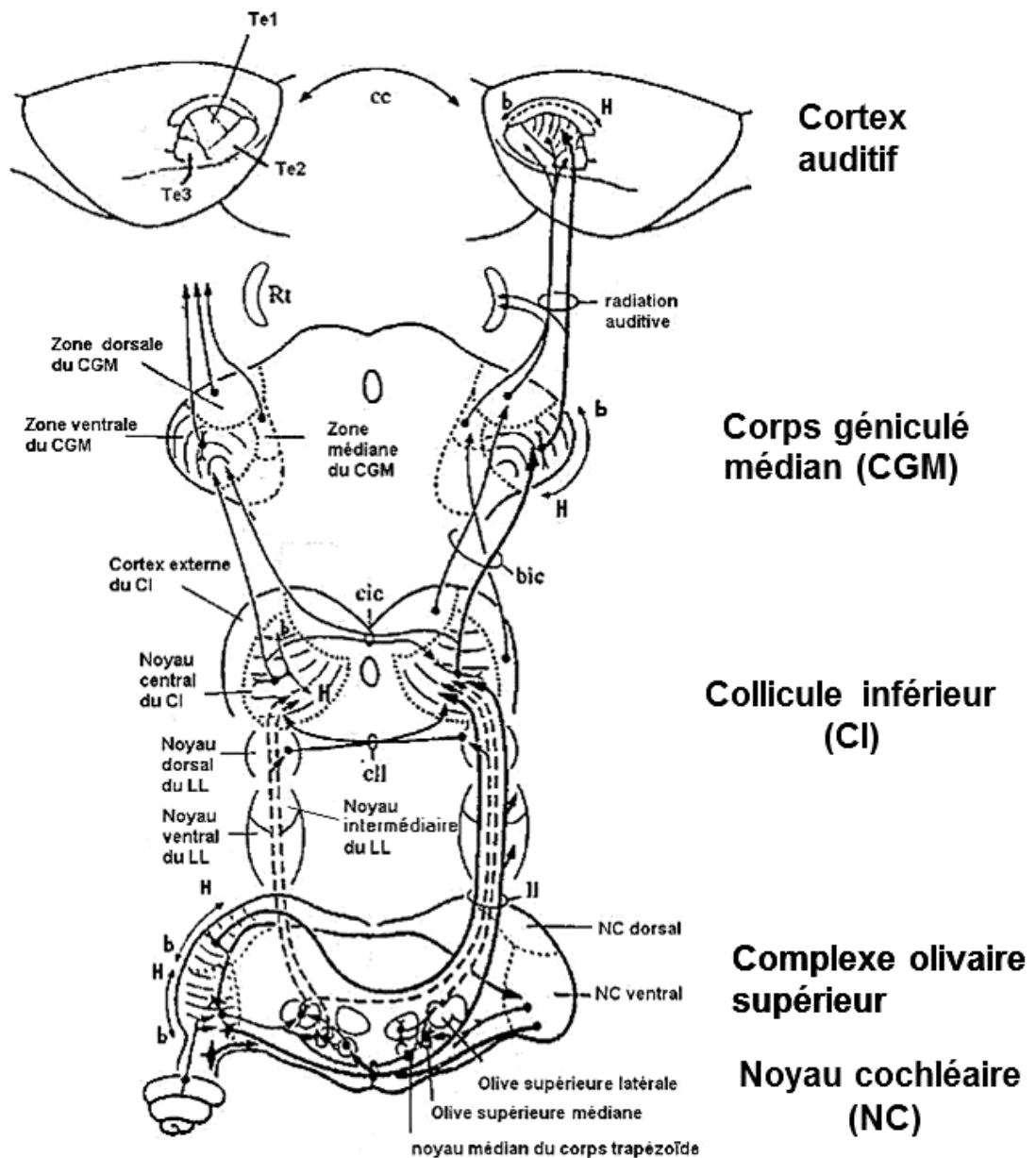


Figure 1.4: Schéma des principales voies auditives ascendantes du rat. Basses fréquences: b; hautes fréquences: H; lemnisque latéral: LL. (Modifié de Malmierca, 2003).

Le complexe olivaire supérieur assure l'intégration des signaux auditifs binauraux (figure 1.4). Il existe aussi une organisation tonotopique au niveau des différents noyaux (médian, latéral et le corps trapézoïde) du complexe olivaire supérieur où les basses fréquences sont représentées latéralement et les hautes fréquences, médialement (Friauf, 1992). Les neurones auditifs binauraux du complexe olivaire supérieur sont sensibles, non seulement aux caractéristiques spectrales du signal sonore, mais aussi à la différence interaurale de temps (DIT), pour les sons de basses fréquences (rat: fréquence sonore ≤ 3000 Hz, humain : ≤ 1500 Hz) et à la différence interaurale d'intensité (DII), pour les sons de hautes fréquences (rat: fréquence sonore > 3000 Hz, humain: > 1500 Hz) (Heffner et Heffner, 2007ab), ce qui permet la localisation d'une source sonore en azimut.

Le noyau olivaire médian (figure 1.4) est considéré comme étant le site des détecteurs de coïncidence qui encode la DIT (Joris et al., 1998). De plus, ce dernier pourrait être impliqué dans la suppression des réverbérations et des échos de l'arrière-plan sonore (Grothe et Neuweiler, 2000; Malmierca, 2003). Quant au noyau olivaire latéral (figure 1.4), celui-ci encode la DII par le biais de l'intégration des inputs excitateurs provenant des deux noyaux cochléaires et par les inputs inhibiteurs provenant du noyau médian du corps trapézoïde (Kandler et Gillespie, 2005). Les neurones de ces deux noyaux joueraient un rôle fondamental dans l'écoute directionnelle (Adel et Kelly, 1998; Malmierca, 2003).

Le noyau médian du corps trapézoïde représente la partie la plus médiane du complexe olivaire supérieur (figure 1.4). Les neurones de ce noyau projettent tonotopiquement leurs axones aux neurones des différentes parties du complexe olivaire supérieur ipsilatéral ainsi qu'aux neurones du noyau ventral du lemnisque

latéral (Sommer et al., 1993; Thompson et Schofield, 2000; Malmierca, 2003). Selon Malmierca (2003), les neurones de ce noyau exerceraient un effet amplificateur sur le complexe olivaire supérieur en réponse à une stimulation de l'oreille controlatérale.

Chez le rat, certaines études ont mis en évidence l'existence d'un quatrième noyau, soit le noyau paraolivaire supérieur situé dans la partie dorsomédiane de ce complexe (Malmierca, 2003). Selon Kulesza et al. (2003), les neurones de ce noyau permettraient d'encoder les caractéristiques temporelles des sons complexes; toutefois, sa véritable fonction semble encore inconnue.

Les fibres issues du complexe olivaire supérieur empruntent ensuite le lemnisque latérale et atteignent par la suite le collicule inférieur (figure 1.4).

Les noyaux du lemnisque latéral (situés entre la région bulbo-pontique) et le collicule inférieur (voir figure 1.4), particulièrement, le ventral et l'intermédiaire sont responsables de l'analyse monaurale de la scène auditive (Malmierca et al., 1998; Glendenning et al., 1981). Selon Malmierca (2003), la sensibilité des neurones du noyau lemnisque ventral permettrait de détecter les variations et les propriétés temporelles du stimulus auditif. Quant au noyau du lemnisque dorsal (figure 1.4), les connections afférentes et efférentes innervant celui-ci semblent jouer un rôle important lors du traitement des signaux binauraux permettant la localisation des stimuli auditifs (Kelly et al., 1998; Malmierca, 2003). Cette structure semble aussi être une composante essentielle du circuit neuronal impliqué dans la perception des vocalisations chez certains animaux et la parole chez l'humain (Malmierca, 2003).

Le long du système auditif ascendant, le collicule inférieur est un relais obligatoire pour tous les neurones impliqués dans le traitement du signal auditif avant que celui-ci ne soit acheminé vers les niveaux hiérarchiques supérieurs (figure 1.4). Il se subdivise en trois noyaux : central, dorsal et externe (Malmierca, 2003). Cette structure reçoit des informations provenant des centres auditifs inférieurs et supérieurs ainsi que des structures non-auditives (Malmierca, 2003). Typiquement, ce noyau est innervé à la fois par des afférences formant la voie ascendante du lemnisque latéral, les voies auditives corticofuges et les voies venant du collicule inférieur controlatéral (Buser et Imbert, 1987). Le noyau central est agencé dorso-ventralement de telle sorte que les basses fréquences sont analysées par les neurones des couches dorsales et les hautes fréquences par les neurones des couches ventrales (Buser et Imbert, 1987). Il importe de souligner que les neurones du noyau central et externe du collicule inférieur répondent à la stimulation binaurale (Buser et Imbert, 1987). Toutefois, un certain nombre de neurones du noyau externe du collicule inférieur sont aussi sensibles à la stimulation somesthésique de l'hémicorps controlatéral (Aitkin et al., 1978; Buser et Imbert, 1987; Malmierca, 2003).

Soulignons que, les neurones auditifs du collicule inférieur sont particulièrement sensibles à l'intensité auditive (Rose et al., 1963), à la fréquence (Merzenich et Reid, 1974), au délai temporel (Rose et al., 1966) et à la durée du son (Casseday et al., 1994). Les fibres des neurones de cette structure acheminent l'information auditive, surtout, vers les neurones du corps géniculé médian. Cependant, certaines fibres des neurones du collicule inférieur atteignent les neurones du CS (Malmierca, 2003) dont l'organisation topographique directionnelle présente une représentation de l'espace auditif. D'emblée, le CS étant

un centre d'intégration multisensoriel, certains neurones répondent à la fois à la stimulation auditive mais également à la stimulation visuelle. Les champs récepteurs auditifs et visuels de ces neurones coïncident spatialement permettant ainsi une représentation audiovisuelle de l'espace (Stein et Meredith, 1993; Alais et al., 2010; Stein et al., 2014).

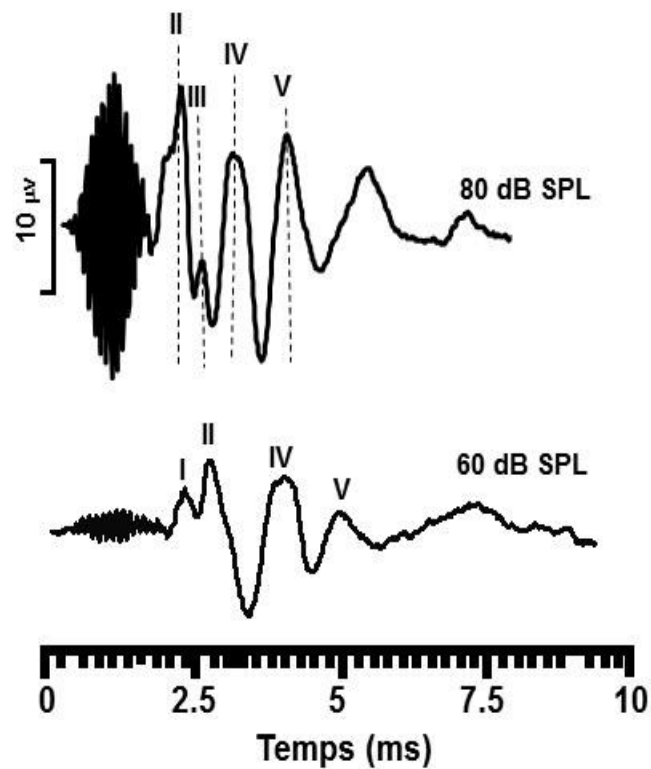


Figure 1.5: Exemples d'enregistrements de potentiels évoqués auditifs de latences brèves (< 10 ms) effectués chez le rat lors de la présentation d'un son pur (8 kHz) à deux intensités différentes.

L'exploration fonctionnelle des voies et centres de l'audition peut être évaluée via les potentiels évoqués auditifs (PEA) de latences brèves (< 10 ms). Ceux-ci sont utilisés afin de vérifier la qualité du traitement de l'analyse séquentielle du signal sonore au sein des premiers relais synaptiques de la voie auditive ascendante. À ce titre, les PEA de latences brèves (< 10 ms) permettent de mesurer à la fois l'activité électrique du nerf cochléaire et des noyaux de relais du tronc cérébral. Chez le rat, les PEA du tronc cérébral sont composés essentiellement de cinq ondes désignées de I à V (figure 1.5). L'onde I reflète l'activité bio-électrique générée par le nerf auditif (8^{ième} nerf), l'onde II celle des neurones des noyaux cochléaires, l'onde III celle des neurones du complexe olivaire supérieur, l'onde IV l'activité neuronale du lemnisque latéral et l'onde V celle des neurones du collicule inférieur (Huang, 1980; Moller, 1983).

Le corps géniculé médian est le dernier site de traitement de l'information auditive avant que celle-ci parvienne aux différentes aires corticales (Malmierca, 2003). Les neurones de ce noyau permettent l'intégration des aspects spectraux et temporels du signal auditif (figure 1.4). La tonotopie y est telle que les basses fréquences sont représentées dorsalement et les hautes fréquences ventralement (Bordi et LeDoux, 1994). Remarquons d'emblée, que les neurones de la zone dorsale ne sont pas disposés tonotopiquement comme ceux de la zone ventrale du corps géniculé médian (Malmierca, 2003). Chez le rat, les neurones géniculés sensibles aux hautes fréquences projettent leurs axones vers la partie rostrale de AI, alors que ceux qui répondent aux basses fréquences innervent plutôt les neurones de la partie caudale de AI.

Le cortex auditif (figure 1.4) est la cible terminale des messages auditifs acheminés par les fibres ascendantes du corps géniculé médian. Chez le rat, on distingue au niveau de cette structure une région centrale (AI ou Te1) ceinturé par les aires Te2 et Te3 (Zilles et al., 1980, 1990; Doron et al., 2002). L'étude de Shi et Cassell (1997), basée sur les projections de Te2 et Te3, suggère que fonctionnellement l'aire Te2 serait reliée à la voie visuelle. Les neurones auditifs de l'aire Te1 (AI) sont distribués tonotopiquement; les hautes fréquences étant logés rostralement et les basses fréquences caudalement (Doron et al., 2002; Malmierca, 2003). Il importe de souligner que ces neurones sont particulièrement impliqués dans l'analyse des séquences temporelles de sons complexes, tels que les vocalisations propres à l'espèce et la voix chez l'humain (Wang et al., 2008). Tel que mentionné précédemment, les neurones binauraux sont présents dès le complexe olivaire supérieur. Ainsi, au niveau de l'aire Te1 (AI) du rat, on retrouve également plus de 95% de neurones auditifs montrant des interactions binaurales (Kelly et Sally, 1988). Ces interactions peuvent être excitatrices ou inhibitrices (Casparly et al., 2008).

Les travaux récents de Polley et al. (2007) soulignent au niveau du cortex auditif du rat, la présence de quatre aires formant une ceinture autour de AI, soit l'aire auditive ventrale (VAF), l'aire auditive suprarhinale (SRAF), l'aire auditive antérieure (AAF) et l'aire auditive postérieure (PAF). L'aire auditive ventrale (VAF) reçoit des projections auditives de la région ventrale du corps géniculé médian. Cette aire partage avec AI une zone limite représentant les basses fréquences. Quant à l'aire auditive suprarhinale (SRAF), située au niveau de Te3, celle-ci reçoit des inputs auditifs de la zone dorsale du corps géniculé médian et de AI ipsilatérale et controlatérale. De plus, cette aire est organisée tonotopiquement,

de telle sorte que les basses fréquences sont présentes ventralement et les hautes fréquences, dorsalement (Polley et al., 2007). Pour sa part, l'aire auditive antérieure (AAF) renferme aussi une organisation tonotopique mais en image miroir avec celle de AI. Soulignons que, cette aire partage également des caractéristiques fonctionnelles similaires avec celles de AI, suggérant que ces deux aires fonctionnent de manière parallèle (Lee et al., 2004). Finalement, l'aire auditive postérieure (PAF) possède aussi une organisation tonotopique inversée par rapport à celle de AI (Doron et al., 2002; Horikawa et al., 1988).

1.3. Collicule supérieur

Cette structure constitue un centre important de convergence de plusieurs modalités sensorielles impliquées dans la genèse des comportements d'attention et d'orientation vers des objets d'intérêt, et ce, par le biais des projections relayées vers les systèmes prémoteur et moteur responsables du contrôle de la direction des mouvements oculaires, céphaliques, des vibrisses et des pavillons (Meredith et Stein, 1985; May, 2006; Gandhi et Katnani, 2011).

1.3.1. Organisation laminaire anatomo-fonctionnelle du collicule supérieur

Chez les mammifères, le CS, structure laminaire dotée de sept couches de neurones, siège sur la surface dorsale du mésencéphale (May, 2006; Gandhi et Katnani, 2011). D'après l'organisation anatomique et fonctionnelle, on distingue les couches superficielles, intermédiaires et profondes. Les couches superficielles sont formées de la couche stratum zonale (SZ), de la couche stratum griseum superficiale (SGS) et de la couche stratum opticum (SO). Quant aux couches

intermédiaires, celles-ci comprennent les sous-couches stratum griseum intermedium (SGI a,b,c) et la couche stratum album intermedium (SAI). Finalement, les couches profondes renferment la couche stratum griseum profundum (SGP) et la couche stratum album profundum (SAP).

Les neurones des couches superficielles sont particulièrement sensibles aux stimuli visuels (Gandhi et Katnani, 2011). Alors que, les neurones des couches intermédiaires et profondes sont impliqués dans l'intégration des stimuli auditifs, somesthésiques et visuels en plus de générer les commandes motrices oculaires, des pavillons et de la tête (Meredith et Stein, 1986a; Populin et al., 2004; May, 2006; Gandhi et Katnani, 2011) vers une cible lumineuse ou sonore située dans une direction spécifique de l'espace. Ces mouvements d'orientation nécessitent que les champs récepteurs des neurones multimodaux du CS soient congruents spatialement et synchronisés temporellement afin de maximiser le caractère intégratif d'un neurone multisensoriel (Wallace et al., 1992; Stein, 1998; May, 2006; Mais et al., 2010).

Chez le rat, trois types de neurones ganglionnaires rétino-fuges innervent les couches superficielles, soit les neurones de type I (afférences magnocellulaires) et les neurones de types IIb et IIIa (afférences koniocellulaires). De façon analogue, ces types de neurones correspondent aux neurones ganglionnaires rétino-fuges Y et W présents dans les couches superficielles du chat (Waleszczyk et al., 2004).

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges de type I du rat projettent vers la portion ventrale des couches colliculaires II (SGS) et III (SO) (Fukuda, 1977). Ce type de neurones ganglionnaires rétino-fuges observé chez le rat correspond à ceux du chat innervés par les neurones Y situés dans ces mêmes couches colliculaires,

ainsi que dans la partie dorsale de la couche IV (SGI) (Waleszczyk et al., 2004). Le diamètre de leur champ récepteur est d'environ 11.7 deg. Lors du déplacement de barres lumineuses, ces neurones répondent optimalement à des vitesses d'environ 100 deg./s, mais ils peuvent également répondre à des vitesses aussi rapides que 400 deg./s.

Quant aux neurones rétino-fuges de type IIb et IIIa du rat, ceux dont la réponse est phasique projettent vers la portion dorsale de la couche colliculaire II (SGS), alors que ceux dont la réponse est tonique projettent plutôt vers la portion ventrale de cette couche colliculaire (Fukuda, 1977). Ces neurones rétino-fuges de type IIb et IIIa correspondent à ceux du chat innervés par les neurones ganglionnaires rétino-fuges W situés dans les couches I (SZ) et II (SGS) du CS (Waleszczyk et al., 2004). Le diamètre de leur champ récepteur est d'environ six deg. Lors du déplacement de barres lumineuses, ces neurones répondent optimalement à des vitesses avoisinant 40 deg./s, mais ils peuvent aussi répondre à des vitesses atteignant 200 deg./s.

Chez le rat, les neurones des couches superficielles sont innervés par des afférences visuelles directes (i.e. la voie rétino-colliculaire) provenant majoritairement de la rétine controlatérale ainsi que par de nombreuses afférences indirectes provenant des cortex visuels, soit l'aire 17 et 18a (Harvey et Worthington, 1990; May, 2006). Plus précisément, les échanges de projections réciproques avec les neurones de la portion ventrale du corps géniculé latéral et dorsal, eux-mêmes innervés par des afférences rétino-fuges bilatérales et des afférences corticales, font de ces noyaux thalamiques un relais donnant naissance à la voie colliculo-corticale indirecte. Tel que mentionné précédemment, chez le rat,

les neurones du CS projettent sur les neurones des noyaux latéral dorsal (Sefton et Dreher, 1985) et latéral postérieur (Thompson et Robertson, 1987) du thalamus. Selon Sefton et Dreher (1985) ainsi que Van Groen et Wyss (1992), ces noyaux seraient les homologues du pulnivar chez le chat et le macaque.

Selon plusieurs auteurs (Siminoff et al., 1966; Diao et al., 1983; May, 2006), les projections des afférences provenant de la rétine et des cortex visuels (aire 17 et 18a) permettent de maintenir l'organisation rétinotopique de l'hémispace controlatéral au sein du CS du rat. Cet espace visuel se dresse selon des gradients spatiaux similaires à ceux rapportés chez le macaque et le chat (Stein, 1981). Ainsi, chez le rat, les neurones ganglionnaires rétino-fuges de l'hémirétine nasale projettent vers les neurones du pôle rostral du CS, alors que ceux provenant de l'hémirétine temporale innervent les neurones de la partie caudale du CS (Isa et Hall, 2009). Par conséquent, l'azimut du champ visuel est représenté le long de l'axe rostro-caudal du CS (Triplett, 2014). Alors que, l'élévation est représentée dans le plan médio-latéral du CS (Triplett, 2014). Chez le rat, bien que 90% des projections rétino-fuges innervent les neurones du CS controlatéral (Linden et Perry, 1983; Salinas-Navarro et al., 2009), il existe toutefois une représentation binoculaire du champ visuel au niveau des neurones situés dans la partie rostrale du CS (Martin et al., 1983).

Chez le rat, chaque neurone visuel du CS se caractérise physiologiquement par un champ récepteur (Prévoost et al., 2007). Ce dernier est formé d'un centre et d'un pourtour qui ont une action antagoniste l'un sur l'autre (ON/OFF). Ainsi, lors de la stimulation avec des points lumineux, le taux de réponse neuronale augmente lorsque la région centrale est stimulée et diminue lorsque la région périphérique du

champ récepteur est stimulée. À l'inverse, lors du retrait d'un point lumineux, le taux de réponse neuronale diminue si la région centrale est stimulée et augmente si la région périphérique du champ récepteur est stimulée. Ces champs récepteurs visuels sont particulièrement sélectifs à la direction du mouvement du stimulus lumineux (Gonzalez et al., 1991). En effet, tel que démontré chez le chat (Waleszczyk, 2004) et le rat (Prévost et al., 2007), les neurones visuels du CS répondent particulièrement bien aux basses fréquences spatiales et aux hautes fréquences temporelles. Ainsi, chez le rat, les neurones colliculaires des couches superficielles visuelles sont sensibles aux stimuli lumineux se déplaçant à des vitesses élevées (40-90 deg./s) et présentent de grands (diamètre : 5.4 à 18.1 deg.) champs récepteurs (Fukuda et Iwama, 1978). Toutefois, ces neurones colliculaires nécessitent de contrastes (25-50%) élevés afin de générer des réponses neuronales visuelles robustes et fiables (Gonzalez et al., 1991).

Les couches intermédiaires du CS sont la cible d'afférences somesthésiques provenant des neurones des noyaux de la colonne dorsale ainsi que des afférences provenant de la substance noire, du cervelet et du cortex oculogyre (McHaffie et al., 1989; May, 2006). Aussi, chez le rat, les neurones somesthésiques des couches intermédiaires sont organisés de manière à former une carte somatotopique de l'hémicorps controlatéral (McHaffie et al., 1989; Champoux et al., 2008). L'emphase de cette carte est axée sur les régions du corps fréquemment utilisées lors de l'orientation vers une cible et lors de l'analyse tactile: la face, les pattes antérieures et les membres antérieurs (chat : Stein et Meredith, 1993; rat : McHaffie et al., 1989; Champoux et al., 2008). De plus, les neurones des couches intermédiaires reçoivent également des afférences visuelles provenant des neurones

des couches superficielles (SGS et SO) qui à leur tour projettent sur les neurones des couches profondes (Skaliora et al., 2004; May, 2006).

Chez le rat, les neurones du CS qui reçoivent des afférences somesthésiques (McHaffie et al., 1989; May, 2006) provenant des récepteurs de la tête, de la face et des membres antérieurs sont situés dans la partie rostrale du CS. Alors que, ceux innervés par les inputs somesthésiques provenant des récepteurs du tronc et des membres postérieurs sont plutôt logés dans la partie caudale du CS (McHaffie et al., 1989; May, 2006). À ce titre, McHaffie et al. (1989) rapportent que les parties distales (doigts) des membres sont représentés latéralement alors que les régions proximales des membres sont représentées médialement. Selon ces mêmes auteurs, les neurones nociceptifs présents au sein des couches intermédiaires du CS du rat semblent impliqués dans l'initiation de comportements de défense, d'alarme; alors que, la représentation somesthésique des vibrisses et de la face semble être plus spécialisée dans l'exploration de l'environnement. Ainsi, selon McHaffie et al. (1989), la voie trigéminal représentant la nociception a vraisemblablement évoluée en parallèle avec celle qui contrôle l'orientation des mouvements et la discrimination tactile afin d'initier des réactions de retrait pour protéger le corps et plus, particulièrement la face.

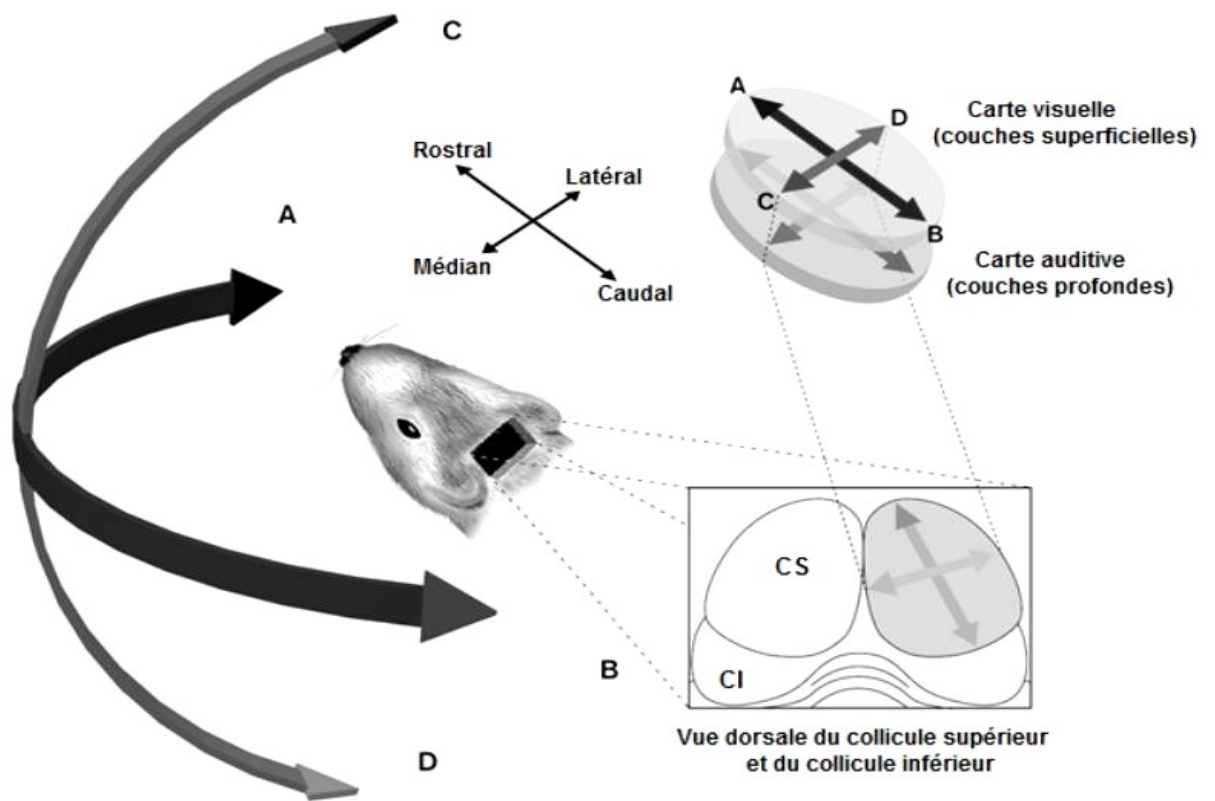


Figure 1.6: Organisation topographique des neurones visuels et auditifs chez le mammifère au sein du collicule supérieur. Les neurones visuels des couches superficielles codent la position du stimulus visuel, alors que la position des neurones auditifs des couches profondes varie selon la position du stimulus auditif présenté dans l'hémi-espace controlatéral. Ainsi, en azimut, l'espace visuel et auditif est représenté le long de l'axe rostro-caudal du collicule supérieur (A vers B). Alors que l'élévation dans l'espace est représentée le long de l'axe médian-latéral (C vers D) du collicule supérieur. (Modifié de Rees, 1996).

Les neurones des couches profondes du CS du rat reçoivent des inputs auditifs ascendants majeurs via le brachium du collicule inférieur ainsi que le cortex externe et le noyau central du collicule inférieur (Druga et Syka, 1984; Cadusseau et Roger, 1985; Skaliora et al., 2004; May, 2006). Toutefois, un certain nombre d'inputs sensoriels (auditif, visuel et somesthésique) provenant d'autres régions cérébrales ainsi que de d'autres structures sous-corticales innervent également les

couches profondes du CS (Druga et Syka, 1984; Wan et al., 2001; Skaliora et al., 2004). Les inputs auditifs, analysés au sein du CS, sont relayés vers les neurones sensori-moteurs du CS afin de coordonner les mouvements directionnels de la tête et des pavillons vers une cible auditive (Populin et al., 2004; May 2006; Isa et Hall, 2009; Gandhi et Katnani, 2011). Ainsi, au sein des couches profondes, les neurones auditifs du CS sont organisés de façon à former une carte topographique (figure 1.6) directionnelle de l'hémi-espace auditif controlatéral en azimuth et en élévation (cochon-d'Inde : Palmer et King, 1982; chat : Middlebrooks et Knudsen 1984; furet : King et Hutchings 1987; rat : Gaese et Johnen, 2000; Champoux et al., 2008; Vachon Presseau et al., 2009).

Chez le rat, la représentation de cette organisation topographique directionnelle est telle que, les neurones auditifs situés dans la partie antérieure du CS sont sensibles aux sons présentés en avant de l'animal. Alors que les neurones auditifs logés dans la partie médiane du CS répondent aux sons présentés latéralement (Gaese et Johnen, 2000; Vachon-Presseau et al., 2009). En revanche, les neurones présents dans la partie caudale du CS sont plutôt sensibles à la stimulation auditive produite à l'arrière de l'animal. Quant à la dimension verticale de l'espace auditif, celle-ci est représentée le long de l'axe médio-latéral; les neurones sensibles aux sons présentés au-dessus de l'azimut sont logés médialement alors que les neurones sensibles aux sons présentés en-dessous de l'azimut sont situés dans la partie latérale du CS (chat : Middlebrooks et Knudsen, 1984; rat : Gaese et Johnen, 2000; Champoux et al., 2008). Il importe de souligner que le CS est la seule structure du système auditif à posséder une représentation topographique directionnelle de l'hémi-espace auditif controlatéral (cochon-d'Inde : Palmer et King, 1982; chat : Middlebrooks et Knudsen 1984; furet : King

et Hutchings 1987; rat : Milner et Taylor, 1990). Cette représentation de l'espace auditif est alignée à la fois avec la carte de l'espace visuel présente dans les couches superficielles et la représentation somatotopique de l'hémicorps controlatéral présente dans les couches intermédiaires du CS (Huerta et Harting, 1984; Middlebrooks et Knudsen, 1984; Seagraves et Goldberg, 1987; Stein et Meredith, 1993; Helms et al., 2004; May, 2006).

1.3.2. Localisation d'une source sonore: sensibilité des neurones du collicule supérieur à la DIT et à la DII

Contrairement à la modalité visuelle qui possède au niveau de ces récepteurs et tout au long de ces voies ascendantes, une représentation du monde extérieur spatialement organisée; le système auditif ne possède pas une telle représentation spatiale. En effet, la représentation de l'espace auditif est le résultat d'une série d'opérations computationnelles effectuée au niveau des différentes structures du système auditif ascendant dont les caractéristiques et les propriétés morphologiques de la tête et des oreilles (King, 1999) sont prises en considération. Essentiellement, les opérations computationnelles sont fondées sur le calcul de la DIT et la DII.

De manière générale, la localisation d'une source sonore dans le plan horizontal repose sur les indices binauraux parvenant aux deux oreilles. Tel que mentionné précédemment, les neurones binauraux sont sensibles soit à la DII et à la DIT et ce en écoute diotique ou dichotique (King, 1999). Ainsi, chez la majorité des mammifères (l'humain, l'éléphant, le chat, le singe et le macaque), les stimuli auditifs de basses fréquences ($\leq 1,5$ kHz) sont localisés en azimuth grâce à la sensibilité neuronale à la DIT. Alors que, la DII est plutôt efficace pour localiser les sons de hautes fréquences ($>1,5$ kHz) (Heffner et Heffner, 2007ab; Mills, 1960;

Blauert, 1983). Il importe de souligner toutefois que, chez le rat Sprague-Dawley, très peu de neurones auditifs sont sensibles à des fréquences < 2 kHz. Selon Wesolek et al. (2010), ceci fait en sorte que la très grande majorité des neurones auditifs du rat sont insensibles aux DIT. En effet, tel que démontré par ces auteurs, le rat est incapable de localiser les sons purs en-dessous de 2,8 kHz.

La plupart des neurones du CS et des différentes aires auditives du rat sont binauraux (chat : Wise et Irvine, 1983, 1985; Hirsch et al., 1985; rat : Kelly et Sally, 1988; Irvine et al., 1995; vanAdel et al., 1999). Ainsi, trois grandes classes de neurones binauraux sensibles à la DII peuvent être mis en évidence chez le chat (Aitkin et al., 1975; Wise et Irvine, 1983, 1985; Hirsch et al., 1985) et le rat (Kelly et Sally, 1988; Irvine et al., 1995; vanAdel et al., 1999). La première classe inclut les neurones auditifs de type EO, ceux-ci présentent une réponse excitatrice (E) lors de la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale et ne répondent pas (O) lors de la stimulation monaurale de l'oreille ipsilatérale. Soulignons que, cette classe de neurones représente la majorité des neurones auditifs présents au sein du CS. Ainsi, lors d'une stimulation dichotique, ce type de neurones montre des interactions binaurales inhibitrices (EO/I) produites par l'oreille ipsilatérale. Cependant, certains neurones EO peuvent aussi produire des interactions binaurales facilitatrices (EO/F). La deuxième classe de neurones binauraux inclut les neurones auditifs, dits OE; ces neurones se caractérisent par une réponse excitatrice monaurale de l'oreille ipsilatérale, toutefois, la stimulation monaurale de l'oreille controlatérale n'engendre aucune réponse observable. Cette classe de neurones produit des interactions binaurales de type inhibitrices (OE/I) ou facilitatrices (OE/F). Quant à la troisième classe de neurones, dites EE/F, celle-ci se caractérise par des réponses excitatrices monaurales (ipsilatérale et controlatérale) et des interactions binaurales

facilitatrices lors de la stimulation dichotique. Et enfin, une dernière classe inclut les neurones auditifs, dits OO/F; ces neurones ne montrent aucune réponse lors de la stimulation monaurale de chacune des oreilles. Par contre, ils engendrent une réponse facilitatrice lors de la stimulation dichotique.

1.3.3. Types de champs récepteurs des neurones du collicule supérieur en réponse aux stimuli auditifs

En plus de leur sensibilité aux divers indices de différences interaurales, plusieurs études ont mis en évidence, les neurones auditifs, au sein des couches profondes du CS, sensibles à la position d'un stimulus sonore lorsque celui-ci est présenté en champ libre. En effet, l'étendue des champs récepteurs auditifs et leur sensibilité à une direction préférentielle varient d'un neurone à l'autre couvrant la totalité de l'espace auditif controlatéral. Ainsi, chez les mammifères (cochon-d'Inde : Palmer et King, 1982; King et Palmer, 1983; chat : Middlebrooks et Knudsen, 1984; furet : King et Hutchings, 1987; rat : Gaese et Johnen, 2000; Champoux et al., 2008; Vachon-Pressseau et al., 2009), les neurones auditifs au niveau des couches profondes du CS ont des champs récepteurs spatiaux circonscrits en azimut, agencés de manière à former une carte topographique directionnelle de l'espace auditif controlatéral.

La majorité des champs récepteurs directionnels des neurones auditifs du CS sont restreint à l'hémi-espace controlatéral et seul une très faible proportion des neurones possède des champs récepteurs directionnels qui s'étendent dans l'hémi-espace ipsilatéral (chat : Aitkin et Martin, 1987; cochon-d'Inde : King et Palmer,

1983; Binns et al., 1992; furet : King et Hutchings, 1987; rat : Champoux et al., 2008; Vachon-Pressseau et al., 2009).

Chez le rat adulte, plus des deux tiers (71,6 %) des neurones auditifs du CS (figure 1.7A) possèdent des champs récepteurs directionnels dits axiaux (Vachon-Pressseau et al., 2009). Ce type de champ récepteur répond de façon optimale à une source sonore située dans une direction précise dans l'hémi-espace auditif controlatéral. En effet, la limite campimétrique de leur champ récepteur est restreinte ($\leq 90^\circ$). Cette sélectivité circonscrite à une partie de l'espace auditif permet surtout d'améliorer la capacité de localiser une source sonore dans l'espace.

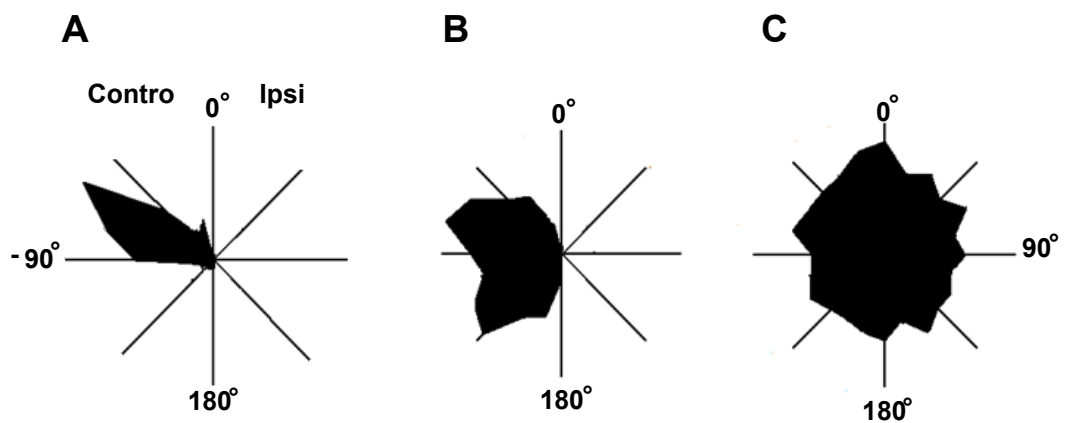


Figure 1.7: Représentations polaires typiques des champs récepteurs auditifs directionnels du collicule supérieur du rat. Champ récepteur directionnel de type axial (A), hémichamp (B) et omnidirectionnel (C). La longueur des vecteurs représente le taux de réponse normalisé lors de la stimulation en champ libre d'un neurone auditif.

Quant au quart (25,7 %) des neurones auditifs du CS, ceux-ci possèdent des champs récepteurs directionnels (figure 1.7B) de type hémichamp (Vachon-Preseau et al., 2009). Ces champs récepteurs sont importants pour latéraliser ou encore identifier dans quel héli-espace la source sonore est présentée. Ce type de champ récepteur s'étend sur tout l'héli-espace auditif controlatéral (étendue directionnelle: $> 90^\circ$ à 180°) mais n'envahit que rarement l'héli-espace ipsilatéral. Ainsi, les neurones ayant des champs récepteurs directionnels axiaux et hémichamps permettent la formation d'une représentation topographique directionnelle de l'héli-espace auditif controlatéral.

Seulement une très faible proportion (2,7 %) des neurones du CS (figure 1.7C) possèdent des champs récepteurs, dits omnidirectionnels (Vachon-Preseau et al., 2009). Ceux-ci ne fournissent aucune information spécifique sur l'emplacement d'une source sonore. En fait, ils répondent à la stimulation auditive peu importe la direction de la source sonore en azimut, qu'elle soit dans l'héli-espace controlatéral ou ipsilatéral.

Chez plusieurs mammifères (cochon-d'Inde : King et Palmer, 1983; chat : Middlebrooks et Knudsen, 1984; furet : King et Hutchings, 1987; rat : Gaese et Johnen, 2000; Champoux et al., 2008; Vachon-Preseau et al., 2009), la représentation topographique directionnelle de l'héli-espace auditif controlatéral du CS est présentée de telle sorte que les neurones auditifs ayant des champs récepteurs axiaux sont situés dans la partie rostrale du CS. Alors que ceux ayant des champs récepteurs de type hémichamp sont logés dans la partie caudale du CS. Afin de mettre en évidence une telle représentation topographique directionnelle de l'espace auditif au sein de cette structure, la grande majorité des champs récepteurs auditifs du CS doivent être sensibles et sélectifs à une direction spécifique

circonscrite dans l'hémi-espace controlatéral. De plus, la direction préférentielle des neurones dans l'hémi-espace auditif controlatéral doit varier systématiquement le long de l'axe rostrocaudal du CS afin de former une carte topographique directionnelle de l'espace auditif en azimut.

Dans le même ordre d'idée, dans le plan vertical, il y a également une relation entre la coordonnée directionnelle du stimulus sonore et la position du neurone dans le CS de la chouette (Knudsen, 1982) et du rat (Gaese et Johnen, 2000; Champoux et al., 2008). Ainsi, les neurones du CS possédant des champs récepteurs auditifs situés en dessous du plan horizontal occupent la partie latérale, alors que, ceux présentant des champs récepteurs au-dessus du plan horizontal sont situés dans la partie médiane du CS. Une représentation topographique en deux dimensions de l'espace auditif existe donc au sein de cette structure nerveuse.

1.3.4. Sensibilité et sélectivité spectrale des neurones du collicule supérieur

Dans l'ensemble, la majorité des neurones du système auditif répondent de manière différenciée en fonction de la fréquence d'un son pur (Hernandez et al., 2005). Ces neurones sont particulièrement sensibles à une fréquence caractéristique (FC). Comme l'ensemble des neurones auditifs présents de la cochlée aux cortex auditifs, la presque la totalité des neurones auditifs du CS répondent à une FC. Celle-ci correspond à la fréquence sonore la plus élevée suscitant une réponse neuronale à l'intensité sonore la plus faible (figure 1.8). Certains neurones auditifs du CS ne répondent pas aux sons purs, mais, ils présentent une réponse stable et robuste lors d'une stimulation avec un signal auditif complexe, tels qu'un bruit ou des vocalisations (Mast et Chung, 1973).

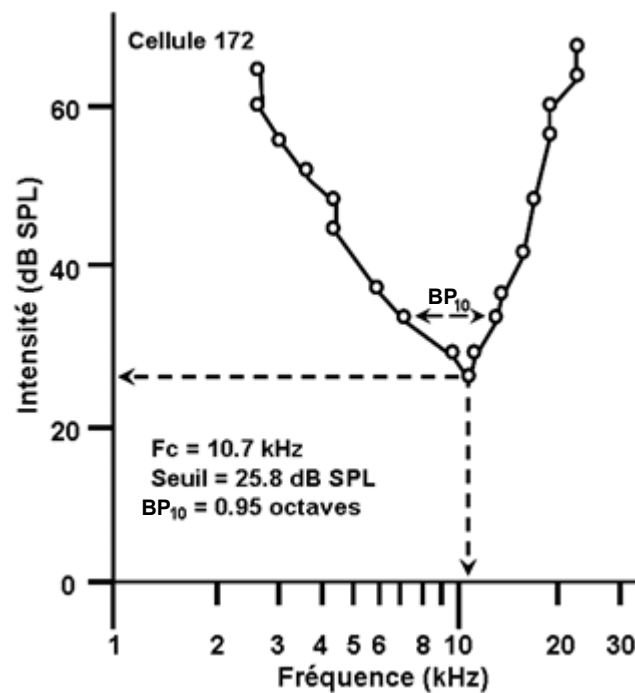


Figure 1.8: Courbe d'accord intensité-fréquence d'un neurone auditif du collicule supérieur du rat. Ce neurone auditif répond à une fréquence caractéristique de 10.7 kHz lors d'une stimulation à une intensité liminaire de 25,8 dB SPL. L'étendue de la bande-passante spectrale est de 0,95 octaves à 10 dB au-dessus du seuil.

La sélectivité des neurones auditifs tout au long de la voie auditive ascendante est restreinte à un empan fréquentiel. De même, au niveau du CS, les neurones des couches profondes sont sélectifs à une bande restreinte de fréquences auditives. Ainsi, lorsque la bande-passante spectrale est large (≥ 2 octaves), le neurone est dit peu sélectif aux fréquences. Inversement, lorsque la bande-passante est ≤ 1 octave, le neurone est dit fortement sélectif aux fréquences auditives (Nuding et al., 1999; Syka et al., 2000; Hernandez et al., 2005). Cette sélectivité spectrale est évaluée en utilisant différentes métriques. Le coefficient Q_{10} est l'indice le plus couramment utilisé pour quantifier la sélectivité spectrale des

neurones auditifs (figure 1.8). Celui-ci est sans dimension et est défini comme étant le rapport entre la FC et la bande-passante spectrale, exprimé en Hertz, à une intensité de 10 dB SPL au-dessus du seuil de réponse à la FC (Buser et Imbert, 1987; Syka et al., 2000; Hernandez et al., 2005). Ainsi, plus la valeur Q_{10} est élevée, plus l'empan de la courbe d'accord est restreint, et par conséquent, plus les neurones auditifs sont sélectifs aux fréquences sonores. À l'inverse, plus la valeur du Q_{10} est basse moins le neurone est sélectif aux fréquences sonores. Le désavantage de cette métrique est qu'elle ne tient pas compte du fait que la FC est basse ou élevée (Syka et al., 2000; Hernandez et al., 2005). Afin d'éviter cette problématique, l'étendue de la sélectivité spectrale, calculée à 10 dB SPL au-dessus du seuil de réponse à la FC, peut être exprimée en octaves; de sorte que la valeur de la sélectivité spectrale est indépendante de la valeur des fréquences sonores testées (Hernandez et al., 2005).

Chez le cochon-d'Inde, Carlile et Pettigrew (1987) ont mis en évidence la présence de neurones auditifs au niveau du CS rostral répondant préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des FC se situant entre 10 et 14 kHz. Alors que ceux logés dans la partie caudale du CS répondent à des stimuli auditifs ayant des FC > 12 kHz. Pour leur part, les neurones auditifs situés au centre du CS, répondent à des stimuli auditifs ayant des FC se situant entre 5 et 25 kHz.

De même, chez le chat, Wise et Irvine (1983) montrent aussi que les neurones auditifs du CS logés rostralement répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des FC se situant entre 16 et 21 kHz. Alors que ceux situés dans la partie caudale répondent à des stimuli auditifs ayant des FC plus élevées. Finalement, les neurones présents au centre du CS répondent plutôt à des stimuli

auditifs ayant des FC se situant entre 10 et 35 kHz. Ces résultats suggèrent que l'organisation tonotopique est plus ou moins présente au niveau de l'axe rostro-caudale du CS.

1.3.5. L'intégration multisensorielle au sein du collicule supérieur

L'intégration multisensorielle est basée sur la convergence des informations sur un neurone et produit une réponse neuronale distincte de celle produite par la stimulation indépendante de chacune des modalités sensorielles. Ce mécanisme neuronal présent au niveau sous-cortical et cortical caractérise les comportements de détection et d'orientation vers les objets et les événements présents dans notre environnement quotidien (Stein et Meredith, 1993; Populin et al., 2004; May, 2006; Gandhi et Katnami, 2011; Stein et al., 2014).

Au niveau du CS, on note la présence de neurones unimodaux, de neurones bimodaux et trimodaux. Les neurones unimodaux répondent à une seule modalité sensorielle, soit visuelle, somesthésique ou auditive. Alors que les neurones bi et trimodaux répondent à des stimuli de deux ou de trois modalités sensorielles différentes (King et Palmer, 1983; Stein et Meredith, 1993; Wallace et al., 1996; King, 2004; Champoux et al., 2008; Stein et al., 2014). Il est intéressant de souligner que chaque neurone multisensoriel possède un champ récepteur dévolu aux différentes modalités auxquelles il est sensible. Ainsi, à chacune des modalités sensorielles, les stimuli issus de la même source spatiale activeront dès lors des neurones logés dans la même région du CS (Stein et Meredith, 1993; Stein et al., 2014). D'un point de vue opérationnel, l'intégration multisensorielle se réfère à une différence statistique. Ainsi, cette différence peut être présente lorsque le taux de

réponses évoquées par une stimulation bimodale est plus élevée (i.e. significativement supérieure) que la réponse générée lors de la stimulation unimodale la plus efficace (Meredith et Stein, 1983; Stein et al., 2014).

Selon Wallace et al. (1993) chaque modalité unisensorielle (visuel, auditif et somesthésique) est intégrée individuellement par les neurones du CS selon un ensemble de principes d'intégrations distincts. Ces principes sont régis par la règle spatio-temporelle (Meredith et Stein, 1986b; Meredith et Stein, 1996; Stein et al., 2014). Ainsi, lorsque les stimuli multisensoriels sont rapprochés dans le temps et dans l'espace, on observera une réponse neuronale facilitatrice. C'est-à-dire que la présentation combinée des stimuli unimodaux produira un taux de réponse neuronale égale (additive) ou supérieure selon le principe de l'efficacité inverse. Cette réponse facilitatrice peut être multiplicative ou supra-additive par rapport à la somme des influx générés par ses composantes unimodales lorsqu'elles sont présentées seules (Stein et Stanford, 2008; Stein et al., 2014). En revanche, si les stimuli multisensoriels ne sont pas présentés de façon congruent spatialement et/ou temporellement, le taux de réponses de ces neurones sera au contraire absent ou inhibé ce qui fera en sorte que la réponse neuronale bimodale sera inférieure à la somme des influx générés lors de la stimulation simultanée (Stein et Meredith, 1993; Kadunce et al., 1997; Stein et al., 2014). Tel que rapporté par Stein et son équipe, le caractère intégratif d'un neurone multisensoriel et sa réponse à des stimulations multimodales dépendent essentiellement de la règle spatiale, temporelle, du principe de l'efficacité inverse ainsi que de la préservation des champs récepteurs (Stein et al., 2014).

La règle spatiale

Tel que mentionné, celle-ci se réfère à la coïncidence spatiale. Plus précisément, cette règle est une conséquence du chevauchement des champs récepteurs unimodaux au niveau du neurone multisensoriel. Cette règle découle de l'alignement spatial des champs récepteurs unimodaux. Cette règle stipule que la réponse du neurone multimodal est augmentée par rapport à la réponse unimodale la plus élevée lorsque les composantes unimodales sont issues d'une même source spatiale (Stein et Meredith, 1993; Meredith et Stein, 1996). Inversement, lorsque les stimuli unimodaux sont spatialement disparates, la réponse bimodale est diminuée ou inchangée par rapport à la réponse unimodale (Meredith et Stein, 1996; Kadunce et al., 1997; Stein et al., 2014).

La règle temporelle

Cette règle se réfère à la fenêtre temporelle à laquelle l'intégration multisensorielle est possible entre un événement A et B. Celle-ci est relativement large afin qu'une activité neuronale puisse ainsi intégrer une réponse multisensorielle. L'intervalle temporel permettant une augmentation de réponse est en général de 100 ms, et peut parfois s'étendre jusqu'à 1500 ms en raison des vitesses de conduction axonale des différentes modalités sensorielles (Stein et Meredith, 1993; Alais et al., 2010; Stein et al., 2014). Ainsi, même si les stimuli sont spatialement congruents, ils n'arrivent pas nécessairement en même temps aux neurones intégrateurs en raison des différentes latences issues des différentes informations lors d'un même événement. La règle temporelle repose donc sur le recouvrement des patterns d'activité résultant des deux stimuli plutôt que d'une parfaite synchronie (Meredith et al., 1987; Stein et Wallace, 1996; Stein et al.,

2014). Dans la même optique que la règle spatiale, plus les composantes unimodales sont temporellement rapprochées, plus l'ampleur de la réponse bimodale sera grande. En revanche, en cas de disparité temporelle importante, la réponse neuronale sera inchangée ou même diminuée (Stein et al., 2014).

La règle de l'efficacité inverse

Ainsi, tel qu'énoncé ci-dessus, plus deux stimuli sont proches dans le temps et l'espace, la réponse neuronale multimodale est supérieure à la réponse unimodale maximale. Or, il a été démontré par Stein et ses collègues (Stein et Meredith, 1993; Stein et Stanford, 2008; Stein et al., 2014) que plus les stimuli unimodaux sont faibles et/ou non perçus (i.e. ayant une intensité inférieure au seuil de détection), plus leur combinaison produira un gain important. Cet effet est appelé la règle de l'efficacité inverse (Stein et Meredith, 1993; Stein et Stanford, 2008; Stein et al., 2014). En s'appuyant sur ce principe, c'est le phénomène de supra-additivité, i.e. la réponse au stimulus multisensoriel est plus importante que la somme arithmétique produite par les réponses aux stimuli qui le compose. Au niveau comportemental, ce mécanisme permet surtout d'améliorer la saillance de stimuli environnementaux peu efficaces en eux-mêmes (Stein et Meredith, 1993; Stein et Stanford, 2008; Stein et al., 2014).

Préservation des champs récepteurs

Selon Stein et ses collègues (1993, 2014), les champs récepteurs des neurones multisensoriels conservent les mêmes propriétés pour les entrées multimodales et unimodales afin d'assurer la cohérence du monde sensoriel.

L'intégration multisensorielle produit donc un percept plus saillant et plus informatif que les informations provenant d'une seule modalité sensorielle. Dans ce contexte, les stimuli ayant la même origine spatiale et temporelle permettent de détecter et de localiser plus rapidement une cible présente dans un monde perceptif changeant.

1.3.6. Rôle de l'expérience visuelle nécessaire à la mise en place de la représentation topographique directionnelle de l'hémi-espace auditif controlatéral

Tel que mentionné précédemment, le CS est une structure nerveuse dont l'organisation anatomique et fonctionnelle permet aux neurones de ce noyau de répondre à plusieurs modalités sensorielles (visuelles, auditives et somesthésiques). Ces réponses varient et sont dépendantes du niveau de maturation post-natale des neurones du CS (Withington-Wray et al., 1990b). En effet, Withington-Wray et al., (1990b) ont mis en évidence que l'expérience visuelle précoce est essentielle à la maturation des champs récepteurs auditifs du CS ainsi qu'à la mise en place de la représentation topographique directionnelle de l'hémi-espace auditif controlatéral. Ainsi, chez le cochon d'Inde normal, la représentation directionnelle de l'hémi-espace auditif controlatéral est organisée topographiquement selon un axe rostro-caudale au sein du CS (figure 1.9 A). Alors que, chez le cochon d'Inde né et élevé à l'obscurité (figure 1.9 B), l'organisation de la carte auditive directionnelle est inexistante, ce qui se traduit par l'absence de la relation entre la direction préférentielle des champs récepteurs auditifs et la position des neurones auditifs au sein du CS le long de l'axe rostro-caudal. De plus, Withington-Wray et al., (1990b)

soulignent que la privation visuelle provoque un élargissement des champs récepteurs auditifs chez le cochon d'Inde né et élevé à l'obscurité.

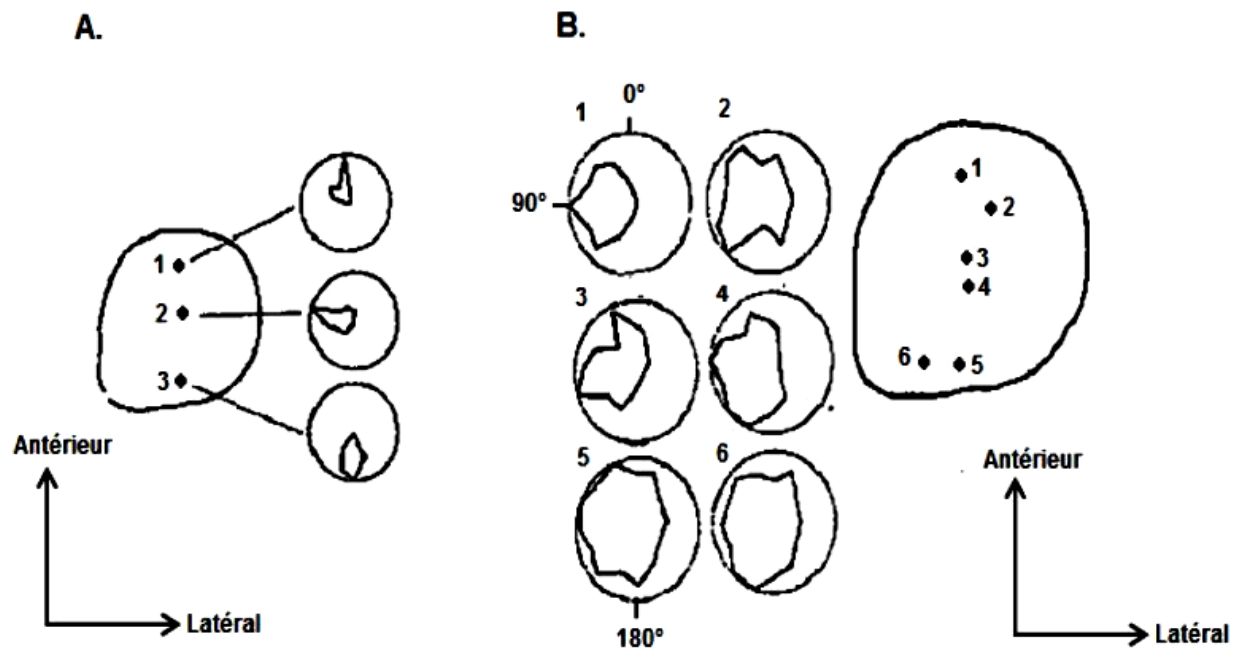


Figure 1.9: Représentation topographique de l'espace auditif dans le collicule supérieur du cochon d'Inde. A: sujet normal. B: sujet né et élevé à l'obscurité dès la naissance. (Modifié de Withington-Wray et al., 1990b).

Dans la même optique, au cours du développement postnatal, plusieurs auteurs (Knudsen et Brainard, 1991; Feldman et Knudsen, 1997) rapportent aussi que les inputs visuels parvenant au CS sont essentiels à la mise en place des cartes de l'espace visuel et auditif. Effectivement, chez la chouette, ces auteurs soulignent que le déplacement horizontal du champ visuel effectué dès la naissance à l'aide de prismes provoque un changement drastique des représentations de l'espace visuel et auditif au niveau du tectum optique. Plus précisément, lors de la déviation prismatique du champ visuel, les neurones du CS déplacent leurs champs récepteurs auditifs de façon à compenser la déviation visuelle. En retour, ce déplacement adaptatif permet aux cartes de l'espace visuel et auditif d'être correctement alignées. Essentiellement, ces résultats montrent qu'une expérience visuelle adéquate est nécessaire au niveau des couches visuelles du CS. Cela laisse entrevoir que de nombreux neurones visuels au sein des couches superficielles font synapses avec les neurones auditifs des couches profondes du CS afin d'établir et de maintenir en registres des interactions polymodales adéquates.

1.3.7. Rôle de l'expérience auditive nécessaire à la mise en place de la représentation topographique directionnelle de l'hémi-espace auditif controlatéral

Outre l'expérience visuelle, la mise en place de la représentation de l'espace auditif au sein des couches profondes du CS nécessite également l'apport de l'expérience auditive. En effet, tel que démontré par Withington-Wray et al. (1990a), le cochon-d'Inde nouveau-né privé d'expérience auditive normale, élevé dans le bruit, possède des champs récepteurs auditifs plus larges et la carte auditive

directionnelle du CS est drastiquement perturbée. Néanmoins, si les indices auditifs binauraux (DII et DIT) sont perturbés par une période d'occlusion monaurale dès le jeune âge, les champs récepteurs auditifs directionnels sont également plus larges mais la carte auditive directionnelle du CS se réajuste et s'aligne systématiquement avec celle de l'espace visuelle (Knudsen, 1985; King et al., 1988). Dans cette perspective, l'adaptation de ce changement représente un exemple de la plasticité développementale. Chez les animaux adultes ayant subi une période similaire d'occlusion monaurale, la sélectivité directionnelle des neurones auditifs du CS ne présente pas de changements équivalents (Knudsen, 1985; King et Carlile, 1995).

Les expériences visuelles et auditives ont donc une influence directe sur l'organisation neuronale sous-jacente à la représentation topographique directionnelle auditive présente au sein des couches profondes du CS. Ce développement ne peut se faire que suivant un mode interactif entre l'acquisition des expériences sensorielles et les influences environnementales. Il va donc de soi que ce processus dynamique est dépendant de l'activation adéquate des différentes voies sensorielles.

1.4. Effets du vieillissement sur les systèmes auditif et visuel.

Le vieillissement reflète un continuum qui débute dès la fécondation et qui va suivre plusieurs phases, tels que le développement, la maturité et la sénescence. En outre, il est communément admis que le vieillissement est un phénomène complexe, lent et progressif qui engendre des changements graduels au niveau de l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques auquel est soumis l'organisme tout au long de sa vie. C'est un phénomène biologique naturel

indissociable de la vie. Conditionné par le temps, le vieillissement "naturel", non pathologique, s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. En effet, chez l'organisme âgé, on assiste à une série de modifications neuro-anatomiques, physiologiques et chimiques qui touchent à la fois le système nerveux périphérique (Harman et al., 2000; Curcio, 2001; Sergeyenko et al., 2013; Liberman, 2015) et les structures nerveuses centrales des systèmes visuel et auditif (Spear, 1993; Faubert, 2002; Caspary et al., 2008; Syka, 2010).

Déficits de traitement du stimulus auditif

Au cours des ans notre système auditif a tendance à subir les tourments dus à l'environnement bruyant dans lequel nous vivons. Ceci se traduit chez les sujets âgés de plus de 50 ans par des difficultés de compréhension langagière, et ce, surtout en milieu bruyant. La presbycousie est la forme de surdité bilatérale progressive la plus fréquemment rencontrée tant chez l'humain âgé (Olshansky et al., 1993; Lee et al., 2005) que chez l'animal âgé (Nozawa et al., 1996; Syka, 2002; Caspary et al., 2008). Ce type de déficit auditif affecte environ le tiers de la population âgée entre 60 et 74 ans et plus de la moitié des personnes âgées de 74 ans et plus (Corso, 1984; Olshansky et al., 1993; Liu et Yan, 2007). Gates et Mills en 2005 ont montré que la presbycousie est un terme général qui réfère à une perte auditive multifactorielle complexe dû à une combinaison de facteurs individuels (âge, génétique) et environnementaux (exposition au bruit, milieu toxique, etc.). Celle-ci affecte autant les structures périphériques du système auditif que les voies auditives centrales (Caspary et al., 2008). Selon Schuknecht (1974), la presbycousie périphérique peut être caractérisée par une dégénérescence de

l'organe de Corti impliquant surtout la perte de CCE ou CCI (i.e. la presbyacousie sensorielle), et/ou par une dégénérescence de cellules du ganglion spiral (i.e. la presbyacousie neuronale), et/ou par une atrophie de la strie vascularis tout au long de la cochlée (i.e. la presbyacousie métabolique), et/ou par une rigidification de la membrane basale (i.e. la presbyacousie cochléaire de transmission). Ces différentes formes de presbyacousies sont aussi présentes chez l'animal âgé (Chinchilla : Bhattacharyya et Dayal, 1985; souris: Spongr et al., 1997; Sha et al., 2008; rat: Keithley et Feldman, 1982; Chen et al., 2009). Essentiellement, la presbyacousie périphérique est caractérisée par une élévation des seuils auditifs qui diminue les capacités perceptives de détection et de discrimination surtout les sons de hautes fréquences.

La presbyacousie centrale peut être due à une atteinte des structures auditives impliquées particulièrement dans le traitement des caractéristiques directionnelles, spectrales et temporelles des signaux sonores (Jerger, 1973; Corso, 1982, 1984; Nadol, 1989; Singh et al., 2008; Syka, 2010), et ce, autant chez l'humain que chez l'animal âgé. En outre, au niveau de l'audition directionnelle, Brown (1984) et Harrison (1981, 1983) montrent qu'au niveau comportementale le rat Sprague-Dawley âgé de 18 mois, exempt de pertes auditives périphériques prédominantes, a de la difficulté à localiser une source sonore. De même, Herman et al. (1977) montrent que le même phénomène se manifeste chez les personnes âgées (60-72 ans) n'ayant pas d'atteintes auditives périphériques prédominantes. De plus, Ingham et al. (1998a) met en évidence que le vieillissement, chez les cochons-d'Inde, affecte les propriétés directionnelles des champs récepteurs auditifs du CS. À cet égard, ces auteurs rapportent que, chez l'animal âgé, les neurones auditifs du CS sont moins sensibles à la direction lors de la présentation d'une source sonore

en azimut. Plus précisément, les champs récepteurs axiaux sont plus rares et l'étendue directionnelle est plus vaste. Par conséquent, l'organisation topographique de la représentation directionnelle de l'espace auditif au niveau du CS est abolie.

Quant à la sensibilité spectrale, plusieurs études auditives menées chez l'humain et chez l'animal démontrent que le vieillissement du système auditif occasionne des déficits spectraux, autant au niveau des aires corticales que des noyaux sous-corticaux (Willott, 1986; Lutman et al., 1991; Turner et al., 2005). En effet, au niveau sous-cortical, les neurones du collicule inférieur, Willott (1986) ainsi que Felix et Portfors (2007) constatent, chez les souris âgées, une élévation des seuils de réponse aux sons purs. Ce résultat a été confirmé par les études comportementales de Willott (1991) et de Lutman et al. (1991) qui constatent aussi une élévation des seuils de discrimination spectrale chez l'humain. Cette élévation affecte la discrimination des sons complexes tels que la voix humaine (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993) et les vocalisations chez l'animal (Geissler et Ehret, 2002). D'autre part, le vieillissement provoque aussi une perte de sélectivité fréquentielle. En effet, Palombi et Caspary (1996a) rapportent que l'étendue de la bande spectrale des neurones du collicule inférieur est plus large chez les rats âgés. De même, au niveau cortical, Turner et al. (2005) montrent aussi que, chez les rats âgés, les champs récepteurs spectraux des neurones de AI sont moins sélectifs que ceux des rats adultes.

Finalement, le vieillissement occasionne aussi une diminution de l'acuité temporelle au niveau du système auditif central tant chez l'humain que chez l'animal (Fitzgibbons, 1983; Walton et al., 1998). Selon Hwang et al. (2007), cette faible résolution temporelle touche ~ 50 % des individus âgés entre 51 et 90 ans, et

ce, indépendamment du déclin des fonctions cognitives lié au vieillissement. Le test du "gap" est l'une des méthodes les plus souvent utilisées pour mesurer l'acuité temporelle du système auditif central lors du vieillissement tant chez l'humain que chez l'animal (Gordon-Salant et al., 2010). Ce test mesure l'aptitude à détecter un bref silence entre deux sons. En général, plus le stimulus est intense, plus le seuil de détection de l'intervalle silencieux ("gap") est court. Chez l'humain adulte (Fitzgibbons et Wightman, 1982) ainsi que chez l'animal adulte (Ison et al, 1993; Barsz et al., 2002), le seuil minimal de détection est de l'ordre de 2 à 3 ms pour un stimulus de type bruit. À toute fin pratique, ce test simule l'habileté à discriminer rapidement les changements de l'enveloppe du son essentielle à la compréhension de la parole chez l'humain (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993) et les vocalisations chez l'animal (Geissler et Ehret, 2002). Selon Strouse et al. (1998), Barsz et al. (2002) ainsi que Gordon-Salant et al. (2010), la diminution de la résolution temporelle se manifeste par une augmentation du temps de latence de la réponse neuronale et par une élévation des seuils de détection de l'intensité auditive lors du test "gap", et ce, tant chez l'individu âgé que chez l'animal âgé. Les atteintes périphériques et centrales limitent donc les capacités du système auditifs à discriminer les sons dans un environnement bruyant, à localiser une source sonore dans l'espace, à détecter des variations de fréquence, d'amplitude, de durée ainsi qu'à détecter des intervalles de temps séparant deux stimulations auditives.

Déficits de traitement du stimulus visuel

Au fur et à mesure qu'on avance en âge, le cristallin perd de sa souplesse. En général, ceci se traduit par une difficulté à focaliser pour lire ou pour effectuer

un travail de près (Kline et Scialfa, 1996). C'est ce que l'on appelle la presbytie, phénomène qui reflète le processus de vieillissement normal de l'œil. Près de 65% de l'ensemble des personnes présentant une affection visuelle sont âgées de 50 ans et plus (Kline et Scialfa, 1996). Pratiquement chacune des structures visuelles périphériques et centrales subissent un certain degré de changements non pathologiques lors du vieillissement (Spear, 1993). Ainsi, au niveau périphérique, les yeux se fragilisent par une opacification progressive du cristallin (cataracte) qui par le fait même entraîne une perte de la perception précise des objets, des couleurs et des contrastes (Faubert, 2002). Il y a également une perte des récepteurs, particulièrement les bâtonnets (Curcio, 2001).

Au niveau central, on assiste à une diminution des capacités des fonctions perceptives lors du traitement de l'information visuelle impliquant surtout des traitements complexes et/ou de grands réseaux neuronaux (Faubert, 2002). En outre, au niveau spatio-temporel, plusieurs études psychophysiques soulignent chez le sujet âgé, la présence de déficits visuels particulièrement marqués tel une diminution de l'acuité visuelle (Weale, 1975) ainsi qu'une perte de sensibilité au contraste (Owsley et al., 1981). À cela s'ajoute une diminution significative de certaines caractéristiques de la perception visuelle du mouvement, tel la sensibilité directionnelle et la détection d'une cible dans l'espace (Owsley et al., 1981; Tran et al., 1998). Dans la même optique, chez le rat âgé, Mendelson et Wells (2002) rapportent que les neurones visuels corticaux sont significativement moins sensibles à la vitesse de défilement des points lumineux; de même les seuils de détection des fréquences temporelles sont plus bas que chez les rats adultes. Schmolesky et al. (2000) ainsi que Hua et al. (2006) démontrent également que les neurones visuels corticaux des singes et des chats âgés sont significativement moins

sélectifs à la direction du déplacement et à l'orientation des stimuli visuels. Inéluctablement, le vieillissement amène donc une baisse des capacités visuelles tant au niveau périphérique qu'au niveau central.

Mécanismes à l'origine du vieillissement

La sénescence graduelle (i.e. vieillissement biologique "naturel") est un processus complexe et multifactoriel qui n'est vraisemblablement pas la conséquence d'un seul mécanisme. En effet, le vieillissement "naturel" découle des effets intrinsèques (i.e. facteurs génétiques, neurochimiques, métaboliques, neurophysiologiques, anatomiques, cognitifs, etc.) et extrinsèques (i.e. facteurs environnementaux) auxquels sont soumis les organismes tout au long de leur vie (Schneider et al., 1996; Gordant-Sallant et al., 2010). De la périphérie aux différentes structures nerveuses centrales tant visuelles qu'auditives de nombreux changements structurels et chimiques coïncident avec le vieillissement "naturel". Ces changements altèrent les fonctions de transmission et de traitement des stimuli audiovisuels (Mozolic et al., 2012).

La littérature rapporte un ralentissement de la vitesse de traitement des informations visuelles et auditives; constat basé sur la dégradation de la myéline au cours du vieillissement. À cet égard, plusieurs études (Wisniewski et Terry, 1976; Mendelson et Ricketts, 2001; Mendelson et Wells, 2002; Mozolic et al., 2012) suggèrent que le ralentissement de la transmission nerveuse modifie l'acuité visuelle et auditive ainsi que les fonctions cognitives. Ainsi, au niveau du cortex visuel primaire des vieux singes, Peters et al. (2000) signalent que la gaine de myéline, responsable de la vitesse de propagation de l'influx nerveux, est altérée par le vieillissement. Selon Celesia et Daly (1977) ainsi que Contestabile et al.

(1995), ce changement permet d'expliquer le ralentissement de la vitesse de l'influx nerveux traitant les informations du signal visuel chez l'humain et chez le rat. Dans le même ordre d'idée, chez les rats âgés, Mendelson et Ricketts (2001) montrent que les neurones auditifs corticaux répondent plus vigoureusement à des modulations de basses fréquences alors que chez les rats adultes les neurones auditifs sont plutôt sensibles à des modulations de hautes fréquences. Le ralentissement du traitement des informations sensorielles, notamment visuelles et auditives, risque d'altérer significativement les fonctions perceptives car la fenêtre temporelle est insuffisante pour analyser l'intégralité du signal audiovisuel (Mozolic et al., 2012).

Par ailleurs, Hua et al. (2006), Betts et al. (2007) et Caspary et al. (2008) rapportent un déficit général d'inhibition, et ce, au niveau du système visuel et auditif. Ce déficit semble découler des changements pré- et post-synaptiques par rapport à la régulation du taux de GABA et de l'acide glutamique décarboxylase (GAD) présent dans les différents relais du système visuel et auditif (Schmolesky et al., 2000; Caspary et al., 2008). D'autres auteurs (Sato et al., 1996; Crook et al., 1998) rapportent que la perte significative de certaines caractéristique de la perception visuelle du mouvement, tel que la sensibilité à la direction de déplacement et à la détection d'une cible dans l'espace, est due à une diminution du GABA. Dans la même optique, chez les singes âgés, Schmolesky et al. (2000) montrent que la baisse du taux de GABA entraîne une diminution drastique du nombre de neurones visuels corticaux sélectifs à l'orientation des stimuli. Chez l'humain, les études (Kline et Schieber, 1985; Dustman et al., 1996) par potentiels

évoqués visuels suggèrent que le vieillissement diminue l'action inhibitrice du GABA dans le cortex visuel et dans d'autres aires corticales sensorielles.

Au niveau du système auditif, plusieurs études (Palombi et Caspary, 1996a; Walton et al., 1998; Abbott et al., 1999; Turner et al., 2005; Caspary et al., 2008) rapportent que la diminution de GABA, amène une détérioration des propriétés directionnelles, spectrales et temporelles des neurones auditifs. Ainsi, au niveau du noyau cochléaire, il y a non seulement une diminution du nombre de récepteurs périphériques mais aussi une réduction du niveau d'inhibition dans les noyaux cochléaires (i.e. ventral et dorsal). Selon Banay-Schwartz et al. (1989a,b) ainsi que Willott et al. (1997), ces changements neurochimiques au niveau du noyau cochléaire provoqueraient des modifications des mécanismes neuronaux impliqués dans la localisation des sons en élévation et dans l'analyse des signaux auditifs AM et FM dans un environnement bruyant. D'autres études (Willott et al., 1988; Palombi et Caspary, 1996a; Palombi et Caspary, 1996b; Palombi et Caspary, 1996c; Walton et al., 1997; Walton et al., 1998; Shaddock-Palombi et al., 2001) rapportent qu'au niveau du collicule inférieur des rongeurs âgés, les changements neurochimiques (i.e. baisse de l'activité GAD et des récepteurs GABA_A et GABA_B) élèvent le niveau de base de la réponse cellulaire, provoquent une augmentation de l'étendue de la bande-passante des champs récepteurs spectraux et amènent aussi une détérioration de l'acuité temporelle auditive. Étant donné que les neurones du CS reçoivent surtout des afférences ascendantes du collicule inférieur (Garcia Del Caño et al., 2006), ces changements neurochimiques au niveau du collicule inférieur pourraient modifier drastiquement l'organisation de la carte topographique de l'espace auditif au niveau des couches profondes du CS (Ingham et al., 1998a). De plus, ces changements neurochimiques perturberaient également l'analyse

temporelle et l'intégration binaurale des signaux auditifs liés à la DII (Ingham et al., 1998a). De même, au niveau du cortex auditif AI des rats (Turner et al., 2005) et des souris (Willott et al., 1993; Irvine et al., 2000) âgés, la baisse de l'activité GAD et l'altération du récepteur GABA_A affecterait selon Caspary et al. (2008), les capacités du système auditif à interpréter les sons complexes (i.e. la voix chez l'humain, les vocalisations chez l'animal) présents dans l'environnement.

Ainsi, au cours du vieillissement, les modifications des indices neurochimiques de la fonction synaptique, tel que la perte de la neurotransmission inhibitrice du GABA, semble occasionner une dégradation des fonctions de transmission et de perception du traitement des informations visuelles et auditives. Il en va que, les capacités d'intégration audiovisuelle risquent d'être moins efficaces à filtrer les informations auditives non pertinentes.

D'autres facteurs comme la baisse du nombre de connexions entre les neurones (i.e. diminution des branchements dendritiques associés au vieillissement) pourraient être à l'origine de la dégradation du traitement des informations visuelles et auditives (Connor et al., 1981; Devaney et Johnson, 1980; Caspary et al., 2008; Gordant-Salant et al., 2010; Liberman, 2015). En effet, il y a déjà plus de 67 ans que Hebb (1949) a montré que l'efficacité synaptique repose sur la dépolarisation synchrone de neurones pré- et post-synaptique, qui permet la potentialisation à long terme. Alors, si au cours du vieillissement les modifications du câblage nerveux sont perturbées, la force ou le nombre des connexions de populations des neurones risquent d'être davantage affaiblie. Par conséquent, l'axone risque d'échouer à former des connexions stables, d'établir moins de contacts synaptiques ou de se rétracter et continuer à croître vers une autre cible neuronale.

2. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

L'objectif général de cette thèse est de déterminer les effets du vieillissement *per se* sur les processus de traitement des informations sensorielles au sein du CS du rat.

Plus spécifiquement, le premier objectif vise à mettre en évidence les effets du vieillissement sur les mécanismes neuronaux du CS qui président à la représentation de l'espace auditif et à l'intégration des propriétés directionnelles.

Le second objectif spécifique est de cerner les effets du vieillissement lors de l'analyse spectrale et temporelle du signal auditif.

Finalement, le troisième objectif spécifique de cette thèse tente de mettre en évidence les effets perturbateurs du vieillissement sur l'activité neuronale du CS permettant de détecter les informations sensorielles pertinentes dans un environnement audiovisuel complexe.

Afin de déterminer l'état fonctionnel du système auditif périphérique lors de chacune des études présentées ci-dessous, des enregistrements EOA et des PEA du tronc cérébral (i.e. de latences brèves : <10 ms) en réponse à des sons purs et à des clics dans un environnement silencieux sont effectués respectivement chez les rats anesthésiés Sprague-Dawley adultes et âgés. Seuls les animaux ne manifestant aucune atteinte périphérique prédominante sont retenus.

2.1. L'effet du vieillissement sur le traitement du signal auditif au niveau des systèmes auditifs périphérique et central

Le traitement efficace des stimuli auditifs repose à la fois sur le fonctionnement adéquat des organes sensoriels périphériques et les structures auditives du système nerveux central. Les effets des traumatismes sur les structures auditives du système nerveux central semblent cumulatifs tout au long de l'existence et se font sentir plus particulièrement chez l'individu âgé (Willott, 1991; Herman et al., 1977). En effet, au niveau de l'audition directionnelle, les études menées chez l'humain (Herman et al., 1977) et chez le rat (Harrison, 1981, 1983; Brown, 1984), indiquent que la précision des réactions d'orientation vers une source sonore ainsi que la précision de la localisation des stimuli auditifs dans l'espace contralatéral, détériorent progressivement avec le vieillissement. De même, au niveau du CS, seule structure du système nerveux central à posséder une représentation de l'espace auditif (cochon-d'Inde : Palmer et King, 1982; chat : Middlebrooks et Knudsen 1984; furet : King et Hutchings 1987; rat : Milner et Taylor, 199), Ingham et al. (1998a) rapportent que, chez les cochons-d'Inde âgés, les champs récepteurs axiaux des neurones auditifs sont plus rares et que leur étendue directionnelle est plus vaste. De plus, l'organisation topographique de la représentation directionnelle de l'espace auditif du CS est abolie. Malgré tout, les effets perturbateurs observés au sein du CS des cochons-d'Inde âgés sont-ils dus principalement à une perte auditive périphérique et/ou à une détérioration significative des mécanismes auditifs centraux liés au vieillissement? Cette problématique permet d'énoncer la première question de recherche : chez une autre espèce, tel que le rat âgé ne présentant pas d'atteintes auditives périphériques

prédominantes, trouve-t-on les mêmes déficits centraux auditifs au niveau des neurones du CS?

Afin de répondre à cette question, tous les rats sont soumis au test des enregistrements des EOA afin de déterminer le niveau de fonctionnement des CCE cochléaires. Ainsi, si les EOA sont présentes, cela veut dire que les rats ne manifestent pas de pertes auditives périphériques prédominantes. Par la suite, l'enregistrement des PEA du tronc cérébral (de latences brèves: <10 ms) est introduit afin de vérifier l'intégrité du traitement du signal auditif depuis le récepteur périphérique. En cas de surdité profonde, l'onde I (8^{ième} nerf) est absente, ce qui indique la présence de lésions prédominantes affectant le système auditif périphérique. Les PEA de courtes latences permettent aussi de déterminer si le traitement du signal auditif est altéré en fonction de l'âge dès le premier relais sous-corticaux, notamment le noyau cochléaire (i.e. l'onde II) (Meredith et Allman, 2012). Si des changements liés à l'âge surviennent à ce niveau précoce, le traitement de l'analyse séquentielle du signal auditif est aussi probablement altéré le long de la voie auditive ascendante. Le CS est une structure nerveuse d'intérêt car les neurones auditifs répondent optimalement lorsqu'un stimulus sonore est présenté en azimuth dans une direction définie de l'espace auditif contralatéral. De plus, les neurones auditifs au sein des couches profondes, ont des champs récepteurs spatiaux circonscrits en azimuth, agencés de manière à former une carte topographique directionnelle de l'espace auditif contralatéral (Palmer et King, 1982; Middlebrooks et Knudsen 1984; King et Hutchings 1987; Champoux et al., 2008; Vachon-Presseau et al., 2009; Martin et al., 2010). La représentation de cette organisation topographique directionnelle est telle que, les neurones auditifs situés

dans la partie antérieure du CS sont sensibles aux sons présentés en avant de l'animal; alors que les neurones auditifs logés dans la partie médiane du CS répondent aux sons présentés latéralement. En revanche, les neurones présents dans la partie caudale du CS sont plutôt sensibles à la stimulation auditive produite à l'arrière de l'animal.

Le but de la première étude de cette thèse est de comparer les propriétés directionnelles des champs récepteurs auditifs des neurones des couches intermédiaires et profondes du CS des rats Sprague-Dawley adultes à ceux des rats âgés ne manifestant pas de pertes auditives périphériques prédominantes. Dans un premier temps, chez les rats âgés, l'amplitude des EOA devrait diminuer pour l'ensemble des fréquences sonores testées comparativement à celle des rats adultes. Néanmoins, chez les deux groupes de rats, l'amplitude des EOA devrait être clairement présente et identifiable par rapport au bruit de fond pour des stimuli auditifs ayant une bande de fréquence basse, intermédiaire et haute. Dans un deuxième temps, l'onde I (8^{ème} nerf) devrait être présente et les seuils audiométriques moyens des PEA de courtes latences évalués dès le premier relais sous-corticaux (onde II : noyau cochléaire) devraient être plus élevés, chez les rats âgés, au niveau de la bande de fréquence basse, intermédiaire et haute. Finalement, le vieillissement devrait altérer aussi les propriétés directionnelles des champs récepteurs auditifs du CS du rat. Plus spécifiquement, les neurones auditifs devraient être moins sensibles à une direction préférentielle (i.e. diminution du nombre de champs récepteurs axiaux et augmentation du nombre de champs récepteurs hémichamps et omnidirectionnels), l'étendue directionnelle des champs

récepteurs auditifs devrait être plus large et l'organisation topographique de la représentation de l'hémi-espace auditif controlatéral devrait être perturbée.

2.2. L'effet du vieillissement sur la sensibilité spectrale et temporelle du signal auditif au niveau du collicule supérieur

Le stimulus acoustique (tel que les sons purs et les sons complexes comme le bruit, la parole et les vocalisations) est caractérisé par le traitement de sa structure spectrale (fréquences) et de sa structure temporelle (variation de l'enveloppe du son en fonction du temps). Ainsi, chez l'adulte, chacun des neurones du système auditif ascendant, y compris les neurones du CS (Wise et Irvine, 1983; Carlile et Pettigrew, 1987), répond de façon optimale à une FC (Kelly et Masterton, 1977; Hernandez et al., 2005). Dépendant de l'espèce animale, celle-ci se situe à l'intérieur d'une étendue spectrale et d'une gamme d'intensité plus ou moins vaste (Heffner et Heffner, 2007ab). La FC correspond à la fréquence auditive suscitant une réponse neuronale lorsque présentée à l'intensité (dB SPL) la plus faible (Buser et Imbert, 1987). À cet égard, plusieurs études indiquent chez l'humain (Lutman et al., 1991; Willott, 1991) et l'animal (Willott, 1986; Turner et al., 2005; Felix et Portfors, 2007) que le vieillissement diminue la sensibilité auditive et la sélectivité fréquentielle, et ce, autant au niveau des aires corticales que dans les noyaux sous-corticaux. En outre, Willott (1986) ainsi que Felix et Portfors (2007) rapportent que, chez la souris, le vieillissement élève les seuils de réponse des neurones du collicule inférieur aux sons purs. De même, chez les rats, Palombi et Caspary (1996a) révèlent que le vieillissement élargit l'étendue de la bande spectrale des neurones auditifs du collicule inférieur. De plus, Turner et al.

(2005) indiquent que les champs récepteurs spectraux des neurones AI des rats âgés sont moins sélectifs aux fréquences que ceux des rats adultes.

Plusieurs études soulignent aussi que le vieillissement détériore aussi l'acuité temporelle au niveau du système auditif central, et ce, tant chez l'humain (Fitzgibbons, 1983; Strouse et al., 1998; Hwang et al., 2007) que chez l'animal (Walton et al., 1998; Barsz et al., 2002; Šuta et al., 2011). La dimension temporelle du traitement de l'information auditive s'appuie sur la capacité à discriminer rapidement les changements dans l'enveloppe du son ce qui est essentiel à l'intelligibilité et à la compréhension de la parole chez l'humain (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993) et des vocalisations chez l'animal (Geissler et Ehret, 2002). À cet égard, plusieurs auteurs (Ison et al., 1993; Barsz et al., 2002) stipulent qu'une bonne acuité temporelle auditive est de l'ordre de 2 à 3 ms pour un bruit auditif. À la lumière de ce constat, Barsz et al. (2002) rapportent qu'au niveau des neurones du collicule inférieur des souris, le vieillissement augmente le temps de latence de la réponse neuronale et les seuils de détection de l'intensité auditive lors de la présentation d'un silence ("gap") dans un stimulus auditif. Parallèlement, chez les rats, Šuta et al. (2011) montrent que, via l'enregistrement de potentiels évoqués dans AI, le vieillissement élève le seuil de détection de l'intervalle silencieux minimum ("gap") séparant deux stimulations auditives.

Compte tenu que les neurones auditifs du CS reçoivent surtout des afférences ascendantes du collicule inférieur (Garcia Del Caño et al., 2006) et que les substrats neuronaux de l'analyse des composantes spectrales et temporelles dynamiques soient exacerbés en fonction de l'âge au sein du collicule inférieur,

ceci suggère que le traitement du signal auditif au sein du CS soit altéré par le vieillissement.

Le but de la seconde étude de cette thèse est donc de comparer les propriétés spectrales et temporelles des neurones auditifs des couches intermédiaires et profondes du CS des rats Sprague-Dawley adultes à ceux des rats âgés ne manifestant pas de pertes auditives périphériques prédominantes. Plus spécifiquement, au niveau de l'analyse fréquentielle, les intensités sonores minimales (seuil) nécessaires pour susciter une réponse neuronale devraient être plus élevées chez les rats âgés tant au niveau des basses et des hautes fréquences qu'au niveau des fréquences intermédiaires. De plus, chez les deux groupes de rats, le champ récepteur spectral des neurones auditifs du CS devrait présenter une sensibilité préférentielle à une FC donnée. Celle-ci correspondant à la fréquence sonore ayant l'intensité (dB SPL) la plus basse. Par contre, l'intensité minimale de la FC devrait être plus élevée et l'étendue de la bande-passante spectrale de celle-ci devrait être plus large chez les rats âgés. Quant à l'analyse temporelle, les neurones auditifs du CS des rats âgés devraient être moins sensibles aux changements temporels rapides d'un son. Plus précisément, les seuils de détection de l'intensité auditive et de l'intervalle silencieux minimum entre deux bruits Gaussiens devraient être plus élevés chez les rats âgés.

2.3. L'effet du vieillissement sur l'intégration audiovisuelle au niveau du collicule supérieur

La capacité d'intégrer les informations provenant des différents sens est une valeur ajoutée qui permet d'améliorer la détection, la localisation et l'identification des stimuli externes. Les divers travaux de Meredith et Stein (1983, 1986ab, 1987)

chez l'animal ont permis d'établir que le fondement des bases neuronales de l'intégration multisensorielle est présent dès les neurones du CS. En effet, il est établi que les neurones des couches superficielles du CS sont impliqués dans l'analyse des stimuli visuels mobiles (Markus et al., 2009) alors que ceux des couches intermédiaires et profondes sont plus particulièrement engagés dans l'intégration des stimuli audiovisuels (Meredith et Stein, 1986a) et somatosensoriels, impliqués dans la genèse des mouvements d'orientation de la tête, des yeux et des pavillons (Meredith et Stein, 1986a; Populin et al., 2004) vers des cibles visuelles et auditives présentes dans un environnement perceptif changeant. Ces mouvements d'orientation sont régis par la règle spatio-temporelle (Meredith et Stein, 1986ab; Meredith et Stein, 1996). En outre, les données électrophysiologiques décrites par Stein et Meredith (1993) montrent que le bénéfice obtenu par la multisensorialité est supérieur lorsque les stimuli visuels, auditifs et somesthésiques sont contigus dans le temps et dans l'espace. Ainsi, la détection de cibles visuelles peut être facilitée et accélérée lorsque les stimuli auditifs ou somesthésiques proviennent en même temps d'une même région de l'espace. Jusqu'à présent, chez l'organisme juvénile et adulte, les différents types d'interactions sensoriels et leur développement ont été mis en évidence au niveau des neurones audiovisuels du CS. En effet, lorsque les stimuli sont rapprochés dans le temps et dans l'espace, on observe une réponse neuronale facilitatrice. Celle-ci peut être additive ou bien supra-additive (Stein et Stanford, 2008). La réponse bimodale (i.e. audiovisuelle) additive produira un taux de réponse neuronale égale à celui de la présentation combinée des stimuli unimodaux. Quant à la réponse bimodale supra-additive, celle-ci produira un taux de réponse neuronale supérieur à celui de la somme des influx générés lors de la présentation combinée de stimuli

unisensoriels de faible intensité, règle qui réfère au principe de l'efficacité inverse (Stein et Stanford, 2008). En revanche, si les stimuli bimodaux ne sont pas présentés de façon congrue spatialement et/ou temporellement, les réponses de ces neurones seront au contraire absentes ou inhibées (Stein et Meredith, 1993; Kadunce et al., 1997). La réponse bimodale inhibée produira un taux de réponse inférieur à celui de la somme des influx générés par la présentation combinée des stimuli unimodaux (Stein et Meredith, 1993; Kadunce et al., 1997). Ceci montre que les interactions audiovisuelles produisent un percept plus saillant et plus informatif que les informations provenant d'une seule modalité sensorielle. Toutefois, au cours du vieillissement, plusieurs études rapportent que plusieurs déficits surviennent au niveau des systèmes visuels et auditifs, ce qui suggère que les mécanismes centraux de l'intégration audiovisuelle soient aussi perturbés (Mozolic et al., 2012). Or, jusqu'à présent, chez l'organisme âgé, aucune étude ne s'est penchée sur l'activité neuronale du CS permettant de détecter les informations sensorielles pertinentes dans un environnement audiovisuel complexe. Plus précisément, suite aux changements structurels et neuro-chimiques qui coïncident avec le vieillissement, les principes gouvernant l'intégration des stimuli complexes tel que le flux optique en présence de signaux sonores modulés en amplitude sont-ils perturbés au niveau des neurones du CS chez le rat âgé?

Le but de la troisième étude de cette thèse est donc de comparer, chez les rats Sprague-Dawley adultes et âgés ne manifestant pas de pertes auditives périphériques prédominantes, les mécanismes nerveux de la plasticité audiovisuelle qu'utilise le rat pour extraire et analyser les informations sensorielles pertinentes dans un environnement visuel et auditif complexe. Plus spécifiquement, chez les

rats adultes, les neurones visuels du CS devraient présenter une sensibilité aux fréquences spatiales concentriques mobiles autant en présence qu'en absence de bruits blancs modulés en amplitude. Par contre, le vieillissement devrait altérer l'intégration audiovisuelle complexe au sein du CS du rat âgé. En fait, le nombre des neurones visuels montrant une interaction audiovisuelle devrait diminuer chez les rats âgés. Le gain de l'activité neuronale obtenu dans le CS via l'ajout de l'entrée auditive par rapport à l'entrée visuelle devrait demeurer inchangé chez les rats âgés.

Ces résultats permettront de déterminer si l'organisation fonctionnelle du CS, structure nerveuse qui joue un rôle pivot dans la médiation de l'intégration multisensorielle, est préservée ou altérée chez le rat au cours du vieillissement.

ARTICLES

ARTICLE 1**Effects of aging on peripheral and central auditory processing
in rats**

Par : Margarida Costa, Franco Lepore, François Prévost et Jean-Paul Guillemot

Publié dans *European Journal of Neuroscience* (2016), volume 44 numéro 4, pages 2084-2094.

Effects of aging on peripheral and central auditory processing in rats

Margarida Costa^a , Franco Lepore^a , François Prévost^b , Jean-Paul Guillemot^a

^a Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, QC, Canada, H3C 3J7

^b Department of Speech Pathology and Audiology, McGill University Health Centre, 1001 Décarie, Montréal, QC, Canada, H4A 3J1

Corresponding author

Jean-Paul Guillemot,
Université de Montréal,
Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville,
H3C 3J7, Montréal,
QC, Canada.

E-mail address: jean-paul.guillemot@umontreal.ca

Running title: Aging and auditory directional map

Number of pages: 45

Number of figures: 8

Number of words: (i) Manuscript: 8626

(ii) Abstract: 225

(iii) Introduction: 499

Abstract

Hearing loss is a hallmark sign in the elderly population. Decline in auditory perception provokes deficits in the ability to localize sound sources and reduces speech perception, particularly in noise. In addition to a loss of peripheral hearing sensitivity, changes in more complex central structures have also been demonstrated. Related to these, this study examines the auditory directional maps in the deep layers of the superior colliculus of the rat. Hence, anesthetized Sprague-Dawley adult (10 months) and aged (22 months) rats underwent distortion product of otoacoustic emissions (DPOAEs) to assess cochlear function. Then, auditory brainstem responses (ABRs) were assessed, followed by extracellular single-unit recordings to determine age-related effects on central auditory functions. DPOAE amplitude levels were decreased in aged rats although they were still present between 3.0-24.0 kHz. ABR level thresholds in aged rats were significantly elevated at an early (cochlear nucleus: wave II) stage in the auditory brainstem. In the superior colliculus, thresholds were increased and the tuning widths of the directional receptive fields were significantly wider. Moreover, no systematic directional spatial arrangement was present among the neurons of the aged rats, implying that the topographical organization of the auditory directional map was abolished. These results suggest that the deterioration of the auditory directional spatial map can, to some extent, be attributable to age-related dysfunction at more central, perceptual stages of auditory processing.

Keywords: age-related, auditory brainstem responses, otoacoustic emissions, presbycusis, topographic map

Introduction

Age-related hearing loss or presbycusis is commonly associated with a degeneration of the auditory receptors (Schuknecht, 1974; Willott, 1991). This degeneration can derive from genetic factors, exposures to impact noises, ototoxic drugs, and the occurrence of cardiovascular, kidney diseases as well as diabetes. Although the latter components are responsible for peripheral hair cells losses, recent studies in human (Gates *et al.*, 2008; Gates & Mills, 2005) and in mice (Walton *et al.*, 2002) show that central presbycusis is also associated with dysfunctions in the central auditory pathways.

Declines in central auditory processes are evident in elderly listeners as well as in old-age animals (Welsh *et al.*, 1985; Barsz *et al.*, 2002; Syka, 2002; Boettcher *et al.*, 1996; Mazelová *et al.*, 2003; Wong *et al.*, 2009). Sound localization deterioration is one of the central auditory processes that accompany aging. Indeed, Herman *et al.* (1977) highlighted that older individuals have difficulty to lateralize auditory sound sources. In animal models (Sprague-Dawley rats) Brown (1984) demonstrated that the directional hearing deteriorated drastically between 18 and 21 months of age due to spatial disorientation. In addition, Ingham *et al.* (1998) reported, in aged guinea pigs, that the superior colliculus (SC) multi-unit auditory receptive fields (RFs) on the azimuthal plane were broadly tuned and that the topographic directional auditory map was severely disrupted.

The SC is of particular interest due to the fact that most auditory neurons located in the deep layers possess a RF tuned around an optimal direction (OD) which varies systematically with sound localization. In turn, this neural organization builds up a two-dimensional map of the contralateral auditory hemisphere (Palmer & King, 1982; Gaese & Johnen, 2000).

Given that in most studies of age-related central auditory processing, the functional integrity of the cochlea is often overlooked, all animals, in the present study, were subjected to DPOAE recordings in order to parcel out major effects of peripheral presbycusis. DPOAEs is important to verify if the auditory information processed via the peripheral structures and conveyed through the 8th nerve, as indicated by the presence of the ABR wave I, was functional in a way that did not compromise the input transmitted to the central nervous system, particularly the brainstem. ABRs were conducted to determine the effects of aging on the first central node (cochlear nucleus: wave II) in the ascending projections (Meredith & Allman, 2012). ABR level thresholds evaluated at this node permitted to determine whether age-related functional changes arise at this early stage and if so, this would be reflected throughout the central auditory pathways.

To this end, as senescent alterations in auditory processing within the deep layers of the SC of the rat has not yet been investigated and the fact that the SC is the only structure of the central auditory system to possess a topographic representation of the directional maps, the present study aims specifically to gain insights on how aging affects the directional spatial selectivity and the topographic representation of the auditory map in the rat SC deep layers.

Materials and methods

Animals

Fifteen Sprague-Dawley male rats (seven adults: 10 months; eight aged: 22 months) were used in the present study. Adult rats were obtained from Charles River (Saint-Constant, QC, Canada) and aged rats were supplied by Harlan Laboratories Inc. (Indianapolis, IN, USA). The aged time window 22-23 months is

considered to be late enough within the Sprague-Dawley rat lifespan to qualify as aged (Ingvar *et al.*, 1985). All rats were housed in the animal facility of the Université de Montréal, a light-dark cycle of 14/10 hours was maintained. All procedures were performed in accordance with the guidelines of the Canadian Animal care Committee, the Guide for Care and Use of Laboratory Animals (National Institutes of Health, publication 86-23), and with prior approval by the Université de Montréal Animal Care Committee. All efforts were made to diminish the number of animals used and to alleviate any discomfort during surgical and experimental procedures.

Evaluation of the functional status of the cochlea and the nuclei of the auditory brainstem

Prior to the evaluation of DPOAEs, ABRs and unit recordings in the SC, we ensured that all animals were in good health and had no apparent pathologies and ear obstruction. Behaviorally, every animal elicited a robust orienting response toward auditory stimuli.

To monitor cochlear function, every rat was subjected to DPOAE (duration-0.5-1 h.) testing. DPOAEs were recorded using an Intelligent Hearing System (model 4630; SmartDPOAE software version 4.60 Miami, FL, USA) and an otoacoustic emission probe (Etymotic 10B+, Elk Grove Village, IL, USA) in a sound-proof anechoic booth (1.5 x 1.5 x 2 m) as described in Costa *et al.* (2016). Briefly, sedation was induced with an i.m. injection of ketamine (50 mg/kg, Ketaset, Ayerst Veterinary Laboratories, Guelph, ON, Canada) and xylazine (5 mg/kg, Rompun, Bayer, Toronto, ON, Canada). Atropine sulfate (0.5 mg/kg, Atro-sol; Ormond Veterinary Supply Ltd, Ancaster, ON, Canada) was also injected i.m.

to reduce bronchial secretions. In mammals, the amplitude of the distortion product at the frequency defined by $2f_1-f_2$ is the most robust and reliable indicator of the outer hair cells (OHCs) function (Lonsbury-Martin & Martin, 1990). Thus, DPOAEs at $2f_1-f_2$ were acquired (4.5 frequencies/octave; sampling rate: 128 kHz, 32-bit A/D) using two calibrated primary tones, f_1 and f_2 (ratio $f_2/f_1 = 1.22$), set to the same level (65 dB SPL). Since the rat's auditory sensitivity is at its highest between 4 and 16 kHz (Polack *et al.*, 2004), pure tone stimuli were presented from 3.0 to 24.0 kHz. Tone bursts were generated with a stimulator Etymotic ER-2 (Elk Grove Village, IL, USA) and an Intelligent Hearing System high transducer (Miami, FL, USA). Each ear was tested independently. To illustrate a more accurate picture of where the greatest dB shifts occurred, DPOAE f_2 frequencies were subdivided into three f_2 frequency bands: low (3.0-6.0 kHz), middle (6.1-10.0 kHz) and high (10.1-24.0 kHz). The DPOAE at $2f_1-f_2$ was considered to be present only when the amplitude was significantly above the noise-floor at each f_2 frequency band (low, middle and high) tested. A total of four blocks were computed with each block consisting of 32 sweeps.

Subsequently, ABRs of short latency (<10 ms) were assessed in a single walled sound-proof room (3.1 x 3.4 x 2 m) lined with 8 cm of convoluted sound-absorbing foam to suppress echoes (Illbruck, Minneapolis, MN, USA). The ABRs permitted to verify the neuronal activity associated with the processing of the auditory information generated by the 8th nerve and subsequent fiber tracts and nuclei's within the auditory brainstem pathways (Huang, 1980; Moller, 1983). Free-field ABRs testing was recorded under isoflurane (~ 0.5-1.5 %, Baxter Corp., Mississauga, ON, Canada) anesthesia with a gaseous mixture of nitrous oxide and oxygen (N₂O:O₂, 70:30). A stable heart rate and absence of palmar reflexes ensured

that the anesthesia level was sufficient during the ABR recordings. If required, the isoflurane level was adjusted. The rat was placed on a feedback-controlled water-heating pad to maintain body temperature at $37.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

ABR recordings were carried out with stainless-steel electrodes (Grass model F-E2, Natus Neurology Inc., Warwick, RI, USA) inserted subcutaneously over the vertex (noninverting), above the left pinna (inverting) and in the left posterior leg (ground) of the rat. ABR evoked responses were amplified (100 000 X; Grass, model P511, Natus Neurology Inc., Warwick, RI, USA), band-pass filtered (0.3–3.0 kHz) and recorded with an acquisition system (Micro 1401-3, CED, Cambridge, UK). The physiological signals were averaged on-line using Spike 2 software (version 6.15, CED, Cambridge, UK). Sound level could be varied from 0 to 80 dB SPL by steps of 5 or 10 dB SPL. At high level, four or five response peaks, labeled I, II, III, IV and V, were present. According to Huang (1980) and Moller (1983), wave I arise in the 8th nerve. Wave II (the highest ABR peak amplitude) and III arise, respectively, in the cochlear nucleus and the superior olivary complex. Wave IV and V arise, respectively, at the level of the lateral lemniscus and the inferior colliculus. Pure tone (low: 3.0-6.0 kHz; middle: 6.1-14.0 kHz; high: 14.1-24.0 kHz) bursts (duration: 2 ms; rise/fall: 0.5 ms) and clicks (duration: 100 μs ; repetition rate: 10 Hz; single-polarity: positive) were used. Pure tones and clicks are widely used as a diagnostic tool to assess hearing acuity (Blatchley *et al.*, 1986; Polak *et al.*, 2004; Popelar *et al.*, 2006). Tone bursts are effective to provide frequency-specific information across the low, middle and the high frequency regions. In contrast, the click is rather a complex sound (broadband stimulus) comprised of many frequencies which in turn stimulates a wide tonotopic-associated area of the basilar membrane (Gorga *et al.*, 2006). Latency and

amplitude (peak to peak) of the first positive peak (wave I) of the response to the 80 dB SPL (supra-threshold) stimuli (tones and clicks) were evaluated to quantify the impact of aging on the peripheral system. Then, ABR level threshold was defined as the lowest sound pressure level (dB SPL) at which wave II could be identified (Powers *et al.*, 2006).

Auditory stimuli were generated using Tucker-Davis Technologies (TDT) system 3, (Gainesville, FL, USA), precision: 16-bit, sampling rate: 100-kHz, amplified (TDT, model ED1), attenuated (TDT, model PA5), and delivered binaurally through a loudspeaker (Radio Shack 40-1310B) located at 0° in azimuth and placed in front of the animal at 15 cm from the vertex of the rat's head. Pure tones were calibrated with a sonometer (Brüel and Kjaær, model 2230, Pointe Claire, QC, Canada) and a 12.5 mm microphone (Brüel and Kjaær, model 4138, Pointe Claire, QC, Canada) placed at the same elevation as the animal's ear. The sound pressure level was expressed as SPL relative to 20 μ Pa. The frequency response of the stimulation system was constant within ± 2 dB SPL.

Prior to neuronal recordings in the SC, only the rats in which the DPOAE amplitude levels were significantly higher than the noise floor across all the three f_2 frequency bands tested were retained in the present study. In addition, in every animal, the ABR wave I had to be present at each frequency and click stimulation to parcel out major effects of peripheral presbycusis.

Extracellular units recording

The techniques for animal care and preparation, surgery, recording and data analysis have been described in previous papers and will only be summarized here (Vachon-Preseau *et al.*, 2009; Martin *et al.*, 2010, Costa *et al.*, 2016).

On the day of unit recordings (at least one or two weeks after DPOAE and ABR recordings) the rat was first treated i.m. with atropine sulfate (0.5 mg/kg, Atro-sol; Ormond Veterinary Supply Ltd, Ancaster, ON, Canada) to reduce bronchial secretions. Afterward, surgical anesthesia was induced by an i.m. injection mixture of ketamine (75 mg/kg; Ketaset, Ayerst Veterinary Laboratories, Guelph, ON, Canada) and xylazine (5 mg/kg; Rompun, Bayer, Toronto, ON, Canada). Dexamethasone sodium phosphate (10 mg/kg; Vetoquinol, Lavaltrie, QC, Canada) was also administered i.m. to reduce inflammation. Aged rats received about 80 % of the dose given to adult animals to account for the lower level of liver function and altered metabolism due to aging (Palombi *et al.*, 2001; Turner *et al.*, 2005).

During the unit recordings, the anesthesia was maintained with a gaseous mixture of isoflurane (~ 0.5 %; Bimeda-MTC Animal Health Inc., Cambridge, ON, Canada), nitrous oxide and oxygen (N₂O:O₂, 70:30). If required, the isoflurane level was adjusted (0.5-1.5%) to ensure a stable level of anesthesia during the entire experiment. Once anesthetized, the rat's head was immobilized in a stereotaxic apparatus (David Kopf, model 963). An anchoring brass bar (length: 1.5 cm; diameter: 2 mm) was fixed on the rat's skull, anterior to the bregma, by means of small screws and dental acrylic. This ensures head immobilization without obstructing the external ear canals as well as the auditory hemispaces. A small craniotomy was performed overlying the right SC, the dura mater was left intact and covered with a lubricating gel (Professional Lube; Continental Plastic Corp., Delavan, WI, US) to prevent dehydration. A small incision was made in the dura to allow perpendicular electrode penetration. The eyes were continuously hydrated with artificial tears (Lacrinorm 0.2%, Ophthapharma, Montréal, QC, Canada) to

prevent drying of the cornea. Throughout the surgery and the recording session, the rat's body temperature was maintained at $37.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Anesthesia depth was routinely monitored: absence of palmar reflexes, a stable heart rate (300-350 beat/min.) and respiratory rate (70-90 breath/min.) as well as slow-wave electroencephalographic activity ensured that the anesthesia was adequate. Dominant EEG slow-waves indicate a state of deep anesthesia and of non-REM sleep. If required, the isoflurane level was adjusted. Following the preparatory surgery, a period of two hours was allowed prior to the recording session in order to stabilize the rat's heart and respiration rates. Recordings in the SC were carried out in a single walled sound-proof room (3.1 x 3.4 x 2 m) lined with 8 cm of convoluted sound-absorbing foam (Illbruck, Minneapolis, MN, USA).

Units recordings were assessed with glass microelectrodes (impedance 2-5 M Ω) filled with a solution of 3M NaCl and a trypan blue dye. At the end of each penetration, a negative current of 5 μA was applied for 30 s to iontophoretically stain the recording track's end. The microelectrode was positioned in the right SC at coordinates (A-P: -5.5 to -9.0 mm; L: 0 to 1.5 mm) derived from Paxinos & Watson (1998) and then advanced dorso-ventrally in the SC through the cortex with a hydraulic microdrive (David Kopf Instrument, model 607W; Tujunga, CA, USA).

Extracellular single-unit activities were amplified (Grass, model P511K, Natus Neurology Inc., Warwick, RI, USA), band-pass filtered (0.3–10 kHz), displayed on a digital oscilloscope (Tektronix, model 5111A) and transferred to an audio monitor (Grass, model AM8, Natus Neurology Inc., Warwick, RI, USA). Neuronal responses were isolated from background cellular activity and converted into rectangular pulses (time stamped; precision: 25 μs) using an on-line time/amplitude discriminator and fed to a generic brand PC (PC 486).

Visual stimuli (moving spots and light/dark bars) were first used as search stimuli to identify SC visual responsive neurons in the superficial layers. As the electrode was advanced into the intermediate layers, the neuronal responsiveness to somatosensory stimulation was also tested with an accupoint stimulator. The latter stimuli were presented on different body parts (vibrissae, face, neck, trunk and paws). Visual and somatosensory RF limits and positions were discarded as they were irrelevant to the aims of this study.

Subsequently, the auditory search stimuli (Gaussian noises, pure tones, whistles, clapping, etc.) were used to determine auditory responsive neurons in the deeper layers of the SC. Once a neuronal response from background activity was isolated, the auditory search stimuli were presented in free field in the contralateral hemisphere at the spatial direction eliciting the highest response rate in azimuth, as evaluated by ear. When no auditory activity could be elicited at any depth, the electrode track was marked unresponsive and the electrode was repositioned (A-P: 200 μm ; L: 200 μm).

Directional sensitivity and selectivity

Auditory binaural stimuli (frozen Gaussian noise; duration: 100 ms; rise/fall: 5 ms) were presented in free-field using a loudspeaker (Radio Shack 40-1310B) attached to a robotic arm located 10° in elevation. This remote-controlled system permitted the speaker to be positioned at any location in azimuth on the surface of an imaginary sphere, 57 cm in radius, centered on the nodal point of the animal's head. The auditory stimuli were calibrated as indicated above. The level of the stimulus was constant within $\pm 2\text{dB SPL}$ between 1 and 30 kHz. Thus, to verify the strength and the stability of the neuronal response, dot-displays and peristimulus

time histograms (PSTHs) were build-up. For this purpose, auditory stimuli were presented at a rate of 0.5/s with an intertrial interval of 2s to avoid neural adaptation. The PSTHs were composed of 200 bins (binwidth: 1 ms). The neuronal response to Gaussian noise was computed as the average number of spikes evoked during (100 ms) the stimulus presentation minus the spontaneous activity elicited before (100 ms) stimulation presentation. The neuronal response was averaged over 20 auditory stimulus presentations.

First, the rate/intensity function to frozen Gaussian noise was determined by varying different levels (0-70 dB SPL) by steps of 5 or 10 dB SPL. The auditory level threshold was defined as the lowest dB SPL eliciting a neuronal response above spontaneous activity in 50 % of the presentations.

Secondly, in both groups of rats, the azimuthal direction function of the auditory neuronal response was determined by presenting frozen Gaussian noise bursts (duration: 100 ms) at 5 or 10 dB SPL above the neuron's level threshold. These latter criterions permitted to increase the number of spikes and the response reliability given that the minimal level threshold to Gaussian noise required to elicit a response above spontaneous activity was conducted on a discharge probability of 50 % of the 20 presentations. In turn, this ensured that each neuron recorded at the OD in azimuth responded robustly at each trial during the period of stimulation. Directional positions in azimuth were tested in a pseudorandom order by steps of 15° in the contralateral and ipsilateral hemispaces. Mechanical constraints restricted the measurements along the azimuthal axis between 165° and 180°. The directional position in front of the animal was assigned as 0° in azimuth. Negative azimuthal values indicate contralateral hemispace directions whereas positive azimuthal values indicate ipsilateral hemispace directions. Azimuthal profiles of the mean

response rates were calculated from the PSTHs and plotted as a polar function of the sound source directions. The OD in azimuth was defined as the sound direction eliciting the highest response rate.

The directional RFs of the auditory neurons were classified by using a directional selectivity index (DSI). For this purpose, the selectivity tuning curve to the direction of a sound in azimuth was adjusted with a commercial Curve-Fit software (Table Curve 2D™, Systat Software Inc., San Jose, CA, USA). Fitting was performed in order to reach at least a correlation of 0.9 between the fitted curve and the raw data. The DSI was defined as the directional RF's width within which the sound direction elicited at least 50 % of the directional RF's maximal response rate. According to the value of the DSI, the auditory neurons' directional RFs were classified into three categories. A neuron that responded exclusively when a sound was presented in the contralateral hemispace was classified as axial if its DSI was $\leq 90^\circ$ and hemifield if its DSI was $\geq 91^\circ$ and $\leq 180^\circ$. Omnidirectional neurons were classified as those having a DSI $\geq 181^\circ$ in which their directional RF responded to every direction tested in ipsilateral and contralateral auditory hemispace.

The first spike latency (FSL) was determined at the neuron's OD in azimuth and also at the auditory threshold of SC neurons. The FSL was defined as the time (ms) delay of stimulus onset and the occurrence of the first neuronal discharge within the stimulation period. The sound travel time required from the speaker to the ear was in the order of 2 ms, spikes occurring within this time window were considered as spontaneous activity therefore they were removed from the analyses.

Directional topographical organization

The topographical organization of the directional auditory space in the deep layers of the SC was determined at different recording sites along the rostro-caudal axis. In each rat, penetrations spaced from 200-250 μm were carried out throughout the entire extent of the SC. Topographic analysis were restricted to rats in which at least 8 different successful penetrations were carried out along the rostro-caudal axis. The coordinates of the recording site positions were referred to the bregma. The anterior/posterior and lateral coordinates of the penetration were carefully noted. Furthermore, if no neuronal response to the auditory stimulation was found during two sequential dorso-ventral penetrations, it was assumed that the recording electrode was outside of the SC and that it had reached the anterior or the posterior limits of the auditory responsiveness in the deep layers.

Histological verification

At the end of the recording session, the animal was deeply anesthetized with an i.p. injection of sodium pentobarbital (100 mg/kg, Somnotol, MTC Pharmaceuticals, Cambridge, ON, Canada) and then transcardially perfused with isotonic saline (NaCl, 0.9 %) followed by formalin (4 %). The brain was then extracted and coronal sections (50 μm) were cut on a freezing microtome. Every second slice was mounted and Nissl-stained with cresyl-violet. To enable histological verification, the placement of the microelectrode in the SC was marked with small electrolytic lesions carried out during the dorso-ventral penetration. As depicted in Fig. 1, the first micro lesion (upper black arrow) confirmed the position of a SC neuron responsive only to visual stimuli. The second lesion (middle black arrow) indicated the position of an axial auditory neuron recorded in the

intermediate layers. The third lesion (lower black arrow) showed the location of a hemifield auditory neuron recorded in the deep layers of the SC. The histological verification confirmed that all auditory neurons retained for further analysis were recorded in the intermediate and deep layers of the SC.

Insert figure 1

Results

Effect of age on distortion product of otoacoustic emission amplitudes

In adult and in aged rats, the DPOAEs were recordable in both ears. In both groups, no statistical difference was found between the left and the right ear at any f_2 frequency tested. Afterward, the two sets of responses and their specific noise floor were combined at each f_2 frequency. In both groups of rats, average DPOAE amplitude levels were measurable between 3 and 24 kHz (see Fig. 2A). To create a more accurate picture of where the greatest dB shifts occurred, the average DPOAE amplitude levels were subdivided into three f_2 frequency bands (Fig. 2B) : low (3.0-6.0 kHz), middle (6.1-10.0 kHz) and high (10.1-24.0 kHz).

Insert figure 2

DPOAE amplitude level changes took place with aging. As shown in Fig. 2A and B, a general decrease in DPOAE amplitude levels was observed among the aged rats across all the f_2 frequency regions. The ANOVA confirmed an overall

significant ($F(5, 350) = 91.7, p \leq 0.001$) main effect of aging. The Tukey *post hoc* comparison revealed that the average DPOAE amplitude levels declined significantly in the low ($p \leq 0.001$), middle ($p \leq 0.001$) and in higher ($p \leq 0.001$) frequency regions. The largest change (16.7 dB SPL) in amplitude between adult and aged rats was observed in the mid-frequency region. Furthermore, our results showed that the average DPOAE amplitude levels, in adult ($F(5, 326) = 503.5, p \leq 0.001$) and in aged ($F(5, 378) = 88.1, p \leq 0.001$) rats, were present and within normal range given that they were significantly above the noise floor across all the f_2 frequency bands (see Fig. 2B).

Moreover, the ANOVA showed a significant main effect of DPOAE for frequency bands in adult ($F(2, 161) = 66.2, p \leq 0.001$) and in aged ($F(2, 189) = 16.7, p \leq 0.001$) rats. The Tukey *post hoc* comparison test indicated, in adult rats, that the average DPOAE amplitude levels in the mid-frequency (\bar{x} : 31.9 dB SPL; σ : 6.5 dB SPL) region was significantly ($p \leq 0.001$) higher than the ones in the low (\bar{x} : 18.1 dB SPL; σ : 5.7 dB SPL) and in the higher (\bar{x} : 22.1 dB SPL; σ : 7.3 dB SPL) f_2 frequency regions. Additionally, the average DPOAE amplitude levels in the high-frequency region was also significantly higher ($p \leq 0.01$) than the one in the low-frequency region. Similarly, in aged rats, the Tukey *post hoc* comparison also showed that the average DPOAE amplitude levels in the mid-frequency (\bar{x} : 15.1 dB SPL; σ : 7.6 dB SPL) region was significantly ($p \leq 0.001$) higher than the ones in the low (\bar{x} : 8.5 dB SPL; σ : 7.5 dB SPL) and in the higher (\bar{x} : 7.9 dB SPL; σ : 8.1 dB SPL) frequency regions. However, in contrast to the adult rats, the average DPOAE amplitude levels in the high-frequency region was not significantly ($p > 0.05$) higher than the one in the low-frequency region.

Effect of age on auditory brainstem responses

Binaurally, ABR tone (3.0-24.0 kHz) recordings were performed in both groups of rats. Fig. 3 illustrates examples of representative ABRs to 8 kHz at different sound levels (5-60 dB SPL) in a 10 month-old rat. At a high level (60 dB SPL), four peaks were identifiable. The ABR level threshold was estimated at 10 dB SPL, which was the lowest tone level at which the ABR wave II could be identified. In addition, for every animal tested, the ABR wave I, which originate from the 8th nerve (Moller, 1994), was present and repeatable with good morphology at each frequency and click stimulation. Furthermore, the average latency of the ABR wave I at 80 dB SPL (supra-threshold) was similar between the two age groups rats when stimulated with tones ($F(5, 58) = 2.16, p > 0.05$) or clicks (student t -test; $t(6) = -1.76, p > 0.05$). In contrast, the average amplitude of the ABR wave I at 80 dB SPL among the aged rats was rather significantly ($F(5, 58) = 22.7, p \leq 0.001$) lower across all the frequency bands in comparison with the adult rats. In addition, the average amplitude wave I response to click stimulation was also significantly (student t -test; $t(6) = 3.43, p \leq 0.01$) lower in aged animals.

Insert figures 3 and 4

Moreover, ABR frequencies were subdivided into three frequency bands (low (3.0-6.0 kHz), middle (6.1-14.0 kHz) and high (14.1-24.0 kHz)) in order to cover similar hearing frequency ranges as those of the DPOAE. As shown in Fig. 4A and B, average ABR level thresholds increased with age across all the frequency regions. In turn, the ANOVA revealed an overall significant ($F(5, 113)$

= 33. 2, $p \leq 0.001$) main effect of aging. The Tukey *post hoc* comparison indicated that the ABR level thresholds increased significantly in the low ($p \leq 0.001$), middle ($p \leq 0.01$) and in higher ($p \leq 0.001$) frequency regions (see Fig. 4B). Similarly, for click stimuli, the average ABR level threshold was also significantly (student *t*-test; $t(12) = -2.88$, $p \leq 0.01$) higher in aged (\bar{x} : 13.0 dB SPL; σ : 13.4 dB SPL) rats in comparison with the adult (\bar{x} : 3.0 dB SPL; σ : 4.8 dB SPL) rats (see Fig. 4A).

Furthermore, the ANOVA revealed a significant main effect of frequency band in adult ($F(2, 49) = 11.6$, $p \leq 0.001$) and in aged ($F(2, 64) = 34.9$, $p \leq 0.001$) rats. The Tukey *post hoc* comparison test, in adult rats, showed that the average ABR level threshold in the mid-frequency (\bar{x} : 5.9 dB SPL; σ : 5.6 dB SPL) region was significantly lower than the ones in the low ($p \leq 0.01$) and in the higher ($p \leq 0.001$) frequency regions. However, no significant ($p > 0.05$) difference was apparent between the average ABR level threshold in the high (\bar{x} : 26.3 dB SPL; σ : 17.8 dB SPL) and in the low (\bar{x} : 20.8 dB SPL; σ : 12.9 dB SPL) frequency regions. Likewise, in aged rats, the Tukey *post hoc* comparison also revealed that the average ABR level threshold in the mid-frequency (\bar{x} : 21.3 dB SPL; σ : 9.2 dB SPL) region was significantly ($p \leq 0.001$) lower than the ones in the low (\bar{x} : 40.8 dB SPL; σ : 14.7 dB SPL) and in the higher (\bar{x} : 55.8 dB SPL; σ : 16.5 dB SPL) frequency regions. In contrast to the adult rats, the average ABR level threshold in the high-frequency region was rather significantly ($p \leq 0.01$) higher than the one in the low-frequency region.

Insert figure 5

Age-related changes in central auditory directional representation

Extracellular unit recordings in the SC were conducted only on the animals in which the DPOAE amplitude levels were significantly higher than the noise floor across the three f_2 frequency bands. In addition, for each animal tested, the ABR wave I had to be present and repeatable with good morphology at each frequency and click stimulation to parcel out major effects of peripheral presbycusis.

The complete azimuthally direction function of the auditory neuronal response was determined in 106 neurons recorded in adult ($n = 52$ neurons) and in aged ($n = 54$ neurons) rats. All these SC auditory neurons gave a significant robust and stable response when stimulated with Gaussian noise bursts. The average threshold level in the adult (\bar{x} : 32.8 dB SPL; σ : 15.6 dB SPL) rats was significantly (student t -test; $t(104) = -2.58$, $p \leq 0.01$) lower than the one found in the aged (\bar{x} : 40.5 dB SPL; σ : 15.2 dB SPL) rats (see Fig. 5).

The spontaneous activity, defined as the average number of spikes recorded during the 100 ms preceding the onset of the frozen Gaussian noise burst, evaluated at the auditory threshold of SC neurons was not significantly (student t -test; $t(104) = 1.52$, $p > 0.05$) different between the two age (adult = \bar{x} : 5.7 spikes/s; σ : 5.9 spikes/s, aged = \bar{x} : 4.2 spikes/s; σ : 4.0 spikes/s) groups of rats. In contrast, the mean firing rate during the frozen Gaussian noise bursts was rather significantly (student t -test; $t(104) = -4.45$, $p \leq 0.001$) different between the adult (\bar{x} : 12.0 spikes/s; σ : 9.4 spikes/s) and the aged (\bar{x} : 22.0 spikes/s; σ : 13.1 spikes/s) rats. No significant (student t -test; $t(104) = 0.92$, $p > 0.05$) effect of age was found (adult rats = \bar{x} : 29.0 ms; σ : 7.6 ms, aged rats = \bar{x} : 28.0 ms; σ : 7.5 ms) for the mean FSL at the auditory threshold of SC neurons.

In addition, an ANOVA showed in both groups of rats (adult: $F(2, 49) = 0.7, p > 0.05$; aged: $F(2, 51) = 2.0, p > 0.05$) that there was no significant difference between the type of RFs (axial, hemifield and omnidirectional) and their auditory thresholds.

Insert figure 6

Moreover, as mentioned in the section of materials and methods, three criteria were used to classify the auditory neurons directional RFs. First, they must respond only within the contralateral hemispace (see Fig. 6A, B). Second, they must have an OD (neuron 6A: OD = -90° ; neuron 6B: OD = -45°). Furthermore, if the DSI was $\leq 90^\circ$, the directional RFs were classified as axial (see Fig. 6A: DSI = 60°) and as hemifield if the DSI $> 90^\circ$ and $\leq 180^\circ$ (see Fig. 6B: DSI = 169°). Conversely, if the auditory neurons responded in ipsi- and contralateral hemispaces with a DSI greater than 181° and did not show any clear OD, their directional RFs were classified as omnidirectional (see Fig. 6C). Finally, no bi-lobed directional RFs were encountered in both groups of rats.

The results showed that more than four-fifth of the neurons in adult (80.8 %) and nearly all in aged (98.1 %) rats possessed auditory directional RFs presenting an OD in the contralateral hemispace. Only a minority of them (adult rats: 10 neurons; aged rats: 1 neuron) presented no clear OD, therefore they were discarded. In general, none of the auditory neurons (42 = adult rats; 53 = aged rats) encountered in the SC were tuned to an OD in the ipsilateral azimuth. Most of the neurons recorded in adult (62%) and in aged (59%) rats showed a preference for an

OD between -60° and -90° in the contralateral hemispace (see Fig. 7). In addition, the distributions were not significantly ($\chi^2_8 = 4.8, p > 0.05$) different between the two groups of rats. Furthermore, the SC auditory neurons' spontaneous activity was also evaluated at their OD in azimuth, i.e., the direction where the neuron exhibited the highest response rate to auditory stimulation. No significant (student *t*-test; $t(93) = -0.11, p > 0.05$) difference was encountered between the two age (adult = \bar{x} : 6.1 spikes/s; σ : 6.1 spikes/s, aged = \bar{x} : 6.2 spikes/s; σ : 6.6 spikes/s) groups of rats. The mean firing rate during the frozen Gaussian noise bursts was rather significantly (student *t*-test; $t(93) = -3.49, p \leq 0.001$) different between the adult (\bar{x} : 29.9 spikes/s; σ : 20.9 spikes/s) and the aged (\bar{x} : 48.8 spikes/s; σ : 29.7 spikes/s) rats. However, for the mean FSL at the neuron's OD in azimuth, no significant (student *t*-test; $t(93) = 0.12, p > 0.05$) effect of age was found (adult rats = \bar{x} : 18.3 ms; σ : 4.9 ms, aged rats = \bar{x} : 18.2 ms; σ : 4.5 ms).

Insert figure 7

As seen in Fig. 6D, a greater proportion of axial RFs were found in adult (55.8%) than in aged (22.2%) rats. In contrast, a higher proportion of hemifield RFs were encountered in the aged (75.9%) rats as opposed to the proportion (25%) found in the adult rats. Close to one-fifth (19.2%) of omnidirectional RFs were found in the adult rats while only a few (1.9%) were encountered in aged rats. Thus, the two distributions of axial, hemifield and omnidirectional RFs differed significantly ($\chi^2_2 = 28.9, p \leq 0.001$) between the adult and the aged rats.

As depicted in Fig. 6E, the DSI of each auditory neuron recorded in adult and in aged rats was determined. In adult rats, a small proportion (14.3 %) had a $DSI \leq 45^\circ$. Meanwhile, in aged rats, no auditory neurons were encountered with such DSI. Furthermore, more than half (54.7 %) of the neurons in adult rats had a DSI ranging from 46° to 90° , whereas in aged rats less than one-quarter (22.6 %) had such a DSI. On the other hand, in aged rats, more than three quarters (77.4%) had a large DSI (91° - 180°), whereas in adult rats less than one-third (31 %) had a DSI as large. Thus, the DSI distributions were significantly ($\chi^2_3 = 24.0, p \leq 0.001$) different between the two groups (see Fig. 6E). In addition, the DSI in aged (\bar{x} : 114.3° ; σ : 27.9°) rats was also significantly ($t(93) = -5.2, p \leq 0.001$) broader than the one found in the adult (\bar{x} : 80.8° ; σ : 34.6°) rats.

Insert figure 8

The topographic organization in the deep layers of the SC was determined in the two groups of rats (seven adult: 42 neurons; eight aged: 53 neurons) by correlating the OD of the auditory neurons RFs (axial and hemifield) with the rostro-caudal recording position from the bregma. Neurons with omnidirectional RFs were discarded since they showed no clear OD in azimuth. As displayed in Fig. 8A, in adult rats, the OD of axial and hemifield RFs were significantly ($r = 0.51, p \leq 0.001$) correlated with the rostro-caudal recording position in the SC. Thereby, in adult rats, the azimuthal OD in the deep layers was organized topographically to form a spatial directional map. Conversely, in aged rats (see Fig. 8B), no significant ($r = 0.22, p > 0.05$) relationship was found between the OD of axial and hemifield

RFs with their recording position within the deep layers of the SC. The latter results highlight that aging alters clearly the topographical organization of the auditory directional map in the rat SC.

Discussion

The results of this study substantiate the notion that aging alters cochlear function and central auditory processes. First, at the peripheral level, even though the DPOAE amplitude levels were present and within normal range across the three f_2 frequency bands, they were significantly decreased in the aged animals. Furthermore, the presence of the ABR wave I, which represents activity deriving from the 8th nerve, confirmed that our aged rats were exempt of substantial cochlear hearing loss. Nonetheless, given the reductions in DPOAE amplitude levels, our results clearly illustrate that the OHCs are less functional with age, and to a certain extent, this degrades effective peripheral auditory processing (Sergeyenko *et al.*, 2013; Liberman, 2015). Furthermore, the additional reductions in ABR wave I amplitudes obtained with tone bursts and clicks indicate loss in synapse between the inner hair cells and the auditory nerve as stated by Liberman (2015).

Moreover, at more central regions, particularly the first central node (cochlear nucleus: wave II), in the ascending auditory projections (Meredith & Allman, 2012), average ABR level thresholds to tone bursts and clicks were significantly higher among the aged rats. This suggests that age-related changes in central auditory processing arise at an early stage within the auditory brainstem pathways.

Finally, age-related changes were also apparent in the SC. Aged rats had significantly increased level thresholds, higher firing rates at the neurons' OD in azimuth and at the auditory threshold of SC neurons. Furthermore, the directional RFs were broader and no topographical organization of the auditory directional map was evident. This demonstrates that central auditory processes, responsible for the maintenance of the auditory directional map in the SC, are somewhat dysfunctional with aging.

Age-related changes in DPOAE response amplitudes

As expected, our results substantiated previous age-related investigations regarding the OHC system. Indeed, DPOAE amplitude levels decline in both humans and animals with aging (Stover & Norton, 1993; Parham, 1997; Parham *et al.*, 1999; Kim *et al.*, 2002; Sergeyenko *et al.*, 2013; Kujawa & Liberman, 2015). In this respect, our results showed that even though the DPOAE amplitude levels were present and detectable between 3.0 and 24.0 kHz, the OHCs were not fully functional given that the amplitudes were significantly decreased across all the f_2 frequency bands. Thus, these changes in cochlear function undoubtedly degrade effective peripheral auditory processing (Sergeyenko *et al.*, 2013; Kujawa & Liberman, 2015). Hence, whether the OHCs are present or absent, it is known that prestin expression and endocochlear potential also declines with age. Thereby, it is clear that both of these would be potential contributors to a peripheral change in auditory processing (Syka, 2010).

Despite the age of the rats, average DPOAE amplitude levels remained uniform across the three f_2 frequency bands. There seems to be a signature pattern whereby the average DPOAE amplitude levels increase linearly in the low-

frequencies, reach maximal levels in the mid-frequencies, and then decreases in the high-frequencies. A similar signature pattern was also seen in the adult Long-Evans rats across the f_2 frequencies (2-12 kHz) that produced reliable DPOAE response amplitudes (Power *et al.*, 2006). Furthermore, our results showed that the mid-frequency region seems to be the most sensitive area of the rat's cochlear basilar membrane in response to pure tones even in old-age. These findings correspond closely with the behavioral study of Kelly & Masterton (1977), in which they found that Sprague-Dawley rats are most sensitive to tones of 8 kHz and that at low and at high frequencies, the hearing thresholds increase progressively.

Considering the f_2 frequency band ranges, distinct age-related changes were also apparent between the two age groups of rats. The largest shift (16.7 dB SPL) in average DPOAE amplitude was observed in the mid-frequency region. This seems to suggest that the mid-frequency (6.1-10.1 kHz) band appears to be more vulnerable to the aging process than the ones in the lower and in the higher frequency regions.

Aging effects on central ABR level thresholds

Regardless of the age of the rats, the ABR waveforms to tones and clicks were similar to those obtained in other strains of rats (Chen & Chen, 1990; Overbeck & Church, 1992; Backoff & Caspary, 1994; Popelar *et al.*, 2006). In both groups of rats, ABRs obtained with tones and clicks were comprised of 5 waves. Waves II and IV were relatively prominent despite the ages of the rats. These results corroborate with the findings of Merzenich *et al.* (1983) in which ABR wave amplitudes varies with species-specific differences. For instance, in mice, the amplitude of the wave I and II is much larger than the later ones. In cats, wave IV is

prominent and in humans it's shifted to the complex wave IV-V. According to Merzenich *et al.* (1983), this could be attributed to the evolution of the central nervous system, the response characteristics of the auditory neurons, the neural conduction velocity and the size of the head.

At the peripheral level, in both groups, wave I, which originate from the 8th nerve (Moller, 1994), was present and repeatable with good morphology at each frequency and click stimulation tested. Given that in human studies (Lightfoot, 1992) wave I is absent in subjects with a substantial cochlear hearing loss, our results provided evidence that our aged rats were exempt of major peripheral hearing loss. Furthermore, since the emissions reflect the integrity of cochlear processes upstream of synaptic transmission (Kujawa & Liberman, 2015), the presence of the ABR wave I confirmed that the OHCs of the aged rats were still relatively functional between 3.0-24.0 kHz. Although, this does not take away the fact that the hearing acuity is diminished among the aged rats given reductions in DPOAE amplitude levels and ABR wave I amplitudes to simple (tone bursts) and complex (i.e. click stimulus) acoustic signals at a supra-threshold (80 dB SPL) intensity. It is also interesting to note that even though the ABR wave I latencies were comparable between both groups of rats, the smaller ABR amplitudes encountered in the present study in aged rats may be partly dependant on the functional relationship between the inner hair cells and the auditory nerve (Liberman, 2015). According to Sergeyenko *et al.* (2013), age-related changes in cochlear neuronal function may reflect the additional involvement of inner hair cells, auditory neurons, or the synapses between them. These types of dysfunctions are not captured by the DPOAEs. Indeed, recent investigations by Kujawa & Liberman (2015) have shown that cochlear synaptic loss, i.e., synapses between the

inner hair cells and the auditory nerve, progress from youth to old age and is seen throughout the cochlea long before age-related changes in thresholds or hair cell counts.

In the more central regions, particularly the first central node (cochlear nucleus: wave II), in the ascending auditory projections (Meredith & Allman, 2012), in both groups of rats, average ABR level thresholds were significantly lower in the mid-frequency region as opposed to the ones in the lower and in the higher frequency regions. This is in line with the study of Kelly & Masterton (1977) in which they showed that auditory threshold of the Sprague-Dawley rats decreased progressively from low (3.0-6.0 kHz) to middle (6.1-14 kHz) and increased rapidly at higher (14.1-24.0 kHz) frequencies.

Noticeable age-related effects were apparent between the two age groups of rats. ABR level thresholds, particularly for wave II, were significantly higher in the aged rats across all the frequency bands relative to the adult rats. This latter tendency was also obtained when determined with click stimulus. This seems to suggest that age-related changes in central processing arise at an early stage within the auditory brainstem pathways regardless of the type of stimuli used. Thus, undoubtedly, this would affect subsequent central processing from the brainstem to midbrain, thalamus and auditory cortex. In regard to the frequency band ranges, aged rats demonstrated significantly higher average ABR level threshold in the high-frequency region than in the low-frequency region in comparison with the adult rats. Given that critical basic auditory processing occurs along the subcortical auditory pathways, like spectral-temporal auditory analysis (Gordon-Salant *et al.*, 2010), this seems to indicate that the neural precision of spectral and temporal processes deteriorates relatively across the lifespan (Syka, 2002).

Age-related induced effects on central auditory directional representation

The results showed that central auditory processes, responsible for the maintenance of the auditory directional map in the SC, are somewhat dysfunctional in old-age rats, resulting in the absence of a well-defined directional topographical organization. These changes included increased level thresholds, broader directional RFs and no clear topographical organization between the neurons' ODs and their recording positions in the SC.

SC auditory level thresholds also increased with aging. However, they were not as high as those observed in the SC of the aged (44 months-old: up to over 65 dB SPL) guinea pigs (Ingham *et al.*, 1998). This age-related discrepancy could rely on additional substantial effects of sensorineural hearing loss as in the study, the cochlear function was not evaluated. Furthermore, when compared in conjunction with the study of Palombi & Caspary (1996), our average auditory level threshold (40.5 dB SPL) in aged rats was also lower than the one (56.1 dB SPL) observed in the inferior colliculus of the 24 months-old Fisher 344 rats. This difference could somewhat be due to genetic strain differences with increasing age. According to Syka (2010), Fisher 344 rats hearing function deteriorates at a faster pace in their second year of life. All things considered, this seems to suggest that our age-related increased average level threshold in the SC may be both sequelae of peripheral loss and age-related changes in the central auditory system given that the neuronal level threshold is further shaped by additional processes in the ascending auditory pathway.

Surprisingly, the representation of the preferable auditory region of space was not significantly altered with aging. Thus, regardless of the age of the rats, the

majority (adult: 79%; aged: 74%) of the SC neurons preferred ODs between -60° and -90° . These findings are similar with those seen in previous rat studies (Gaese & Johnen, 2000; Vachon-Preseu *et al.*, 2009). This magnified preferable auditory region of space unique to the rat, which reflects particularly the eye and the pinnae direction range, differed from those found in other species (owls: Knudsen & Konishi; 1978; ferrets: King & Hutchings, 1987; monkeys: Wallace *et al.*, 1996; cats: Kadunce *et al.*, 2001) due to the fact that the majority of their SC directional RFs was rather sensitive to stimuli presented in front of the animal. Along these lines, this clearly indicates that the rat, even in old-age, is still particularly sensitive to ODs in the contralateral hemispace that is unique to this species.

Moreover, the mean firing rate of the auditory threshold of SC neurons in aged rats rose significantly by twofold. Furthermore, the mean response firing rate at the neurons' OD in azimuth also increased by twofold among the aged animals. This seems to suggest that the inter-spike response to sound is less inhibited among the aged animals. This age-related change could be attributed to a down-regulation of inhibition given that the number of spikes in response to sound depends greatly on the dynamic interplay between inhibition and excitation of individual neurons (Casparly *et al.*, 2008).

Moreover, given the trend for broader auditory directional RFs with aging, a smaller proportion of axial (22.2 %) RFs was encountered alongside with a related augmentation of hemifield (75.9%) RFs. However, in adult rats, more than half (55.8 %) of the auditory neurons had axial RFs, while only 25 % of them were hemifield. These SC adult rat findings are similar with those encountered in the study of Vachon-Preseu *et al.* (2009). To this end, even though relatively little is known to outline SC aged-related electrophysiological changes on neurons'

directional RF properties in Sprague-Dawley rats, these findings are consistent with those observed in the study of Ingham *et al.* (1998) in which they found, in the SC of aged guinea pigs, a larger proportion of multi-units with significantly wider auditory RFs. Taken together, in addition to the age-related changes observed in the inferior colliculus of the rat (Gutierrez *et al.*, 1994; Caspary *et al.*, 2008), these results suggest that the lack of refinement and selectivity of the auditory neurons well-tuned around a contralateral OD in azimuth could somewhat be governed by age-related decreases or modifications of GABA_A receptors and GABA synthesis expressed in the inferior colliculus of the aged rats that may have been passed onto the SC. As the SC contains high levels GABAergic neurons across all the layers (Mize, 1992), these age-dependent changes could also infer that the circuitry within the SC may also be altered with aging.

In addition to the DSI being broader and the presence of a greater proportion of hemifield RFs in aged rats, no significant relationship was found between the OD of axial and hemifield RFs and their recording positions. Meanwhile, in adult rats, as seen in previous mammalian studies (King, 1993; Vachon-Preseu *et al.*, 2009), the OD of axial and hemifield RFs were significantly correlated with their rostro-caudal recording positions along the rostro-caudal axis of the SC. In short, these results suggest that aging alters the topographical organization of the SC auditory neurons in which their response features no longer correspond with those of the normal auditory directional map. These findings are consistent with the study of Ingham *et al.* (1998) in which they found, in aged 42 months-old guinea pigs, no topographical organisation of the peak angles of multi-units RFs, while in adult guinea pigs the directional topographical organization was present and well defined along the rostro-caudal axis of the SC. Overall, regardless of the species, these age-

related decrements seem to indicate that the auditory spatial representation within the SC is not well preserved throughout the course of aging.

In conclusion, all things considered, since the hearing sensitivity was decreased in the aged animals at the peripheral level, to some extent, the decline in the OHC function may have increased ABR and SC level thresholds. However, some of the observed age-related changes are not purely of peripheral origin but constitute also dysfunction at central, perceptual stages of auditory processing, like changes in the cellular properties of SC neurons or in the inputs to those neurons. The topographic representation of the auditory space has to be computed within the central pathways, like binaural processing responsible for localization, and aligned in the SC with the coordinates of the visual space (King, 1999). Thereby, the peripheral changes do not take away intrinsic aging changes at more central sites. Overall, given the deficiencies in SC auditory network along with those present in the periphery, these factors may be responsible, at least in part, for the deficiencies in sound localization/orientation accuracy observed among the elderly population with normal or near-normal hearing.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest related to this work.

Acknowledgements

This research was supported by grants from the Natural Science and Engineering Research Council of Canada awarded to J.-P. Guillemot (no. 7888-2010) and F. Lepore (no. 05053-2014) and by a Canada Research Chair awarded (no. 230486) to the latter.

Abbreviations:

ABR	auditory brainstem responses
dB SPL	sound pressure level
DPOAE	distortion product of otoacoustic emissions
DSI	directional selectivity index
FSL	first spike latency
GABA	γ -aminobutyric acid
OD	optimal direction
OHC	outer hair cells
PSTH	peristimulus time histogram
RF	receptive field
SC	superior colliculus

References

- Backoff, P.M. & Caspary, D.M. (1994) Aged-related changes in auditory brainstem responses in Fisher 344 rats: effects of rate and intensity. *Hearing Res.*, **73**, 163-172.
- Barsz, K., Ison, J.R., Snell, K.B. & Walton, J.P. (2002) Behavioral and neural measures of auditory temporal acuity in aging humans and mice. *Neurobiol. Aging*, **23**, 565-578.
- Blatchley, B.J., Cooper, W.A. & Coleman, J.R. (1986) Development of auditory brainstem response to tone pip in the rat. *Dev. Brain. Res.*, **32**, 75-84.
- Boettcher, F.A., Mills, J.H., Swerdloff, J.L. & Holley, B.L. (1996) Auditory evoked potentials in aged gerbils: responses elicited by noises separated by silent gap. *Hearing Res.*, **102**, 167-178.
- Brown, C.H. (1984) Directional hearing in aging rats. *Exp. Aging. Res.*, **10**, 35-38.
- Caspary, D.M., Ling, L., Turner, J.G. & Hughes, L.F. (2008) Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *J. Exp. Biol.*, **211**, 1781-1791.
- Chen, T.J. & Chen, S.S. (1990) Brain stem auditory-evoked potentials in different strains of rodents. *Acta. Physiol. Scand.*, **138**, 529-538.
- Costa, M., Piché, M., Lepore, F. & Guillemot, J.P. (2016) Age-related audiovisual interactions in the superior colliculus of the rat. *Neuroscience*, **320**, 19-29.
- Gaese, B.H. & Johnen, A. (2000) Coding for auditory space in the superior colliculus of the rat. *J. Neurosci.*, **12**, 1739-1752.
- Gates, G.A. & Mills, J.H. (2005) Presbycusis. *Lancet*, **366**, 1111-1120.
- Gates, G.A., Feeney, M.P. & Mills, D. (2008) Cross-sectional age-changes of hearing in the elderly. *Ear. Hearing*, **29**, 865-874.
- Gordon-Salant, S., Frisina, R.D., Popper, A.N. & Fay, R.R. (2010) The aging auditory system Series: Springer Handbook of auditory research, vol. 34. Springer, New York.
- Gorga, M.P., Jonson, T.A., Kaminski, J.K., Beauchaine, K.L., Garner, C.A. & Neely, S.T. (2006) Using a combination of click- and tone burst-evoked auditory brainstem response measurements to estimate pure-tone thresholds. *Ear Hearing*, **27** (1), 60-74.
- Gutiérrez, A., Khan, Z.U., Morris, S.J. & De Blas, A.L. (1994) Age-related decrease of GABA receptor subunits and glutamic acid decarboxylase in the rat inferior colliculus. *J. Neurosci.*, **14**, 7469-7477.

- Herman, G.E., Warren, L.R. & Wagener, J.W. (1977) Auditory lateralization: age differences in sensitivity to dichotic time and amplitude cues. *J. Gerontol.*, **32**, 187-191.
- Huang, C.M. (1980) A comparative study of the brainstem auditory response in mammals. *Brain Res.*, **184**, 215-219.
- Ingham, N.J., Thornton, S.K. & Withington, D.J. (1998) Age-related changes in auditory spatial properties of the guinea pig superior colliculus. *Brain Res.*, **788**, 60-68.
- Ingvar, M.C., Maeder, P., Sokoloff, L. & Smith, C.B. (1985) Effects of ageing on local rates of cerebral protein synthesis in Sprague-Dawley rats. *Brain*, **108**, 155-170.
- Kadunce, D.C., Vaughan, J.W., Wallace, M.T. & Stein, B.E. (2001) The influence of visual and auditory receptive field organisation on multisensory integration in the superior colliculus. *Exp. Brain Res.*, **139**, 303-310.
- Kelly, J.B. & Masterton, B. (1977) Auditory sensitivity of the albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **91**, 930-936.
- Kim, S.H., Frisina, D.R. & Frisina, R.D. (2002) Effects of age on contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions in human listeners with normal hearing. *Audiol. Neuro-Otol.*, **7**, 348-357.
- King, A.J. (1993) 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. & Hutchings, M.E. (1987) Spatial responses properties of acoustically responsive neurons in the superior colliculus of the ferret: a map of auditory space. *J. Neurophysiol.*, **57**, 596-652.
- Knudsen, E.I. & Konishi, M. (1978) A neural map of auditory space in the owl. *Science*, **200**, 795-797.
- Kujawa, S.G. & Liberman, M.C. (2015) Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: primary neural degeneration in acquired sensorineural loss. *Hearing Res.*, **330** (B), 191-199. issn 0378-5955.
- Liberman, M.C. (2015) Hidden hearing loss. *Sci. Am.*, **313**, 48-53.
- Lightfoot, G.R. (1992) ABR screening for acoustic neuromata: the role of rate-induced latency shift measurements. *Brit. J. Audiol.*, **26**, 217-227.

- Lonsbury-Martin, B.L. & Martin, G.K. (1990) The clinical utility of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hearing*, **11**, 144-154.
- Martin, A., Vachon-Preseu, E., Pageau, C., Lepore, F. & Guillemot, J.P. (2010) Coding sound direction in noisy environment in the superior colliculus of the rat. *Neurosci. Lett.*, **470**, 28-32.
- Mazelová, J., Popelar, J. & Syka, J. (2003) Auditory function in presbycusis: peripheral vs. central changes. *Exp. Gerontol.*, **38**, 87-94.
- Meredith, M.A. & Allman, B.L. (2012) Early hearing-impairment results in crossmodal reorganization of ferret core auditory cortex. *Neural. Plast.*, **2012**, 1-13.
- Merzenich, M.M., Garid, J.N. & Vivion, M. (1983) Animals. In Moore, E. J. (Ed.), *Bases of Auditory Brain-Stem Evoked Responses*. Grune and Stratton, New York, pp. 391-412.
- Mize, R.R. (1992) The organization of GABAergic neurons in the mammalian superior colliculus. *Prog. Brain Res.*, **90**, 219-248.
- Moller, A.R. (1983) On the origin of the compound action potentials (N1, N2) of the cochlea of the rat. *Exp. Neurol.*, **80**, 633-44.
- Moller, A.R. (1994) Auditory neurophysiology. *J. clin. Neurophysiol.*, **11**, 284-308.
- Overbeck, G.W. & Church, M.W. (1992). Effects of tone burst frequency and intensity on auditory brainstem response (ABR) from albino and pigmented rats. *Hearing Res.*, **59**, 129-137.
- Palmer, A.R. & King, A.J. (1982) The representation of auditory space in the mammalian superior colliculus. *Nature*, **299**, 248-249.
- Palombi, P.S. & Caspary, D.M. (1996) Physiology of aged Fisher 344 rat inferior colliculus: Responses to contralateral monaural stimuli. *J. Neurophysiol.*, **76**, 3114-3125.
- Palombi, P.S., Backoff, P.M. & Caspary, D.M. (2001) Responses of young and aged rat inferior colliculus neurons to sinusoidally amplitude modulated stimuli. *Hearing Res.*, **153**, 174-180.
- Parham, K. (1997) Distortion product otoacoustic emissions in the C57BL/6J mouse model of age-related hearing loss. *Hearing Res.*, **112**, 216-234.
- Parham, K., Sun, X.M. & Kim, D.O. (1999) Distortion product otoacoustic emissions in the CBA/J mouse model of presbycusis. *Hearing Res.*, **134**, 29-38.
- Paxinos, G.E. & Watson, C. (1998) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 4th Edn. Academic Press, New York.

- Polak, M., Eshraghi, A.A., Nehme, O., Ahsan, S., Guzman, J., Delgado, R.E., He, J., Telischi, F.F., Balkany, T.J. & Van De Water, T.R. (2004) Evaluation of hearing and auditory nerve function by comparing ABR, DPOAE and eABR tests into a single recording session. *J. Neurosci. Meth.*, **134**, 141-149.
- Popelar, J., Groh, D., Pelanova, J., Canlon, B. & Syka, J. (2006) Age-related changes in cochlear and brainstem auditory functions in Fisher 344 rats. *Neurobiol. Aging*, **27**, 490-500.
- Powers, B.E., Widholm, J.J., Lasky, R.E. & Schantz, S.L. (2006) Auditory deficits in rats exposed to an environmental PCB mixture during development. *Toxicol. Sci.*, **89**, 415-422.
- Schuknecht, H.F. (1974) Presbycusis. In: Pathology of the Ear. Harvard University Press, Cambridge, MA.
- Sergeyenko, Y., Lall, K., Liberman, M.C. & Kujawa, S.G. (2013) Age-related cochlear synaptopathy: an early-onset contributor to auditory functional decline. *J. Neurosci.*, **33**, 13686-13694.
- Stover, L. & Norton, S.J. (1993) The effects of aging on otoacoustic emissions. *J. Acoust. Soc. Am.*, **94**, 2670-2681.
- Syka, J. (2002) Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol. Rev.*, **82**, 601-636.
- Syka, J. (2010) The Fisher 344 rat as a model of presbycusis. *Hearing Res.*, **264**, 70-78.
- Turner, J.G., Hughes, L.F. & Caspary, D.M. (2005) Affects of aging on receptive fields in rat primary auditory cortex layer V neurons. *J. Neurophysiol.*, **94**, 2738-2747.
- Vachon-Preseau, E., Martin, A., Lepore, F. & Guillemot, J.P. (2009) Development of the representation of auditory space in the superior colliculus of the rat. *Eur. J. Neurosci.*, **29**, 652-660.
- 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.
- Walton, J.P., Simon, H. & Frisina, R.D. (2002) Age-related alterations in the neural coding of envelope periodicities. *J. Neurophysiol.*, **88**, 565-578.
- Welsh, L.W., Welsh, J.J. & Healy, M.P. (1985) Central presbycusis. *Laryngoscope*, **95**, 128-136.
- Willott, J.F. (1991) Aging and the auditory system: Anatomy, Physiology, and Psychophysics. Singular Publishing Group Inc., San Diego.

Wong, P.C., Jin, J.X., Gunasekera, G.M., Abel, R., Lee, E.R. & Dhar, S. (2009)
Aging and cortical mechanisms of speech perception in noise.
Neuropsychologia, **47**, 693-703.

Figure Legends

Fig. 1. Nissl-stained coronal section from one aged rat showing electrolytic lesion sites of the recording positions through the SC. The upper black arrow indicates the location of a SC neuron responsive only to visual stimuli. The middle black arrow shows the position of an axial auditory neuron recorded in the intermediate layers. Finally, the lower black arrow points out the location of a hemifield auditory neuron recorded in the deep layers of the SC. Scale: 1 mm.

Fig. 2. Average DPOAE amplitude levels and standard deviations as a function of the f_2 frequencies recorded in adult and in aged rats. Averaged values in response to 65 dB SPL stimuli are displayed across all the (A) f_2 frequencies and (B) bands (low: 3.0-6.0 kHz; middle: 6.1-12.0 kHz; high: 12.1-24.0 kHz). Noise floor: NF. Level of significance *** $p \leq 0.001$.

Fig. 3. Examples of averaged ABR evoked responses (trials = 1000) from an adult rat (10 months-old) induced by a tone of 8 kHz (duration: 2 ms). At a high level (60 dB SPL) four response peaks labeled I, II, IV and V were present. The ABR level threshold was defined as the lowest tone level at which wave II could be identified. In the present examples, the ABR level threshold (*) was estimated to be 10 dB SPL.

Fig. 4. Average ABR level thresholds and standard deviations of responses to (A) pure tones (3-24 kHz) and clicks recorded in adult and in aged rats. Distribution (B) of the three frequency bands (low: 3.0-6.0 kHz; middle 6.1-14.0 kHz; high: 14.1-24.0 kHz) between the adult and the aged rats. The ABR level threshold was defined as the lowest tone and click level at which wave II could be identified. Empty and filled triangles indicate, respectively, average level thresholds to clicks in adult and in aged rats. Level of significance ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$.

Fig. 5. Average level thresholds and standard deviations to Gaussian noise bursts recorded in the SC of adult ($n = 52$ neurons) and aged ($n = 54$ neurons) rats. Level of significance ** $p \leq 0.01$.

Fig. 6. Normalized polar directional tuning plots of three auditory neurons recorded in the right SC of adult (A) and aged (B and C) rats. The distribution of the three directional RFs types (D) and the directional selectivity index (E) in adult ($n = 52$ neurons) and in aged ($n = 54$ neurons) rats. The RFs tunings were defined with Gaussian noise stimulation at 5 and 10 dB SPL above the threshold.

Fig. 7. Percentage of SC auditory neurons in adult ($n = 42$ neurons) and aged ($n = 53$ neurons) rats displaying optimal azimuth directions in response to Gaussian noise bursts.

Fig. 8. Optimal direction of auditory neurons relatively to the rostro-caudal recording positions (re: bregma) in the SC of adult (A) and aged (B) rats. * Indicate a significant relationship.

Figure 1

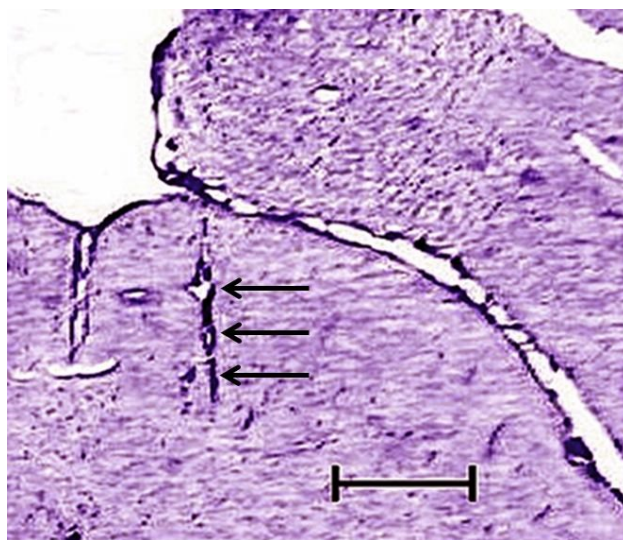


Figure 2

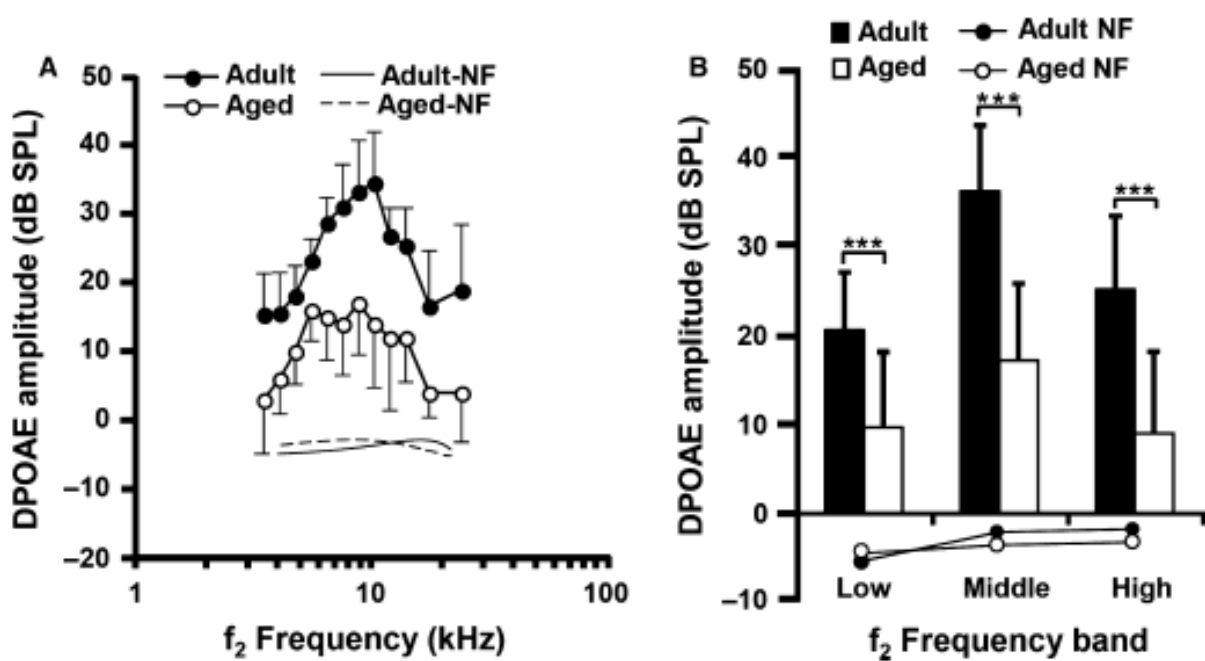


Figure 3

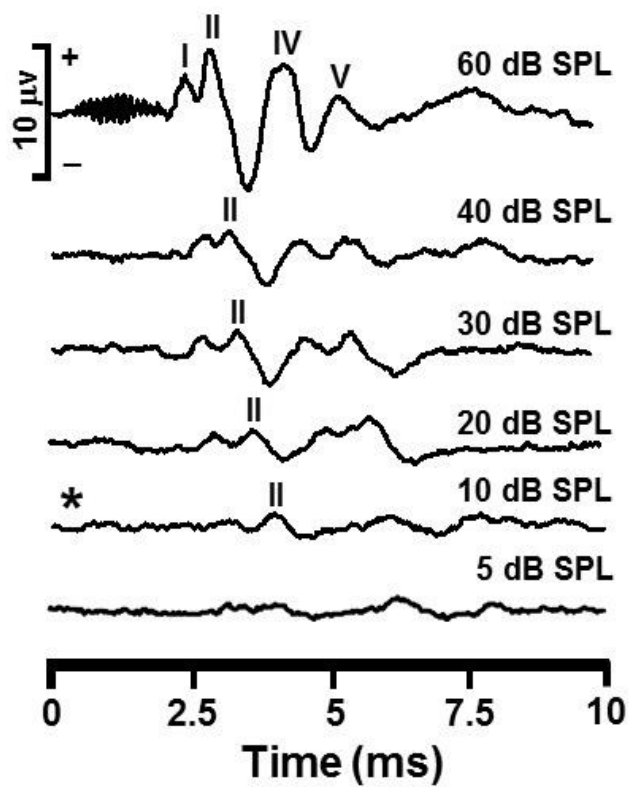


Figure 4

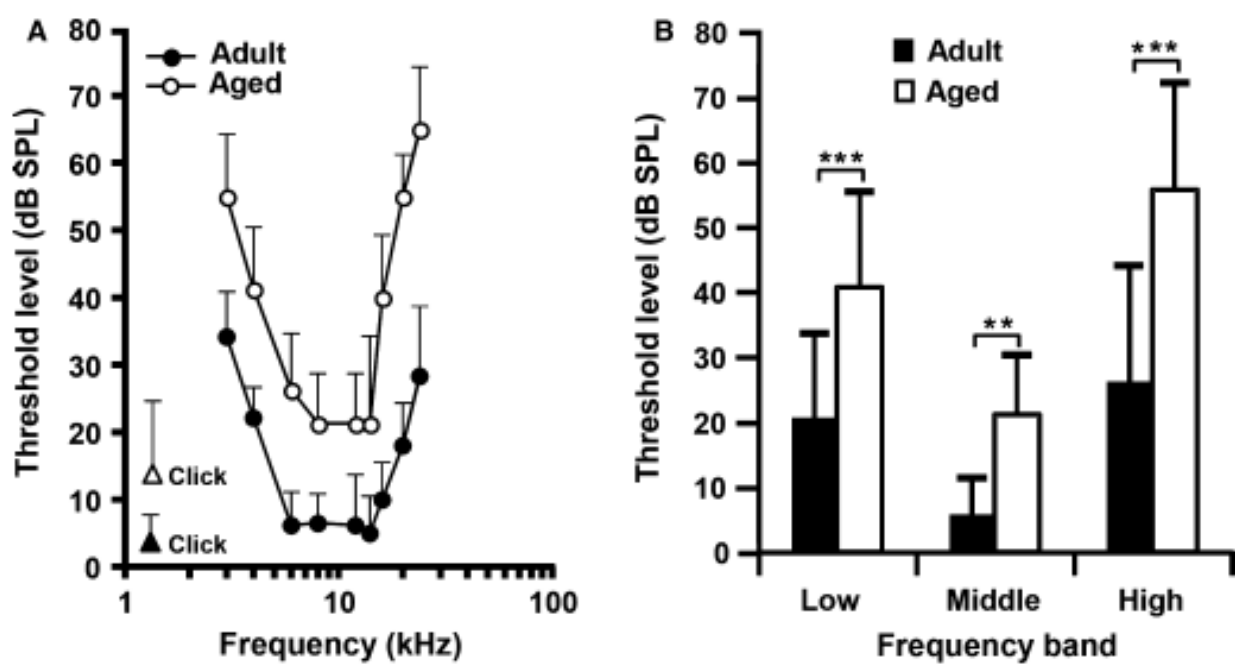


Figure 5

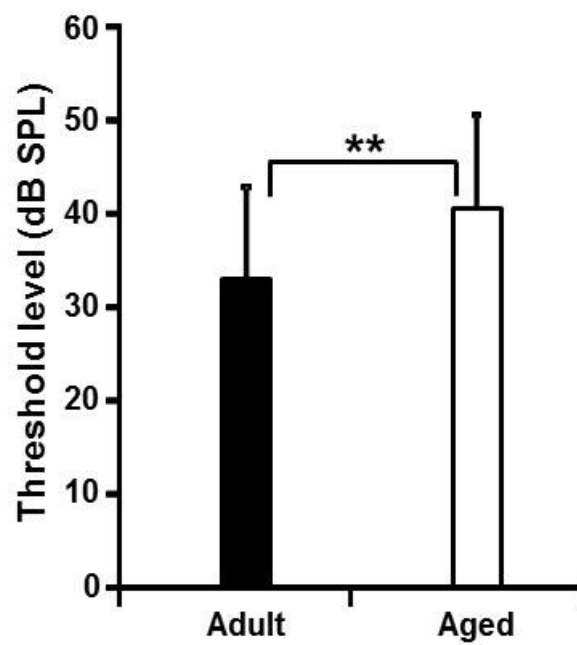


Figure 6

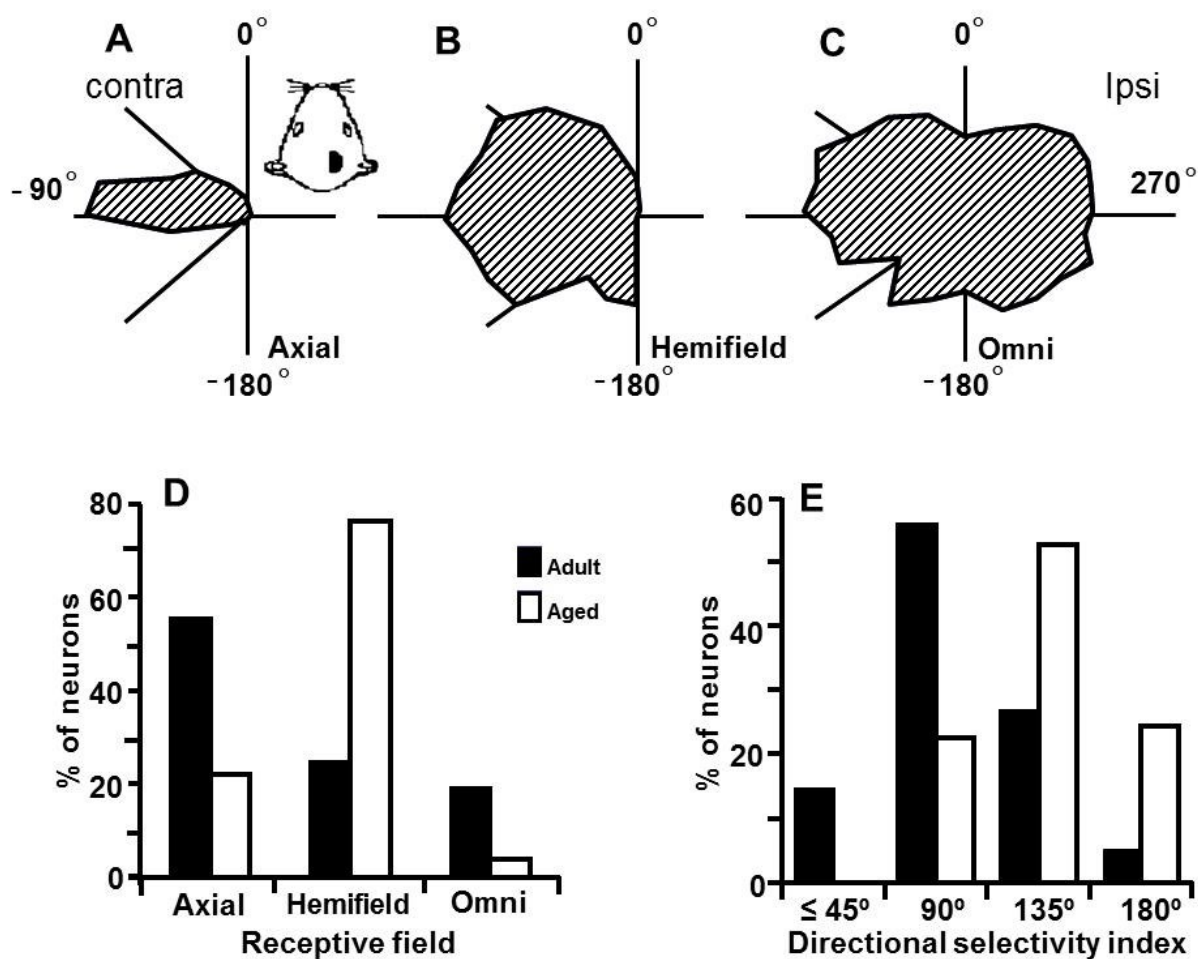


Figure 7

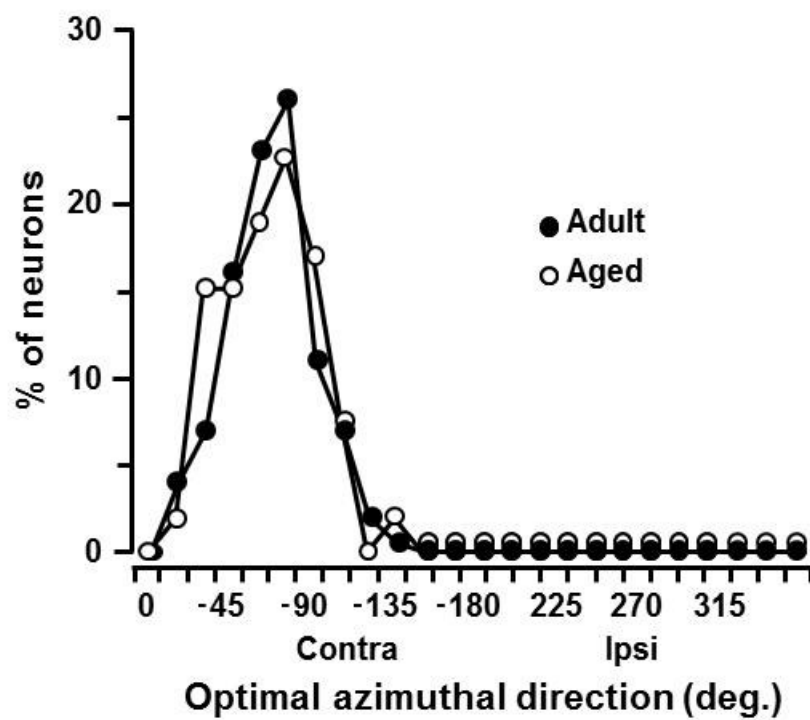
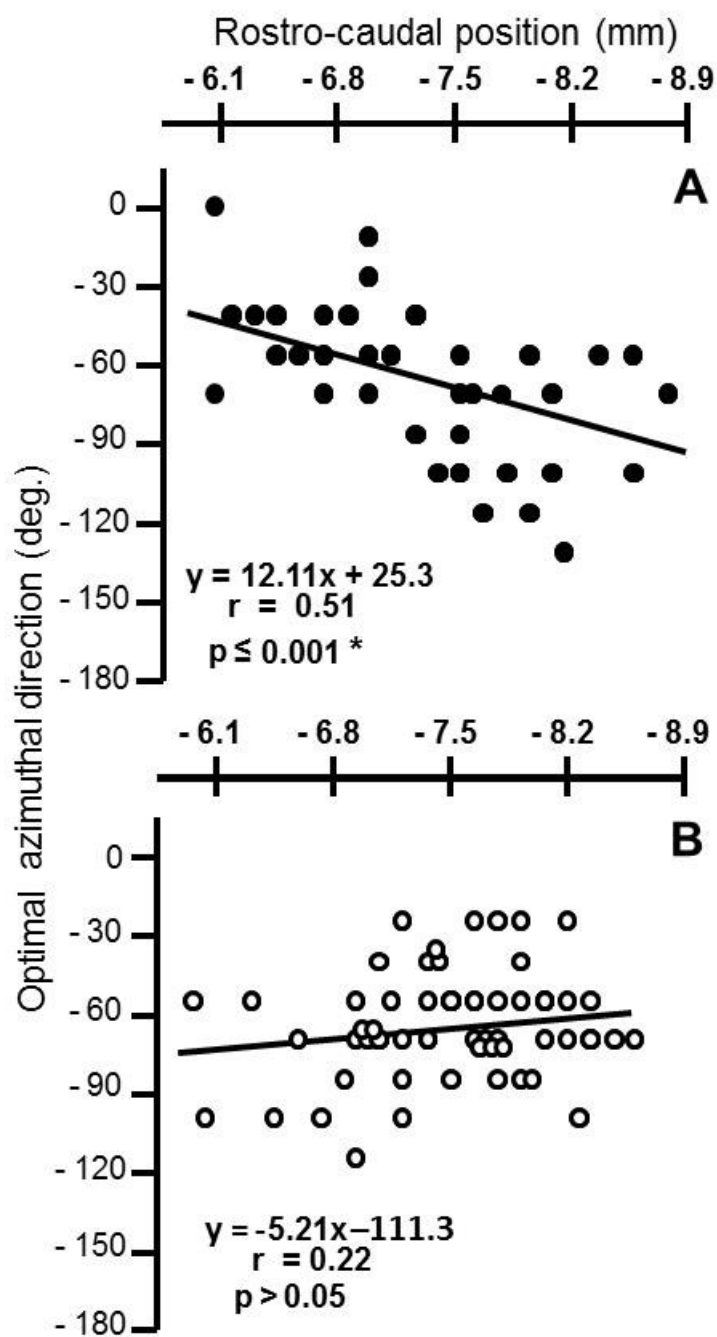


Figure 8



ARTICLE 2

**Spectral and temporal auditory processing in the superior
colliculus of aged rats**

Par : Margarida Costa, Franco Lepore et Jean-Paul Guillemot

Article soumis (2017) à la revue de "Neurobiology of Aging".

Spectral and temporal auditory processing in the superior colliculus of aged rats

Margarida Costa^a, Franco Lepore^a, Jean-Paul Guillemot^{a,*}

^a Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, QC H3C 3J7, Canada

*** Corresponding author**

Jean-Paul Guillemot,
Université de Montréal,
Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville,
H3C 3J7, Montréal,
QC, Canada.

E-mail address: jean-paul.guillemot@umontreal.ca

Number of pages: 33

Number of figures: 5

Number of words: Abstract: 148 words

Abstract

Presbycusis reflects dysfunctions present along the central auditory pathway. Given that the representation of the directional auditory spatial map is deteriorated in the superior colliculus of aged animals, therefore, are spectral and temporal auditory processes altered with aging in the rat's superior colliculus? Extracellular single-unit recordings were conducted in the superior colliculus of anesthetized Sprague-Dawley adult (10 months) and aged (22 months) rats. In the spectral domain, level thresholds in aged rats were significantly increased when superior colliculus auditory neurons were stimulated with pure tones or Gaussian noise bursts. The sharpness of the frequency response tuning curve at 10 dB SPL above threshold was also significantly broader among the aged rats. Furthermore, in the temporal domain, the minimal silent gap thresholds to Gaussian noises were significantly longer in aged rats. Hence, these results highlight that spectral and temporal auditory processing in the superior colliculus are impaired during aging.

Keywords: Aging; Central auditory processing; Characteristic frequency; Minimal gap threshold.

Abbreviations:

BW	bandwidth
BW ₁₀	bandwidth at 10 dB SPL above the level threshold
CF	characteristic frequency
dB SPL	sound pressure level
DPOAE	distortion product of otoacoustic emissions
GABA	γ -aminobutyric acid
MGT	minimal gap threshold
OHC	outer hair cells
PSTH	poststimulus time histogram
Q	quality factor
Q ₁₀	quality factor at 10 dB SPL above the level threshold
RF	receptive field
SC	superior colliculus

1. Introduction

Over the past few decades, several of studies (for a review, see Syka, 2002) have indicated that peripheral hearing loss (presbycusis) cannot account for all speech-understanding difficulties among seniors. Recent studies (Caspary et al., 2008; Gates and Mills, 2005; Gates et al., 2008; Walton et al., 2002) showed that presbycusis can be associated with age-related central processing deficits. Two factors that may contribute to the difficulty to precisely encode vocalizations and speech perception in a noisy environment is the decline in the ability to discriminate tone frequencies and an impoverished temporal acuity observed among the elderly listeners with good hearing (Barsz et al., 2002; Moore, 1992; Patterson et al., 1982) as well as in aged animals (mice: Barsz et al., 2002; Leong et al., 2009; Walton et al., 1998; rat: Palombi and Caspary, 1996; Šuta et al., 2011; Turner et al., 2005; Walton, 2010).

A fundamental organizing principle in the auditory system is the tonotopic organization, which is maintained from the cochlea up to the auditory areas (Schnupp et al., 2011). Along the ascending auditory pathway, neurons respond to a specific frequency presented at a given threshold level, this is referred as the characteristic frequency (CF). In animal experiments, particularly in mammalian species with a short lifespan, such as rat and mouse, spectral auditory processing deficits have been reported with age in the auditory midbrain and cortices. In this respect, Palombi and Caspary (1996) demonstrated in the inferior colliculus, a mandatory ascending auditory relay, that the CF thresholds of the auditory neurons were significantly higher and that frequency bandwidth increased among the aged rats. Furthermore, these latter authors also found, in the inferior colliculus of aged

rats, an important reduction in the percentage of auditory neurons sensitive to the lowest and the highest CFs range. Walton et al. (1998) also showed that the response thresholds of the inferior colliculus auditory neurons sensitive to pure tones were more elevated among the aged mice. Additionally, Turner et al. (2005) found, in aged rats, that the spectral receptive fields (RF) in A1 layer V neurons were significantly wider relatively to those of the adult rats.

An important component of auditory processing is the ability to detect rapid temporal changes that characterizes everyday speech signals in human (Langner, 1992) and complex sounds in species-specific vocalizations in animals (Aitkin et al., 1994). The gap (brief silent interval) detection paradigm is an efficient method used to assess auditory temporal resolution (Green and Forrest, 1989; Plomp, 1964). It consists of placing a silent gap in between two carriers which in turn mimics the silent intervals found in the speech signal. After a series of different presentations of gap durations, the minimal gap threshold (MGT) in an ongoing sound or between two sounds is obtained. In return, this provides key indices on auditory temporal processing. Several studies conducted in the elderly listeners with normal audiograms (i.e. exempt of predominant peripheral hearing loss) demonstrated that the MGTs, the shortest duration of a silent interval in a sound that a subject is able to detect, were significantly longer in comparison with young listeners (Schneider and Hamstra, 1999; Snell, 1997; Strouse et al., 1998). Similarly, impaired auditory temporal acuity in aged animals has also been reported using the gap detection paradigm. Ison et al. (1998) showed in aged mice with no predominant sensorineural hearing loss, that behavioral MGTs were significantly increased with noise level and lead time. Moreover, Walton et al. (1998) also reported that the percentage of neurons sensitive to the gap duration was

significantly reduced in the inferior colliculus of aged mice. Likewise, Šuta et al. (2011) demonstrated, behaviorally and physiologically (evoked potentials in A1), that in old-age rats, the gap detection threshold and the gap duration difference threshold increased about two-fold in comparison with adult rats. Another study (Recanzone et al., 2011) conducted in the auditory cortex of aged monkeys also showed that the neurons recovery response to gap stimuli was much longer relatively to ones observed among the younger animals.

It's well documented that the superior colliculus (SC) is involve in sound localization and in coordinating the orienting motor responses toward sounds (Costa et al., 2016; Champoux et al., 2008; Gaese and Johnen, 2000; Middlebrooks and Knudsen, 1984; King and Palmer, 1983). Particularly, in mammals, SC auditory neurons are sensitive to interaural level differences and to monaural spectral cues which seems to provide the acoustic basis for the auditory directional map (King and Carlile, 1995; Wise and Irvine, 1985). In this respect, Ingham et al. (1998) showed, in aged guinea pigs, that the SC multi-unit auditory RFs on the azimuthal plane were rather broadly tuned and that the topographical organization of the auditory directional map was severely disrupted.

In light of this, since the SC auditory directional map also depends on spectral cues (King, 1999), this raises the question of whether spectral central auditory processing with aging is also present at the level of the SC of the rat. Furthermore, given that the SC receives numerous auditory inputs from the inferior colliculus in which neurons are known to be sensitive to time-varying stimuli such as amplitude modulation (Langner, 1992; Rees and Møller, 1987), envelope detection (Barsz et al., 1998) and gap detection (Walton et al., 1997), features often found in complex communication signals, such as species-specific vocalizations (Aitkin et al., 1994).

This raises the question of whether central auditory senescent alterations in temporal acuity seen at the level of the inferior colliculus and the auditory cortex were also passed onto the auditory neurons in the deeper SC layers of old-age rats. This question is particularly noteworthy given that the SC is believed to act as a multimodal interface.

To further investigate potential central underlying mechanisms involve in presbycusis, this study aims specifically to gain insights on how aging affects the frequency tuning as well as the auditory level thresholds of neurons in the rat SC deep layers. Secondly, we also address the question of whether SC auditory neuronal responses to gap stimuli are impaired with aging.

2. Material and methods

2.1. Animals

Fifteen Sprague-Dawley rats (seven adults: 10-months-old; eight aged: 22-months-old) of either sex were used in the present study. Adult rats were obtained from Charles River (Saint-Constant, QC, Canada) and the aged rats were supplied by Harlan Laboratories Inc. (Indianapolis, IN, US). The aged time window 22-23 months is considered to be late enough within the Sprague-Dawley rat lifespan to qualify as aged (Ingvar et al., 1985). All rats were housed in the animal facility of the Université de Montréal in which a light-dark cycle of 14/10 hours was maintained. Prior experimentation, all procedures were performed in accordance with approved protocols by the Université de Montréal Animal Care Committee. All efforts were made to diminish the number of animals used and to alleviate any discomfort during surgical and experimental procedures.

2.2. Functional physiological status of the cochlea

In order to understand age-related effects on central auditory processing, it was important to minimize the contribution of peripheral hearing loss; therefore, all rats underwent distortion product of otoacoustic emissions (DPOAEs) testing (Intelligent Hearing System 4630, Miami, FL, US; SmartDPOAE version 4.60) in order to evaluate the integrity of the outer hair cells (OHCs). Briefly, as described in Costa et al. (2016), sedation was induced with an i.m. injection of ketamine (50 mg/kg, Ketaset, Ayerst Veterinary Laboratories, Guelph, ON, Canada) and xylazine (5 mg/kg, Rompun, Bayer, Toronto, ON, Canada). In mammals, the amplitude of the distortion product at the frequency defined by $2f_1-f_2$ is the most robust and reliable indicator of the OHCs function (Lonsbury-Martin and Martin, 1990). Thus, cubic difference tone ($2f_1-f_2$) DPOAEs were acquired (4.5 frequencies/octave; sampling rate: 128 kHz, 32-bit A/D) using two calibrated primary tones, f_1 and f_2 (ratio $f_2/f_1 = 1.22$), set to the same sound pressure level (65 dB SPL). Since the rat's auditory sensitivity is at its highest between 4 and 16 kHz (Polak et al., 2004), pure tones were presented from 2 to 24 kHz systemically, starting at the lowest frequencies and increasing to the highest frequencies. Each ear was tested independently.

2.3. Extracellular unit recordings

A period of two weeks was allowed for the rats to recover from the anesthesia following the DPOAEs testing. On the day of the units recording, the rat was first treated i.m. with atropine sulfate (0.5 mg/kg, Atro-sol; Ormond Veterinary Supply Ltd, Ancaster, ON, Canada) to reduce bronchial secretions. Afterwards, surgical anesthesia was induced by an i.m. injection mixture of ketamine (75 mg/kg; Ketaset, Wyeth Animal Health, Guelph, ON, Canada) and xylazine (5 mg/kg;

Rompun, Bayer, Toronto, ON, Canada). Dexamethasone sodium phosphate (10 mg/kg; Vetoquinol, Lavaltrie, QC, Canada) was also administered i.m. to reduce inflammation. Aged rats received about 80% of the drugs doses given to adult animals to account for the lower level of liver function and altered metabolism due to aging (Palombi et al., 2001; Turner et al., 2005).

Once anesthetized, the rat's head was immobilized in a stereotaxic apparatus (David Kopf, model 963) set up with a gaseous mask. From this point on, surgical anesthesia was maintained with a mixture of isoflurane (0.5-1.5%; Baxter Corp., Mississauga, ON, Canada), nitrous oxide and oxygen (N₂O:O₂, 70:30). All pressure points and incision sites were routinely s.c. infiltrated with lidocaine 2% (Astra Pharma Inc., Mississauga, ON, Canada). An anchoring brass bar (length: 1.5 cm; diameter: 2 mm) was fixed on the rat's skull, anterior to bregma, by means of small screws and dental acrylic. A craniotomy was performed overlying the right SC (A-P: -3 to -11 mm; L: 0 to 4 mm, re: bregma). The dura mater was left intact and covered with a lubricating gel (Professional Lube; Continental Plastic Corp., Delavan, WI, US) to prevent dehydration. Throughout the surgery and the recording session, the rat's body temperature was maintained at $37.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Anesthesia depth was routinely monitored: absence of palmar reflex, a stable heart rate and a slow-wave electro-encephalographic activity insured that the anesthesia level was adequate. If required, the level of isoflurane was adjusted (0.5-1.5%). Recordings in the SC were carried out in a sound proof room lined with sound-absorbing foam (Illbruck, Minneapolis, MN, US).

Units recordings were assessed with glass microelectrodes (impedance 2-5 M Ω) filled with a solution of 3M NaCl and a trypan blue dye. At the end of each penetration, a negative current of 5 μA was applied for 30 s to iontophoretically

stain the recording track's end. The microelectrode was positioned stereotaxically over the SC (according to the coordinates derived from Paxinos and Watson (1998)) and then advanced dorso-ventrally into the deep layers of the right SC through the cortex. No more than two different auditory neurons, in the same recording track were tested; each recorded neuron was separated by at least 200 μm . When no auditory activity could be elicited at any depth, the electrode track was marked unresponsive and the electrode was repositioned (A-P:~ 200 μm ; L:~ 200 μm).

Extracellular single-unit activities were amplified (Grass, model P511K, Quincy, MA, US), band-pass filtered (0.3–10 kHz), displayed on an oscilloscope (Tektronix, model 5111A) and transferred to an audio monitor (Grass, model AM8, Quincy, MA, US). Neuronal responses were isolated from the background neuronal activity and converted into rectangular pulses using an on-line time/amplitude discriminator, time stamped (precision: 25 μs) and then stored on a generic brand PC (PC 486).

Visual and somatosensory RF limits and positions were discarded as they were irrelevant to the aims of the present study. Auditory search stimuli (Gaussian noises, pure tones, whistles, clapping, etc.) were used to determine auditory responsive neurons in the deeper layers of the SC.

2.4. Experimental protocols

Auditory binaural stimuli (pure tones and Gaussian noises) were generated using system 3 (precision: 16-bit; sampling rate: 100-kHz) Tucker-Davis (Gainesville, FL, US) hardware. Pure tones and Gaussian noises were amplified (TDT, model ED1), attenuated (TDT, model PA5), and delivered in free-field using a loudspeaker (Radio Shack 40-1310B) located at 57 cm from the centered nodal

point of the animal's head and laterally positioned at 75° in azimuth and 10° in elevation in the contralateral hemispace. The level of the auditory stimuli was calibrated with a sonometer (Brüel and Kjaær, model 2230, QC, Canada) and a 12.5 mm microphone (Brüel and Kjaær, model 2230, QC, Canada) placed at the same position as the animal's ear. Sound pressure levels (dB SPL) were expressed relative to 20 μ Pa. The levels of the stimuli were constant within ± 2 dB SPL between 1 and 40 kHz.

To verify the strength and the stability of the neuronal response, dot-displays and poststimulus time histograms (PSTHs) were build-up. For this purpose, auditory stimuli were presented at a rate of 1/s with an intertrial interval of 2 s to avoid neuronal adaptation. The PSTHs were composed of 200 bins (binwidth: 1 ms). The neuronal response to auditory stimuli was computed as the average number of spikes evoked during (100 ms) the stimulus presentation minus the spontaneous activity elicited before (100 ms) the stimulus presentation.

2.5. Spectral sensitivity and selectivity

In order to determine the frequency sensitivity of the SC auditory neurons, the level (dB SPL) threshold was determined by varying the tone level from 0 to 70 dB SPL in 5 dB SPL steps. Frequencies were changed from 1 - 40 kHz at one-third octaves intervals. Frequencies and levels were presented pseudo-randomly. The level threshold was identified as the lowest sound level (dB SPL) eliciting a response above the spontaneous activity in 50 % of the presentations (n = 10). Then, the CF was defined as the frequency with the lowest level threshold.

The most commonly selectivity index used in auditory neurophysiology to evaluate the sharpness of the frequency tuning is the quality factor (Q) calculated at 10 dB SPL (Q_{10}) above the level threshold. The Q_{10} value was defined as the CF

divided by the bandwidth (BW) in kHz at 10 dB SPL (BW_{10}) above the CF level threshold. A high Q_{10} value reflects a narrow frequency V-shaped tuning curve response. In contrast, a low Q_{10} value reflects a broad frequency V-shaped tuning curve response (see Hernández et al., 2005; Syka et al., 2000). Further, to avoid frequency dependence, the selectivity of the frequency tuning of the SC auditory neurons was also expressed by the BW_{10} in octaves which is the difference between the base two logarithms of the upper (F_2) and lower (F_1) frequencies of the tuning curve (see Hernández et al., 2005; Syka et al., 2000).

2.6. Gap threshold

Since the perception of complex sounds such as speech and animal vocalizations necessitates rapid ongoing fluctuations in sound frequency and level, detection of short, silent gaps in an ongoing sound reflects a notable fundamental dimension of temporal resolution within the central auditory system. In order to determine the contribution of age-related central changes on auditory temporal processing, SC neuronal responses were subjected to brief silent gaps testing.

Frozen Gaussian noise rate/level function was measured for each SC auditory neuron by varying the levels (0 - 80 dB SPL) by steps of 5 or 10 dB SPL. The lowest level (dB SPL) eliciting a response above the spontaneous activity in 50 % of the presentations was considered as the neurons Gaussian noise threshold. In order to determine the MGT, only SC auditory neurons with a level threshold ≤ 60 dB SPL and presenting a phasic response pattern at supra-threshold level (80 dB SPL) were tested.

Two frozen Gaussian noise bursts, the leading noise and the trailing noise, were used to measure the neuronal gap detection threshold. Each noise burst was

identical (duration: 100 ms; rise/fall: 250 μ s) and separated by a silent time interval (0, 1, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 ms) between them presented ($n = 10$) pseudo-randomly at a rate 1/s. The 0 ms condition, downward ramp of the leading noise and the upward ramp of the trailing noise abutted each other so that no true silent gap could exist between the two noise bursts. Then, the number of spikes elicited by the onset of the trailing noise was compared to the number of spikes counts elicited during the no gap (0 ms) condition using a Mann-Whitney U test for nonparametric independent samples. The gap threshold was defined as the shortest silent duration between the two noise bursts that elicited a significant ($p \leq 0.05$) response difference.

2.7. Histological verification

At the end of the recording session, the animal was deeply anaesthetized with an i.p. injection of sodium pentobarbital (100 mg/kg, Somnotol, MTC Pharmaceuticals, Cambridge, ON, Canada) and then transcardially perfused with isotonic saline (NaCl, 0.9 %) followed by formalin (4 %). The brain was then extracted and coronal sections (50 μ m) were cut on a freezing microtome. Every second slice was mounted and Nissl-stained with cresyl-violet. Histological verification confirmed that all auditory neurons retained for further analysis were recorded in the deep layers of the SC.

3. Results

In order to parcel out major effects of peripheral presbycusis, all rats were subjected to DPOAEs testing to verify the functional status of the cochlea. In addition, extracellular unit recordings in the SC were conducted only on the animals in which the DPOAE amplitudes (dB SPL) were significantly higher than the noise floor at all the f_2 frequencies tested.

3.1. Distortion product of otoacoustic emissions

In both groups of rats, DPOAE amplitudes (dB SPL) were measurable between 2 and 24 kHz. A general decrease in DPOAE amplitudes was observed among the aged rats across all the f_2 frequencies. In turn, the ANOVA confirmed an overall significant ($F(1, 441) = 424.1, p \leq 0.001$) main effect of aging. Furthermore, our results also showed that the DPOAE amplitudes, in adult ($F(1, 409) = 3257.7, p \leq 0.001$) and in aged ($F(1, 480) = 575.8, p \leq 0.001$) rats, were present and within normal range given that they were significantly above the noise floor at all the f_2 frequencies tested.

Insert figure 1

3.2. Aging and spectral sensitivity

A total of 227 auditory neurons were recorded in the SC. From these neurons, respectively, 108 and 104 neurons, in adult and aged rats, yield a robust and stable response to pure tones and Gaussian noises and were therefore submitted to different protocols.

Fig. 1 highlights the distribution of level thresholds for SC neurons recorded in adult ($n = 54$ neurons) and aged ($n = 52$ neurons) rats when stimulated with tones or frozen Gaussian noise bursts. As depicted in Fig. 1A, in adult rats, the CF tone level thresholds varied from 5.9 to 54.9 dB SPL (\bar{x} : 28.9, σ : 11.7 dB SPL), whereas, in aged rats, the level thresholds range varied from 27.7 to 59.0 dB SPL (\bar{x} : 45.6, σ : 9.1 dB SPL). In adult rats, 16 % of the SC neurons had CF tone level thresholds ≤ 20 dB SPL. On the other hand, in aged rats, no SC neurons had such low CF tone level thresholds. Furthermore, in adult rats, only 4 % of SC neuron had CF tone level thresholds ≥ 51 dB SPL, whereas, in aged rats, a substantial proportion (33%) of SC neurons were encountered with such high CF tone level thresholds. In addition, the distribution of the CF tone level thresholds was significantly ($\chi^2_6 = 46.3$, $p \leq 0.001$) different between the two groups of rats. These results indicate that SC auditory neurons, in aged rats, require higher tone levels to trigger a neuronal response relatively to those of the adult rats.

Secondly, since complex auditory stimuli, like Gaussian noise bursts, possess features usually found in complex communication signals, like species-specific vocalizations in the natural environment; thereby, we compared the tone level thresholds with those of the noise, in order to provide an overview of how aging affects the auditory information processing of these two sound stimuli.

As demonstrated in Fig. 1B, SC neurons noise level thresholds, in adult rats, varied from 10.0 to 60.0 dB SPL (\bar{x} : 38.6, σ : 13.7 dB SPL). Whereas, in aged rats, the level thresholds range varied from 35.0 to 75.0 dB SPL (\bar{x} : 62.5, σ : 12.2 dB SPL). As observed above with the tone bursts, 15 % of the SC neurons, in adult rats, had noise level thresholds ≤ 20 dB SPL. On the other hand, in aged rats, the

lowest level threshold encountered was 35 dB SPL. Furthermore, in adult rats, less than a quarter (22 %) of the SC neurons had noise level thresholds higher than 51 dB SPL, while, in aged rats, the majority (79%) of the neurons had noise level thresholds as high. In turn, the distribution of the noise level thresholds was significantly ($\chi^2_7 = 55.3$, $p \leq 0.001$) different between the adult and the aged rats. Similarly, as seen in Fig. 1A, these results show that SC auditory neurons, in aged rats, necessitate also higher levels to trigger a neuronal response to noise in comparison with those of the adult rats. Moreover, when SC auditory neurons were stimulated with tones and noise bursts, the tone mean level threshold observed among the adult rats was significantly (student *t*-test; $t(106) = -3.9$, $p \leq 0.001$) lower than the noise mean level threshold. Likewise, in aged rats, the same significant (student *t*-test; $t(103) = -8.0$, $p \leq 0.001$) pattern was also apparent between the tone and the noise mean level threshold.

Overall, a MANOVA revealed a main effect of age on the level thresholds of SC auditory neurons when stimulated with tones ($F(1, 104) = 66.8$, $p \leq 0.001$) or with Gaussian noises ($F(1, 104) = 90.2$, $p \leq 0.001$). These results clearly indicate that aging has a significant effect on the SC neurons auditory level thresholds regardless of the sound stimuli employed.

Insert figure 2

Fig. 2A shows scatter plots of level thresholds as a function of their CF for SC auditory neurons recorded in adult ($n = 54$ neurons) and aged ($n = 52$ neurons) rats. This figure highlights that the SC auditory neurons are sensitive to CFs ranging

from 3.3 to 16.7 kHz. In both groups, the CF level thresholds in the low (≤ 4 kHz) frequencies were higher than those required in the mid- and in the high- (> 10 kHz) frequency regions. Furthermore, in adult rats, the CF level thresholds varied between 5.9 and 54.9 dB SPL, whereas, in aged rats, they vary between 27.7 and 59.0 dB SPL. Pearson's correlations (two-tailed tests) revealed, in both groups of rats, a significant (adult: $r = 0.67$, $p \leq 0.001$; aged: $r = 0.61$, $p \leq 0.001$) negative relationship between the level thresholds and their CF.

Fig. 2B displays the distribution of CFs for SC neurons recorded in adult ($n = 54$ neurons) and aged ($n = 52$ neurons) rats. Most of the SC auditory neurons in adult (67%) and aged (81%) rats were sensitive to CFs situated between 4.1 and 10 kHz. In both groups, only a scarcely proportion (adult rats: 7%; aged rats: 2%) of neurons responded to CFs ≤ 4 kHz. Conversely, a greater proportion (adult rats: 26%; aged rats: 17%) of SC neurons responded to CFs > 10 kHz. Furthermore, regardless of the ages of the rats, the mean CF (adult rats: \bar{x} : 8.0, σ : 3.6 kHz; aged rats: \bar{x} : 7.9, σ : 2.6 kHz) was similar in both groups. Overall, no statistical significance (student t -test; $t(104) = 0.085$, $p > 0.05$) was encountered between the mean CF of the SC auditory neurons of adult and aged rats. In addition, the distribution of the CFs did not significantly ($\chi^2_4 = 6.5$, $p > 0.05$) differ between the two groups. These results highlight that the CFs distribution and the mean CF are not affected with aging.

Insert figure 3

3.3. Age-related decrements on spectral selectivity

In order to evaluate the frequency selectivity of the SC auditory neurons, the sharpness of the frequency tuning curve was evaluated by means of the most commonly used metric: the Q value. The Q value was calculated at 10 dB SPL above the CF level threshold. It should be noted that a high Q_{10} value reflects a high frequency selectivity to tone bursts; in contrast, a low Q_{10} value reflects a low frequency selectivity to tone bursts.

SC auditory neurons recorded in adult ($n = 54$ neurons) and in aged ($n = 52$ neurons) displayed a classic V-shaped frequency response tuning curve of different spans. Fig. 3 shows scatter plots of Q_{10} values as a function of their CF for SC auditory neurons recorded in adult (Fig. 3A) and aged (Fig. 3B) rats. In both groups, the Q_{10} values increased with their CF ranging from 3.3 to 16.7 kHz. Pearson's correlations (two-tailed test) revealed, in adult ($r = 0.54$, $p \leq 0.001$) and in aged ($r = 0.40$, $p \leq 0.01$) rats, a significant positive relationship between the Q_{10} values and their CF.

Insert figure 4

Fig. 4A displays the distribution sharpness (Q_{10} values) of SC auditory neurons recorded in adult ($n = 54$ neurons) and aged ($n = 52$ neurons) rats. In adult rats, Q_{10} values ranged from 0.9 to 2.8 with a mean value of 1.7 (σ : 0.4). Likewise, in aged rats, the Q_{10} values ranged from 0.7 to 3.4 with a mean value of 1.5 (σ : 0.6). Thus, even though the mean Q_{10} value was lower in aged rats, it was not significantly (student t -test; $t(104) = 0.01$, $p > 0.05$) different from the one of the adult rats. This

age-related finding indicates that aging has no significant effect on the mean Q_{10} value of SC auditory neurons. Nonetheless, in adult rats, only a scarcely (2%) proportion of SC neurons had Q_{10} values as low as 1.0. Whereas, in aged rats, nearly one third (29 %) of SC auditory neurons had such Q_{10} values. Interestingly, this highlights that an important number of SC auditory neurons, in aged rats, are less selective to tone frequencies. Furthermore, a lower proportion (adult: 5%; aged: 3%) of SC neurons had Q_{10} values ≥ 2.7 which indicates that only a few of them are highly selective to tone frequencies. Overall, a significant ($\chi^2_5 = 17.4$, $p \leq 0.01$) difference was apparent between the distribution of the Q_{10} values for SC auditory neurons of adult and aged rats.

Despite that the Q_{10} value is a commonly used metric to estimate the sharpness of the frequency tuning, the fact remains that by definition this metric is dependent of the frequencies (Hernández et al., 2005; Syka et al., 2000). Additionally, the Q_{10} value is also specific to a single sound level relative to the threshold. Thus, the spectral RF size changes with the corresponding Q_{10} value in the low, middle and in the higher frequency regions. Overall, the Q_{10} value is specific only to one CF and does not take into account the existence of a broad range of BWs present throughout the entire frequency spectrum. To avoid this bias, a frequency-independent measure like the BW_{10} was calculated in octaves.

Fig. 4B highlights the proportion of SC auditory neurons displaying various BW_{10} (in octaves) recorded in both groups of rats (adult: 54 neurons; aged: 52 neurons); respectively, the BW_{10} ranged from 0.57 to 1.70 octaves and from 0.46 to 2.35 octaves. In both groups, a low proportion (adult rats: 5.6%; aged rats: 7.7%) of SC auditory neurons had a narrow (≤ 0.6 octaves) BW_{10} . Nonetheless, in adult rats, only 1.9 % of the SC neurons had BW_{10} greater than 1.6 octaves, whereas, in aged

rats, a greater percentage (17.3 %) of SC neurons had BW_{10} as large. Surprisingly, in aged rats, the mean BW_{10} (\bar{x} : 1.3, σ : 0.46 octaves) of the SC neurons was significantly (student t -test; $t(104) = -3.6$, $p \leq 0.001$) larger than the one (\bar{x} : 1.0, σ : 0.22 octaves) encountered among the adult rats. In addition, the distribution of the SC auditory neurons BW_{10} was significantly ($\chi^2_4 = 12.6$, $p \leq 0.01$) different between the two groups of rats.

These results clearly indicate that aging affects the sharpness of the frequency tuning of the V-shaped RFs and that SC neurons, in aged animals, also require significantly higher CF level thresholds to trigger a neuronal response.

 Insert figure 5

3.4. Senescence effects on temporal responses to gaps

Another protocol was conducted in order to further examine how aging affects the auditory temporal processing in the SC of old-age rats. As specified in the section of material and methods, only SC neurons with a level threshold ≤ 60 dB SPL and presenting a phasic response pattern at 80 dB SPL were retained in the analysis. These latter neurons possess superior temporal sensitivity; in a sense, that they have the shortest MGTs (Barsz et al., 2002) of all the auditory neurons types found in the SC deep layers. Thus, the analysis was conducted on 86 phasic neurons (adult rats: $n = 44$; aged rats: $n = 42$) at a supra-threshold level (80 dB SPL).

Fig. 5 shows the neuronal MGTs at a high stimulus level plotted for all the SC auditory neurons recorded in adult and aged rats. This figure clearly demonstrates, in both groups of rats, that only a few SC neurons were sensitive to the shortest gap

duration (1 ms). In adult rats, a greater proportion (36.4%) of collicular neurons had shorter MGTs (≤ 5 ms) in comparison with the aged (9%) rats. However, a lower proportion (9.1%) of SC auditory neurons sensitive to longer gap durations (> 60 ms) was observed in adult rats relatively to the one (19.1%) of the aged rats. The mean MGT, at a supra-threshold level (80 dB SPL), was significantly (student *t*-test; $t(85) = -2.2$, $p \leq 0.05$) longer in aged (\bar{x} : 37.7, σ : 28.9 ms) rats than in adult (\bar{x} : 24.7, σ : 25.2 ms) rats. In addition, a significant difference (Kruskal-Wallis test; $H(1) = 6.7$, $p \leq 0.01$) was present between the distribution of the mean MGTs of all the SC auditory neurons as function of age. These significant age-related temporal findings reflect that old-age rats have a greater proportion of SC auditory neurons with longer MGTs. In turn, this clearly indicates that the central auditory temporal resolution is altered with age.

4. Discussion

Our results highlighted that even though the DPOAE amplitude levels (dB SPL) were present and detectable at all the f_2 frequencies tested, spectral and temporal central auditory processes were impaired with aging in the rat SC.

Observed age-related spectral auditory processing decrements findings included significant increased tone level thresholds as well as an augmentation in the percentage of SC auditory neurons with level thresholds > 60 dB SPL when stimulated with noise bursts. Furthermore, in aged rats, the frequency bandwidths of the auditory neurons were also significantly broader and less selective to tone frequencies. However, the percentage of SC neurons sensitive to CFs situated between 4.1 and 10 kHz remained unaffected with aging.

Moreover, in the temporal domain, only a few of the SC auditory neurons were able to encode very short gap durations during aging. In turn, the mean MGT was significantly longer among the aged rats.

These results corroborate with previous findings of impaired spectral and temporal sensitivity seen in elderly listeners and laboratory animals with good hearing (Barsz et al., 2002; Patterson et al., 1982; Walton et al., 1998).

4.1. Effects of aging on spectral sensitivity

Regardless of the ages of the rats, our results clearly demonstrated that SC auditory neurons were sensitive to CFs ranging from 3.3 to 16.7 kHz. Hence, suggesting therefore that a consistent number of auditory neurons, in old-age rats, were quite sensitive to CFs tones throughout the low, middle and the high frequencies. In turn, the neurons CF range remained unaffected with aging, inferring thereby that the OHCs were relatively functional among the aged rats even though the DPOAE amplitudes were decreased across all the f_2 frequencies. With little or no change in the dynamic CFs range, our results corroborated previously reported neurophysiological measures of auditory sensitivity in the rats. Indeed, Palombi and Caspary (1996) as well as Turner et al. (2005) also found, respectively, at the level of the inferior colliculus and the auditory cortex, no significant difference among the CFs or the best frequencies range between the auditory neurons of adult and aged rats. Interestingly, it appears that the auditory neurons CF range is somewhat less heavily affected by the aging process.

Nonetheless, as pointed out in previous studies, at the level of the inferior colliculus (Palombi and Caspary, 1996) and the auditory cortex (Turner et al., 2005), significant noticeable age-related decrements were also present in the ability

to process information about frequency sensitivity in the rat SC. In this respect, although in both groups a significant negative relationship was found between the SC auditory neurons level thresholds and their CF, the tone's CF level thresholds were significantly higher among the aged rats across all the frequencies. Given these increased thresholds, the unchanged dynamic CFs range, as previously highlighted in the inferior colliculus (Palombi and Caspary, 1996) and the auditory cortex (Turner et al., 2005) of aged rats, seem to suggest that the SC auditory neurons shifted as well to higher CF tone levels while preserving similar response characteristics relative to the level threshold. Our increased CF level thresholds findings seem to suggest that age-related decrements may have been passed onto the SC presumably due to the fact that the deep layers receive strong projections from the inferior colliculus and the auditory cortices in which they underlie in part the auditory sensitivity (Skaliora et al., 2004).

Another forgoing point worth mentioning is that the majority of the auditory neurons, in adult and in aged rats, were sensitive to CFs situated between 4.1 and 10 kHz. Whereas, only a small percentage (adult rats: 7%; aged rats: 2%) of them responded to CFs ≤ 4 kHz. According to Wesoleck et al. (2010), rats have rather a greater ability to localize tones above 2 kHz, indicating therefore that they are more likely prone to use the binaural level-difference to localize high-frequency tones present in the envelope of a signal. Undoubtedly, this could explain in part why only a few auditory neurons were sensitive to CF tones ≤ 4 kHz. Furthermore, despite the ages of the rats, most of the SC auditory neurons were sensitive to CF tones between 6 - 10 kHz, in which reflects the mid-frequency region. Analogously, Hernández et al. (2005) also found, at the level of the inferior colliculus of adult Long Evans rats, that a great majority of auditory neurons were sensitive to CF

tones between 6 - 12 kHz. These results suggest that this commonly found frequency range seems to highlight a region of high sensitivity among the adult as well as the old-age rats. Consistent with this idea, Romand and Ehret (1984) showed that this high sensitivity for CFs between 6 - 12 kHz probably showcases their ability to detect spectral components of species specific vocalizations generated by other rodents or predators.

Beside the auditory neurons CF range, the mean CF (adult rats: 8 kHz; aged rats: 7.9 kHz) also remained unaffected with aging. Furthermore, despite the age of the rats, SC auditory neurons CF level thresholds were rather higher in the low- (≤ 4 kHz) than in mid- and high- (> 10 kHz) frequency regions. These findings corresponded closely with the behavioral study of Kelly and Masterton (1977), in which they found that Sprague-Dawley rats were most sensitive to tones around 8 kHz, and, that at low and at high frequencies, the hearing level thresholds increased rather progressively away from the best frequency (8 kHz). Thereby, regardless of the ages of the rats, these results seem to infer that SC auditory neurons are also tuned to respond selectively to a set of sounds that are important to their ecological niche.

Noticeable significant age-related effects were also apparent when SC auditory neurons were stimulated with Gaussian noise bursts. In aged rats, neurons driven by both Gaussian noises and CF tones required significantly higher levels to trigger a neuronal response. However, in spite of the ages of the rats, thresholds to Gaussian noises were significantly higher than those stimulated with tones. Similarly, Aitkin (1991) also found in the inferior colliculus of adult cats, auditory neurons with higher (10-20 dB SPL) level thresholds to noise bursts than to CF tones. One explanation that could enlighten this tendency is that the dynamic range to noise

stimuli tends to be broader than the one with tones. For instance, the CF stimulus is only one, the most potent effective pure tone for a given neuron; whereas, complex auditory objects of different frequencies would instead entail broader excitatory frequency response areas without significant inhibitory sidebands. As a consequence, the excitatory effects in turn would become increasingly important for the adjacent frequencies (Aitkin, 1991) implying therefore unequal level thresholds for closely adjacent frequencies. To this end, despite of the type of sound employed to stimulate the auditory neurons in the deep layers, taken together, CF tone and noise level thresholds increased with age within the SC of the rat. These findings confirm those observed with tones in the inferior colliculus (Palombi and Caspary, 1996) and those reported in the SC (Ingham et al., 1998). All things considered, since the hearing sensitivity was decreased among the senescent rats at the peripheral auditory level, this in turn may have affected to a certain degree the increased level thresholds seen in the SC's neurons. Nonetheless, these age-related increased level thresholds are also consistent with previous studies suggestive of an age-related loss of inhibition in the central auditory system (Caspary et al., 2008). Indeed, according to Park and Pollak (1993), the inhibitory neurotransmitter γ -aminobutyric acid (GABA) is also involved in coding the auditory level threshold. Keep in mind that auditory level thresholds are further shaped by central auditory processes that rely strongly upon frequency and temporal discrimination and resolution (Hellstrom and Schmiedt, 1990). In light of this, it can be safely assumed that these increased level thresholds can reflect intrinsic aging effects deriving, respectively, in part from the peripheral and the central auditory functions.

4.2. Effects of aging on spectral selectivity

In general, in both groups of rats, SC neurons responded to a wide range of frequencies forming roughly an inversed triangular shaped response area designated as the V-shaped type. This latter auditory response area was very similar to the ones previously described in the SC of guinea-pigs (King and Palmer, 1983), in the inferior colliculus of rats (Hernández et al., 2005) and mice (Leong et al., 2009) as well as in the auditory cortex of rats (Turner et al., 2005). As reported in previous studies (Hernández et al., 2005; Leong et al., 2009; Syka et al., 2000), our Q_{10} values also increased as CF increased in both adult and in aged rats. Typically, the wide range of Q_{10} values observed across all the frequencies in the SC was basically comparable to those encountered in the inferior colliculus (Hernández et al., 2005) and the auditory cortex (Sally and Kelly, 1988) of rats. In addition, in the present experiment, the mean Q_{10} value, in adult rats, was also similar with the one reported by Syka et al. (2000) in the inferior colliculus of adult guinea pigs. According to Carlile and Pettigrew (1987), the wide variation in frequency selectivity within the SC, may provide a mechanism by which sound location could be selected from the multiple possibilities indicated by a single interaural level difference interval.

Curiously, in aged ($Q_{10} = 1.5$) rats, even though the SC Q_{10} mean value is closely similar the one encountered among the adult ($Q_{10} = 1.7$) rats, our results clearly highlighted that the Q_{10} distribution was significantly affected with aging, suggesting therefore that many of the SC auditory neurons, in old-age rats, were less selective to tone frequencies. Therefore, given the known frequency limitations of the Q_{10} value, a frequency-independent measure like the BW_{10} was calculated to evaluate the sharpness of the neurons frequency response area. In this respect, our

data showed significant evidence that the SC auditory neurons spectral bandwidths do undergo major age-related changes with aging. Even though, in both groups, we encountered a similar low proportion of SC auditory neurons that had a narrow (≤ 0.6 octaves) BW_{10} , the fact remained that a greater proportion of SC neurons, in aged rats, had BW_{10} larger than 1.6 octaves. Consequently, the mean BW_{10} of the SC auditory neurons in aged rats was significantly larger and the BW_{10} distribution was also significantly altered with aging. These observed age-related changes are in agreement with the ones previously described in the inferior colliculus and in the auditory cortex of aged rats (Palombi and Caspary, 1996; Turner et al., 2005). In this perspective, it's conceivable that these age-related deficits observed in the SC deep layers of the rat could be attributed to age-related changes deriving from the inferior colliculus, which in turn are mediated by changes present along the ascending auditory pathway (Caspary et al., 2008). Another underlying reason could be the down-regulation of inhibition observed in the central auditory system (Caspary et al., 2008). Particularly, GABA is known to play a vital role in shaping the inhibitory side-bands of the frequency tuning curves, therefore, the less effective inhibition may result in a broadening of the excitatory areas and thus in a wider spectral auditory tuning of the fields (Caspary et al., 1995; Syka, 2002). Furthermore, given that a widespread of GABAergic neurons are found across all the layers of the SC (Mize, 1992), this inhibitory circuitry within this integrative multisensory nucleus could also be altered with aging.

4.3. Age-related effects on temporal responses to gaps

The detection of brief silent intervals, or temporal gaps analogue to the silent intervals found in the speech signal and animal vocalizations, requires a high

temporal auditory resolution processing in order to precisely encode complex temporal features inherent in species-vocalization and environmental sounds. In light of this, in the present study, stark differences on temporal auditory processing with aging emerged in the rat SC deep layers. First, the number of available SC auditory neurons capable of detecting very short duration gaps was greatly reduced in aged versus adult rats. Similarly, Walton et al. (1998) also reported, in the inferior colliculus, a great reduction ($\approx 50\%$) of auditory neurons, in old mice, having very short MGTs. Likewise, Šuta et al. (2011) also encountered, in old-age rats, that gap duration difference thresholds increased about two-fold versus those observed among the adult rats. Secondly, at a high constant level (80 dB SPL), the SC mean MGT, in aged rats, was also significantly longer relative to the adult rats. In this respect, Wang et al. (2008) also reported significant longer behavioral temporal gap thresholds among the aged rats. According to Pecka et al. (2008), temporal auditory processing relies on both balanced and timed interplay of excitation and inhibition. Consequently, the down-regulation of inhibition in the central auditory system may in turn affect the neuronal substrates for extracting the temporal cues which are essential to recognize animal vocalizations. Furthermore, since the processing of natural sounds depends greatly on both spectral and temporal cues present in the acoustical stimuli, the reduction in the fine-tuned spectral RFs results in turn in poorer discrimination of the temporal parameters enclosed in complex-spectrum signals (Narayan et al., 2005). Thus, the diminished temporal acuity limits therefore the gap detection thresholds and the gap duration difference thresholds, which are thought to be mandatory for the successful processing of complex sounds (Aitkin et al., 1994; Langner, 1992).

To this end, since speech like animal vocalizations are characterized by rapid changes in level and frequency over time, our age-related findings raise the question of whether the onset in temporal auditory processing deficits arise in concert with the loss of spectral integration. It is noteworthy to mention that gap detection ability is dependent on the frequency spectrum and level of the environmental noises in which the gaps are embedded (Snell et al., 1994).

In conclusion, one clear observation that can be drawn from the present study is that the central auditory system has fundamentally different functional signatures that are affected with aging. In this respect, this study provided further support that a separate central component, which acts to refine frequency tuning and temporal acuity, may have affected the loss of spectral and temporal resolving power in addition to the influence of the decreased hearing sensitivity observed at the peripheral level. Although, it must be retained that spectral and temporal deficits noted above are not heavily weighted towards the status of the peripheral auditory system given that the DPOAE amplitude levels were relatively functional among the senescent rats. All things considered, since auditory localization based on binaural cues also requires precise temporal representations of environmental sounds that are vital for accurate localization of both low- and high-frequency sounds (Joris and Yin., 2007), the impoverish spectral and temporal acuity that took place with aging in the SC of the rat could somehow explain in part why sound localization deteriorates with aging in old listeners with clinically normal hearing (Stouse et al., 1998). This outcome, in conjunction with the studies involving older listeners with normal hearing, indicates the likelihood of age-related dysfunction at more central, perceptual stages of auditory processing. Keep in mind that high order central auditory processes rely strongly upon frequency and temporal

discrimination and resolution as well as binaural localization (Hellstrom and Schmiedt, 1990).

Disclosure statement

The authors declare no conflicts of interest related to this work.

Acknowledgements

This research was supported by grants from the Natural Science and Engineering Research Council of Canada awarded to J.-P. Guillemot (no. 7888-2010) and F. Lepore (no. 05053-2014) and by a Canada Research Chair awarded (no. 230486) to the latter.

References

- Aitkin, L.L., 1991. Rate-level functions of neurons in the inferior colliculus of cats measured with the use of free-fields sound stimuli. *Brain. Res.* 159, 321-330.
- Aitkin, L.M., Tran, L., Syka, J., 1994. The responses of neurons in subdivisions of the inferior colliculus of cat's to tonal, noise and vocal stimuli. *Exp. Brain. Res.* 98, 53-64.
- Barsz, K., Benson, P.K., Walton, J.P., 1998. Gap encoding by inferior collicular neurons is altered by minimal changes in signal envelope. *Hear. Res.* 115, 13-26.
- Barsz, K., Ison, J.R., Snell, K.B., Walton, J.P., 2002. Behavioral and neural measures of auditory temporal acuity in aging humans and mice. *Neurobiol. Aging.* 23, 565-578.
- Carlile, S., Pettigrew, A.G., 1987. Distribution of frequency sensitivity in the superior colliculus of the guinea pig. *Hear. Res.* 31, 123-136.
- Caspary, D.M., Ling, L., Turner, J.G., Hughes, L.F., 2008. Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *J. Exp. Biol.* 211, 1781-1791.
- Caspary, D.M., Milbrandt, J.C., Helfert, R.H., 1995. Central auditory aging: GABA changes in the inferior colliculus. *Exp. Gerontol.* 30, 349-360.
- Champoux, F., Bacon, B.A., Lepore, F., Guillemot, J.P., 2008. Effects of early binocular enucleation on auditory and somatosensory coding in the superior colliculus of the rat. *Brain. Res.* 1191, 84-95.
- Costa, M., Lepore, F., Prévost, F., Guillemot, J.P., 2016. Effects of aging on peripheral and central auditory processing in rats. *Eur. J. Neurosci.* 44 (4), 2084-2094.
- Gaese, B.H., Johnen, A., 2000. Coding for auditory space in the superior colliculus of the rat. *J. Neurosci.* 12, 1739-1752.
- Gates, G.A., Feeney, M.P., Mills, D., 2008. Cross-sectional age-changes of hearing in the elderly. *Ear. Hear.* 29, 865-874.
- Gates, G.A., Mills, J.H., 2005. Presbycusis. *Lancet.* 366, 1111-1120.
- Green, D.M., Forrest, T.G., 1989. Temporal gaps in noise and sinusoids. *J. Acoust. Soc. Am.* 86, 961-970.
- Hellstrom, L.I., Schmiedt, R.A., 1990. Compound action potential input/output functions in young and quiet-aged gerbils. *Hear. Res.* 50, 163-174.

Hernández, O., Espinosa, N., Perez-Gonzalez, D., Malmierca, M.S., 2005. The inferior colliculus of the rat: a quantitative analysis of monaural frequency response areas. *J. Neurosci.* 132, 203-217.

Ingham, N.J., Thornton, S.K., Withington, D.J., 1998. Age-related changes in auditory spatial properties of the guinea pig superior colliculus. *Brain. Res.* 788, 60-68.

Ingvar, M.C., Maeder, P., Sokoloff, L., Smith, C.B., 1985. Effects of ageing on local rates of cerebral protein synthesis in Sprague-Dawley rats. *Brain.* 108, 155-170.

Ison, J.R., Agrawal, P., Vaughn, W.J., 1998. Changes in temporal acuity with age and with hearing impairment in the mouse: A study of acoustic startle reflex and its inhibition by brief decrements in the noise level. *J. Acoust. Soc. Am.* 104, 1696-1704.

Joris, P., Yin, T.C., 2007. A matter of time: internal delays in binaural processing. *Trends. Neurosci.* 30 (2), 70-780.

Kelly, J.B., Masterton, B., 1977. Auditory sensitivity of the albino rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 91, 930-936.

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

King, A.J., Carlile, S., 1995. Neural coding for auditory space. In: Gazzaniga MS, editor. *The cognitive neurosciences*, Cambridge, MA: MIT Press, 279-293.

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

Langner, G., 1992. Periodicity coding in the auditory system. *Hear. Res.* 60, 115-142.

Leong, U.C., Barsz, K., Allen, P.D., Walton, J.P., 2009. Neural correlates of age-related declines in frequency selectivity in the auditory midbrain. *Neurobiol. Aging.* 7262, 1-11.

Lonsbury-Martin, B.L., Martin, G.K., 1990. The clinical utility of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear. Hear.* 11, 144-154.

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

Mize, R.R., 1992. The organization of GABAergic neurons in the mammalian superior colliculus. *Prog. Brain. Res.* 90, 219-248.

Moore, B., Peters, R., Gasberg, B., 1992. Detection of temporal gaps in sinusoids by elderly subjects with and without hearing loss. *J. Acoust. Soc. Am.* 92, 1923-1932.

Narayan, R., Ergun, A., Sen, K., 2005. *J. Neurophysiol.* 94, 2970-2975.

Palombi, P.S., Backoff, P.M., Caspary, D.M., 2001. Responses of young and aged rat inferior colliculus neurons to sinusoidally amplitude modulated stimuli. *Hear. Res.* 153, 174-180.

Palombi, P.S., Caspary, D.M., 1996. Physiology of aged Fisher 344 rat inferior colliculus: Responses to contralateral monaural stimuli. *J. Neurophysiol.* 76, 3114-3125.

Park, T.J., Pollak, G.D., 1993. GABA shapes a topographic organization of response latency in the mustache bat's inferior colliculus. *J. Neurosci.* 13, 5172-5187.

Patterson, R., Nimmo-Smith, I., Weber, D., Milroy, R., 1982. The deterioration of hearing with age: frequency selectivity, the critical ratio, the audiogram, and speech threshold. *J. Acoust. Soc. Am.* 72, 1788-1803.

Paxinos, G.E., Watson, C., 1998. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* 4th ed. New York: Academic Press.

Pecka, M., Brand, A., Behrend, O., Grothe, B., 2008. Interaural time difference processing in the mammalian medial superior olive: the role of glycinergic inhibition. *J. Neurosci.* 28, 6914-6925.

Plomp, R., 1964. Rate of decay of auditory sensation. *J. Acoust. Soc. Am.* 36, 277-282.

Polak, M., Eshraghi, A.A., Nehme, O., Ahsan, S., Guzman, J., Delgado, R.E., He, J., Telischi, F.F., Balkany, T.J., Van De Water, T.R., 2004. Evaluation of hearing and auditory nerve function by comparing ABR, DPOAE and eABR tests into a single recording session. *Neurosci. Methods.* 134, 141-149.

Recanzone, G.H., Engle, J.R., Juarez-Salinas, D.L., 2011. Spatial and temporal of single cortical neurons and populations of neurons in the macaque monkey. *Hear. Res.* 271 (1-2), 115-122.

Rees, A., Møller, A.R., 1987. Stimulus properties influencing the responses of inferior colliculus neurons to amplitude-modulated sounds. *Hear. Res.* 27, 129-143.

Romand, R., Ehret, G., 1984. Development of sound production in normal, isolated, and deafened kittens during the first postnatal months. *Dev. Psychobiol.* 17, 629-649.

Sally, S.L., Kelly, J.B., 1988. Organization of AC in the albino rat, sound frequency. *J. Neurophysiol.* 59, 1627-1638.

Schneider, B.A., Hamstra, S.J., 1999. Gap detection thresholds as function of tonal duration for younger and older listeners. *J. Acoust. Soc. Am.* 106, 371-380.

Schnupp, J., Nelken, I., King, A., 2011. *Auditory neuroscience: Making sense of sound.* Cambridge, MA: MIT Press.

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.

Snell, K., Ison, J., Frisina, D., 1994. The effects of signal frequency and absolute bandwidth on gap detection in noise. *J. Acoust. Soc. Am.* 96, 1458-1464.

Snell, K.B., 1997. Age-related changes in temporal gap detection. *J. Acoust. Soc. Am.* 101, 2214-2220.

Strouse, A., Ashmead, D.H., Ohde, R.N., Grantham, D.W., 1998. Temporal processing in the aging auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.* 104, 2385-2399.

Šuta, D., Rybalko, N., Pelanova, J., Popelar, J., Syka, J., 2011. *Exp. Gerontol.* 46, 739-746.

Syka, J., 2002. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol. Rev.* 82, 601-636.

Syka, J., Popelar, J., Kvasnak, E., Astl, J., 2000. Response properties of neurons in the central nucleus and external and dorsal cortices of the inferior colliculus in the guinea pig. *Exp. Brain. Res.* 133, 254-266.

Turner, J.G., Hughes, L.F., Caspary, D.M., 2005. Affects of aging on receptive fields in rat primary auditory cortex layer V neurons. *J. Neurophysiol.* 94, 2738-2747.

Walton, J.P., 2010. Timing is everything: Temporal processing deficits in the aged auditory brainstem. *Hear. Res.* 264, 63-69.

Walton, J.P., Frisina, R.D., Ison, J.R., O'Neill, W.E., 1997. Neural correlates of behavioral gap detection in the inferior colliculus of the young CBA mouse. *J. Comp. Physiol.* 181, 161-176.

Walton, J.P., Frisina, R.D., O'Neill, W.E., 1998. Age-related alteration in processing of temporal sound features in the auditory midbrain of the CBA mouse. *J. Neurosci.* 18, 2764-2776.

Walton, J.P., Simon, H., Frisina, R.D., 2002. Age-related alterations in the neural coding of envelope periodicities. *J. Neurophysiol.* 88 (2), 565-578.

Wang, X., Lu, T., Bendor, D., Bartlett, E. 2008. Neural coding of temporal information in auditory thalamus and cortex. *Neurosci.* 154, 294-303.

Wesolek, C.M., Koay, G., Heffner, R.S., Heffner, H.E., 2010. Laboratory rats (*Rattus norvegicus*) do not use binaural phase differences to localize sound. *Hear. Res.* 265 (1-2), 54-62.

Wise, L.Z., Irvine, R.F., 1985. Topographic organization of interaural intensity difference sensitivity in deep layers of cat superior colliculus: implications for auditory spatial representation. *J. Neurophysiol.* 54, 185-211.

Figure legends

Fig. 1: Distribution of the level thresholds range for superior colliculus auditory neurons recorded in adult and in aged rats when stimulated with pure tones (A) and Gaussian noise (B) bursts.

Fig. 2: Scatter plots of level thresholds (A) as a function of their characteristic frequency for superior colliculus auditory neurons recorded in adult (filled circles) and in aged (open triangles) rats. Distribution of the characteristic frequencies (B) range for superior colliculus auditory neurons recorded in both groups of rats. (*) Indicate a significant relationship.

Fig. 3: Scatter plots of Q_{10} values as a function of their characteristic frequency for superior colliculus auditory neurons recorded in (A) adult and in (B) aged rats. (*) Indicate a significant relationship.

Fig. 4: Proportion of superior colliculus auditory neurons in adult and in aged rats displaying Q values (A) and spectral bandwidths in octaves (B) at 10 dB SPL above threshold.

Fig. 5: Superior colliculus auditory neuronal minimal gap thresholds at a high stimulus level (80 dB SPL) recorded in (A) adult ($n = 44$ neurons) and in (B) aged ($n = 42$ neurons) rats. Horizontal dashed arrows represent the mean MGT (adult: $\bar{x} = 24.7$, $\sigma = 25.2$ ms; aged: $\bar{x} = 37.7$, $\sigma = 28.9$ ms).

FIGURE 1

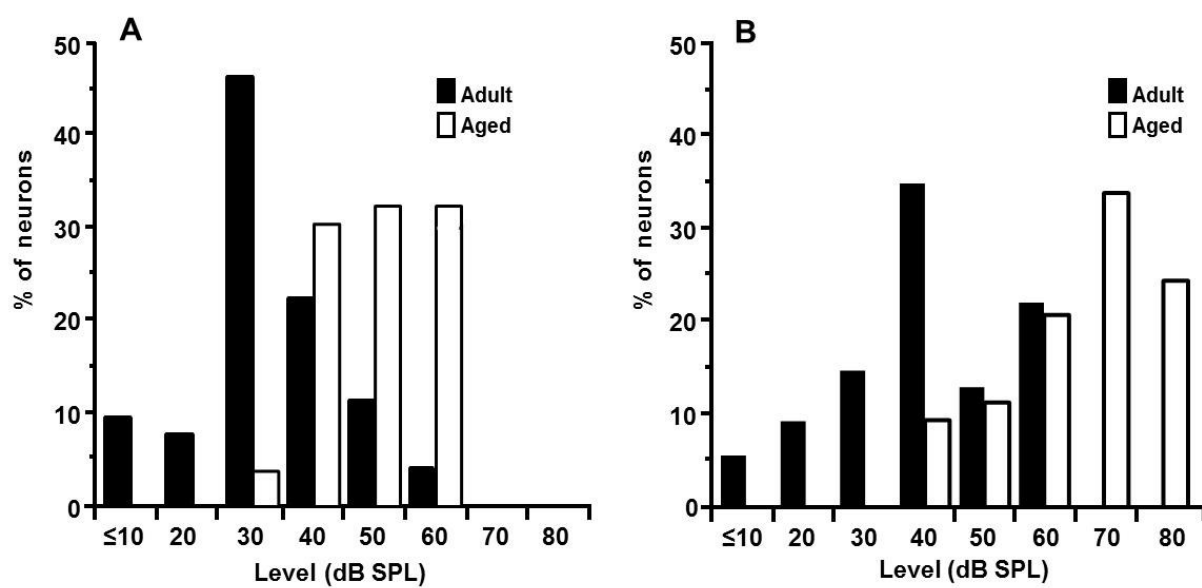


FIGURE 2

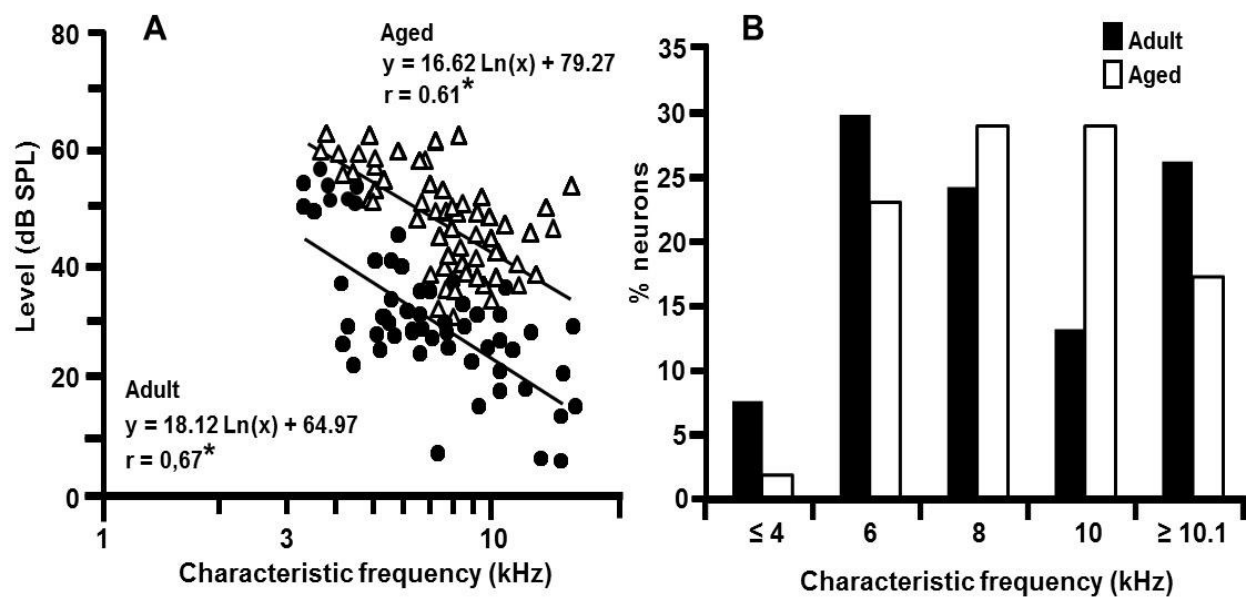


FIGURE 3

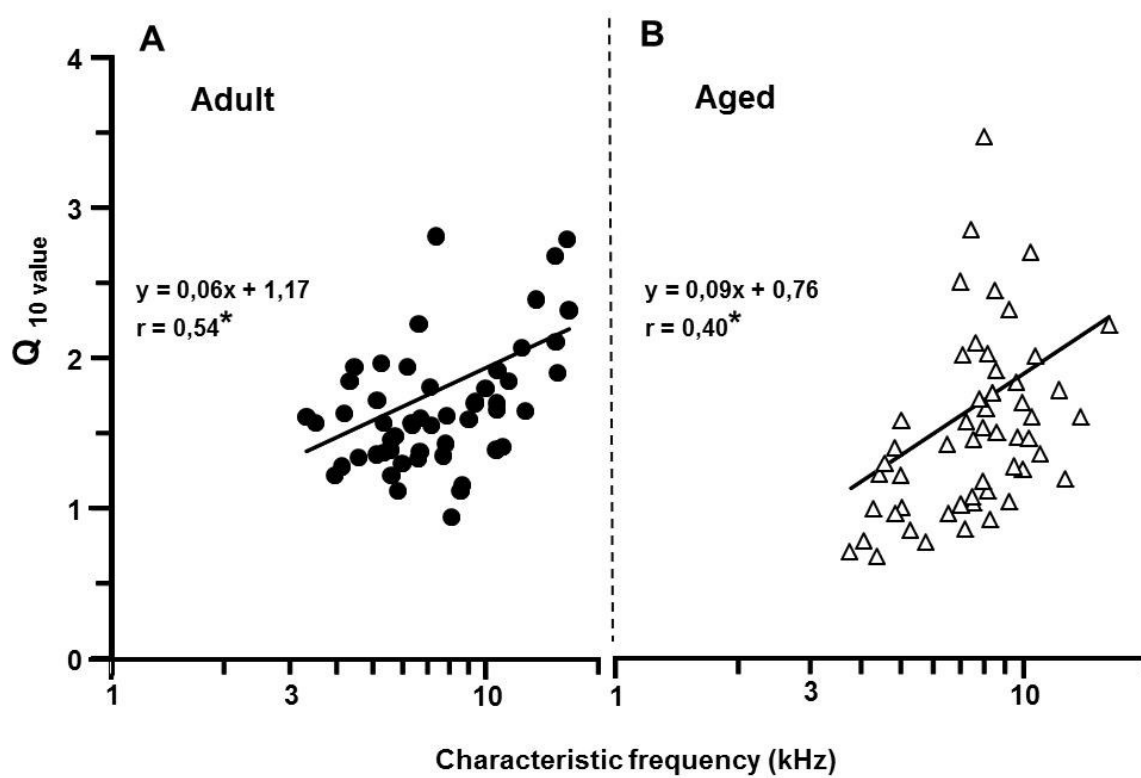


FIGURE 4

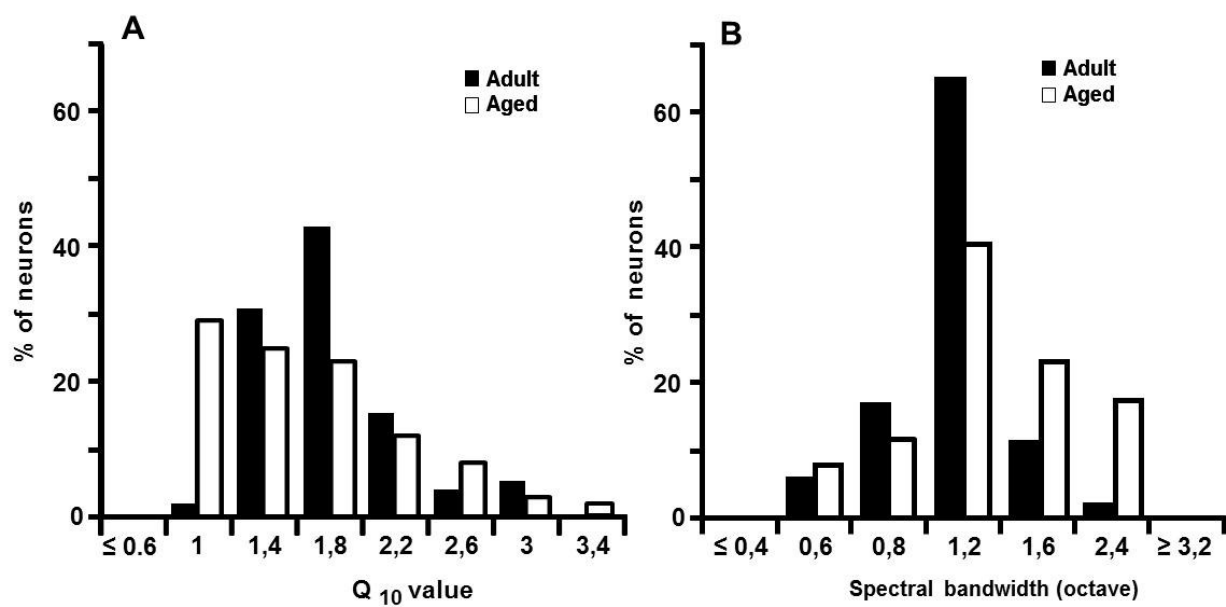
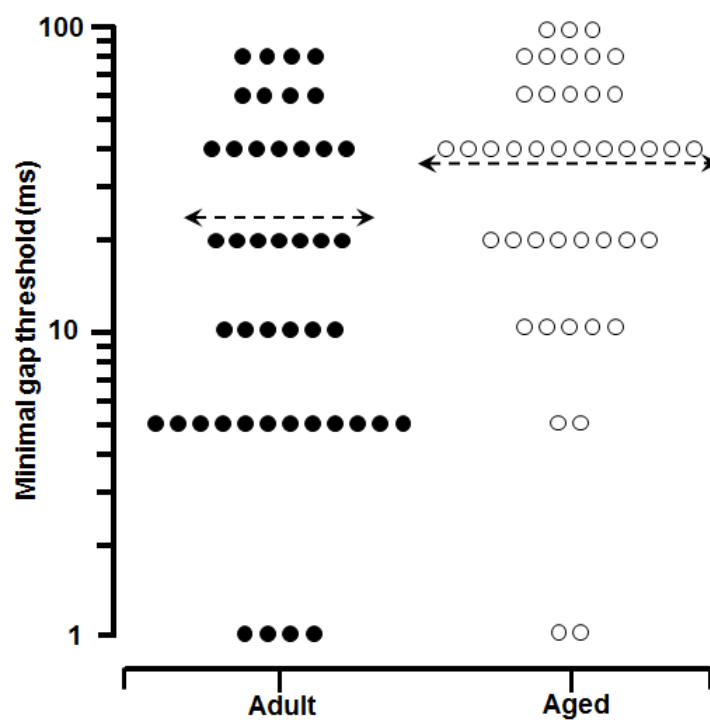


FIGURE 5



ARTICLE 3

**Age-related audiovisual interactions in the superior colliculus
of the rat**

Par : Margarida Costa, Mathieu Piché, Franco Lepore et Jean-Paul Guillemot

Publié dans *Neuroscience* (2016), volume 320, pages 19-29.

Age-related audiovisual interactions in the superior colliculus of the rat

M. Costa^a, M. Piché^{a,b}, F. Lepore^a AND J.-P. Guillemot^{a*}

^a Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, QC, Canada, H3C 3J7

^b Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières,
QC, Canada, G9A 5H7

Corresponding author

*Jean-Paul Guillemot,
Université de Montréal,
Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville,
H3C 3J7, Montréal,
QC, Canada.

E-mail address: jean-paul.guillemot@umontreal.ca

Number of figures: 5

Number of tables: 1

Number of words: Abstract: 216

ABBREVIATIONS

AES	anterior ectosylvian sulcus
CCS	circular concentric sinusoidal
c./deg.	cycles/degree
DPOAE	distorsion product of otoacoustic emissions
GABA	γ -aminobutyric acid
imp./s	impulse/s
OHC	outer hair cells
PSTH	post-stimulus time histogram
SC	superior colliculus
RF	receptive field
rLS	rostral lateral suprasylvian
SAM	sinusoidal amplitude modulation
SPL	sound pressure level

ABSTRACT

It is well established that multisensory integration is a functional characteristic of the superior colliculus that disambiguates external stimuli and therefore reduces the reaction times toward simple audiovisual targets in space. However, in a condition where a complex audiovisual stimulus is used, such as the optical flow in the presence of modulated audio signals, little is known about the processing of the multisensory integration in the superior colliculus. Furthermore, since visual and auditory deficits constitute hallmark signs during aging, we sought to gain some insight on whether audiovisual processes in the superior colliculus are altered with age. Extracellular single-unit recordings were conducted in the superior colliculus of anesthetized Sprague-Dawley adult (10-12 months) and aged (21-22 months) rats. Looming circular concentric sinusoidal (CCS) gratings were presented alone and in the presence of sinusoidally amplitude modulated white noise. In both groups of rats, two different audiovisual response interactions were encountered in the spatial domain: superadditive, and suppressive. In contrast, additive audiovisual interactions were found only in adult rats. Hence, superior colliculus audiovisual interactions were more numerous in adult rats (38%) than in aged rats (8%). These results suggest that intersensory interactions in the superior colliculus play an essential role in space processing toward audiovisual moving objects during self-motion. Moreover, aging has a deleterious effect on complex audiovisual interactions.

Key words: aging, optic flow, concentric spatial frequency, vision, auditory, audiovisual integration.

INTRODUCTION

The superior colliculus (SC) has been known to be involved in integrating multisensory information in order to serve crucial functions in guiding and coordinating the orienting motor responses toward visual and auditory objects in space (Meredith and Stein, 1986a; Populin et al., 2004).

Typically, SC neurons are functionally organized to pool visual, auditory and somatosensory inputs mainly from subcortical and cortical sensory structures (Waleszczyk et al., 2004). Neurons in the superficial layers are known to be involved in the central processing of visual motion perception (Markus et al., 2009). In turn, neurons in the intermediate and deep layers of the SC are more specifically engaged in integrating audiovisual stimuli (Meredith and Stein, 1986a) as well as somatosensory signals to produce movements of the eyes, ears and head (Meredith and Stein, 1986a; Populin et al., 2004) toward novel visual and auditory stimuli in the contralateral hemispace. These movements require highly spatial congruency and temporal synchronicity (Wallace et al., 1992; Stein, 1998). The converging modality-specific inputs that endow the neurons with multisensory response properties may produce facilitatory or inhibitory interactions (King and Palmer, 1985; Meredith and Stein, 1986a) in order to enhance stimulus detection, identification and localization (Stein and Meredith, 1993). For instance, a bimodal facilitation evoked by an audiovisual stimulus may produce a summative (additive) or a multiplicative (superadditive) neuronal response. Conversely, an audiovisual stimulation can also yield an inhibitory (suppressive) interaction.

Thereby, a facilitatory neuronal response will be elicited when cross-modal stimuli are spatially congruent and gated in time. In contrast, a suppressive neuronal

response will be expressed when cross-modal stimuli are spatially disparate and/or asynchronous in time (King and Palmer, 1985; Meredith and Stein, 1986a, b; Meredith et al., 1987). These SC multisensory interactions necessitate cortical descending inputs from the anterior ectosylvian sulcus (AES) and the rostral parts of the lateral suprasylvian sulcus (rLS) areas in order to develop neuronal non-linear (superadditive) functions (Wallace and Stein; 1994; Jiang et al., 2006) regarded as the inverse effectiveness rule (Meredith and Stein, 1986b).

Throughout the course of aging, audiovisual perceptual abilities diminish due to significant changes in the peripheral sensory organs as well as in the central visual and auditory structures (Mendelson and Wells, 2002; Langrová et al., 2006; Wang et al., 2006; Caspary et al., 2008). More specifically, in elderly individuals, many studies reported central visual deficits in the spatio-temporal domain such as visual acuity (Weales, 1975), directional motion discrimination (Owsley et al., 1981; Tran et al., 1998) and contrast sensitivity (Owsley et al., 1981). Mendelson and Wells (2002) also reported that visual cortical neurons of aged rats were significantly less sensitive to speed of moving bars and that they had lower temporal frequency cut-offs. Analogously, Schmolesky et al. (2000) as well as Hua et al. (2006) demonstrated respectively that both orientation and direction selectivity of the primary visual cortex neurons in aged monkeys and cats were decreased significantly.

In the auditory modality, the most prevalent age-related deficit is presbycusis due to peripheral and/or central perturbations (Willott, 1991). Central presbycusis is characterized by alterations in the processing of spatial, spectral and temporal complex auditory stimuli (Humans: Corso, 1984; Mazelová et al., 2003; animals: Barsz et al., 2002; Turner et al., 2005). In the auditory cortex A1 of aged

rats, Turner et al. (2005) showed that the auditory spectral receptive fields (RFs) were significantly less tuned. In addition, Ingham et al. (1998b) highlighted that the topographic directional auditory spatial map in the SC was severely disrupted in aged guinea pigs.

The above studies show that aging is responsible for unisensory deficits in the central auditory and visual systems. Thereby, this issue raises the question of whether age-related deficits will also affect audiovisual integration. To this end, the present study aims more specifically to examine if SC audiovisual neurons are sensitive to radial movement of looming circular concentric sinusoidal (CCS) gratings in the presence of sinusoidal amplitude modulated (SAM) white noise. Secondly, since visual and auditory age-related decrements affect central unisensory neurons, we also address the question of whether audiovisual neurons in the SC are affected during aging.

MATERIALS AND METHODS

Animals

Seventeen Sprague-Dawley rats of either sex (eight adults: 10-12 months; nine aged: 21-22 months) were examined in the present study. Adult rats were obtained from Charles River (Saint-Constant, QC, Canada) and the aged rats were supplied by Harlan Laboratories Inc. (Indianapolis, IN, US). They were housed at the animal facility of the Université de Montréal, a light-dark cycle of 14/10 hours was maintained. Experimental procedures were performed in accordance with approved protocols by the Université de Montréal Animal Care Committee which was in compliance with the guidelines of the Canadian Animal Care Committee.

All efforts were made to diminish the number of animals used and to alleviate any discomfort due to surgical or experimental procedures.

Functional integrity of the cochlea

Prior to the evaluation of distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) and unit recordings in the SC, we ensured that all animals were in good health and had no apparent pathologies, ear obstruction or eye diseases. Behaviorally, every animal elicited a robust orienting response toward auditory and visual stimuli.

Since age-related changes in hearing function are commonly associated with peripheral cochlear pathologies, all rats underwent DPOAE testing (Intelligent Hearing Systems 4630, Miami, FL, US; SmartDPOAE version 4.60) in order to evaluate the integrity of the outer hair cells (OHCs). First, atropine sulfate (0.5 mg/kg, Atro-sol; Ormond Veterinary Supply Ltd, Ancaster, ON, Canada) was i.m. injected to reduce bronchial secretions. Then sedation was induced with an i.m. injection of ketamine (50 mg/kg, Ketaset, Ayerst Veterinary Laboratories, Guelph, ON, Canada) and xylazine (5 mg/kg, Rompun, Bayer, Toronto, ON, Canada). In mammals, the amplitude of the distortion product at the frequency defined by $2f_1-f_2$ is the most robust and reliable indicator of the OHCs function (Lonsbury-Martin and Martin, 1990). Thus, cubic difference tone ($2f_1-f_2$) DPOAEs were acquired (4.5 frequencies/octave; sampling rate: 128 kHz, 32-bit A/D) using two calibrated primary tones, f_1 and f_2 (ratio $f_2/f_1 = 1.22$), set to the same sound level (65 dB SPL). Since the rat's auditory sensitivity is at its highest between 4 and 16 kHz (Polack et al., 2004), pure tone stimuli were presented from 2 to 20 kHz systemically, starting

at the lowest frequencies and increasing to the highest frequencies. Each ear was tested independently.

Neuronal recordings in the SC

Animal preparation

Prior the extracellular unit recordings in the SC of the rat, a period of two weeks was allowed for the rats to recover from the anesthesia following the DPOAE recordings. On the day of recording, the rat was first treated i.m. with atropine sulfate (0.5 mg/kg, Atro-sol; Ormond Veterinary Supply Ltd, Ancaster, ON, Canada) in order to reduce bronchial secretions and induce mydriasis. Afterward, surgical anesthesia was induced by an i.m. injection mixture of ketamine (75 mg/kg; Ketaset, Wyeth Animal Health, Guelph, ON, Canada) and xylazine (5 mg/kg; Rompun, Bayer, Toronto, ON, Canada). Dexamethasone sodium phosphate (10 mg/kg; Vetoquinol, Lavaltrie, QC, Canada) was also administered i.m. to reduce inflammation. Aged rats received about 80% of the drugs doses given to young adult animals to account for the lower level of liver function and altered metabolism due to aging (Palombi et al., 2001; Turner et al., 2005).

Once anesthetized, the rat's head was immobilized in a stereotaxic apparatus (David Kopf, model 963) set up with a gaseous mask. From this point on, surgical anesthesia was maintained with a gaseous mixture of isoflurane (0.5-1.5%; Baxter Corp., Mississauga, ON, Canada), nitrous oxide and oxygen (N₂O:O₂, 70:30). All pressure points and incision sites were routinely subcutaneously infiltrated with lidocaine 2% (Astra Pharma Inc., Mississauga, ON, Canada). An anchoring brass bar (length: 1.5 cm; diameter: 2 mm) was fixed on the rat's skull,

anterior to the bregma, by means of small screws and dental acrylic. This ensures head immobilization without obstructing the external ear canals as well as visual and auditory fields. A craniotomy was performed overlying the right SC (A-P: -3 to -11 mm; L: 0 to 4 mm re: bregma); the dura mater was left intact and covered with a lubricating gel (Professional Lube; Continental Plastic Corp., Delavan, WI, US) to prevent dehydration. The eyes were continuously hydrated with artificial tears (Lacrinorm 0.2%, Ophtapharma, Montréal, QC, Canada) to prevent drying of the cornea; mydriasis was maintained by topical applications to the eyes of atropine sulfate 0.5 ml/kg (Atropine 0.5 mg/ml; Ormond Veterinary Supply, Ancaster, ON, Canada). Optical quality of the eye was routinely verified before and after each neuron was submitted to the protocols.

Throughout the animal preparation and the recording session, the rat was placed on a feedback-controlled water-heating pad to maintain body temperature at $37.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Anesthesia depth was routinely monitored: absence of palmar reflex, a stable heart rate and a slow-wave electro-encephalographic activity insured that the anesthesia level was adequate. If required, the level of isoflurane was adjusted (0.5-1.5%) to ensure a stable level of anesthesia during the entire experiment. After surgery, a period of two hours was allowed prior the recording session in order for the rat's heart and respiration rates to stabilize.

Extracellular unit recordings

Recordings in the right SC were carried out in a sound proof booth (single-walled lined with sound-absorbing foam (Illbruck, Minneapolis, MN, US). Units' recordings were executed by means of glass microelectrodes (impedance 2-5 M Ω) filled with a solution of 3M NaCl and a trypan blue dye. At the end of each

penetration a negative current of 5 μ A was applied for 30 s to iontophoretically stain the recording track's end. The microelectrode was positioned stereotaxically over the right SC (according to the coordinates derived from Paxinos and Watson (1998)) and then advanced dorso-ventrally through the cortex with a hydraulic microdrive (David Kopf Instruments, model 607W; Tujunga, CA, US).

Extracellular multiunit activities were amplified (Grass, model P511K, Quincy, MA, US), band-pass filtered (0.3–10 kHz), displayed on an oscilloscope (Tektronix, model 5111A) and transferred to an audio monitor (Grass, model AM8, Quincy, MA, US). Neuronal activity was recorded with an acquisition system (Micro 1401-3, CED, Cambridge, UK) (sampling rate: 50 kHz) for off-line analyses. Extracellular units were separated according to their waveform using on-line spike-sorting software (spike 2 v6.15, CED, Cambridge, UK).

At the end of the recording session, the rat was deeply anesthetized with an intra-peritoneal injection of sodium pentobarbital (100 mg/kg; Somnotol, MTC Pharmaceuticals, Cambridge, ON, Canada) and then transcardially perfused with isotonic saline (NaCl, 0.9%) followed by formalin (4%). The brain was then extracted and processed for histological analysis, which confirmed that all recorded neurons were located in the SC.

Stimuli generation and presentation

Visual stimuli were rear-projected on a tangential screen located at 28.5 cm from the animal's eye using a DLP projector (InFocus, model IN2104 EP, Portland, OR, US; refresh rate: 75 Hz) controlled by an image generator software (Macintosh G3, VPixxTM v2.01, Longueuil, QC, Canada). High contrast (98% defined by Michelson's formula) visual stimuli (moving light/dark bars, drifting sinusoidal and

looming CCS gratings) were used as search stimuli to characterize the neuron's response and delineate the RF limits. The diameter (4° - 20°) of the looming CCS gratings was adjusted to the size of the visual RF in order to elicit the highest response rate, as estimated by ear. Looming stimuli consisted of concentric sinusoidal gratings expanding at different temporal frequencies (1-12 Hz). Specifically, the concentric outward radial motion decreased as the motion velocity increased from the center towards the periphery of the visual RF.

The auditory stimuli employed in the present experiment were SAMs (modulation depth: 100%; modulation frequency: 1-12 Hz) white noise. They were generated with an audiovisual software (Macintosh G3, VPixxTM v2.01, Longueuil, QC, Canada) and presented in free-field under binaural conditions (i.e. with both ears open). SAMs white noise were amplified (TDT, model ED1), attenuated (TDT, model PA5) and delivered through a loudspeaker (TDT, model ES1 (output diameter: 1.5 cm)). The output of the acoustic system was calibrated with a sonometer (Bruel and Kjaer, model 2230, QC, Canada) and a 12.5-mm microphone (Bruel and Kjaer, model 4191, QC, Canada) located at the same position as the animal's head and facing the speaker. The sound pressure level was expressed as SPL relative to 20 μ Pa. SAM white noise was always presented at 67 ± 2 dB SPL on a background of 22 dB SPL. The speaker was positioned laterally at 2 degrees outside of the excitatory visual RF.

Experimental protocols

During the traveling of the micropipette through the SC layers, visual stimuli (moving spots, light/dark bars and drifting gratings) were used to elicit multiunit responses locked to the presentation of the visual stimuli. Then,

extracellular units were isolated according to their waveform using spike sorting software. The visual RF mapping was conducted only in the contralateral eye. The ipsilateral eye stayed covered throughout all the experimental procedures. The RF limits of the neuron responding to visual stimuli were delineated and defined as the excitatory area eliciting the highest response rate as estimated by ear. From that point onward, special care was made to carefully and finely adjust the looming CCS gratings on the contralateral RF in order to elicit the highest response rate. Then the responsiveness of the visual neuron was quantitatively evaluated using looming CCS gratings presented ten times in a pseudo-random order with an intertrial interval of 8000 ms to minimize neural adaptation. Spatial frequency tuning to CCS gratings was assessed by half-octave intervals ranging from 0.007 to 1.0 cycles/degree (c./deg.) while the looming temporal frequency was kept constant, at 2 or 4 Hz.

To estimate the neuron's spontaneous activity, a null condition (blank stimulus; mean luminance: 31 cd/m²; contrast: 0%; duration: 1000 ms) was interleaved between each looming CCS grating presentation. Given that SC auditory neurons respond better to white noise than to pure tones (King and Palmer, 1983; Wise and Irvine; 1983; Middlebrooks and Knudsen, 1984), noise bursts were presented in order to test the neuron's auditory responsiveness. Then, the responsiveness of the auditory neurons was quantitatively evaluated using SAM white noise at 2 or 4 Hz in order for the auditory stimuli to have the same temporal frequency as the looming CCS gratings. No attempt was made to record exclusively audiovisual neurons. From this point onward, audiovisual interactions were examined for each recorded SC neuron responsive to looming CCS spatial frequencies presented simultaneously in presence of SAM white noise at 2 or 4 Hz.

Throughout these protocols, post-stimulus time histograms (PSTHs) were built up (duration: 1000 ms; binwidth: 1 ms) to evaluate the neuron's response rate to the stimuli. Then, the CCS tuning curves were computed as the response rate during looming CCS spatial frequency presentation minus the spontaneous activity during the blank presentation for each trial.

Moreover, accordingly to the *criteria* of Stein and colleagues (Meredith and Stein, 1986b; Stein and Meredith, 1993; Meredith and Stein, 1996; Stein, 1998; Stanford and Stein, 2007), interactive visual tuned neurons were further subdivided in three different classes: additive, superadditive and suppressive neurons.

An audiovisual interactive neuron was classified as additive when its response rate was equal to the sum of the two single-modality responses assessed with looming CCS gratings and SAM white noise with one standard deviation higher or lower than the audiovisual response at each spatial frequency tested (see open circles in fig. 4B). A superadditive audiovisual interactive neuron was present when its response magnitude exceeded the sum of the two single-modality responses with one standard deviation higher than the audiovisual response at each spatial frequency tested (see open circles in fig. 4C and 4G). In contrast, neurons in the suppressive class were characterized as the ones whereby the sum of their discharge rate was inferior to the sum of the two single-modality responses assessed with looming CCS gratings and SAM white noise with one standard deviation higher or lower than the audiovisual response at each spatial frequency tested (see open circles in fig. 4D and 4H).

RESULTS

In order to address the issue of age-related effects on central auditory processing, it was important to evaluate the peripheral hearing status; therefore, all rats were subjected to DPOAE testing in order to verify the integrity of the OHCs. In addition, extracellular units recording in the SC were conducted only on the rats in which the DPOAE amplitude levels (dB SPL) were significantly higher than the noise floor for all the pure tone frequencies tested.

Distortion product of otoacoustic emissions

In both groups of rats, average DPOAE amplitude levels were measurable at low, middle and at high f_2 frequencies. The DPOAE amplitude levels of the adult rats exceeded those of the aged rats at each f_2 frequency tested by more than 7.5 dB SPL. The largest change (16.2 - 29.4 dB SPL) in amplitude was observed between 7 and 14 kHz. In this respect, in aged rats, the DPOAE amplitude levels between 7 and 14 kHz increased and reached a plateau of 12-17 dB SPL at similar frequencies (7 – 14 kHz) as did the DPOAEs in adult rats. Overall, a general decrease in DPOAE amplitude levels was observed among the aged rats across all the f_2 frequencies. In turn, the ANOVA showed a main effect of aging on the average DPOAE amplitude levels ($F(1, 413) = 417.5, p \leq 0.001$). Furthermore, our results also showed that the average DPOAE amplitude levels, in adult ($F(1, 383) = 2868.9, p \leq 0.001$) as well as in aged ($F(1, 450) = 512.4, p \leq 0.001$) rats, were present and within normal range given that they were significantly above the noise floor at all the f_2 frequencies tested.

Effects of aging on the responsiveness of SC visual neurons

A total of 192 neurons were recorded from adult ($n = 75$ neurons) and aged ($n = 117$ neurons) rats. As noted in table 1, nearly a quarter (24 %) and more than one third (37 %) of the SC visual neurons, respectively in adult and aged rats, were responsive only to looming CSS gratings. Whereas, a greater proportion of SC neurons were responsive to both stimuli (looming CCS gratings and SAM white noise), they were regarded as audiovisual neurons. Thereby, nearly three quarters (73 %), in adult rats, and more than half (57 %), in aged rats, were audiovisual neurons. The remaining SC neurons, 3 % in adult rats and 6% in aged rats, were unresponsive, therefore they were discarded.

Table 1

From a total of 73 neurons, in adult rats, and 110 neurons, in aged rats, respectively, 90 % (66/73) and 63 % (69/110) of them were tuned to looming CCS gratings in the absence and in the presence of SAM white noise. Figure 1A displays an example of a SC visual neuron, in aged rats, evoking stable robust responses to looming CCS gratings at different spatial frequencies. The responses of this neuron were modulated at 4 Hz. A neuronal response was considered stable when the raster plots showed that the reproducibility of the visual neuronal discharge level during the stimulation was similar from trial to trial at a given spatial frequency. In addition, a robust response was regarded as a neuron responding strongly at each presentation of the CCS gratings or the audiovisual stimuli. Taken together, as seen

in figure 1A, the PSTHs and the raster plots showed a SC visual neuron strongly responding, in a stable manner, to looming CCS gratings at low spatial frequencies. The response rate of this neuron diminished at the high spatial frequencies which corresponded to the neuron visual acuity. The normalized response rate of this visual neuron at each spatial frequency, displayed in the upper panel on the right (see fig. 1A), showed a low-pass tuning curve response profile to looming CCS gratings.

Figure 1

Figure 1B displays an example of a visual neuron, in aged rats, responding to looming CCS gratings. The raster plots showed that neuronal discharge during the stimulation was irreproducible from trial to trial at a given spatial frequency. Taken together, the PSTHs and the raster plots show a visual neuron responding in an unstable manner to looming CCS gratings in which the neuronal discharge level varied drastically from a given spatial frequency to another. Therefore, the response of this neuron was considered as sluggish. In turn, the normalized response rate of this visual neuron at each spatial frequency (see fig. 1B), displayed in the bottom panel on the right, showed rather an untuned response profile to looming CCS gratings. Thus, an important percentage of neurons, in aged (37 %; 41/110) unlike the adult (10 %; 7/73) rats, elicited an unreliable and sluggish response to looming CCS gratings. Therefore, these latter neurons were not further analyzed.

Insert figure 2

As shown in figure 2, two different spatial tuning response profiles, low-pass and band-pass, to looming CCS gratings in the absence (see fig. 2A) and in the presence (see fig. 2B) of SAM white noise were encountered in both groups of rats. Low-pass visual tuned neurons were characterized as those being highly responsive to low spatial frequencies and presenting an attenuation of their responsiveness at high spatial frequencies (see fig. 1A) when looming CCS gratings were presented in their RF. In this respect, in adult and aged rats, respectively, 89% (59/66) and 74% (51/69) of the visual neurons presented a low-pass tuning profile (see fig. 2A). On the other hand, band-pass visual tuned neurons were categorized as those displaying spatial tuning profiles in which their response rate were attenuated more than half of their maximal response when stimulated at low spatial frequencies, and, an important attenuation of their response at high spatial frequencies (see fig. 4H). Among this population of visual tuned neurons eliciting a band-pass profile, respectively, 11% (7/66) and 26% (18/69) were encountered in adult and in aged rats (see fig. 2A). The MANOVA revealed a significant decrease in the numbers of visual neurons in aged rats expressing low-pass ($F(1, 133) = 5.5, p \leq 0.02$) spatial tuning profiles with respect to those of the adult rats. However, a significant increase was observed in the numbers of visual neurons in aged rats eliciting band-pass ($F(1, 133) = 6.4, p \leq 0.01$) spatial tuning profiles with respect to those of the adult rats.

As depicted in figure 2B, when tuned visual neurons were tested with looming CCS gratings in the presence of SAM white noise, a greater proportion of them, 95 % (63/66), in adult rats, and 81 % (56/69), in aged rats, yielded a low-pass tuning profile. The remaining tuned neurons, 5 % (3/66), in adult rats, and 19 % (13/66), in aged rats, exhibited band-pass tuning profiles (see fig. 2B). The MANOVA showed a significant decrease in the numbers of the visual neurons in aged rats displaying spatial low-pass ($F(1, 133) = 6.8, p \leq 0.01$) tuning profiles as opposed to those of the adult rats. However, a significant increase in the numbers of visual neurons presenting spatial band-pass ($F(1, 133) = 7.9, p \leq 0.01$) tuning profiles was observed among the aged rats with respect to those of the adult rats.

Insert figure 3

In order to determine the effect of aging on the responsiveness of the visual neurons tested in the presence of an auditory cue, we pooled the response rate of all SC neurons recorded in adult and in aged rats. Then we compared, for each trial, their response rate at each spatial frequency tested with those assessed simultaneously in the presence of SAM white noise. In the condition where the visual stimulus was presented alone (see fig. 3A) or in presence of SAM white noise (see fig. 3B), the mean response rate of the tuned neurons, in both adult ($n = 66$ neurons; see fig 3B, open circles) and in aged ($n = 69$ neurons see fig. 3B, filled circles) rats, were higher at low spatial frequencies and presented an attenuation of their responsiveness at high spatial frequencies. Thereby, in adult and aged rats, pooled responses of visual tuned neurons displayed a low pass tuning function

when neurons were stimulated with CCS gratings (see fig. 3A) or when tested simultaneously with CCS gratings and SAM white noise (see fig. 3B). The ANOVA revealed a non-significant ($F(1, 820) = 0.2, p > 0.05$) effect of aging between the mean response rate of the spatial tuned visual neurons at each spatial frequency, in adults and in aged rats, assessed only with looming CCS gratings (see fig. 3A). In situation where visual tuned neurons were assessed simultaneously with looming CCS gratings and SAM noise, the ANOVA revealed that the mean response rate of the spatial tuned visual neurons at each spatial frequency tested, in aged rats (see filled circles in figures 3A and 3B), was not significantly ($F(1, 959) = 1.9, p > 0.05$) influenced by the auditory (SAM white noise) cue. In other words, the mean response rate of the spatial tuned visual neurons assessed simultaneously with both stimuli, elicited identical responses at each spatial frequency as those assessed only with looming CCS spatial frequencies. Whereas, in adult rats, the ANOVA showed that the mean response rate of the spatial tuned visual neurons assessed simultaneously with both stimuli (see open circles in fig. 3A and 3B), evoked a significantly ($F(1, 797) = 31.3, p \leq 0.001$) greater response rate than those assessed only with looming CCS gratings at each spatial frequency tested, except at the highest spatial frequencies which corresponds to their visual acuity.

Interestingly, overall, in aged rats (see fig. 3B filled circles), the SC visual tuned neurons tested simultaneously with looming CCS gratings and SAM white noise showed lower response rates compared to those of the adult rats (see open circles in fig. 3B). The ANOVA revealed a significant ($F(1, 935) = 79.5, p \leq 0.001$) effect of aging.

Insert figure 4

Audiovisual interactions in adult and in aged rats

In both groups of rats, a greater proportion (adult: 73%; aged: 62%) of visual tuned neurons responsive to looming CCS gratings and SAM white noise displaying audiovisual interactions and no interactions was encountered in the SC. In addition, the remaining visual tuned neurons, in adult (27%) and in aged (38%) rats, were responsive only to the looming CCS gratings and their audiovisual interactive and non-interactive properties became apparent solely during the combined-modality tests (see fig. 4C, fig. 4D and fig. 4H). Non-interactive visual tuned neurons were classified as those in which their evoked response rate to looming CCS gratings (see fig. 4A and fig. 4E open circles) were similar as their responses evoked by the looming CCS gratings and SAM white noise presented simultaneously.

On the other hand, audiovisual interactive neurons were categorized as those producing a significant ($p < 0.05$, two-tailed t test) decrease (see open circles in fig. 4D and 4H) or increase (see open circles in fig. 4B, 4C and 4G) of their response rate, at each spatial frequency tested, as opposed to their responses evoked only by the visual looming CCS gratings presented alone. It's important to note that when SC visual tuned neurons are tested at the highest spatial frequency, which corresponds with the limits of their spatial resolution, the response rate at this spatial frequency was very low or absent, therefore, no audiovisual interaction could be elicited.

Insert figure 5

Figure 5 presents the percentage of visual neurons tuned to looming CCS gratings displaying interactive and non-interactive audiovisual responses in the SC of adult ($n = 67$ neurons) and aged ($n = 75$ neurons) rats. In adult rats, nearly two-thirds (62%) of the SC's visual neurons, responsive to looming CCS gratings and SAM white noise, did not display any audiovisual interactions. Conversely, in aged rats, nearly all (92%) of the neurons, responsive to both stimuli, did not exhibit any audiovisual interactions.

Nonetheless, in adult rats, more than one third (38%) of the SC neurons yield audiovisual interactions. However, in aged rats, only a few (8%) neurons exhibited audiovisual interactions when tested simultaneously with looming CCS gratings and SAM white noise. More specifically, in adult rats, 13% of the visual neurons, showed additive interactions. While in aged rats no visual neurons displayed additive audiovisual interactions. Furthermore, in adult rats 24% of the audiovisual interactive neurons evoked superadditive interactions. On the other hand, in aged rats, only a very low proportion (4%) of the visual neurons displayed superadditive audiovisual interactions when tested simultaneously with both stimuli. Finally, we encountered a scarce proportion of visual neurons presenting suppressive interactions among the adult (1%) and the aged (4%) rats.

A MANOVA revealed a significant increase in the numbers of SC neurons in aged rats displaying non-interactive ($F(1, 140) = 21.9, p \leq 0.001$) audiovisual responses. Meanwhile, additive ($F(1, 140) = 11.5, p \leq 0.001$) and superadditive ($F(1, 140) = 13.0, p \leq 0.001$) audiovisual interactions were rather significantly

decreased with respect to those of the adult rats. However, in both groups of rats, no significant difference was encountered for those displaying suppressive ($F(1, 140) = 0.8, p > 0.05$) audiovisual interactions.

DISCUSSION

Our results indicated that even though noticeable significant age-related effects were apparent between the two age groups of rats, more importantly, most of the SC visual neurons, in adult and aged rats were sensitive to moving stimuli. These findings are in agreement with the notion that SC visual neurons in the superficial layers (Sauvé et al., 2002; Prévost et al., 2007) as well as in the intermediate layers (Markus et al., 2009) are extremely sensitive to slow and fast moving stimuli. Accordingly to Benedek (1988) and Burke (1998), this sensitivity is due to a substantial retinal Y-input and the massive projections from the suprasylvian areas and the anterior ectosylvian visual area via the lateral posterior-pulvinar complex.

Although, the proportion of visual neurons sensitive to looming CCS gratings was clearly more prevalent (90%) in adult rats than in aged rats (63%), our results highlighted that these latter neurons seem essential for adult as well as aged rats throughout the course of their daily life during locomotion or navigation in order to avoid obstacles in their environment (Gibson, 1950; Sherk et al., 1997).

In spite of the ages of the rats, most of the visual collicular neurons, sensitive to looming CCS gratings, exhibited low-pass (adult: 89%; aged: 74%) spatial frequency profiles while the remaining neurons displayed band-pass (adult: 11%; aged: 26%) profile. In a similar trend, in the intermediate layers cat's SC,

Markus et al. (2009) also found that more than half (54%) of the visual collicular neurons, sensitive to drifting sinewave gratings, displayed low-pass spatial tuning rather than band-pass (24%) spatial tuning profiles. In the SC these low-pass spatial frequency neurons act as good filters which are essential to detect moving stimuli in space rather than small details (X-inputs) of the visual image during self-motion. It's important to note that this similar functional property that exists in the superficial and in the intermediate layers is probably due to the interlaminar connections within the SC (Isa, 2002).

Additionally, in both groups of the rats, our findings indicated that the same high proportion of visual neurons sensitive to looming CCS gratings responded also to SAM white noise. Our results are in agreement with those of Ghose et al. (2014) who observed the same high proportion of visual neurons responsive to auditory stimulus in the superficial layers of the cat SC and also in the intermediate layers of the primate SC (Wallace et al., 1996). This is in line with the hypothesis that SC visual neurons can integrate audiovisual signals which are mandatory in guiding and in coordinating the orienting motor responses towards moving audiovisual objects in space and that the saliency of the visual signal increases when coupled to the auditory cues (Meredith and Stein., 1986a; Populin et al., 2004; Ghose et al., 2014).

Another forgoing point worth mentioning is that the efferent connections of posterodorsal auditory area, which receive inputs from the visual cortical areas (Coogan and Burkhalter, 1993), terminate in the intermediate and the deep layers of the SC and also in visual area Oc2M of the rat (Kimura et al., 2004). In turn, in rats, these projections could play a crucial role in directed attention and space processing toward audiovisual moving objects during self-motion.

Effects of aging on sensitivity to looming CCS gratings

Explicitly, our results provided evidence that the ability to detect visual and audiovisual moving objects during self-motion is adversely affected with aging in the rat's SC. In this respect, in a condition where visual neurons, sensitive to looming CCS gratings, were tested in the absence or in the presence of SAM white noise, respectively, a significant age-related decrease and increase in the proportion of visual neurons displaying low-pass and band-pass spatial frequency profiles was observed among the aged rats. Furthermore, in aged rats, a greater proportion (37%) of SC neurons also responded sluggishly to looming CCS gratings in the presence or in the absence of SAM white noise as opposed to the proportion (10%) observed in adult rats. This could indicate that the visual neurons are altered during aging, in the sense that they lose their ability to process fast-moving visual stimuli. In turn, this seems to suggest that during aging there is an important impairment along the magnocellular pathway. According to Peters (2002) and Wang et al. (2006), these age-related changes in the processing of visual signals could be due to alterations occurring in the myelin sheaths which could account for age-related reduction in conduction velocities. In this respect, Mendelson and Wells (2002) observed, in aged rats, that the visual neurons at the border of area 17/18 were significantly less sensitive to speed of moving light bars and that they also had lower temporal frequencies cut-offs than the adult rats. Similarly, in humans the capacity of visual motion judgment was also diminished in elderly observers (Scialfa et al., 1991). Further, Kuba et al. (2012) reported, in elderly subjects with no peripheral ophthalmological disorders that motion-onset (translation and radial motion) visual evoked potentials were indeed significantly more delayed than in younger participants.

Another factor that could incite sluggish visual neuronal responses and slow sensory processing in aged animals can be due to changes in synthesis and release of γ -aminobutyric acid (GABA) that in turn increases synaptic delay (Samorajski, 1977; Caspary et al., 2008). More specifically, the down-regulation of GABA inhibition decreases the temporal neural phase locking (Leventhal et al., 2003; Wang et al., 2006; Caspary et al., 2008). According to several authors (Walton et al., 1997; Walton et al., 1998; Frisina, 2001; Caspary et al., 2002) accurate temporal processing depends on the ability of inhibitory circuits to sharpen responses to rapidly time-varying signals. Anatomic studies have highlighted the presence of numerous GABAergic neurons across all layers of the SC (Appell and Behan, 1990; Behan et al., 2002) which form 45% of the neuronal population in the superficial layers and 30% of the neurons of the intermediate layers of the cat's SC (Mize, 1988). Analogously, in rat's SC, similar widespread GABAergic neurons are found across the superficial layers (Edwards et al., 2002). This inhibitory circuitry may play a relevant role in the identification of visual stimuli and in the induction of appropriate orientation responses towards moving objects in space due to the refined inhibitory network forming the visual and the auditory RFs within the SC (Ingham et al., 1998a; Pauluis et al., 2001). Thereby, since an age-related decrease in GABA_A receptors and GABA synthesis ability has been observed, respectively, in the inferior colliculus (Gutiérrez et al., 1994) and in the visual cortex (Schmolesky et al., 2000; Hua et al., 2006; Wang et al., 2006) of senescence animals, it would seem possible that this age-induced disruption may have been passed onto the SC neurons.

Age-related effects on audiovisual interactions

In addition to an inferior proportion of visual neurons being sensitive to looming CCS gratings and SAM white noise, a drastic lower proportion (8%) of SC neurons displaying audiovisual interactions was also encountered in aged rats relatively to the one (38%) of the adult rats. Although, in adult rats, this latter proportion of neurons is somewhat different from the one (65%) reported in cats by Meredith and Stein (1986a), who found nearly equal proportion of neurons displaying interactions throughout the intermediate and deeper layers of cat's SC. As previously alluded in the study of Meredith and Stein (1986a), this discrepancy could be attributed to the fact that multisensory interactions depend on spatial and temporal relationships among the stimuli effectiveness. Thereby, in the present experiment, the impact of the cross-modal combination depended in great part by how looming CCS gratings and SAM white noise aligned in space and temporally synchronized stimulated the neuron's bimodal RF sub-regions.

Furthermore, in both groups of rats, only a few visual neurons were responsive only to SAM white noise when both stimuli were presented together. Regardless of the ages of the rats, these scarce unimodal (visual) neurons showed bimodal (audiovisual) interactions when the combined stimuli were presented synchronously. Surprisingly, SC pseudo-unimodal neurons displaying suppressive audiovisual interactions were encountered in both groups of rats. But, pseudo-unimodal neurons exhibiting superadditive interactions were found only in adult rats. Meredith and Stein (1986a) also found, in the SC of adult cats, a few neurons ($n = 4$) displaying bimodal properties only during combined-modality stimulation.

Noticeable significant age-related differences were observed among the proportion of the visual neurons displaying superadditive (24% vs. 4% in aged

rats) and additive (13% vs. none in aged rats) audiovisual interactions when stimulated with looming CCS gratings in presence of SAM white noise. Surprisingly, even in old age-rats, our results highlighted that visual interactive neurons reflected mostly a multiplicative (superadditive) rather than summative (additive) or suppressive (inhibition) change in activity. Accordingly, Meredith and Stein (1986a) also found, in cat's SC deep layers, prevalent SC neurons displaying mostly a cross-modality enhancement (45%) response when visual and auditory stimuli were presented simultaneously. Evidently, even though only a few of the visual neurons, in aged rats, elicited superadditive audiovisual interactions, the fact remained that nearly (92%) all of the visual neurons did not display any audiovisual interactions due to the fact that the auditory stimulation did not produce any significant modulation on the visual responses. All things considered, since the hearing sensitivity was decreased among the aged animals at the peripheral auditory level, this in turn may have affected to a certain degree the audiovisual integration. But, most importantly, it is reasonable to assume that the lack of enhanced audiovisual interactions may be due in part to age-related differences found at the level of the visual (Mendelson and Wells, 2002; Wang et al., 2006) and the auditory (Mendelson and Ricketts, 2001; Tuner et al., 2005) cortex of the rat, which may have in turn exacerbated SC audiovisual interactions. Keep in mind that the SC receives unisensory inputs from subdivisions of the AES and the rLS in order to benefit from a multisensory enhancement (Stein et al., 1983).

Perhaps the most telling is that our age-related SC findings strikingly parallel with those showing age-related deficits occurring in the central auditory system (Corso, 1984; Brown, 1984; Ingham et al., 1998b; Barsz et al., 2002; Turner et al., 2005; Casparly et al., 2008) and in the central visual system (Weale, 1975;

Owsley et al., 1981; Tran et al., 1998; Schmolesky et al., 2000; Mendelson and Wells, 2002; Hua et al., 2006).

FUNCTIONAL IMPLICATIONS

During locomotion objects moving (accelerating and expanding) in the visual field generate optic flow on the retina (Kim et al., 1997). In addition, the purpose of the auditory looming is to direct the visual system toward audiovisual objects in space or initiate appropriate avoidance behavior (Ghazanfar et al., 2002). This is in line with the generally held view that the SC is involved in visually guided behaviors toward auditory signals in order to build up unified, coherent and meaningful sensory percepts during self-motion in space. Further, our results also indicate that aging diminishes the capacity to integrate bimodal (audiovisual) looming signals necessary to accommodate changes that are peculiar to given environmental circumstance during self-motion. Specifically, in aged rats, the presence of the auditory stimulus when coupled with the visual signal did not enhance the response activity of the SC visual neurons. This seems to suggest that the mechanism that may serve to amplify the visual signal under weak (principle of inverse effectiveness) or ambiguous and noisy conditions thus improving greater behavioral relevance of detecting rapidly approaching visual and audiovisual moving objects during self-motion is altered with aging.

Overall, the novelty and the importance of this study resides in the fact that aging has a deleterious effect on the SC visual neurons displaying audiovisual interactions when tested with looming CCS gratings in presence of SAM white noise. Consequently, more the stimuli are complex more the aging central nervous system seems to have difficulty integrating these stimuli as oppose to the simple

ones. For sake of argument, perhaps this is expected due to the greater complexity of their requirement for signal processing (Gibson, 1950, Faubert, 2002).

Acknowledgements

This research was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) awarded to J.-P.G. and F.L., and by a Canada Research Chair awarded to the latter.

REFERENCES

- Appell PP, Behan M (1990) Sources of subcortical GABAergic projections to the superior colliculus in the cat. *J Comp Neurol* 302: 1-16.
- Barsz K, Ison JR, Snell KB, Walton JP (2002). Behavioral and neural measures of auditory temporal acuity in aging humans and mice. *Neurobiol Aging* 23: 565-578.
- Behan M, Steinhacker K, Jeffrey-Borger S, Meredith MA (2002) Chemoarchitecture of GABAergic neurons in the ferret superior colliculus. *J Comp Neurol* 452: 334-359.
- Benedek G, Mucke L, Norita M, Albowitz B, Creutzfeldt OD (1988) Anterior ectosylvian visual area (AEV) of the cat: physiological properties. *Prog Brain Res* 75:245-255.
- Brown CH (1984) Directional hearing in aging rats. *Exp Aging Res*. 10: 35-38.
- Burke W, Dreher B, Wang C (1998) Selective block of conduction in Y optic nerve fibres: significance for the concept of parallel processing. *Eur J Neurosci* 10: 8-19.
- Caspary DM, Ling L, Turner JG, Hughes LF (2008) Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *J Exp Biol* 211: 1781-1791.
- Caspary DM, Palombi PS, Hughes LF (2002) GABAergic inputs shape responses to amplitude modulated stimuli in the inferior colliculus. *Hear Res* 168: 163-173.
- Coogan TA, Burkhalter A (1993) Hierarchical organization of areas in rat visual cortex. *J Neurosci* 13: 3749-3772.
- Corso JF (1984) Auditory processes and aging: Significant problems for research. *Exp Aging Res* 10: 171-174.
- Edwards MD, White AM, Platt B (2002) Characterisation of rat superficial superior colliculus neurons: Firing properties and sensitivity to GABA. *Neurosci* 110: 93-104.
- Faubert J (2002) Visual perception and aging. *Can J Exp Psychol* 56: 164-176.
- Frisina RD (2001) Subcortical neural coding mechanisms for auditory temporal processing. *Hear Res* 158: 1-27.
- Ghazanfar A A, Neuhoff JG, Logothetis NK (2002) Auditory looming perception in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 15755-15757.

- Ghose D, Maier A, Nidiffer A, Wallace MT (2014) Multisensory response modulation in the superficial layers of the superior colliculus. *J Neurosci* 34: 4332-4344.
- Gibson JJ (1950) *The perception of the visual world*. Boston: Houghton Mifflin.
- Gutiérrez A, Khan ZU, Morris SJ, De Blas AL (1994) Age-related decrease in the rat inferior colliculus. *J Neurosci* 14: 7469-7477.
- Hua T, Li X, He L, Zhou Y, Wang Y, Leventhal AG (2006) Functional degradation of visual cortical cells in old cats. *Neurobiol Aging* 27: 155-162.
- Ingham NJ, Thornton SK, McCrossan D, Withington DJ (1998a) Neurotransmitter involvement in development and maintenance of the auditory space map in the guinea pig superior colliculus. *J Neurophysiol* 80: 2941-2953.
- Ingham NJ, Thornton SK, Withington DJ (1998b) Age-related changes in auditory spatial properties of the guinea pig superior colliculus. *Brain Res* 788: 60-68.
- Isa T (2002) Intrinsic processing in the mammalian superior colliculus. *Curr Opin Neurobiol* 12: 668-677.
- Jiang W, Jiang H, Stein BE (2006) Neonatal cortical ablation disrupts multisensory development in superior colliculus. *J Neurophysiol* 95: 1380-1396.
- Kim J-N, Mulligan K, Sherk H (1997) Simulated optic flow and extrastriate cortex. I. Optic flow versus texture. *J Neurophysiol* 77: 554-561.
- Kimura A, Donishi T, Okamoto K, Tamai Y (2004) Efferent connections of posterodorsal auditory area in the rat cortex: Implications for auditory spatial processing. *Neurosci* 128: 399-419.
- King AJ, Palmer AR (1983) Cells responsive to free-field auditory stimuli in guinea pig superior colliculus: distribution and responses properties. *J Physiol London* 342: 361-381.
- King AJ, Palmer AR (1985) Integration of visual and auditory information in bimodal neurons in the guinea-pigs superior colliculus. *Exp Brain Res* 60: 492-500.
- Kuba M, Kremláček J, Langrová J, Kubová Z, Szanyi J, Vít F (2012) Aging effect in pattern, motion and cognitive visual evoked potentials. *Vis Res* 62: 9-16.
- Langrová J, Kuba M, Kremláček J, Kubová Z, Vít F (2006) Motion-onset VEPs reflect long maturation and early aging of visual motion-processing system. *Vis Res* 46: 536-544.

- Leventhal AG, Wang Y, Pu M, Zhou Y, Ma Y (2003) GABA and its agonists improved visual cortical function in senescent monkeys. *Science* 300: 812-815.
- Lonsbury-Martin BL, Martin GK (1990) The clinical utility of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 11: 144-154.
- Markus Z, Berenyi A, Paroczy Z, Wypych M, Waleszczyk WJ, Benedek J, Nagy A (2009) Spatial and temporal visual properties of the neurons in the intermediate layers of the superior colliculus. *Neurosci Lett* 454:76-80.
- Mazelová J, Popelar J, Syka J (2003) Auditory function in presbycusis: peripheral vs. central changes. *Exp Gerontol* 38: 87-94.
- Mendelson JR, Ricketts C (2001) Age-related temporal processing speed deterioration in auditory cortex. *Hear Res* 158 (1-2): 84-94.
- Mendelson JR, Wells EF (2002) Age-related changes in the visual cortex. *Vis Res* 42: 695-703.
- Meredith MA, Nemitz JW, Stein BE (1987) Determinants of multisensory integration in superior colliculus neurons. I. Temporal factors. *J Neurosci* 7: 3215-3229.
- Meredith MA, Stein BE (1986a) Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J Neurophysiol* 56: 640-662.
- Meredith MA, Stein BE (1986b) Spatial factors determine the activity of multisensory neurons in cat superior colliculus. *Brain Res* 365: 350-354.
- Middlebrooks JC, Knudsen EI (1984) A neural code for auditory space in the cat's superior colliculus. *J Neurosci* 4: 2621-2634.
- Mize RR (1988) Immunocytochemical localization of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the cat superior colliculus. *J Comp Neurol* 276: 169-187.
- Owsley C, Sekuler R, Boldt C (1981) Aging and low-contrast vision: face perception. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 21: 362-365.
- Palombi PS, Backoff PM, Caspary DM (2001) Responses of young and aged rat inferior colliculus neurons to sinusoidally amplitude modulated stimuli. *Hear Res* 153: 174-180.
- Pauluis Q, Baker SN, Olivier E (2001) Precise burst synchrony in the superior colliculus of the awake cat during moving stimulus presentation. *J Neurosci* 21: 615-627.
- Paxinos GE, Watson C (1998) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 4th ed. Academic Press, New York.

- Peters A (2002) The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. *J Neurocytol* 31: 581-593.
- Polak M, Eshraghi AA, Nehme O, Ahsan S, Guzman J, Delgado RE, He J, Telischi FF, Balkany TJ, Van De Water TR (2004) Evaluation of hearing and auditory nerve function by comparing ABR, DPOAE and eABR tests into a single recording session. *Neurosci Methods* 134:141–149.
- Populin LC, Tollin DJ, Yin TCT (2004) Effect of Eye Position on Saccades and Neuronal Responses to Acoustic Stimuli in the Superior Colliculus of the Behaving Cat. *J Neurophysiol* 9: 2151-2167.
- Prévost F, Lepore F, Guillemot JP (2007) Spatio-temporal receptive field properties of cells in the rat superior colliculus. *Brain Res* 1142: 80-91.
- Samorajski T (1977) Central neurotransmitter substances and aging: a review. *J Am Geriatr Soc* 25: 337-348.
- Sauvé Y, Girman SV, Wang S, Keegan DJ, Lund RD (2002) Preservation of visual responsiveness in the superior colliculus of RCS rats after retinal pigment epithelium cell transplantation. *Neurosci* 114: 389-401.
- Schmolesky MT, Wang Y, Pu M, Leventhal AG (2000) Degradation of stimulus selectivity of visual cortical cells in senescent rhesus monkeys. *Nat Neurosci* 3: 384-390.
- Scialfa CT, Guzy LT, Leibowitz HW, Garvey PM, Tyrell RA (1991) Age differences in estimating vehicle velocity. *Psychol Aging* 6: 60-66.
- Sherk H, Mulligan K, Kim JN (1997) Neural responses in extrastriate cortex to object in optic flow fields. *Vis Neurosci* 14: 879-895.
- Stein BE (1998) Neural mechanisms for synthesizing sensory information and producing adaptive behaviors. *Exp Brain Res* 123: 124-135.
- Stein BE, Meredith MA (1993) *The merging of the senses*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- Stein BE, Spencer RF, Edwards SB (1983) Corticotectal and corticothalamic efferent projections of SIV somatosensory cortex in cat. *J Neurophysiol* 50 (4): 896-909.
- Tran DB, Silverman SE, Zimmermant K, Feldon, SE (1998) Age-related deterioration of motion perception and detection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236: 269-273.
- Turner JG, Hughes LF, Caspary DM (2005) Affects of aging on receptive fields in rat primary auditory cortex layer V neurons. *J Neurophysiol* 94: 2738-2747.

- Waleszczyk WJ, Wang C, Benedek G, Burke W, Dreher B (2004) Motion sensitivity in cat's superior colliculus: contribution of different visual processing channels to response properties of collicular neurons. *Acta Neurobiol Exp* 64: 209-228.
- Wallace MT, Meredith MA, Stein BE (1992) Integration of multiple sensory modalities in cat cortex. *Exp Brain Res* 91: 484-488.
- Wallace MT, Stein BE (1994) Cross-modal synthesis in the midbrain depends on input from cortex. *J Neurophysiol* 69: 1797-1809.
- Wallace MT, Wilkinson LK, Stein BE (1996) Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J Neurophysiol* 76: 1246-1266.
- Walton JP, Frisina RD, Ison JR, O'Neill WE (1997) Neural correlates of behavioral gap detection in the inferior colliculus of the young CBA mouse. *J Comp Physiol* 181: 161-176.
- Walton JP, Frisina RD, O'Neill WE (1998) Age-related alteration in processing of temporal sound features in the auditory midbrain of the CBA mouse. *J Neurosci* 18: 2764-2776.
- Wang H, Xie X, Li X, Chen B, Zhou Y (2006) Functional degradation of visual cortical cells in aged rats. *Brain Res* 1122: 93-98.
- Weale RA (1975) Senile changes in visual acuity. *Trans Ophthalmol Soc U K* 95: 36-38.
- Willott JF (1991) *Aging and the auditory system: anatomy, physiology, and psychophysics*. San Diego: Singular Publishing Group Inc.
- Wise LZ, Irvine RF (1983) Auditory response properties of neurons in deep layers of cat superior colliculus. *J Neurophysiol* 49 : 674-685.

TABLE**Table 1: Percentage of SC neurons responding to visual and audiovisual stimulation recorded in adult and aged rats.**

Modality	Adult	Aged
Visual	24	37
Audiovisual	73	57
Unresponsive	3	6

Adult rats: n = 75 neurons

Aged rats: n = 117 neurons

FIGURE LEGENDS

Fig. 1. Responses of two visual neurons sensitive to looming CCS gratings recorded in the superior colliculus (SC) of aged rats. The raster plots display the spiking activity of the neurons; each row ($n = 10$) represents a trial and the dots correspond to neuronal responses. Each raster plots and PSTHs (duration: 1 s binwidth: 1 ms) show visual-evoked responses to looming CCS gratings at different spatial frequencies. (A) Responses of a SC visual neuron tuned to spatial frequencies (looming temporal frequency: 4 Hz). The upper panel on the right shows the low-pass spatial frequency tuning profile of a SC visual neuron. (B) Responses of a SC visual neuron responding sluggishly to spatial frequencies (looming temporal frequency: 2 Hz). The raster plots show irreproducible spiking activity responses from trial to trial at a given spatial frequency and unpredictable responses at different spatial frequencies. The spatial frequency profile of this neuron is untuned to looming CCS gratings (bottom panel on the right).

Fig. 2. Percentage of visual neurons in the SC of adult ($n = 66$ neurons) and aged ($n = 69$ neurons) rats tuned to looming CCS gratings displaying low-pass and band-pass spatial tuning response profiles in absence (A) and in presence (B) of SAM white noise. Level of significance **: $p \leq 0.01$.

Fig. 3. Pooled response rate of SC visual neurons sensitive to looming CCS spatial frequency recorded in adult ($n = 66$ neurons) and aged ($n = 69$ neurons) rats. Open and filled circles show respectively responses of SC neurons in adult and aged rats. Looming CCS gratings were presented in absence (A) and in presence (B) of SAM white noise. Error bars = SEM.

Fig. 4. Normalized response rate of SC neurons displaying non-interactive (A, E), additive (B), superadditive (C, G) and suppressive (D, H) audiovisual interactions in adult (A-D) and aged (E-H) rats. Filled circles show responses to looming CCS gratings alone. Open circles show responses to looming CCS + SAM white noise. Dashed lines show responses to SAM white noise alone. No additive audiovisual neuron was encountered in the SC of aged rats (F).

Fig. 5. Percentage of visual neurons in the SC of adult ($n = 67$ neurons) and aged ($n = 75$ neurons) rats tuned to looming CCS gratings displaying different audiovisual interactions. Level of significance ***: $p \leq 0.001$. Non-significant: N.S.

FIGURE 1

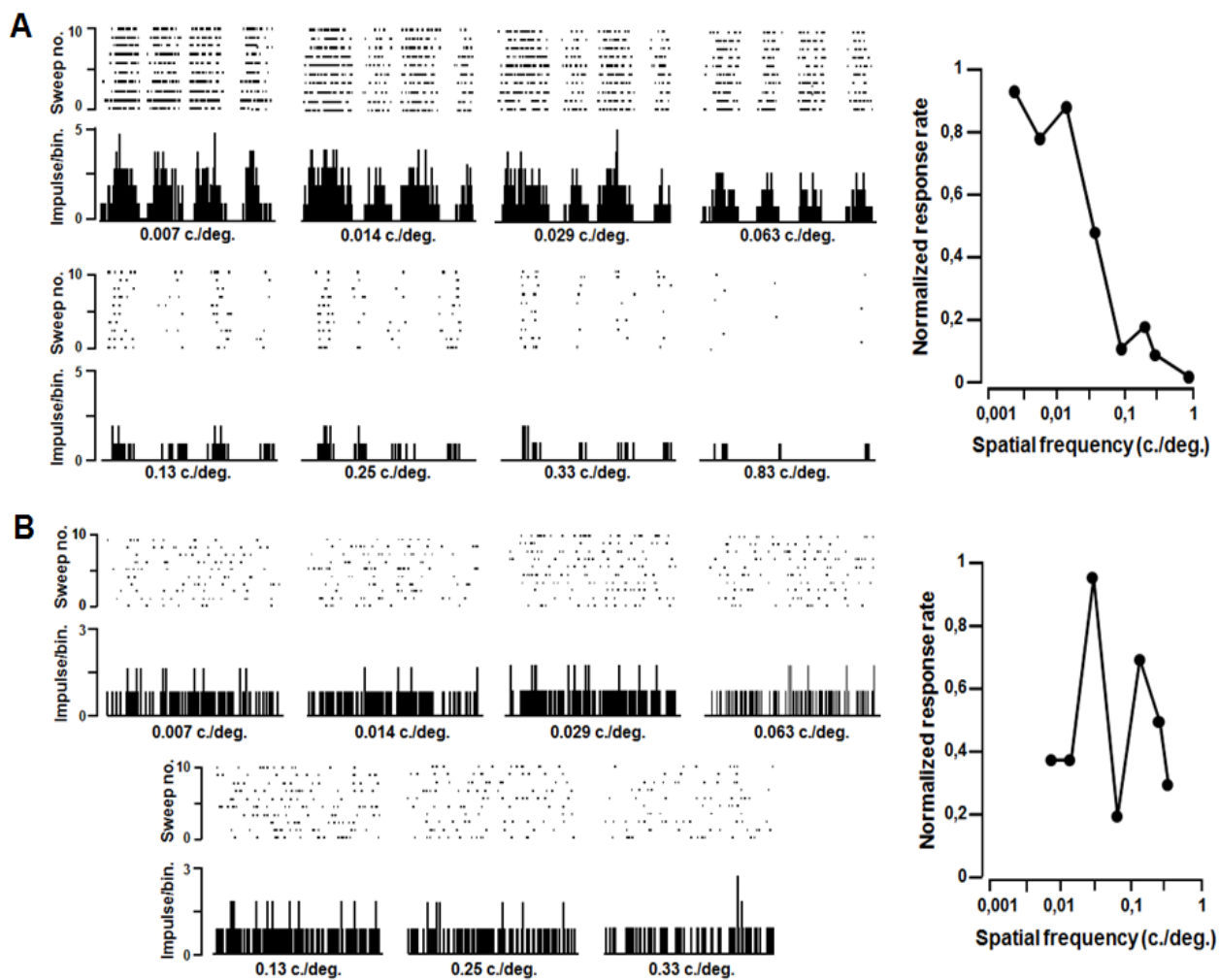


FIGURE 2

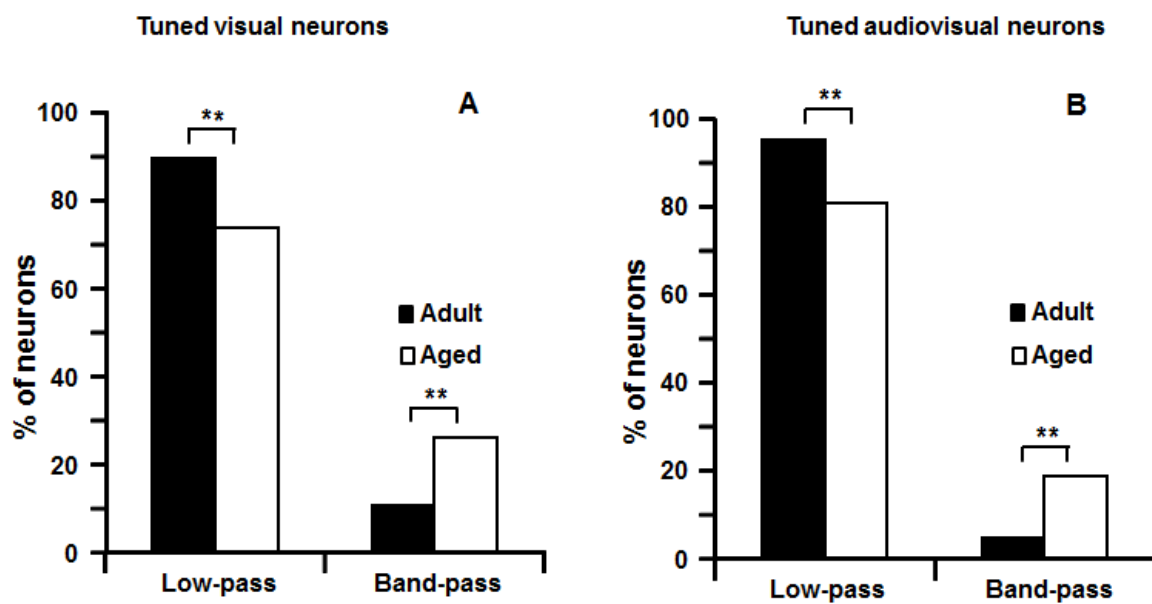


FIGURE 3

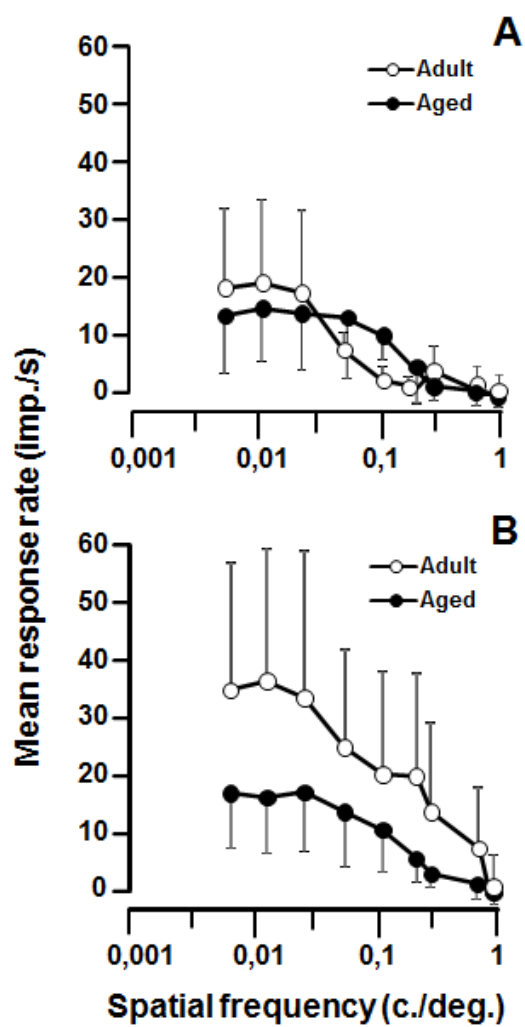


FIGURE 4

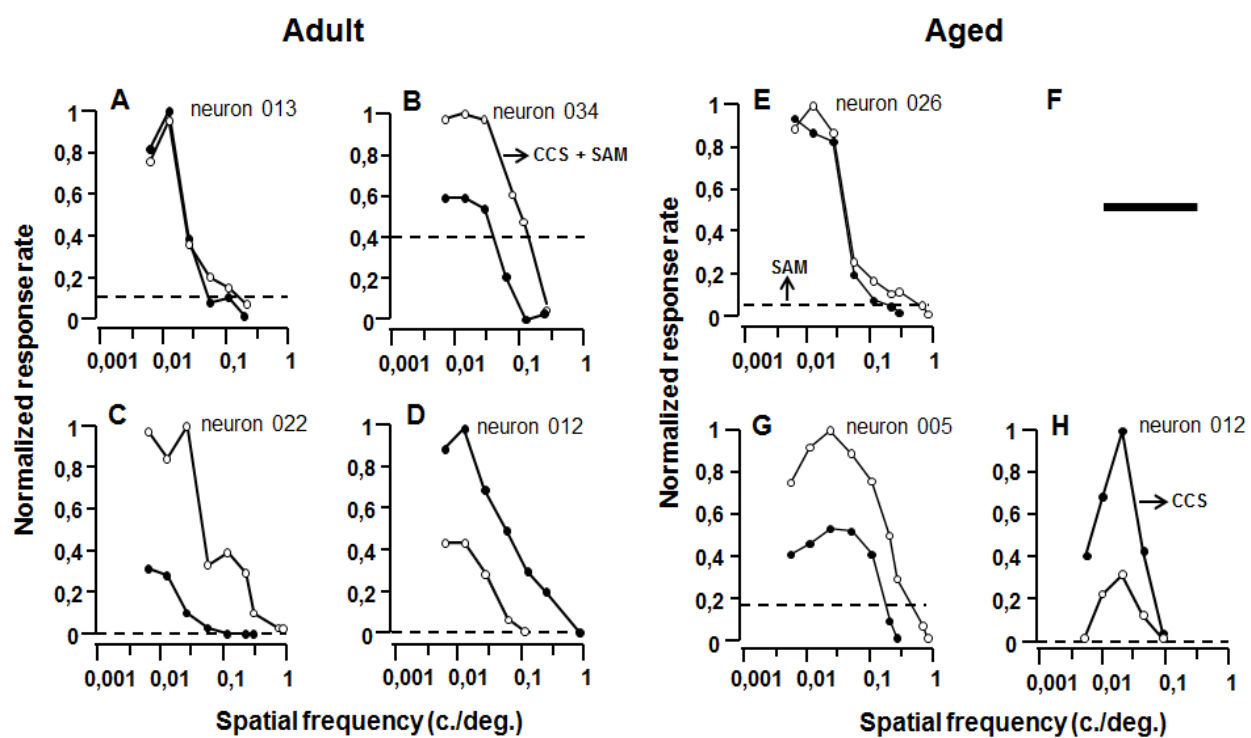
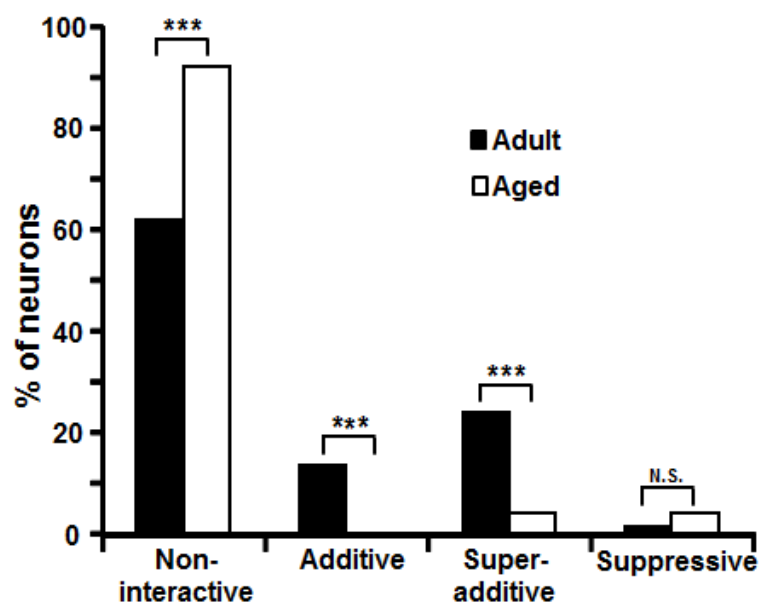


FIGURE 5



DICUSSION GÉNÉRALE

DISCUSSION

L'ensemble des expériences menées révèlent que le vieillissement altère les propriétés des neurones visuels et auditifs du CS du rat. Phénomène particulièrement important vu que le CS est une structure clé impliquée dans l'organisation neuronale qui permet l'intégration des informations polysensorielles et participe à la genèse des commandes motrices à la base de la réaction d'orientation de la tête, des yeux et des pavillons vers des cibles visuelles et auditives situées en azimut et en élévation.

La première étude (Costa et al., 2016b) de cette thèse a permis de mettre en évidence les changements liés au vieillissement qui prennent place très tôt au niveau du système auditif central. Les résultats rapportés démontrent que même si l'amplitude des EOA ainsi que celle des PEA (particulièrement l'onde I (8^{ième} nerf)) sont clairement présentes et identifiables pour l'ensemble des sons purs aux différentes fréquences testées ainsi pour les clics. Il demeure toutefois que les seuils audiométriques moyens des PEA de courtes latences, évalués dès le premier relais sous-cortical (onde II : noyau cochléaire), sont plus élevés chez l'animal âgé. Il en est de même pour les seuils d'intensités moyens aux bruits Gaussiens. De plus, le nombre de champs récepteurs de type hémichamp augmente au détriment de la réduction du nombre de champs récepteurs de type axial et l'étendue directionnelle des champs récepteurs élargie en fonction de l'âge. La diminution de la sensibilité et de la sélectivité directionnelle auditive qui accompagne le vieillissement abolit aussi drastiquement l'organisation topographique de la représentation directionnelle de l'espace auditif au sein du CS des rats âgés. Ce constat pourrait expliquer, en

partie, au niveau de l'audition directionnelle, la difficulté qu'a l'organisme âgé à localiser avec précision une source sonore dans l'espace contralatéral.

À la suite de ces observations, les résultats rapportés dans la seconde étude (Costa et al., 2016a) de cette thèse démontrent que la sensibilité et la sélectivité spectrale et temporelle des neurones auditifs du CS décroissent en fonction de l'âge. En effet, le vieillissement élève les seuils d'intensités aux sons purs, élargit l'étendue de la bande-passante spectrale et diminue la sensibilité à détecter les changements temporels rapides d'un son. Ces résultats suggèrent que les neurones auditifs du CS des rats âgés sont moins efficaces à détecter et à analyser les composantes spectrales et temporelles du stimulus auditif. De ce fait, la relation entre la sensibilité et la sélectivité directionnelle des neurones auditifs du CS en azimut dépend des indices spectraux et de la synchronie temporelle des entrées sensorielles.

Enfin pour compléter nos observations, les résultats rapportés dans la troisième étude (Costa et al., 2016c) de cette thèse, révèlent que le vieillissement perturbe les mécanismes de traitements de l'information auditive et visuelle au niveau des neurones du CS. En effet, chez les rats adultes, les neurones visuels du CS présentent une sensibilité aux fréquences spatiales concentriques mobiles autant en présence qu'en absence de bruits blancs modulés en amplitude. En revanche, chez les rats âgés, l'intégration audiovisuelle complexe au sein du CS est altérée. Plus précisément, les effets du vieillissement se traduisent par une diminution du nombre de neurones visuels montrant une interaction audiovisuelle. Ainsi que, par une diminution de la robustesse des processus audiovisuels intégratifs qui mettent en jeu le principe de l'efficacité inverse (i.e. le gain multisensoriel non-linéaire). À la lumière de ces observations, malgré la diminution de la sensibilité auditive et de

l'acuité visuelle présente au sein du système nerveux central, ces résultats suggèrent que les neurones du CS des rats âgés bénéficient peu de l'apport de l'input auditif lors de la perception de cibles visuelles mobiles complexes. Ceci laisse sous-entendre qu'au cours du vieillissement l'apport de l'input auditif n'améliore pas le traitement des informations visuelles dynamiques présentes dans un environnement audiovisuel complexe lors du déplacement de l'organisme dans l'espace.

1. Audition directionnelle

L'ensemble des résultats obtenus dans la première étude (Costa et al., 2016b) de cette thèse corrobore l'idée communément admise que la presbyacousie, altération de l'audition liée à l'âge, implique des anomalies provenant à la fois des systèmes auditifs périphériques et centraux (Gates et Mills, 2005; Gates et al., 2008; Walton et al., 2002). Il est vrai que la représentation directionnelle de l'espace auditif repose à la fois sur l'état de fonctionnement des structures des systèmes périphériques et centraux. Néanmoins, il demeure que les mécanismes responsables de la localisation directionnelle découlent en grande partie du traitement des processus auditifs qui ont lieu au sein du système nerveux central. En effet, un traitement plus complexe, aboutissant à une représentation stable de profils spectraux, temporeux et spatiaux (binauralité) caractérisant un stimulus acoustique, est réalisé, à la fois en série et en parallèle, au niveau des différents relais auditifs centraux. Afin que la mise en registre de l'organisation topographique des champs récepteurs des neurones visuels et auditifs pour représenter l'espace auditif puisse émerger au sein du CS (Wise et Arvine, 1985; King et al., 1988; Stein et Meredith, 1993; King, 1999; Caspary et al., 2008).

1.1. Fonction auditive périphérique

L'examen de l'enregistrement diotique des EOA en réponse à des sons purs dans un environnement silencieux a révélé, chez les deux groupes de rats, que la réponse des produits moyens de distorsion de l'amplitude des EOA est clairement présente et identifiable par rapport au bruit de fond pour l'ensemble des fréquences (f_2) testées. Cela veut dire qu'au niveau du système auditif périphérique, les rats Sprague-Dawley adultes (10 mois) et âgés (22 mois) ne présentent pas de surdité profonde. Néanmoins, chez les rats âgés, même si on note la présence d'une réponse clairement identifiable aux sons purs pour des fréquences de 3 à 24 kHz, il demeure toutefois que les CCE ne sont pas entièrement opérationnelles car l'amplitude des EOA diminue significativement comparativement à celle des rats adultes. Plusieurs auteurs (Stover et Norton, 1993; Parham, 1997; Parham et al., 1999; Kim et al., 2002; Sergeyenko et al., 2013; Kujawa et Liberman, 2015) laissent sous-entendre que la presbyacousie est marquée par une installation lente et insidieuse. En effet, à la lumière des avancées sur les mécanismes actifs et les propriétés électromotiles des CCE, les changements qui se produisent avec l'âge au niveau de la fonction auditive périphérique (cochlée) dégradent inévitablement l'efficacité du traitement des informations du signal sonore (Sergeyenko et al., 2013; Kujawa et Liberman, 2015). Cependant, il importe de souligner que même si les CCE sont présentes, l'expression de la prestine (i.e. molécule motrice responsable de l'amplification cochléaire) dans les CCE et le potentiel endocochléaire diminuent en fonction de l'âge. De ce fait, il est clair que ces deux dernières composantes sont aussi susceptibles d'altérer la fonction auditive périphérique (Syka, 2010).

En ce qui a trait à l'enregistrement des PEA du tronc cérébral (courtes latences : <10 ms), nos résultats indiquent que l'onde I, activité bio-électrique

générée par le nerf auditif (8^{ième} nerf), est clairement identifiable et stable à différentes intensités chez les rats adultes et âgés. Ce qui confirme l'absence de lésions prédominantes affectant le système auditif périphérique. Selon Lightfoot (1992), l'onde I est absente lorsque les sujets sont atteints d'une perte auditive cochléaire substantielle. Ceci dit, comme les EOA reflètent l'intégrité des processus cochléaires en amont de la transmission synaptique (Kujawa & Liberman, 2015), la présence de l'onde I confirme que les CCE des rats âgés sont encore relativement fonctionnelles entre 3 et 24 kHz. Toutefois, ceci n'enlève pas le fait que la sensibilité auditive périphérique chez les rats âgés est diminuée compte tenu de l'importance de la réduction de l'amplitude des EOA ainsi que celle de l'onde I générée par les PEA en réponse à des sons purs et complexes (clics) présentés à une intensité supraliminaire (80 dB SPL).

D'autre part, nos résultats soulignent que l'amplitude de l'onde I diminue peu importe le type de stimulus utilisé alors que leur latence reste comparable entre l'âge adulte et la vieillesse. Liberman (2015) attribue, en partie, la réduction d'amplitude à la relation fonctionnelle qui existe entre les CCI et le nerf auditif. Selon Sergeyenko et al. (2013), les changements liés à l'âge au niveau du fonctionnement de la cochlée, particulièrement les circuits neuronaux, peuvent refléter l'implication additionnelle des CCI, des neurones auditifs, ou les synapses entre eux. Ces types de dysfonctionnements ne sont pas capturés par l'enregistrement des produits de distorsion des EOA. En effet, des études récentes (Kujawa et Liberman, 2015 ; Liberman, 2015) ont montré que la perte synaptique auditive cochléaire, les synapses entre les CCI et les cellules ganglionnaires, s'installe progressivement chez la souris dès l'âge de 4 semaines jusqu'à 144

semaines. Ceci s'accompagne d'une augmentation des seuils audiométriques et d'une diminution du nombre de cellules ciliées.

1.2. Entendre dans le tronc cérébral : noyau cochléaire

Peu importe l'âge des rats, nos résultats révèlent que les ondes engendrées par les PEA en réponse à des sons purs et à des clics prennent leur source dans le tronc cérébral (système auditif centrale) et sont parfaitement bien identifiables et stables aux différentes intensités sonores. Néanmoins, notre étude rapporte que des changements liés à l'âge prennent place très tôt au niveau du système auditif central. En effet, dès les premier relais sous-corticaux, l'activité bio-électrique engendrée (PEA) par les neurones des noyaux cochléaires (l'onde II), ont des seuils audiométriques aux sons purs et aux clics plus élevés chez les rats âgés, et ce, peu importe le type de stimulus utilisé. Ces résultats supposent que le vieillissement affecte, dès le noyau cochléaire, certaines étapes successives du traitement neurophysiologique du signal auditif même si la latence demeure comparable. Par conséquent, le traitement subséquent du signal sonore le long de la voie auditive sous-corticale et corticale sera inévitablement affecté par les changements liés au vieillissement. De ce fait, compte tenu que la base du traitement séquentiel progressif et étagé de l'information auditive le long des relais sous-corticaux s'appuie sur l'analyse des composantes dynamiques spectrales et temporelles comprises dans un son (Gordon-Salant et al., 2010), cela laisse sous-entendre que la précision du décodage de l'activité neuronale en regard des processus auditifs se détériorent au cours de la vie (Syka et al., 2002).

Sur le plan fonctionnel, outre le décodage de l'intensité, de la fréquence et de la durée des sons simples, les noyaux cochléaires (i.e. ventral et dorsal)

détiennent également de nombreux circuits internes ayant un rôle excitateur ou inhibiteur entre les neurones. Selon Caspary et al. (2008), la détérioration du traitement de l'information auditive au sein de ces noyaux serait due, en partie, non seulement à une diminution du nombre de récepteurs périphériques mais aussi à une réduction du niveau d'inhibition glycinergique dans les noyaux cochléaires dorsaux et ventraux. Banay-Schwartz et al. (1989ab) ainsi que Willott et al. (1997) soulignent que ces changements neurochimiques provoquent des modifications aux niveaux des mécanismes neuronaux impliqués dans la localisation des sons en élévation et dans l'analyse des signaux auditifs modulés en amplitude (AM) et/ou en fréquence (FM) présentés dans un environnement bruyant (rapport signal/bruit).

Bref, vu que le vieillissement altère le traitement de l'analyse du signal auditif primaire dès les noyaux cochléaires, les informations d'ordre spectral transmises aux structures auditives sus-jacentes risquent d'être aussi affectées. En fait, l'extraction des attributs des signaux auditifs serait modifiée, en partie, par le vieillissement *per se*, dès le premier relais central de la voie auditive ascendante.

1.3. Implication du collicule supérieur dans la localisation directionnelle

Afin de déterminer la position ou la provenance des sons dans l'espace, plusieurs auteurs (Knudsen, 1982; King et Palmer, 1983; King et Hutchings, 1987; Stein et Meredith, 1993; Gaese et Johnen, 2000; Vachon-Presseau et al., 2009) s'accordent pour souligner que les neurones auditifs du CS sont sensibles et sélectifs à la direction d'une source sonore en azimut. De manière similaire, nos résultats montrent que la majorité des neurones auditifs du CS des rats adultes sont sensibles à une direction préférentielle et que ces neurones possèdent des champs

récepteurs auditifs circonscrits en azimut permettant ainsi d'améliorer la capacité auditive directionnelle. Plus précisément, lors de la stimulation sonore, les neurones auditifs du CS activés sont ceux dont les champs récepteurs auditifs, confinés à quelques positions spatialement définies autour d'une direction préférentielle, couvrent l'endroit où est présenté l'objet sonore. Selon l'étendue directionnelle du champ récepteur auditif, les neurones du CS joueront un rôle plus ou moins important dans les processus de localisation sonore. Ainsi, les neurones auditifs du CS présentant un champ récepteur directionnel de type axial permettraient de coder avec précision où est située la source sonore en azimut car ces neurones montrent une préférence à détecter des sons localisés dans un espace auditif restreint. Cette sélectivité circonscrite permettrait surtout d'améliorer la capacité de détecter l'origine directionnelle d'une source sonore lors d'un déplacement dans l'espace. Par ailleurs, les neurones possédant un champ récepteur directionnel de type hémichamp seraient plutôt importants pour latéraliser une source sonore i.e. identifier dans quel héli-espace la source sonore est présentée car leurs champs récepteurs directionnels sont vastes et couvrent une partie importante de l'hémichamp auditif controlatéral. Alors que d'autres neurones auditifs du CS ne fournissent aucune information spécifique sur la direction d'une source sonore. Ces neurones ont un champ récepteur directionnel omnidirectionnel. Leur caractéristique est de répondre à la stimulation auditive peu importe la direction de la source sonore en azimut, qu'elle soit dans l'héli-espace controlatéral ou ipsilatéral. Ces neurones ne sont pas impliqués dans les tâches de localisation directionnelle.

À l'instar des différents types de champs récepteurs directionnels cités plus haut, lors de la stimulation auditive avec des bruits Gaussiens, la présente étude met

en évidence que le vieillissement élève les seuils de réponse à l'intensité d'un bruit et amène une augmentation du nombre de champs récepteurs de type hémichamps aux dépens de la diminution du nombre de champs récepteurs de type axial. De plus, l'étendue directionnelle de ces champs récepteurs s'élargit lors du vieillissement. Ainsi, les champs récepteurs directionnels des neurones auditifs des rats âgés sont moins circonscrits en azimut autour d'une direction préférentielle dans l'hémi-espace controlatéral. Bien que peu de choses soient connues des propriétés directionnelles des neurones auditifs du CS du rat âgé, il demeure que nos résultats corroborent ceux d'Ingham et al. (1998a) qui montrent, chez les cochon-d'Inde âgés, une diminution de la sensibilité et de la sélectivité directionnelle en azimut. Selon Caspary et al. (2008), cette perte de sensibilité et de sélectivité semble découler des changements pré- et post-synaptiques impliqués dans la régulation du taux de GABA, de l'activité GAD et des récepteurs GABA_A et GABA_B présents au sein des différents relais du système auditif central. À cet égard, Palombi et Caspary (1996a) ont montré au niveau du collicule inférieur des rats âgés que la perte d'inhibition induit un élargissement de l'étendue de la bande-passante des champs récepteurs spectraux. De même, au niveau du cortex auditif des rats âgés, Turner et al. (2005) soulignent aussi que la perte d'inhibition rend les champs récepteurs spectraux des neurones de AI moins sélectifs. De ce fait, vu que les neurones auditifs du CS reçoivent des afférences ascendantes du collicule inférieur (Garcia Del Caño et al., 2006) et surtout des projections descendantes du cortex auditif (Stein et al., 1983), il est fort probable que les actions conjuguées de ces changements neurochimiques mis en cause affectent inévitablement les propriétés directionnelles des neurones auditifs du CS des rats âgés. De plus, comme le CS est doté d'une population de neurones et de récepteurs

GABAergiques répartis au sein des différentes couches, il s'en suit probablement que la circuiterie au sein de cette structure soit aussi altérée au cours du vieillissement *per se*.

Outre l'étendue directionnelle des champs récepteurs auditifs, la direction préférentielle qu'occupe une source sonore dans une région bien définie dans l'espace est aussi un autre paramètre impliqué dans la localisation directionnelle. Ainsi, peu importe l'âge des rats, nos résultats mettent en évidence que la majorité des champs récepteurs axiaux et hémichamps sont centrés près de l'axe acoustique du pavillon de l'oreille controlatérale, c'est-à-dire entre -60° et -90° dans l'hémiespace auditif controlatéral. Cette sensibilité préférentielle à la direction des stimuli auditifs présentés entre -60° et -90° corroborent les études menées chez les rats (Gaese et Jochen, 2000; Vachon-Preseau et al., 2009). Cependant, cette région magnifiée de l'espace auditif propre au rat, principalement dévolue à la position des yeux et à l'axe acoustique du pavillon des oreilles, diffère de celle obtenue chez d'autres espèces animales (chouettes : Knudsen et Konishi, 1978; furets : King et Hutchings, 1987; singes : Wallace et al., 1996; chats : Kadunce et al., 2001). Cette différence est probablement liée au fait que la majorité des champs récepteurs auditifs du CS sont sensibles aux stimuli sonores présentés plutôt en avant de l'animal. Ceci dit, pris dans leur ensemble, nos résultats indiquent clairement que la sensibilité directionnelle préférentielle des neurones auditifs du CS est relativement préservée au cours du vieillissement chez le rat. Ainsi, peu importe l'âge des rats, ces résultats suggèrent que les neurones du CS contribuent à l'intégration sensorimotrice à la base de la réaction des mouvements d'orientation de la tête, des yeux et des oreilles, propre à cette espèce, vers un objet auditif en azimut. À toute fin pratique, ceci permet aux rats non pas d'analyser les caractéristiques des sources

sonores mais plutôt de détecter leur position directionnelle lors du déplacement du sujet et probablement d'y porter attention.

Au niveau fonctionnel, ces résultats laissent sous-entendre que les neurones présentant des champs récepteurs directionnels axiaux seraient efficaces pour localiser une cible sonore seulement si le rat peut effectuer des mouvements de la tête et des oreilles. Par ailleurs, lors d'une stimulation auditive, les neurones possédant des champs récepteurs directionnels de type hémichamp vont permettre de déterminer de quel côté provient la source sonore. Une fois l'hémichamp auditif déterminé, le rat, va pouvoir, par la suite, déplacer sa tête et très peu ses oreilles afin de balayer son environnement de manière à situer l'emplacement du stimulus auditif recherché sur l'axe préférentiel des champs récepteurs auditifs de ces neurones. En revanche, les neurones présentant des champs récepteurs directionnels de type axial permettront surtout d'analyser le son et d'exclure les stimuli auditifs non pertinents. D'autre part, chez l'organisme âgé, comme les seuils d'intensité sont plus élevés, que les champs récepteurs directionnels axiaux sont plus rares et que l'étendue directionnel des champs récepteurs est plus vaste, il est fort probable que les neurones auditifs du CS risquent d'être moins efficaces à exclure les stimuli auditifs non pertinents au cours du processus de la localisation directionnelle. De plus, comme l'inhibition se dégrade avec l'âge, ceci risque aussi d'altérer les réponses d'orientation précises initiées par les neurones moteurs et sensori-moteurs du CS. Signalons que, l'un des principaux rôles du CS consiste à sélectionner une réponse motrice adaptative parmi plusieurs réactions motrices concurrentielles (par exemple, fixation vs orientation, l'approche vs l'évitement) face aux pressions écologiques présentes dans l'environnement. Selon Niemi-Junkola et Westby. (2000), ce processus repose sur l'équilibre dynamique entre l'excitation et

l'inhibition des signaux synaptiques présents aux seins des différentes couches du CS. Les neurones du CS doivent donc être en mesure de distinguer entre l'apparition d'un nouveau stimulus par rapport à un autre présent dans l'environnement afin de sélectionner la cible d'intérêt et de contrôler les déplacements directionnels des yeux, des oreilles et de la tête vers un objet auditif situé dans une région spécifique de l'espace (Kanaseki et Sprague, 1974; Graybiel, 1975; Meredith et Clemo, 1989; Roucoux et al., 1981 ; Stein et Clamman, 1981 ; Wurtz et Albano, 1980). Ainsi, à toute fin utile, le CS du rat semble prendre en charge la sélection de la cible et le contrôle du regard, soit l'orientation des yeux, des oreilles et de la tête, vers un objet auditif spécifique.

1.4. Organisation topographique directionnelle de l'espace auditif au sein du collicule supérieur

La présente étude confirme, chez les rats adultes, que la direction préférentielle des champs récepteurs auditifs de type axial et hémichamp, de par leurs sensibilités et sélectivités à une direction spécifique circonscrite dans l'hémiespace controlatéral, varie systématiquement, d'un neurone à l'autre, le long de l'axe rostrocaudal du CS de manière à former une carte topographique directionnelle de l'espace auditif controlatéral. Tel que rapporté par plusieurs auteurs (Palmer et King, 1982; Middlebrooks et Knudsen, 1984; King et Hutchings, 1987; Champoux et al., 2008; Vachon-Presseau et al., 2009), ces résultats corroborent le fait que l'organisation topographique des champs récepteurs auditifs directionnels présente dans les couches profondes est significativement corrélée avec la position rostro-caudale des neurones auditifs du CS. La représentation de cette organisation topographique directionnelle est telle que, les champs récepteurs

directionnels auditifs situés dans la partie antérieure sont de type axial et leurs directions préférentielles décalent graduellement de 0° vers -45° au fur et à mesure que le site d'enregistrement se déplace médialement, tandis que les neurones logés dans la région postérieure sont surtout des champs récepteurs de type hémichamp (Palmer et King, 1982; Middlebrooks et Knudsen, 1984; King et Hutchings, 1987; Champoux et al., 2008; Vachon-Préseau et al., 2009). Cette évidence souligne que le CS est un noyau sous-cortical essentiel car, contrairement au cortex auditif, c'est la seule structure du système nerveux central à posséder une représentation topographique directionnelle de l'espace auditif controlatéral (Palmer et King, 1982; King et Hutchings, 1987). De plus, chez le rat, comme cette carte auditive repose sur le résultat d'une analyse computationnelle des DII (Wesolek et al., 2010), ceci suggère que l'intégration computationnelle des interactions binaurales (DIT et DII) impliquées dans le fondement du mécanisme neuronale de la localisation sonore, soit essentiellement complète dès le mésencéphale (Middlebrooks et al., 2002).

Cependant, chez l'organisme âgé, notre étude met en évidence que la relation entre la direction préférentielle des champs récepteurs auditifs et la position des neurones auditifs au sein du CS le long de l'axe rostro-caudal est absente. Par conséquent, l'organisation topographique directionnelle représentant l'espace auditif est abolie au sein des couches profondes du CS des rats âgés. Ceci laisse sous-entendre que le vieillissement altère les propriétés directionnelles des neurones auditifs du CS, mais aussi leurs caractéristiques fonctionnelles qui ne correspondent plus avec celles observées chez l'animal adulte. Dans la même optique, Ingham et al. (1998a) démontrent chez les cochons-d'Inde âgés que l'organisation topographique des champs récepteurs directionnels est absente au

sein des couches profondes du CS. Alors que, chez les cochons-d'Inde adultes, celle-ci est présente et bien définie le long de l'axe rostro-caudal du CS. À la lumière de ces observations, peu importe l'espèce animale, il semble donc que la représentation topographique directionnelle de l'espace auditif au sein du CS n'est pas préservée au cours du vieillissement. D'emblée, ces changements liés à l'âge peuvent être le reflet de modifications survenant dans d'autres structures nerveuses. Selon Zettel et al. (2007), l'intégration des interactions binaurales basées sur la DIT et la DII, présents dès le complexe olivaire supérieur, détériore au cours du vieillissement suite à une diminution glycinergique. De ce fait, il est fort probable que certaines fibres des axones du noyau olivaire latéral atteignant les neurones du noyau central du brachium du collicule inférieur altèrent les afférences relayées vers les neurones auditifs du CS. Conséquemment, les neurones du CS risquent d'être alors moins sensibles aux DIT et aux DII. Il importe de souligner que les neurones du système auditif du rat sont surtout sensibles à la DII (Wesolek et al., 2010). En retour, ceci permet d'expliquer la modification drastique de l'organisation topographique des champs récepteurs auditifs, et par le fait même, l'absence de la représentation directionnelle de la carte spatiale auditive au sein des couches profondes du rat âgé.

D'autre part, le vieillissement amène aussi une diminution du taux de GABA dans les régions du cortex visuel (Rosier et al., 1995), la sensibilité et la sélectivité des neurones des couches superficielles du CS risquent d'être affecter étant donné que ces neurones sont la cible d'afférences visuelles indirectes issues des cortex visuels. Par conséquent, comme un grand nombre de neurones visuels au sein des couches superficielles fait synapse avec les neurones auditifs des couches profondes du CS, il est fort probable que cette perte d'inhibition altère aussi la

sensibilité et la sélectivité directionnelles des neurones auditifs au sein des couches profondes. Considérant ce changement neurochimique, il s'en suit que la physiologie cellulaire qui sous-tend l'organisation des réseaux neuronaux engagée dans la mise en place de la carte spatiale auditive directionnelle soit probablement modifiée drastiquement, et à toute fin utile, ceci abolit la représentation de l'espace audiovisuel dans le CS. Il importe de se rappeler que les interactions entre les inputs visuels et auditifs sont nécessaires à la mise en place de la carte spatiale auditive directionnelle (Withington-Wray et al., 1990a et b). Ainsi, plus les signaux spatiaux fournis par les inputs visuels sont précis, plus les neurones auditifs du CS sont aptes à localiser une source sonore en azimut (King, 1999).

À cette fin, cette étude indique clairement que même si la sensibilité auditive périphérique est diminuée chez les rats âgés ne présentant pas d'atteintes auditives périphériques prédominantes, il s'en suit que les propriétés directionnelles des neurones auditifs du CS sont altérées au cours du vieillissement. Conséquemment, les champs récepteurs directionnels auditifs de ces neurones ne sont plus organisés topographiquement le long de l'axe rostro-caudal du CS. Dans cette perspective, et compte tenu que la carte auditive computationnelle fournit un moyen permettant à l'information auditive plus complexe d'être codée, l'absence de celle-ci, peut, en partie, expliquer la difficulté qu'à l'organisme âgé, ayant une audition normale ou quasi-normale, à localiser et à s'orienter vers un objet auditif situé ou provenant d'une direction précise de l'espace.

2. Acuité auditive des neurones du collicule supérieur : aspect spectral et temporel

D'une manière générale plusieurs auteurs (Ison et al., 1993; Barsz et al., 2002) s'accordent pour reconnaître que le signal auditif est caractérisé par sa structure spectrale (fréquences) et par sa structure temporelle (variation de l'intensité en fonction du temps). À ce titre, afin de donner une image auditive cohérente, le système auditif doit être en mesure de discriminer et d'analyser efficacement les composantes dynamiques spectrales et temporelles comprises dans un stimulus sonore. Les caractéristiques spectrales permettent de différencier les composantes fréquentielles et leurs importances respectives. Alors que la structure temporelle intervient en complément des informations fréquentielles. Celle-ci permet surtout de détecter et de discriminer rapidement les changements dans l'enveloppe du son ce qui est essentiel à l'intelligibilité et à la compréhension de la parole chez l'humain (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993) et des vocalisations chez l'animal (Geissler et Ehret, 2002). En regard des résultats obtenus dans la seconde étude (Costa et al., 2016a) de cette thèse, le vieillissement normal provoque des changements au niveau des propriétés des neurones auditifs du CS du rat. En effet, l'âge altère les processus auditifs centraux ce qui limite l'efficacité de la résolution spectrale et temporelle des mécanismes neurologiques responsables de la localisation et de la perception des signaux acoustiques complexes.

Les études comparatives menées chez différentes espèces animales (Heffner et Masterton, 1980; Heffner et Heffner, 2006; Heffner et al., 1994; Heffner et al., 2001) ont mis en évidence que la sensibilité auditive peut varier considérablement d'une espèce à l'autre, particulièrement, en ce qui concerne la capacité à

discriminer les stimuli auditifs de basses et de hautes fréquences (Heffner et Heffner, 2007ab). Chez le rat Sprague-Dawley, les vibrations aériennes (i.e. le son) ont un effet sur le système auditif si leur fréquence est comprise entre 1 et 40 kHz (Kelly et Masterton., 1977). Cette sensibilité aux stimuli auditifs de hautes fréquences correspond au contenu spectral des vocalisations ultrasoniques qu'utilisent les rats dans leur environnement (Allin et Banks, 1972). Ainsi, peu importe l'âge des rats, la majorité des neurones du CS sont sensibles à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 3.3 et 16.7 kHz. Ceci suggère qu'un grand nombre de neurones auditifs chez les rats âgés sont relativement sensibles à des sons purs perçus à l'intérieur d'une vaste gamme de fréquences (i.e. basses, intermédiaires et hautes). À ce titre, cet effet souligne bien que même si l'amplitude des EOA est diminuée chez les rats âgés pour l'ensemble des fréquences (f_2) testées, il demeure toutefois que les CCE sont relativement fonctionnelles entre 3.3 et 16.7 kHz. Ainsi, chez les deux groupes de rats, l'organisation tonotopique est telle que les bandes de fréquences comprises entre 6.0 et 10.0 kHz sont plus représentées alors que les bandes de fréquences très basses (≤ 4 kHz) et les bandes de fréquences très hautes (> 10 kHz) le sont beaucoup moins. Parallèlement, chez le rat Long Evans adulte, Hernández et al. (2005) rapportent, au niveau du collicule inférieur, une sensibilité auditive plus élevée pour les fréquences caractéristiques s'échelonnant entre 6.0 et 12.0 kHz. Cette sensibilité accrue pour cette plage de fréquences souligne probablement l'habilité à détecter le contenu spectral des vocalisations générées par d'autres rongeurs ou par des prédateurs potentiels (Romand et Ehret, 1984). D'autre part, il est intéressant de noter que, même chez l'organisme âgé, les neurones auditifs du CS sont sensibles surtout aux fréquences caractéristiques avoisinant 8 kHz. Ce

constat concorde avec l'étude comportementale de Kelly et Masterton (1977) qui démontre, chez le rat Sprague-Dawley adulte, une sensibilité spectrale préférentielle autour de 8 kHz. Ainsi, peu importe l'âge des rats, les neurones auditifs du CS du rat répondent sélectivement mieux aux stimuli auditifs qui sont d'une importance biologique propre à cette espèce.

Par ailleurs, même si la présente étude montre, chez les deux groupes de rats, une relation hautement significative entre les seuils d'intensité et leurs fréquences caractéristiques, il demeure que les seuils d'intensité fréquentielle sont significativement plus élevés chez les animaux âgés. Compte tenu de cette circonstance, nos résultats plaident en faveur des effets du vieillissement des neurones auditifs du CS qui sont moins sensibles pour détecter un objet sonore dans l'environnement. Jusqu'à récemment, bien que rien ne soit connu sur l'implication du vieillissement dans l'analyse fréquentielle du traitement du signal auditif au sein du CS, nos résultats confirment ceux rapportés par Palombi et Caspary (1996a) ainsi que ceux de Turner et al. (2005) qui soulignent, respectivement, au niveau du collicule inférieur et du cortex auditif, que les intensités sonores minimales (seuil) tonales nécessaires pour susciter une réponse neuronale sont plus élevées chez l'organisme âgé. Une question se pose donc : comme les neurones du CS reçoivent des innervations auditives provenant du collicule inférieur (Garcia Del Caño et al., 2006) et des cortex auditifs (Stein et al., 1983), ceci laisse sous-entendre que les actions conjuguées des changements survenant au sein de ces structures puissent affecter les propriétés spectrales des neurones auditifs du CS étant donné qu'ils sous-tendent, en partie, la sensibilité auditive. Pris dans leur ensemble, il est clair que ces résultats suggèrent que la perte auditive centrale affecte les seuils de discrimination spectrale chez l'ensemble des mammifères âgés. Chez l'humain, les

études comportementales de Willott (1991) et de Lutman et al. (1991) confirment également une élévation des seuils de discrimination spectrale. Il n'en reste pas moins que l'impact de cette élévation affecte surtout la discrimination des sons complexes tels que les vocalisations chez l'animal (Geissler et Ehret, 2002) et la parole chez l'humain (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993). Tel que rapporté par Caspary et al. (2008), cette difficulté à discriminer les fréquences au niveau du système auditif central serait attribuable, en partie, à une diminution du GABA et de la glycine présente dans les différents relais ascendants du système auditif central. Selon Park et Pollak (1993a et b), les récepteurs GABA sont reconnus pour jouer un rôle dans le codage de l'intensité sonore, il est donc plausible qu'une diminution du GABA soit à l'origine de ces modifications.

À la lumière de nos données rapportées chez le rat, même s'il existe une organisation tonotopique précise dans la majorité des structures auditives, celle-ci n'est pas forcément présente le long de l'axe rostro-caudale du CS. Tel que souligné par Carlile et Pettigrew (1987), chez le cochon-d'Inde, les neurones auditifs du CS situés rostralement répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 10 et 14 kHz. Alors que ceux logés caudalement répondent plutôt à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques > 12 kHz. Par contre, les neurones situés au centre du CS sont plus sensibles à une vaste gamme de fréquences (entre 10 et 35 kHz). Dans la même optique, chez le chat, Wise et Irvine (1983) rapportent que les neurones auditifs du CS logés rostralement répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 16 et 21 kHz. Alors que ceux situés caudalement répondent préférentiellement à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques élevées. Et enfin, ceux présents au centre du

CS répondent plutôt à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 10 et 35 kHz. Il est donc possible d'avancer que l'organisation tonotopique est plus ou moins omniprésente le long de l'axe rostro-caudale du CS.

Dans cette perspective, comme les neurones auditifs du CS des rats adultes et âgés sont plutôt sensibles à des stimuli auditifs ayant des fréquences caractéristiques se situant entre 3.3 et 16.7 kHz, il est fort probable que les enregistrements unitaires extracellulaires de notre étude qui ont plutôt été effectués au niveau du centre du CS et que la zone colliculaire dévolue aux hautes fréquences caractéristiques (≥ 16.7 kHz) ait été peu explorée. Néanmoins, peu importe l'âge des rats, ceci laisse sous-entendre que les neurones auditifs ne présentent pas d'organisation topographique des fréquences caractéristiques le long de l'axe rostro-caudal du CS, tel qu'observé chez le cochon-d'Inde (King et Palmer, 1983; Carlile et Pettigrew, 1987) et le chat (Wise et Arvine, 1983; Hirsch et al., 1985). Sur le plan fonctionnel, Carlile et Pettigrew (1987) soulignent que les transformations neuronales encodées au niveau de l'oreille périphérique sont qualitativement similaire à la distribution systématique des fréquences caractéristiques enregistrée le long de l'axe rostro-caudal du CS. À ce titre, la sensibilité des neurones auditifs situés respectivement dans les quadrants rostral, central et caudal le long du CS correspondrait qualitativement aux transformations spectrales encodées pour les sons localisés dans les champs récepteurs antérieur, orthogonal et postérieur respectivement. Il convient donc de dire que la distribution systématique de ces fréquences s'échelonnant le long du CS peut fournir un mécanisme permettant au système nerveux central d'encoder les indices spectraux générés par le système auditif périphérique. Et par ailleurs, les différentes signatures de la sensibilité fréquentielle observée dans le CS peuvent présenter un

pattern d'activité neuronale qui illustre la sélectivité fréquentielle réelle de la source physique du son située à différentes positions le long de l'axe rostro-caudale du CS. Alors, si tel est le cas, un pattern de l'activité neuronale serait mis en place au sein du CS de sorte que lors de la stimulation avec un bruit à bande large, la position le long de l'axe rostro-caudale du CS présentant une activité neuronale maximale correspondrait à la position de la source sonore en azimuth (Carlile et Pettigrew, 1987).

Il est bien évident que les neurones auditifs du CS des rats adultes et âgés répondent systématiquement à une large gamme de fréquences dont les courbes d'accord rencontrées forment une zone excitatrice délimitée par une pente descendante (basses fréquences) et ascendante (hautes fréquences) ayant une forme en V. Ainsi, tel que rapporté au niveau du CS des cochons-d'Inde (King et Palmer, 1983) ainsi qu'au niveau du collicule inférieur des souris (Leong et al., 2009) et du cortex auditifs des rats (Turner et al., 2005), le filtre peut-être très sélectif lorsque la bande-passante spectrale est ≤ 1 octave et faiblement sélectif lorsque la bande-passante spectrale est large (i.e. ≥ 2 octaves). Selon Carlile et Pettigrew (1987), la vaste sélectivité fréquentielle rencontrée au sein du CS peut fournir un mécanisme par lequel l'interaction binaurale, notamment la DII, peut permettre la localisation d'une source sonore d'intérêt parmi plusieurs autres. À cet effet, notre étude souligne qu'une perte de sélectivité fréquentielle (déficit correspondant à un élargissement des filtres auditifs) se manifeste au sein du CS avec le vieillissement. De façon générale, chez les rats âgés, ceci se traduit par un élargissement de l'étendue de la bande-passante des courbes de syntonisation aux fréquences. Par conséquent, cela témoigne que les neurones auditifs du CS des rats âgés sont faiblement sélectifs aux fréquences. Ce constat corrobore les évidences de plusieurs

auteurs (Palombi et Caspary, 1996a; Turner et al., 2005) qui soulignent, respectivement, qu'au niveau du collicule inférieur et du cortex auditif des rats âgés, les champs récepteurs spectraux des neurones auditifs sont moins sélectifs lors du vieillissement. À ce titre, Syka (2002) et Caspary et al. (1995) rapportent que cette altération liée à l'âge est probablement due à une diminution de l'inhibition exercée par le GABA compte tenu du rôle essentiel que celui-ci joue dans le façonnement du patron des bandes inhibitrices des courbes d'accord de fréquences. Pris dans leur ensemble, nos résultats laissent sous-entendre que le vieillissement *per se* altère les propriétés spectrales des neurones auditifs du CS du rat au sein du système nerveux central.

À l'instar de la sélectivité fréquentielle, la résolution temporelle est également une composante majeure de la perception auditive. En lien étroit avec la résolution spectrale, l'encodage temporel de l'information auditive s'appuie sur la capacité à discriminer rapidement les changements dans l'enveloppe du son ce qui est essentiel à l'intelligibilité et à la compréhension de la parole chez l'humain (Gordan-Salant et Fitzgibbons, 1993) et des vocalisations chez l'animal (Geissler et Ehret, 2002). À ce titre, comme la plupart des sons naturels évoluent dans le temps et que la localisation de sources sonores découle des propriétés des objets auditifs pouvant être comprises sur la base de mécanismes temporels, la détermination du seuil de l'intervalle silencieux minimum (gap) est une façon de mesurer la sensibilité d'un neurone aux changements temporels rapides d'un son (Barsz et al., 2002). À cet égard, plusieurs auteurs (Ison et al., 1993; Barsz et al., 2002) ont montré, chez l'organisme adulte, qu'une bonne acuité temporelle auditive est de l'ordre de 2 à 3 ms pour un bruit. Toutefois, bien que rien ne soit connu sur le

décours temporel du traitement du signal auditif au sein du CS, notre étude indique clairement que les neurones auditifs des rats âgés sont moins sensibles à détecter les changements temporels rapides d'un son. Plus précisément, les seuils de détection de l'intensité auditive et de l'intervalle silencieux minimum entre deux bruits Gaussiens sont plus élevés chez l'animal âgé. Ce constat corrobore l'étude de Barsz et al. (2002) qui rapportent, au niveau des neurones du collicule inférieur des souris, que le vieillissement augmente les seuils de détection de l'intensité auditive lors de la présentation d'un silence (gap) dans un stimulus auditif. De même, chez les rats, Šuta et al. (2011) montrent, via l'enregistrement de potentiels évoqués dans AI, que le vieillissement élève le seuil de détection de l'intervalle silencieux minimum (gap) séparant deux stimulations auditives.

À cet effet, compte tenu que les neurones auditifs du CS reçoivent des innervations auditives provenant du collicule inférieur (Garcia Del Caño et al., 2006) ainsi que des cortex auditifs (Stein et al., 1983), ceci suppose que les substrats neuronaux de l'analyse des composantes temporelles varient en fonction de l'âge et peuvent affecter inévitablement la résolution temporelle auditive au sein du CS. De plus, partant de l'idée que le traitement du profil temporel de la source auditive repose sur l'équilibre dynamique entre les activités synaptiques excitatrices et inhibitrices, la diminution du taux de GABA rapportée au sein des structures nerveuses auditives centrales (Casparly et al., 2008) peut aussi affecter inévitablement les substrats neuronaux nécessaires pour extraire les indices temporels permettant de reconnaître les sons complexes, tels que les vocalisations chez l'animal (Peka et al., 2008). D'autre part, le fait que le traitement des sons naturels dépend grandement à la fois des indices spectraux et temporels de la source sonore (Narayan et al., 2005), la diminution de la sensibilité et de la sélectivité

fréquentielle auditive rencontrée avec l'âge au sein du CS laisse sous-entendre que la perte de la résolution spectrale réduit la capacité à discriminer les paramètres temporels des sons complexes. À ce titre, Aitkin et al. (1994) ainsi que Langner (1992) soulignent que la perte de la capacité auditive à exploiter les fines structures temporelles limite l'aptitude à détecter les seuils de l'intensité auditive et l'intervalle silencieux minimum entre deux sons. Une question se pose donc : puisque le traitement des sons complexes se caractérise par des changements rapides de l'intensité et de la fréquence variant dans le temps, ceci laisse sous-entendre que la diminution de la résolution temporelle de l'information auditive se confond avec la perte de la résolution spectrale. Il importe de souligner que les capacités de traitement de l'information auditive temporelle, notamment la détection de l'intervalle (gap) du silence entre deux sons, dépendent de la décomposition spectrale et de l'intensité sonore des bruits ambiants (Snell et al., 1994).

Bien que la sensibilité auditive périphérique soit diminuée, une conclusion claire qu'on peut en tirer de la seconde étude (Costa et al., 2016a) de cette thèse est que le vieillissement altère l'intégrité des processus auditifs centraux permettant la perception des indices spectraux et temporels utiles pour détecter sans ambiguïté un objet sonore d'intérêt, parmi d'autres. À ce titre, étant donné que les mécanismes neuronaux de la localisation sonore fondée sur la DIT et la DII s'appuient également sur la représentation fine des indices temporels essentiels pour localiser avec précision les sons environnementaux de basses et de hautes fréquences; il s'en suit que la perte de la résolution spectrale et temporelle auditive rencontrée au sein du CS des rats âgés, peu expliquer, en partie, la difficulté qu'à l'organisme âgé,

ayant une audition normale ou quasi-normale, à localiser un objet sonore situé dans une direction précise de l'espace.

3. Intégration audiovisuelle dans le collicule supérieur

Il est bien connu que l'intégration audiovisuelle produit un percept plus saillant et plus informatif que les informations provenant d'une seule modalité. À ce titre, notre système nerveux doit être en mesure d'intégrer les différents traits perceptifs du signal visuel et auditif afin de créer des objets audiovisuels cohérents. La saillance perceptive du signal audiovisuel combinée à la cohérence potentielle de traits perceptifs entre-eux augmente la capacité à détecter des objets complexes mobiles dans un environnement perceptuel changeant. Cette flexibilité est améliorée lorsque les stimuli visuels et auditifs proviennent simultanément d'une même région de l'espace. Autrement dit, la détection de cibles visuelles peut être facilitée et accélérée lorsque les stimuli auditifs coïncident spatialement et temporellement avec celles-ci (Stein et al., 1993; Alais et al., 2010; Stein, 2014). À la lumière de nos données rapportées dans la troisième étude (Costa et al., 2016c) de cette thèse, les principes gouvernant l'intégration des stimuli complexes, tels que le flux optique en présence de signaux sonores modulés en amplitude, sont perturbés au sein du CS chez le rat âgé. En effet, le nombre de neurones visuels montrant une interaction audiovisuelle diminue et l'apport de l'input auditif améliore peu ou pas le traitement des informations visuelles dynamiques présentes dans un environnement audiovisuel complexe lors du déplacement de l'organisme dans l'espace. La taille de cet effet, laisse sous-entendre que le vieillissement normal affecte particulièrement la capacité de percevoir et de détecter les objets mobiles.

3.1. Sensibilité des neurones du collicule supérieur au flux optique

Bien que rien ne soit connu jusqu'à présent sur la sensibilité visuelle des neurones du CS aux fréquences spatiales concentriques mobiles autant en présence qu'en absence de bruits blancs modulés en amplitude, la troisième étude (Costa et al., 2016c) de cette thèse montre que la grande majorité des neurones visuels colliculaires des rats adultes et âgés sont particulièrement sensibles à l'expansion des stimuli concentriques; ceci est une caractéristique fondamentale des neurones colliculaires permettant l'analyse des modifications des stimuli visuels lors du déplacement de l'organisme dans l'environnement. De façon similaire, cette notion corrobore le fait que les neurones visuels des couches superficielles (Sauvé et al., 2002; Prévost et al., 2007) et intermédiaires (Markus et al., 2009) du CS sont extrêmement sensibles aux défilements orthogonaux des stimuli de basses et de hautes vitesses. Ainsi, quel que soit l'âge des rats, la sensibilité des neurones visuels Y (Stone, 1983c) du CS aux fréquences spatiales concentriques mobiles laisse sous-entendre qu'au cours de la locomotion ou de la navigation, l'analyse de mouvements des stimuli visuels permet à l'animal de contourner les obstacles présents dans les situations de la vie courante (Gibson, 1950; Sherk et al., 1997).

D'autre part, notre étude souligne que la grande majorité des neurones visuels du CS des rats adultes et âgés sensibles aux fréquences spatiales concentriques mobiles présente des profils de réponse aux fréquences spatiales de type passe-bas. Ce constat corrobore l'étude de Markus et al. (2009) qui rapportent qu'au niveau des couches intermédiaires du CS du chat, plus de la moitié des neurones visuels sensibles aux défilements des barres lumineuses présentent aussi des profils de réponse aux fréquences spatiales de type passe-bas. Ceci suggère fortement que les neurones visuels passe-bas du CS agissent comme filtres

facilitant la détection des stimuli mobiles dans l'espace plutôt que comme un analyseur des caractéristiques spatiales fines du stimulus (input-X) visuel lors du déplacement de l'organisme dans l'espace. Par ailleurs, comme le montrent les résultats de cette étude, une proportion élevée de neurones visuels sensibles aux fréquences spatiales concentriques mobiles répond aussi aux bruits blancs modulés en amplitude. D'une façon similaire, Ghose et al. (2014) ainsi que Wallace et al. (1996) observent, au niveau des couches superficielle et intermédiaire du CS du chat et du primate respectivement, un même pourcentage élevé de neurones visuels sensibles à une stimulation auditive. Ceci est conforme avec l'hypothèse que les neurones visuels du CS peuvent intégrer des signaux audiovisuels qui sont essentiels pour guider et coordonner l'orientation des réponses sensori-motrices vers un objet audiovisuel mobile lors du déplacement de l'organisme dans l'environnement. Mais, il n'en reste pas moins que la saillance perceptive du signal visuel est facilitée lors de la présentation audiovisuelle. À ce titre, puisque les projections efférentes des aires auditives postéro-dorsal, cible des innervations émanant des aires corticales visuelles (Coogan et Burkhalter, 1993), atteignent les couches intermédiaires et profondes du CS ainsi que les aires visuelles Ocm2 du rat (Kimura et al., 2004), ceci laisse sous-entendre que ces projections peuvent jouer un rôle crucial dans les comportements d'attention et d'orientation directionnelle vers des objets audiovisuels mobiles lors du déplacement de l'organisme dans l'espace.

Il est intéressant de noter que même si les rats âgés ne présentent pas de troubles auditifs périphériques prédominants, il n'en reste pas moins que le vieillissement diminue la capacité à détecter les objets visuels et audiovisuels mobiles lors du déplacement de l'organisme dans l'espace. À cet effet, la troisième

étude (Costa et al., 2016c) de cette thèse souligne, chez les rats âgés, qu'un plus grand nombre de neurones visuels répond d'une manière médiocre et instable (i.e. "sluggish") aux stimuli visuels mobiles autant en présence qu'en absence de bruits blancs modulés en amplitude. Compte tenu de cette évidence, il est certain que les propriétés spatiales et temporelles des neurones visuels du CS soient altérées au cours du vieillissement physiologique. De ce fait, chez l'organisme âgé, ceci laisse sous-entendre que les neurones visuels du CS perdent leur capacité à détecter les stimuli visuels mobiles rapides lors du déplacement de l'organisme dans son environnement. Sans équivoque, ce dysfonctionnement montre l'influence de l'âge sur la cascade de traitements de la voie magnocellulaire. Selon Peters (2002) et Wang et al. (2006), ces changements liés à l'âge pourraient être attribués aux altérations qui se produisent dans la gaine de myéline ce qui expliquerait, en partie, le ralentissement de la vitesse de l'influx nerveux traitant les informations du signal visuel. Conséquemment, ceci diminuerait alors l'acuité visuelle présente chez l'organisme âgé au niveau du système nerveux central. Dans cette perspective, Mendelson et Wells (2002) rapportent, chez les rats âgés, que les neurones visuels corticaux (i.e. les aires 17/18) sont significativement moins sensibles à la vitesse du défilement des points lumineux et que les seuils de détection des fréquences temporelles sont inférieurs à ceux des rats adultes. De même, chez le sujet âgé, Scialfa et al. (1991) démontrent que la perception visuelle du mouvement est généralement réduite. Ces résultats vont dans le sens de ceux observés dans notre étude et suggèrent fortement que le vieillissement normal diminue l'acuité visuelle.

Un autre argument possible de cette perte d'acuité visuelle est la diminution du taux de GABA qui accroîtrait le délai synaptique (Samorajski, 1977 ; Caspary et al., 2008). Plus précisément, la diminution de la régulation du taux de GABA

présent dans les différents relais du système visuel induit une perte de synchronicité (code temporel : "verrouillage de phase") des réponses cellulaires (Leventhal et al., 2003; Wang et al., 2006; Caspary et al., 2008). Plusieurs auteurs (Walton et al., 1997, 1998 ; Frisina, 2001 ; Caspary et al., 2008) soulignent que le traitement temporel des signaux auditifs et visuels dépend de la capacité des circuits inhibiteurs de raffiner rapidement les réponses aux variations temporelles. Compte tenu du fait que le CS est doté d'une population de neurones et de récepteurs GABAergiques répartis au sein des différentes couches (Mize, 1988), il s'en suit probablement que les circuits inhibiteurs au sein de cette structure sont altéré lors du vieillissement. Conséquemment, les neurones du CS, guidés par l'intégration sensori-motrice, risquent alors de moins bien détecter les signaux mobiles lumineux et d'induire des réponses d'orientation imprécises vers des objets audiovisuels mobiles lors du déplacement de l'organisme dans l'espace. À cet effet, il importe de se rappeler que l'un des principaux rôles du CS consiste à sélectionner une réponse motrice la plus appropriée parmi plusieurs réactions motrices concurrentielles (par exemple, fixation vs orientation, approche vs retrait-évitement) face aux pressions écologiques émanant de l'environnement. Selon Niemi-Junkola et Westby. (2000), ce phénomène repose sur le pouvoir des influences médiées par l'équilibre entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs présents aux seins des différentes couches du CS.

3.2. Écouter pour mieux voir

De façon générale, la flexibilité des réseaux d'interactions sensoriels multiples au sein du CS souligne le caractère hautement adaptatif des processus d'intégration. Par exemple, face à une perte de l'efficacité au niveau visuel, la

détection ou l'analyse de l'objet peut être amélioré par l'apport d'une entrée auditive. Dans cette perspective, le pouvoir hautement intégratif des neurones du CS nécessite que les mécanismes nerveux de la plasticité audiovisuelle mettent en place des processus d'anticipation et de facilitation afin d'améliorer la détection ou l'analyse des objets audiovisuels mobiles lors du déplacement de l'organisme dans l'environnement.

À ce titre, chez l'animal âgé, bien que peu soit connu jusqu'à présent sur le pouvoir intégratif des neurones audiovisuels au sein du CS, la troisième étude (Costa et al., 2016c) de cette thèse permet de souligner que malgré la perte de la sensibilité au mouvement visuel, le vieillissement amène une diminution drastique du nombre de neurones visuels montrant une interaction audiovisuelle complexe lors du déplacement de l'organisme dans l'espace. Plus précisément, seulement un faible pourcentage de neurones visuels chez les rats âgés présente une interaction audiovisuelle de type supra-additive (règle qui se réfère au principe de l'efficacité inverse). Ce constat laisse sous-entendre que la robustesse des processus intégratifs audiovisuels qui mettent en jeu le principe de l'efficacité inverse est altérée au cours du vieillissement. Ainsi, malgré la diminution de la sensibilité visuelle et auditive rencontrée chez les neurones colliculaires de l'organisme âgé, il n'en demeure pas moins que la saillance perceptive d'un stimulus visuel complexe augmente peu ou pas lorsque celui-ci est couplé au signal auditif. Il semble donc qu'avec l'âge, la capacité à détecter des cibles visuelles mobiles dans un environnement visuel changeant n'est aucunement améliorée par l'apport de l'input auditif lors du déplacement de l'organisme.

De ce fait, puisque la sensibilité auditive périphérique est diminuée chez les rats âgés, dans une certaine mesure, ceci pourrait affecter le pouvoir intégratif des

neurones audiovisuels du CS. Néanmoins, il est raisonnable de penser que la perte de potentialisation produite par le gain de l'activité neuronale bimodale pourrait être due, en partie, aux déficits liés à l'âge rencontrés au niveau des cortex visuels (Mendelson et Wells, 2002; Wang et al., 2006) et auditifs (Mendelson et Ricketts, 2001; Turner et al., 2005) du rat, et par le fait même, ceci exacerberait, en retour, le pouvoir intégratif des neurones audiovisuels du CS.

À toute fin utile, durant la locomotion, le mouvement (i.e. l'accélération dans l'espace physique et l'expansion du stimulus visuel) des objets dans l'environnement réparti dans le champ visuel génère le flux optique sur la rétine (Kim et al., 1997). À l'instar de la perception du mouvement visuel, le but des signaux sonores mobiles est de guider le système visuel vers des objets audiovisuels mobiles et/ou d'initier des comportements d'évitement lors du déplacement de l'organisme dans son environnement (Ghazanfar et al., 2002). Cette notion conforte l'hypothèse que l'action de mouvements visuels intégrée au sein du CS est guidée par le signal sonore afin de créer des percepts sensoriels unifiés, cohérents et significatifs lors du déplacement. Ce mécanisme d'intégration peut offrir un moyen permettant aux neurones du CS d'interagir de façon efficace avec le monde perceptuel changeant qui nous entoure. Compte tenu des évidences rapportées dans cette étude, il n'en reste pas moins que le vieillissement affecte inéluctablement les mécanismes nerveux de la plasticité audiovisuelle qu'utilise le rat pour extraire et analyser les informations pertinentes dans un environnement visuel et auditif complexe.

CONCLUSION

L'ensemble des trois études de cette thèse tente de cerner comment, le vieillissement dit "naturel", affecte physiologiquement tant les structures auditives périphériques que les structures centrales tel le CS lors du traitement des stimuli auditifs et visuels.

En effet, au cours du vieillissement, la sensibilité auditive périphérique diminue et l'extraction des attributs des signaux auditifs est modifiée, et ce, dès le premier relais central de la voie auditive ascendante (Costa et al., 2016b). De plus, les propriétés spectrales, temporelles (Costa et al., 2016a) et directionnelles (Costa et al., 2016b) des neurones auditifs du CS sont altérées lors du vieillissement. Ainsi, l'organisation topographique directionnelle représentant l'espace auditif est abolie au sein des couches profondes du CS. L'absence de cette carte auditive, pourrait, en partie, expliquer la difficulté qu'à l'organisme âgé, ayant une audition normale ou quasi-normale, à s'orienter vers un objet auditif provenant d'une direction précise de l'espace. Ce constat est compatible avec l'idée que la presbycousie, altération de l'audition liée à l'âge, produit des effets uniques au vieillissement qui ne dérivent pas strictement des effets liés aux bruits présents dans l'environnement.

Dans la même optique, l'extraction des attributs des signaux visuels concentriques mobiles (en présence et en absence d'objet sonore modulé en amplitude) est altérée aussi au niveau des neurones audiovisuels du CS lors du vieillissement (Costa et al., 2016c). En outre, au niveau spatio-temporel, chez l'animal âgé, la présence de déficits visuels est particulièrement marquée par une diminution de la sensibilité aux stimuli visuels et audiovisuels mobiles et rapides lors du déplacement de l'organisme dans son environnement. Cette perte

significative souligne la difficulté qu'a l'organisme âgé à détecter une cible lumineuse et audiovisuelle mobile et rapide lors de la locomotion.

Compte tenu des évidences soulignées ci-dessus, l'ampleur des changements qui s'installent avec le vieillissement au niveau des structures périphériques et centrales perturbe inévitablement les mécanismes nerveux de la plasticité audiovisuelle de bas niveau, i.e. au niveau des neurones du CS (Costa et al., 2016c). En outre, chez l'animal âgé, le gain audiovisuel induit par l'activité des neurones du CS ne produit pas d'amélioration notable par rapport à la modalité unisensorielle. L'ampleur de cet effet, laisse sous-entendre qu'au cours du vieillissement l'apport de l'input auditif n'accroît pas la saillance perceptive de l'objet visuel présent dans les environnements audiovisuels complexes lors du déplacement de l'organisme.

Une question se pose donc : s'agit-il d'une plasticité négative ou réduite? À ce titre, il importe de souligner que le traitement efficace des stimuli audiovisuels repose à la fois sur le bon fonctionnement des structures cérébrales et sur la plasticité cérébrale acquise. Celle-ci se manifeste tout au long de la vie, y compris lors du vieillissement afin de permettre l'acquisition de nouvelles habiletés, la formation de nouveaux "souvenir" en réponse à l'apoptose. Chez l'organisme en développement ou chez le jeune adulte, la plasticité visuelle et auditive est particulièrement plus nette que chez l'organisme âgé. Néanmoins, il importe de se rappeler que la grande plasticité des neurones du CS est régie par des mécanismes moléculaires qui traduisent l'expérience visuelle et auditive en facteurs pouvant modifier la physiologie cellulaire qui sous-tend l'organisation des réseaux neuronaux engagés dans la mise en place de la carte auditive directionnelle (Schnupp et al., 1995; Ingham et al., 1998b). Dans cette perspective, puisque chez

l'animal immature (furet) le blocage de l'expression des récepteurs GABA_A exercé par l'effet de la bicuculline, dérègle la carte auditive directionnelle dans les couches profondes du CS (Michler, 1990), la baisse d'inhibition observée chez l'organisme âgé au sein des structures nerveuses centrales pourrait vraisemblablement expliquer la perturbation drastique de l'organisation topographique des champs récepteurs visuels et auditifs. Par conséquent, les cartes multisensorielles des neurones multimodaux risquent alors de ne plus être alignées au sein des couches profondes du CS. En retour, ces neurones ne pourront plus intégrer les informations multisensorielles, et leurs réponses à des stimulations multimodales n'obéiront plus aux règles spatiales, temporelles et à la règle de l'efficacité inverse. Au-delà de ces effets, les champs récepteurs des neurones multisensoriels risquent aussi de ne plus préserver les mêmes propriétés pour les entrées multimodales et unimodales et, par conséquent maintenir la cohérence du monde sensoriel.

Cependant, si c'est la baisse de connexions inter-neurones qui est à l'origine de la disparition de la carte auditive directionnelle au sein du CS lors du vieillissement; il n'en demeure pas moins que, les modifications neuronales régies par les mécanismes Hebbiens, tel la potentialisation à long terme (forme de plasticité prolongée qui sert de substrat aux changements relativement durable des fonctions cérébrales), risque d'altérer la physiologie cellulaire des neurones des couches profondes du CS. L'ampleur de cet effet reflète plutôt une plasticité réduite.

Les processus de vieillissement sont complexes et multifactoriels, mais une meilleure connaissance des mécanismes qui sous-tendent la plasticité audiovisuelle au sein du CS permettra de mieux envisager des stratégies susceptibles de prévenir certains effets du vieillissement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abbott SD, Hughes LF, Bauer CA, Salvi R, Caspary DM (1999) Detection of glutamate decarboxylase isoforms in rat inferior colliculus following acoustic exposure. *Neurosci* 93: 1375-1381.
- Adel BA, Kelly JB (1998) Kainic acid lesions of the superior olivary complex, effects on sound localization by the albino rat. *Behav Neurosci* 112: 432-446.
- Aitkin LM, Dickhaus H, Schult W, Zimmermann M (1978) External nucleus of inferior colliculus: auditory and spinal somatosensory afferents and their interactions. *J Neurophysiol* 41: 837-847.
- Aitkin LM, Martin RL (1987) The representation of stimulus azimuth by high best frequency azimuth-selective neurons in the central nucleus of the inferior colliculus of the cat. *J Neurophysiol* 57: 1185-1200.
- Aitkin LM, Reynolds A (1975) Development of binaural responses in the kitten inferior colliculus. *Neurosci Lett* 1: 315-319.
- Aitkin LM, Tran L, Syka J (1994) The responses of neurons in subdivisions of the inferior colliculus of cat's to tonal, noise and vocal stimuli. *Exp Brain Res* 98: 53-64.
- Alais D, Newell FN, Mamassian P (2010) Multisensory processing in review: from physiology to behaviour. *Seeing and Perceiving* 23 (1): 3-38.
- Allin JT, Banks EM (1972) Functional aspects of ultrasound production by infant albino rats (*Rattus norvegicus*). *Anim Behav* 20 (1): 175-185.
- Babon J, Smith AL, King AJ (Abstract) The developmental expression long of GABAA receptors in the ferret superior colliculus: implications for calibration of the auditory space map. *Br J Audiol* In press.
- Banay-Schwartz M, Lajtha A, Palkovits M (1989a) Changes with aging in the levels of amino acids in rat CNS Structural elements I. Glutamate and related amino acids. *Neurochem Res* 14: 555-562.
- Banay-Schwartz M, Lajtha A, Palkovits M (1989b) Changes with aging in the levels of amino acids in rat CNS Structural elements II. Taurine and small neutral amino acids. *Neurochem Res* 14: 563-570.
- Barsz K, Ison JR, Snell KB, Walton JP (2002). Behavioral and neural measures of auditory temporal acuity in aging humans and mice. *Neurobiol Aging* 23: 565-578.

- Betts LR, Sekuler AB, Bennett PJ (2007) The effects of aging on orientation discrimination. *Vis Res* 13 (14): 1769-1780.
- Bhattacharyya TK, Dayal VS (1985) Age-related cochlear hair cell loss in the chinchilla. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 94: 75-80.
- Binns KE, Grant S, Withington DJ, Keating MJ (1992) A topographic representation of auditory space in the external nucleus of the inferior colliculus of the guinea-pig. *Brain Res* 589: 231-242.
- Blauert J (1983) *Spatial hearing: The standard reference on the psychophysics for three dimensional hearing*. Massachusetts: MIT press.
- Bordi F, LeDoux JE (1994) Response properties of single unit areas of rat auditory thalamus that project to the amygdala. I. Acoustic discharge patterns and frequency receptive fields. *Exp Brain Res* 98: 261-274.
- Boycott BB, Wassle H (1974) The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina. *J Physiol* 240 (2): 397-419.
- Brown CH (1984) Directional hearing in aging rats. *Exp Aging Res* 10: 35-38.
- Bullier J (1998) Architecture fonctionnelle du système visuel. In Boucart M, Hénafi MA & Belin C (Eds.), *La vision : Aspects perceptifs et cognitifs* (pp. 11-41). Marseille: Solal.
- Buser P, Imbert M (1987). *Audition : Neurophysiologie fonctionnelle III*, édition Hermann Paris, 342p.
- Cadusseau J, Roger M (1985) Afferent projections to the superior colliculus in the rat, with special attention to the deep layers. *J Hirnforsch* 26: 667-681.
- Carlile S, Pettigrew AG (1987) Distribution of frequency sensitivity in the superior colliculus of the guinea pig. *Hear Res* 31: 123-136.
- Casagrande VA (1999) The mystery of the visual system K pathway. *J Physiol* 517 (Pt3): 630.
- Caspary DM, Ling L, Turner JG, Hughes LF (2008) Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system. *J Exp Biol* 211 (Pt11): 1781-1791.
- Caspary DM, Milbrandt JC, Helfert RH (1995) Central auditory aging: GABA changes in the inferior colliculus. *Exp Gerontol* 30: 349-360.
- Casseday J, Ehrlich D, Covey E (1994) Neural tuning for sound duration: role of inhibitory mechanisms in the inferior colliculus. *Science* 264: 847-850.

- Celesia GG, Daly RF (1977). Effects of aging on visual evoked responses. *Arch Neurol* 34 (7): 403-407.
- Champoux F, Bacon BA, Lepore F, Guillemot JP (2008) Effects of early binocular enucleation on auditory and somatosensory coding in the superior colliculus of the rat. *Brain Res* 1191: 84-95.
- Chen G-D, Li M, Tanaka C, Bielefeld EC, Hu B-H, Kermany MH, Salvi R, Henderson D (2009) Aging outer hair cells (OHCs) in Fisher 344 rat cochlea: Function and morphology. *Hear Res* 248 : 39-47.
- Connor JR, Diamond MC, Connor JA, Johnson RE (1981) A Golgi study of dendritic morphology in the occipital cortex of socially reared aged rats. *Exp Neurol* 73: 525-533.
- Contestabile MT, Suppressa F, Tonelli G, Giorgi D, Antonnicola G, D'Alaba E (1995) The influence of age on the flash visual evoked potentials. *Acta Ophthalmol Scand* 73 (4): 308-312.
- Coogan TA, Burkhalter A (1993) Hierarchical organization of areas in rat visual cortex. *J Neurosci* 13: 3749-3772.
- Corso JF (1982) Sensory processes and perception in aging. In Viidick A (Ed.), *Lectures on Gerontology* (Vol 1B; pp. 441-479). London: Academic Press.
- Corso JF (1984) Auditory processes and aging: Significant problems for research. *Ear* 10: 171-173.
- Costa M, Lepore F, Guillemot JP (2016a) Spectral and temporal auditory processing in the superior colliculus of aged rats. *Article soumis à la revue de "Neurobiology of Aging"*.
- Costa M, Lepore F, Prévost F, Guillemot JP (2016b) Effects of aging on peripheral and central auditory processing in rats. *Eur J Neurosci* 44 (4): 2084-2094.
- Costa M, Piché M, Lepore F, Guillemot JP (2016c) Age-related audiovisual interactions in the superior colliculus of the rat. *Neurosci* 320: 19-29.
- Crook JM, Kisvarday ZF, Eysel UT (1998) Evidence for a contribution of lateral inhibition to orientation tuning and direction selectivity in cat visual cortex: reversible inactivation of functionally characterized sites combined with neuroanatomical tracing techniques. *Eur J Neurosci* 10: 2056-2075.
- Curcio CA (2001) Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. *Eye* 15: 376-83.
- Diao YC, Wang YK, Xiao YM (1983) Representation of the binocular visual field in the superior colliculus of the albino rat. *Exp Brain Res* 52: 67-72.

- Devaney Ko, Johnson HA (1980) Neuron loss in the aging visual cortex of man. *J Gerontol* 35: 836-41.
- Doron NN, LeDoux JE, Semple MN (2002) Redefining the tonotopic core of rat AC: physiological evidence for posterior field. *J Comp Neurol* 453: 345-360.
- Dreher B, Sefton AJ, Ni SY, Nisbett G (1985) The morphology, number, distribution and central projections of class I retinal ganglion cells in albino and hooded rats. *Brain Behav Evol* 26 (1): 10-48.
- Druga R, Syka J (1984) Projections from auditory structures to the superior colliculus in the rat. *Neurosci Lett* 45: 247-252.
- Dustman RE, Emmerson RY, Shearer DE (1996) Life span changes in electrophysiological measures of inhibition. *Brain Cogn* 30: 109-126.
- Faubert J (2002) Visual perception and aging. *Can J Exp Psychol* 56: 164-176.
- Feldman DE, Knudsen EI (1997) An anatomical basis for visual calibration of the auditory space map in the barn owls's midbrain. *J Neurosci* 17: 6820-6837.
- Felix RA, Portfors CV (2007) Excitatory, inhibitor and facilitator frequency response areas in the inferior colliculus of hearing impaired mice. *Hear Res* 228: 212-229.
- Fitzgibbons PJ (1983) Temporal gap detection in noise as a function of frequency, bandwidth and level. *J Acoust Soc Am* 74: 67-72.
- Fitzgibbons PJ, Wightman FL (1982) Gap detection in normal and hearing-impaired listeners. *J Acoust Soc Am* 72: 761-765.
- Friauf E (1992) Tonotopic order in the adult and developing auditory system of the rat as shown by *c-fos* immunocytochemistry. *Eur J Neurosci* 4: 798-812.
- Frisina RD (2001) Subcortical neural coding mechanisms for auditory temporal processing. *Hear Res* 158:1-27.
- Fukuda Y (1977) A three-group classification of rat retinal ganglion cells: histological and physiological studies. *Brain Res* 119: 327-344.
- Fukuda Y, Iwama K (1978) Visual receptive-field properties of single cells in the rat superior colliculus. *Jpn J Physiol* 28 (3): 385-400.
- Gaese BH, Johnen A (2000) Coding for auditory space in the superior colliculus of the rat. *J Neurosci* 12 : 1739-1752.
- Gandhi NJ, Katnani HA (2011) Motor functions of the superior colliculus. *Annu Rev Neurosci* 34: 205-231.

- Garcia Del Caño G, Gerrikagoitia I, Alonso-Cabria A, Martinez-Millán L (2006) Organization and origin of the connection from the inferior to the superior colliculi in the rat. *J comp Neurol* 499: 716-731.
- Gates GA, Feeney MP, Mills D (2008) Cross-sectional age-changes of hearing in the elderly. *Ear Hear* 29: 865-874.
- Gates GA, Mills JH (2005) Presbycusis. *Lancet* 366: 1111-1120.
- Geissler DB, Ehret G (2002) Time-critical integration of formants for perception of communication calls in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 9021-9025.
- Ghazanfar AA, Neuohoff JG, Logothetis NK (2002) Auditory looming perception in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:15755-15757.
- Ghose D, Maier A, Nidiffer A, Wallace MT (2014) Multisensory response modulation in the superficial layers of the superior colliculus. *J Neurosci* 34: 4332-4344.
- Gibson JJ (1950) *The perception of the visual world*. Boston: Houghton Mifflin.
- Glendenning KK, Brunso-Bechtold JK, Thompson GC, Masterton RB (1981) Ascending auditory afferents to the nuclei of the lateral lemniscus. *J Comp Neurol* 197: 673-703.
- Gonzalez F, Perez R, Acuna C, Alonso JM, Labandeira-Garcia JL (1991) Contrast responses to bright slits of visual cells in the superior colliculus of the albino rat. *Int J Neurosci* 58 (3-4): 255-259.
- Gordan-Salant S, Fitzgibbons PJ (1993) Temporal factors and speech recognition performance in young and elderly listeners. *J Sp Hear Res* 36: 1276-1285.
- Gordon-Salant S, Frisina RD, Popper AN, Fay RR (2010) *The aging auditory system*. Series: Springer Handbook of auditory research, Vol 34. New York: Springer.
- Graybiel AM, (1975) Anatomical organization of retinotectal afferents in the cat: an autoradiographic study. *Brain Res* 96: 1-23.
- Grothe B, Neuweiler G (2000) The function of the medial superior olive in small mammals: temporal receptive fields in auditory analysis. *J Comp Physiol A* 186: 413-23.
- Harman A, Abrahams B, Moore S, Hoskins R (2000) Neuronal density in the human retinal ganglion cell layer from 16-77 years. *Anat Rec* 260 (1): 124-31.
- Harrison JM (1981) Effects of age on acquisition and maintenance of a location discrimination in rats. *Exp Aging Res* 7: 467-476.

- Harrison JM (1983) Effects of age on some behavioural characteristics of novel auditory stimuli in the rat. *Exp Aging Res* 9: 35-39.
- Harrison JM, Feldman ML (1970) Anatomical aspects of the cochlear nucleus and superior olivary complex. *Contrib Sens Physiol* 4: 95-142.
- Harvey AR, Worthington DR (1990) The projections from different visual cortical areas to the rat superior colliculus. *J Comp Neurol* 298: 281-291.
- He NJ, Horwitz AR, Dubno JR, Mills JH (1999) Psychometric functions for gap detection in noise measured from young and aged subjects. *J Acoust Soc Am* 106(2): 966-978.
- Hebb DO (1949) *The organization of behaviour-a neuropsychological theory*. New York: John Wiley.
- Heffner HE, Heffner RS (2006) Behavioral audiograms of mammals. Toledo (OH): University of Toledo Department of Psychology; 2004. Disponible à l'adresse électronique suivante: <http://psychology.utoledo.edu/default.asp?id=50>.
- Heffner HE, Heffner RS (2007a) [Evolution of mammalian hearing](#). 153rd meeting of the Acoustical Society of America, Juin 4-8.
- Heffner HE, Heffner RS (2007b). Hearing ranges of laboratory animals. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 46 (1): 20-22.
- Heffner HE, Heffner RS, Contos C, Ott T (1994) Audiogram of the hooded Norway rat. *Hear Res* 73: 244-247.
- Heffner HE, Masterton B (1980) Hearing in glires: domestic rabbit, cotton rat, feral house mouse, and kangaroo rat. *J Acoust Soc Am* 68: 1584-1599.
- Heffner RS, Heffner HE (1992) Visual factors in sound localization in mammals. *J Comp Neurol* 317: 219-232.
- Heffner RS, Koay G, Heffner HE (2001) Audiograms of five species of rodents: implications for the evolution of hearing and the encoding of pitch. *Hear Res* 157: 138-152.
- Helms MC, Ozen G, Hall WC (2004) Organization of the intermediate gray layer of the superior colliculus. I. Intrinsic vertical connections. *J Neurophysiol* 91: 1706-1715.
- Herman GE, Warren LR, Wagener JW (1977) Auditory lateralization: age differences in sensitivity to dichotic time and amplitude cues. *J Gerontol* 32: 187-191.

- Hernandez O, Espinosa N, Perez-Gonzalez D, Malmierca MS (2005) The inferior colliculus of the rat: a quantitative analysis of monaural frequency response areas. *J Neurosci* 132: 203-217.
- Hirsch JA, Chan JC, Yin TC (1985) Responses of neurons in the cat's superior colliculus to acoustic stimuli. I. Monaural and binaural response properties. *J Neurophysiol* 53: 726-745.
- Horikawa J, Ito S, Hosokawa Y, Homma T, Murata K (1988) Tonotopic representation in the rat auditory cortex. *Proc Jpn Acad Ser B* 64: 260-263.
- Hua T, Li X, He L, Zhou Y, Wang Y, Leventhal AG (2006) Functional degradation of visual cortical cells in old cats. *Neurobiol Aging* 27: 155-162.
- Huang CM (1980) A comparative study of the brainstem auditory response in mammals. *Brain Res* 184: 215-219.
- Huerta MF, Harting JK (1984) Connectional organization of the superior colliculus. *Trends in Neurosciences*. 7: 286-289.
- Hwang JH, Li CW, Wu CW, Chen JH, Liu TC (2007) Aging effects on the activation of the auditory cortex during binaural speech listening in white noise : An fMRI study. *Audiol Neurotol* 12: 285-294.
- Ingham NJ, Thornton SK, Withington DJ (1998a) Age-related changes in auditory spatial properties of the guinea pig superior colliculus. *Brain Res* 788 : 60-68.
- Ingham NJ, Thornton SK, McCrossan D, Withington DJ (1998b) Neurotransmitter involvement in development and maintenance of the auditory space map in the guinea pig superior colliculus. *J Neurophysiol* 80: 2941-2953.
- Irvine DR, Rajan R, McDermott HJ (2000) Injury-induced reorganization in adult auditory cortex and its perceptual consequences. *Hear Res* 147: 188-199.
- Irvine DRF, Park VN, Mattingley JB (1995) Responses of neurons in the inferior colliculus of the rat to interaural time and intensity differences in transient stimuli: implications for latency hypothesis. *Hear Res* 85: 127-141.
- Isa T, Hall WC (2009) Exploring the superior colliculus in vitro. *J Neurophysiol* 102: 2581-2593.
- Ison JR, Agrawal P, Vaughn WJ (1998) Changes in temporal acuity with age and with hearing impairment in the mouse: A study of acoustic startle reflex and its inhibition by brief decrements in the noise level. *J Acoust Soc Am* 104: 1696-1704.
- Ison JR, Bowen GP, Barlow JA, Taylor M, Walton JP (1993) Diminished response to acoustic transients in aged rodents. *J Acoust Soc Am* 93: 2409.

- Jerger J (1973) Audiological findings in aging. *Adv Otorhinolaryngol* 20: 115-124.
- Joris PX, Smith PH, Yin TCT (1998) Coincidence detection in the auditory system: 50 years after Jeffress. *Neuron* 21: 1235-1238.
- Kadunce DC, Vaughan JW, Wallace MT, Benedek G, Stein BE (1997) Mechanisms of within- and cross-modality suppression in the superior colliculus. *J Neurophysiol* 78: 2834-2847.
- Kadunce DC, Vaughan JW, Wallace MT, Stein BE (2001) The influence of visual and auditory receptive field organisation on multisensory integration in the superior colliculus. *Exp Brain Res* 139: 303-310.
- Kanaseki T, Sprague JM (1974) Anatomical organization of pretectal nuclei and tectal laminae in the cat. *J Comp Neurol* 158: 319-337.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (2000) Principles of neural science, éditions Mc Graw-Hill, 4^{ème} édition, 1414 p.
- Kandler K, Gillespie DC (2005) Developmental refinement of inhibitory sound-localization circuits. *TINS* 28: 290-296.
- Keithley EM, Feldman ML (1982) Hair cell counts in an age-graded series of rat cochleas. *Hear Res* 8: 249-262.
- Kelly JB, Buckthought AD, Kidd SA (1998) Monaural and binaural response properties of single neurons in the rat's dorsal nucleus of the lateral lemniscus. *Hear Res* 122: 25-40.
- Kelly JB, Masterton B (1977) Auditory sensitivity of the albino rat. *J Comp Physiol Psychol* 91 (4): 930-936.
- Kelly JB, Sally SL (1988) Organization of AC in the albino rat, binaural response properties. *J Neurophysiol* 59: 1756-1769.
- Kim JN, Mulligan K, Sherk H (1997) Simulated optic flow and extrastriate cortex. I. Optic flow versus texture. *J Neurophysiol* 77: 554-561.
- Kim SH, Frisina DR, Frisina RD (2002) Effects of age on contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions in human listeners with normal hearing. *Audiol Neuro-Otol* 7: 348-357.
- Kimura A, Donishi T, Okamoto K, Tamai Y (2004) Efferent connections of posterodorsal auditory area in the rat cortex: Implications for auditory spatial processing. *Neurosci* 128: 399-419.
- King A J (1999) Sensory experience and the formation of a computational map of auditory space in the brain. *Bioessays* 21 (11): 900-911.

- King AJ (2004) The superior colliculus. *Curr Biol* 14 (9): 335-338.
- King AJ, Carlile S (1995) Neural coding for auditory space. In: Gazzaniga MS (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 279-293). Cambridge, MA: MIT Press.
- King AJ, Hutchings ME (1987) Spatial responses properties of acoustically responsive neurons in the superior colliculus of the ferret: a map of auditory space. *J Neurophysiol* 57: 596-652.
- King AJ, Hutchings ME, Moore DR, Blackemore C (1988) Development plasticity in the visual and auditory representations in the mammalian superior colliculus. *Nature* 332: 73-76.
- King AJ, Palmer AR (1983) Cells responsive to free-field auditory stimuli in guinea pig superior colliculus: distribution and responses properties. *J Physiol* 342: 361-381.
- Kline DW, Schieber F (1985) Vision and aging. In: Birren JE & Schaie KW (Eds.), *Handbook of the Psychology of Aging* (pp. 296-331). New York: Van Nostrand Reinhold.
- Kline DW, Scialfa CT (1996) Visual and auditory aging. In: Birren JE & Schaie KW (Eds.), *Handbook of the Psychology of Aging*, fourth edition (pp. 181-203). Academec Press Inc.
- Knudsen EI (1982) Auditory and visual maps of space in the optic tectum of the owl. *J Neurosci* 2: 1177-1194.
- Knudsen EI (1985) Experience alters the spatial tuning of auditory units in the optic tectum during a sensitive period in the barn owl. *J Neurosci* 5: 3094-3109.
- Knudsen EI, Brainard MS (1991) Visual instruction of the neural map of auditory space in the developing optic tectum. *Science* 253 (5015): 85-87.
- Knudsen EI, Konishi M (1978) A neural map of auditory space in the owl. *Science* 200: 795-797.
- Kujawa SG, Liberman MC (2015) Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: primary neural degeneration in acquired sensorineural loss. *Hear Res* 330 (Pt B): 191-199.
- Kulesza RJ Jr, Spirou GA, Berrebi AS (2003). Physiological response properties of neurons in the superior paraolivary nucleus of the rat. *J Neurophysiol* 89 (4): 2299-312.
- Langner G (1992) Periodicity coding in the auditory system. *Hear Res* 60: 115-142.

- Langrová J, Kuba M, Kremláček J, Kubová Z, Vit F (2006) Motiononset VEPs reflect long maturation and early aging of visual motion-processing system. *Vis Res* 46: 536-544.
- Lee CC, Imaizumi K, Schreiner CE, Winer JA (2004) Concurrent tonotopic processing streams in auditory cortex. *Cereb Cortex* 14: 441-451.
- Lee FS, Matthews LJ, Dubno JR, Mills JH (2005) Longitudinal study of pure-tone thresholds in older persons. *Ear Hear* 26: 1-11.
- Leong UC, Barsz K, Allen PD, Walton JP (2009) Neural correlates of age-related declines in frequency selectivity in the auditory midbrain. *Neurobiol Aging* 32 (1): 168-178.
- Leventhal AG, Wang Y, Pu M, Zhou Y, Ma Y (2003) GABA and its agonists improved visual cortical function in senescent monkeys. *Science* 300: 812-815.
- Liberman MC (2015) Hidden hearing loss. *Sci Am* 313: 48-53.
- Lightfoot GR (1992) ABR screening for acoustic neuromata: the role of rate-induced latency shift measurements. *Brit J Audiol* 26: 217-227.
- Linden R, Perry VH (1983) Massive retinotectal projection in rats. *Brain Res* 272: 145-149.
- Liu XZ, Yan D (2007) Ageing and hearing loss. *J Pathol* 211: 188-197.
- Lutman ME, Gatehouse S, Worthington AG (1991) Frequency resolution as a function of hearing threshold level and age. *J Acoust Soc Am* 89: 320-328.
- Malmierca MS (2003) The structure and physiology of the rat auditory system: an overview. *Int Rev Neurobiol* 56: 147-211.
- Malmierca MS, Leergard TB, Bajo VM, Bjaalie JG (1998) Anatomic evidence of a 3-D mosaic pattern of tonotopic organization in the ventral complex of the lateral lemniscus in cat. *J Neurosci* 19: 10603-10618.
- Markus Z, Berenyi A, Paroczy Z, Wypych M, Waleszczyk WJ, Benedek J, Nagy A (2009) Spatial and temporal visual properties of the neurons in the intermediate layers of the superior colliculus. *Neurosci Lett* 454: 76-80.
- Martin A, Vachon-Presseau E, Pageau C, Lepore F, Guillemot JP (2010) Coding sound direction in noisy environment in the superior colliculus of the rat. *Neurosci Lett* 470: 28-32.
- Martin PR, Sefton AJ, Dreher B (1983) The retinal location and fate of ganglion cells which project to the ipsilateral superior colliculus in neonatal albino and hooded rats. *Neurosci Lett* 41: 219-226.

- Mast TE, Chung DY (1973) Binaural interactions in the superior colliculus of the chinchilla. *Brain Res* 62: 227-230.
- May PJ (2006) The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. *Prog Brain Res* 151: 321-378.
- McHaffie JG, Kao CQ, Stein BE (1989) Nociceptive neurons in rat superior colliculus: response properties, topography, and functional implications. *J Neurophysiol* 62: 510-25.
- Mendelson JR, Ricketts C (2001) Age-related temporal processing speed deterioration in auditory cortex. *Hear Res* 158 (1–2): 84-94.
- Mendelson JR, Wells EF (2002) Age-related changes in the visual cortex. *Vis Res* 42: 695-703.
- Meredith MA, Allman BL (2012) Early hearing-impairment results in crossmodal reorganization of ferret core auditory cortex. *Neural Plast* 1-13.
- Meredith MA, Clemo HR (1989) Auditory cortical projection from the anterior ectosylvian sulcus (Field AES) to the superior colliculus in the cat: an anatomical and electrophysiological study. *J Comp Neurol* 289: 687-707.
- Meredith MA, Nemitz JW, Stein BE (1987) Determinants of multisensory integration in superior colliculus neurons. I. Temporal factors. *J Neurosci* 7 (10): 3215-3229.
- Meredith MA, Stein BE (1983) Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science* 221: 389-391.
- Meredith MA, Stein BE (1985) Descending efferents from superior colliculus relay integrated multisensory information. *Science* 227: 657-659.
- Meredith MA, Stein BE (1986a) Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J Neurophysiol* 56(3): 640-662.
- Meredith MA, Stein BE (1986b) Spatial factors determine the activity of multisensory neurons in cat superior colliculus. *Brain Res* 365(2): 350-354.
- Meredith MA, Stein BE (1996) Spatial determinants of multisensory integration in cat superior colliculus neurons. *J Neurophysiol* 75: 1843–1857.
- Merzenich M, Reid M (1974) Representation of the cochlea within the inferior colliculus of the cat. *Brain Res* 77: 397-415.
- Michler, A (1990) Involvement of GABA receptors in the regulation of neurite growth in cultured embryonic chick tectum. *Int J Dev Neurosci* 8: 463-472.

- Middlebrooks JC, Knudsen EI (1984) A neural code for auditory space in the cat's superior colliculus. *J Neurosci* 4: 2621-2634.
- Middlebrooks JC, Xu L, Furukawa S, Macpherson EA (2002) Cortical neurons that localize sounds. *Neuroscientist* 8 (1): 73-83.
- Mills AW (1960) Lateralization of high frequency tones. *J Acoust Soc Am* 32: 132-134.
- Milner AD, Taylor MJ (1990) Auditory orienting and detection in rats following lesions of the superior colliculus. *Behav Brain Res* 37: 293-296.
- Mize RR (1988) Immunocytochemical localization of gammaaminobutyric acid (GABA) in the cat superior colliculus. *J Comp Neurol* 276:169-187.
- Moller AR (1983) On the origin of the compound action potentials (N1, N2) of the cochlea of the rat. *Exp Neurol* 80: 633-644.
- Mozolic JL, Hugenschmidt CE, Peiffer AM, et al (2012) Multisensory Integration and Aging. In: Murray MM, Wallace MT (Eds), *The Neural Bases of Multisensory Processes* (Chapter 20). Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.
- Nadol JB (1989) Anatomy and pathology of presbycusis, the aging ear: Current concepts of the etiology, pathophysiology, diagnosis, and rehabilitation of presbycusis. *The Aging Ear*. St. Louis, Washington University School of medicine, 1-7.
- Narayan R, Ergun A, Sen K (2005) *J Neurophysiol* 94: 2970-2975.
- Ni SY K, Dreher B (1981) Morphology of the rat retinal ganglion cells projecting to the thalamus and midbrain. *Proceedings of the Australian Physiological and Pharmacological Society* 12: 97p.
- Niemi-Jukola UJ, Westby GW (2000) Cerebellar output exerts spatially organized influence on neural responses in the rat superior colliculus. *Neurosci* 97: 565-573.
- Nozawa I, Imamura S, Fujimori I, Hashimoto K, Shimomura S, Hisamatsu K, Murakami Y (1996) Age-related alterations in the auditory brainstem responses and the compound action potentials in guinea pigs. *Laryngoscope* 106 (8): 1034-1039.
- Nuding SC, Chen GD, Sinex DG (1999) Monaural response properties of single neurons in the chinchilla inferior colliculus. *Hear Res.* 131: 89-106.
- Olshansky SJ, Carnes BA, Cassell CK (1993) The aging of the human species. *Sci Am* 268 (4): 46-52.

- Owsley C, Sekuler R, Boldt C (1981) Aging and low-contrast vision: face perception. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21:362-365.
- Palmer AR, King AJ (1982) The representation of auditory space in the mammalian superior colliculus. *Nature* 299: 248-249.
- Palombi PS, Caspary DM (1996a) Physiology of the aged Fisher 344 rat inferior colliculus: responses to contralateral monaural stimuli. *J Neurophysiol* 76: 3114-3125.
- Palombi PS, Caspary DM (1996b) Responses of young and aged Fisher 344 rat inferior colliculus neurons to binaural tonal stimuli. *Hear Res* 100: 59-67.
- Palombi PS, Caspary DM (1996c) Physiology of the young adult Fisher 344 rat inferior colliculus: responses to contralateral monaural stimuli. *Hear Res* 100: 41-58.
- Parham K (1997) Distortion product otoacoustic emissions in the C57BL/6J mouse model of age-related hearing loss. *Hear Res* 112: 216-234.
- Parham K, Sun XM, Kim DO (1999) Distortion product otoacoustic emissions in the CBA/J mouse model of presbycusis. *Hear Res* 134: 29-38.
- Park TJ, Pollak GD (1993a) GABA shapes sensitivity to interaural intensity disparities in the mustache bat's inferior colliculus: implications for encoding sound location. *J Neurosci* 13: 2050-2067.
- Park TJ, Pollak GD (1993b) GABA shapes a topographic organization of response latency in the mustache bat's inferior colliculus: implications for encoding sound location. *J Neurosci* 13: 5172-5187.
- Patterson R, Nimmo-Smith I, Weber D, Milroy R (1982) The deterioration of hearing with age: frequency selectivity, the critical ratio, the audiogram, and speech threshold. *J Acoust Soc Am* 72: 1788-1803.
- Pecka M, Brand A, Behrend O, Grothe B (2008) Interaural time difference processing in the mammalian medial superior olive: the role of glycinergic inhibition. *J Neurosci* 28: 6914-6925.
- Perry VH (1979) The ganglion cell layer of the retina of the rat: a Golgi study. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 204 (1156): 363-375.
- Peters A (2002) The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. *J Neurocytol* 31: 581-593.
- Peters A, Moss MB, Sethares C (2000) Effects of aging on myelinated nerve fibers in monkey primary visual cortex. *J Comp Neurol* 419: 364-376.

- Polak M, Eshraghi AA, Nehme O, Ahsan S, Guzman J, Delgado RE, He J, Telischi FF, Balkany TJ, Van De Water TR (2004) Evaluation of hearing and auditory nerve function by comparing ABR, DPOAE and eABR tests into a single recording session. *J Neurosci Meth* 134: 141-149.
- Polley DB, Read HL, Storace DA, Merzenich M (2007). Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in albino rat. *J Neurophysiol* 97: 3621-3638.
- Populin LC, Tollin DJ, Yin TCT (2004) Effect of eye position on saccades and neuronal responses to acoustic stimuli in the superior colliculus of the behaving cat. *J Neurophysiol* 92 (4): 2151-2167.
- Prévost F, Lepore F, Guillemot JP (2007) Spatio-temporal receptive field properties of cells in the rat superior colliculus. *Brain Res* 1142: 80-91.
- Puel JL (1995) Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol* 47 : 449-476.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM (2005) *Neurosciences*. Édition De Boek Université, 3ème édition, 773p.
- Rees A (1996) Aligning maps of visual and auditory space. *Sensory maps. Curr Biol* 6 (8): 955-958.
- Romand R, Ehret G (1984) Development of sound production in normal, isolated, and deafened kittens during the first postnatal months. *Dev Psychobiol* 17: 629-649.
- Rose J, Greenwood D, Golberg J, Hind J (1963) Some discharge characteristics of single neurons in the inferior colliculus of the cat, I: tonotopical organisation, relation of spike-counts to tone intensity, and firing patterns of single elements. *J Neurophysiol* 294-320.
- Rosier AM, Arckens L, Demeulemeester H, Orban GA, Eysel UT, Wu YJ, Vandesande F (1995) Effect of sensory deafferentation on immunoreactivity of GABAergic cells and on GABA receptors in the adult cat visual cortex. *J Comp Neurol* 359(3): 476-89.
- Roucoux A, Crommelinck M, Guitton D (1981) The role of the superior colliculus in the generation of gaze shift. In: Fuchs AF & Becker W (Eds.), *Progress in Oculomotor Research* (pp.129-135). New York: Elsevier-North Holland Publishing Co.
- Salinas-Navarro M, Mayor-Torroglosa S, Jiménez-Lopez M, Avilés-Trigueros M, Holmes TM, Lund RD, Villegas-Pérez MP, Vidal-Sanz M (2009) A computerized analysis of the entire retinal ganglion cell population and its spatial distribution in adult rats. *Vis Res* 49: 115-126.

- Samorajski T (1977) Central neurotransmitter substances and aging: a review. *J Am Geriatr Soc* 25 (8): 337-348.
- Sato H, Katsuyama N, Tamura H, Hata Y, Tsumoto T (1996) Mechanisms underlying orientation selectivity of neurons in the primary visual cortex of the macaque. *J Physiol* 494 (Pt 3): 757-771.
- Sauvé Y, Girman SV, Wang S, Keegan DJ, Lund RD (2002) Preservation of visual responsiveness in the superior colliculus of RCS rats after retinal pigment epithelium cell transplantation. *Neurosci* 114: 389-401.
- Schmolesky MT, Wang Y, Pu M, Leventhal AG (2000) Degradation of stimulus selectivity of visual cortical cells in senescent rhesus monkeys. *Nat Neurosci* 3: 384-390.
- Schneider EL, Rowe JW, Johnson TE, Holbrook NJ, Morrison JH (Eds) (1996) *Handbook of the biology of aging*. New York: Academic Press.
- Schneider G E (1967) Contrasting visuomotor functions of tectum and cortex in the golden hamster. *Psychol Forsch*.31: 52-62.
- Schnupp JWH, King AJ, 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.
- Schnupp JWH, King AJ, Smith AL, Thompson ID (1995) NMDA-Receptor Antagonists Disrupt the Formation of the Auditory Space Map in the Mammalian Superior Colliculus. *J Neurosci* 15: 1516-1531.
- Schuknecht HF (1974) Presbycusis. In: *Pathology of the Ear*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Scialfa CT, Guzy LT, Leibowitz HW, Garvey PM, Tyrell RA (1991) Age differences in estimating vehicle velocity. *Psychol Aging* 6: 60-66.
- Seagraves MA, Goldberg ME (1987) Functional properties of corticotectal neurons in the monkey's frontal eye field. *J Neurophysiol* 58: 1387-1419.
- Sefton J, Dreher B (1985) Visual system. In Paxinos G (ed.), *The rat nervous system*. (pp. 1082-1202). San Diego: Academic Press Inc.
- Sergeyenko Y, Lall K, Liberman MC, Kujawa SG (2013) Age-related cochlear synaptopathy: an early-onset contributor to auditory functional decline. *J Neurosci* 33: 13686-13694.
- Sha SH, Kanicki A, Dootz G, Talaska AE, Halsey K, Dolan D, Altschuler R, Schacht J (2008) Age-related auditory pathology in the CBA/J mouse. *Hear Res* 243: 87-94.

- Shaddock-Palombi P, Backoff PM, Caspary DM (2001) Responses of young and aged rat inferior colliculus neurons to sinusoidally amplitude modulated stimuli. *Hear Res* 153: 174-180.
- Sherk H, Mulligan K, Kim JN (1997) Neural responses in extra striate cortex to object in optic flow fields. *Vis Neurosci* 14: 879-895.
- Shi CJ, Cassel MD (1997) Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J Comp Neurol* 382: 153-175.
- Siminoff R, Schwassmann HO, Krüger L (1966) An electrophysiological study of the visual projection to the superior colliculus of the rat. *J Comp Neurol* 127: 435-444.
- Singh G, Pichora-Fuller K, Schneider BA (2008) The effect of age on auditory spatial attention in conditions of real and simulated spatial separation. *J Acoust Soc Am* 124: 1294-1305.
- Skaliora I, Doubell TP, Holmes NP, Nodal FR, King AJ (2004) Functional topography of converging visual and auditory inputs to neurons in the rat superior colliculus. *J Neurophysiol* 92: 2933-2946.
- Snell K, Ison J, Frisina D (1994) The effects of signal frequency and absolute bandwidth on gap detection in noise. *J Acoust Soc Am* 96: 1458-1464.
- Snell KB (1997) Age-related changes in temporal gap detection. *J Acoust Soc Am* 101: 2214-2220.
- Sommer I, Lingenhohl K, Friauf E (1993) Principal cells of the rat medial nucleus of the trapezoid body: an intracellular in vivo study of their physiology and morphology. *Exp Brain Res* 95: 223-39.
- Spear PD (1993) Neural bases of visual deficits during aging. *Vis Res* 33: 2589-2609.
- Spongr VP, Flood DG, Frisina RD, Salvi RJ (1997) Quantitative measures of hair cell loss in CBA and C57BL/6 mice throughout their life spans. *J Acoust Soc Am* 101: 3546-3553.
- Stein BE (1981) Organization of the rodent superior colliculus: some comparisons with other mammals. *Behav Brain Res* 3: 175-188.
- Stein BE (1998) Neural mechanisms for synthesizing sensory information and producing adaptive behaviors. *Exp Brain Res* 123:124-135.
- Stein BE, Clamman HP (1981) Control of pinnae movements and sensorimotor register in cat superior colliculus. *Brain Behav Evol* 19: 180-192.

- Stein BE, Meredith MA (1993) *The merging of the senses*. Cambridge, MA, USA: MIT Press.
- Stein BE, Spencer RF, Edwards SB (1983) Corticotectal and corticothalamic efferent projections of SIV somatosensory cortex in cat. *J Neurophysiol* 50: 896-909.
- Stein BE, Stanford TR (2008) Multisensory interaction: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat Rev Neurosci* 9: 255-266.
- Stein BE, Stanford TR, Rowland BA (2014) Development of multisensory integration from the perspective of the individual neuron. *Nat Rev Neurosci* 15 (8): 520-535.
- Stein BE, Wallace MT (1996) Comparisons of cross-modality integration in midbrain and cortex. *Prog Brain Res* 112: 289-299.
- Stone J. (1983a) The visual streak. In Stone J (Ed.), *Parallel processing in the visual system* (pp. 322). New York: Plenum Press.
- Stone J (1983c) Classification of retinal ganglion cells. In Stone J (Ed.), *Parallel processing in the visual system* (pp. 98-106). New York: Plenum Press.
- Stone J, Fukuda Y (1974) Properties of cat retinal ganglion cells: a comparison of W cells with X- and Y-cells. *J Neurophysiol* 37: 722-748.
- Stover L, Norton SJ (1993) The effects of aging on otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 94: 2670-2681.
- Strouse A, Ashmead DH, Ohde RN, Grantham DW (1998) Temporal processing in the aging auditory system. *J Acoust Soc Am* 104: 2385-2399.
- Šuta D, Rybalko N, Pelanova J, Popelar J, Syka J (2011). Age-related changes in auditory temporal processing in the rat. *Exp Gerontol* 46 (9) 739-746.
- Syka J (2002) Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev* 82: 601-636.
- Syka J (2010) The Fisher 344 rat as a model of presbycusis. *Hearing Res* 264: 70-78.
- Syka J, Popelar J, Kvasnak E, Astl J (2000) Response properties of neurons in the central nucleus and external and dorsal cortices of the inferior colliculus in the guinea pig. *Exp Brain Res* 133: 254-266.
- Szél A, Röhlich P (1992) Two cone types of rat retina detected by anti-visual pigment antibodies. *Exp Eye Res* 55 (1): 47-52.

- Thompson AM, Schofield BR (2000) Afferent projections of the superior olivary complex. *Microsc Res Tech* 51: 330-54.
- Thompson SM, Robertson RT (1987) Organization of subcortical pathways for sensory projections to the limbic cortex. II. Afferent projections to the thalamic lateral dorsal nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 265: 189-202.
- Tran DB, Silverman SE, Zimmermann K, Feldon SE (1998) Age-related deterioration of motion perception and detection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236: 269-273.
- Triplett JW (2014) Molecular guidance of retinotopic map development in the midbrain. *Curr Opin Neurobiol* 24: 7-12.
- Turner JG, Hughes LF, Caspary DM (2005) Effects of aging on receptive fields in rat primary auditory cortex layer V neurons. *J Neurophysiol* 94: 2738-2747.
- Ungerleider LG, Haxby JV (1994) What and where in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 4 (2): 157-165.
- Vachon-Preseau E, Martin A, Lepore F, Guillemot JP (2009) Development of the representation of auditory space in the superior colliculus of the rat. *Eur J Neurosci* 29: 652-660.
- Van Groen T, Wyss JM (1992) Projections from the laterodorsal nucleus of the thalamus to the limbic and visual cortices in the rat. *J Comp Neurol* 324: 427-448.
- vanAdel BA, Kidd SA, Kelly JB (1999) Contribution of the commissure of Probst to binaural evoked responses in the rat's inferior colliculus: interaural time differences. *Hear Res* 130: 115-130.
- Vital-Durand F, Bullier J (1999) Systématisation fonctionnelle des voies optiques. In Risse JF (Ed.), *Exploration de la fonction visuelle. Applications au domaine sensoriel de l'œil normal et en pathologie* (pp. 37-57). Paris: Masson.
- Waleszczyk WJ, Wang C, Benedek G, Burke W, Dreher B (2004) Motion sensitivity in cat's superior colliculus: contribution of different visual processing channels to response properties of collicular neurons. *Acta Neurobiol Exp* 64: 209-228.
- Wallace MT, Meredith MA, Stein BE (1992) Integration of multiple sensory modalities in cat cortex. *Exp Brain Res* 91: 484-488.
- Wallace MT, Wilkinson LK, Stein BE (1996) Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J Neurophysiol* 76: 1246-1266.

- Walton JP, Frisina RD, Ison JR, O'Neill WE (1997) Neural correlates of behavioral gap detection in the inferior colliculus of the young CBA mouse. *J Comp Physiol* 181: 161-176.
- Walton JP, Frisina RD, O'Neill WE (1998) Age-related alteration in processing of temporal sound features in the auditory midbrain of the CBA mouse. *J Neurosci* 18: 2764-2776.
- Walton JP, Simon H, Frisina RD (2002) Age-related alterations in the neural coding of envelope periodicities. *J Neurophysiol* 88 (2): 565-578.
- Wan H, Warburton EC, Kusmieriek P, Aggleton JP, Kowalska DM, Brown MW (2001) Fos imaging reveals differential neuronal activation of areas of rat temporal cortex by novel and familiar sounds. *Eur J Neurosci* 14: 118-124.
- Wang H, Xie X, Li X, Chen B, Zhou Y (2006) Functional degradation of visual cortical cells in aged rats. *Brain Res* 1122: 93-98.
- Wang X, Lu T, Bendor D, Bartlett E (2008) Neural coding of temporal information in auditory thalamus and cortex. *Neurosci* 154: 294-303.
- Weale RA (1975) Senile changes in visual acuity. *Trans Ophthalmol Soc U K* 95: 36-38.
- Wesolek CM, Koay G, Heffner RS, Heffner HE (2010) Laboratory rats (*Rattus norvegicus*) do not use binaural phase differences to localize sound. *Hear Res* 265 (1-2): 54-62.
- Willott JE, Aitkins LM, McFadden SL (1993) Plasticity of auditory cortex associated with sensorineural hearing loss in adult C57BL/6J mice. *J Comp Neurol* 329: 402-411.
- Willott JF (1986) Effects of aging, hearing loss, and anatomical location on thresholds of inferior colliculus neurons in C57B/6 and CBA mice. *J Neurophysiol* 56: 391-408.
- Willott JF (1991). *Aging and the auditory system: anatomy, physiology, and psychophysics*. San Diego: Singular Publishing Group Inc.
- Willott JF, Milbrandt JC, Bross LS, Caspary DM (1997) Glycine immunoreactivity and receptor binding in the cochlear nucleus of C57BL/6J and CBA/CaJ mice: Effects of cochlear impairment and aging. *J Comp Neurol* 385: 405-414.
- Willott JF, Parham K, Hunter KP (1988) Response properties of inferior colliculus neurons in young and very old CBA/J mice. *Hear Res* 37: 1-14.
- Wise LZ, Irvine RF (1983) Auditory response properties of neurons in deep layers of cat superior colliculus. *J Neurophysiol* 49: 674-685.

- Wise LZ, Irvine RF (1985) Topographic organization of interaural intensity difference sensitivity in deep layers of cat superior colliculus: implications for auditory spatial representation. *J Neurophysiol* 54: 185-211.
- Wisniewski HM, Terry RD (1976) Neuropathology of the aging brain. In: Terry RD & Gershon S (Eds), *Neurobiology of aging* (pp. 265-280). New York: Raven Press.
- Withington-Wray DJ, Binns KE, Dhanjal SS, Brickley SG, Keating MJ (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 DJ, Binns KE, Keating MJ (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.
- Wurtz RH, Albano JE (1980) Visual-motor function of the orimate superior colliculus. *Ann Rev Neurosci* 3: 189-226.
- Zettel ML, Zhu X, O'Neill WE, Frisina RD (2007) Age-related declines in kV 3.1b expression in the mouse auditory brainstem correlate with functional deficits in the medial olivocochlear efferent system. *J Assoc Res Otolaryngol* 8: 280-293.
- Zilles K, Wree A, Dausch ND (1990) Anatomy of the neocortex, neurochemical organization. In *The cerebral Cortex of the Rat* (pp. 114-151). Cambridge, MA: MIT Press.
- Zilles K, Zilles B, Schleider A (1980) A quantitative approach to cytoarchitectonics. VI. The areal pattern of the cortex of the albino rat. *Anat Embryol* 159 : 335-360.

