

缩略词表

mPFC	medial prefrontal cortex	中央额前皮质
AC	auditory cortex	听皮层
ACC	anterior cingulate cortex	前扣带回
PL	prelimbic area	边缘前区
IL	infralimbic area	边缘下区
IC	inferior colliculus	下丘
BF	best Frequency	最佳频率
MT	minimum threshold	最低阈值
RF	frequency receptive field	频率感受野
BAZ	best azimuth	最佳方位角度
DS curve	directional sensitivity curve	方向敏感性曲线
AR	azimuth range	角度范围

学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是我在导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确说明并表示谢意。

作者签名： 杨文伟 日期： 2007-6-17

学位论文授权使用声明

本人完全了解华东师范大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或其指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅。有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

学位论文作者签名： 杨文伟

导师签名： 沈德

日期： 2007-6-17

日期： 2007-6-17

中枢神经元听觉信息处理的调制

中文摘要

1. 大鼠 medial prefrontal cortex 对听皮层神经元听反应的调制

实验在 60 只成年 SD 大鼠上进行, 使用常规电生理学方法, 观察了电刺激大鼠 medial prefrontal cortex(mPFC)对听皮层神经元听反应的影响。在 122 个神经元上观察了电刺激 mPFC 对听反应的效应。对其中 93 个神经元作了详细分析发现, 有 73 个神经元的听反应受到易化 (39 个, 41.9%) 或抑制 (34 个, 36.6%)。刺激 mPFC 对听反应的影响存在最佳刺激间隔(best inter-stimulus interval, BI), 大多数神经元(51 个, 69%) 在 10-15ms 之间。结果提示, 大鼠 mPFC 对听皮层神经元的听反应有调制作用, 这种调制可能是通过多级神经元环路实现的。

2. 大鼠 mPFC 对听皮层神经元频率感受野 (Receptive field, RF) 可塑性的调制

(1) 对 RF 可塑性调制的类型

实验在 120 只成年 SD 大鼠上进行, 使用常规电生理学方法, 观察了电刺激大鼠 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性的影响。在 226 个神经元上观察到, 当电刺激 mPFC 时, 有 171 个神经元的 RF 可塑性分别受到易化或者抑制性调制, 其余的 55 (24.3%) 个神经元的 RF 可塑性不受电刺激 mPFC 影响。调制效应分为三种类型, 即易化偏转类型 (80 个神经元, 占 46.8%, 电刺激后偏转时间缩短, 恢复时间延长), 抑制偏转类型 (64 个神经元, 占 37.4%, 电刺激后偏转时间延长, 恢复时间缩短), 和效应不确定型 (27 个神经元, 占 15.8%, 电刺激后偏转时间及恢复时间都延长或都缩短)。结果提示, 大鼠 mPFC 可以对听皮层神经元 RF 可塑性进行调制, 这种调制可能是通过多级神经元环路实现的。

(2) 对 RF 可塑性方向的调制及局限性

电刺激大鼠 mPFC 对听皮层神经元 RF 的转移没有明显的方向偏好, 即既可以向高频端转移, 也可以向低频端转移, 这个结果与我们以前单纯使用纯音刺激诱导 RF 可塑性的方向性结果一致。电刺激大鼠 mPFC 的效应主要表现为 RF 转移时间的缩短或延长, 表现出明显易化或抑制调制。但不能明显改变神经元本身具有的可塑性范围和方向。

(3) mPFC 局部失活对听皮层神经元 RF 可塑性的影响

在 mPFC 刺激位点局部施加普鲁卡因, 分别观察了电刺激 mPFC 对皮层神经元 RF 可塑性的效应。结果发现, 普鲁卡因失活 mPFC 后, 21 个易化型神经元的易化效应和 6 个抑制型神经元的抑制效应取消, 另有 13 个神经元, 普鲁卡因失活 mPFC 不能完全取消电刺激 mPFC 对其 RF 可塑性的调控效应。

在一部分神经元上, 观察了 mPFC 局部失活对神经元自发放电的影响, 发现失活 mPFC, 听皮层神经元的自发放电增强, 提示, 在正常情况下, 大鼠 mPFC 可能就存在对听皮层下行紧张性抑制作用, 普鲁卡因失活 mPFC 使这种抑制作用解除。

3. 昆明小鼠听皮层对下丘神经元方向敏感性的调控

(1) 中脑下丘神经元的听空间反应特性

实验在自由声场的声刺激条件下, 采用常规电生理学方法研究了昆明小鼠中脑下丘神经元 (138 个) 的水平方位听空间反应特性。结果表明, 这些神经元的最佳频率在 10 kHz-25 kHz; 最佳频率沿背腹轴呈拓扑分布, 显示下丘中央核音调组构特征 (tonotopic organization); 神经元的听反应中心的分布相对集中, 多数神经元 (87.7%) 位于听空间水平方向对侧 20-50 度范围内; 其最佳频率与最佳方位角之间有显著相关性, 即随着最佳频率的增加, 神经元水平方向上的最佳方位角呈现增加趋势。结果提示中脑下丘神经元具有明显的方向敏感性。

(2) 电刺激听皮层对下丘神经元听反应的影响

实验在 80 个中脑下丘神经元上, 考察了电刺激听皮层对神经元听反应的影响。当给予听皮层电刺激时, 有 51 个神经元 (63.75%) 听反应放电脉冲数减少, 表现

为抑制效应；24 个神经元（30%）听反应放电脉冲数增加，表现为易化效应。

详细考察了 63 个下丘神经元受电刺激听皮层抑制或易化性影响的调制时程及电刺激强度，74% 以上的神经元的最佳刺激时间间隔 (Best Inter-stimulus interval, BI) 集中在 3-5 ms 之间，75% 以上的神经元的最佳刺激电流强度 (Electric current intensity, EI) 集中在 18-26 μA 之间。

(3) 电刺激听皮层对下丘神经元方位敏感性的影响

在自由声场的声刺激条件下，在 86 个下丘神经元上，考察了电刺激听皮层对其方位敏感性的效应。当给予听皮层电刺激时，对下丘神经元方位敏感性的抑制和易化性影响，可分为两种类型：一种表现为最佳方位角度发生转移，称为 I 类神经元（45 个，52.3%）；另一类为最佳方位角度不变，称为 II 类神经元（41 个，47.7%）。在最佳方位角发生转移的 I 类神经元中，完整记录了 19 个神经元的角度范围 AR 的变化。其中，皮层电刺激后，角度范围 AR 变宽的称为 Ia 类神经元（11 个）；角度范围 AR 变窄的称为 Ib 类神经元（8 个）。在最佳方位角不发生转移的 II 类下丘神经元中，完整记录了 31 个神经元的角度范围 AR 的变化。其中，皮层电刺激后，角度范围 AR 变宽的称为 II a 类神经元（15 个）；角度范围 AR 变窄的称为 II b 类神经元（16 个）。结果提示听皮层对中枢下丘神经元的方向敏感性有调控作用。

关键词：SD 大鼠，昆明小鼠，mPFC (medial prefrontal cortex)，初级听皮层，下丘，听反应，最佳频率 (Best Frequency, BF)，频率感受野 (Frequency Receptive field, RF)，可塑性，方向敏感性 (Directional sensitivity)，最佳方位角度 (Best Azimuth, BAZ)，角度范围 (Azimuth Range, AR)

Modulation of auditory information processing in central neurons

ABSTRACT

1. Modulation of electrical stimulation to medial prefrontal cortex on the acoustically evoked responses of auditory cortical neurons in rats

Conventional electrophysiological technique was used to investigate the modulation of electrical stimulation to medial prefrontal cortex (mPFC) on the acoustically evoked responses of auditory cortical (AC) neurons in 60 rats. Among 122 AC neurons isolated, the influences of mPFC on the acoustically evoked responses of 93 AC neurons were investigated systematically. 20 (21.5%) neurons were not affected, but the acoustically evoked responses of the remaining (73 neurons, 78.5%) were either facilitated (39 neurons, 41.9%) or inhibited (34 neurons, 36.6%). The degree of facilitation and inhibition in the acoustically evoked responses was dependent upon the time intervals between acoustic and electrical stimuli. The best intervals of facilitation and inhibition were between 5 and 30 ms (mostly 10 and 15 ms). Our findings suggested that the mPFC may affect the activity of AC neurons through different multi-synaptic pathways.

2. Modulation of electrical stimulation to mPFC on frequency RF plasticity of AC neurons in rats

(1) Modulative Type of frequency RF plasticity of AC neurons by ES-mPFC

Using conventional electrophysiological technique, we investigated the modulation of electrical stimulating of mPFC (ES-mPFC) on frequency RF plasticity of 226 AC neurons in rats. When mPFC was electrically stimulated, the RF plasticity of 55 (24.3%) neurons were not affected, but RF plasticity of the remaining (171 neurons, 75.7%) were either inhibited (64 neurons, 37.4%) or facilitated (80 neurons, 46.8%). The modulation on RF plasticity has three types: the inhibitory type, the facilitatory type and the uncertain effect

type (27 neurons, 15.8%). The inhibitory type of mPFC modulation lengthened RF shifting time course and shortened RF recovery time course. Conversely, the facilitatory type of mPFC modulation shortened RF shifting time course and lengthened RF recovery time course of AC neurons. The uncertain type of mPFC modulation lengthened or shortened both RF shifting time course and recovery time course. Our findings suggested that the mPFC may affect the plasticity of functional activity of AC neurons through different multi-synaptic pathways, and also may participate in the process of learning and memory.

(2) Modulation of mPFC on frequency RF plasticity direction of AC neurons and modulation limitation

When mPFC was electrically stimulated, the RF shift could be induced by the frequency which was either higher or lower than the control BF, demonstrating no clear directional preference. The frequency RF of some neurons showed bidirectional shifts, and the RF of other neurons showed single directional shift. This result was similar to our work of RF shifting direction finished previously. After ES-mPFC, the probability of the RF complete shift was slightly enhanced, however, which could not change the scope and direction of RF shift.

(3) Modulation on RF plasticity by deactivating mPFC (DS-mPFC)

We investigated the RF plasticity by micro-injecting procaine to ES-modulative spots in mPFC. The results indicated that the modulative effects of 21 facilitatory type neurons and 6 inhibitory type neurons were canceled after procaine DS-mPFC, while the modulative effects of 13 neurons could not be canceled completely by procaine DS-mPFC.

In some neurons, we studied the DS-mPFC effect on spontaneous impulses of AC neurons. The result showed that DS-mPFC increased the level of spontaneous impulses of AC neurons. It suggested that rat mPFC might play an inhibitory role in information processing of inferior cortical areas in natural condition, which could be canceled by procaine DS-mPFC.

3. Modulation of AC on directional sensitivity in the midbrain inferior collicular neurons of Kunming mice, *Mus musculus* Km

(1) Auditory spatial response properties of midbrain inferior collicular neurons

Auditory spatial response properties of 138 inferior collicular (IC) neurons of mouse, *Mus musculus* Km, were studied using electrophysiological method under free-field conditions. The results showed that the best frequencies (BFs) of most IC neurons distributed between 10 kHz and 25 kHz along dorsal-ventral axis, which showed tonotopic organization of central nucleus of the inferior colliculus. Furthermore, the distribution of best azimuth (BAZ) of IC neurons was concentrated and most of them (87.7%) located within 20° - 50° contralateral in azimuth of the frontal auditory space. The relationship between the BAZ of IC neurons and their BFs appeared significant correlation, which showed that the BAZ of these IC neurons increased with their BFs. It suggested that midbrain IC neurons have significant directional sensitivity.

(2) Modulation of AC on acoustically evoked responses in the midbrain IC neurons

We evaluated the modulation of mouse AC on the acoustically evoked responses of 80 IC neurons by electrical stimulation. When AC was electrically stimulated, 75 neurons were facilitated (24 neurons, 30%) or inhibited (51 neurons, 63.75%).

The modulation of AC on the acoustically evoked responses of 63 IC neurons was investigated systematically. The degree of facilitation and inhibition in the acoustically evoked responses was dependent upon the time intervals between acoustic and electrical stimuli and electric current intensity. The best intervals of facilitation and inhibition were between 3 and 5 ms in most IC neurons (more than 74%). The best electric current intensity were between 18 and 26 μ A in most IC neurons (more than 75%).

(3) Modulation of AC on directional sensitivity in the midbrain IC neurons

Using conventional electrophysiological technique, we investigated the modulation of AC on directional sensitivity of 86 IC neurons by electrical stimulation under free-field conditions. Our results showed that IC neurons can be mainly divided into two groups concerned with their directional sensitivity (DS). Group I, cortical electrical stimulation shifts the best azimuth (BAZ) of IC neurons (45, 52.3%); Group II, cortical electrical stimulation does not shift the BAZ of IC neurons (41, 47.7%). In group I, DS curves of 19 neurons were recorded completely before and after AC was electrically stimulated. IC neuron with an increasing AR after ES-AC were called as I a neuron (11/19); while those with a decreasing AR after ES-AC were called as I b neuron (8/19). In group II,

DS curves of 31 neurons were recorded completely before and after AC was electrically stimulated., including II a neurons (15/31, increased AR after ES-AC) and II b neurons (16/31, decreased AR). The results indicated that auditory cortex has modulation on directional sensitivity in the midbrain IC neurons.

Key words: SD rat (Sprague-Dawley), Kunming mouse (*Mus Musculus*), mPFC (medial prefrontal cortex), Auditory cortex (AC), Inferior colliculus (IC), acoustically evoked responses, Best frequency (BF), Frequency receptive field (RF), plasticity, Directional sensitivity (DS), Best azimuth (BAZ), Azimuth range (AR)

第一章 大鼠 mPFC 对听皮层神经元听反应的调制

1 前言

前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 是最高级别的联合皮层, 在系统发生上, 随着动物的进化而不断发展, 在人类得到高度发展 (Fuster, 1997; Uylings, Groenewegen et al. 2003)。前额叶皮层与皮层其他脑区和皮层下结构存在广泛的投射联系。前额叶皮质可能在认知控制, 以及在目标导向的行为活动中发挥了重要作用。以往有关前额叶对感觉系统调控的研究多在灵长类动物上进行。Romanski LM 等的解剖学研究表明, 恒河猴的前额叶与听皮层之间存在类似于视信息流的听信息流, 分别起于听皮层的嘴尾侧部, 止于前突的空间和非空间部 (Hackett, Stepniewska et al. 1999; Romanski, Tian et al. 1999); Fuster 的行为电生理学研究表明, 恒河猴的前额叶背外侧部皮层存在听觉记忆细胞, 在跨时间模态的听视感觉整合中起作用 (Bodner, 1996; Fuster, 2000)。Moore 等研究表明, 猴子视感觉相关的前额叶脑区能够选择性地门控视觉信号, 调制隐蔽视觉空间注意分布的发展, 通过增加中脑神经元在前脑感受野特定位点的反应来改变视觉感受野 (Moore and Armstrong 2003; Moore and Fallah 2004)。

近年来, Uylings 等研究表明 (Van Eden, Lamme et al. 1992; Groenewegen and Uylings 2000; Uylings, Groenewegen et al. 2003), 大鼠也有一个类似于灵长类背外侧前额叶皮层 (dorsolateral prefrontal cortex) 特征的中央额前皮质 (medial prefrontal cortex, mPFC), 它包括背侧前扣带回 (dorsal anterior cingulate cortex, ACCd)、边缘前区 (prelimbic cortex area, PL) 和边缘下区 (infralimbic area, IL) 等脑区。并已发现, 大鼠 mPFC 参与脑的多种感觉信息处理, 在由感觉环境中提取特征信息和感觉、运动整合中发挥重要作用 (Van Eden, Lamme et al. 1992; Conde, Maire-Lepoivre et al. 1995; Groenewegen and Uylings 2000; Uylings, Groenewegen et al. 2003)。Golmayo 等研究表明, 大鼠的前额叶脑区存在视反应位点和体感觉反应位点 (Golmayo, Nunez et

al. 2003)。但有关大鼠 mPFC 是否参与中枢听觉信息调控的研究尚未见报道。本文应用电生理学方法,考察了电刺激大鼠 mPFC 对听皮层神经元听反应的调控,以探讨前额叶与听皮层之间的机能关系,为研究大鼠 mPFC 对听觉信息的调控提供了实验证据。

大量的研究表明,在中枢神经系统感觉信息处理过程中,广泛存在高级中枢对低级中枢神经元活动的下行反馈调控(Sun, Chen et al. 1996; Jen, Chen et al. 1998; Suga, Xiao et al. 2002),其功能意义是显著的提高了神经元的感受敏感性。前额叶作为最高级脑部位对初级感觉皮层神经元活动的调控,除了能使感觉神经元的反应更加精确之外,可能还有更重要的生物学意义。

2 材料与方 法

(I) 实验动物

实验在 60 只成年 SD (Sprague-Dawley, SD)大鼠上进行,体重 230-300 克,年龄在 8-12 周龄之间,雌雄不拘,购自上海复旦大学医学院实验动物中心,清洁级。

(II) 手术

手术前经皮下注射阿托品(atropine, 0.25 mg/Kg 体重)以减少动物呼吸道分泌物。然后经腹腔注射戊巴比妥钠(sodium pentobarbital, 40~50 mg/Kg 体重)麻醉动物,在盐酸普鲁卡因局部麻醉下,行气管插管术。切开头部皮肤,除去结缔组织,暴露颅顶,用 502 胶水和牙科水泥将一根长 2 cm 的铁钉粘固于颅骨上,以备头部固定。打开左侧颞骨,暴露听皮层,在凶门前 1-5 mm、矢状缝向左外侧 1 mm,打开一个 1.5 mm×2 mm 的小洞,暴露 mPFC 相关脑区,除去硬脑膜。动物移于实验台架上,通过头部铁钉将动物头部固定。实验在高性能电声屏蔽室内进行,动物体温维持在 38℃。

(III) 听反应的记录

经微电极拉制仪(Narishige PE-21)拉制的玻璃微电极,内充 3 M 的 KCl 溶液,尖端直径 1-1.5 μ m,阻抗 5-10 M Ω 。在手术显微镜下,根据初级听皮层(A1)区

血管分布特征, 并参照大鼠脑图谱(Paxinos G 1998), 经微电极操纵仪 (Narishige PF5-1) 将电极插入听皮层, 常规电生理学方法记录听皮层神经元的单位电活动。听反应信号经放大器 (ISODAMX) 放大后, 由计算机采样, 测定神经元的最佳频率 (Best frequency, BF)、最低阈值 (minimum threshold, MT) 等, 并作刺激后时间序列直方图 (PSTH), 方法同前 (Yang W 2004; Wang F 2006)。

(IV) 声刺激系统

声刺激系统由声信号数字化软件、高速 AD/DA 卡、计算机、dB 衰减器 (Leader LAT-45)、功率放大器及高保真扬声器组成。纯音频率 1-50 kHz 连续可调, 声音包络持续时间 20 ms, 升降时间 2 ms, 声强度以 dB SPL (0 dB SPL 相当于 $20 \mu\text{Pa}$) 表示。实验前扬声器经 6.35 mm 麦克风 (B & K 4135) 和测量放大器 (B & K 2607) 校正。扬声器位于动物头部前方记录电极对侧水平方向 30° 、垂直方向 0° 空间的自由声场, 距动物双耳连线中线 45 cm 处。

(V) 电刺激系统

电刺激装置: 刺激电极由双股绞合的绝缘镍铬丝制成, 尖端间距约 0.2 mm, 阻抗 200-300 K Ω 。在微操纵仪的控制下, 将刺激电极与正中矢状面成 $12-15^\circ$ 、自皮层表面向下插入, 定位在 mPFC (AP: +1-5; ML: 0.5-1; DV: -1--5 mm) 的范围内 (Van Edén, Lamme et al. 1992; Paxinos G 1998)。电刺激信号由刺激器 (MASTER-8) 经刺激隔离器 (ISO-FLEX) 给出。

电刺激参数: 采用短串方波刺激, 方波波宽 (Duration) 0.1 ms, 刺激间隔 (Interval) 1ms, 每串 5 个方波, 串长 5 ms。刺激延时 (Delay) 0-60ms 连续可调。刺激电流为 6-30 μA 。

(VI) 听皮层神经元听反应的记录

- ① 记录听皮层 A I 神经元的听反应, 方法同上, 在该神经元的最佳频率和最低阈值以上 20 dB 进行记录、采样。
- ② mPFC 刺激点的分布, 在 mPFC 相关脑区 (以囟门为原点, AP: 1-5 mm、ML: 1 mm, DV: 1-5 mm), 以 0.5-1 mm 为步幅, 寻找 mPFC 对听反应影响的位点。图 1A、B、C 分别标出电刺激 mPFC 引起听反应易化、抑制和无效的刺激位置分布, 图 1D 为易化、抑制和无效刺激位点分布合并图。

- ③ 比较电刺激 mPFC 前后对听皮层神经元放电数的影响, 电刺激 mPFC, 观察对该神经元听反应的影响, 当引起听反应放电脉冲数变化大于 10% 以上时, 继续调整声刺激和电刺激的时间间隔, 测得引起听反应变化最佳的时间间隔 (Best inter-stimulus interval, BI)。固定此刺激间隔, 在电刺激不引起被测神经元诱发反应的阈下电流强度范围内, 调整电刺激的电流强度 (一般为 6-30 μ A), 以达到电刺激 mPFC 引起神经元听反应的最大易化或抑制效应。

(VII) 组织学鉴定

电生理实验结束后, 在电极所在的部位作电解损毁, 电流强度为 500 毫安、持续时间为 15 秒—30 秒, 先后用生理盐水、4% 的多聚甲醛溶液穿心灌流、固定, 断头取脑, 后固定, 20%、30% 的蔗糖溶液过夜, 冰冻切片 (40 μ m)。取含有 mPFC 的切片贴片, 焦油紫染色。标记刺激电极的位点, 数码照相输入电脑。

(VIII) 数据处理

采用 Excel 分析数据, 并用 *t*-检验进行差异性分析, 分别检测在单独给予声音条件刺激、给予声音条件刺激伴随电刺激 mPFC 等情况下, 听皮层神经元放电数的差异, 用 Sigmaplot 作图, 数据结果采用平均值 \pm 标准差。

3 实验结果

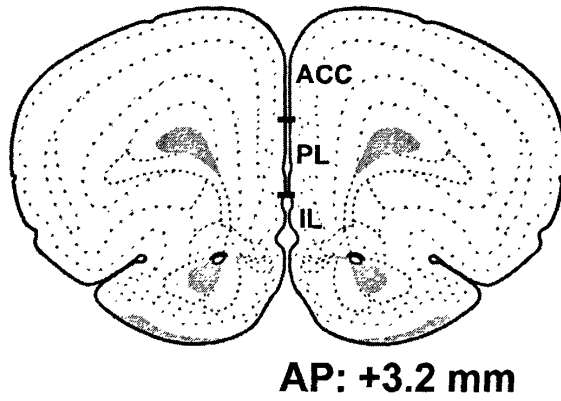
实验观察了电刺激 mPFC 对听皮层神经元听反应的影响。详细考察了 93 个听皮层神经元的听反应。当给予 mPFC 电刺激时, 有 39 个神经元 (41.9%) 表现为易化效应, 34 个神经元 (36.6%) 表现为抑制效应。其余 20 个神经元 (21.5%) 不受影响 (表 1)。

3.1 电刺激大鼠 mPFC 的部位分布

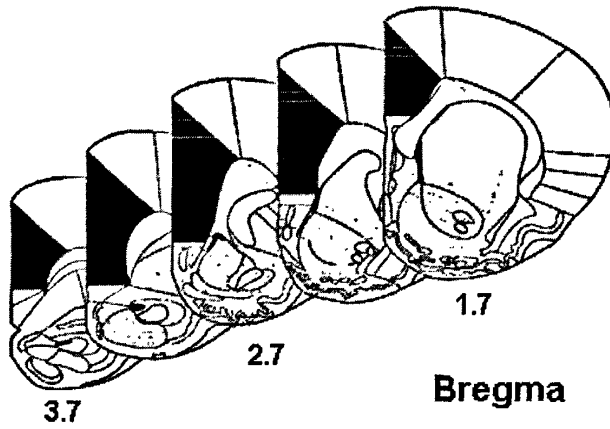
根据 Uylings 等的研究 (Van Eden, Lamme et al. 1992; Groenewegen and Uylings 2000; Uylings, Groenewegen et al. 2003), 在大鼠类似于灵长类背外侧前额叶皮层的中央额前皮质 mPFC 区域, 包括背侧前扣带回 ACC、边缘前区 PL 和边缘下区 IL 等脑区 (AP: +1-5; ML: 0.5-1; DV: -1--5 mm) 的范围内 (Van Eden, Lamme et al. 1992;

Paxinos G 1998), 在微操纵仪的控制下, 将刺激电极与正中矢状面成 12-15°、自皮层表面向下插入。

A



B



C

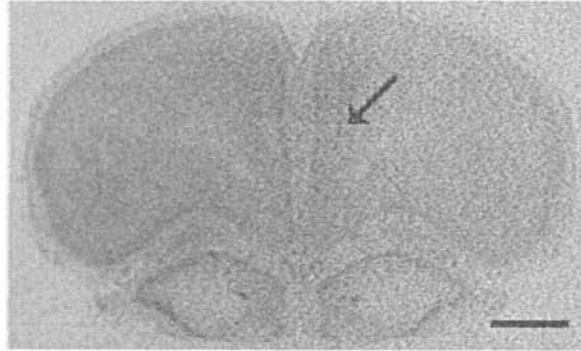
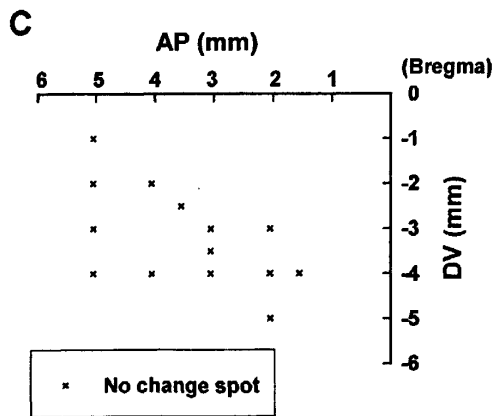
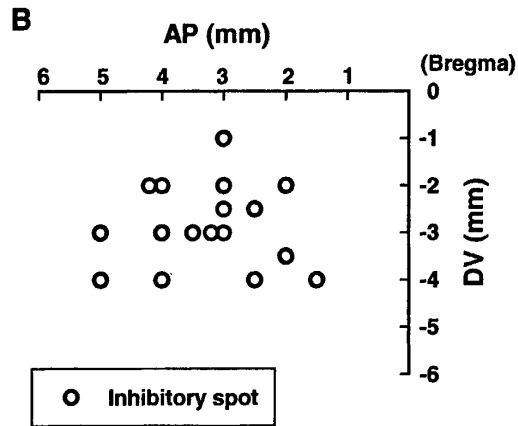
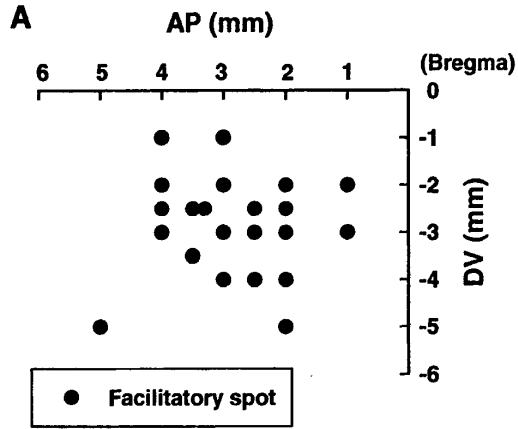


Fig. 1: Schematic illustration of the regional extent of rat medial prefrontal cortex (mPFC) and the location of electrical stimulation site in mPFC.

A, Depiction of the mPFC which includes the anterior cingulate cortex (ACC), the prelimbic area (PL), and the infralimbic areas (IL) on atlas plate at AP (relative to bregma: anteroposterior, AP): 3.2 mm of rostral-caudal planes modified from Swanson (2004) and Sonja (2006). The horizontal bars mark the borders of the prelimbic cortex (PL) cortex. B, Cortical regions of interest on series of plates modified from Paxinos and Watson (1998) and Torsten (2005). The shaded area shows the contour of the mPFC. C, A representative photomicrograph of a coronal section on atlas plate at AP 3.7 mm stained with cresyl violet indicating the terminus of an infusion needle (shown by arrow). The scale bar represents 1000 μ m.

以 0.5-1 mm 为步幅，在 AP 和 DV 方向移动刺激电极的位置，以获得电刺激 mPFC 的有效位点。图 2A、B、C 分别标出了电刺激 mPFC 引起听反应易化、抑制和无效的刺激位点分布，图 2D 为易化、抑制和无效刺激位点分布合并图。



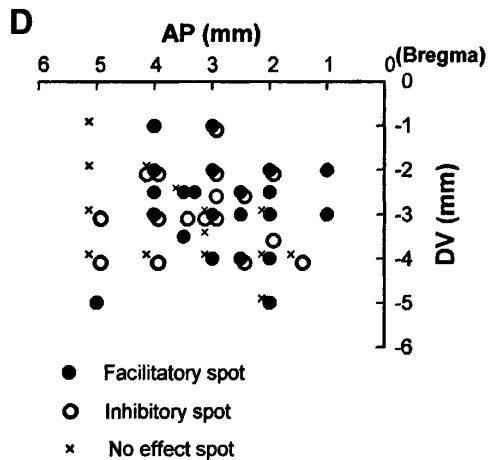


Fig. 2: The distribution of electrically stimulated spots in mPFC.
 A, All facilitatory spots in mPFC. B, All inhibitory spots in mPFC. C,
 All no effect spots in mPFC. D, Combination map of all facilitatory
 spots, inhibitory spots and no effect spots in mPFC.

● shows the facilitatory spots, ○ shows the inhibitory spots, while
 × shows the no effect spots.

3.2 电刺激 mPFC 对神经元听反应的易化和抑制效应

3.2.1 易化效应

电刺激 mPFC 对神经元听反应的易化效应,主要表现为听反应放电频数的增加。图 3A 是 2 个听皮层神经元在刺激 mPFC 时听反应放电脉冲数变化的记录。可见,当刺激 mPFC 时,这 2 个神经元听反应都受到不同程度的易化。A1 神经元的听反应放电脉冲数为 18 次 (A 1a);但当电刺激 mPFC 时,该神经元听反应的放电脉冲数增加为 32 次 (A 1b);停止电刺激后,放电脉冲数又回到 23 次 (A 1c),基本恢复到电刺激 mPFC 前的反应水平。A2 神经元的听反应放电变化情况与 A1 类似(A 2a, b, c)。在所观察的 39 个听反应受到 mPFC 易化影响的听皮层神经元中,基本上都呈

现类似的变化趋势，电刺激 mPFC 平均使神经元听反应脉冲数增加 25.5% (图 3C)。

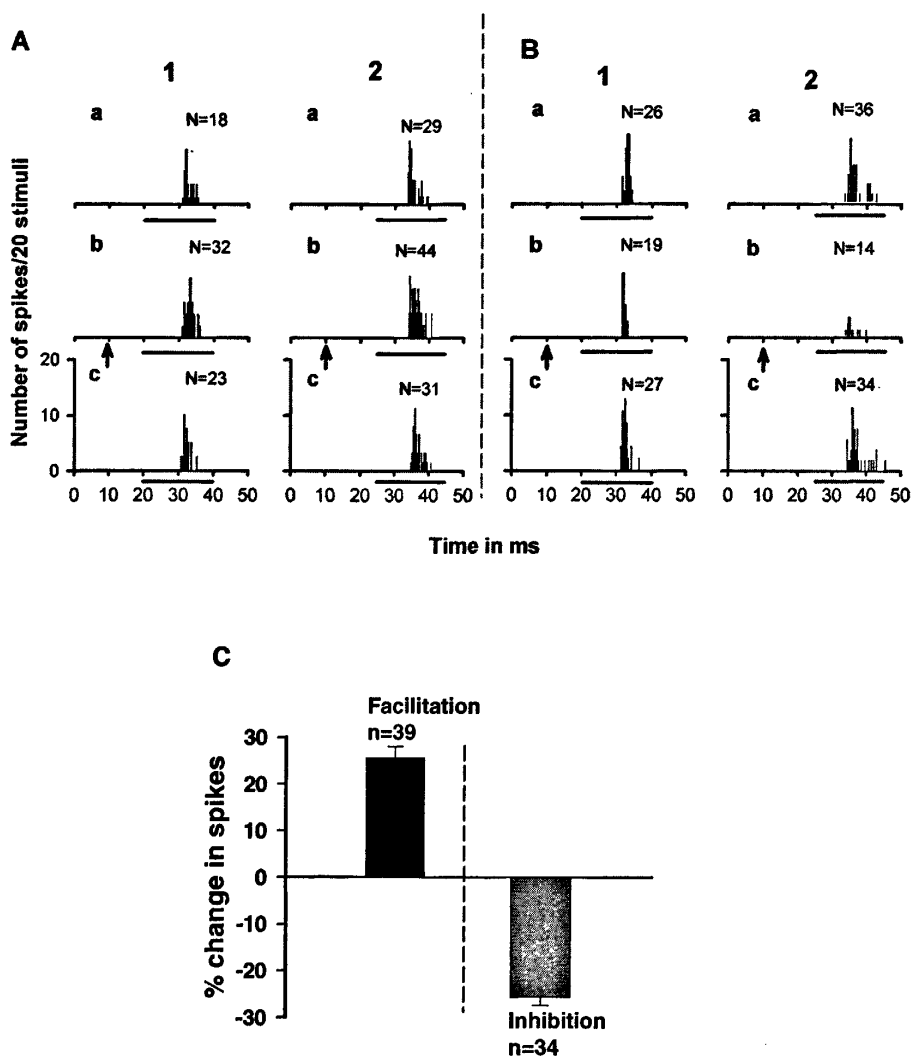


Fig. 3: The facilitatory (A1, A2) and inhibitory (B1, B2) effects of electrical stimulation of the mPFC on different auditory cortex (AC) neurons.

a and c, responses of AC neurons to acoustic stimulus alone. b, responses of these neurons to the same acoustic stimulus plus an electrical stimulation on the

mPFC. The acoustic stimulus is indicated by a short bar and the onset of the electrical stimulation is indicated by an arrow. N: number of impulses per 20 stimuli. C shows the average change of spikes in facilitation and inhibition. n: number of AC neurons.

3.2.2 抑制效应

电刺激 mPFC 对神经元听反应的抑制效应，主要表现为听反应放电频数的减少。图 3B 显示 2 个听神经元在刺激 mPFC 时听反应受到抑制的记录。图 3B 中；B1 神经元的听反应放电脉冲数为 26 次 (B 1a)；当电刺激 mPFC 时，该神经元的听反应放电脉冲数减少为 19 次 (B 1b)；停止电刺激 mPFC 后，听反应放电数又恢复到 27 次 (B 1c)。B2 神经元的放电变化情况与 B1 类似 (B 2a, b, c)。在 34 个神经元上观察了 mPFC 对听反应相类似的抑制性影响。电刺激 mPFC 使 34 个神经元的听反应脉冲数平均减少 25.6% (图 3C)。

3.3 电刺激 mPFC 易化或抑制神经元听反应的时程

Table1: The percentage of inhibition and facilitation of AC neurons under electrical stimulation in medial prefrontal cortex with different inter-stimulus intervals.

BI (ms)	Facilitation		Inhibition		No effect
	N	%	N	%	
10	12	30.8%	12	35.3%	—
15	15	38.5%	12	35.3%	—
20	9	23.1%	7	20.6%	—
25	3	7.6%	3	8.8%	—
Total	39	100%	34	100%	20

Note: N shows the number of neurons. BI means the best inter-stimulus-interval.

3.3.1 易化效应时程

当声刺激和电刺激强度固定时，电刺激 mPFC 易化效应与所给予的声、电刺激时间间隔 (ISI) 密切相关。图 4A 为一个听皮层神经元听反应随电刺激 mPFC 和声刺激时间间隔变化的序列记录。可见，当 ISI 为 15 ms 时，其听反应放电脉冲数较 mPFC 刺激前显著增加，增加了 57.1%。15 ms 为电刺激 mPFC 对该神经元听反应易化的最佳时间间隔 (BI)。图 4B 为 5 个 mPFC 易化影响的神经元的 ISI 变化及 BI 分布。

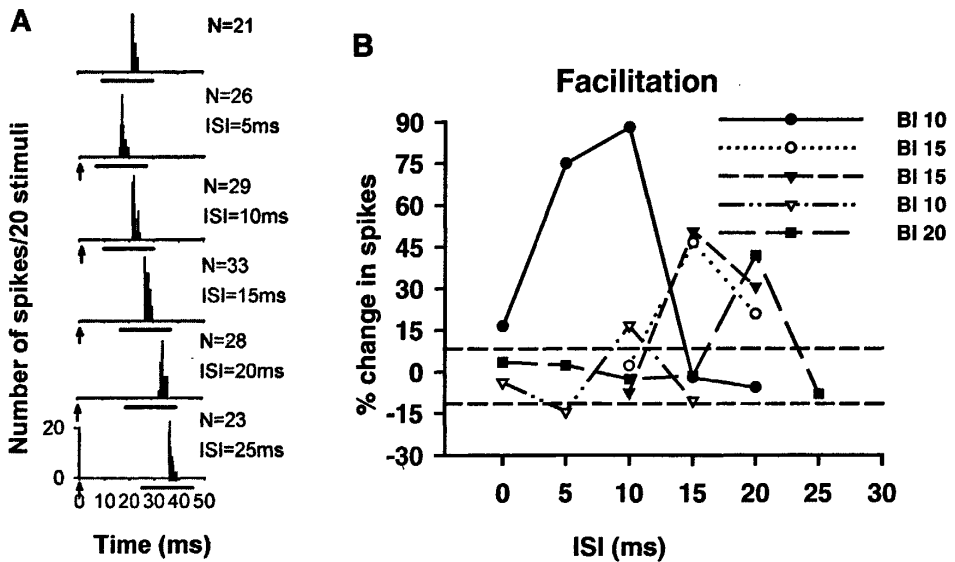


Fig. 4: The facilitatory effect of electrical stimulation with different inter-stimulus interval (ISI) in the mPFC on the responses of AC neurons.

A. Change of responses of an AC neuron with different ISI. The acoustic stimulus is indicated by a short bar and the onset of the electrical stimulation is indicated by an arrow. N: number of impulses per 20 stimuli. B. Various degrees of the facilitatory effect of electrical stimulation of the mPFC on the responses of 5 AC neurons under different ISI. Short dash lines indicated the 10% or -10% of impulses change.

3.3.2 抑制效应时程

电刺激 mPFC 的抑制效应同样与声、电刺激时间间隔有关, 图 5A 是一个神经元听反应随电刺激 mPFC 和声刺激之间 ISI 变化的序列记录, 可见 ISI 为 10 ms 时, 抑制效应最明显, 随 ISI 增大, 抑制效应逐渐减弱, 到 ISI 为 25 ms 时, 电刺激 mPFC 不再显示对听反应的抑制效应。图 5B 是 5 个听皮层神经元的听反应随 ISI 的变化和 BI 的分布。

在我们的实验条件下, 所观察的受电刺激 mPFC 易化或抑制性影响的 73 个神经元中, 69% 以上的神经元的 BI 集中在 10 到 15 ms 之间 (表 1)。

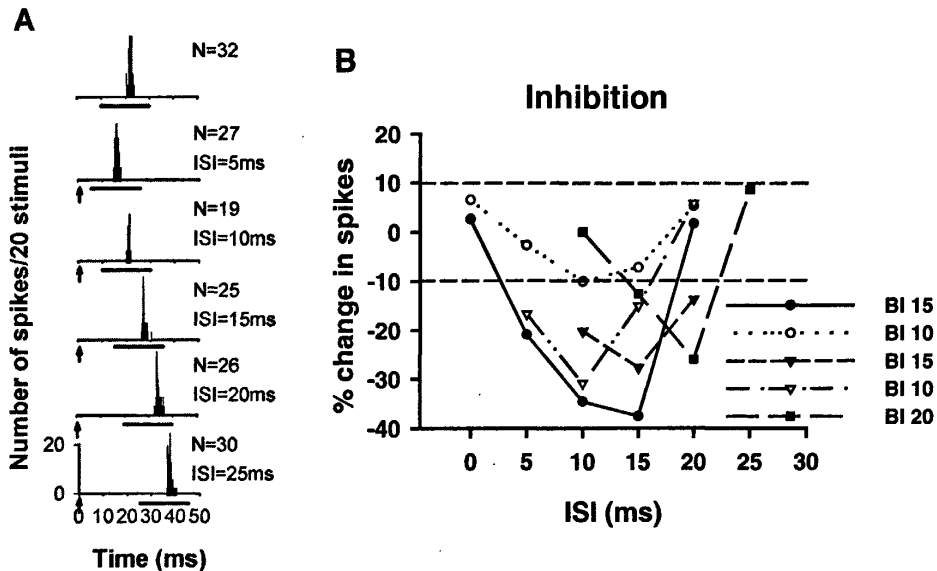


Fig. 5: The inhibitory effect of electrical stimulation with different ISI in the mPFC on the responses of AC neurons.

A. Change of responses of an AC neuron with different ISI. The acoustic stimulus is indicated by a short bar and the onset of the electrical stimulation is indicated by an arrow. N: number of impulses per 20 stimuli. B. Various degrees of the inhibitory effect of electrical stimulation of the mPFC on the responses of 5 AC neurons under different ISI. Short dash lines indicated the 10% or -10% of impulses change.

4 讨论

前额叶皮层是脑的最高级脑区,参与脑的多种高级功能活动,在学习与记忆、注意控制、行为决策以及情绪等活动中起关键作用,并对脑的感觉信息处理实施调控。对灵长类猕猴研究发现,前额叶存在听觉记忆细胞,它们参与听觉短时记忆和对预期行为的听、视信息整合(Bodner, Kroger et al. 1996; Hackett, Stepniewska et al. 1999; Romanski, Tian et al. 1999; Fuster, Bodner et al. 2000)。Quirk等在研究声音条件性恐惧反应时发现,大鼠前额叶边缘下区(infralimbic area, IL)神经元在消退记忆形成后会对声刺激产生反应(Milad and Quirk 2002),提示前额叶参与了脑高级活动中的听觉信息处理。我们在轻度麻醉的大鼠上观察到,电刺激mPFC可对初级听皮层神经元的听反应产生易化或抑制性的调制,为大鼠mPFC参与中枢感觉信息处理提供了又一个佐证。前额叶参与视觉和体感觉信息的调控也已被证实。Golmayo等的研究表明,大鼠的前额叶脑区存在视反应位点和体感觉反应位点,在处理视觉和体感觉信息时存在一个“顶叶皮质-前额叶-基底前脑”环路(Golmayo, Nunez et al. 2003)。Moore等工作表明,当电刺激恒河猴前脑frontal eye field不同位点时,可选择性地增强视皮层V4区拓扑投射相对应位点神经元的反应,抑制非对应点神经元的反应,以调制视空间感受野(Moore and Armstrong 2003; Moore and Fallah 2004; Armstrong, Fitzgerald et al. 2006)。

大量的研究表明,在中枢神经系统感觉信息处理过程中,广泛存在高级中枢对低级中枢神经元活动的下行反馈调控(Sun, Chen et al. 1996; Jen, Chen et al. 1998; Suga, Xiao et al. 2002),其功能意义是显著的提高了神经元的感受性。前额叶作为最高级脑部位对初级感觉皮层神经元活动的调控,除了能使感觉神经元的反应更加精确之外,可能还有更重要的生物学意义。定位损伤脑区结果已显示,大鼠mPFC与视觉工作记忆、注意、适应、恐惧消退、策略编制等高级功能活动相关(Kolb 1974; Kolb, Buhmann et al. 1994; Broersen and Uylings 1999; Quirk, Russo et al. 2000; Milad and Quirk 2002)。

我们的实验还观察到, 电刺激大鼠mPFC对皮层神经元听反应的影响, 存在一个电刺激和声刺激之间的最佳时间间隔 (best inter-stimulus interval, BI)。在我们的实验条件下, 最长的BI达到25 ms。这提示, mPFC对听皮层神经元电活动的调控可能是通过多突触的神经回路实现的。这和Uylings等的形态学研究结果相吻合(Van Eden, Lamme et al. 1992; Groenewegen and Uylings 2000; Kimura, Donishi et al. 2004), 即大鼠mPFC与初级听皮层之间未见有直接的纤维投射(Van Eden, Lamme et al. 1992; Groenewegen and Uylings 2000; Uylings, Groenewegen et al. 2003)。此外, 普鲁卡因失活mPFC可能逆转了电刺激mPFC的对听皮层的调控作用, 但这种逆转是不完全的, 可能是由于“前额叶mPFC-听皮层”通路不是调控听皮层神经元反应的唯一通路。这和前人的研究是一致的(Weinberger, Merzenich等), 例如, Weinberger等表明, 听皮层接受大量基底前脑乙酰胆碱能纤维的投射, 电刺激前脑基底核伴随声音刺激, 可以显著改变听皮层神经元感受野可塑性。

5 小结

本研究发现, 电刺激大鼠 mPFC 对听皮层神经元听反应的影响, 表现为听反应受到易化 (39 个, 41.9%) 或抑制 (34 个, 36.6%)。刺激 mPFC 对听反应的影响存在最佳刺激间隔(best inter-stimulus interval), 大多数神经元 (51 个, 69%) 在 10-15ms 之间。结果提示, 大鼠 mPFC 可对听皮层神经元的听反应调制, 这种调制可能是通过多级神经元环路实现的。

参考文献

- Armstrong, K. M., J. K. Fitzgerald, et al. (2006). "Changes in visual receptive fields with microstimulation of frontal cortex." Neuron 50(5): 791-8.
- Birrell, JM. and Brown VJ. (2000). "Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat." J Neurosci 20(11): 4320-4.
- Bodner, M., J. Kroger, et al. (1996). "Auditory memory cells in dorsolateral prefrontal cortex." Neuroreport 7(12): 1905-8.
- Broersen, L. M. and H. B. Uylings (1999). "Visual attention task performance in Wistar and Lister hooded rats: response inhibition deficits after medial prefrontal cortex lesions." Neuroscience 94(1): 47-57.
- Brown, VJ. and Bowman EM. (2002). "Rodent models of prefrontal cortical function." Trends Neurosci 25(7): 340-3.
- Conde, F., E. Maire-Lepoivre, et al. (1995). "Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents." J Comp Neurol 352(4): 567-93.
- Fuster, JM, M. Bodner, et al. (2000). "Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex." Nature 405(6784): 347-51.
- Fuster, JM, (1997). "The Prefrontal Cortex. Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe."
- Golmayo, L., A. Nunez, et al. (2003). "Electrophysiological evidence for the existence of a posterior cortical-prefrontal-basal forebrain circuitry in modulating sensory responses in visual and somatosensory rat cortical areas." Neuroscience 119(2): 597-609.
- Groenewegen, H. J. and H. B. Uylings (2000). "The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information." Prog Brain Res 126: 3-28.
- Hackett, T. A., I. Stepniewska, et al. (1999). "Prefrontal connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys." Brain Res 817(1-2): 45-58.
- Jen, P. H., Chen Q. C., et al. (1998). "Corticofugal regulation of auditory sensitivity in the bat inferior colliculus." J Comp Physiol [A] 183(6): 683-97.
- Kimura, A., T. Donishi, et al. (2004). "Efferent connections of "posterodorsal" auditory

- area in the rat cortex: implications for auditory spatial processing." Neuroscience **128**(2): 399-419.
- Kolb, B. (1974). "Dissociation of the effects of lesions of the orbital or medial aspect of the prefrontal cortex of the rat with respect to activity." Behav Biol **10**(3): 329-43.
- Kolb, B., K. Buhrmann, et al. (1994). "Dissociation of the medial prefrontal, posterior parietal, and posterior temporal cortex for spatial navigation and recognition memory in the rat." Cereb Cortex **4**(6): 664-80.
- Milad, M. R. and G. J. Quirk (2002). "Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction." Nature **420**(6911): 70-4.
- Moore, T. and K. M. Armstrong (2003). "Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex." Nature **421**(6921): 370-3.
- Moore, T. and M. Fallah (2004). "Microstimulation of the frontal eye field and its effects on covert spatial attention." J Neurophysiol **91**(1): 152-62.
- Paxinos G, W. C. (1998). "The rat brain in stereotaxic coordinates."
- Quirk, G. J., G. K. Russo, et al. (2000). "The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear." J Neurosci **20**(16): 6225-31.
- Romanski, L. M., B. Tian, et al. (1999). "Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex." Nat Neurosci **2**(12): 1131-6.
- Sonja Blum, Jason D Runyan. et al. (2006). "Inhibition of prefrontal protein synthesis following recall does not disrupt memory for trace fear conditioning." BMC Neurosci **7**: 67.
- Suga, N., Z. Xiao, et al. (2002). "Plasticity and corticofugal modulation for hearing in adult animals." Neuron **36**(1): 9-18.
- Sun, X., Q. C. Chen, et al. (1996). "Corticofugal control of central auditory sensitivity in the big brown bat, *Eptesicus fuscus*." Neurosci Lett **212**(2): 131-4.
- Swanson LW. (2004). "Brain Maps: Structure of the Rat Brain." 3rd edition. Amsterdam, Elsevier Science.
- Torsten M, Damaris D Yeh. et al. (2005). "Electroconvulsive seizure treatment increases cell proliferation in rat frontal cortex." Neuropsychopharmacology **30**: 27-34.
- Uylings, H. B., H. J. Groenewegen, et al. (2003). "Do rats have a prefrontal cortex?" Behav Brain Res **146**(1-2): 3-17.

- Van Eden, C. G., V. A. Lamme, et al. (1992). "Heterotopic Cortical Afferents to the Medial Prefrontal Cortex in the Rat. A Combined Retrograde and Anterograde Tracer Study." Eur J Neurosci 4(1): 77-97.
- Wang F, Y. W., Tan J, Peng Y, Zhang J, Sun X (2006). "Experience alters the characteristic frequency of primary auditory cortical neuron in the rat." Progr Biochem Biophys 33(8): 754-759.
- Yang W, G. L., Sun X. (2004). "Receptive field plasticity of neurons in rats auditory cortex." Chin Sci Bulletin 49 (13): 1364~1369.

第二章 大鼠 mPFC 对听皮层神经元 频率感受野可塑性的调控

1 前言

前额叶联合皮层 (Prefrontal Cortex, PFC) 是大脑皮层中功能最复杂的部位, 它随着动物高级认知功能的产生而渐渐发育形成。Birrell, J. M. 等人研究表明, 啮齿类动物存在前额叶的功能同源器官, 称为 Medial Prefrontal Cortex (简称 mPFC) (Birrell and Brown 2000)。形态学研究追踪大鼠前额叶的传入传出纤维, 发现大鼠的前额叶联合皮质具有丰富的皮层间和皮层下交互纤维联系, 并且前额叶的分区功能和短尾猿相似 (Jay 1991; Conde, Maire-Lepoivre et al. 1995; McDonald, Mascagni et al. 1996; Zaborszky, Gaykema et al. 1997; Groenewegen and Uylings 2000)。这种丰富的纤维联系决定了前额叶联合皮质功能上的复杂性, 如参与空间工作记忆功能, 参与注意力调控及反应抑制及对感觉信息的时间性整合起关键作用 (Birrell and Brown 2000; Gill, Sarter et al. 2000)。在感觉信息处理方面, 前额叶联合皮质是个“多重感觉皮质” (Polysensory Cortex), 接受多种感觉投射并进行跨模态的信息整合处理 (Fuster 1997)。这些感觉信息通常由多种模态编码, 尤其以视觉和听觉为多。有关前额叶对感觉信息处理的研究多集中在视觉方面。L. Golmayo 等研究证明, 大鼠的前额叶脑区有视感觉区和体感觉区, 视感觉和体感觉信息处理中存在“次级感觉皮层-前脑皮层-前脑基底核”神经元环路的调控作用 (Golmayo, Nunez et al. 2003)。Vogt BA 等在大鼠上研究发现, 前扣带回和视皮层及运动皮层之间存在相互纤维联系, 支持了前扣带皮质在感觉环境中特征信息提取及感觉运动整合中起关键作用 (Vogt and Miller 1983)。前额叶对听感觉信息处理方面, 目前在非人灵长类和啮齿类动物上有一些形态学和行为神经生理学工作, 如 Romanski LM 等通过把微电极记录和解剖束路追踪结合在一起, 寻找猕猴听觉-前额叶间听觉联系流 (stream), 发现听流分别起

源于尾侧和嘴侧听皮层，止于额叶的空间和非空间功能区(Romanski, Tian et al. 1999)。Troy A.Hachett 等在短尾猿上使用形态学追踪方法研究也证明了上述听信息流的存在(Hachett, Stepniewska et al. 1999)。Kimura 等在大鼠背侧听区束路追踪发现有少量突触终止于前额叶(Kimura, Donishi et al. 2004)。G. J. Quirk 在研究大鼠声音条件性恐惧反应时发现，前额叶是条件性恐惧反应消退记忆形成的脑区，在消退记忆形成后，前额叶的 *Infralimbic cortex* 神经元对条件声音刺激有反应(Milad and Quirk 2002)。这些工作说明前额叶与听感觉皮层及皮层下结构之间有相互的纤维联系，参与了脑高级功能活动中的听感觉信息处理。但在学习记忆等脑高级活动中，前额叶如何对听感觉皮层信息处理进行调控，目前尚未见详细报道。

不少研究推测，经验依赖性、瞬时性的中枢听觉功能可塑性可能是学习记忆以及注意等脑高级功能活动的神经基础。大鼠的频率感受野 (Receptive field, RF) 可塑性为研究听觉模态的学习记忆神经机制提供了较简单的模型(Weinberger 1998; 杨文伟 2004)。本文应用电生理学方法，考察了电刺激大鼠 mPFC 对听皮层神经元频率感受野可塑性的调控，以探讨前额叶与听皮层之间的机能关系，为研究大鼠前额叶对听觉信息的调控及听觉模态的学习记忆神经机制提供了实验证据。

2 材料与方 法

(I) 实验动物

实验在 60 只成年 SD (Sprague-Dawley, SD)大鼠上进行，体重 230-300 克，年龄在 8-12 周龄之间，雌雄不拘，购自上海复旦大学医学院实验动物中心，清洁级。

(II) 手术

手术前经皮下注射阿托品 (atropine, 0.25 mg/Kg 体重) 以减少动物呼吸道分泌物。然后经腹腔注射戊巴比妥钠 (sodium pentobarbital, 40~50 mg/Kg 体重) 麻醉动物，在盐酸普鲁卡因局部麻醉下，行气管插管术。切开头部皮肤，除去结缔组织，暴露颅顶，用 502 胶水和牙科水泥将一根长 2 cm 的铁钉粘固于颅骨上，以备头部固

定。打开左侧颞骨，暴露听皮层，在凶门前 1-5 mm、矢状缝向左外侧 1 mm，打开一个 1.5 mm×2 mm 的小洞，暴露 mPFC 相关脑区，除去硬脑膜。动物移于实验台架上，通过头部铁钉将动物头部固定。实验在高性能电声屏蔽室内进行，动物体温维持在 38℃。

(III) 听反应的记录

经微电极控制仪 (Narishige PE-21) 控制的玻璃微电极，内充 3 M 的 KCl 溶液，尖端直径 1-1.5 μm ，阻抗 5-10 $\text{M}\Omega$ 。在手术显微镜下，根据初级听皮层 (A1) 区血管分布特征，并参照大鼠脑图谱[6]，经微电极操纵仪 (Narishige PF5-1) 将电极插入听皮层，常规电生理学方法记录听皮层神经元的单位电活动。听反应信号经放大器 (ISODAMX) 放大后，由计算机采样，测定神经元的最佳频率 (Best frequency, BF)、最低阈值 (minimum threshold, MT) 等，并作刺激后时间序列直方图 (PSTH)，方法同前 (杨文伟 2004)。

(IV) 神经元频率感受野的记录

频率感受野 (Receptive field, RF)，指一个给定的感觉神经元对感觉环境有反应的有限区域，如听觉频率谱，视觉视空间范围等 (Weinberger 2004)。一定的时间压力范围内，给予偏离该神经元 BF 的纯音条件刺激 (Conditioning Stimulus, CS)，条件刺激的强度一般定在该神经元 MT 以上 20dB，经 10--50 分钟条件刺激的诱导后，分别测定该神经元的 BF 及 RF 变化，并记录条件刺激前、条件刺激后神经元放电时间序列直方图，绘制神经元频率感受野曲线。

(V) 声刺激系统

声刺激系统由声信号数字化软件、高速 AD/DA 卡、计算机、dB 衰减器 (Leader LAT-45)、功率放大器及高保真扬声器组成。纯音频率 1-50 kHz 连续可调，声音包络持续时间 20 ms，升-降时间 2 ms，声强度以 dB SPL (0 dB SPL 相当于 20 μPa) 表示。实验前扬声器经 6.35 mm 麦克风 (B & K 4135) 和测量放大器 (B & K 2607) 校正。扬声器位于动物头部前方记录电极对侧水平方向 30°、垂直方向 0° 空间的自由声场，距动物双耳连线中线 45 cm 处。

(VI) 电刺激系统

电刺激装置：刺激电极由双股绞合的绝缘镍铬丝制成，尖端间距约 0.2 mm，阻

抗 200-300 K Ω 。在微操纵仪的控制下,将刺激电极与正中矢状面成 12-15°、自皮层表面向下插入,定位在 mPFC (AP: +1-5; ML: 0.5-1; DV: -1--5 mm)的范围内。电刺激信号由刺激器 (MASTER-8) 经刺激隔离器 (ISO-FLEX) 给出。

电刺激参数:采用短串方波刺激,方波波宽(Duration)0.1 ms,刺激间隔(Interval) 1ms,每串 5 个方波,串长 5 ms。刺激延时(Delay) 0-60ms 连续可调。刺激电流为 6-30 μ A。

(VII) 失活 mPFC 方法

使用微量药物注射的方法,即把 5 号注射针头针尖一侧的针管侧壁用砂纸磨成平面,把双股镍铬丝刺激电极粘于磨平的针管侧壁上,靠近针尖的一端剪成斜口,比针尖长 0.2 mm。在针头与针管的接口端端壁上粘一块小的长方形电路板,把镍铬丝刺激电极的未处理端除去绝缘漆固定在这块小的长方形电路板上,与刺激器相连,作为电刺激的装置。通过针头进行微量药物注射,实现同一脑区的定点电激活和给药。

(VIII) 电刺激 mPFC 对听皮层神经元频率感受野调制效应的记录

- ① 首先记录听皮层 A I 神经元的听反应,方法同上。采样时,在该神经元的最佳频率和最低阈值以上 20 dB 记录进行。比较电刺激 mPFC 前后对听皮层神经元放电数的影响。当听反应放电脉冲数受电刺激 mPFC 影响发生变化时,继续调整声刺激和电刺激的时间间隔 (Inter-stimulus interval, ISI),测得引起听反应变化最佳的时间间隔,即最佳刺激时间间隔 (Best inter-stimulus interval, BI)。固定此刺激间隔,调整电刺激的电流强度(一般为 6-30 μ A),以达到电刺激 mPFC 引起神经元听反应的最大易化或抑制效应。固定此电流强度及最佳刺激时间间隔,作为后续考察 mPFC 对该听皮层神经元频率感受野可塑性影响的电刺激参数。被测听皮层神经元听反应放电脉冲数变化大于 10%以上时,可进行后续 RF 可塑性的实验;放电变化不足 10%的神经元被放弃,不进行下面的 RF 实验。
- ② 比较电刺激 mPFC 前后对听皮层神经元频率感受野可塑性的影响。分别测定电刺激 mPFC 前后该神经元的 BF 及 RF,并记录条件刺激前、条件刺激后神经元放电时间序列直方图,绘制神经元频率感受野曲线。比较电刺激

mPFC 前后对听皮层神经元频率感受野的变化、频率感受野转移及恢复时程的变化。

- ③ 比较电刺激 mPFC 前后对听皮层神经元频率感受野可塑性方向的影响。给予某一皮层神经元最佳频率高频端或低频端的条件声刺激伴随电刺激 mPFC, 观察该神经元频率感受野可塑性的变化。再反向给予另一条件声刺激伴随电刺激 mPFC, 观察该神经元频率感受野可塑性的方向是向最佳频率低频端还是高频端或者两侧都可转移。
- ④ 微量药物注射普鲁卡因失活 mPFC 的有效部位, 在同一听皮层神经元上连续观察电刺激 mPFC、普鲁卡因失活 mPFC 频率感受野可塑性的变化。
- ⑤ 大鼠 mPFC 对听皮层神经元频率感受野影响位点分布。在大鼠 mPFC 相关脑区(以囟门为原点, AP: 1-5 mm; ML: 0.5-1 mm; DV: -1--5 mm), 以 0.5-1 mm 为步幅, 每次实验分别布置不同的电刺激 mPFC 位点, 以获得大鼠 mPFC 对听皮层神经元频率感受野影响的位点分布图。图 8A、B、C 分别标出电刺激 mPFC 引起听反应易化、抑制和无效的刺激位点分布, 图 8D 为易化、抑制和无效刺激位点分布合并图。

(IX) 数据处理

采用 Excel 分析数据, 并用 *t*-检验进行差异性分析, 分别检测在单独给予声音条件刺激、给予声音条件刺激伴随电刺激 mPFC、及给予声音条件刺激伴随普鲁卡因失活 mPFC 时等情况下, 听皮层神经元频率感受野可塑性特点及时程的变化。用 Sigmaplot 作图, 数据结果采用平均值±标准差。

3 实验结果

实验考察电刺激大鼠 mPFC 时, 听皮层神经元频率感受野可塑性的变化, 对 226 个神经元的频率感受野可塑性进行了考察。其中, 171 个神经元的 RF 可塑性分别受到易化或者抑制性调制, 55 (24.3%) 个神经元的 RF 可塑性不受电刺激 mPFC 影响。在 40 个神经元上观察了普鲁卡因局部失活 mPFC 对神经元频率感受野可塑性的影响。

3.1 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性影响的类型及最佳刺激间隔

3.1.1 神经元频率感受野可塑性

图 1 显示一个神经元的 RF 可塑性。这个神经元的 BF 为 8.0 kHz (BFc), 即给予 8.0 kHz 声刺激时, 神经元的放电脉冲数最高 (图 1Aa), 但在给予一个 10.0 kHz 纯音条件刺激 30 分钟后, 该神经元则对 10.0kHz 声刺激反应最强 (图 1Bb), 表明 10.0kHz 成为该神经元新的最佳频率 (BFs)。分别测定了该神经元条件刺激前的频率感受野 (RFc)、条件刺激后的及其恢复后的频率感受野 (RFs、RFr), 结果显示在图 1C 中。

由神经元放电脉冲数可见, 在条件刺激后, 该神经元对原来 BF (Pre BFc) 声刺激的放电脉冲数减少了 20.8%, 而新的 BF (Post BFs) 处的放电脉冲数却增加了 41.9%。用条件刺激后频率-反应曲线减去条件刺激前频率-反应曲线, 显示出神经元在原最佳频率 (Pre-BF) 处放电脉冲数减少最多, 在条件刺激 (Post-BF) 处放电脉冲数增加最多 (图 1D)。神经元放电脉冲数及频率感受野在条件刺激停止 30 分钟后, 基本恢复到原初状态 (图 Ac、Bc、图 C RFr)。在所观察的 BF 发生完全转移的神经元中, 基本上都呈现上述类似的变化趋势。

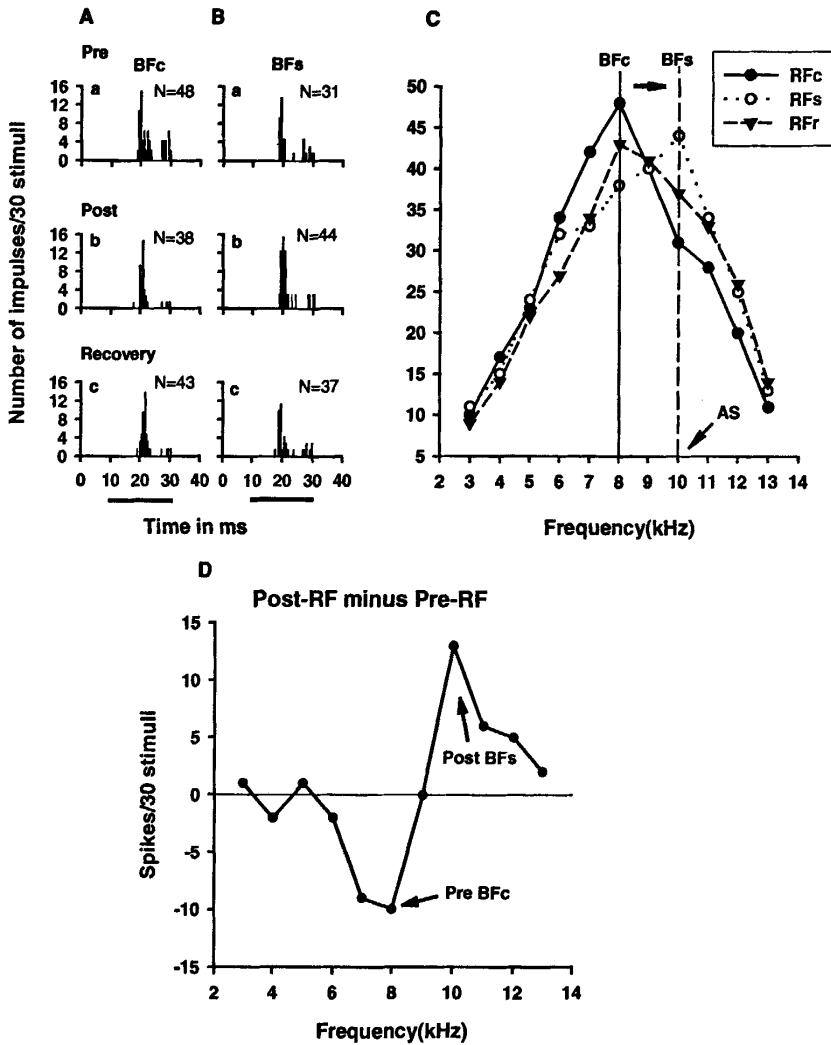


Fig. 1: Features of RF plasticity of AC neurons.

Aa, Ab, Ac and Ba, Bb, Bc shows the PSTHs at BFc and BFf, before CS, after CS session, and after recovery, respectively. C shows the change of RF. D shows subtracting the pre-stimulating frequency-response curve from the post-stimulating frequency-response curve. The short black line under the PSTHs horizontal abscissa represents acoustic stimulus with 20ms duration. N represents the number of impulses to the acoustic stimuli.

3.1.2 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性影响的类型

实验考察电刺激 mPFC 时, 听皮层神经元 RF 可塑性的变化, 在 226 个神经元的 RF 可塑性进行了考察。其中, 171 个神经元的 RF 可塑性分别受到易化或者抑制性调制, 其余 55 (24.3%) 个神经元的 RF 可塑性不受电刺激 mPFC 影响。根据 RF 可塑性诱导时间及恢复时间的变化, 把电刺激 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性的影响效应分为易化偏转类型 (类型 a)、抑制偏转类型 (类型 b) 和效应不确定型 (类型 c) 等三种类型 (Fig. 2, Table 1)。

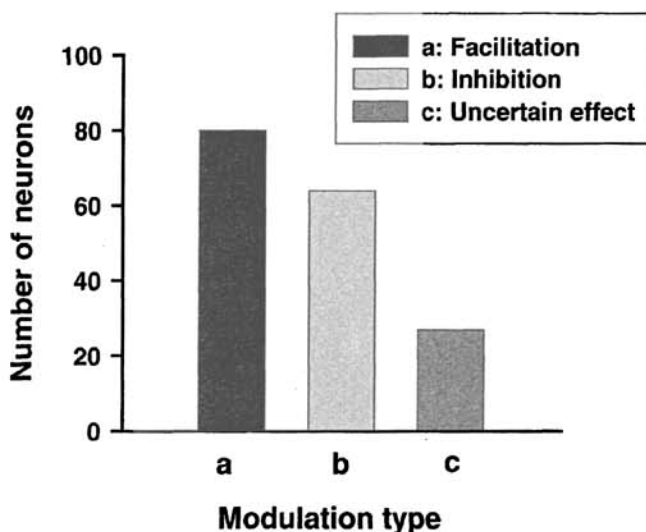


Fig. 2: The different RF plasticity types in auditory cortex (AC) neurons when given conditioning stimulus paired with electrical stimulation in mPFC.

a: enhancement type, b: inhibition type, c: uncertain effect type.

Table1: The RF plasticity types and number of AC neurons under electrical stimulation in rat medial prefrontal cortex.

RF plasticity N=226							
Facilitation	No.	Inhibition	No.	Uncertain	No.	No effect	No.
S-shorten	42	S-lengthen	19	S-lengthen	15	Both-	43
R-lengthen		R-shorten		R-lengthen		Non-shift	
S-shorten	15	S-lengthen	6	S-shorten	12	S-same	12
R-same		R-same		R-shorten		R-same	
S-same	8	S-same	11	--	--	--	--
R-lengthen		R-shorten		--	--	--	--
Non-shift-	15	Shift-	28	--	--	--	--
Shift		Non-shift		--	--	--	--
Total	80	Total	64	Total	27	Total	55

Note: “No.” shows the number of neurons. ISI means the inter-stimulus interval. S is the abbreviation of “shift”, while R is the abbreviation of “recovery”.

易化偏转类型:

即电刺激 mPFC 时, 神经元 RF 可塑性的转移时间短于单纯条件刺激声音诱导的时间, 或转移后恢复时间长于单纯条件刺激声音诱导恢复的时间。此种类型神经元共有 80 个, 占 46.8%。其中, 电刺激 mPFC 后神经元 RF 转移时间与恢复时间都变化者 (即转移时间缩短, 恢复时间延长) 共 42 个神经元; 转移时间不变, 恢复时间延长者 8 个神经元; 转移时间缩短, 恢复时间不变者, 15 个神经元; RF 转移神经元电刺激后 RF 不可转移者, 15 个神经元。

抑制偏转类型:

即电刺激 mPFC 时, 神经元 RF 可塑性的转移时间长于或转移后恢复时间短于单纯条件刺激声音诱导的可塑性变化, 共有 64 个神经元, 占 37.4%。其中, 电刺激 mPFC 后 RF 转移时间与恢复时间都变化者 (即转移时间延长, 恢复时间缩短), 19

个神经元；转移时间延长，恢复时间不变者，6 个神经元；转移时间不变，恢复时间缩短者，11 个神经元；RF 不可转移神经元电刺激后 RF 可转移者，28 个神经元。
效应不确定型：

共记录了 27 个神经元，表现为电刺激后偏转时间及恢复时间都延长或都缩短。

3.1.3 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性调制的最佳时间间隔

电刺激 mPFC 调制听皮层神经元放电脉冲数变化大于 10% 者，称为受 mPFC 调制的听皮层神经元，放电脉冲数变化小于 10% 者，称为不受 mPFC 调制的听皮层神经元。由第一章的实验结果可知，当声刺激和电刺激强度固定时，听神经元反应的变化效应与所给予的声、电刺激之间的时间间隔（inter-stimulus interval, ISI）有关。不同的刺激间隔 ISI，神经元的放电数变化量不同，存在一个最佳的时间间隔（Best Interval, BI），在此刺激间隔时，神经元的放电数变化量最大。测定出前额叶对该神经元调制的最佳时间间隔后，固定此时间间隔进行下面的可塑性实验。电刺激 mPFC 发生易化或抑制效应的神经元中，其最佳刺激间隔多集中在 15 ms 和 10 ms，也有部分神经元的最佳刺激间隔在 20 ms、25 ms，但数量较少，所占比例低。

3.2 mPFC 影响神经元 RF 可塑性的特征

3.2.1 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性的易化性调制特征

图 3A、3B 显示一个神经元在电刺激 mPFC 前后的 RF 可塑性的易化性变化类型。图 3A 显示，这个神经元的 BF 为 12.0 kHz (BFc)，测定该神经元条件刺激前的频率感受野 RFc；但在给予一个 13.0 kHz 的纯音条件刺激 20 分钟，该神经元的最佳频率偏转至条件刺激频率 13.0 kHz (BFs)，测定声刺激后的频率感受野曲线 RFAs；停止声刺激后 10 分钟，该神经元的最佳频率恢复，测定恢复后的频率感受野曲线 RFr。图 3B 显示伴随电刺激 mPFC 后该神经元的 RF 可塑性变化。分别测定声刺激伴随电刺激 mPFC 前后及恢复后该神经元的最佳频率（图 3B BFc, BFs）和频率感受野曲线（图 3B RFc, RFES, RFr）。比较该神经元的两个 RF 可塑性变化过程，可以看出，二者都发生了 BF 和 RF 的完全偏转及恢复，但它们偏转及恢复的时程不同，伴随电刺激 mPFC 的偏转时程为 10 分钟，短于单纯声刺激的偏转过程，而恢

复时程为 15 分钟，长于单纯声刺激的恢复过程（图 3C）。此类神经元共 80 个，电刺激后偏转时间缩短，或者恢复时间延长，其变化过程称为易化型偏转。

Facilitation

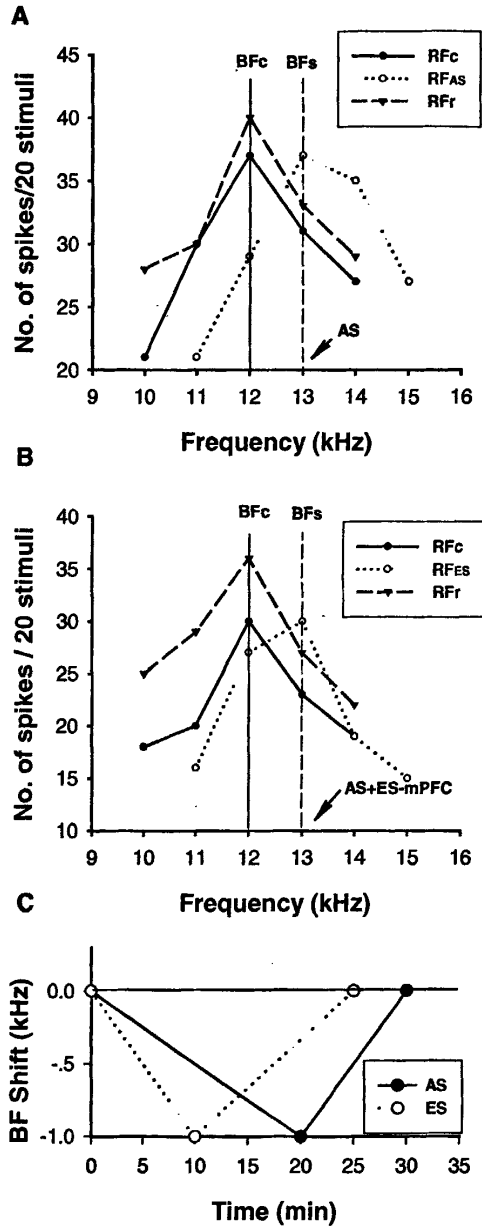


Fig. 3: Characteristics of frequency receptive field (RF) plasticity of auditory cortex(AC) neurons in facilitatory type (Facilitation) by electrical stimulation of medial prefrontal cortex (ES-mPFC).

(a) and (b), change of RF under acoustic stimulation (AS) and acoustic stimulation paired with electrical stimulation of medial prefrontal cortex (AS+ES-mPFC), respectively. (c), the time course change of RF plasticity under different conditional stimulus (CS).

3.2.2 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性抑制性调制的特征

图 4A、4B 显示一个神经元在电刺激 mPFC 前后的 RF 可塑性的抑制性变化类型。图 4A 显示, 这个神经元的 BF 为 10.0 kHz (BFc), 测定该神经元的频率感受野 RFc; 但在给予一个 9.0 kHz 的纯音条件刺激 10 分钟, 该神经元的最佳频率偏转至条件刺激频率 9.0 kHz (BFs), 测定声刺激后该神经元的频率感受野曲线 RF_{AS}; 停止声刺激后 40 分钟, 该神经元的最佳频率恢复, 测定恢复后的频率感受野曲线 RFr。图 4B 显示伴随电刺激 mPFC 后该神经元的 RF 可塑性变化。分别测定声刺激伴随电刺激 mPFC 前后及恢复后该神经元的最佳频率(图 4B BFc, BFs)和频率感受野曲线(图 4B RFc, RF_{ES}, RFr)。比较该神经元的两个 RF 可塑性变化过程, 可以看出, 二者都发生了 BF 和 RF 的完全偏转及恢复, 但它们偏转及恢复的时程不同, 伴随电刺激 mPFC 的偏转时程为 20 分钟, 长于单纯声刺激的偏转过程, 而恢复时程为 5 分钟, 明显短于单纯声刺激的恢复过程(图 4C)。此类神经元共有 64 个, 电刺激后偏转时间延长, 或者恢复时间缩短, 其变化过程称为抑制类型。

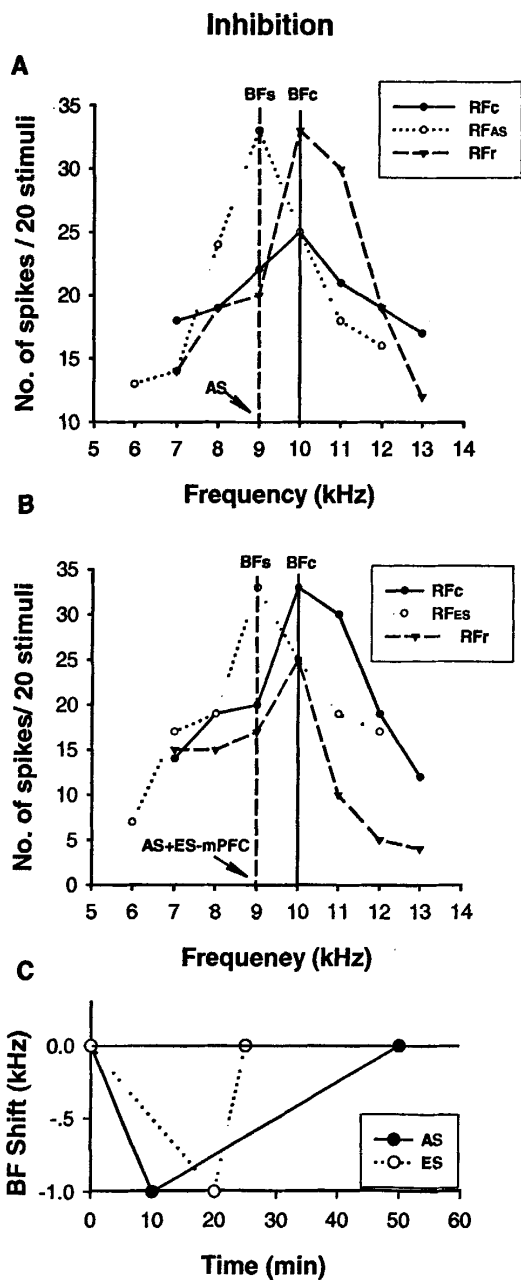


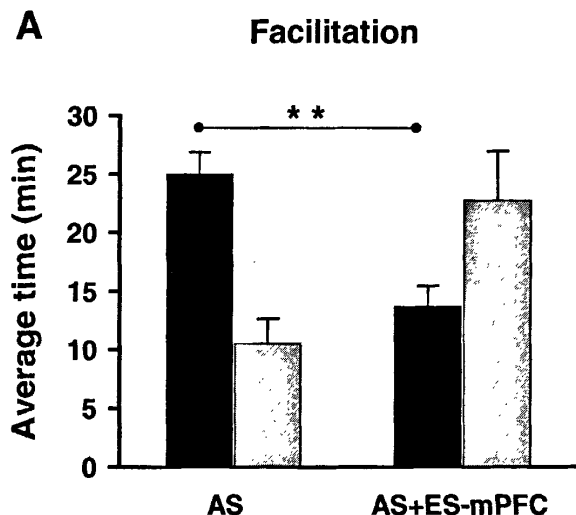
Fig. 4: Characteristics of frequency receptive field (RF) plasticity of auditory cortex(AC) neurons in inhibitory type (Inhibition) by electrical

stimulation of medial prefrontal cortex (ES-mPFC).

(a) and (b), change of RF under acoustic stimulation (AS) and acoustic stimulation paired with electrical stimulation of medial prefrontal cortex (AS+ES-mPFC), respectively. (c), the time course change of RF plasticity under different conditional stimulus (CS).

3.3 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性调制的时程

在部分神经元上, 考察了 AS 及 AS+ES(mPFC)条件下神经元 RF 可塑性变化的平均偏转时间及平均恢复时间。可见在易化偏转类型中 (考察了 37 个神经元) (图 5A), 发生 RF 完全转移平均需要 25 分钟声刺激条件诱导, 而在 AS+ES(mPFC)条件下, 只需要 13.6 分钟, 显著低于 AS 条件下的平均偏转时间 ($p<0.01$)。平均恢复时间统计显示无显著性差异。在抑制性偏转类型中 (考察了 54 个神经元) (图 5B), 发生 RF 完全转移平均需要 11.6 分钟声刺激条件诱导, 而在 AS+ES(mPFC)条件下需要 26.2 分钟, 长于 AS 条件下的平均偏转时间, 有极显著性差异 ($p<0.01$), 其平均恢复时间为 14.2 分钟, 显著短于 AS 条件下的平均恢复时间 ($p<0.05$)。



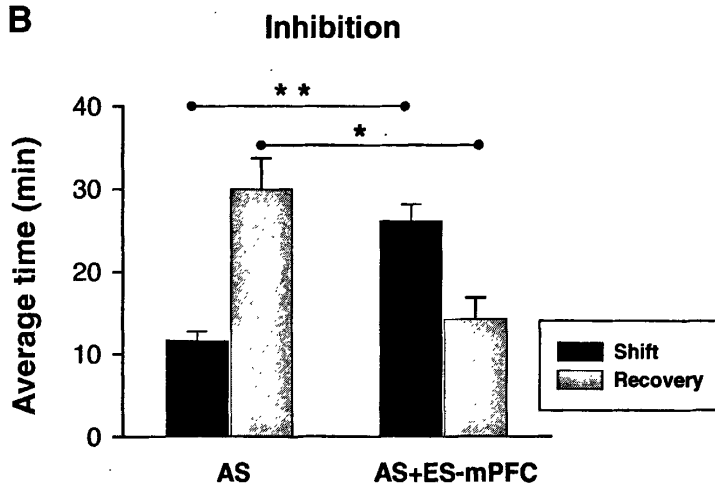


Fig. 5: Histograms of average shift time and recovery time under AS or AS+ES-mPFC condition.

A and B, the average time course change of RF plasticity in facilitatory modulation type and in inhibitory modulation type by ES-mPFC, respectively.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

在电刺激 mPFC 对 RF 可塑性有抑制或易化性影响的神经元中, 对条件刺激时程及恢复时程变化与 RF 可塑性的相关性进行了观察。以电刺激 mPFC 前后偏转及恢复时程的时间变化量为指标, 并把这些时间变化量进行标准化处理进行比较。时间变化量标准化的计算公式为: $T_{AS}-T_{ES}/T_{AS}$ 。图 6 是 RF 可塑性易化性变化及抑制性变化中偏转恢复时间变化量的标准化显示, 可见, RF 可塑性的易化或抑制变化与电刺激前后的偏转时间长短呈负相关, 与恢复时间长短呈正相关。

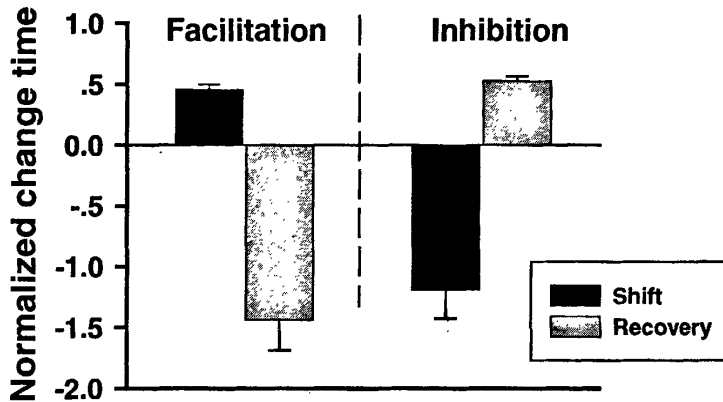


Fig. 6: The normalized change of shift time or recovery time in facilitatory modulation type and inhibitory modulation type.

3.4 mPFC 调制听皮层神经元 RF 可塑性的局限性

电刺激 mPFC 并不能改变所有听皮层神经元的 RF 或 RF 可塑性,即它不能使所有的神经元 RF 都具有可塑性,也不能使某些神经元可塑性的时程产生变化,表现出调控的局限性。

在考察电刺激 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性的影响的效应中,有很大一部分神经元的 RF 可塑性变化不受电刺激 mPFC 的影响。这类神经元又分为两部分:一部分神经元,在 AS 条件下和 AS+ES(mPFC)条件下,在一定的时间压力范围内,神经元都能发生 RF 可塑性变化,而且在两种条件下,可塑性的变化与恢复时程都没有发生变化。另一部分神经元,无论在 AS 条件下,还是在 AS+ES(mPFC)条件下,在同样的时间压力范围内,都不能发生 RF 可塑性变化,即都不发生 BF 和 RF 的偏转 (Non-shift)。

图 7 显示一个电刺激 mPFC 前后 RF 可塑性都不变化的神经元。该神经元最佳频率为 9 kHz,给予 10 kHz 的条件刺激,在一定的时间压力范围(40 分钟)内,单

纯声音刺激不能引起该神经元 RF 转移 (RF_{AS}), BF 仍位于原最佳频率 9 kHz 处; 给予 10 kHz 的条件刺激, 同时伴随电刺激 mPFC, 在时间压力范围 (40 分钟) 内, 条件刺激仍不能引起该神经元 RF 转移 (RF_{ES}), BF 仍位于原最佳频率 9 kHz 处。即在相同诱导时程内, 电刺激激活 mPFC 不能改变神经元 RF 可塑性的范围。此类神经元共记录到 55 个, 都呈现上述类似的变化趋势。

实验结果提示, 电刺激 mPFC, 在一定的时间压力范围内, 对听皮层神经元 RF 可塑性影响是有局限性的。对于一部分 RF 可转移神经元, 电刺激 mPFC 不能加快或者减慢其 RF 变化的时程; 对于 RF 不可转移神经元, 电刺激 mPFC 与否都不可转移其 RF。

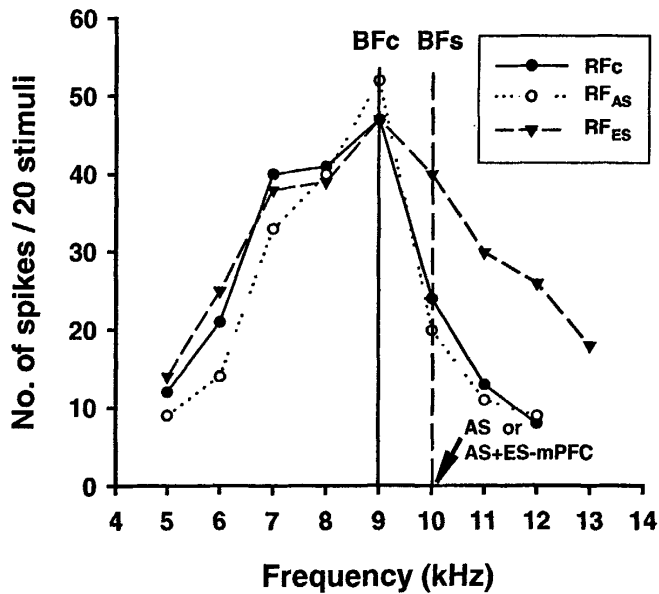


Fig. 7: Non-shift RF of an AC neuron under acoustic stimulation (AS) and acoustic stimulation paired with electrical stimulation of medial prefrontal cortex (AS+ES-mPFC).

3.5 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性方向的调制

在 70 个听皮层神经元上, 考察了 mPFC 对神经元 RF 转移方向的影响。结果见表 2。单纯给予声音条件刺激 (AS) 时, 有 32 个神经元发生双侧转移, 即神经元的 RF 既可以向高于最佳频率的条件刺激频率转移, 也可以向低于最佳频率的条件刺激频率转移。有 13 个神经元只能向高频端转移, 14 个神经元只能向低频端转移, 还有 11 个神经元的感受野在条件刺激下, 一定的时间压力内不发生转移, 称为“两侧均不转移”。进一步给予声音条件刺激并伴随电刺激 mPFC, 由 24 个神经元 RF 发生双侧转移, 有 12 个神经元只能向高频端转移, 21 个神经元只能向低频端转移, 还有 13 个神经元的感受野为两侧均不转移。比较两种刺激状态下神经元 RF 的转移方向, 发现: 单纯声刺激引起神经元 RF 的转移没有明显的方向偏好, 即既可以向高频端转移, 也可以向低频端转移, 这个结果与本实验第一部分的结果相一致; 但电刺激 mPFC 伴随声音条件刺激时, 原来 RF 双侧转移的神经元数目减少, RF 向低频端转移的神经元数量增加, 但未见显著性差异。具体神经机制尚不清楚, 有待进一步探讨。

Table 2: Distribution of RF shift direction under AS and AS+ES-mPFC

	Bidirectional shift	Shift to higher frequency	Shift to lower frequency	RF no shift
AS	32	13	14	11
AS+ES-mPFC	24	12	21	13

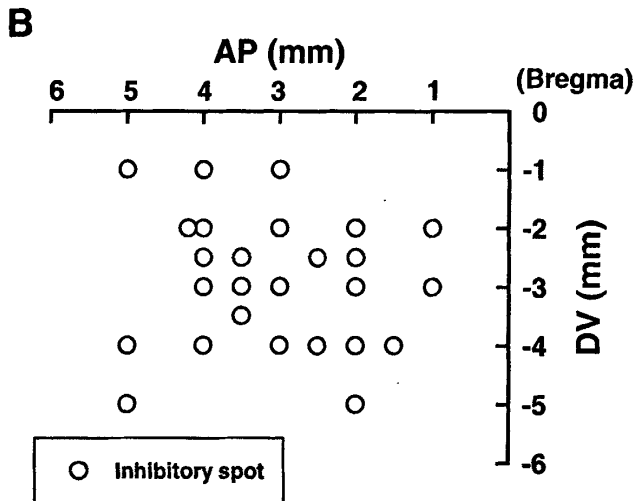
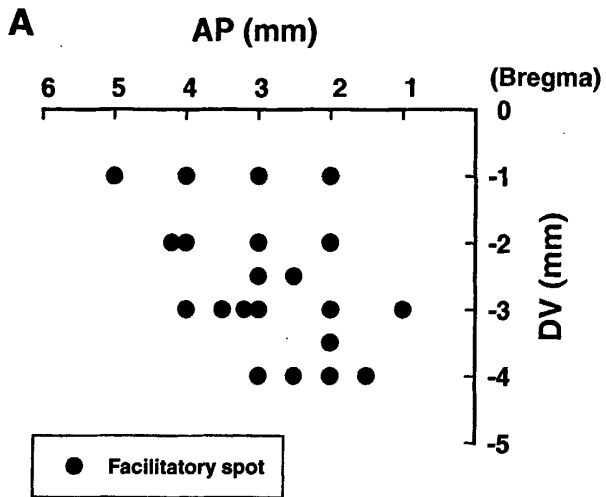
AS, acoustic stimulation;

AS+ES-mPFC, acoustic stimulation paired with electrical stimulation of medial prefrontal cortex.

3.6 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性调制的位点分布

在大鼠 mPFC 相关脑区 (以囟门为原点, AP: 1-5 mm、ML: 0.5-1 mm, DV: -1--5 mm), 每次实验放置不同的刺激电极的位置, 刺激电极的位置以 0.5-1 mm 为步幅, 在 AP 和 DV 方向移动, 以获得不同的电刺激 mPFC 位点。当被测听皮层神经元听

反应放电脉冲数变化大于 10% 以上时，继续下面的 RF 可塑性的实验。图 8A、B、C 分别标出了电刺激 mPFC 引起听神经元 RF 可塑性易化、抑制和无效的刺激位点分布，图 8D 为易化、抑制和无效刺激位点分布合并图。可见这些位点的分布没有一定的规律性，呈弥散分布。



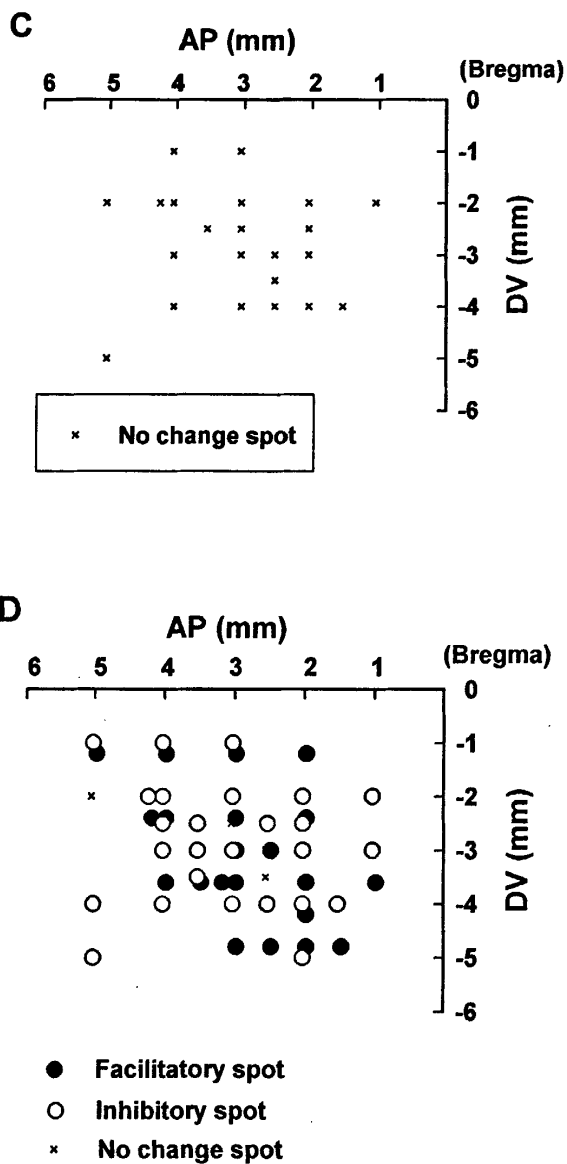


Fig. 8: The distribution of electrically stimulated spots in mPFC.
 A, All RF facilitatorily modulated spots in mPFC; B, All RF inhibitorily modulated spots in mPFC; C, All RF no change spots in

mPFC. D, Combination map of all facilitatory spots, inhibitory spots and no effect spots in mPFC.

● shows the RF facilitatorily modulated spots, ○ shows the RF inhibitorily modulated, while × shows the RF no change spots.

3.7 mPFC 局部失活的效应

实验在 40 个神经元上观察了局部施加普鲁卡因能否取消 mPFC 的调控效应。并进一步考察了失活 mPFC 相关位点对听皮层神经元自发放电的影响。

在 mPFC 激活-失活条件下, 在同一个听皮层神经元上连续观察 RF 可塑性的变化。在这种连续性分析中, 根据 mPFC 对 RF 可塑性调控的效应大致分为三种类型。其中, 易化型 (Facilitation type) 有 21 个神经元, 这些神经元在电刺激 mPFC 后 RF 可塑性增强, 普鲁卡因失活 mPFC 后, mPFC 对 RF 可塑性的易化作用取消。说明 mPFC 对神经元 RF 可塑性有易化的调控作用。抑制型 (Inhibition type) 有 6 个神经元, 与易化型相反, 在电刺激 mPFC 后 RF 可塑性抑制, 普鲁卡因失活 mPFC 后, mPFC 对 RF 可塑性的抑制作用取消。说明 mPFC 对该部分神经元的 RF 可塑性有抑制的调控作用。还有 13 个神经元, 普鲁卡因失活 mPFC 不能完全取消电刺激 mPFC 对其 RF 可塑性的调控效应。例如, 电刺激 mPFC 与普鲁卡因失活 mPFC 都抑制了神经元的 RF 可塑性; 还有几个神经元的 RF 在规定的压力时间下不能发生转移, 电刺激和普鲁卡因失活 mPFC 处理也均不能使该神经元的 RF 发生转移, 因此不能明确考察 mPFC 对 RF 可塑性的调控效果。把这些神经元都归于第三种类型。

在一部分有调控作用的 mPFC 位点微量注射普鲁卡因, 使 mPFC 局部失活, 观察对听皮层神经元自发放电的影响。Fig. 9 显示微量注射普鲁卡因局部失活 mPFC 对听皮层神经元自发放电的影响。听皮层神经元自发放电水平为 14-17 次/20s; 普鲁卡因局部失活 mPFC 后, 自发放电数立即增高至 24 次/20s, 10 分钟后自发放电数为 26 次/20s, 然后放电水平逐渐恢复, 60 分钟后自发放电数为 18 次/20s, 基本恢复到普鲁卡因局部失活 mPFC 前自发放电水平, 整个变化过程持续大约 1 个小时。结果提示, 大鼠 mPFC 对其低级皮层可能存在下行抑制作用, 普鲁卡因失活 mPFC 可以阻断这种作用。

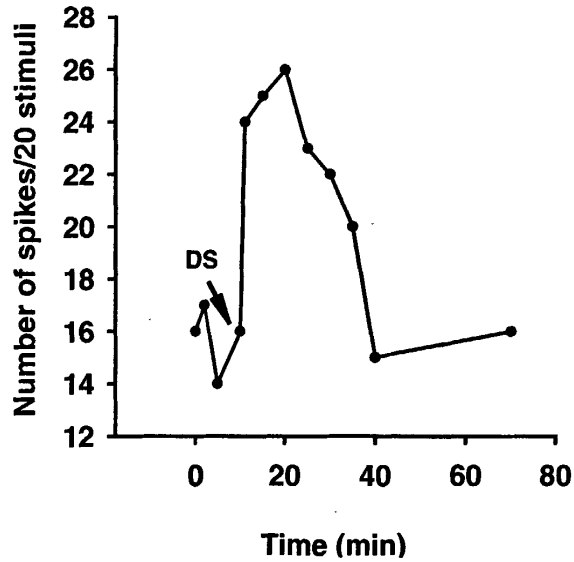


Fig. 9: The enhancement effect of auditory cortex (AC) neuron in spontaneous impulses when deactivating mPFC by procaine.

DS means deactivating mPFC by procaine. Arrow shows the time point of mPFC deactivating by procaine.

4 讨论

4.1 大鼠有前额叶吗？

大鼠大脑皮层的体积比恒河猴的小约 100 倍，比人的小约 1000 倍。灵长类皮层体积增加与皮层区的进化特征、复杂化程度及认知功能的发展相伴行的。然而，关于大鼠的前额脑区是否与灵长类的前额脑区是同等的有很多讨论。尤其是这一观点被提出争论：大鼠是否具有灵长类背外侧区前额叶同等的脑区。这一问题是复杂的，因为大鼠的皮层区域与灵长类皮层区域相比，进化简单，分化较少，分区较少。灵长类前额叶包括解剖上的不同亚区(Barbas and Pandya 1989; Carmichael and Price

1994), 大致分为背外侧区、内侧区和前区(Uylings, Groenewegen et al. 2003)。前额叶的不同亚区参与不同的认知和情感功能(Damasio 1994; Damasio 1994; Barbas 1995; Miller and Wallis 2003; Uylings, Groenewegen et al. 2003)。目前被广泛接受的是, 前额叶涉及执行控制的不同方面, 这些功能的神经基础是通过有前额叶参与广泛的神经网络形成的。界定前额叶的标准经历了一个时期的演化: 在 Brodmann 研究之后很长一个时期, 前额叶被认为是灵长类唯一具有的, 并被称为“前颗粒皮层”(Benton 1991)。那个时期前额叶的界定标准是基于“细胞构筑标准”, 即: 有颗粒第四层并且投射定位在无颗粒的运动前区的嘴侧。然而, 比较较远物种的不同脑区, 仅以细胞构筑标准是站不住脚的。例如, 大鼠初级运动皮层被认为和猴子运动皮质是同源的(Northcutt and Kaas 1995), 但这个区域在哺乳灵长类是无颗粒皮质, 而在大鼠是颗粒皮质。此外, Barbas 和 Pandya 认为灵长类的边缘皮质作为前额叶皮质的一部分, 是无颗粒皮质和异源颗粒皮质(例如, 第四层不是颗粒皮质, 不易辨别)。这仅是两个例子, 已经表明细胞构筑标准在作为比较远源物种不同脑区的同源性时需要有其它标准共同界定。尽管 Preuss 没有质疑大鼠前额叶的存在, 正如许多灵长类研究者所认为的那样。然而, Preuss 和 Kaas 明确的质疑了非人灵长类是否也存在灵长类前额叶背外侧部的同等脑区。回答大鼠是否存在背外侧部类似的前额叶这个问题, 必须考虑界定不同前额叶脑区的解剖学和功能上的标准。

由于前额叶缺乏一个解剖学和功能上的界定标准, 所以就非人灵长类是否存在前额叶, 尤其对于大鼠是否有前额叶, 产生出了许多不同的甚至在某些方面是对立的观点。Rose 和 Woolsey 对于前额叶的界定是基于一个解剖学标准, 认为前额叶是灵长类独有的。这一标准的核心内容是: 前额叶是丘脑背侧中央核的皮层投射区。然而, 单一标准不足以能够界定前额叶。因此, 目前其它的解剖学标准和功能特点被用于认证不同物种的前额叶区。Uylings(Uylings, Groenewegen et al. 2003)等通过比较非人灵长类和大鼠前额叶的结构和功能特点, 认为大鼠前额叶不仅具有灵长类前额叶中央区和前区的特点, 还具有灵长类背外侧区的一些特点, 部分前额叶(尤其是背外侧肩部脑区)显示了灵长类前额叶背外侧区的特点。并已发现, 大鼠 mPFC 参与脑的多种感觉信息处理, 在由感觉环境中提取特征信息和感觉、运动整合中发挥重要作用(Van Eden, Lamme et al. 1992; Conde, Maire-Lepoivre et al. 1995;

Groenewegen and Uylings 2000; Uylings, Groenewegen et al. 2003)。Brown VJ 及 Birrell JM 的形态学工作也表明：大鼠等啮齿类的中央额前皮质 mPFC 虽然相对较少分化，没有充分的证据说明是灵长类前额叶的同源器官 (homologous area)。但从执行认知功能方面，大鼠等啮齿类的 mPFC 可以称为灵长类前额叶的功能类似器官 (analogous area)，在大鼠 mPFC 上的研究能够为灵长类前额叶的研究提供有价值的信息和参考，大鼠可以作为灵长类前额叶研究的模型 (Brown VJ 2002; Birrell JM 2000)。

现在讨论不同物种脑区之间的同源性时被普遍接受的是以下标准 (Uylings, Groenewegen et al. 2003)：1. 脑区间联系的方式和这种联系的密度；2. 功能特点 (电生理的和行为的)；3. 不同的神经活性物质和神经递质受体的存在和特殊分布；4. 胚胎学进化；5. 近亲物种的细胞构筑标准。这些特点之间的相似性越大，脑区之间同源性的可能性越大。Uylings 等使用前三条标准比较灵长类和大鼠之间的前额叶脑区，这三条标准也被 Preuss (Uylings, Groenewegen et al. 2003) 应用。从这点考虑，比较了大鼠和灵长类前额叶与丘脑、基底核、皮层、边缘系统及单胺能结构之间联系的方式和密度。比较性地总结了大鼠前额叶和灵长类前额叶的功能特点，得出结论：大鼠前额叶不仅具有灵长类前额叶内侧区和前区的特点，还具有灵长类背外侧区的一些特点。

重新评估大鼠额前皮质的研究表明：通常被认为是灵长类背外侧额前皮质同源区域的大鼠内侧额前皮质，实际上包括灵长类前运动皮质和前扣带回的同源区域。大鼠接受 MD 投射的皮质类似于灵长类的眶回皮质。如果重新规定前额叶皮质的范围可以宽至包括眶回皮质和扣带回，那么大鼠可以说具有前额叶。该评价表明，大鼠缺少灵长类背外侧额前皮质的同源区域，不能够替代人类背外侧额前皮质功能及功能紊乱的研究，但可以为理解灵长类前额叶皮质的功能及作用方式提供有意义的实验证据。

4.2 大鼠 mPFC 对初级听皮层神经元 RF 可塑性有调制作用

大量的研究表明，在中枢神经系统感觉信息处理过程中，广泛存在高级中枢对低级中枢神经元活动的下行反馈调控 (Sun, Chen et al. 1996; Jen, Chen et al. 1998; Suga, Xiao et al. 2002)，其功能意义是显著的提高了神经元的感受性。前额叶作

为最高级脑部位对初级感觉皮层神经元活动的调控,除了能使感觉神经元的反应更加精确之外,可能还有更重要的生物学意义。定位损伤脑区结果已显示,大鼠mPFC与视觉工作记忆、注意、适应、恐惧消退、策略编制等高级功能活动相关(Kolb 1974; Kolb, Nonneman et al. 1974; Kolb, Buhrmann et al. 1994; Broersen and Uylings 1999; Quirk, Russo et al. 2000; Milad and Quirk 2002)。

已经发现,在非人灵长类的听觉信息处理研究中,前额叶参与听觉短期记忆和对预期行为的听视信息整合。灵长类感觉皮层和前额叶间的形态学联系支持了这个观点(Bodner, Kroger et al. 1996; Hackett, Stepniewska et al. 1999; Romanski, Tian et al. 1999; Fuster, Bodner et al. 2000)。研究表明,大鼠前额叶和其他皮层及皮质下结构有交互纤维联系,可能参与听觉空间信息处理(Van Eden, Lamme et al. 1992; Uylings, Groenewegen et al. 2003; Kimura, Donishi et al. 2004)。G. J. Quirk 在研究大鼠声音条件性恐惧反应时发现,前额叶是条件性恐惧反应消退记忆形成的脑区,在消退记忆形成后,前额叶的边缘下区(Infralimbic cortex)神经元对条件声音刺激有反应(Milad and Quirk 2002)。这些工作说明前额叶与听感觉皮层及皮层下结构之间有相互的纤维联系,参与了脑高级功能活动中的听感觉信息处理。与这些研究相一致,我们的实验表明,声刺激伴随电刺激大鼠 medial prefrontal cortex,包括背侧前扣带回(dorsal anterior cingulate area, Acd)、边缘前区 (prelimbic cortex area, PL) 和边缘下区 (infralimbic area, IL) 等脑区(Van Eden, Lamme et al. 1992; Groenewegen and Uylings 2000; Uylings, Groenewegen et al. 2003),与单纯声刺激条件下相比,听皮层神经元 RF 可塑性产生了易化或抑制的变化。结果表明,大鼠 mPFC 能够调制听觉信息处理。

我们的实验结果表明,电刺激mPFC引起听皮层神经元诱发反应的变化,表现为诱发反应增强和抑制两种类型。进一步观察到电刺激mPFC对听皮层神经元RF可塑性有影响,可塑性变化表现为易化效应、抑制效应、效应不确定型三种类型。实验结果提示mPFC对初级听皮层神经元听反应及RF可塑性有一定的调控作用,mPFC参与了听觉信息的反应和整合处理过程。这个结果和Fuster等的研究结果相一致。Fuster等的实验表明,在行为和语言所包含的感觉信息的时间整合中,前额叶具有重要的作用。得到了有关前额叶在时间轴上联合视觉和听觉刺激的第一步证据。这种

信息通常不止由一种感觉模态编码，视觉和声音尤其突出。从感觉皮层到前额叶的投射为它的整合功能提供了支持。通过让猴子完成一项任务：先记住一段10秒钟的某种调子（pitch）的纯音，然后选择与之相关联的颜色。在这个任务中，前额叶皮层细胞选择性的对纯音产生反应，而且它们中大部分根据任务规则也对颜色有反应。实验过程中这种相对关系是不定的，从而导致了行为错误。由此得出前额叶神经元是产生行为上很有意义的交叉模态整合网络的一部分。这个网络在构成行为、思维和语言中，对于信息的时间迁移有着严格的神经元活动的时序性(Fuster, Bodner et al. 2000)。Bodner M在猴子上的结果也支持了这一结论(Bodner, Kroger et al. 1996)。在猴子完成视觉和听觉交叉模态短时记忆的任务过程中，细胞外记录前额叶背外侧单个神经元的放电。在保持声音刺激记忆过程中该处神经元呈现持续的较高放电水平（比自发放电高）。这些结果支持了前额叶背外侧部参与了声音短时记忆和听觉、视觉信息整合以完成行为导向的观点。

我们的研究还表明，电刺激大鼠 mPFC 引起听皮层神经元 RF 可塑性产生不同类型的调制效应。主要表现为易化性类型（相比于单纯声刺激条件下，偏转时程短，而恢复时程长）及抑制性类型（相比于单纯声刺激条件下，偏转时程长，而恢复时程短）。这与 Moore 等有关视觉研究的工作相类似(Moore and Armstrong 2003; Moore and Fallah 2004; Armstrong, Fitzgerald et al. 2006)，当阈下电刺激恒河猴前脑 frontal eye field 视觉拓扑投射相对应位点神经元时，可选择性地增强视皮层 V4 区神经元的反应；当阈下电刺激 frontal eye field 视觉拓扑投射非对应位点神经元时，可选择性地抑制视皮层 V4 区神经元的反应，以调制视空间感受野。这些工作表明，在处理感觉信息时，前额叶和感觉皮层之间的功能相互作用是基于频率或者空间的拓扑投射。可以用这么一个理论框架来解释这些实验现象：前脑的注意提供了一个下行信号去选择特定感受野中有利于被注意刺激的信息输入(Armstrong, Fitzgerald et al. 2006)。

4.3 大鼠mPFC与初级听皮层之间可能不是点对点的一级投射

大量非人灵长类和大鼠的前额叶形态学研究表明，前额叶没有直接与感觉皮层或者运动皮层相联系(Van Eden, Lamme et al. 1992; Groenewegen and Uylings 2000;

Uytings, Groenewegen et al. 2003)。与这些形态学工作(Van Eden, Lamme et al. 1992; Kimura, Donishi et al. 2004)和电生理学工作(Golmayo, Nunez et al. 2003; Quirk, Likhtik et al. 2003)相一致, 我们的研究表明, 大鼠 mPFC 对听皮层神经元 RF 可塑性的调制存在最佳时间间隔 (Best inter-stimulus interval, BI), 大多数神经元的最佳时间间隔集中在 15 ms 和 10 ms, 少量神经元的 BI 为 20 ms 或者 25 ms。也即, 大鼠初级听皮层和 mPFC 之间的投射可能涉及多级神经元, 初级听皮层和 mPFC 不是简单的点对点的一级投射。

以往的形态学研究表明, 前额叶皮层具有丰富的皮层间和皮层下交互纤维联系。前额叶皮层与纹状视前区、颞叶联合皮层、顶叶联合皮层有着交互的纤维联系, 是唯一与丘脑背内侧核有交互纤维联系的新皮层, 也是唯一向下丘脑有直接投射的新皮层; 前额叶皮层与基底前脑, 扣带回及海马回有直接或间接纤维联系, 发出纤维投射到基底神经节 (尾核和壳核) 等(Fuster 1989; Kolb B 1990)。这种丰富的纤维联系决定了前额叶皮层功能上的复杂性。Romanski LM等通过把微电极记录和解剖束路追踪结合在一起, 寻找猕猴听觉-前额叶间与视觉联系流相类似的听觉联系流 (stream)。在生理图谱听区带的AL、ML和CL区注射追踪剂显示听区前部与额叶极 (area 10)、嘴侧主沟 (area 46)、前额叶腹侧区 (areas 12 and 45) 有相互联系, 而听区后部主要与尾侧主沟 (area 46) 和额叶眼区相联系 (area 8a)。这样, 听流分别起源于尾侧和嘴侧听皮层, 止于额叶的空间和非空间功能区(Romanski, Tian et al. 1999)。我们以往的实验使用HRP顺逆行束路追踪方法考察大鼠mPFC和初级听皮层之间是否有神经束路联系, 结果显示两者之间没有直接的神经束路联系。其中逆行追踪在脑桥腹侧被盖区 (Ventral tegmental area, 简称VTA) 有阳性标记细胞, 且细胞分布集中, 数量较多。提示, 在mPFC和初级听皮层两脑区之间可能有中继核团存在。听觉信息在上传至mPFC以前, 可能先经过了脑桥腹侧被盖区 (VTA) 的信息处理。证实这一结论还需要进一步详细的形态学工作及微电泳等神经电生理学工作。

电生理实验部分使用电刺激激活和普鲁卡因失活 mPFC 等处理方式, 观察到 mPFC 对初级听皮层神经元听反应及 RF 可塑性有一定的调控作用, 但这种调控效应不是单一的, 而是有不同的类型, 分为增强、抑制及效应不确定型等; 此外, 普

鲁卡因失活 mPFC 相关位点, 可以取消一部分听皮层神经元 (27 个, 67.5%) RF 可塑性的调控作用, 而在相当一部分 (13 个, 32.5%) 被刺激的 mPFC 位点, 普鲁卡因失活不能完全取消电刺激激活对听皮层 RF 可塑性的调控作用。结果提示 mPFC 参与了听觉信息的反应和整合处理过程, 但这个调控过程可能还有其他脑区的参与。

4.4 mPFC 调制听皮层神经元 RF 可塑性有一定局限性, 没有改变神经元 RF 可塑性的方向

我们的实验已经证明, 大鼠听皮层神经元 RF 可塑性有一定的范围。已有的研究表明, 神经元频率 RF 可塑性的变化受听觉上行传入系统和下行反馈系统的调控 (Gao and Suga 1998; Kilgard and Merzenich 1998; Ma and Suga 2001; Suga, Xiao et al. 2002; Hui, Figueroa et al. 2004)。本实验使用电刺激激活和普鲁卡因失活 mPFC 等处理方式, 观察到电刺激 mPFC 或普鲁卡因失活 mPFC 后, 听皮层神经元 RF 可塑性的建立及保持时间发生相应的变化, 提示 mPFC 参与了听觉信息的反应和整合处理过程。然而有一部分听皮层神经元 (55 个, 24.3%), 在单纯声音刺激条件下, 一定时间压力范围内, RF 不完全转移的神经元 (神经元 BF 朝向条件刺激频率 CS 转移, 但没有完全到达 CS) 或者 RF 不转移的神经元, 在声音刺激伴随电刺激 mPFC 或药物失活 mPFC 时, 该神经元的 RF 仍不能发生完全转移。对于 RF 可转移的神经元, 在电刺激 mPFC 前后, 只是 RF 转移时间和 RF 转移后的保持时间发生了延长或缩短变化。电刺激大鼠 mPFC 对听皮层神经元 RF 的转移没有明显的方向偏好, 即既可以向高频端转移, 也可以向低频端转移, 这个结果与我们以前单纯使用纯音刺激诱导 RF 可塑性的方向性结果一致。电刺激大鼠 mPFC 的效应主要表现为 RF 转移时间的缩短或延长, 完全转移的机率升高等, 但不能明显改变神经元本身具有的可塑性范围和方向。结果说明, 从 mPFC 至初级听皮层之间有某种直接或间接的纤维联系, 这种联系作用于听皮层神经元, 参与调控听皮层神经元的频率调谐特性。但这种调控不能完全“掩盖”作用于该神经元上的其他突触联系, 相反是一种整合的作用方式, 与作用于该神经元上的其他上下行纤维投射共同决定神经元的频率调谐。

5 小结

本研究发现，大鼠 mPFC 对听皮层神经元频率感受野 RF 可塑性有一定的调制作用。调制效应分为易化偏转类型，抑制偏转类型和效应不确定型等三种类型。电刺激大鼠 mPFC 对听皮层神经元 RF 的转移没有明显的方向偏好，即既可以向高频端转移，也可以向低频端转移。电刺激大鼠 mPFC 的效应主要表现为 RF 转移时间的缩短或延长，完全转移的机率升高等，但不能明显改变神经元本身具有的可塑性范围和方向，存在一定的局限性。结果提示，大鼠 mPFC 可以对听皮层神经元 RF 可塑性进行调制，这种调制可能是通过多级神经环路实现的。

mPFC 局部失活可以取消对一部分听皮层神经元 RF 可塑性的影响，提高听皮层自发放电的水平。结果提示，在正常情况下，大鼠 mPFC 可能就存在对听皮层下行紧张性抑制作用，普鲁卡因失活 mPFC 使这种抑制作用解除。

参考文献

- Armstrong, K. M., J. K. Fitzgerald, et al. (2006). "Changes in visual receptive fields with microstimulation of frontal cortex." *Neuron* 50(5): 791-8.
- Barbas, H. (1995). "Anatomic basis of cognitive-emotional interactions in the primate prefrontal cortex." *Neurosci Biobehav Rev* 19(3): 499-510.
- Barbas, H. and D. N. Pandya (1989). "Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey." *J Comp Neurol* 286(3): 353-75.
- Benton, A. (1991). "The prefrontal region: its early history. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, editors. "Frontal lobe function and dysfunction." 3-32.
- Birrell, JM. and V. J. Brown (2000). "Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat." *J Neurosci* 20(11): 4320-4.
- Bodner, M., J. Kroger, et al. (1996). "Auditory memory cells in dorsolateral prefrontal cortex." *Neuroreport* 7(12): 1905-8.
- Broersen, L. M. and H. B. Uylings (1999). "Visual attention task performance in Wistar and Lister hooded rats: response inhibition deficits after medial prefrontal cortex lesions." *Neuroscience* 94(1): 47-57.
- Brown, VJ. and Bowman EM. (2002). "Rodent models of prefrontal cortical function." *Trends Neurosci* 25(7): 340-3.
- Carmichael, S. T. and J. L. Price (1994). "Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey." *J Comp Neurol* 346(3): 366-402.
- Conde, F., E. Maire-Lepoivre, et al. (1995). "Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents." *J Comp Neurol* 352(4): 567-93.
- Damasio, A. (1994). "Descartes' error: emotion, reason, and the human brain."
- Fuster, J. (1989). "The Prefrontal Cortex: Anatomy Physiology, and Neurophysiology of the Frontal Lobe."
- Fuster, J. M. (1997). "The Prefrontal Cortex."
- Fuster, J. M., M. Bodner, et al. (2000). "Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex." *Nature* 405(6784): 347-51.
- Gao, E. and N. Suga (1998). "Experience-dependent corticofugal adjustment of midbrain frequency map in bat auditory system." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(21): 12663-70.

- Gill, T. M., M. Sarter, et al. (2000). "Sustained visual attention performance-associated prefrontal neuronal activity: evidence for cholinergic modulation." J Neurosci **20**(12): 4745-57.
- Golmayo, L., A. Nunez, et al. (2003). "Electrophysiological evidence for the existence of a posterior cortical-prefrontal-basal forebrain circuitry in modulating sensory responses in visual and somatosensory rat cortical areas." Neuroscience **119**(2): 597-609.
- Groenewegen, H. J. and H. B. Uylings (2000). "The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information." Prog Brain Res **126**: 3-28.
- Hackett, T. A., I. Stepniewska, et al. (1999). "Prefrontal connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys." Brain Res **817**(1-2): 45-58.
- Hui, G. K., I. R. Figueroa, et al. (2004). "Memory enhancement of classical fear conditioning by post-training injections of corticosterone in rats." Neurobiol Learn Mem **81**(1): 67-74.
- Jay, T. M. W., M.P. (1991). "Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinine." J. Comp. Neurol. **313**: 574-586.
- Jen, P. H., Q. C. Chen, et al. (1998). "Corticofugal regulation of auditory sensitivity in the bat inferior colliculus." J Comp Physiol [A] **183**(6): 683-97.
- Kilgard, M. P. and M. M. Merzenich (1998). "Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity." Science **279**(5357): 1714-8.
- Kimura, A., T. Donishi, et al. (2004). "Efferent connections of "posterodorsal" auditory area in the rat cortex: implications for auditory spatial processing." Neuroscience **128**(2): 399-419.
- Kolb, B. (1974). "Dissociation of the effects of lesions of the orbital or medial aspect of the prefrontal cortex of the rat with respect to activity." Behav Biol **10**(3): 329-43.
- Kolb, B., K. Buhrmann, et al. (1994). "Dissociation of the medial prefrontal, posterior parietal, and posterior temporal cortex for spatial navigation and recognition memory in the rat." Cereb Cortex **4**(6): 664-80.
- Kolb, B., A. J. Nonneman, et al. (1974). "Double dissociation of spatial impairments and perseveration following selective prefrontal lesions in rats." J Comp Physiol Psychol

- 87(4): 772-80.
- Kolb B, W. I. (1990). "Fundamentals of human neuropsychology." 347-501.
- Ma, X. and N. Suga (2001). "Plasticity of bat's central auditory system evoked by focal electric stimulation of auditory and/or somatosensory cortices." J Neurophysiol 85(3): 1078-87.
- McDonald, A. J., F. Mascagni, et al. (1996). "Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat." Neuroscience 71(1): 55-75.
- Milad, M. R. and G. J. Quirk (2002). "Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction." Nature 420(6911): 70-4.
- Miller, E. and J. Wallis (2003). "The prefrontal cortex and executive brain functions. In: Squire LR, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Zigmond MJ, editors. Fundamental of neuroscience." p. 1353-76.
- Moore, T. and K. M. Armstrong (2003). "Selective gating of visual signals by microstimulation of frontal cortex." Nature 421(6921): 370-3.
- Moore, T. and M. Fallah (2004). "Microstimulation of the frontal eye field and its effects on covert spatial attention." J Neurophysiol 91(1): 152-62.
- Northcutt, R. G. and J. H. Kaas (1995). "The emergence and evolution of mammalian neocortex." Trends Neurosci 18(9): 373-9.
- Quirk, G. J., E. Likhtik, et al. (2003). "Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons." J Neurosci 23(25): 8800-7.
- Quirk, G. J., G. K. Russo, et al. (2000). "The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear." J Neurosci 20(16): 6225-31.
- Romanski, L. M., B. Tian, et al. (1999). "Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex." Nat Neurosci 2(12): 1131-6.
- Suga, N., Z. Xiao, et al. (2002). "Plasticity and corticofugal modulation for hearing in adult animals." Neuron 36(1): 9-18.
- Sun, X., Q. C. Chen, et al. (1996). "Corticofugal control of central auditory sensitivity in the big brown bat, *Eptesicus fuscus*." Neurosci Lett 212(2): 131-4.
- Uylings, H. B., H. J. Groenewegen, et al. (2003). "Do rats have a prefrontal cortex?" Behav Brain Res 146(1-2): 3-17.

- Van Eden, C. G., V. A. Lamme, et al. (1992). "Heterotopic Cortical Afferents to the Medial Prefrontal Cortex in the Rat. A Combined Retrograde and Anterograde Tracer Study." Eur J Neurosci 4(1): 77-97.
- Vogt, B. A. and M. W. Miller (1983). "Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices." J Comp Neurol 216(2): 192-210.
- Weinberger, N. M. (1998). "Physiological memory in primary auditory cortex: characteristics and mechanisms." Neurobiol Learn Mem 70(1-2): 226-51.
- Weinberger, N. M. (2004). "Specific long-term memory traces in primary auditory cortex." Nat Rev Neurosci 5(4): 279-90.
- Zaborszky, L., R. P. Gaykema, et al. (1997). "Cortical input to the basal forebrain." Neuroscience 79(4): 1051-78.
- 杨文伟, 高., 孙心德 (2004). "大鼠听皮层神经元频率感受野的可塑性." 科学通报 49(1): 1062-1067.

第三章 小鼠初级听皮层对下丘神经元 方向敏感性的调制

1 前言

听觉信息经由外周听觉系统的感知、换能转变为神经冲动，再经过听觉系统各级中枢的传输和整合，最后在大脑皮层实现对声音信息的感知。听觉系统包括上行和下行（离皮质系统）通路，听觉信号在到达听皮层（Auditory cortex, AC）之前，经过脑干的耳蜗核和上橄榄核复合体、中脑的外侧丘系核和下丘及间脑的内侧膝状体的传递。上行听觉系统在不同的水平通过复杂的投射关系对听觉信号进行汇聚和辐散，这些复杂的投射决定了皮层下听觉核团具有显著不同的生理类型。相对于上行听觉通路的生理特点，对听觉信息进行处理的离皮质下行系统很少受到关注(Suga 1994; Suga 1998; Covey and Casseday 1999)。然而，近来的研究表明，广泛的离皮质系统具有与上行听觉系统一样有精细的拓扑结构，参与调节和促进对正在进行的皮质下听信号处理及重构皮质下频率图谱；有关的解剖学及形态学研究发现，听觉的低级中枢接受高级中枢的神经支配(Druga, Syka et al. 1997)，下行系统对中枢听信息处理的作用逐渐被人们所认识。听觉系统对这些信息进行分析 and 整合，从而完成对声音信息各种参数的处理。

下丘是听信息向中传递的重要中继站，它接受来自中脑以下包括耳蜗核、上橄榄复合体、外侧丘系等几乎所有听觉结构的投射。而听皮层是听觉系统最高级中枢，能通过下行投射调制下丘和内侧膝状体对听觉信息的处理(Herbert, Aschoff et al. 1991; Feliciano and Potashner 1995; Saldana, Feliciano et al. 1996; Druga, Syka et al. 1997; Torterolo, Zurita et al. 1998; Winer, Larue et al. 1998)，对听信息的处理及整合至关重要。因此，听皮层-下丘投射是进行听觉下行调控研究的很好的模型。听皮层-下丘通路是听觉系统中重要的下行通路之一。听皮层-下丘投射的主要来源是听皮层第五层中的锥体细胞(Jen, Sun et al. 1997; King, Armstrong et al. 1998)。这些投射既有聚合又有辐散，分别终止于下丘中央核（Central nucleus of inferior colliculus）、背核

(Dorsal nucleus of inferior colliculus) 及外侧核 (External nucleus of inferior colliculus)。由于特定的皮层区域仅投射到特定的下丘区域, 因此听皮层-下丘投射是有序的, 具有明显的地形特征 (Topography)。和上行系统相类似, 听皮层-下丘投射是一种拓扑投射 (Topographic projection), 亦即该投射在听皮层的发源区和下丘的靶区包含有最佳频率相同或相近的神经元(Huffman and Henson 1990; Herbert, Aschoff et al. 1991; Saldana, Feliciano et al. 1996; Druga, Syka et al. 1997; Winer, Larue et al. 1998)。

在下丘的研究表明, 听皮层激活或失活可以影响下丘神经元的听反应特性。表现为下丘神经元的听反应被抑制或者易化。Syka 及其合作者在大鼠上的研究也发现, 电刺激听皮层可使记录到的约半数的下丘神经元反应被抑制或者易化(Syka, Druga et al. 1988)。而 Jen 及 Sun 等(Sun, Chen et al. 1996; Jen, Sun et al. 1997; Jen, Chen et al. 1998; Zhou and Jen 2000; Jen, Zhou et al. 2001)在蝙蝠上的研究则表明, 电刺激听皮层神经元对下丘神经元听反应的影响多数是抑制性的。这种影响主要表现在锐化相应下丘神经元的频率调谐曲线 (Frequency tuning curve) 和强度函数曲线 (Rate-intensity function) 以及减小听空间反应阈 (Spatial response area) 等等, 从而提高该神经元的听觉敏感性。这种皮层调控的效应是瞬时的, 即通过即时性的下行调控主动地提高皮层下神经元的听觉敏感性(Sun, Chen et al. 1996; Jen, Chen et al. 1998; Zhou and Jen 2000; Jen, Zhou et al. 2001; Jen, Zhou et al. 2002)。通过这种机制可以有效的提高个体在嘈杂的声音环境中的音源定位能力以及分辨有益信号的能力。此外, Jen 等在蝙蝠上的研究表明, 长时程的听皮层电刺激使得受影响的下丘神经元的最佳频率 (Best frequency, BF)、最低阈值 (Minimal threshold, MT) 及最佳强度 (Best amplitude, BA) 移向相对应的听皮层神经元(Zhang, Suga et al. 1997; Yan and Suga 1998; Gao and Suga 2000; Zhang and Suga 2000)。这种变化在听皮层电刺激结束后可以持续几十分钟到数小时。同样的结果发生在下丘神经元对声音强度及时程信息的编码(Ma and Suga 2001; Yan and Ehret 2002; Jen and Zhou 2003)。因此, 听皮层下行调控的功能不仅能即时性的提高皮层下神经元的听觉敏感性, 还可以通过这种调控改变皮层下中枢的感觉图谱, 进而影响听觉系统的可塑性(Zhou and Jen 2000; Jen, Zhou et al. 2002; Jen and Zhou 2003)。

下丘是加工单耳及双耳听觉信息的中心,与脑干多个核团有直接的上行联系,并受听皮层的下行调控。它在频率调谐、声源空间定位与刺激时程调谐等方面起重要作用(Aikin 1985; Zook, Winer et al. 1985; Polak, Wenstrup et al. 1986; Irvine 1992; Xia, Qi et al. 2000; 张季平 and 孙心德 2000; Egoraova, Ehret et al. 2001; Yan and Ehret 2001)。有关下丘听空间方向敏感性的研究多在蝙蝠上进行,声行为实验表明,昆明小鼠能发声,有良好听力。叫声主频介于 10 kHz 与 20 kHz 之间,而声刺激反应的频率范围相当宽(1-65 kHz),最低反应阈值约 5 dB(声压级, sound pressure level, SPL)(沈钧贤,徐智敏 et al. 1999; 沈钧贤,徐智敏 et al. 2002)。但有关昆明小鼠下丘神经元方向敏感性的研究较少见报道。本文在系统考察了昆明小鼠下丘神经元的听空间反应特性后,进一步研究了电刺激昆明小鼠听皮层对其下丘神经元听空间反应特性的影响。

2 材料与方 法

(I) 实验动物

实验在 63 只听力正常的成年昆明小鼠(Kunming *Mus Musculus*)上进行,体重 20-25 克,年龄在六周左右,雌雄不拘,购自上海复旦大学医学院实验动物中心,清洁级。

(II) 手术

手术前经皮下注射阿托品(atropine, 0.25 mg/Kg 体重)以减少动物呼吸道分泌物。然后经腹腔注射戊巴比妥钠(sodium pentobarbital, 40 mg/ Kg 体重)麻醉动物,在盐酸普鲁卡因局部麻醉下,切开头部皮肤,除去结缔组织,暴露颅顶,用 502 胶水和牙科水泥将一根长 2 cm 的平头铁钉粘固于颅骨上,经螺丝钉固定在金属棒上以备头部固定。在手术显微镜下暴露左侧中脑下丘,除去硬脑膜。打开左侧颞骨,暴露听皮层,除去硬脑膜。动物移于实验台架上,调整动物头部位置,使其两眼间中线鼻吻部正对前方听空间的水平 0° 和垂直 0°。通过头部铁钉将动物头部固定。实验在高性能电声屏蔽室内进行,动物体温维持在 38°C。实验记录期间,用戊巴比妥钠(8 mg/ Kg 体重)使动物维持浅麻醉状态。

(III) 声刺激系统

声刺激系统由声信号数字化软件、高速 AD/DA 卡、计算机、dB 衰减器(Xia, Qi et al. 2000)、功率放大器及高保真扬声器组成。纯音频率 1-50 kHz 连续可调, 声音包络持续时间 20 ms, 升-降时间 5 ms, 声强度以声压级 dB SPL (0 dB SPL 相当于 20 μ Pa) 表示。实验前扬声器经 6.35 mm 麦克风 (B & K 4135) 和测量放大器(B & K 2607)校正。扬声器位于动物头部前方水平方向 $\pm 90^\circ$ 、垂直方向 0° 空间的自由声场, 距动物双耳连线中线 45 cm, 由遥控器调节扬声器的位置。

(IV) 电刺激系统

刺激电极为双极钨丝电极, 尖端直径小于 10 μ m, 两极间距 30-50 μ m, 用于记录皮层神经元听反应和电刺激听皮层神经元。在微操纵仪的控制下, 将刺激电极与垂直于听皮层表面向下插入 600-700 μ m, 至听皮层第五层(离皮质纤维发出的细胞层(Zhou and Jen 2005))。电刺激信号由刺激器(MASTER-8)经刺激隔离器(ISO-FLEX)给出。电刺激为短串方波刺激, 方波波宽(Duration) 0.1 ms, 刺激间隔(Interval) 1ms, 每串 5 个方波, 持续时间 5 ms, 刺激电流为 6-30 μ A。

(V) 实验步骤

- 1) 用钨丝电极记录听皮层第五层神经元的听反应。常规电生理学方法记录皮层神经元的单位电活动, 听反应信号经放大器(ISODAMX)放大后, 由计算机采样, 测定神经元的最佳频率(Best frequency, BF)、最低阈值(minimum threshold, MT)及最佳方位角度(best azimuth, BAZ)。
- 2) 使用玻璃微电极记录同侧下丘神经元的听反应。经微电极控制仪(Narishige PE-21)控制的玻璃微电极, 内充 3 M 的 KCl 溶液, 尖端直径 1-1.5 μ m, 阻抗 5M Ω 。在手术显微镜下, 经微电极操纵仪(Narishige PF5-1)将电极插入中脑下丘, 常规电生理学方法记录下丘神经元的单位电活动。听反应信号经放大器(ISODAMX)放大后, 由计算机采样, 测定神经元的 BF、MT、BAZ 等, 并作刺激后时间序列直方图(PSTH)。
- 3) 电刺激听皮层, 观察刺激听皮层对下丘神经元听反应的影响。给予下丘神经元最佳频率、阈值强度以上 20dB 声强的声刺激, 测得该神经元的听反应为对照反应(control)。然后给予该下丘神经元最佳频率声音刺激同时伴随电

刺激听皮层, 观察电刺激听皮层对该神经元听反应的影响。调整声刺激和电刺激之间的时间间隔 (Inter-stimulus interval, ISI), 测得引起听反应变化最佳的时间间隔 (Best inter-stimulus interval, BI)。固定此刺激间隔, 调整电刺激的电流强度 (一般为 $6-30 \mu A$), 以达到听皮层引起下丘神经元听反应的最大调制效应。本实验中, 以电刺激听皮层引起下神经元放电脉冲数变化在 20% 以上确定为有调制效应, 可进行后续的方向性调制实验。

- 4) 在自由声场的声刺激条件下, 扬声器在动物头部前方, 自由声场的垂直方位 0° , 水平方位 $\pm 90^\circ$ 的范围内任意移动, 寻找下丘神经元和皮层神经元的最敏感的听空间方位, 测定方位敏感性 (Directional sensitivity, DS) 曲线。在 DS 曲线中, 神经元最大反应所对应的角度即为最佳方位角度 (BAZ)。神经元的方位敏感性则由 BAZ 及 DS 曲线在最大反应以下 50% 处的宽度 (Azimuth range, AR) 体现。
- 5) 采用声/电同时刺激的方法 (即电刺激加上声刺激), 刺激听皮层 30 分钟。然后测定被调控神经元的方位敏感性。听皮层的长时程调控效应则通过比较皮层刺激前后被调控神经元的方位敏感性来确定。

(VI) 数据处理

采用 Excel 及 SPSS 数据统计分析软件处理数据, 并用 one-way ANOVA 检验进行差异性分析。使用 Sigmaplot 软件作图, 数据结果采用平均值 \pm 标准差。

3 实验结果

实验在 63 只动物上记录了 316 个下丘及皮层神经元, 详细考察了 138 个下丘神经元的声反应特性及方向敏感性, 用于最佳频率 (Best frequency, BF)、最佳方位角度 (Best azimuth, BAZ)、最低阈值 (Minimum threshold, MT) 及方向敏感性 (Directional sensitivity, DS) 曲线等分布的分析。

在 86 个下丘神经元上, 考察了电刺激听皮层对其方位敏感性的效应。当给予听皮层电刺激时, 被记录的有 45 个下丘神经元 (52.3%) 表现为方位中心角度发生转移, 称为 I 类神经元; 其余 41 个神经元 (47.7%) 表现为方位中心角度不变, 称为

II类神经元。在I类神经元中，完整记录了19个神经元的角度范围AR的变化。其中，皮层电刺激后，下丘神经元角度范围AR变宽的称为Ia类神经元，共11个；角度范围AR变窄的称为Ib类神经元，共8个。在II类神经元中，完整记录了31个神经元的角度范围AR的变化。其中，皮层电刺激后，角度范围AR变宽的称为IIa类神经元，共15个；角度范围AR变窄的称为IIb类神经元，共16个。

3.1 中脑下丘神经元的听空间反应特性

在记录下丘神经元的听反应时，将高频喇叭置于动物头部前方垂直方位0度、水平方位于记录皮层对侧30度处，测得神经元的声反应，记录其最佳频率BF和最低阈值MT，然后移动刺激声源，探测水平方位上具有最低反应阈值及最大放电脉冲数的位置，即为该神经元的最佳方位角度。实验共记录了138个下丘神经元的基本反应特性，Fig.1显示了这些神经元最佳频率的分布及最佳频率与记录神经元个数之间的关系。经统计可以看出，这些神经元最佳频率的分布较为集中，最佳频率在10 kHz-25 kHz频段的神经元数量明显比其他频段神经元数量多，该频段正是昆明小鼠的叫声主频段(沈钧贤, 徐智敏 et al. 1999)。

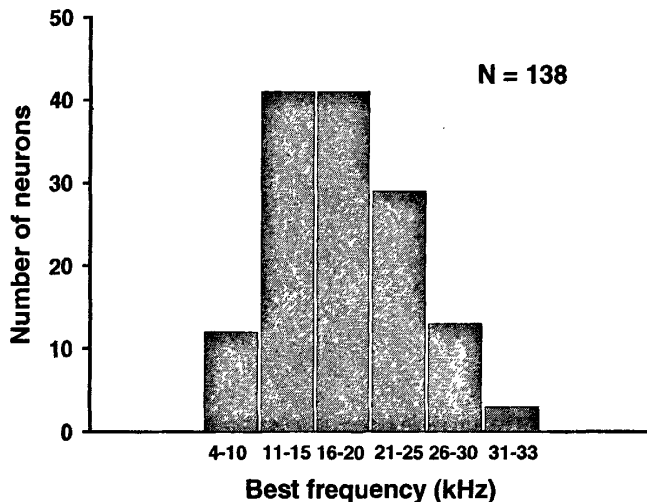


Fig. 1: The distribution of the best frequency (kHz) of recorded IC neurons.

The total number of IC neurons recorded is denoted by N.

Fig.2 显示随着记录深度的增加，神经元的最佳频率也有一定的增加趋势，显示

下丘中央核音调组构特征 (tonotopic organization)。

Fig.3 显示了这些神经元最佳反应角度的分布。可以看出,多数神经元(121个, 87.7%)的最佳反应角度位于水平方向对侧 20-50 度范围内。

实验还考察了神经元的最佳方位角度与最佳频率、记录深度之间的关系。Fig.4A 显示了下丘神经元水平方向上最佳反应角度与最佳频率之间的关系。Fig.4B 显示了下丘神经元水平方向上最佳反应角度与记录深度之间的关系。经相关性分析,神经元的最佳频率与最佳方位角之间有统计意义的相关性,即随着最佳频率的增加,神经元水平方向上的最佳方位角呈现一定程度的增加趋势。而最佳方位角度与记录深度之间没有呈现统计意义的相关。

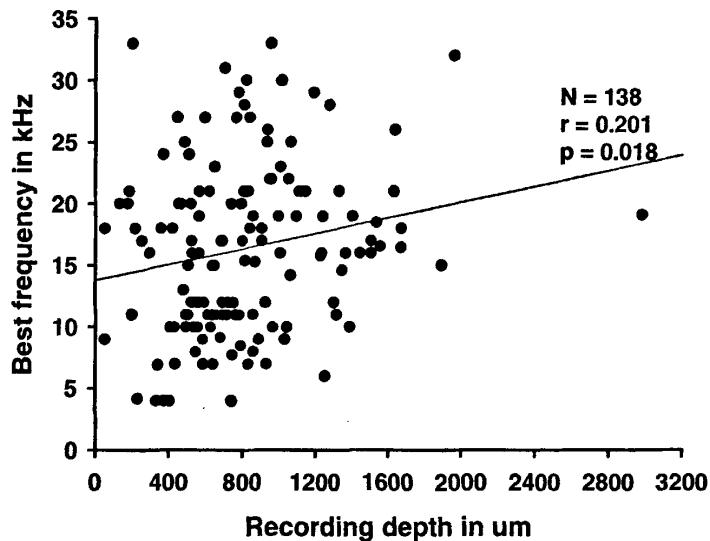


Fig. 2: The distribution of best frequency of recorded IC neurons against their recording depths.

The regression line and correlation coefficient for distribution are shown. $p < 0.05$ shows significant correlation. N shows number of IC neurons.

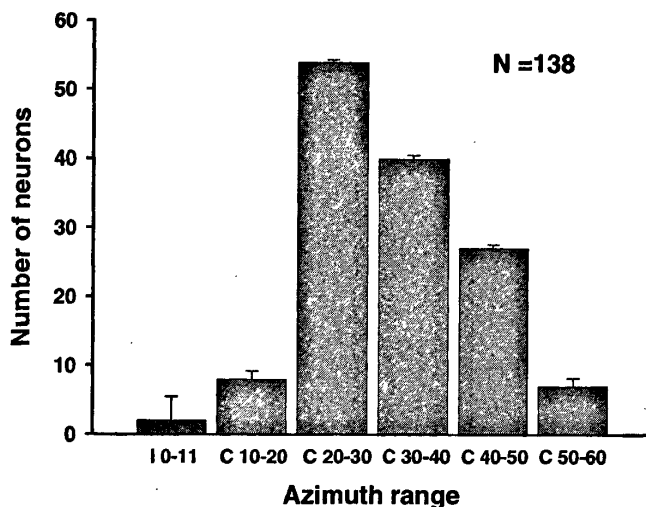


Fig. 3: The distribution of the best azimuth of recorded IC neurons.

The total number of IC neurons recorded is denoted by N.

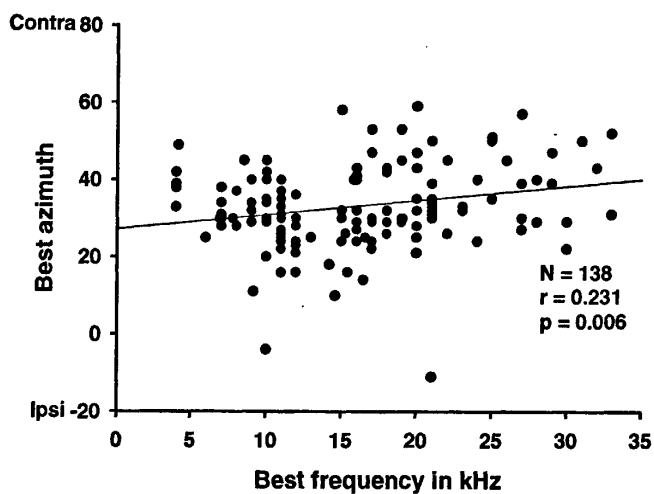


Fig. 4A: The distribution of best azimuth of recorded IC neurons against their best frequency.

The regression line and correlation coefficient for distribution are shown.

$p < 0.01$ shows significant difference. N shows number of IC neurons.

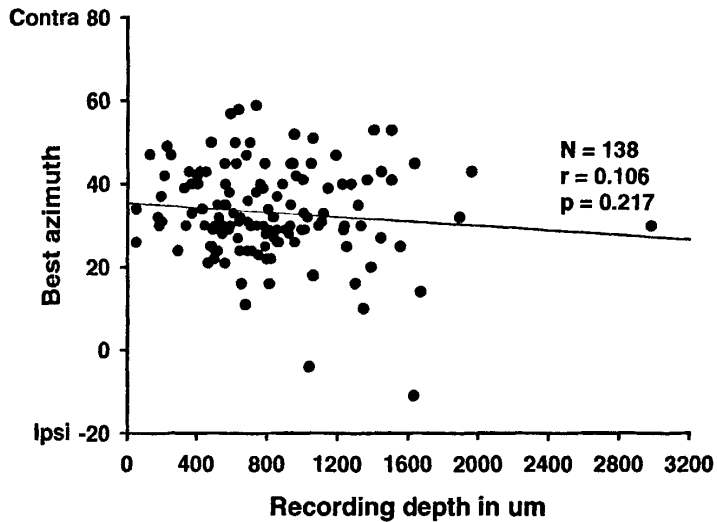


Fig. 4B: The distribution of best azimuth of recorded IC neurons against their recording depths.

The regression line and correlation coefficient for distribution are shown.

$p=0.108$ shows no significant correlation. N shows number of IC neurons.

3.2 电刺激听皮层对下丘神经元听反应的影响

实验考察了电刺激昆明小鼠听皮层对 80 个中脑下丘神经元听反应的影响。当给予听皮层电刺激时，有 51 个神经元（63.75%）听反应放电数减少，表现为抑制效应；24 个神经元（30%）听反应放电数增加，表现为易化效应（Fig.5）。完整记录了 63 个受调控下丘神经元的听反应变化。

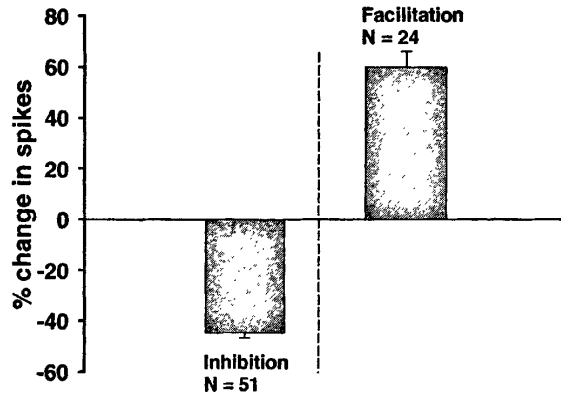


Fig. 5: The average change of spikes of IC neurons in inhibition and facilitation by electrical stimulation of AC. N, number of IC neurons.

3.2.1 电刺激听皮层对下丘神经元听反应的抑制和易化效应

3.2.1.1 抑制效应

电刺激听皮层对下丘神经元听反应的抑制效应，主要表现为听反应放电频数的减少。图 6 显示 2 个下丘神经元在电刺激听皮层时听反应受到抑制的记录。其中，A 神经元的听反应放电脉冲数为 26 次 (A a)；当电刺激听皮层时，该神经元的听反应放电脉冲数减少为 16 次 (A b)；停止电刺激听皮层后，听反应放电数又恢复到 25 次 (A c)。神经元 B 的放电变化情况与神经元 A 类似 (B a, b, c)。51 个受听皮层抑制性调制的下丘神经元听反应的变化情况，与上述两个下丘神经元的变化情况相类似。电刺激听皮层使 51 个神经元的听反应脉冲数平均减少 44.6% (Fig.5)。

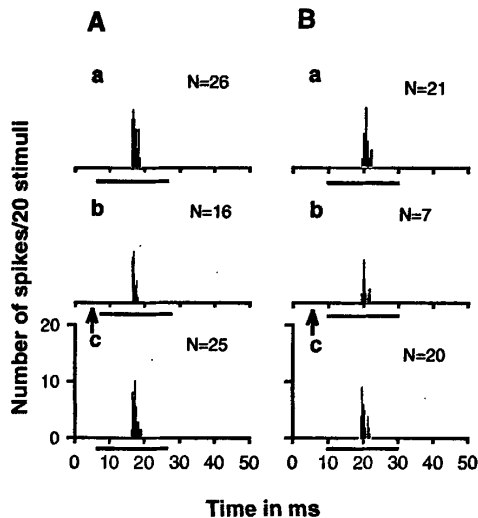


Fig. 6: The inhibitory effects of electrical stimulation of auditory cortex (AC) on different inferior colliculus (IC) neurons.

a and c, responses of IC neurons to acoustic stimulus alone. b, responses of these neurons to the same acoustic stimulus plus an electrical stimulation on the AC. The acoustic stimulus is indicated by a short bar and the onset of the electrical stimulation is indicated by an arrow. N: number of impulses per 20 stimuli.

3.2.1.2 易化效应

电刺激听皮层对神经元听反应的易化效应,主要表现为听反应放电频数的增加。图 7 是 2 个下丘神经元在电刺激听皮层时听反应放电脉冲数变化的记录。可见,当电刺激听皮层时,这 2 个神经元听反应都受到不同程度的易化。神经元 A 的听反应放电脉冲数为 21 次 (A a);但当电刺激听皮层时,该神经元听反应的放电脉冲数增加为 38 次 (A b);停止电刺激后,放电脉冲数又回到 22 次 (A c),基本恢复到电刺激听皮层前的反应水平。B 神经元的听反应放电变化情况与 A 神经元类似 (B a, b, c)。在所观察的 24 个听反应受到听皮层易化影响的下丘神经元中,基本上都呈现类似的变化趋势,电刺激听皮层平均使下丘神经元听反应脉冲数增加 59.8% (Fig.5)。

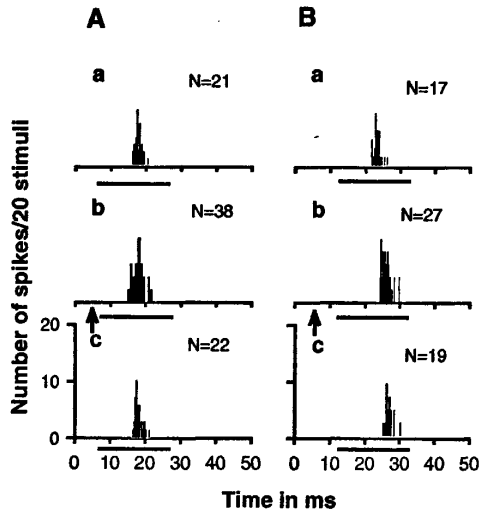


Fig. 7: The facilitatory effects of electrical stimulation of auditory cortex (AC) on different inferior colliculus (IC) neurons.

a and c, responses of IC neurons to acoustic stimulus alone. b, responses of these neurons to the same acoustic stimulus plus an electrical stimulation on the AC. The acoustic stimulus is indicated by a short bar and the onset of the electrical stimulation is indicated by an arrow. N: number of impulses per 20 stimuli.

3.2.2 电刺激听皮层抑制或易化下丘神经元听反应的时程和电流强度

在我们的实验条件下,详细考察了 63 个下丘神经元受电刺激听皮层抑制或易化性影响的调制时程及电刺激强度, 74% 以上的神经元的最佳刺激时间间隔 (Best Inter-stimulus interval, BI) 集中在 3-5 ms 之间 (Table 1), 75% 以上的神经元的最佳刺激电流强度 (Electric stimulation, ES) 集中在 18-26 μA 之间 (Table 2)。

Table1: The percentage of inhibition and facilitation of IC neurons under electrical stimulation in auditory cortex with different inter-stimulus intervals.

BI (ms)	Inhibition		Facilitation	
	N	%	N	%
2	4	9.3%	1	5%
3	13	30.2%	8	40%
5	19	44.2%	7	35%
7	7	16.3%	4	20%
Total	43	100%	20	100%

Note: N shows the number of IC neurons. BI means the best inter-stimulus-interval.

Table2: The percentage of inhibition and facilitation of AC neurons under electrical stimulation in auditory cortex with different electric current intensity.

ES (μ A)	Inhibition		Facilitation	
	N	%	N	%
6	0	0	1	5%
10	1	2.3%	1	5%
14	3	7%	3	15%
18	12	27.9%	4	20%
22	19	44.2%	7	35%
26	7	16.3%	4	20%
30	1	2.3%	0	0
Total	43	100%	20	100%

Note: N shows the number of IC neurons. ES means the best electrical stimulation.

当声刺激和电刺激强度固定时，电刺激听皮层对下丘神经元的调制效应与所给予的声、电刺激时间间隔（Inter-stimulus interval, ISI）密切相关。图 8 是 5 个下丘神经元的听反应随 ISI 系统性调节而呈现的抑制性变化的情况及它们的最佳刺激时间间隔 BI 的分布。图 9 是 5 个下丘神经元的听反应随 ISI 系统性调节而呈现的易化性变化的情况及它们的最佳刺激时间间隔 BI 的分布。

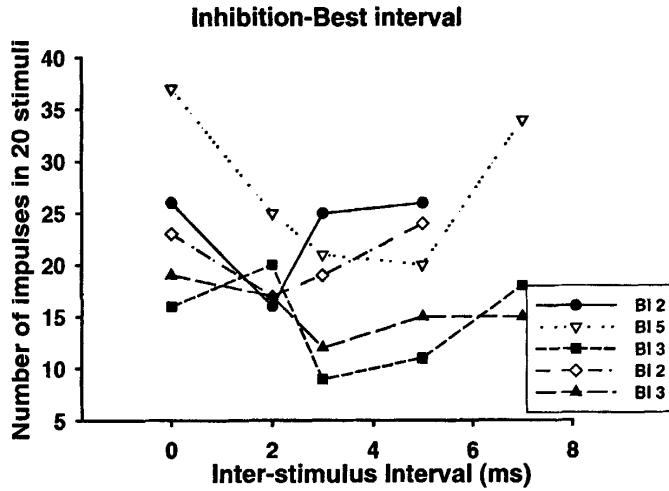


Fig. 8: The inhibitory effect of electrical stimulation with different inter-stimulus interval (ISI) in AC on the responses of IC neurons. Various degrees of the inhibitory effect of electrical stimulation of AC on the responses of 5 IC neurons under different ISI.

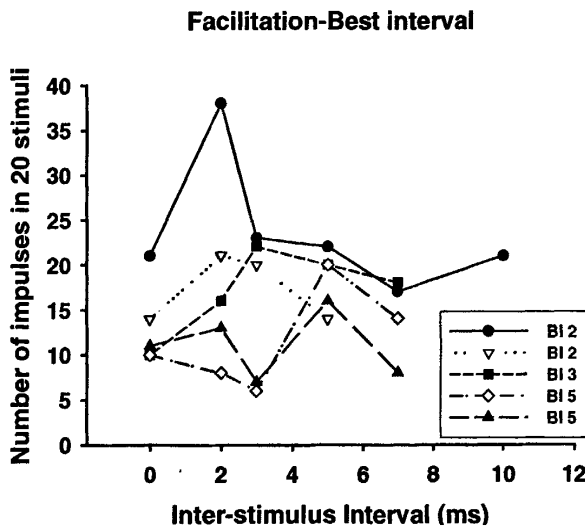


Fig. 9: The facilitatory effect of electrical stimulation with different inter-stimulus interval (ISI) in AC on the responses of IC neurons. Various degrees of the inhibitory effect of electrical stimulation of AC on the

responses of 5 IC neurons under different ISI.

当声刺激和电刺激之间的时间间隔调节到最佳调制效应时，固定此时间间隔，在一定的强度范围内，电刺激听皮层对下丘神经元的调制效应与所给予的电刺激强度 (Electrical stimulation, ES) 相关。图 10 是 4 个下丘神经元的听反应随 ES 强度系统性调节而呈现的抑制性变化的情况及它们的最佳刺激电流强度 ES 的分布。图 11 是 4 个下丘神经元的听反应随刺激电流强度系统性调节而呈现的易化性变化的情况及它们的最佳刺激电流强度 ES 的分布。

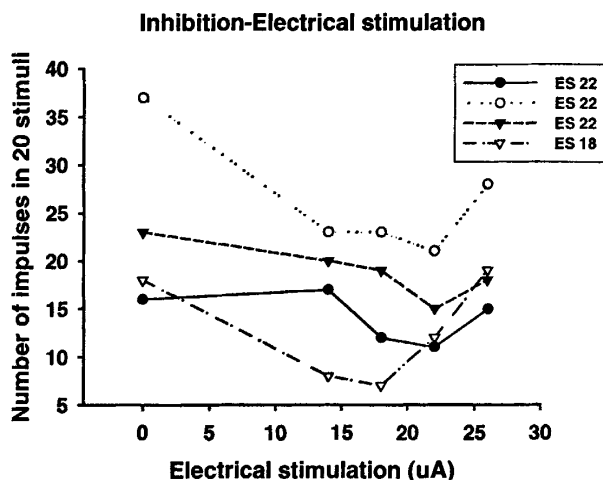


Fig. 10: The inhibitory effect of electrical stimulation with different ES intensity in AC on the responses of IC neurons.

Various degrees of the inhibitory effect of electrical stimulation of AC on the responses of 4 IC neurons under different ES.

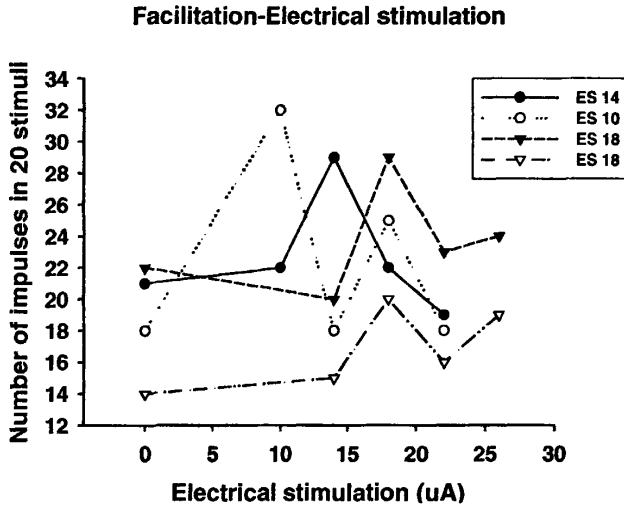


Fig. 11: The facilitatory effect of electrical stimulation with different ES intensity in AC on the responses of IC neurons.

Various degrees of the facilitatory effect of electrical stimulation of AC on the responses of 4 IC neurons under different ES.

3.3 电刺激听皮层对下丘神经元方位敏感性的影响

实验共考察了 86 个受听皮层神经元调制的下丘神经元方位敏感性的变化。这些神经元最佳频率和最低阈值在 5.8 kHz 到 17.1 kHz (15.8 ± 7.0 kHz), -2.5 dB SPL 到 85.25 dB SPL (40 ± 22.1 dB SPL) 的范围内, 反应潜伏期分布于 5.8 ms 到 21.2 ms (11.6 ± 2.5 ms) 范围内。这些神经元沿着下丘背腹轴呈现拓扑组构, 即随着记录深度的增加, 神经元的最佳频率有一定的增加趋势。

3.3.1 下丘神经元方位敏感性变化的类型

实验分析了给予听皮层电刺激时, 对下丘神经元听反应及方位敏感性曲线的抑制和易化性影响, 可见有两种影响的类型: 一种表现为最佳方位角度发生转移, 称为 I 类神经元, 共记录了 45 个神经元 (52.3%); 另一类为最佳方位角度不变的神经元, 称为 II 类神经元, 这类神经元共有 41 个 (47.7%)。在最佳方位角发生转移的 I 类下丘神经元中, 完整记录了 19 个神经元的角度范围 AR 的变化。其中, 皮层

电刺激后, 角度范围 AR 变宽的称为 Ia 类神经元, 共 11 个; 角度范围 AR 变窄的称为 Ib 类神经元, 共 8 个。在最佳方位角不发生转移的 II 类下丘神经元中, 完整记录了 31 个神经元的角度范围 AR 的变化。其中, 皮层电刺激后, 角度范围 AR 变宽的称为 IIa 类神经元, 共 15 个; 角度范围 AR 变窄的称为 IIb 类神经元, 共 16 个 (Table3)。

Table 3: A comparison of BF, recording depth, latency, MT, AR, and BAZ of four groups of corticofugally modulated IC neurons

Groups		BF (kHz)	Depth (μ m)	Latency (ms)	MT (dB SPL)	AR ($^{\circ}$)	BAZ ($^{\circ}$)
I a	Mean \pm SD	14.2 \pm 8.4	708.4 \pm 408.3	12.2 \pm 1.9	36.5 \pm 21.9	11.9 \pm 3.2 (a)	35.9 \pm 14.2
N = 11	Range	4-29	130-1637	9.6-16.8	-1.6-78.8	6.25-16.4	-4-51
I b	Mean \pm SD	14.8 \pm 8.0	816.4 \pm 339.2	11.3 \pm 2.0	39.7 \pm 18.2	16.1 \pm 4.0 (b)	35.1 \pm 5.9
N = 8	Range	7-28	430-1506	8-14.2	18.8-68.25	10-20.3	28-45
II a	Mean \pm SD	16.4 \pm 6.4	784.3 \pm 395.0	11.8 \pm 3.3	41.6 \pm 23.8	11.7 \pm 2.8 (c)	36.5 \pm 13.5
N = 15	Range	4.16-27	215-1506	5.8-21.2	-2.5-89.4	5.6-16	10-59
II b	Mean \pm SD	17.1 \pm 5.8	826.6 \pm 284.8	11.1 \pm 2.3	43.8 \pm 23.4	15.9 \pm 4.2 (d)	32.1 \pm 11.6
N = 16	Range	9-30	176-1390	8-15.2	17.3-85.25	7-23.3	16-58
<i>p</i> (one-way ANOVA)		> 0.1	> 0.1	> 0.1	> 0.1	< 0.005*	> 0.1

Group I, cortical electrical stimulation shifts the best azimuth (BAZ) of IC neurons; **Group II**, cortical electrical stimulation does not shift the best azimuth (BAZ) of IC neurons; **a**, increasing azimuth range of corticofugally modulated IC neurons; **b**, decreasing azimuth range of corticofugally modulated IC neurons. **N**, number of neurons.

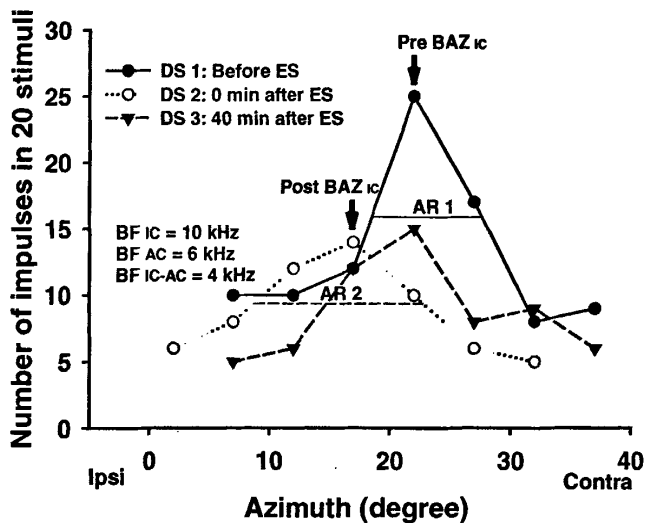
* Repeated measures one-way ANOVA shows significant difference. Comparison post test shows significant difference between (a) and (d) ($p < 0.05$); (c) and (d) ($p < 0.01$).

3.3.2 下丘神经元方位敏感性变化的特征

对于 Ia 类神经元 (11/50, 22%), 皮层电刺激引起其最佳方位角度发生转移, 方向敏感性曲线范围变宽。图 12A 显示了一个 Ia 类神经元, 其最佳方位角度在对侧 22°, 测定其方位敏感性曲线 DS 1。然后声刺激伴随电刺激听皮层 30 分钟, 再测定该下丘神经元的方位敏感性曲线 DS 2, 此时该神经元的最佳方位角度为对侧 17°。停止所有声/电刺激 40 分钟, 测定该神经元方位敏感性曲线 DS 3, 其最佳方位角度恢复为对侧 22°。比较电刺激听皮层前后神经元方位敏感性曲线的范围 AR 值, 发现 AR 2 明显大于 AR 1, 即方位敏感性曲线变宽。

由神经元放电脉冲数可见, 在皮层电刺激后, 该神经元对原来最佳方位角度 (Pre BAZ) 的放电脉冲数减少了 60%, 而新的最佳方位角度 (Post BAZ) 的放电脉冲数却增加了 17%。用刺激后方位敏感性曲线减去刺激前方位敏感性曲线, 显示出神经元在原最佳方位角度 (Pre BAZ) 处放电脉冲数减少最多 (图 12 B)。在所观察的 11 个 BAZ 发生完全转移并且角度范围 AR 增大的下丘神经元中, 基本上都呈现上述类似的变化趋势。

A



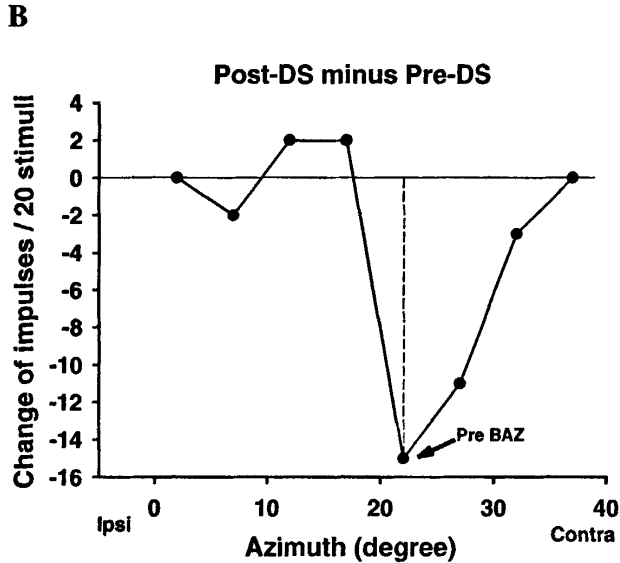


Fig. 12: DS curve features of corticofugally modulated IC neurons in Group I a.

A shows the change of DS. B shows subtracting the pre-DS curve from the post-DS curve.

对于 I b 类神经元 (8/50, 16%), 皮层电刺激引起其最佳方位角度发生转移, 方向敏感性曲线角度范围变窄。图 13 A 显示了一个 I b 类神经元, 其最佳方位角度在对侧 47°, 测定其方位敏感性曲线 DS 1。然后声刺激伴随电刺激听皮层 30 分钟, 再测定该下丘神经元的方位敏感性曲线 DS 2, 此时该神经元的最佳方位角度为对侧 52°。比较电刺激听皮层前后神经元方位敏感性曲线的角度范围 AR 值, 发现 AR 2 明显小于 AR 1, 即方位敏感性曲线变窄。

由神经元放电脉冲数可见, 在皮层电刺激后, 该神经元对原来最佳方位角度 (Pre BAZ) 的放电脉冲数减少了 38%, 用刺激后方位敏感性曲线减去刺激前方位敏感性曲线, 显示出神经元在原最佳方位角度 (Pre BAZ) 处放电脉冲数减少最多 (图 13 B)。在所观察的 8 个 BAZ 发生完全转移并且角度范围 AR 减小的下丘神经元中, 基本上都呈现上述类似的变化趋势。

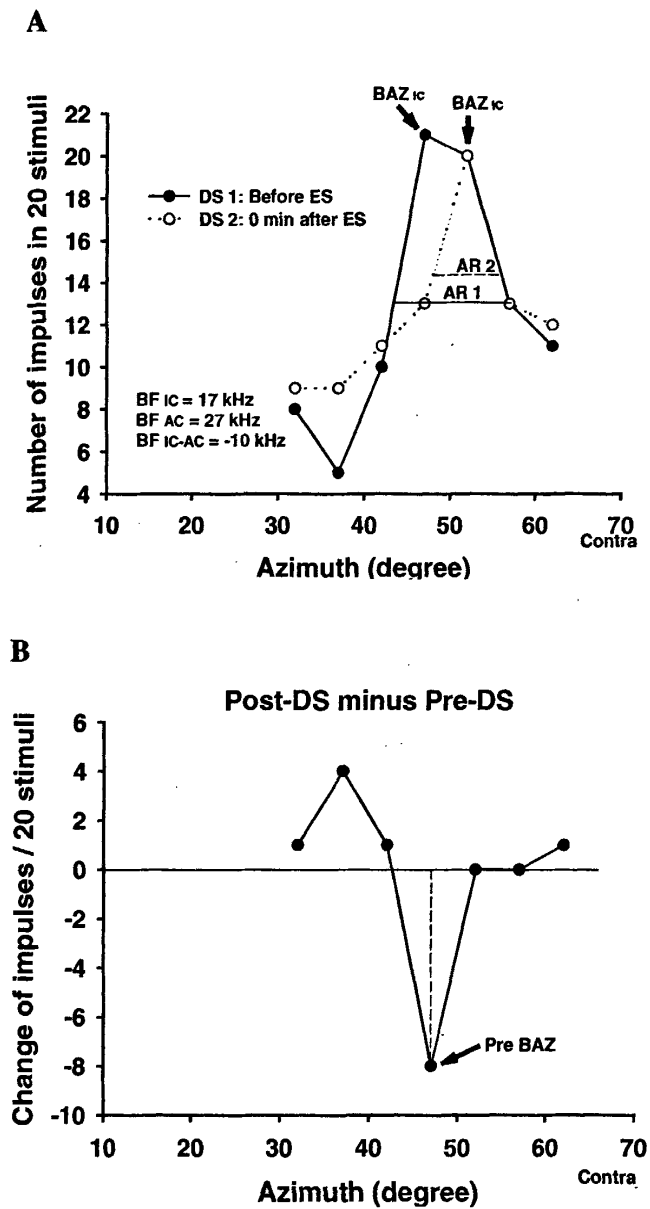
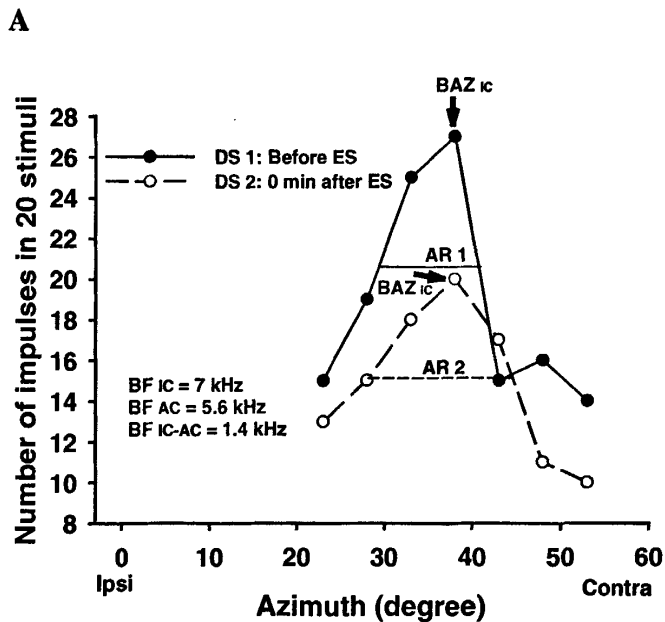


Fig. 13: DS curve features of corticofugally modulated IC neurons in Group I b.
 A shows the change of DS. B shows subtracting the pre-DS curve from the post-DS curve.

对于 IIa 类神经元 (15/50, 30%), 皮层电刺激引起其最佳方位角度不发生转移, 方向敏感性曲线角度范围变宽。图 14 A 显示了一个 IIa 类神经元, 其最佳方位角度在对侧 38°, 测定其方位敏感性曲线 DS 1。然后声刺激伴随电刺激听皮层 30 分钟, 再测定该下丘神经元的方位敏感性曲线 DS 2, 此时该神经元的最佳方位角度仍为对侧 38°, 没有发生转移。比较电刺激听皮层前后神经元方位敏感性曲线的角度范围 AR 值, 发现 AR 2 明显大于 AR 1, 即方位敏感性曲线变宽。

由神经元放电脉冲数可见, 在皮层电刺激后, 该神经元对原来最佳方位角度 (Pre BAZ) 的放电脉冲数减少了 25.9%, 用刺激后方位敏感性曲线减去刺激前方位敏感性曲线, 显示出神经元在原最佳方位角度 (Pre BAZ) 处放电脉冲数减少最多 (图 14 B)。在所观察的 15 个 BAZ 不发生转移并且角度范围 AR 增大的下丘神经元中, 基本上都呈现上述类似的变化趋势。



B

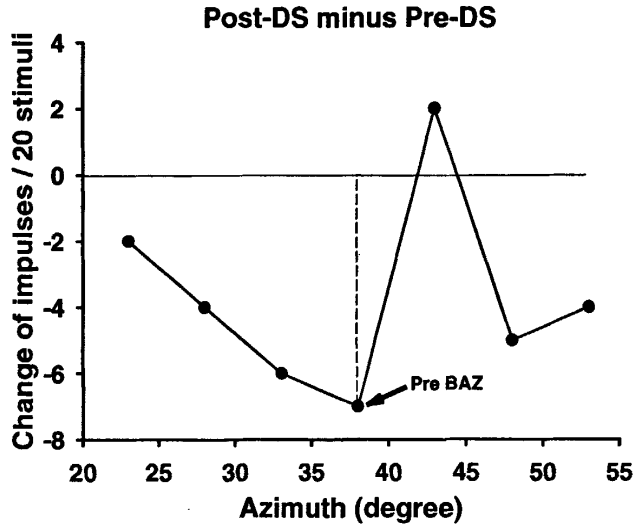
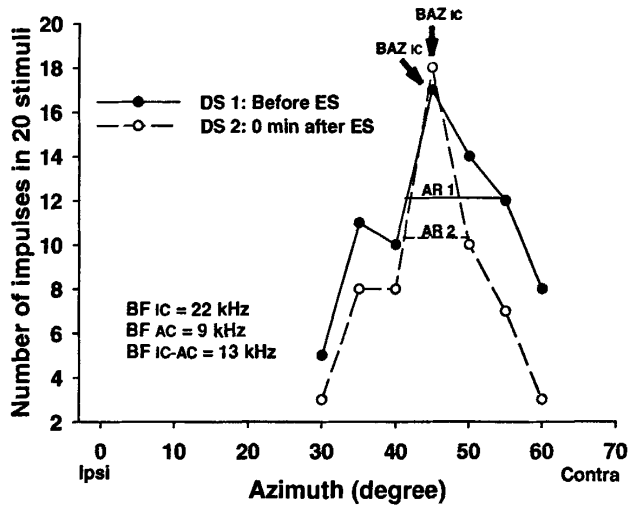


Fig. 14: Change of DS curve of corticofugally modulated IC neurons in Group II a. A shows the change of DS. B shows subtracting the pre-DS curve from the post-DS curve.

对于 II b 类神经元 (16/50, 32%), 皮层电刺激引起其最佳方位角度不发生转移, 方向敏感性曲线角度范围变窄。图 15 A 显示了一个 II b 类神经元, 其最佳方位角度在对侧 45°, 测定其方位敏感性曲线 DS 1。然后声刺激伴随电刺激听皮层 30 分钟, 再测定该下丘神经元的方位敏感性曲线 DS 2, 此时该神经元的最佳方位角度仍为对侧 45°, 没有发生转移。比较电刺激听皮层前后神经元方位敏感性曲线的角度范围 AR 值, 发现 AR 2 明显小于 AR 1, 即方位敏感性曲线变窄。在所观察的 16 个 BAZ 发生完全转移并且角度范围 AR 减小的下丘神经元中, 基本上都呈现上述类似的变化趋势。

由该神经元放电脉冲数可见, 在皮层电刺激后, 该神经元对原来最佳方位角度 (Pre BAZ) 的放电脉冲数增加, 方位敏感性曲线更加锐化, 用刺激后方位敏感性曲线减去刺激前方位敏感性曲线, 显示出神经元在原最佳方位角度 (Pre BAZ) 处放电脉冲数增加 (图 15 B)。

A



B

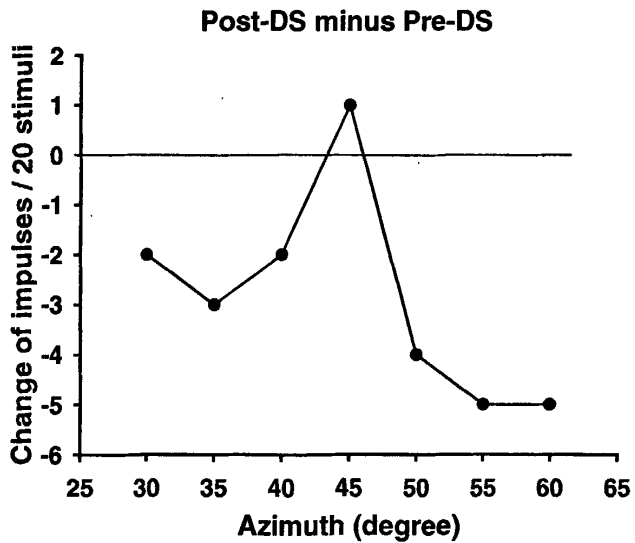


Fig. 15: Change of DS curve of corticofugally modulated IC neurons in Group II b.

A shows the change of DS. B shows subtracting the pre-DS curve from the post-DS curve.

4 讨论

4.1 昆明小鼠中脑下丘神经元具有方向敏感性

使用电生理学方法,探讨了昆明小鼠听觉中脑下丘神经元的最佳频率及方位敏感性反应特性,发现中脑下丘神经元具有明显方向敏感性,大多数神经元的水平方向最佳方位位于对侧 20 度-50 度范围内。这个特点和回声定位蝙蝠等其他哺乳动物的方向敏感性研究结果相类似(Makous and O'Neill 1986; Jen, Sun et al. 1987; Sun and Jen 1987; Grothe, Covey et al. 1996)。多数下丘神经元仅对来自特定方位的声刺激反应最佳,具有特定的最佳反应角度(Huffman and Henson 1990; Herbert, Aschoff et al. 1991; Grothe, Covey et al. 1996; Saldana, Feliciano et al. 1996; Winer, Larue et al. 1998)。对于空间中的某一声源,听觉系统是从声音到达两耳的时间差(Interaural time difference, ITD)和强度差(Interaural intensity difference, IID)中抽提出声源位置的有关信息,经过中枢听觉系统的一系列加工最后形成一种统一的感知,即声音是从空间中的那个特定区域发出的(Druga, Syka et al. 1997; Jen and Zhou 2003)。有关蝙蝠听觉系统的方向敏感性研究已在听皮层、下丘、上橄榄核复合体、耳蜗核以及小脑等中枢的不同水平及行为方面进行了研究,这些研究探讨了听神经元反应中心的分布、听空间的表达及听空间定位的神经机制等(Masterton and Imig 1984; Jen, Sun et al. 1987; Pollak and Casseday 1989; Huffman and Henson 1990; Poon, Sun et al. 1990; Herbert, Aschoff et al. 1991; Grothe, Covey et al. 1996; He 1997; Gao and Suga 2000; Jen, Sun et al. 2001; Jen and Zhou 2003; Lu and Jen 2003)。Jen 和 Sun 等曾对大灰褐蝙蝠 *Eptesicus fuscus* 下丘神经元的听反应中心的分布进行研究,发现其下丘神经元的听反应中心均位于听空间水平方向 10-50 度,垂直方向上 5 度和下 25 度的局限范围内(Jen, Sun et al. 1987)。

我们的实验还发现,随着记录深度的增加,神经元的最佳频率也有一定的增加趋势,显示下丘中央核音调组构特征(tonotopic organization)。此外,经相关性分析,神经元的最佳频率与最佳方位角之间有一定相关性,即随着最佳频率的增加,神经元水平方向上的最佳方位角呈现一定程度的增加趋势。Grothe 等研究发现,声刺激的频率及强度对方位敏感性具不同程度的影响(Jen, Sun et al. 1987; Grothe, Covey et

al. 1996)。该特性被认为和耳廓的声强变换以及中枢的双耳整合有关。此外，最佳频率较高的下丘神经元，其最佳反应角度靠近中线。而最佳频率较低的神经元，最佳反应角度则靠近外侧(Jen, Sun et al. 1987; Poon, Sun et al. 1990)。这提示，下丘似乎存在于音调筑构特性相类似的听空间图，从而使得具不同音源的声音在不同的部位表达。

4.2 听皮层-下丘投射是研究听觉下行调控的良好模型

下丘是听信息向中传递的重要中继站，它接受来自中脑以下包括耳蜗核、上橄榄复合体、外侧丘系等几乎所有听觉结构的投射。而听皮层是听觉系统最高级中枢，能通过下行投射调制下丘和内侧膝状体对听觉信息的处理(Herbert, Aschoff et al. 1991; Feliciano and Potashner 1995; Saldana, Feliciano et al. 1996; Druga, Syka et al. 1997; Torterolo, Zurita et al. 1998; Winer, Larue et al. 1998)，对听信息的处理及其整合至关重要。因此，听皮层-下丘投射是进行听觉下行调控研究的很好的模型。听皮层-下丘通路是听觉系统中重要的下行通路之一，由于特定的皮层区域仅投射到特定的下丘区域，因此听皮层-下丘投射是有序的，具有明显的地形特征 (Topography)。和上行系统相类似，听皮层-下丘投射是一种拓扑投射 (Topographic projection)，亦即该投射在听皮层的发源区和下丘的靶区包含有最佳频率相同或相近的神经元。沈钧贤等研究发现，昆明小鼠中脑下丘声反应特征呈区域分布，各分区听觉功能有所分工(沈钧贤, 徐智敏 et al. 2002)。我们的实验也表明，随着记录深度的增加，神经元的最佳频率也有一定的增加趋势，显示下丘中央核音调组构特征 (tonotopic organization)。并且神经元的最佳频率与最佳方位角之间有统计意义的相关性，即随着最佳频率的增加，神经元水平方向上的最佳方位角呈现一定程度的增加趋势。

4.3 听皮层对中脑下丘神经元的方向敏感性有调控作用

Mitani 等 (1983) 在猫用细胞内记录的方法发现，电刺激听皮层可以在下丘引起兴奋和抑制性的突触后电位 (EPSP's 和 IPSP's) 以及混合性的 EPSP-IPSP 反应。Skya 及其合作者 (Syka, Druga et al. 1988) 在大鼠的研究也发现，电刺激听皮层可使记录到的约半数的下丘神经元的听反应被抑制或者易化。而 Jen 及其合作者(Sun, Chen et al. 1996; Jen, Chen et al. 1998; Zhou and Jen 2000; Jen, Sun et al. 2001; Jen, Zhou et al. 2002) 在蝙蝠上的研究则表明，电刺激听皮层神经元对下丘神经元听反应

的影响多数是抑制性的。这种影响主要表现在锐化相应下丘神经元的频率调谐曲线 (Frequency tuning curve) 和强度函数曲线 (Rate-intensity function) 以及减小听空间反应阈 (Spatial response area) 等等, 从而提高该神经元的听觉敏感性。听皮层调控的功能之一被认为是在动物处理有生物学意义的声信号时, 通过即时性的下行调控主动地提高皮层下神经元的听觉敏感性(Sun, Chen et al. 1996; Jen, Chen et al. 1998; Zhou and Jen 2000; Jen, Sun et al. 2001; Jen, Zhou et al. 2001; Jen, Zhou et al. 2002)。通过下行调控主动地提高皮层下神经元的听觉敏感性是选择性注意机制的神经基础。通过这种机制可以有效的提高个体在嘈杂的声音环境中的音源定位能力以及分辨有益信号的能力。

我们的研究发现, 给予听皮层电刺激时, 对下丘神经元方位敏感性曲线有抑制和易化性影响, 表现为最佳方位角度发生转移 (I 类神经元), 和最佳方位角度不变 (II 类神经元)。在最佳方位角发生转移的 I 类下丘神经元中, 根据角度范围 AR 的变化, 分为方位敏感性曲线角度范围 AR 变宽和角度范围 AR 变窄; 同样在最佳方位角不发生转移的 II 类下丘神经元中, 方位敏感性曲线的变化也分为角度范围 AR 变宽和变窄两种类型。这提示听皮层对中脑下丘的离皮质调控作用有易化和抑制两种类型。关于听皮层和下丘神经元的离皮质调制研究已经有很多报道, 在这些研究中, 给予初级听皮层强的激活或失活刺激, 引起了这些皮质下神经元兴奋或抑制。但这些实验结果有的相互矛盾: 例如有的作者认为离皮质效应完全或者大部分是抑制性的(Amato, La Grutta et al. 1962; Massopust and Ordy 1962; Watanabe, Yanagisawa et al. 1966; Sun, Chen et al. 1996), 而另一部分作者认为离皮质效应完全或者大部分是兴奋性和易化性的(Andersen, Junge et al. 1972; Orman and Humphrey 1981; Villa, Rouiller et al. 1991); 还有的研究表明离皮质效应兴奋和抑制性是相等的(Ryugo and Weinberger 1976; Syka and Popelar 1984; Jen, Chen et al. 1998)。Suga 等认为, 如果考虑兴奋和抑制效应中的频率依赖性及被刺激神经元和记录神经元之间的频率调谐的关系, 这种矛盾可能被解决(Suga, Gao et al. 2000)。也即在探讨听皮层对下丘的离皮质调控时, 应考虑离皮质系统具有与上行听觉系统一样有精细的拓扑架构, 参与调节和促进对正在进行的皮质下听信号处理, 并重构皮质下频率图谱, 参与对声音信息各种参数, 如音调、强度、空间位置等的判断。

5. 小结

在自由声场的声刺激条件下，考察了电刺激昆明小鼠听皮层对中脑下丘神经元方向敏感性的调制效应。结果表明，昆明小鼠中脑下丘神经元有较好的方向敏感性，电刺激听皮层对下丘神经元的方向敏感性具有抑制性或易化性调制效应。调制效应可分为两种类型：一种表现为最佳方位角度发生转移；另一种表现为最佳方位角度不变。进一步考察电刺激听皮层前后方向敏感性曲线角度范围 AR 的变化，在两种类型中都具有 AR 宽度增加和宽度减少的变化。

参考文献

- Aikin, L. (1985). "The Auditory Midbrain: Structure and Function in the Central Auditory Pathway."
- Amato, G, V. La Grutta, et al. (1962). "The control exerted by the auditory cortex on the activity of the medial geniculate body and inferior colliculus." Arch. Sci. Biol. (Bologna)(53): 291-313.
- Andersen, P., K. Junge, et al. (1972). "Cortico-fugal facilitation of thalamic transmission." Brain Behav Evol 6(1): 170-84.
- Covey, E. and J. H. Casseday (1999). "Timing in the auditory system of the bat." Annu Rev Physiol 61: 457-76.
- Druga, R., J. Syka, et al. (1997). "Projections of auditory cortex onto the inferior colliculus in the rat." Physiol Res 46(3): 215-22.
- Egorova, M., G. Ehret, et al. (2001). "Frequency response areas of neurons in the mouse inferior colliculus, 1 Threshold and tuning characteristics " Exp Brain Res 140: 145-162.
- Feliciano, M. and S. J. Potashner (1995). "Evidence for a glutamatergic pathway from the guinea pig auditory cortex to the inferior colliculus." J Neurochem 65(3): 1348-57.
- Gao, E. and N. Suga (2000). "Experience-dependent plasticity in the auditory cortex and the inferior colliculus of bats: role of the corticofugal system." Proc Natl Acad Sci U S A 97(14): 8081-6.
- Grothe, B., E. Covey, et al. (1996). "Spatial tuning of neurons in the inferior colliculus of the big brown bat: effects of sound level, stimulus type and multiple sound sources." J Comp Physiol [A] 179(1): 89-102.
- He, J. (1997). "Modulatory effects of regional cortical activation on the onset responses of the cat medial geniculate neurons." J Neurophysiol 77(2): 896-908.
- Herbert, H., A. Aschoff, et al. (1991). "Topography of projections from the auditory cortex to the inferior colliculus in the rat." J Comp Neurol 304(1): 103-22.
- Huffman, R. F. and O. W. Henson, Jr. (1990). "The descending auditory pathway and acousticomotor systems: connections with the inferior colliculus." Brain Res Brain

- Res Rev 15(3): 295-323.
- Irvine, D. (1992). "Physiology of the auditory brainstem, In popper A N, Fay R R, eds The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology." 153-231.
- Jen, P. H., Q. C. Chen, et al. (1998). "Corticofugal regulation of auditory sensitivity in the bat inferior colliculus." J Comp Physiol [A] 183(6): 683-97.
- Jen, P. H., X. Sun, et al. (1987). "Auditory space representation in the inferior colliculus of the FM bat, *Eptesicus fuscus*." Brain Res 419(1-2): 7-18.
- Jen, P. H., X. Sun, et al. (2001). "An electrophysiological study of neural pathways for corticofugally inhibited neurons in the central nucleus of the inferior colliculus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*." Exp Brain Res 137(3-4): 292-302.
- Jen, P. H., X. Sun, et al. (1997). "Cytoarchitecture and sound activated responses in the auditory cortex of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*." Acta Otolaryngol Suppl 532: 61-7.
- Jen, P. H., Chen, Q.C., et al. (1998). "Corticofugal regulation of auditory sensitivity in the bat inferior colliculus." J Comp Physiol A 183:683-697.
- Jen, P. H. and X. Zhou (2003). "Corticofugal modulation of amplitude domain processing in the midbrain of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*." Hear Res 184(1-2): 91-106.
- Jen, P. H., X. Zhou, et al. (2001). "Temporally patterned sound pulse trains affect intensity and frequency sensitivity of inferior collicular neurons of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*." J Comp Physiol [A] 187(8): 605-16.
- Jen, P. H., X. Zhou, et al. (2002). "Brief and short-term corticofugal modulation of acoustic signal processing in the bat midbrain." Hear Res 168(1-2): 196-207.
- King, V. M., D. M. Armstrong, et al. (1998). "Numerical aspects of pontine, lateral reticular, and inferior olivary projections to two paravermal cortical zones of the cat cerebellum." J Comp Neurol 390(4): 537-51.
- Lu, Y. and P. H. Jen (2003). "Binaural interaction in the inferior colliculus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*." Hear Res 177(1-2): 100-10.
- Ma, X. and N. Suga (2001). "Corticofugal modulation of duration-tuned neurons in the midbrain auditory nucleus in bats." Proc Natl Acad Sci U S A 98(24): 14060-5.
- Makous, J. C. and W. E. O'Neill (1986). "Directional sensitivity of the auditory midbrain in the mustached bat to free-field tones." Hear Res 24(1): 73-88.

- Massopust, L. C. J. and J. M. Ordy (1962). "Auditory organization of the inferior colliculus in the cat." *6*: 465-477.
- Masterton, R. B. and T. J. Imig (1984). "Neural mechanisms for sound localization." *Annu Rev Physiol* 46: 275-87.
- Orman, S. S. and G. L. Humphrey (1981). "Effects of changes in cortical arousal and of auditory cortex cooling on neuronal activity in the medial geniculate body." *Exp Brain Res* 42(3-4): 475-82.
- Polak, G. J. Wenstrup, et al. (1986). "Auditory processing in the mustache bat's inferior colliculus" *Trends Neurosci.*(12): 3313-3316.
- Pollak, G. and J. Casseday (1989). "The neural Basis of Echolocation in Bats."
- Poon, P. W., X. Sun, et al. (1990). "Frequency and space representation in the inferior colliculus of the FM bat, *Eptesicus fuscus*." *Exp Brain Res* 79(1): 83-91.
- Ryugo, D. K. and N. M. Weinberger (1976). "Corticofugal modulation of the medial geniculate body." *Exp Neurol* 51(2): 377-91.
- Saldana, E., M. Feliciano, et al. (1996). "Distribution of descending projections from primary auditory neocortex to inferior colliculus mimics the topography of intracollicular projections." *J Comp Neurol* 371(1): 15-40.
- Suga, N. (1994). "in *The Cognitive Neurosciences* (ed. Gazzaniga, M. S.)." 295-318.
- Suga, N. (1998). "N. in *Auditory Function* (eds Edelman, G. M., Gall, W. E. & Cowan, W. M.)." 679-720.
- Suga, N., E. Gao, et al. (2000). "The corticofugal system for hearing: recent progress." *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(22): 11807-14.
- Sun, X., Q. C. Chen, et al. (1996). "Corticofugal control of central auditory sensitivity in the big brown bat, *Eptesicus fuscus*." *Neurosci Lett* 212(2): 131-4.
- Sun, X. D., Philip H.-S. Jen, et al. (1989). "Corticofugal influences on the response of bat inferior collicular neurons to sound stimulation." *Brain Research* 495:1-8.
- Sun, X. D. and P. H. Jen (1987). "Pinna position affects the auditory space representation in the inferior colliculus of the FM bat, *Eptesicus fuscus*." *Hear Res* 27(3): 207-19.
- Syka, J., R. Druga, et al. (1988). "Functional organization of the inferior colliculus. In: Syka, J, Masterton RB (Eds) *Neuronal Mechanisms of Hearing*." (137-153): pp. 1.
- Syka, J. and J. Popelar (1984). "Inferior colliculus in the rat: neuronal responses to

- stimulation of the auditory cortex." Neurosci Lett **51**(2): 235-40.
- Tortorolo, P., P. Zurita, et al. (1998). "Auditory cortical efferent actions upon inferior colliculus unitary activity in the guinea pig." Neurosci Lett **249**(2-3): 172-6.
- Villa, A. E., E. M. Rouiller, et al. (1991). "Corticofugal modulation of the information processing in the auditory thalamus of the cat." Exp Brain Res **86**(3): 506-17.
- Watanabe, T., K. Yanagisawa, et al. (1966). "Cortical efferent flow influencing unit responses of medial geniculate body to sound stimulation." Exp Brain Res **2**(4): 302-17.
- Winer, J. A., D. T. Larue, et al. (1998). "Auditory cortical projections to the cat inferior colliculus." J Comp Neurol **400**(2): 147-74.
- Xia, Y. F., Z. H. Qi, et al. (2000). "Neural representation of sound duration in the inferior colliculus of the mouse." Acta Otolaryngol **120**(5): 638-43.
- Yan, J. and G. Ehret (2001). "Corticofugal reorganization of the midbrain tonotopic map in mice." Neuroreport **12**(15): 3313-6.
- Yan, J. and G. Ehret (2002). "Corticofugal modulation of midbrain sound processing in the house mouse." Eur J Neurosci **16**(1): 119-28.
- Yan, W. and N. Suga (1998). "Corticofugal modulation of the midbrain frequency map in the bat auditory system." Nat Neurosci **1**(1): 54-8.
- Zhang, Y. and N. Suga (2000). "Modulation of responses and frequency tuning of thalamic and collicular neurons by cortical activation in mustached bats." J Neurophysiol **84**(1): 325-33.
- Zhang, Y., N. Suga, et al. (1997). "Corticofugal modulation of frequency processing in bat auditory system." Nature **387**(6636): 900-3.
- Zhou, X. and P. H. Jen (2000). "Brief and short-term corticofugal modulation of subcortical auditory responses in the big brown bat, *Eptesicus fuscus*." J Neurophysiol **84**(6): 3083-7.
- Zhou, X. and P. H. Jen (2005). "Corticofugal modulation of directional sensitivity in the midbrain of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*." Hear Res **203**(1-2): 201-15.
- Zook, J. M., J. A. Winer, et al. (1985). "Topology of the central nucleus of the mustache bat's inferior colliculus: correlation of single unit properties and neuronal architecture." J Comp Neurol **231**(4): 530-46.

沈钧贤, 徐智敏, et al. (2002). "昆明小鼠中脑下丘声反应特征的区域分布." 科学通报 47(19): 1485-1488.

沈钧贤, 徐智敏, et al. (1999). "昆明小鼠听皮层声反应特征的区域分布." 科学通报 44(20): 2205-2208.

张季平, 孙心德 (2000). "大棕蝠听皮层对下丘听神经元频率调谐的调制." 科学通报 (45): 2636-2641.

第四章 文献综述

综述一 前额叶研究进展

1. 前额叶概述

前额叶联合皮层 (Prefrontal Cortex, 简称 PFC) 是大脑皮层中功能最复杂的部位, 它在解剖学上有几个显著的特征: 位于大脑新皮层的最前方; 具有显著发达的颗粒第IV层; 接受丘脑背内侧核的直接投射; 具有广泛的传入传出纤维联系。动物从低等向高等进化, 前额叶联合皮层面积也相应地变得越来越大。灵长类 (包括人类) 具有最发达的前额叶联合皮层 (在人类, 前额叶联合皮层占整个大脑皮层面积的 29%)。人类前额叶联合皮层有 Brodmann 的 9~14 区及 45~47 区组成。11~14 区及 47 区总称为前额叶眶回; 9、10、45、46 区总称为前额叶背外侧部 (Vogt and Miller 1983; Hackett, Stepniewska et al. 1999; Ohashi, Matsumoto et al. 2002)。人的各种高等心理活动, 如意识、思维、想象、运动的组织和计划、注意等等都和前额叶皮层的功能有关。该部位的功能损伤和许多精神疾病有关 (Jentsch, Taylor et al. 1999)。近年发现前额叶最主要的功能就是工作记忆 (working memory), 也就是暂时储存信息并进行在线 (on line) 处理的过程 (Friedman, Temporini et al. 1999)。前额叶在人的注意力、排除干扰能力、思维、逻辑推理、行为计划、组织、工作记忆等脑高级认知功能中起重要作用。前额叶皮层功能紊乱与许多精神症状有关, 如: 精神分裂症、注意缺陷多动障碍等 (Dolan, Fletcher et al. 1995; Cohen, Perlstein et al. 1997; Courtney, Ungerleider et al. 1997; Durstewitz, Kelc et al. 1999)。

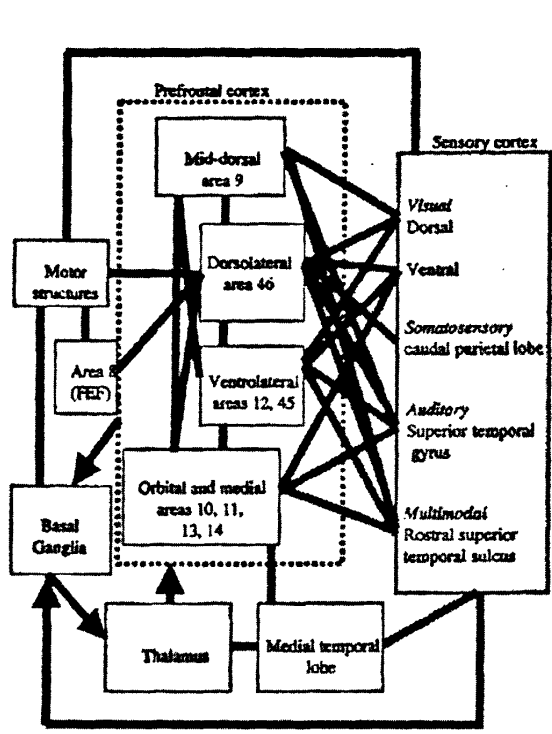
2. 前额叶的进化

前额叶是大脑发育最晚的部分, 它随着动物的高级认知功能的产生而渐渐发育形成。前额叶皮质只有在灵长类, 特别是人类, 才高度发展。从种族进化和个体发生的角度来看, 前额叶皮质是新皮质中发育最晚的一个脑区; 从髓鞘化程度和其他神经系统个体发育指标来分析, PFC 在结构上的完全成熟也最晚。人、猴子、狗、猫存在前额叶, 它们的进化关系也十分清楚 (Divac, Bjorklund et al. 1978; Benjamin

and Golden 1985; Cavada and Reinoso-Suarez 1985)。但对于啮齿类动物是否存在前额叶存在一定的争议。目前的研究表明啮齿类动物存在前额叶的功能类似器官，称为“内侧额前皮质”（medial Prefrontal Cortex）。

3. 前额叶的束路联系

认知控制系统的关键特征之一是使用系统的内在状态和外部世界的不同信息的需求（requirement）。前额叶在解剖学上满足了这个需求。包括猴子前额叶在内的细胞筑构常被分为区域性的亚区：额前区、中央区、外侧区、中央背侧区（见图1）。他们的共同特点是，这些区域实际上与所有的感觉系统，皮质及皮质下运动系统，设计效能、记忆和奖励的边缘系统和脑结构都有相互的神经纤维联系。这些亚区与其它脑结构的联系有些是唯一的，还有些是重叠的。这在某种意义上表明了区域特异性。然而，如同大多数的新皮质一样，许多前额叶皮质的联系是局域性的；前额叶皮质亚区之间有广泛的纤维联系，这个结构特点很可能支持了前额叶能够混合离散的信息这一功能。这种混合离散信息的能力提供了前额叶整合、调制广泛的脑反应过程的基础，脑反应过程的整合需要一个脑区来负责指挥复杂行为。



引自Miller EK. et al., 2001

3.1 感觉传入

与腹侧中央部相比，外侧和中央背侧部前额叶与感觉新皮质联系更密切(图1)。它接受来自枕叶、颞叶、顶叶皮质的视觉、体感觉、听觉信息的传入(Barbas and Pandya 1989; Seltzer and Pandya 1989; Barbas 1995; Romanski, Tian et al. 1999)，许多前额叶区域接受至少两种感觉模态的汇聚传入(Chavis and Pandya 1976; Sillito, Jones et al. 1994)。例如，背外侧皮质(Vogt, Sikes et al.) (areas 8, 9, and 46)和腹外侧(12 and 45)前额皮质都接受视觉、听觉和体感觉皮质的投射。而且，前额叶还和多模态区域相联系。许多前额叶区域接受嘴侧颞上回的感觉传入，颞上回神经元可接受双模态和三模态的反应(Bruce, Desimone et al. 1981)。弓形回区(areas 8 and 45)和12区可能对多模态区投射特异。他们可能接受三种感觉模态的重叠投射。所有这些情况，前额叶都是直接与第二感觉区或者联合性感觉区相联系，而不是初级感觉区。

3.2 运动传出

背侧前额叶尤其是背外侧46区, 优先与运动神经系统结构相联系, 这些结构是前额叶执行行为控制的核心。背外侧46区与(a)中央前突(如副运动区、幅运动前区和扣带回嘴侧部)的运动区, (b)与外侧部额叶的运动前区, (c)与小脑和下丘(Lu, Preston et al. 1994; Baker, Rogers et al. 1996; Schmahmann and Pandya 1997; Romanski, Tian et al. 1999)相互联系。背外侧46区还向8区发出投射, 8区包括眼前区, 该区对于迷宫实验中的自主转换行为非常重要。前额叶和初级运动皮质之间没有直接的纤维投射, 但是与运动前区有着广泛的联系, 运动前区与初级运动皮层、脊索之间有纤维投射。还有重要的是, 前额叶和基底神经节之间有致密的纤维联系, 基底神经节结构对于自动行为可能是重要的(Alexander, DeLong et al. 1986)。基底神经节收到大量大脑皮层的传入纤维, 但它主要的传出纤维(通过丘脑)投向前额皮质。

3.3 前额叶与边缘系统的联系

眶回及中央前额叶与内侧颞叶边缘结构联系密切, 该结构对于长时程记忆和内在状态的信息处理至关重要, 如效能和动机等。它包括直接和间接的(通过中央背侧丘脑)与海马、联合皮层、杏仁核及丘脑下部的联系(Amaral and Price 1984; Barbas and Pandya 1989; Barbas and De Olmos 1990; Romanski, Tian et al. 1999)(Porrino, Crane et al. 1981)。其他前额叶结构与这些区域的联系都要通过眶回和中央前额叶或者通过其他介于其间的结构。

3.4 前额叶的内在联系

大多数前额叶区域之间是相互联系的。不仅在三种主要的亚区(ventromedial, lateral, and mid-dorsal)之间, 而且在这三种亚区的构成区域之间, 都有纤维联系(DN and CL. 1987; Barbas and Pandya 1991)。外侧前额叶的纤维联系较为发达。腹外侧12区和45区与背外侧46区和8区、背侧9区、及腹内侧11区和13区之间有相互的纤维联系。前额叶的内在纤维联系允许信息在区域间的传出和信息处理中分配到前额叶的其它部分。因此, 前额叶提供了一个汇聚广泛脑系统信息的地点, 而这些脑系统可以通过相对的局部环路相互作用。

4. 前额叶的特点

4.1 前额叶的汇聚作用和可塑性

目标-导向性行为依靠汇聚内外信息的能力,前额叶具有这种汇聚能力,它是下行控制必须来自前额叶代表区的一个原因。前额叶代表区汇聚了广泛的习得的联合性信息。逐渐累积的神经生理学证据表明了这个观点。Asaad等(1998)训练猴子的联合性行为,在不同的刺激阶段,两个线索引导向左快扫或向右快扫。他们发现了简单反映一个线索或反应的相对较少的外侧前额叶神经元。相反,神经元模式组的活动反映了视觉线索和它引导的方向性快扫的联系。例如,当A指令向左快扫,而不是B指令向左快扫,或者当A指令另一个快扫,一个给定的细胞或许仅被强激活(图3A)。外侧前额叶神经元还能改变线索和反应之间联合的程度(Porrino, Crane et al. 1981)。

其它研究表明前额叶神经元能够选择那些原本不敏感但行为上相关的特征。例如, Bichot等(1996)观察了眶前回(位于弓形回的弓上)的神经元——常规的对刺激的形状和颜色不具有选择性——随着动物学会眼动,眼动对于形状等特征是偶然相关的,变得对刺激的形状等特征敏感了。Watanabe(1990, 1992)有相似的发现,它训练猴子在不同的测试中识别是否是特定的视觉和听觉线索,给与果汁奖励。他发现外侧前额叶(弓形回和中央会后端周围)神经元能够反映特定的奖励联合-线索,例如,一个给定的神经元对于一种听觉线索(没有视觉线索)能够显示强的被激活,但仅当它被标志性地加强。其他神经元是双模态的,可被视觉和听觉线索激活,而且可被任一种线索的奖励状态所强调制。

更为复杂的行为不依赖于线索或反应与奖励的简单结合,而是依赖于涉及更复杂脑结构图的基本原理规则。前额叶的活动似乎也代表了 this 信息。Barone和Joseph(1989)观察到弓形回附近的神经元对特殊的光刺激有反应,但仅当反应发生在猴子最初训练的特殊点和特殊的序列上时。White和Wise(1999)训练猴子根据不同的规则定位视觉靶子。一个线索是出现在四个中的一个位置上。线索显示了靶子最终出现的位置。猴子依靠两个规则的其中之一来定位靶子:空间规则(线索出现在靶子将要出现的位置上)或者联合性规则(确认指示定位的线索,例如,线索A指示为右,线索B指示为左,等等)。他们发现接近一半的外侧前额叶神经元活动显

示依据规则而变。Asaad等(2000)提供了另一个例证:训练猴子选择两个使用同一线索的反应,但有三种不同规则的任务中的一个:配对的(和样本延迟性的配对),联合性的(条件化的视觉眼肌运动),和空间性的(空间延迟反应)。超过一半的外侧前额叶神经元是规则依赖性的。对于给定线索或即将到来的快扫的神经反应经常依靠当前任务中的规则而变化。Hoshi等(1998)已经观察到前额叶神经元被猴子是否正在使用形状配对或位置配对规则所调制。近来,Wallis等(2000)实验已经表明外侧和眶前前额叶神经元对猴子是否正是用配对或不配对规则来选择测试目标时有反应。

猴子和人的前额叶损毁实验也表明,前额叶对于学习规则是至关重要的。例如,Petrides发现随着前额叶损毁,病人不再能够学习视觉模式和手势间的任意性的联合。在猴子,腹外侧前额叶12区或弓形回区域损毁也损害了任意线索-反应间的联合(Petrides 1982; Halsband and Passingham 1985; Murray, Bussey et al. 2000)。视觉刺激-反应的条件化联合也因切断颞叶皮质向前额叶的传入而损害(Gaffan and Harrison 1988; Eacott and Gaffan 1992; Parker and Gaffan 1998)。Passingham认为:虽然并非全部的,但大多数由于前额叶损毁而扰乱的任务依靠获得条件化的联合(或者规则)才能正确执行。

这些结果表明,前额叶神经活动代表了规则,或者执行特殊任务而需的神经联系,而不仅仅是代表单个刺激或即将发生的动作。Miller等认为,前额叶中的神经活动建立的神经结构联系,向实际负责执行这个任务的其他脑结构间的活动竞争发生了偏向。这些信号有利于任务-相关感觉传入(注意),记忆(回想),和运动传出(反应选择)及由此引导沿着联系这些过程的神经通路上的活动(条件化的联合)。

4.2 其他脑区对前额叶的反馈

前额叶功能需要遍及全脑的反馈信号,前额叶有提供这些反馈信号的神经结构——发出投射到大多数的大脑皮质(Pandya & Barnes 1987, Pandya & Yeterian 1990)。生理学研究已经产生了与这个观点相一致的结果。

Fuster等(1985)和Chafee和Goldman-Rakic(2000)已经发现失活外侧前额叶衰减了视觉皮质(下颞回和后顶叶)神经元对行为相关线索的活动。Tomita等(1999)直接探讨了前额叶下行信号在提取下颞回(IT)皮质视觉记忆中的作用。线索目标

的出现指导猴子去回忆并选择与线索训练相关的另一物体。在完整的大脑，信息储存在两个大脑半球下颞回皮层中。利用相互的纤维联系，每个下颞回皮层能够仅“看到”对侧视野的视觉刺激（接受自下而上的传入信息）。每个半球中与前额叶联系的纤维完好。当Tomita等研究不能“看到”视觉线索的颞下回单个神经元的活动时，发现虽然它有一个长潜伏期，然而反映了被回忆的物体。这一发现表明，视觉信息经过了一个环路：穿越对侧颞下回皮质（即能够“看到”视觉刺激的一侧）到达完好存在的与前额叶联系的纤维，然后到达“失明”的颞下回皮质。通过切断两半球间的前额叶和除去反馈，引起颞下回失活和任务执行反应干扰，这个实验也证实了这一观点。前额叶-颞下回相互联系的其他启发性证据来自于Miller和 Desimone等（1994, 1996）关于前额叶和颞下回皮质在工作记忆中各自作用的研究。在每个刺激中，猴子首先看到样本刺激；然后，1-4个测试刺激依次出现；如果一个测试刺激与样本刺激相匹配时，猴子通过释放一个杠杆表示。有时，不匹配的干扰刺激会重复出现。例如，样本刺激“A”或许紧跟刺激B...B...C...A。猴子仅当对最后相匹配的刺激A反应时才被奖励，而且因此猴子必须保持对样本刺激的特殊反应代表区，而不是对任何重复刺激的反应。正如在下一部分中提到的，在前额叶发现神经元对样本特异性刺激保持持续的活性以排除错误选择。下颞叶皮质不是这种情况。然而，这两种皮质都对于样本刺激相匹配的刺激显示出增强的反应。下颞叶皮质没有对这种刺激的神经代表区，这一事实表明下颞叶神经元对匹配刺激的反应增强或许是来自前额叶特异刺激代表区的作用。这与近来发现的结果相一致，在目标探测任务中，目标特异性活动同时出现在前额叶和视皮层（Anderson et al 1999）。同时，这些发现暗示，目标刺激的确认依赖于前额叶和发育上较后的皮质的相互作用。

4.3 前额叶神经活动的活跃保持

前额叶以其神经活动的模式来代表任务规则，通常这种活动方式的保持超出引导这种活动方式的事件，而且必须忽略其他不相关的干扰和潜在的干扰事件。这种面对干扰而保持对目标持续神经活动的 ability 是前额叶的显著特征之一。

持续的神经活动首次被Fuster（1971）和Kubota 及Niki（1971）报道，此后陆续在大量的研究工作中被报道。这些研究工作也表明了前额叶神经元在短暂的线索呈现和后来可能的执行操作延迟之间的间隔中保持活跃的活动。这种反应延迟阶段

的神经元活动对于特殊类型的信息是特异性的, 如刺激的定位和确认(Funahashi, Bruce et al. 1989; di Pellegrino and Wise 1991) 或即将到来的活动(Quintana and Fuster 1992; Asaad, Rainer et al. 1998), 被期待的奖赏(Watanabe, Yanagisawa et al. 1966; Tremblay, Hollerman et al. 1998; Godde, Leonhardt et al. 2002), 和更复杂的特点如在一定顺序出现的刺激的位置(Barone and Joseph 1989) 或在刺激和它相应的反应之间的特殊的联系(Asaad, Rainer et al. 1998)。功能性神经成像学研究在人上已经产生了相似的结果(Cohen, Perlstein et al. 1997) (Courtney, Ungerleider et al. 1997; Prabhakaran, Narayanan et al. 2000)。

其他脑区呈现了神经元持续活动的一种简单形式。例如, 在许多视皮质区, 短暂的视觉刺激诱发了神经元持续几百毫秒到几秒的活动(Fuster and Jervey 1981) (Gnadt and Andersen 1988; Miyashita and Chang 1988; Miller, Li et al. 1993)。前额叶神经元保持活动的能力与其它神经元活动不同的是排除干扰的能力。当猴子必须在充满许多视觉干扰的延迟中保持对样本刺激的记忆时, 延迟中的每样刺激都必须被注意和处理, 前额叶能够忽略干扰刺激而保持持续活动(Miller, Erickson et al. 1996)。相反, 视纹外皮质区域(如颞下皮质和顶叶后区皮质)神经元的持续活动容易被干扰所打断(Miller, Li et al. 1993; Constantinidis and Steinmetz 1996; Miller, Erickson et al. 1996)。因此, 后皮质神经元似乎是对最近传入的信息反应, 不管信息的相关性, 而前额叶神经元选择性的保持任务相关信息。

4.4 前额叶中的跨时间模态的学习

典型的是, 在行为活动被预期的过程中, 控制该活动的内在神经代表区和联合性的神经活动规则必须被激活。而且, 正如我们所看到的, 规则经常涉及在时间上分离的刺激和行为的联合性学习。动物怎么学会在规则或在某个时间点上发生的事件和偶然行为及此后发生的奖励之间的联合呢? 前额叶活跃保持活动的能力和脑干多巴胺能系统的传入, 可能是联合型跨时间模态学习的一个途径。

跨时间活跃保持代表区的能力是联合性学习的基础, 能够把在时间上被分离的各种瞬息万变的事物和行为信息联合起来(Fuster, Bauer et al. 1985)。例如, 上

文讨论到的Asaad等的研究,当线索不再给予时,猴子需要把线索物体和眼睛快扫的方向相联合起来。推测起来,执行这个操作可能需要前额叶的持续活动以确保线索的皮质代表区持续活动直到眼睛快扫出现。此外,随着学习的进行,眼睛快扫方向相关的活动比进程要求的更早被触发。因此,尽管线索和神经活动在时间上是分离的,然而代表线索和神经活动的信息却在前额叶中被同时表达,称之为联合。除了对完成任务规则所要求的独立事件时间上的联合,前额叶还必须能够联合这些规则及要求这些规则的情景模式。这对于前额叶某种被加强的神经活动模式在未来类似条件下更可能的再现是必须的。这种功能可能由中脑的VTA区多巴胺能投射实现。

中脑多巴胺能神经元表现出相对低水平的自发放电,而对行为上的突出事件,尤其是非预期的、想获得的刺激,如食物或者果汁奖励(文献)。在学习的过程中,多巴胺能神经元被预期奖励的事件较早激活,在被期望的奖励出现时停止被激活(文献)。如果被预期的奖励没有出现,在预期神经活动传递的时刻多巴胺能神经元的活动被抑制[文献],如果被预期的奖励早于预期时刻出现,这将再次引起多巴胺能神经元反应。因此,中脑多巴胺能神经元似乎能编码“预期错误”及奖励或者与奖励相关的线索令人吃惊的程度[文献]。更多的证据表明了前额叶内的这种机制。所有的前额叶神经元传递被预期的奖励的信息,当被预期的奖励增加时表现为增强的神经元活动。在人类脑成像研究中也观察到类似的现象(Miller and Cohen 2001)。

在前脑损伤的病人上观察了前额叶的联合作用:前脑损伤的病人在涉及奖励评估的学习和决策制定任务中出现扰乱。Assad等实验观察了前额叶参与预测增强学习的机制:在这个实验中,猴子学习把视觉线索和眼睛快扫联合起来。最初,猴子随机选择它的反应,但当经过几次伴随学习后,猴子学会了正确的线索反应。当猴子学会了这种联合之后,代表即将到来的眼睛快扫反应的神经活动比后续要出现的刺激出现要早。也即,最初的反应-相关的延时活动逐渐转随着学习的进行而转换:从正好需要出现执行反应或奖励呈现时出现,到逐渐早于这个时刻出现,直到几乎和线索呈现时同时出现为止。这种随学习而逐渐演化的延时变化可能是由多巴胺能系统介导的(Miller and Cohen 2001)。

5. 小结

随着人们对大脑高级认知功能的探讨,前额叶研究已从最初的损毁、行为学观察发展到微透析等定点量化的系统研究。随着研究的深入,相信不久的将来能够在此基础上探索出更多更好的实验技术与方法,揭示人类如何运用 PFC 的高级中枢功能来指导行为及进行大量的理性思维工作。

参考文献

- Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci 9: 357-81.
- Amaral, D. G. and J. L. Price (1984). "Amygdalo-cortical projections in the monkey (Macaca fascicularis)." J Comp Neurol 230(4): 465-96.
- Asaad, W. F., G. Rainer, et al. (1998). "Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning." Neuron 21(6): 1399-407.
- Baker, S. C., R. D. Rogers, et al. (1996). "Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task." Neuropsychologia 34(6): 515-26.
- Barbas, H. (1995). "Anatomic basis of cognitive-emotional interactions in the primate prefrontal cortex." Neurosci Biobehav Rev 19(3): 499-510.
- Barbas, H. and J. De Olmos (1990). "Projections from the amygdala to basoventral and mediodorsal prefrontal regions in the rhesus monkey." J Comp Neurol 300(4): 549-71.
- Barbas, H. and D. Pandya (1991). "Patterns of connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey associated with cortical architecture. In *Frontal Lobe Function and Dysfunction*, ed. HS Levin, HM Eisenberg, AL Benton, pp. 35-58. New York: Oxford Univ. Press."
- Barbas, H. and D. N. Pandya (1989). "Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey." J Comp Neurol 286(3): 353-75.
- Barone, P. and J. P. Joseph (1989). "Prefrontal cortex and spatial sequencing in macaque monkey." Exp Brain Res 78(3): 447-64.
- Benjamin, R. M. and G. T. Golden (1985). "Extent and organization of opossum prefrontal cortex defined by anterograde and retrograde transport methods." J Comp Neurol 238(1): 77-91.
- Bruce, C., R. Desimone, et al. (1981). "Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque." J Neurophysiol 46(2): 369-84.
- Cavada, C. and F. Reinoso-Suarez (1985). "Topographical organization of the cortical afferent connections of the prefrontal cortex in the cat." J Comp Neurol 242(3): 293-324.

- Chavis, D. A. and D. N. Pandya (1976). "Further observations on corticofrontal connections in the rhesus monkey." Brain Res 117(3): 369-86.
- Cohen, J. D., W. M. Perlstein, et al. (1997). "Temporal dynamics of brain activation during a working memory task." Nature 386(6625): 604-8.
- Constantinidis, C. and M. A. Steinmetz (1996). "Neuronal activity in posterior parietal area 7a during the delay periods of a spatial memory task." J Neurophysiol 76(2): 1352-5.
- Courtney, S. M., L. G. Ungerleider, et al. (1997). "Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory." Nature 386(6625): 608-11.
- Pellegrino, G. and S. P. Wise (1991). "A neurophysiological comparison of three distinct regions of the primate frontal lobe." Brain 114 (Pt 2): 951-78.
- Divac, I., A. Bjorklund, et al. (1978). "Converging projections from the mediodorsal thalamic nucleus and mesencephalic dopaminergic neurons to the neocortex in three species." J Comp Neurol 180(1): 59-71.
- DN, P. and B. CL. (1987). "Architecture and connections of the frontal lobe. In *The Frontal Lobes Revisited*, ed. E Perecman, pp. 41-72. New York: IRBN."
- Dolan, R. J., P. Fletcher, et al. (1995). "Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia." Nature 378(6553): 180-2.
- Durstewitz, D., M. Kelc, et al. (1999). "A neurocomputational theory of the dopaminergic modulation of working memory functions." J Neurosci 19(7): 2807-22.
- Eacott, M. J. and D. Gaffan (1992). "Inferotemporal-frontal Disconnection: The Uncinate Fascicle and Visual Associative Learning in Monkeys." Eur J Neurosci 4(12): 1320-1332.
- Friedman, J. I., H. Temporini, et al. (1999). "Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia." Biol Psychiatry 45(1): 1-16.
- Funahashi, S., C. J. Bruce, et al. (1989). "Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex." J Neurophysiol 61(2): 331-49.
- Fuster, J. M. and G. E. Alexander (1971). "Neuron activity related to short-term memory." Science 173(997): 652-4.
- Fuster, J. M., R. H. Bauer, et al. (1985). "Functional interactions between inferotemporal and prefrontal cortex in a cognitive task." Brain Res 330(2): 299-307.

- Fuster, J. M. and J. P. Jervey (1981). "Inferotemporal neurons distinguish and retain behaviorally relevant features of visual stimuli." Science 212(4497): 952-5.
- Gaffan, D. and S. Harrison (1988). "Inferotemporal-frontal disconnection and fornix transection in visuomotor conditional learning by monkeys." Behav Brain Res 31(2): 149-63.
- Gnadt, J. W. and R. A. Andersen (1988). "Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque." Exp Brain Res 70(1): 216-20.
- Godde, B., R. Leonhardt, et al. (2002). "Plasticity of orientation preference maps in the visual cortex of adult cats." Proc Natl Acad Sci U S A 99(9): 6352-7.
- Hackett, T. A., I. Stepniewska, et al. (1999). "Prefrontal connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys." Brain Res 817(1-2): 45-58.
- Halsband, U. and R. E. Passingham (1985). "Premotor cortex and the conditions for movement in monkeys (*Macaca fascicularis*)." Behav Brain Res 18(3): 269-77.
- Jentsch, J. D., J. R. Taylor, et al. (1999). "Altered frontal cortical dopaminergic transmission in monkeys after subchronic phencyclidine exposure: involvement in frontostriatal cognitive deficits." Neuroscience 90(3): 823-32.
- Lu, M. T., J. B. Preston, et al. (1994). "Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe." J Comp Neurol 341(3): 375-92.
- Miller, E. K. and J. D. Cohen (2001). "An integrative theory of prefrontal cortex function." Annu Rev Neurosci 24: 167-202.
- Miller, E. K., C. A. Erickson, et al. (1996). "Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque." J Neurosci 16(16): 5154-67.
- Miller, E. K., L. Li, et al. (1993). "Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task." J Neurosci 13(4): 1460-78.
- Miyashita, Y. and H. S. Chang (1988). "Neuronal correlate of pictorial short-term memory in the primate temporal cortex." Nature 331(6151): 68-70.
- Murray, E. A., T. J. Bussey, et al. (2000). "Role of prefrontal cortex in a network for arbitrary visuomotor mapping." Exp Brain Res 133(1): 114-29.
- Ohashi, S., M. Matsumoto, et al. (2002). "Changes in synaptic plasticity in the rat hippocampo-medial prefrontal cortex pathway induced by repeated treatments with fluvoxamine." Brain Res 949(1-2): 131-8.

- Parker, A. and D. Gaffan (1998). "Memory after frontal/temporal disconnection in monkeys: conditional and non-conditional tasks, unilateral and bilateral frontal lesions." Neuropsychologia 36(3): 259-71.
- Petrides, M. (1982). "Motor conditional associative-learning after selective prefrontal lesions in the monkey." Behav Brain Res 5(4): 407-13.
- Porrino, L. J., A. M. Crane, et al. (1981). "Direct and indirect pathways from the amygdala to the frontal lobe in rhesus monkeys." J Comp Neurol 198(1): 121-36.
- Prabhakaran, V., K. Narayanan, et al. (2000). "Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe." Nat Neurosci 3(1): 85-90.
- Quintana, J. and J. M. Fuster (1992). "Mnemonic and predictive functions of cortical neurons in a memory task." Neuroreport 3(8): 721-4.
- Rainer, G., W. F. Asaad, et al. (1998). "Memory fields of neurons in the primate prefrontal cortex." Proc Natl Acad Sci U S A 95(25): 15008-13.
- Romanski, L. M., B. Tian, et al. (1999). "Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex." Nat Neurosci 2(12): 1131-6.
- Romo, R., C. D. Brody, et al. (1999). "Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex." Nature 399(6735): 470-3.
- Schmahmann, J. D. and D. N. Pandya (1997). "Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey." J Neurosci 17(1): 438-58.
- Seltzer, B. and D. N. Pandya (1989). "Frontal lobe connections of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey." J Comp Neurol 281(1): 97-113.
- Sillito, A. M., H. E. Jones, et al. (1994). "Feature-linked synchronization of thalamic relay cell firing induced by feedback from the visual cortex." Nature 369(6480): 479-82.
- Tremblay, L., J. R. Hollerman, et al. (1998). "Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate striatum." J Neurophysiol 80(2): 964-77.
- Vogt, B. A. and M. W. Miller (1983). "Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices." J Comp Neurol 216(2): 192-210.
- Vogt, B. A., R. W. Sikes, et al. (1986). "Rabbit cingulate cortex: cytoarchitecture, physiological border with visual cortex, and afferent cortical connections of visual,

motor, postsubicular, and intracingulate origin." J Comp Neurol **248**(1): 74-94.

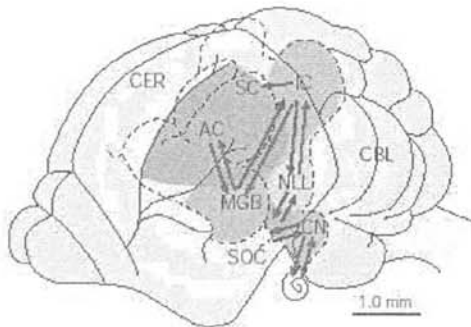
Watanabe, T., K. Yanagisawa, et al. (1966). "Cortical efferent flow influencing unit responses of medial geniculate body to sound stimulation." Exp Brain Res **2**(4): 302-17.

综述二 多参数的离皮质调制和听觉系统的可塑性

听觉系统包括上行和下行（离皮质系统）通路。耳蜗接受听觉信号，通过听神经把听信号送入大脑。在到达听皮层（Auditory cortex, AC）之前，听刺激经过脑干的耳蜗核和上橄榄核复合体、中脑的外侧丘系核和下丘及间脑的内侧膝状体的传递。上行听觉系统在不同的水平通过复杂的投射关系对听觉信号进行汇聚和辐散，这些复杂的投射决定了皮层下听觉核团具有显著不同的生理类型。相对于上行听觉通路的研究，对听觉信息进行处理离皮质下行系统很少受到关注(Suga, 1994a, Suga, 1998, Covey and Casseday, 1999)。然而，近来的研究表明，广泛的离皮质系统具有与上行听觉系统一样有精细的拓扑结构，参与调节和促进对正在进行的皮质下听信号的处理及重构皮质下频率图谱(Suga et al., 2000)。

离皮质投射

The brain and the auditory cortex of the moustached bat



来自 Suga N. et al., 2003

听皮层深层的神经元反馈投射向内侧膝状体、下丘和丘脑下听觉核团。皮层丘脑纤维投射仅投向同侧内侧膝状体和丘脑网状核，皮层中脑纤维则双向投射到下丘。同侧投射比对侧投射要更广泛、更具有拓扑结构的特点(Saldana et al., 1996)。因此，对于下丘和内侧膝状体，同侧调制比对侧调制的效应更强(Ma and Suga, 2001)。

丘脑下核团的离皮质投射是双侧性的(Feliciano et al., 1995), 离皮质投射甚至可以通过上橄榄复合体的橄榄耳蜗神经元传至耳蜗(Xiao and Suga, 2002a)。下丘中央核神经元不仅投射向内膝体和上丘, 而且投射向内侧橄榄耳蜗核神经元, 而内侧橄榄耳蜗核神经元大多投射向耳蜗外毛细胞。总的来说, 橄榄耳蜗神经元双侧投射向耳蜗, 尽管在不同的物种间有一定的差异。皮质间脑投射形成了最小的听觉反馈环路, 而皮质耳蜗毛细胞投射形成了最长的听觉反馈环路(Kelly and Wong, 1981, Huffman and Henson, 1990, Ojima, 1994, Saldana et al., 1996)

上世纪 50 年代, 关于丘脑和下丘神经元的离皮质调制研究大都在麻醉动物上进行。在这些研究中, 给予初级听皮层强的激活或失活刺激, 引起了这些皮质下神经元兴奋或抑制。但这些实验结果有的相互矛盾: 例如有的作者认为离皮质效应完全或者大部分是抑制性的(Watanabe et al., 1966, Amato et al., 1969, Sun et al., 1996), 而另一部分作者认为离皮质效应完全或者大部分是兴奋性和易化性的(Andersen et al., 1972, Orman and Humphrey, 1981, Villa et al., 1991); 还有一部分的研究表明离皮质效应兴奋和抑制性是相等的(Ryugo and Weinberger, 1976, Syka and Popelar, 1984, Jen et al., 1998)。Suga 等认为, 如果考虑兴奋和抑制效应中的频率依赖性及被刺激神经元和记录神经元之间的频率调谐的关系, 这种矛盾可能被解决(Suga and Ma, 2003)。

频率参数的离皮质调制

听觉神经生理研究大多集中在频率参数的听觉信息处理, 也即中枢神经系统的频率调谐和频率筑构。神经行为学研究多在模拟物种特异性的声音刺激方面进行。这些研究表明, 听觉系统具有不同类型的皮质下神经元, 分别调谐于物种特异性声音的不同参数(Suga, 1990b, Suga, 1990a, Covey and Casseday, 1999)。这些皮质下神经元分别在频率、强度和时间等参数范围内受到离皮质调控。

频率依赖性的易化和抑制效应

神经元在其最佳频率 (Best frequency, BF) 处的反应总是强度最大而阈值最低。电刺激听皮层神经元引起皮层下神经元听反应发生易化或者抑制, 易化和抑制的程度依赖于皮质下神经元的频率, 这样这些神经元的频率调谐曲线沿着频率轴发生转移。随着被刺激神经元和被记录的皮质下神经元的频率调谐曲线的关系不同, 易化和抑制的程度也不同。当被记录的皮质下神经元和被刺激神经元的最佳频率 BF 相

一致 (matched) 时, 被记录的皮质下神经元的听反应被增强, 而当其最佳频率低于或高于被刺激神经元的 BF 时, 则该神经元的听反应被抑制。因此, 被记录神经元的频率调谐曲线表现为锐化, 其在最佳频率处的听反应被抑制, 而其他频率处的听反应表现为易化, 神经元的最佳频率发生转移 (Shift)。离皮质调控效应显著不同于对应或非对应 (unmatched) 神经元, 频率依赖性效应促进了被刺激的皮层神经元的频率输入, 也扩大了皮质下神经元对皮层调谐的刺激参数的反应代表区 (Zhang and Suga, 1997, Yan and Suga, 1998, Chowdhury and Suga, 2000, Zhang and Suga, 2000, Ma and Suga, 2001, Sakai and Suga, 2001, Sakai and Suga, 2002)。离皮质调制系统的功能被称之为“自我中心选择” (Yan and Suga, 1996)。在视觉系统, 方位敏感型神经元通过离皮质系统的自我中心选择重构了它们的神经输入架构 (Murphy et al., 1999)。因此, 在听觉系统和视觉系统中都存在自我中心选择。

局部电刺激听皮层 30 分钟, 同时产生了下丘神经元和皮层神经元的 BF 转移, 在刺激结束时达到了最大转移, 在刺激后 3-5 小时后 BF 转移消失。皮层神经元往往比下丘神经元的 BF 转移持续时间稍长 (Chowdhury and Suga, 2000, Ma and Suga, 2001, Ma and Suga, 2003)。比较经过 30 分钟听觉恐惧性条件刺激训练周期后, 皮层神经元和下丘神经元 BF 转移过程的动力学特点, 发现下丘神经元 BF 转移和恢复类似于电刺激诱发的过程, 而皮层神经元 BF 转移形成的慢, 并且没有显示恢复。也即下丘神经元的 BF 转移是一个短期变化过程, 而皮层神经元的 BF 转移是一个长期的变化过程。皮层 BF 转移的长期变化不代表 BF 转移达到了饱和, 因为在经过 3.5 小时的条件化训练后, 产生了另一个的下丘 BF 短期转移和另一个的皮层 BF 长期转移 (Gao and Suga, 2000; Ji et al., 2001)。在此, 我们把皮层电刺激或者条件化训练后 BF 转移在 3.5 小时以内能恢复的过程称为短期可塑性 (short-term plasticity), 把皮层电刺激或者条件化训练后 3 小时内 BF 转移恢复不足 10% 者称之为长期可塑性 (long-term plasticity)。

频率架构的扩大性和压缩性重构

听皮层和皮层下核团都有各自的频率轴, 局部电刺激听皮层引起的 BF 转移可以影响频率轴。非对应神经元的 BF 转移有两种类型, 向心转移和离心转移。向心转移即 BF 的转移朝向被刺激的皮层神经元的最佳频率, 而离心转移指 BF 转移背离

被刺激皮层神经元的最佳频率。这两种类型的转移沿着下丘和听皮层的频率轴,以一种特异性的空间模式进行,而实质上在这两种结构中 BF 转移是一致的(Zhang et al., 1997, Yan and Suga, 1998, Chowdhury and Suga, 2000, Ma and Suga, 2001, Xiao and Suga, 2002b)。在大棕蝠[(Chowdhury and Suga, 2000, Ma and Suga, 2001)和沙鼠(Sakai and Suga, 2001)的听皮层及大棕蝠、沙鼠和家鼠(Yan and Ehret, 2002)的下丘,向心性 BF 转移发生在 matched 神经元周围的大部分范围内,而离心性转移发生在向心性转移区域周围的狭窄区域内。这些物种听皮层的频率筑构重构主要是向心性 BF 转移。但在胡须蝠的听皮层特殊区域内——DSCF (the DOPPLER-SHIFTED constant frequency area), 频率匹配神经元周围的很大区域内都发生离心性 BF 转移。在胡须蝠听皮层的非特异性区域内, 频率匹配神经元周围的很大区域内都发生向心性 BF 转移。

随着物种不同及相同物种的皮层区域不同, BF 转移的差异性曲线也不相同。BF 转移的差异与频率轴的差异有关。BF 的转移在频率轴的扩大部分比其他部分要小, 因为扩大区的神经元比其它区域神经元的频率调谐性更尖锐。胡须蝠听皮层的 DSCF 区神经元就是最好的例子。在大棕蝠上, 有电刺激诱导的 BF 转移实质上与听觉恐惧性条件反射是相同的(Gao and Suga, 1998a)。

向心性 BF 转移引起调谐于被刺激的皮层神经元最佳频率的神经元数目增加(Gao and Suga, 1998a, Yan and Suga, 1998, Gao and Suga, 2000, Ma and Suga, 2001), 也即, 它引起了“扩大性”频率筑构重构。相反, 离心性 BF 转移引起了被刺激神经元最佳频率代表区的缩小, 这与 matched 神经元的听反应增加、频率调谐曲线锐化相联系(Zhang et al., 1997)。这种重构称为“缩小性”频率筑构重构(Suga et al., 2002)。缩小性重构增加了听觉信号神经参数的对比度, 因此, 被认为是比扩大性重构更适合于对听觉信号的分辨。

电刺激皮层神经元诱发了大棕蝠(Yan and Suga, 1998, Chowdhury and Suga, 2000, Ma and Suga, 2001)、胡须蝠(Sakai and Suga, 2001)、沙鼠(Sakai and Suga, 2001, Sakai and Suga, 2002)和家鼠(Yan and Ehret, 2002)的下丘和听皮层的向心性 BF 转移。听刺激伴随电刺激大鼠基底前脑诱导了听皮层神经元的 BF 向心性转移(Kilgard and Merzenich, 1998a)。听觉恐惧性条件反射引起豚鼠(Weinberger and Bakin, 1998)听皮

层、大棕蝠下丘和听皮层神经元(Gao and Suga, 1998a, Gao and Suga, 2000, Ji et al., 2001)的 BF 向心性转移。在不同的哺乳动物物种中, 体感觉皮层神经元感受野的转移时向心性的(Buonomano and Merzenich, 1998, Rasmusson, 2000), 猫的视皮层方位敏感型神经元也是向心性的(Godde et al., 2002), 因此, 扩大性重构在许多哺乳动物感觉系统中是普遍存在的。

在视觉系统中, 丘脑视觉神经元的离皮质调控被广泛研究(Singer, 1993, Sillito et al., 1994)。在体感觉系统, 丘脑体感觉核团的重构部分依赖于离皮质调控系统(Ergenzinger et al., 1998, Krupa et al., 1999)。然而, 是否局部电刺激视觉或体感觉皮层也能分别诱导丘脑视觉和体感觉神经元感受野转移, 尚未可知。

感觉谱重构中易化和抑制的作用

扩大性重构和缩小性重构是否具有不同的机制? 在胡须蝠中, 电刺激皮层 DSCF 区神经元引起下丘和皮层 DSCF 神经元离心性 BF 转移。然而, 在刺激位点施加 GABA-受体拮抗剂 bicuculline, 离心性 BF 转移变为向心性 BF 转移。bicuculline 抑制了 GABA-受体的抑制性作用, 导致了皮层神经元的兴奋, 药物本身诱发了下丘和皮层神经元的 BF 向心性转移。实验结果表明, 当皮层抑制被解除时, 缩小性重构转变为扩大性的重构。听皮层电刺激同时刺激了兴奋性和抑制性的神经元。在刺激位点施加 bicuculline, 可以增强向心性转移。也即, 抑制的减少可导致向心性 BF 转移的增强。

Jen 等在大棕蝠下丘神经元进行离皮质调控研究发现, 被调制的下丘神经元被离皮质投射分成两组——易化调制神经元(26%)和抑制调制神经元(74%)(Jen et al., 1998)。对于易化调制神经元, 皮层电刺激增强了该神经元的反应, 增宽其频率调谐曲线。而对于抑制调制神经元, 皮层电刺激抑制了该神经元的反应, 锐化其频率调谐曲线。这种离皮质调制可发生在下丘神经元最佳频率和被刺激的皮层神经元的最佳品率相差 50kHz 的范围内。

Zhou 和 Jen 还发现(Zhou and Jen, 2000), 被离皮质调制的下丘神经元分为两组: 可塑性神经元(49%), 离皮质效应持续 5-35 分钟; 非可塑性神经元(51%), 离皮质效应只持续 10 秒钟。由皮层电刺激诱发的 BF 转移依赖于皮层和下丘神经元频率调谐之间的关系(Yan and Suga, 1998, Rauschecker and Tian, 2000, Ma and Suga, 2001,

Ma and Suga, 2003)和他们之间根据“等-BF线”相对的位置关系(Sakai and Suga, 2002)。

Nwabueze-Ogbo 等发现(Nwabueze-Ogbo et al., 2002), 使用河豚毒素失活大鼠的整个听皮层, 可引起下丘神经元 BF 转移消失, 尽管神经元的听反应发生增加或减少的变化。他们得出结论认为, 大鼠和蝙蝠的离皮质调控不同。在胡须蝠中, 局部失活听皮层可引起皮质下神经元 BF 转移, 而广泛的皮层失活听皮层不能引起皮质下神经元 BF 转移, 尽管它能够引起神经元听反应很大幅度的减少(Zhang et al., 1997, Yan and Suga, 1999)。这个实验表明, 大范围的电刺激激活或者药物失活听皮层, 或许不能有效地引起 BF 转移, 尽管这些刺激能够引起皮质下神经元听反应的增加或者减少。因此, 在大鼠和大棕蝠之间或许没有明显的离皮质调控的差别。而且, 从沙鼠和大棕蝠中得到的数据表明, 这两个物种中离皮质调控实质上是类似的。

此外需要提出的是, Jen 等发现(Jen et al., 2001), 下丘外侧核神经元是抑制性的, 并且调谐曲线较宽, 被皮质-下丘神经投射所易化兴奋, 这种抑制性通路与听皮层到内膝体的投射(经过丘脑网状核)相类似。

耳蜗毛细胞的离皮质调制

在胡须蝠中, 耳蜗微音器反应尖锐调谐于约 61 kHz, 电刺激低频皮层 DSCF 神经元(约 5 kHz), 引起下丘和内膝体的离皮质 BF 转移(Jen et al., 1998)。然而, 这种刺激不能改变耳蜗微音器反应。另一方面, 高频皮层刺激(33 kHz)引起对侧微音器反应短期的离心性 BF 转移, 而同侧微音器反应却发生了离心性或者向心性 BF 转移。耳蜗微音器反应的最佳频率, 根据被刺激 DSCF 皮层神经元的最佳频率和位置在 0.25 kHz 范围内发生系统的转移(Xiao and Suga, 2002a)。在发射生物声纳信号时, 耳蜗微音器反应的最佳频率在 0.15 kHz 范围内发生转移(Goldberg and Henson, 1998)。这种转移可能由离皮质系统引起, 与对回声的听觉注意有关。

多参数的离皮质调制

生物学相关的声音具有频率、强度和持续时间等不同参数的特征。听觉系统具有不同类型的神经元调谐于频率等不同的听觉参数(Suga, 1984, Suga, 1994b, Covey and Casseday, 1999, Rauschecker and Tian, 2000)。离皮质调控根据被刺激皮层神经元和被记录皮质下神经元的频率调谐关系, 以一种特殊的、系统的方式参与对于频率

和其他听觉参数的处理。

大棕蝠中声音持续时间调谐神经元的离皮质调制

在大、小棕蝠下丘神经元(Pinheiro et al., 1991, Casseday et al., 1994, Ehrlich et al., 1997)和听皮层(Galazyuk and Feng, 1997)中发现有对声音持续时间调谐的神经元, 它们对特定的声音持续时间及频率很敏感, 对某一段声刺激持续时间反应最大, 成为“最佳持续时间”(best duration, BDu)。电刺激调谐于持续时间的皮层神经元, 下丘中调谐于此持续时间和频率的神经元的听反应被加强, 其调谐曲线被锐化。相反, 非对应于此 BDu 的下丘神经元的 BDu 被转移或者调谐曲线被增宽。调谐持续时间或频率发生转移的情况发生在 4 ms 和 6 kHz 范围内。

下丘神经元最佳持续时间朝向被刺激的皮层神经元的最佳持续时间转移——两者之间最佳持续时间差异越大, 转移的幅度就越大。下丘神经元最佳持续时间朝向被刺激的皮层神经元的最佳持续时间转移时, 持续时间调谐曲线变宽——两者之间最佳持续时间差异越大, 调谐曲线变宽的幅度就越大。因此, 这些变化是向心性的。最佳持续时间的离皮质调控和最佳频率的离皮质调控一样, 都特异地、系统地依赖于被记录神经元和被刺激神经元之间最佳持续时间的关系(Ma and Suga, 2001)。

持续时间调谐神经元及调谐于持续时间也调谐于频率。皮层电刺激引起的最佳频率向心性转移, 一般发生在被刺激下丘神经元和被刺激的皮层神经元最佳频率相差 15 kHz 以内的范围内。因此, 持续时间调谐神经元的听反应调制是被记录神经元和被刺激神经元最佳频率和最佳持续时间差异的共同功能体现(Ma and Suga, 2001)。向心性最佳频率和最佳持续时间转移, 应该能引起下丘和皮层神经元对特定声音信号的扩大性重构。

有研究表明, 大棕蝠下丘具有调谐于不同声刺激持续时间的神经元序列(Ehrlich et al., 1997)。然而, 对于声刺激持续时间代表区的解剖性筑构却未被发现(Pinheiro et al., 1991, Ehrlich et al., 1997, Galazyuk and Feng, 1997)。一个有待解决的问题时, 没有持续时间筑构图, 离皮质系统如何高度特异地、系统的调制皮质下调谐于持续时间的神经元。

胡须蝠中延时调谐神经元的离皮质调制

在回声定位中, 蝙蝠发出声音的回声延时与目标的距离直接相关。在胡须蝠的

听皮层、内膝体和下丘中，延时调谐神经元对特定的回声延时很敏感。听皮层和内膝体有一个系统的回声延时代表区筑构图(Suga, 1984, Suga, 1994b)。在下丘中延时调谐神经元的筑构图还不清楚。

电刺激皮层 FM-FM (FM, frequency modulation, 表示频率调制) 区时, 增加了对应于 (matched) 该皮层神经元最佳延时 (best delay, BDe) 的皮质下延时调谐神经元的听反应。刺激锐化了这个皮质下神经元的延时调谐曲线, 但没有转移它的最佳延时。而电刺激皮层 FM-FM 区时, 同时也抑制了非对应于 (unmatched) 该皮层神经元最佳延时的皮质下延时调谐神经元的听反应, 使该皮质下神经元的最佳延时朝向背离被刺激的皮层神经元的方向移动 (即离心性最佳延时转移)。BDe 转移的值与被刺激皮层神经元和被记录的延时调谐神经元的差值成比例相关——差值越大, 转移的值也越大。使用局部麻醉剂局部失活皮层延时调谐神经元, 引起皮质下延时调谐神经元发生了与激活皮层引起的离皮质调控完全相反的变化(Yan and Suga, 1996)。失活实验表明, 延时调谐神经元的听反应和筑构图在正常情况下由离皮质系统决定。

对于信号处理, 特异的、系统性的离皮质调控(即自我选择, egocentric selection), 在时间参数中的情况类似于频率参数范畴中的情况——持续时间调谐的向心性转移和延时调谐的离心性转移。

家鼠中阈值的高皮质调制

最小阈值 (minimum threshold, MT) 神经元在最佳频率处的听反应。在听觉系统中, 各个神经元的 BF 和 MT 都不相同。在家鼠中, 皮层电刺激引起下丘神经元 BF 和 MT 的转移。对应于皮层神经元 BF 的下丘神经元, 其 MT 不相对应, 表现为 BF 不转移, 而其 MT 发生了朝向被刺激神经元 MT 的转移 (向心性 MT 转移)——MT 差值越大, MT 转移的幅度就越大。当被记录神经元的 MT 高于被刺激神经元的 MT 时, 则前者的 MT 降低朝向后者的 MT 移动。而当被记录神经元的 MT 低于被刺激神经元的 MT 时, 则前者的 MT 升高朝向后者的 MT 移动。另一方面, 对于非对应于皮层神经元 BF 和 MT 的下丘神经元, 皮层电刺激引起下丘神经元 BF 和 MT 的转移, 而且无论 MT 或者 BF 差值正负, 几乎所有神经元都提高了阈值。

MT 增加伴随听反应大量减少, 因此, 离皮质调控通过使 BF 相对应神经元的

MT 向心性转移, 抑制 BF 非对应神经元的听反应, 增加了对听觉信号处理的神经代表区对比度(Yan and Ehret, 2002)。与家鼠中情况相反, 在大棕蝠上没有观察到大的 MT 转移, 非对应神经元发生 BF 向心性转移, 并且在转移后的 BF 处听反应被易化。因此, 家鼠和大棕蝠的离皮质调控是有差异的。

在家鼠(Yan and Ehret, 2002)和大棕蝠(Zhou and Jen, 2000)中, 皮层电刺激引起下丘神经元 MT 升高, 则神经元对声刺激幅度或强度编码的动力学范围减小。这些研究只在神经元的电刺激前对照 BF 处进行。应该比较刺激前的对照 BF 和转移后的 BF 处的神经编码动力学范围以评估离皮质调制的效应。

大棕蝠中空间调谐的离皮质调控

耳的空间调谐特性(方向敏感性)随着声刺激频率不同而变化。在大棕蝠中, 皮层电刺激引起下丘神经元的易化或者抑制, 并且改变它们的空间调谐曲线——被离皮质投射抑制的空间调谐曲线锐化, 被离皮质投射易化的空间调谐曲线变宽(Jen et al., 1998)。离皮质调控可能依赖于被刺激的皮层神经元和被记录的下丘神经元空间调谐曲线之间的关系。是否下丘的空间调谐曲线能够根据被刺激的皮层神经元和被记录的下丘神经元空间调谐曲线之间的关系被电刺激皮层神经元转移? 是否空间调谐的变化与频率参数范畴的易化或者抑制无关? 尽管没有这方面的研究资料, 但很明确的是在空间调谐范畴内存在离皮质调控。

恐惧性听觉条件反射引起的可塑性

听刺激能否像电刺激一样引起离皮质调控? 为解决这个问题, 在大棕蝠中, 使用三种类型的刺激来研究下丘神经元和皮层神经元的 BF 转移: 对动物给予重复声刺激; 局部电刺激听皮层(Gao and Suga, 1998b, Yan and Suga, 1998, Chowdhury and Suga, 2000, Ma and Suga, 2001); 恐惧性听觉条件反射(Gao and Suga, 1998b, Gao and Suga, 2000, Ji et al., 2001)。尽管重复声刺激方式不如其他两种刺激方式有效, 这三种刺激基本上都引起了下丘神经元的 BF 转移。实验表明, 恐惧性条件反射能够像电刺激听皮层一样, 通过离皮质系统引起下丘神经元变化。因此, 皮层电刺激引起的下丘神经元变化不是偶然现象, 而是探索离皮质系统功能的充分条件。

Weinberger 等提出以下模型来解释恐惧性听觉条件反射引起的 BF 转移。一个听觉信号(条件刺激)通过腹侧内膝体(MGBv, 被认为是不具有可塑性的结构)

及背侧内膝体 MGBm (被认为是可塑性的) 和丘脑的髓板内核后部到达听皮层。足部刺激 (非条件刺激) 引起的体感觉信号也到达 MGBm 和丘脑的髓板内核后部。这些结构是听感觉和体感觉信号初次会聚进行联合型学习的部位。联合信号被传送到听皮层以加强 MGBv 神经元 (被条件刺激兴奋) 对听皮层神经元的效应, 这个联合信号还被传递到杏仁核, 杏仁核又投射至胆碱能基底前脑 (基底核)。基底核增加了皮层乙酰胆碱含量, 并且进一步增强了 MGBm 神经元对皮层神经元的效应。研究表明, 胆碱能基底前脑对于皮层可塑性是必需的。例如, 伴随声音刺激电刺激基底前脑引起 BF 向心性转移, 扩大了声刺激频率的神经代表区 (Bakin and Weinberger, 1996, Bjordahl et al., 1998, Kilgard and Merzenich, 1998a, Ma and Suga, 2003)。

在恐惧性条件反射中, MGBv 显示短期的、频率特异性的可塑性 (Edeline and Weinberger, 1991)。然而, 在前述的模型中, MGBv 不具有可塑性, 而 MGBm 具有可塑性 (Weinberger et al., 1990, Weinberger, 1998)。MGBm 神经元频率调谐曲线是宽而多峰的, 在几次声刺激后显示适应性 (Aitkin, 1973, Calford, 1983)。因此, MGBm 或许不能用于对听觉信号处理的精细调节。然而, 听觉系统的其他部分, 如进行听觉信号精细分析及离皮质系统引起对听刺激特异性变化的皮质下结构 (Yan and Suga, 1996, Zhang et al., 1997, Gao and Suga, 1998b, Yan and Suga, 1998, Ma and Suga, 2001), 可能被涉及。下丘 (Gao and Suga, 1998b) 及听皮层 (Zhang et al., 1997) 显示与联合型学习有关的可塑性变化。因此, MGBm 的可塑性变化可能是由于下丘神经元的可塑性变化引起的。

离皮质听觉调控系统和体感皮层对恐惧性听觉条件反射中下丘和听皮层可塑性发挥了重要作用, 因此, Suga 和 Gao (Gao and Suga, 1998b, Gao and Suga, 2000) 提出了一个“转换工作模型”。对于重复给予动物的行为上无意义的声音, 听皮层神经元转变其反应特点, 并通过离皮质调控系统改变皮质下神经元的反应特点。这种来自于“自我选择”的反应特点转变, 是微小的、短期的并且高度特异化与声音刺激的参数。当声刺激伴随足部电击, 听觉和体感觉信号各自从听觉和体感觉皮层的外周向中传递, 然后可能通过联合皮层到达杏仁核, 这些信号在杏仁核和/或其他皮质区域进行联合, 因此, 这些声刺激信号变成了对于动物行为上有意义的信号 (Gao and Suga, 1998b, Gao and Suga, 2000)。

杏仁核是条件化反应是必需的(Weinberger, 1998, LeDoux, 2000), 它把听-体感联合信号传递到胆碱能基底前脑。根据 Weinberger 等的假设, 胆碱能基底前脑又能够增加皮层乙酰胆碱的水平(Weinberger et al., 1990)。调制系统本身可能没有对于声音信号不同参数的特异调谐信息, 因此, 离皮质系统的活动增强, 皮质下神经元反应由于自我选择而增加, 但这种变化是短期的。相对于下丘神经元的变化, 皮层神经元的变化也增加, 但变化是长期的, 因为皮层的乙酰胆碱水平提高了(Ji et al., 2001)。这个皮层-下丘-皮层反馈环路可能被丘脑网状核抑制性调制, 因为丘脑网状和接受基底前脑的胆碱能投射(Levey et al., 1987, Steriade et al., 1987)。

在不同的物种上已经报道了, 由胆碱能基底前脑(Bakin and Weinberger, 1996, Kilgard and Merzenich, 1998a, Ma and Suga, 2003)及多巴胺能 VTA 区(Bao et al., 2001)引起的频率参数范畴中听觉皮层可塑性的增强。在大鼠中, 皮层神经元对调幅声音(Kilgard and Merzenich, 1998b)或者复杂声刺激(Kilgard and Merzenich, 2002)的反应被电刺激基底前脑增加。胡须蝠 FM-FM 神经元是延时调谐性的, 对特定时空模式调谐的复合敏感性神经元(O'Neill and Suga, 1982, Suga et al., 1983)。如上文提到的, 激活或者失活皮层 FM-FM 神经元可以调制皮质下 FM-FM 神经元。复合敏感性, 即皮层 FM-FM 神经元对复合声刺激的易化性反应, 很大程度上依赖于离皮质反馈(Yan and Suga, 1999)。因此, Suga 等推测, 离皮质反馈在增强大鼠皮层神经元对调幅声刺激或者复合声刺激的反应中起作用(Suga and Ma, 2003)。

在两种蝙蝠中, 基底杏仁核双侧投射向下丘, 包括下丘中央核(Marsh et al., 2002)。这种投射可能是谷氨酸能的(McDonald, 1996)。失活听皮层或者体感觉皮层消除了由条件刺激引起的下丘 BF 转移(Gao and Suga, 1998b, Gao and Suga, 2000)。在下丘施加胆碱能拮抗剂阿托品, 消除了下丘 BF 转移的形成, 并且减少了由条件化引起的 BF 转移(Ji et al., 2001)。下丘可能接受了脑干胆碱能核团的投射(Bao et al., 2001)。因此, 下丘 BF 转移可能不是由杏仁核-下丘投射引起的, 这个投射的功能作用还有待进一步探讨。

离皮质系统的多种功能

自我中心选择

听刺激、电刺激或者听觉恐惧性条件反射, 都能引起自我中心选择。自我中心

选择可以通过调节皮质下听觉信号的处理来调制被激活的听皮层神经元神经输入,是基于于听皮层侧抑制和离皮质反馈环路相联系的正反馈环路(Yan and Suga, 1996, Zhang et al., 1997)。自我种选择能够锐化神经元频率(Zhang et al., 1997, Chowdhury and Suga, 2000)、强度、时间(Yan and Suga, 1996, Ma and Suga, 2001)和空间(Jen et al., 1998)参数范畴的筛选信号的特点,增强对特定复合声刺激的敏感性(Yan and Suga, 1998)。在胡须蝠(Xiao and Suga, 2002a),甚至可能在人(Khalifa et al., 2001)上,耳蜗也存在自我中心选择。在豚鼠和猫中,听神经纤维的听反应被同侧传递来的噪声掩蔽,但当噪声持续地传递到对侧耳去激活交叉的橄榄耳蜗束(crossed olivocochlear bundle, COCB)时,听神经纤维的听反应增加。也即,COCB增加了信噪比(Nieder and Nieder, 1970, Dolan and Nuttall, 1989, Kawase et al., 1993)。在猴子中,COCB促进了噪声中复合声刺激的分辨(Dewson, 1967)。这种信号分辨能力的增强可能一部分是由于离皮质调制系统的调节。

在猫的视觉系统,皮层方位敏感性神经元也有自我中心选择功能(Tsumoto et al., 1978, Murphy et al., 1999),离皮质反馈改变了丘脑神经元的反应特性(Sillito et al., 1993)。18区的运动-敏感性神经元的反馈投射增加了18区神经元的视反应,有利于方位敏感性的形成。这些发现表明,皮层丘脑投射和皮层内的反馈投射可能也是自我中心选择功能的体现。

对于单纯声音刺激,自我中心选择引起的下丘和听皮层可塑性是微小的、短期的。然而,对于听觉恐惧性条件反射,它引起的下丘大幅度的、短期的可塑性及皮层大幅度的、长期的可塑性。短期的下丘可塑性又参与长期的皮层可塑性的诱发。大幅度的下丘和皮层可塑性由听觉系统中皮层活动加强及离皮质调控系统形成,其中还涉及体感觉皮层和基底前脑(Gao and Suga, 1998b, Gao and Suga, 2000, Ji et al., 2001)。在猴子和大鼠的体感觉系统,离皮质系统参与丘脑体感觉核团的可塑性。

注意调制

离皮质系统可能介导了听觉信号处理的注意调制(Xiao and Suga, 2002a)。在猫中研究发现,对老鼠的视觉注意减少了耳蜗背核(Hernandez-Peon et al., 1956)的听反应,视觉分辨任务减少了对咔嗒声的听神经反应(Oatman, 1971, Oatman and Anderson, 1977)。在人类,视觉注意减少了听神经反应(Lukas, 1980)和咔嗒声引起的耳蜗声发

射(Puel et al., 1988)。在胡须蝠中,生物声纳脉冲发射时耳蜗 BF 发生波动(Goldberg and Henson, 1998),但它随着局部皮层激活的不同部位发生系统性变化(Xiao and Suga, 2002a)。

增益控制

猫(Massopust and Ordy, 1962, Watanabe et al., 1966, Amato et al., 1969, Andersen et al., 1972, Ryugo and Weinberger, 1976, Orman and Humphrey, 1981, Villa et al., 1991)、大鼠(Syka and Popelar, 1984)和蝙蝠(Sun et al., 1996, Zhang et al., 1997, Jen et al., 1998, Yan and Suga, 1999)中的离皮质易化性和抑制性调制都能被听觉信号处理的增益调控来解释。COCB 改变豚鼠中耳蜗毛细胞的阈值(Brown and Nuttall, 1984)和猫中耳蜗神经纤维的阈值(Wiederhold, 1970)。基于正反馈环路和侧抑制的自我中心选择或许被认为是选择性增益控制。在猫中,COCB 改变了听觉神经纤维的强度编码的动力学范围(Geisler, 1974)。强度编码上的离皮质调制动力学范围在小鼠(Yan and Ehret, 2002)和蝙蝠(Zhou and Jen, 2000)的下丘也存在。对强度编码调制的动力学范围是增益控制的结果。

大脑节奏的低频调制

离皮质视觉系统传递皮层活动的波动性变化(oscillatory changes)至丘脑,这种慢波波动变化和丘脑产生的纺锤形波相互作用,调制神经兴奋性,产生了不同行为状态下的不同的大脑节律(Steriade, 1999)。听觉离皮质系统可能传递了这种波动变化至丘脑听觉核团(Suga and Ma, 2003)。

长期以来,有关离皮质下行系统在中枢信息处理中的作用一直没有得到足够的了解和重视。皮层下行调控的多模态性,使得皮层下行调控这一概念趋于完整。这对于揭示中枢的信息处理机制,特别是人类和其他动物的音源定位机制无疑具有重要的理论意义。仍需研究的是,离皮质系统产生行为变化的可能作用是什么。例如,频率参数范畴的缩小性重构是否促进了蝙蝠对听信号的探测和分辨能力?同样,在频率参数范畴中扩大性重构是否增加了对特定频率声音的敏感性?等等这些问题仍需进一步探讨和研究。

参考文献

- Aitkin, L. M., 1973. Medial geniculate body of the cat: responses to tonal stimuli of neurons in medial division. J Neurophysiol. 36, 275-283.
- Amato, G., La Grutta, V. and Enia, F., 1969. The control exerted by the auditory cortex on the activity of the medial geniculate body and inferior colliculus. Arch Sci Biol (Bologna). 53, 291-313.
- Andersen, P., Junge, K. and Sveen, O., 1972. Cortico-fugal facilitation of thalamic transmission. Brain Behav Evol. 6, 170-184.
- Bakin, J. S. and Weinberger, N. M., 1996. Induction of a physiological memory in the cerebral cortex by stimulation of the nucleus basalis. Proc Natl Acad Sci U S A. 93, 11219-11224.
- Bao, S., Chan, V. T. and Merzenich, M. M., 2001. Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons. Nature. 412, 79-83.
- Bjordahl, T. S., Dimyan, M. A. and Weinberger, N. M., 1998. Induction of long-term receptive field plasticity in the auditory cortex of the waking guinea pig by stimulation of the nucleus basalis. Behav Neurosci. 112, 467-479.
- Brown, M. C. and Nuttall, A. L., 1984. Efferent control of cochlear inner hair cell responses in the guinea-pig. J Physiol. 354, 625-646.
- Buonomano, D. V. and Merzenich, M. M., 1998. Cortical plasticity: from synapses to maps. Annu Rev Neurosci. 21, 149-186.
- Calford, M. B., 1983. The parcellation of the medial geniculate body of the cat defined by the auditory response properties of single units. J Neurosci. 3, 2350-2364.
- Casseday, J. H., Ehrlich, D. and Covey, E., 1994. Neural tuning for sound duration: role of inhibitory mechanisms in the inferior colliculus. Science. 264, 847-850.
- Chowdhury, S. A. and Suga, N., 2000. Reorganization of the frequency map of the auditory cortex evoked by cortical electrical stimulation in the big brown bat. J Neurophysiol. 83, 1856-1863.
- Covey, E. and Casseday, J. H., 1999. Timing in the auditory system of the bat. Annu Rev Physiol. 61, 457-476.
- Dewson, J. H., 3rd, 1967. Efferent olivocochlear bundle: some relationships to noise masking and to stimulus attenuation. J Neurophysiol. 30, 817-832.

- Dolan, D. F. and Nuttall, A. L., 1989. Inner hair cell responses to tonal stimulation in the presence of broadband noise. J Acoust Soc Am. 86, 1007-1012.
- Edeline, J. M. and Weinberger, N. M., 1991. Thalamic short-term plasticity in the auditory system: associative returning of receptive fields in the ventral medial geniculate body. Behav Neurosci. 105, 618-639.
- Ehrlich, D., Casseday, J. H. and Covey, E., 1997. Neural tuning to sound duration in the inferior colliculus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. J Neurophysiol. 77, 2360-2372.
- Ergenzinger, E. R., Glasier, M. M., Hahm, J. O. and Pons, T. P., 1998. Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system. Nat Neurosci. 1, 226-229.
- Feliciano, M., Saldana, E. and Mugnaini, E., 1995. Direct projections from the rat primary auditory neocortex to nucleus sagulum, paralemniscal regions, superior olivary complex and cochlear nuclei. 1, 287-308.
- Galazyuk, A. V. and Feng, A. S., 1997. Encoding of sound duration by neurons in the auditory cortex of the little brown bat, *Myotis lucifugus*. J Comp Physiol [A]. 180, 301-311.
- Gao, E. and Suga, N., 1998a. Experience-dependent corticofugal adjustment of midbrain frequency map in bat auditory system. Proc Natl Acad Sci U S A. 95, 12663-12670.
- Gao, E. and Suga, N., 1998b. Plasticity of midbrain auditory frequency map mediated by the corticofugal system in bat. 95, 12663-12670.
- Gao, E. and Suga, N., 2000. Experience-dependent plasticity in the auditory cortex and the inferior colliculus of bats: role of the corticofugal system. Proc Natl Acad Sci U S A. 97, 8081-8086.
- Geisler, C. D., 1974. Model of crossed olivocochlear bundle effects. J Acoust Soc Am. 56, 1910-1912.
- Godde, B., Leonhardt, R., Cords, S. M. and Dinse, H. R., 2002. Plasticity of orientation preference maps in the visual cortex of adult cats. Proc Natl Acad Sci U S A. 99, 6352-6357.
- Goldberg, R. L. and Henson, O. W., Jr., 1998. Changes in cochlear mechanics during vocalization: evidence for a phasic medial efferent effect. Hear Res. 122, 71-81.
- Hernandez-Peon, R., Scherrer, H. and Jouvett, M., 1956. Modification of electric activity

- in cochlear nucleus during attention in unanesthetized cats. Science. 123, 331-332.
- Huffman, R. F. and Henson, O. W., Jr., 1990. The descending auditory pathway and acousticomotor systems: connections with the inferior colliculus. Brain Res Brain Res Rev. 15, 295-323.
- Jen, P. H., Chen, Q. C. and Sun, X. D., 1998. Corticofugal regulation of auditory sensitivity in the bat inferior colliculus. J Comp Physiol [A]. 183, 683-697.
- Jen, P. H., Zhou, X. and Wu, C. H., 2001. Temporally patterned sound pulse trains affect intensity and frequency sensitivity of inferior collicular neurons of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. J Comp Physiol [A]. 187, 605-616.
- Ji, W., Gao, E. and Suga, N., 2001. Effects of acetylcholine and atropine on plasticity of central auditory neurons caused by conditioning in bats. J Neurophysiol. 86, 211-225.
- Kawase, T., Delgutte, B. and Liberman, M. C., 1993. Antimasking effects of the olivocochlear reflex. II. Enhancement of auditory-nerve response to masked tones. J Neurophysiol. 70, 2533-2549.
- Kelly, J. P. and Wong, D., 1981. Laminar connections of the cat's auditory cortex. Brain Res. 212, 1-15.
- Khalifa, S., Bougeard, R., Morand, N., Veuillet, E., Isnard, J., Guenot, M., Ryvlin, P., Fischer, C. and Collet, L., 2001. Evidence of peripheral auditory activity modulation by the auditory cortex in humans. Neuroscience. 104, 347-358.
- Kilgard, M. P. and Merzenich, M. M., 1998a. Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. Science. 279, 1714-1718.
- Kilgard, M. P. and Merzenich, M. M., 1998b. Plasticity of temporal information processing in the primary auditory cortex. Nat Neurosci. 1, 727-731.
- Kilgard, M. P. and Merzenich, M. M., 2002. Order-sensitive plasticity in adult primary auditory cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 99, 3205-3209.
- Krupa, D. J., Ghazanfar, A. A. and Nicolelis, M. A., 1999. Immediate thalamic sensory plasticity depends on corticothalamic feedback. Proc Natl Acad Sci U S A. 96, 8200-8205.
- LeDoux, J. E., 2000. Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci. 23, 155-184.
- Levey, A. I., Hallanger, A. E. and Wainer, B. H., 1987. Cholinergic nucleus basalis neurons may influence the cortex via the thalamus. Neurosci Lett. 74, 7-13.

- Lukas, J. H., 1980. Human auditory attention: the olivocochlear bundle may function as a peripheral filter. Psychophysiology, 17, 444-452.
- Ma, X. and Suga, N., 2001. Plasticity of bat's central auditory system evoked by focal electric stimulation of auditory and/or somatosensory cortices. J Neurophysiol, 85, 1078-1087.
- Ma, X. and Suga, N., 2003. Augmentation of plasticity of the central auditory system by the basal forebrain and/or somatosensory cortex. J Neurophysiol, 89, 90-103.
- Marsh, R. A., Fuzessery, Z. M., Grose, C. D. and Wenstrup, J. J., 2002. Projection to the inferior colliculus from the basal nucleus of the amygdala. J Neurosci, 22, 10449-10460.
- Massopust, L. C. J. and Ordy, J. M., 1962. Auditory organization of the inferior colliculus in the cat. 6, 465-477.
- McDonald, A. J., 1996. Glutamate and aspartate immunoreactive neurons of the rat basolateral amygdala: colocalization of excitatory amino acids and projections to the limbic circuit. J Comp Neurol, 365, 367-379.
- Murphy, P. C., Duckett, S. G. and Sillito, A. M., 1999. Feedback connections to the lateral geniculate nucleus and cortical response properties. Science, 286, 1552-1554.
- Nieder, P. and Nieder, I., 1970. Antimasking effect of crossed olivocochlear bundle stimulation with loud clicks in guinea pig. Exp Neurol, 28, 179-188.
- Nwabueze-Ogbo, F. C., Popelar, J. and Syka, J., 2002. Changes in the acoustically evoked activity in the inferior colliculus of the rat after functional ablation of the auditory cortex. Physiol Res, 51 Suppl 1, S95-S104.
- O'Neill, W. E. and Suga, N., 1982. Encoding of target range and its representation in the auditory cortex of the mustached bat. J Neurosci, 2, 17-31.
- Oatman, L. C., 1971. Role of visual attention on auditory evoked potentials in unanesthetized cats. Exp Neurol, 32, 341-356.
- Oatman, L. C. and Anderson, B. W., 1977. Effects of visual attention on tone burst evoked auditory potentials. Exp Neurol, 57, 200-211.
- Ojima, H., 1994. Terminal morphology and distribution of corticothalamic fibers originating from layers 5 and 6 of cat primary auditory cortex. Cereb Cortex, 4, 646-663.

- Orman, S. S. and Humphrey, G. L., 1981. Effects of changes in cortical arousal and of auditory cortex cooling on neuronal activity in the medial geniculate body. Exp Brain Res. 42, 475-482.
- Pinheiro, A. D., Wu, M. and Jen, P. H., 1991. Encoding repetition rate and duration in the inferior colliculus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. J Comp Physiol [A]. 169, 69-85.
- Puel, J. L., Bonfils, P. and Pujol, R., 1988. Selective attention modifies the active micromechanical properties of the cochlea. Brain Res. 447, 380-383.
- Rasmusson, D. D., 2000. The role of acetylcholine in cortical synaptic plasticity. Behav Brain Res. 115, 205-218.
- Rauschecker, J. P. and Tian, B., 2000. Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 97, 11800-11806.
- Ryugo, D. K. and Weinberger, N. M., 1976. Corticofugal modulation of the medial geniculate body. Exp Neurol. 51, 377-391.
- Sakai, M. and Suga, N., 2001. Plasticity of the cochleotopic (frequency) map in specialized and nonspecialized auditory cortices. Proc Natl Acad Sci U S A. 98, 3507-3512.
- Sakai, M. and Suga, N., 2002. Centripetal and centrifugal reorganizations of frequency map of auditory cortex in gerbils. Proc Natl Acad Sci U S A. 99, 7108-7112.
- Saldana, E., Feliciano, M. and Mugnaini, E., 1996. Distribution of descending projections from primary auditory neocortex to inferior colliculus mimics the topography of intracollicular projections. J Comp Neurol. 371, 15-40.
- Sillito, A. M., Cudeiro, J. and Murphy, P. C., 1993. Orientation sensitive elements in the corticofugal influence on centre-surround interactions in the dorsal lateral geniculate nucleus. Exp Brain Res. 93, 6-16.
- Sillito, A. M., Jones, H. E., Gerstein, G. L. and West, D. C., 1994. Feature-linked synchronization of thalamic relay cell firing induced by feedback from the visual cortex. Nature. 369, 479-482.
- Singer, W., 1993. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. Annu Rev Physiol. 55, 349-374.
- Steriade, M., 1999. Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic

- networks. Trends Neurosci. 22, 337-345.
- Steriade, M., Parent, A., Pare, D. and Smith, Y., 1987. Cholinergic and non-cholinergic neurons of cat basal forebrain project to reticular and mediodorsal thalamic nuclei. Brain Res. 408, 372-376.
- Suga, N., 1984. in *Dynamic Aspects of Neocortical Function* (eds Edelman, G. M., Gall, W. E. & Cowan, W. M.). 315-373.
- Suga, N., 1990a. Biosonar and neural computation in bats. 60-68.
- Suga, N., 1990b. Biosonar and neural computation in bats. Sci Am. 262, 60-68.
- Suga, N., 1994a. in *Dynamic Aspects of Neocortical Function* (eds Edelman, G. M., Gall, W. E. & Cowan, W. M.). 315-373.
- Suga, N., 1994b. in *The Cognitive Neurosciences* (ed. Gazzaniga, M. S.). 295-318.
- Suga, N., 1998. N. in *Auditory Function* (ed Edelman, G. M., Gall, W. E. & Cowan, W. M.). 679-720.
- Suga, N., Gao, E., Zhang, Y., Ma, X. and Olsen, J. F., 2000. The corticofugal system for hearing: recent progress. Proc Natl Acad Sci U S A. 97, 11807-11814.
- Suga, N. and Ma, X., 2003. Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system. Nat Rev Neurosci. 4, 783-794.
- Suga, N., O'Neill, W. E., Kujirai, K. and Manabe, T., 1983. Specificity of combination-sensitive neurons for processing of complex biosonar signals in auditory cortex of the mustached bat. J Neurophysiol. 49, 1573-1626.
- Suga, N., Xiao, Z., Ma, X. and Ji, W., 2002. Plasticity and corticofugal modulation for hearing in adult animals. Neuron. 36, 9-18.
- Sun, X., Chen, Q. C. and Jen, P. H., 1996. Corticofugal control of central auditory sensitivity in the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. Neurosci Lett. 212, 131-134.
- Syka, J. and Popelar, J., 1984. Inferior colliculus in the rat: neuronal responses to stimulation of the auditory cortex. Neurosci Lett. 51, 235-240.
- Tsumoto, T., Creutzfeldt, O. D. and Legendy, C. R., 1978. Functional organization of the corticofugal system from visual cortex to lateral geniculate nucleus in the cat (with an appendix on geniculo-cortical mono-synaptic connections). Exp Brain Res. 32, 345-364.
- Villa, A. E., Rouiller, E. M., Simm, G. M., Zurita, P., de Ribaupierre, Y. and de

- Ribaupierre, F., 1991. Corticofugal modulation of the information processing in the auditory thalamus of the cat. Exp Brain Res. 86, 506-517.
- Watanabe, T., Yanagisawa, K., Kanzaki, J. and Katsuki, Y., 1966. Cortical efferent flow influencing unit responses of medial geniculate body to sound stimulation. Exp Brain Res. 2, 302-317.
- Weinberger, N. M., 1998. Physiological memory in primary auditory cortex: characteristics and mechanisms. Neurobiol Learn Mem. 70, 226-251.
- Weinberger, N. M., Ashe, J. H., Metherate, R., Diamond, D. M. and Bakin, J., 1990. Retuning auditory cortex by learning: a preliminary model of receptive field plasticity.
- Weinberger, N. M. and Bakin, J. S., 1998. Learning-induced physiological memory in adult primary auditory cortex: receptive fields plasticity, model, and mechanisms. Audiol Neurootol. 3, 145-167.
- Wiederhold, M. L., 1970. Variations in the effects of electric stimulation of the crossed olivocochlear bundle on cat single auditory-nerve-fiber responses to tone bursts. J Acoust Soc Am. 48, 966-977.
- Xiao, Z. and Suga, N., 2002a. Modulation of cochlear hair cells by the auditory cortex in the mustached bat. Nat Neurosci. 5, 57-63.
- Xiao, Z. and Suga, N., 2002b. Reorganization of the cochleotopic map in the bat's auditory system by inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A. 99, 15743-15748.
- Yan, J. and Ehret, G., 2002. Corticofugal modulation of midbrain sound processing in the house mouse. Eur J Neurosci. 16, 119-128.
- Yan, J. and Suga, N., 1996. Corticofugal modulation of time-domain processing of biosonar information in bats. Science. 273, 1100-1103.
- Yan, J. and Suga, N., 1999. Corticofugal amplification of facilitative auditory responses of subcortical combination-sensitive neurons in the mustached bat. J Neurophysiol. 81, 817-824.
- Yan, W. and Suga, N., 1998. Corticofugal modulation of the midbrain frequency map in the bat auditory system. Nat Neurosci. 1, 54-58.
- Zhang, Y. and Suga, N., 1997. Corticofugal amplification of subcortical responses to single tone stimuli in the mustached bat. J Neurophysiol. 78, 3489-3492.
- Zhang, Y. and Suga, N., 2000. Modulation of responses and frequency tuning of thalamic

- and collicular neurons by cortical activation in mustached bats. J Neurophysiol. 84, 325-333.
- Zhang, Y., Suga, N. and Yan, J., 1997. Corticofugal modulation of frequency processing in bat auditory system. Nature. 387, 900-903.
- Zhou, X. and Jen, P. H., 2000. Brief and short-term corticofugal modulation of subcortical auditory responses in the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. J Neurophysiol. 84, 3083-3087.

全文总结

本论文应用电生理学技术,分别研究了大鼠 medial prefrontal cortex (mPFC) 对听皮层神经元频率感受野 (receptive field, RF) 可塑性的调制,和小鼠听皮层对下丘神经元方向敏感性的调制。主要结果如下:

1、在大鼠上首次观察到,电刺激 mPFC 可对初级听皮层神经元的听反应产生抑制或易化性调制效应。

2、以往研究显示,大鼠初级听皮层神经元的 RF 具有可塑性,本论文首次发现大鼠 mPFC 对 RF 可塑性具有调制作用。电刺激 mPFC 可使 RF 转移时程缩短或延长,表现出明显易化或抑制效应。电刺激点局部施加普鲁卡因可阻断电刺激效应的产生。研究结果为前额叶参与中枢感觉信息处理的调控提供又一重要电生理实验依据。

3、本论文在自由声场条件下,研究昆明小鼠初级听皮层对中脑下丘神经元听觉方向敏感性的调制。结果表明,电刺激听皮层对下丘神经元的方向敏感性具有抑制性或易化性调制效应。继蝙蝠之后,在昆明小鼠上首次观察了听皮层对下丘神经元方向敏感性调控的特征,为高级中枢存在对低级中枢感觉信息处理的下行调控提供了又一实验证据。

附录 攻读学位期间发表论文

1. 杨文伟, 高利霞, 孙心德. 大鼠听皮层神经元频率感受野的可塑性. 科学通报, 2004年, 第49卷, 第11期. SCI 论文
2. Yang Wenwei, Gao Lixia, Sun Xinde. Receptive field plasticity of neurons in rat auditory cortex. Chinese Science Bulletin, 2004, Vol.49 No.13 1364-1369. SCI 论文
3. Yang Wenwei, Gao Lixia, Wang Fang, Sun Xinde. Receptive field plasticity of neurons in rat auditory cortex. ICPB 2004 Abstract Book p182.
4. Yang Wenwei, Wang Fang, Tan Jiangxiu, Zhang Jiping, Sun Xinde. Experience alters the receptive field and characteristic frequency of primary auditory cortical neurons in the rat. ICPB 2006 Abstract Book p207.
5. 王放, 杨文伟, 谭江秀, 彭垠婷, 张季平, 孙心德. 经验改变大鼠听皮层神经元的特征频率. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(8): 754-759. SCIE 论文
6. 吴秀梅, 张凌, 许兢宏, 徐凤, 杨文伟, 张季平, 孙心德. 生后早期听觉剥夺、经验改变大鼠听皮层 NMDA 受体 NR2B 蛋白表达. 生物化学与生物物理进展, 2006, 33(10): 1-5. SCIE 论文
7. 谭江秀, 王放, 杨文伟, 张季平, 孙心德. 大鼠生后发育过程中听皮层神经元特征频率的可塑性. 生物化学与生物物理进展, 2007, 34(4): 431-438. SCIE 论文.
8. 杨文伟, 周晓明, 张季平, 孙心德. 电刺激大鼠 medial prefrontal cortex 对听皮层神经元听反应的影响. (审稿中)
9. Yang Wenwei, Zhou Xiaoming, Zhang Jiping, Sun Xinde. Modulation of frequency receptive field plasticity of auditory cortical neurons by stimulation of medial prefrontal cortex in rats.(Submitting)

致 谢

回首之间，来师大已有六个寒暑，六年来，在生命科学学院脑科学研究中心跟随孙心德教授学习，相继攻读生理学硕士、博士学位。在博士学位论文收笔之际，首先向我的导师孙心德教授致以最崇高的敬意和诚挚的感谢。

孙心德教授科研态度严谨、执著，学术思路清晰、深远，是一位睿智博识的学者，更是一位为人师表的好导师。跟随孙老师学习，我受益匪浅。从神经科学的基础理论知识、实验技能，到课题设计、前沿讨论，孙老师带领我走进了听觉神经科学的研究领域。从论文的选题、实验的设计、到论文的撰写，都是在孙老师的悉心指导下完成的，所取得每一点进步都凝聚着先生的心血。先生敏锐的学术触角、执著的追求、永不疲倦的工作精神，让我由衷的敬佩，并时刻激励着我勇往直前。

在我心中，先生不仅是一位严师，而且是一位慈祥的长者，在生活中时时感受到恩师对我们的关怀和帮助，无微不至的关心和照顾大家，使实验室像个温暖的大家庭。

回望过去，正是许多人对我的帮助和关心，才使得我完成博士论文成为可能。感谢张季平教授、袁崇刚教授、周晓明教授、张烈雄教授、林龙年教授、栾瑞红老师多年来给予的指导和真诚帮助。感谢朱咸玲老师、张士焯老师、纪师傅给予的热情帮助。感谢赵旌旌老师、徐美娟老师、徐俊美老师在工作 and 生活上给予的关心与帮助。

感谢李小建教授、郑合勋教授、尚富德教授、谷艳芳教授、王天仕教授、李淑娟老师对我工作和生活上给予的关心与帮助。

感谢崔一蕾、杨弘彦、李先春、郭宜平、毕彩霞、董素珍、吴芳、李新建、毛玉婷、高利霞、臧绍云、李相尧、俞黎平、徐凤、韩琳琳、许兢宏、谭江秀、彭垠婷、蔡睿、高菲、张凌、王放、吴秀梅、王晓艳、陈良、蒲菁、郭飞、张皓、孙海燕等同学在实验及论文撰写中给予我的帮助。

感谢远在家乡的父母、姊妹多年来对我的关心和鼓励。

感谢我的丈夫张仁桥先生，你的支持和照顾让我有前行的信心和勇气。

感谢所有支持、关心和帮助过我的师长、同学、同事和朋友。

杨文伟

华东师范大学生命科学学院

脑科学研究中心

2007年5月28日