



论文

巴氯芬注射后大鼠皮层脑电变化与年龄的相关性

付玉^①, 崔俊辉^①, 马原野^②

① 云南大学信息学院电子工程系, 昆明 650091;

② 中国科学院昆明动物研究所灵长类认知实验室, 昆明 650223

E-mail: fuyu@ynu.edu.cn

收稿日期: 2010-07-04; 接受日期: 2011-02-21

云南大学“中青年骨干教师培养计划”、云南大学理(工)校级科研项目(批准号: 2008YB007)、云南省教育厅科学研究基金(批准号: 09Y0034)、云南大学“211 工程”三期建设项目(批准号: 21134018)和国家大学生创新性实验计划项目(批准号: 101067312)资助

摘要 巴氯芬是伽马氨基丁酸 B 型受体的一种选择性激动剂, 在镇痛、药物成瘾等治疗中具有重要的生物学功能. 在动物的老化过程中, 伽马氨基丁酸能所介导的神经传导可能发生了改变. 本文旨在探讨巴氯芬所诱导的皮层脑电活动是否具有年龄上的差异. 在巴氯芬注射(5 mg/kg)前后, 分别采集青年(3~4 月龄)和老年(15~17 月龄)大鼠的皮层脑电图, 分析脑电绝对功率和相对功率在 5 个频段上(δ : 2~4 Hz; θ : 4~8 Hz; α : 8~12 Hz; β : 12~20 Hz; γ : 20~100 Hz)与年龄相关的差异. 结果发现, 在巴氯芬注射前, 老年大鼠 β 频段脑电相对功率显著升高. 在巴氯芬注射后, 两个年龄段大鼠 δ 频段脑电相对功率增加, 但老年大鼠增加较慢. 此外, 青年和老年大鼠所有频段脑电绝对功率未出现统计学差异. 本研究揭示, 巴氯芬诱导的大鼠皮层脑电活动具有年龄上的差异, 提示老化可能影响伽马氨基丁酸 B 型受体介导的神经传导.

关键词
老化
巴氯芬
脑电图
频段
大鼠

伽马氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)是中枢神经系统中一种重要的抑制性神经递质, 主要通过 $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 受体发挥生物学功能. 越来越多的证据显示, GABA 能所介导的神经传导在动物的老化过程中可能发生了改变. 例如, 老年猴大脑产生 GABA 的能力可能下调^[1]; 合成 GABA 所需的谷氨酸脱羧酶的水平在大鼠的老化过程中降低^[2]. 此外, $GABA_A$ 和 $GABA_B$ 受体的亚基或结合位点都发生了与年龄相关的改变^[2-5].

先前研究发现, $GABA_A$ 受体的一种正向变构调质戊巴比妥更大幅度地改变老年大鼠皮层的脑电活动^[6]. 此外, $GABA_A$ 受体激动剂蝇蕈醇对老年大鼠内

侧前庭核神经元的自发放抑制更强^[7]. 然而, 对于 $GABA_B$ 受体, 老化相关脑活动变化的研究并不是很多. 事实上, $GABA_B$ 受体在记忆过程中具有重要的作用^[8], 并且, 在一些老年人常见的疾病中, 如阿尔茨海默氏病, $GABA_B$ 受体的结合也发生改变^[9,10]. 因此, 关注点在于老化对与 $GABA_B$ 受体相关的皮层电位活动是否产生影响?

巴氯芬(baclofen)是 $GABA_B$ 受体的一种选择性激动剂, 在镇痛、运动障碍、肌肉松弛和低体温症等治疗中都具有重要的生物学功能. 有研究报道, 巴氯芬可以以剂量依赖的方式减少对乙醇的摄入^[11]. 此外, 巴氯芬的全身给药能够增加对食物的摄取^[12,13].

脑电图(electroencephalogram, EEG)是群体神经元放大的电位活动。大量证据表明, EEG 能够即时反映药物注射后与年龄相关的脑活动变化^[14-16]。例如, 在青年大鼠上注射阿米三嗪(Amitine)后, 所有频段 EEG 功率增加, 但在老年大鼠上, EEG 功率的增加仅限于低频范围内。并且, 罗巴新(Ranbasine)注射后, 与青年大鼠相比, 老年大鼠 10~20 Hz 频段 EEG 功率显著增加^[15]。

在本研究中, 巴氯芬注射前后, 分别采集青年和老年大鼠的皮层脑电图, 分析它们的绝对功率和相对功率在 5 个频段上年龄相关的变化。本研究将有助于了解 GABA_B 受体所介导的脑电活动在动物的老化过程中是否发生改变。

1 材料与方法

1.1 实验动物

分别采用 6 只青年和老年 SD 大鼠(购自昆明医学院实验动物中心)。青年大鼠为 3~4 月龄, 平均体重为 350 g; 老年大鼠为 15~17 月龄, 平均体重为 540 g。动物饲养在 12 h 明/暗交替的饲养间内, 室内温度为(23±1)℃。动物可以自由取食和饮水, 操作符合动物实验管理条例。

1.2 手术

手术在戊巴比妥钠(40 mg/kg, 腹腔注射; 溶解于 0.9% 生理盐水中, 浓度为 40 mg/mL; 美国 Sigma 公司)麻醉下进行。首先, 沿大鼠头部正中中线剪开头皮, 将颅骨上的肌肉清理干净, 并在颅骨上钻 3 个小孔。在一个小孔内安装一颗不锈钢小螺丝, 微触硬脑膜, 坐标为: 前囟后 3 mm, 左旁开 2.5 mm^[17], 作为记录电极。同样, 以另一颗小螺丝作为参考电极, 其安装位置为: 前囟前 4 mm, 左旁开 2 mm; 另一颗小螺丝作为地线, 其安装位置为: 前囟后 5 mm, 右旁开 2 mm。其次, 安装 2 颗或更多颗小螺丝在头骨上作为加固。最后, 将所有电极连接到一个小型的 3 针插头, 并将小螺丝以及所有暴露的颅骨全部用牙托水泥浇注固定。手术完成后, 立即注射青霉素(5 万单位, 肌肉注射, 黑龙江省哈尔滨制药厂)。手术后, 动物至少恢复一周。

1.3 脑电记录

EEG 记录采用自制设备^[6,18,19], 在一隔音箱中进行(40 cm×25 cm), 以 12 V 小灯照明。大鼠头部电极首先用导线连接到放大器, 再到电脑。导线悬挂在箱顶, 使大鼠可以在箱中自由活动。EEG 信号首先被放大 25000 倍, 之后进行滤波(带通为 0.5~100 Hz; 50 Hz 点阻滤波), 经 AD 板(双相, 1000 Hz)将模拟信号转换成数字信号, 后经电脑即时显示, 并保存。数据采集方式为: 每段数据采集时间为 2 s, 两段数据之间间隔 10 s, 每 20 min 的数据自动存储到一个文件中。这样, 每个文件包含 100 个数据片段, 每片段包含了 2000 个采样点。

实验前, 首先让动物适应记录环境, 然后采集大鼠脑电 40 min, 作为基线。随后, 取出大鼠, 注射巴氯芬(5 mg/kg, 腹腔注射; 溶解于 0.1 mol/L HCl^[20], 5 mg/mL, 中国宁波市天衡制药有限公司)。药物注射后, 采集大鼠脑电 180 min。

1.4 数据分析与统计

如前报道^[6], EEG 信号离线分析, 采用 MATLAB 软件(版本: 6.5)对 EEG 功率进行分析。基于数据采集程序, 即每 20 min 的数据包含 100 个 EEG 片段, 每片段包含 2000 个采样点, 在数据分析时, 选取每片段前 1024 个点。在伪迹删除后, 滤波如下: (1) δ : 2~4 Hz; (2) θ : 4~8 Hz; (3) α : 8~12 Hz; (4) β : 12~20 Hz; (5) γ : 20~100 Hz。EEG 频段绝对功率计算公式为: $P = \sum x^2 / 1024$ 。对于各频段, 每 100 个 EEG 片段的平均绝对功率作为该频段 20 min 的绝对功率。EEG 频段相对功率计算为: 各频段绝对功率占总绝对功率的百分比。同时, 由于动物组内个体差异, 所以也采用归一化功率, 其计算公式为: $(P_1 - P_0) / P_0 \times 100\%$, P_0 指基线功率, P_1 指药物注射后的功率。本实验室先前研究揭示, 归一化功率是一个相对可靠的指标, 特别是在基线不稳的情况下, 能够较好地反映药物的急性作用^[6,18,19]。

数据分析采用 SPSS 软件(版本: 10)。首先, 采用单样本 Kolmogorov-Smirnov 方法进行正态性分布检验。因为所有数据符合正态分布($P > 0.05$), 所以, 组间差异视情况分别采用重复测量方差分析(repeated measure ANOVA)或单因素方差分析(one way ANOVA)。结果以 $\bar{x} \pm SE$ 表示。 $P < 0.05$ 表示差异显著, $P < 0.01$ 表示差异极显著。

2 结果

在巴氯芬注射前, 记录青年和老年大鼠皮层 EEG(图 1). 结果发现, 所有频段 EEG 绝对功率在两个年龄组动物之间没有显著差异(δ , θ , α , β 和 γ 频段分别为: $F(1, 11)=0.039, 0.000, 0.027, 2.403$ 和 2.379 ; $P=0.848, 0.984, 0.873, 0.152$ 和 0.154)(图 2(A)). 然而, 与青年大鼠相比, 老年大鼠 β 频段 EEG 相对功率明显增加($F(1, 11)=26.831, P<0.001$), 其他频段 EEG 相对功率均没有显示出年龄相关的差异(δ , θ , α 和 γ 频段分别为: $F(1, 11)=0.172, 0.847, 0.040$ 和 0.895 ; $P=0.687, 0.379, 0.846$ 和 0.367)(图 3(A)).

整体重复测量方差分析显示, 巴氯芬注射后, 除 γ 频段外($F(9, 90)=1.884, P=0.064$), 其余频段归一化的 EEG 绝对功率均有显著增加(δ , θ , α 和 β 频段分别为: $F(9, 90)=11.167, 6.150, 5.767$ 和 5.994 ; 所有频段: $P<0.001$)(图 2(B)~(F)). 此外, 对于归一化的 EEG 相对功率而言, 在 δ 频段上出现显著增加($F(9, 90) = 6.752, P<0.001$), 在 θ 和 α 频段上出现明显降低(θ 和 α 频段分别为: $F(9, 90)=6.556$ 和 $3.227, P<0.001$ 和 0.01), 在 γ 频段上出现先增后降($F(9, 90)=6.601, P<0.001$), 在 β 频段上没有显示出统计学差异($F(9, 90)=0.973, P=0.468$)(图 3(B)~(F)).

此外, 整体重复测量方差分析显示, 在所有频段上, 归一化的 EEG 绝对功率均没有出现“年龄”和“时间”的明显交互作用(δ , θ , α , β 和 γ 频段分别为: $F(9, 90)=1.214, 0.274, 0.976, 0.973$ 和 1.493 ; $P=0.296, 0.980, 0.465, 0.468$ 和 0.163). 然而, 对于归一化的 EEG 相对

功率而言, 在 δ 和 θ 频段上均有“年龄”和“时间”的显著交互作用(δ 和 θ 频段分别为: ($F(9, 90)=2.207$ 和 $3.824, P<0.05$ 和 0.001). 其中, δ 频段功率在药物注射后 20 min 出现年龄上的差异, 老年大鼠与青年大鼠相比增加较慢, 具有统计学差异($F(1, 11)=6.491, P<0.05$))(图 3(B)). 此外, 与青年大鼠相比, 老年大鼠 θ 频段功率在药物注射后 20 min 有较慢降低的趋势($F(1, 11)=3.769, P=0.081$), 而在 60 和 80 min 时却有较快降低的趋势(60 和 80 min 时分别为: $F(1, 11)=4.214$ 和 $3.623, P=0.067$ 和 0.086)(图 3(C)).

3 讨论

本研究比较了青年和老年大鼠在巴氯芬注射前后皮层 EEG 的变化. 结果发现, 在巴氯芬注射前, 所有频段 EEG 绝对功率在两个年龄组之间没有明显差异, 但 β 频段 EEG 相对功率在老年大鼠显著增加. 在巴氯芬注射后, 除 γ 频段外, 所有频段 EEG 绝对功率增加; 就相对功率而言, 在 θ 和 α 频段上降低, 在 γ 频段上先增后降, 在 δ 频段上增加. 此外, 巴氯芬注射后, 与年龄相关的差异主要体现在 δ 频段 EEG 相对功率上, 它的升高在老年大鼠上明显较慢. 本实验数据揭示, 巴氯芬注射后在青年和老年动物上诱导出差异的皮层电位活动.

本实验发现年龄相关的 EEG 差异主要体现在相对功率上, 而不是在绝对功率上. 事实上, EEG 功率用绝对功率还是用相对功率表示, 这一问题尚存争议. 在一些与发育相关的研究中, 这两者同时采用^[21,22]. 然

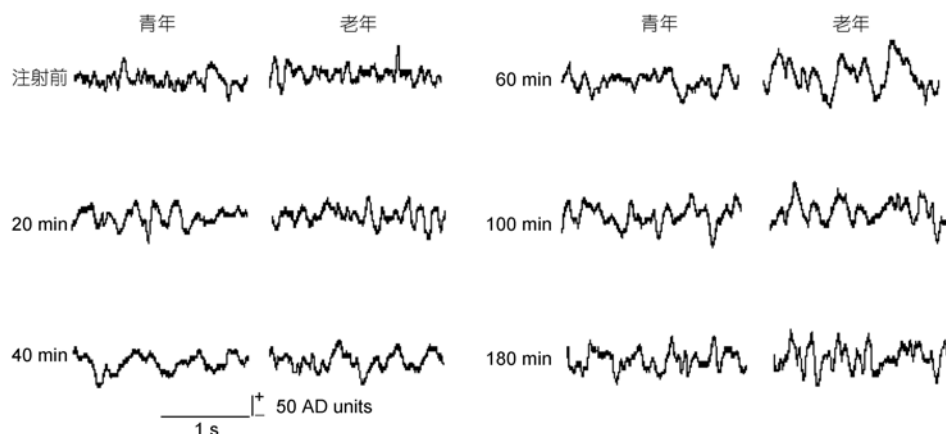


图 1 巴氯芬注射(5 mg/kg, 腹腔注射)对青年和老年大鼠原始 EEG 的影响示例

而,更多的研究倾向于,在发育研究中不适宜使用绝对功率,因为在发育过程中颅骨厚度、颅骨电阻和阻抗有明显的变化^[23].此外,John等人^[24]认为,相对功率比绝对功率具有较好的再测信度.总体而言,本研究结果倾向于支持Clarke等人^[21]的观点,与绝对功率相比,EEG相对功率对年龄相关的脑活动变化更为敏感.然而,因为相对功率的计算依赖于总绝对功率,所以关于这一点,还有待进一步研究.

基线分析的结果显示,老年大鼠 β 频段EEG相对功率有所升高.本实验发现与一些在人身上的研究

报道相一致^[25,26].例如,Knott和Harr^[26]发现, β 频段相对功率随人年龄增加(从18~39岁阶段到64~81岁阶段)而增加.然而,清醒状态下EEG是否具有与年龄相关的差异,对该问题尚存争议.Braida等人^[14]报道说,与青年大鼠(4~6月龄)相比,老年大鼠(27~30月龄) δ 频段相对功率增加, α 和 β 频段相对功率减少.由此推测,上述研究结果的差异可能来源于某些实验变量的不同,如动物年龄等.

巴氯芬诱导的皮层脑电活动在青年和老年大鼠之间具有很大的差异,主要体现在药物注射后20 min,

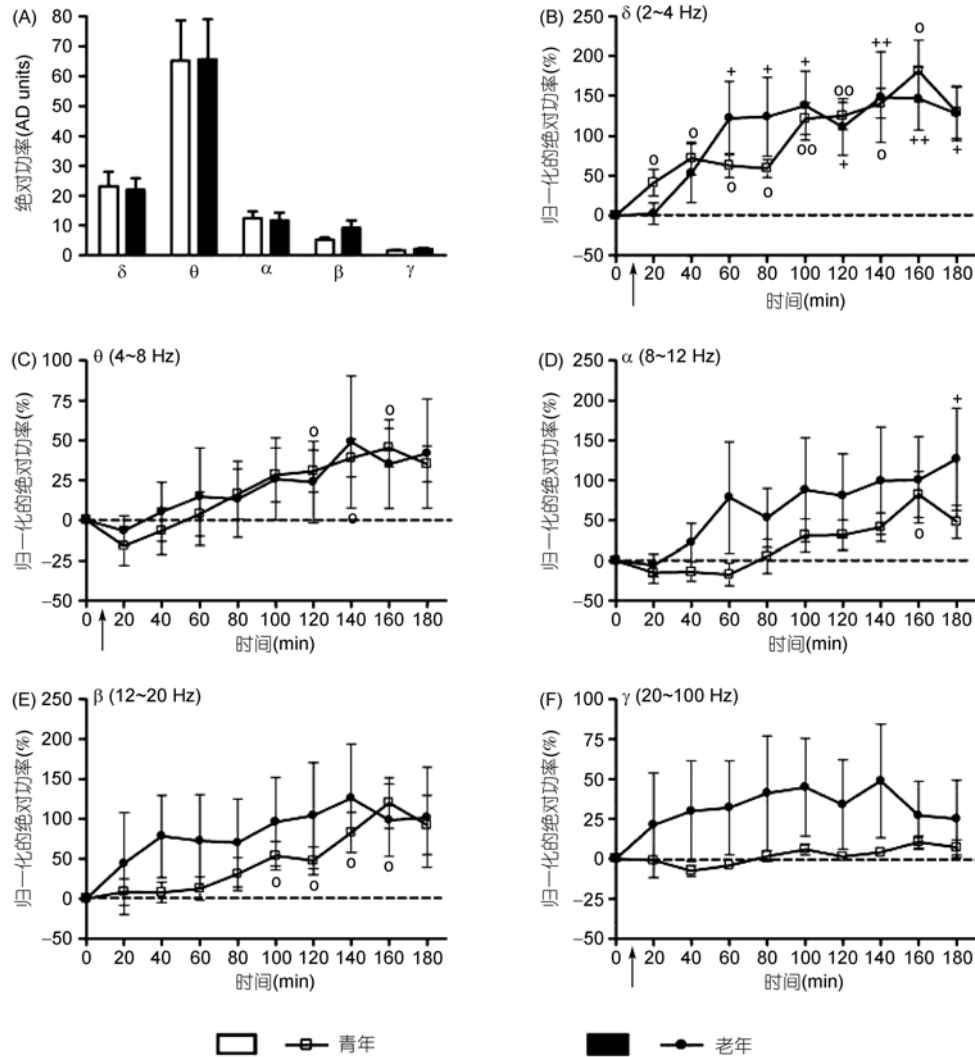


图2 巴氯芬注射前后青年和老年大鼠 EEG 频段(δ : 2~4 Hz; θ : 4~8 Hz; α : 8~12 Hz; β : 12~20 Hz; γ : 20~100 Hz)绝对功率的变化

(A) 巴氯芬注射前的绝对功率; (B)~(F) 巴氯芬注射后归一化的 EEG 绝对功率的变化. 虚线表示基线 EEG, 黑色箭头表示药物注射的时间.
O: $P < 0.05$ 和 o: $P < 0.01$, 示青年组与其基线进行对比; +: $P < 0.05$ 和 ++: $P < 0.01$, 示老年组与其基线进行对比

老年大鼠 δ 频段 EEG 活动与青年大鼠相比较慢增加。 δ 节律与大脑皮层的广泛抑制功能相关^[27]。通常, 在睡眠的最深阶段可以观察到这一慢波, 而在觉醒状态下这一慢波大幅度减少。然而, 近来的研究提示, EEG 频段功能还有待重新定义。例如, δ 节律如果出现在觉醒状态, 它可能是脑部损伤或源于神经损伤、精神疾病等病理状况下的一个指标^[28-30]。基于上述数据推测, 本研究中巴氯芬诱导下年龄相关的 EEG 差异可能提示了与老化相关的某种病理变化。

先前研究显示, 大脑皮层慢波振荡(0.5~4.0 Hz)依赖于丘脑皮层细胞突触诱导超极化^[31]。Steriade 等人^[32]认为, 两类 GABA 能细胞, 网状和局部回路神经元, 潜在影响了皮层丘脑输入的 δ 电位。因此, 作为 GABA_B 受体的一种选择性激动剂, 巴氯芬在老年大鼠上诱导产生与青年大鼠相异的 δ 频段(2~4 Hz) EEG 活动, 这可能是因为 GABA_B 受体所介导的神经传导在动物的老化过程中发生了改变。

关于 GABA_B 受体, 对年龄相关的大脑活动变化

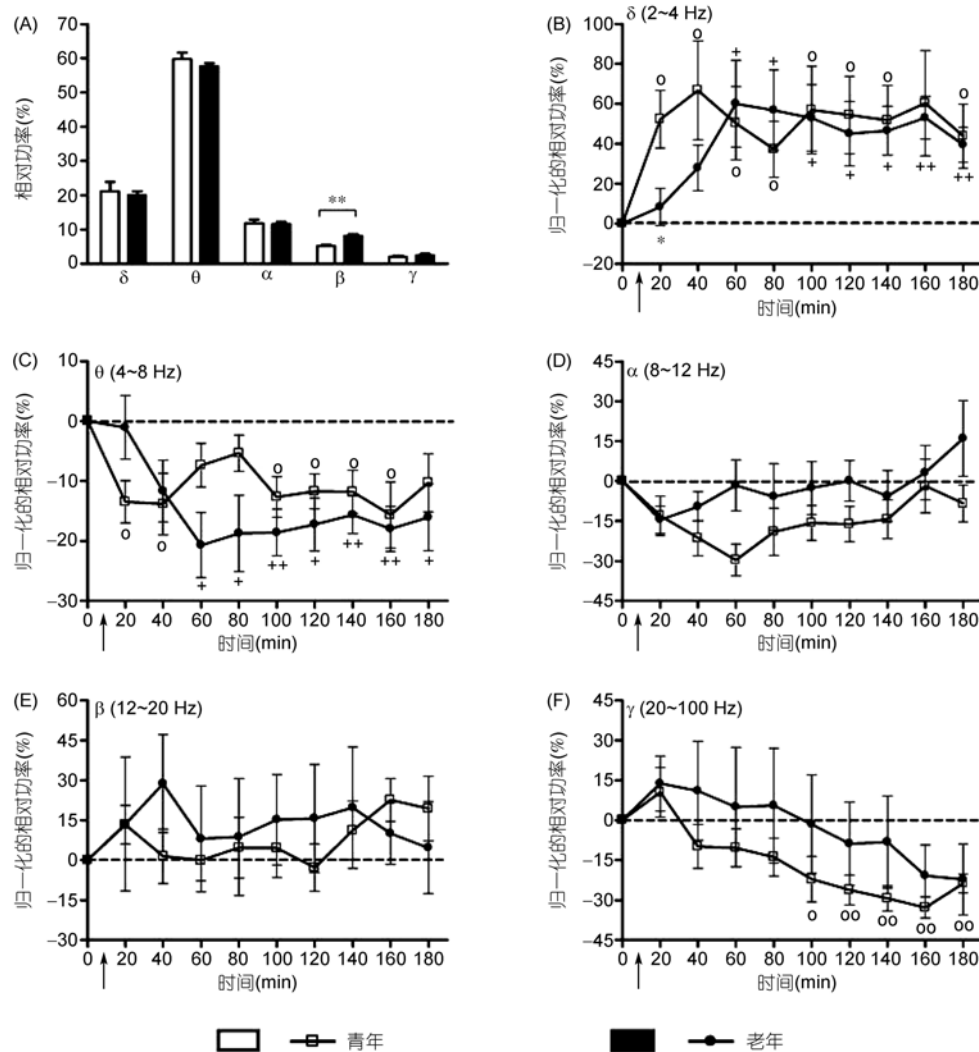


图3 巴氯芬注射前后青年和老年大鼠 EEG 频段相对功率的变化

(A) 巴氯芬注射前的相对功率; (B)~(F) 巴氯芬注射后归一化的 EEG 相对功率的变化。虚线表示基线 EEG; 黑色箭头表示药物注射的时间; o: $P<0.05$ 和 oo: $P<0.01$ 示青年组与其基线进行对比; +: $P<0.05$ 和 ++: $P<0.01$ 示老年组与其基线进行对比; *: $P<0.05$ 示青年组和老年组进行对比

的研究并不是很多. Him 等人^[7]发现, 巴氯芬倾向于更大程度地抑制老年大鼠前庭内侧核脑片的自发放. Billard 等人^[33]发现, GABA_B 介导的 CA1 区锥体细胞突触后抑制的慢成分在老年大鼠的某些品系有所降低. 因此, 巴氯芬诱导的皮层电位活动可能出现与年龄相关的差异.

先前研究发现, 与 3 月龄大鼠相比, 26 月龄大鼠下丘脑一些主要区域的 GABA_B 受体结合明显减少^[5]. 此

外, 对于整个 GABA 能系统而言, 研究已发现大量与年龄相关的变化, 如 GABA 能神经元的丢失^[34]、合成 GABA 所需酶的水平降低^[2]、GABA_A 亚基和亚基结合的改变等^[2,4]. 本研究结果与当前的假说一致, 为 GABA 能所介导的抑制在老化脑中的降低提供了支持.

简言之, 本研究显示, 巴氯芬诱导的皮层脑电活动具有与年龄上的差异. 因此, 老化可能影响了伽马氨基丁酸 B 型受体介导的神经传导.

致谢 感谢中国科学院昆明动物研究所的王建红、曾涛、田绍华、孙华英等对本实验给予的帮助.

参考文献

- 1 Leventhal A G, Wang Y, Pu M, et al. GABA and its agonists improved visual cortical function in senescent monkeys. *Science*, 2003, 300: 812-815
- 2 Gutierrez A, Khan Z U, Morris S J, et al. Age-related decrease of GABA_A receptor subunits and glutamic acid decarboxylase in the rat inferior colliculus. *J Neurosci*, 1994, 14: 7469-7477
- 3 Turgeon S M, Albin R L. GABA_B binding sites in early adult and aging rat brain. *Neurobiol Aging*, 1994, 15: 705-711
- 4 Mhatre M C, Ticku M K. Aging related alterations in GABA_A receptor subunit mRNA levels in Fischer rats. *Brain Res Mol Brain Res*, 1992, 14: 71-78
- 5 Milbrandt J C, Albin R L, Caspary D M. Age-related decrease in GABA_B receptor binding in the Fischer 344 rat inferior colliculus. *Neurobiol Aging*, 1994, 15: 699-703
- 6 Fu Y, Guo L, Zhang J, et al. Differential effects of ageing on the EEG during pentobarbital and ketamine anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 2008, 25: 826-833
- 7 Him A, Johnston A R, Yau J L, et al. Tonic activity and GABA responsiveness of medial vestibular nucleus neurons in aged rats. *Neuroreport*, 2001, 12: 3965-3968
- 8 Brioni J D. Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Develop Res*, 1993, 28: 3-27
- 9 Chu D C, Penney J B, Young A B. Quantitative autoradiography of hippocampal GABA_B and GABA_A receptor changes in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 1987, 82: 246-252
- 10 Chu D C, Penney J B, Young A B. Cortical GABA_B and GABA_A receptors in Alzheimer's disease: a quantitative autoradiographic study. *Neurology*, 1987, 37: 1454-1459
- 11 Colombo G, Agabio R, Carai M A, et al. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I--Preclinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000, 24: 58-66
- 12 Ebenezer I S. The effect of intracerebroventricular administration of baclofen on food intake in rats. *Neuroreport*, 1990, 1: 73-76
- 13 Ebenezer I S, Pringle A K. The effect of systemic administration of baclofen on food intake in rats. *Neuropharmacology*, 1992, 31: 39-42
- 14 Braidia D, Ottonello F, Sala M. Eptastigmine restores the aged rat's normal cortical spectral power pattern. *Pharmacol Res*, 2000, 42: 495-500
- 15 Sebban C, Tesolin B, Coulomb B, et al. Comparative effects of almitrine and raubasine, singly and in combination, on electroen-cephalographic activity in young and old rats. *Exp Gerontol*, 1989, 24: 11-24
- 16 Schultz A, Grouven U, Zander I, et al. Age-related effects in the EEG during propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48: 27-34
- 17 Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego (CA): Academic Press, 2005
- 18 Liu N, Liu Y, Fan Y, et al. EEG activities in the orbitofrontal cortex and dorsolateral prefrontal cortex during the development of morphine dependence, tolerance and withdrawal in rhesus monkeys. *Brain Res*, 2005, 1053: 137-145
- 19 Sun N, Li Y, Tian S, et al. Dynamic changes in orbitofrontal neuronal activity in rats during opiate administration and withdrawal. *Neuroscience*, 2006, 138: 77-82

- 20 Kishitake M, Yamanouchi K. Facilitatory effects of WAY-100635, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, on lordosis in female rats. *Neurosci Lett*, 2004, 371: 147–151
- 21 Clarke A R, Barry R J, McCarthy R, et al. Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112: 815–826
- 22 Gasser T, Verleger R, Bacher P, et al. Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988, 69: 91–99
- 23 Benninger C, Matthis P, Scheffner D. EEG development of healthy boys and girls. Results of a longitudinal study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1984, 57: 1–12
- 24 John E R, Ahn H, Pritchep L, et al. Developmental equations for the electroencephalogram. *Science*, 1980, 210: 1255–1258
- 25 Duffy F H, McAnulty G B, Albert M S. The pattern of age-related differences in electrophysiological activity of healthy males and females. *Neurobiol Aging*, 1993, 14: 73–84
- 26 Knott V J, Harr A. Assessing the topographic EEG changes associated with aging and acute/long-term effects of smoking. *Neuropsychobiology*, 1996, 33: 210–222
- 27 Pfurtscheller G, Stancak A Jr, Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol*, 1996, 24: 39–46
- 28 Babiloni C, Frisoni G, Steriade M, et al. Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117: 1113–1129
- 29 Penolazzi B, Spironelli C, Angrilli A. Delta EEG activity as a marker of dysfunctional linguistic processing in developmental dyslexia. *Psychophysiology*, 2008, 45: 1025–1033
- 30 Spironelli C, Angrilli A. EEG delta band as a marker of brain damage in aphasic patients after recovery of language. *Neuropsychologia*, 2009, 47: 988–994
- 31 Dossi R C, Nunez A, Steriade M. Electrophysiology of a slow (0.5–4 Hz) intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurones *in vivo*. *J Physiol*, 1992, 447: 215–234
- 32 Steriade M, Dossi R C, Nunez A. Network modulation of a slow in-trinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J Neurosci*, 1991, 11: 3200–3217
- 33 Billard J M, Lamour Y, Dutar P. Decreased monosynaptic GABA_B-mediated inhibitory postsynaptic potentials in hippocampal CA1 pyramidal cells in the aged rat: pharmacological characterization and possible mechanisms. *J Neurophysiol*, 1995, 74: 539–546
- 34 Caspary D M, Raza A, Lawhorn Armour B A, et al. Immunocyto-chemical and neurochemical evidence for age-related loss of GABA in the inferior colliculus: implications for neural presbycusis. *J Neurosci*, 1990, 10: 2363–2372