

• 博士论坛(Doctor Forum) •

本论文以听感觉运动门控自上而下的调节作用为切入点,介绍了对脑在复杂刺激场景中提取重要信息并对抗干扰影响的认知加工过程的系统研究。借鉴人类实验心理学的研究成果,首次在动物行为、神经环路、神经电生理等几个层次上开展系统性和多层面的研究。研究成果不仅对认识正常情况下脑在复杂环境中的信息加工机制,进而推动心理学及认知神经科学的发展有重要意义;同时,以感觉运动门控认知调节功能缺失为基础的动物模型将推动精神分裂症心理学和神经生物学机制的研究。

(本文责任编辑:杨玉芳)

*

杜 忆 李 量

(北京大学心理学系,言语听觉研究中心,机器感知与智能教育部重点实验室,北京 100871)

摘 要

关键词 ; ; ; ;
分类号 B845; B842

在自然环境中,人和动物都经常面临着感觉信息的“泛滥”,即生物体会同时接收到大量的感觉刺激,而有限的大脑加工容量只能允许少量的信息进入到高级中枢系统接受深层次的加工。大脑在大量信息存在时排除无关信息干扰而提取出行为相关的目标信息并对其进行深度加工的能力

依赖于两种脑机制:一种是脑干水平的门控机制,一种是前脑水平的注意机制。对注意机制的研究是心理学和认知神经科学领域长期的热点课题之一(Corbetta & Shulman, 2002; Posner & Petersen, 1990)。另一方面,由于门控机制的缺失与精神分裂症等精神疾病信息加工异常和思维混乱的症状密切相关,因而也受到研究者的广泛关注(Braff, Geyer, & Swerdlow, 2001; Geyer, Krebs-Thomson, & Braff, 2001)。然而,门控和注意并不是两个独立、割裂的过程,注意过程对门控过程自上而下的调节反映了大脑在复杂刺激场景下多项机能互动的特点,并开始逐渐受到相关领域学者的重视(Li, Du, Li, Wu, & Wu, 2009)。尽管如此,研究者

收稿日期: 2011-05-26

* 国家自然科学基金(30950030; 90920302; 60811140086), “973”国家重点基础研究发展计划(2009CB320901), 国家教育部基金(20090001110050), 北京大学“985”计划。

通讯作者: 李量, E-mail: liangli@pku.edu.c

们对门控过程自上而下调节的神经机制还非常不清楚,

裂症研究的核心课题。

为了探索对听感觉运动门控自上而下调节的心理学和神经生物学机制,建立适当的 PPI 动物行为模型是关键的第一步,那么如何在实验动物中引入注意等认知成分呢?情绪过程能影响在复杂刺激场景下的选择性注意和对目标信号的觉察(Dolan, 2002; Vuilleumier, 2005; Meck & MacDonald, 2007)。当一个中性信号经过恐惧条件化而成为一个威胁性信号时,该信号能争夺观察者更多的注意资源并强化对该信号的知觉加工。本课题组之前的研究已证实,经过听觉恐惧条件化(与足底电击精确匹配呈现)后的前脉冲刺激可以引发大鼠更强的 PPI (Huang et al., 2007; Li et al., 2008; Zou, Huang, Wu, & Li, 2007)。然而,对 PPI 的恐惧条件化调节并不是单纯的注意调节,里面还包含了对条件化前脉冲刺激的长时程增强反应,恐惧情绪及记忆的激活,警觉提高,以及注意启动等一系列过程。尽管如此,对前脉冲刺激的恐惧条件化依然提供了一个赋予前脉冲刺激生态学意义,选择性提高其知觉显著度的范式。另一方面,在嘈杂的滑台(滑台)中,选择一啣

[“ 的 棋 響 覽 坛 甲 鈴 裸 鷹 芎 洪 牙 類 嗎 較 < 鳥 蓋 务 ” 禹 揭 宇

空间重合或者分离。这里使用的 1 ms 时间延迟被证实清醒大鼠中可以最有效地对来自不同方位的领先声和落后声进行声像的知觉融合和准确的声音定位(Hoeffding & Harrison, 1979; Kelly, 1974)。

实验 1.1 的结果显示(见图 3), 在正常大鼠中, 前脉冲刺激在恐惧条件化后(即与 6 mA/3 ms 的足底电击在时间上精确匹配呈现 10 次)而非条件化控制操作后(即与足底电击在时间上随机呈现 10 次)可引发更强的 PPI, 更重要的是, 被条件化后的前脉冲刺激与掩蔽噪音间的知觉空间分离可以

进一步显著地增强 PPI, 而这种 PPI 的条件化增强而非知觉空间分离带来的增强在恐惧消退学习后消失。这说明, 正常大鼠也能利用听觉优先效应形成的知觉空间分离这个心理/认知线索调节对前脉冲刺激的感觉组织和空间注意加工。并且, 知觉空间分离去掩蔽对 PPI 的调节与恐惧条件化对 PPI 的调节存在显著的交互作用, 即知觉空间分离引发的空间注意调节是建立在恐惧条件化引发的对前脉冲刺激的注意启动上(Du, Li, Wu, & Li, 2009b)。

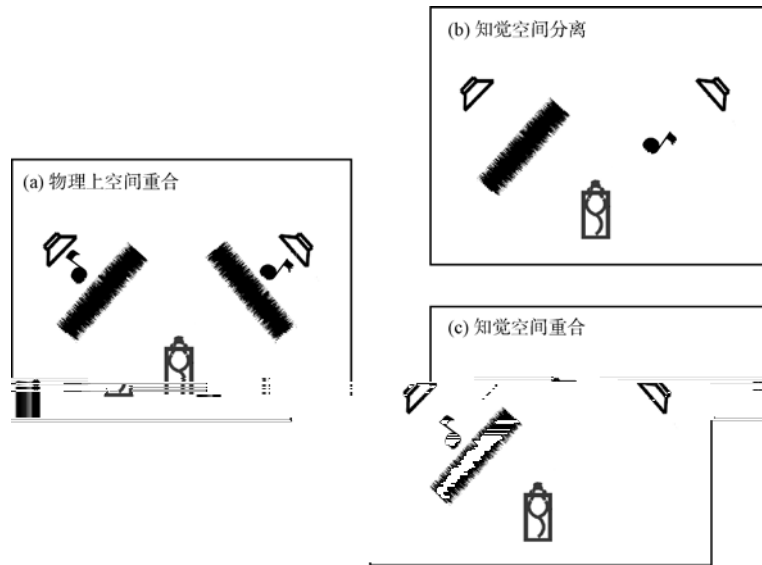


图 2 前脉冲刺激与掩蔽噪音的空间关系。a, 物理层面上前脉冲刺激与掩蔽噪音在左右扬声器均呈现, b, 前脉冲刺激在右扬声器领先 1 ms, 掩蔽噪音在左扬声器领先 1 ms, 两者知觉上空间分离, c, 前脉冲刺激和掩蔽噪音均在左扬声器领先 1 ms, 两者知觉上空间重合

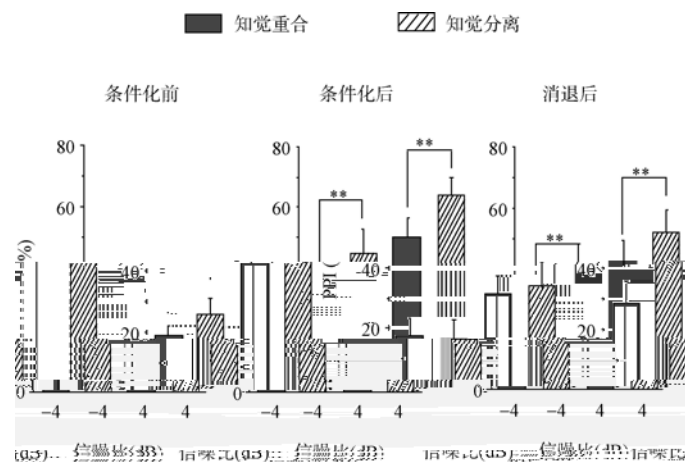


图 3 实验 1.1 中在恐惧条件化前, 条件化后, 以及恐惧消退后的 PPI, ** $p < 0.01$, 配对 t 检验

由于实验 1.1 中前脉冲刺激只有一种, 又采用组间设计, 即一组大鼠进行恐惧条件化操作, 另一组大鼠进行条件化控制操作, 在 PPI 测试时, 对特定大鼠而言, 这种前脉冲刺激只能是条件化过的(威胁性信号), 或者没有被条件化过的(非威胁性信号)。因而我们无法推知实验 1.1 观察到的 PPI 增强是源于条件化后大鼠对刺激普遍警觉/注意程度的增加, 还是对条件化后的前脉冲刺激选择性注意的增强? 为了弄清对 PPI 自上而下注意调节的作用方式和心理学机制, 实验 1.2 进一步优化了行为模型。具体来讲, 实验 1.2 增加了前脉冲刺激的特征维度, 由一种前脉冲刺激变为三种前脉冲刺激(中心频率分别为 1、3、5 kHz 的窄带噪音), 并将条件化及其控制操作由组间设计改为组内设计, 即在同一个被

试中恐惧条件化某一种前脉冲刺激而对另两种前脉冲刺激进行条件化控制操作或无任何操作。PPI 测试时, 任意两种前脉冲刺激随机呈现, 这样在同一段测试中会出现具有不同物理特征(这里使用不同的声音频率)和心理特征(威胁信号, 非威胁信号)的前脉冲刺激, 通过观察不同前脉冲刺激引发的 PPI, 可以知道对 PPI 注意调节的作用机制。具体来讲, 如果 PPI 增强是由于条件化后大鼠对周围环境警觉性和注意程度的普遍提高, 那么 PPI 的增强应该在不同的前脉冲刺激间没有差异; 如果 PPI 增强是由于对条件化过的刺激的特征及其所处的空间位置的选择性注意增强, 那么只有条件化过的前脉冲刺激引发的 PPI 才会有所增强, 即对 PPI 的调节是刺激特征特异性的。

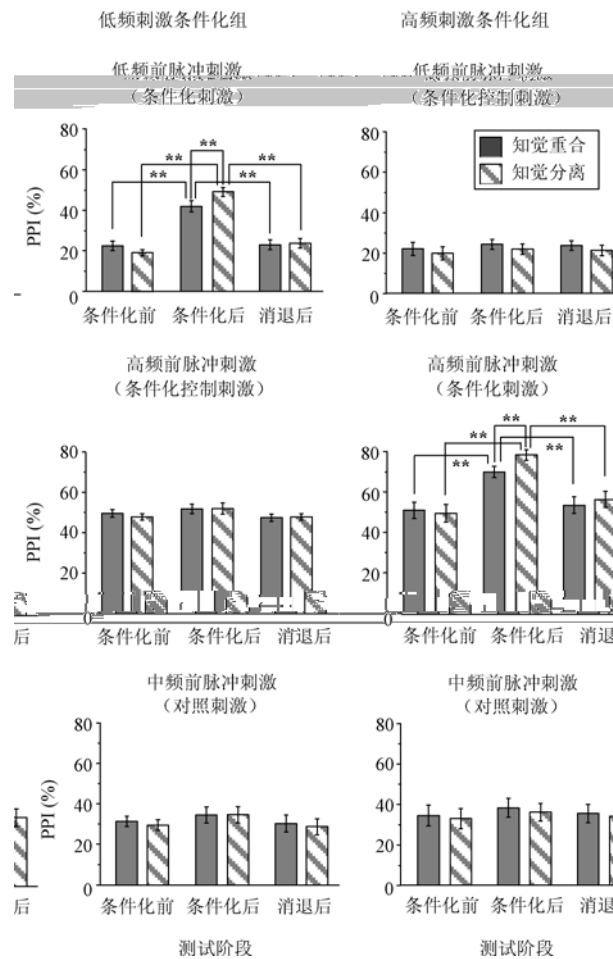


图 4 实验 1.2 中低频刺激条件化组和高频刺激条件化组中由三种前脉冲刺激引发的 PPI, $^{***}p < 0.001$, 单因素方差分析和 Bonferroni 事后检验, 以及配对 t 检验

实验 1.2 的结果显示(见图 4), 不管接受条件化操作的前脉冲刺激为低频或高频, 对特定组大鼠而言, 只有被条件化过的前脉冲刺激引发的 PPI 在条件化和条件化控制联合操作后出现了条件化增强和知觉空间分离引发的进一步增强, 并且恐惧消退后两种 PPI 增强都明显地减弱。因此, 恐惧条件化和知觉空间分离对 PPI 的调节具有高度的刺激特征特异性, 因为当具有不同特征的前脉冲刺激相继呈现时, 只有被条件化过的前脉冲刺激引发的 PPI 会受到恐惧条件化和知觉空间分离引发的注意调节, 而没有被条件化过的前脉冲刺激的 PPI 不受影响。这说明, PPI 的条件化增强和知觉空间分离引发的进一步增强不能由恐惧条件化引起的大鼠对周围环境警觉性的提高和对感觉刺激普遍注意程度的提高来解释。相反, 应该有其他机制参与了对 PPI 的调节。而这种调节机制则是条件化过的威胁性刺激自动捕获了大鼠更多的注意资源, 导致对其刺激特征及其空间位置的选择性注意偏向, 这种选择性注意进一步增强了其引发的 PPI。因此, 恐惧条件化就像一个“信号加工的组织者”, 将对条件化刺激的感觉加工、生态学意义的长时记忆提取、选择性注意的启动、和对其信号加工具有保护作用的感觉运动门控的刺激特异性调节连接了起来(Du, Wu, & Li, 2010)。

值得一提的是, 这种刺激特异性的 PPI 调节说明注意对感觉运动门控过程的下行调控是非常灵活和迅速的。在实验 1.2 中, 前脉冲刺激和惊刺激的起始时间间隔为 100 ms, 也就是说, 在前脉冲刺激开始后的 100 ms 内, 大脑需要完成对前脉冲刺激的探测、特征提取、意义提取、注意启动和对 PPI 环路的下行调节。因此, 应该有加工速度不同的神经通路参与了以上的过程。实验 2 的目的就是为了弄清对听觉 PPI 自上而下调节的神经通路, 并分离出具有不同特性的认知调节成分。这里, 我们主要关注三个脑区结构: 杏仁核外侧核(the lateral nucleus of the amygdale, LA), 后顶叶(posterior parietal cortex, PPC)和初级听觉皮层(primary auditory cortex, A1)。杏仁核外侧核在恐惧条件化的形成(Romanski and LeDoux, 1992; Pitkanen, Savander, & LeDoux, 1997), 恐惧记忆的存储(Blair et al., 2005; Schafe, Doyere, & LeDoux, 2005), 对威胁性刺激的注意指向(Maren, 2007;

Meck & MacDonal, 2007; Cisler & Koster, 2010)中都起到了至关重要的作用, 并且还参与了对 PPI 基线的调节(Swerdlow et al., 2001)。因此, 杏仁核可能是 PPI 恐惧条件化增强过程中重要的调节脑区。另一方面, 基于优先效应的前脉冲刺激与掩蔽噪音间的知觉空间分离去掩蔽涉及到了对空间注意的调节, 而后顶叶是空间注意的额-顶神经网络中重要的脑区结构。后顶叶在人类空间注意转向过程中(Kim et al., 1999; Yantis et al., 2002; Greenberg, Esterman, Wilson, Serences, & Yantis, 2010)和大鼠指向性注意过程中(Reep & Corwin, 2009)都扮演了重要的角色, 因此, 后顶叶可能介导了由知觉空间分离引发的空间注意对 PPI 的增强过程。而初级听皮层是大脑皮层加工听觉信号的第一站, 并向其他皮层和前脑皮层下结构, 包括杏仁核和后顶叶, 提供听觉信号输入(Reep, Chandler, King, & Corwin, 1994; Romanski & LeDoux, 1993), 对听觉系统和听觉 PPI 环路的重要结构, 下丘(inferior colliculus, IC), 也存在下行性的纤维投射(Druga, Syka, & Rajkowska, 1997; Herbert, Aschoff, & Ostwald, 1991)。因此, 初级听皮层可能同时影响到杏仁核和后顶叶对 PPI 环路的调节以及 PPI 本身。

在实验 2 中, 我们结合大鼠 PPI 行为模型和脑内局部药物干预的方法, 通过微量注射广谱的兴奋性谷氨酸受体拮抗剂, 犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA), 可逆性地阻断双侧杏仁核外核、双侧后顶叶和双侧初级听皮层的谷氨酸受体的活动, 观察这三个脑区结构分别如何影响恐惧条件化和知觉空间分离对 PPI 的调节过程。结果显示(见图 5), 条件化和条件化控制操作后, 阻断杏仁核外核显著地降低了 PPI 的条件化增强, 但不影响条件化过的前脉冲刺激与掩蔽噪音间的知觉空间分离引发的 PPI 增强; 阻断后顶叶则选择性地消除了知觉空间分离带来的 PPI 提高, 但不影响 PPI 的条件化增强; 而阻断初级听皮层却同时破坏了恐惧条件化和知觉空间分离引发的 PPI 增强。因此, 对大鼠 PPI 自上而下的注意调节是系统性和层次化的, 并依赖于不同的前脑结构。我们推测, 有两条加工速度不同的神经通路共同参与了对 PPI 的注意调节: 一条是由皮质下结构构成, 以杏仁核为核心的、加工速度较快、进行粗略加工的通路迅速完成对重要刺激的探测、警觉/注意启动

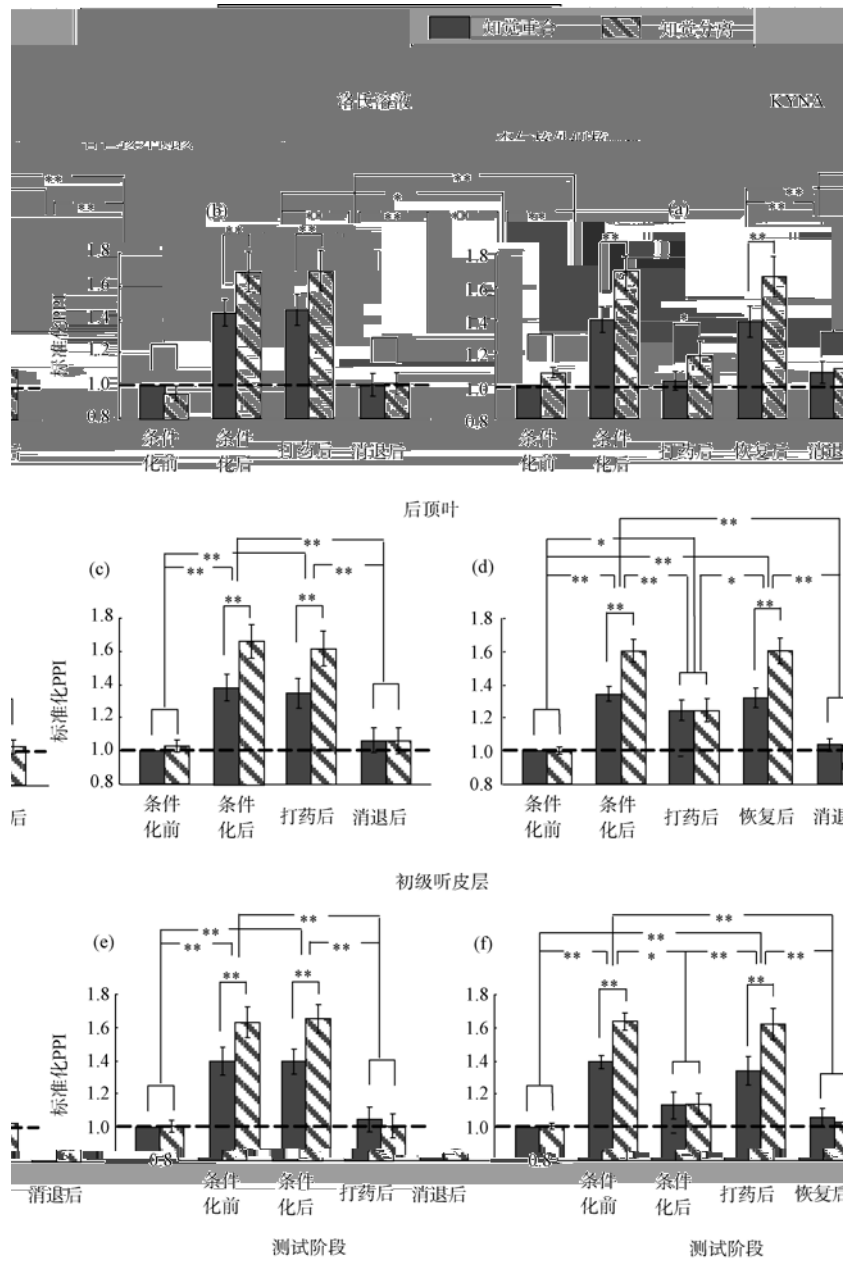


图 5 实验 2 中 6 组大鼠在三个脑区分别接受广谱谷氨酸受体拮抗剂 KYNA(实验组)或洛氏溶液(对照组)注射前后的 PPI 变化, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, 被试内重复测量方差分析和 Bonferroni 事后检验, 以及配对 t 检验

和对 PPI 的情绪注意调节, 另一条是以空间注意的额-顶神经网络为核心、加工速度较慢但较精细的通路, 通过空间选择性注意对快通路形成的刺激表征及其 PPI 调节进行深层次的修饰和调整。而听皮层可能作为 PPI 环路与高级调节脑区间的

桥梁和枢纽, 共同参与了对 PPI 的高级认知调节。

既然恐惧条件化以及知觉空间分离去掩蔽可以在行为上以一种刺激特异性的方式提高大鼠对前脉冲刺激的感知, 并增强前脉冲刺激诱发的 PPI, 那么, 在神经电生理层次上, 前脉冲刺激在

听觉加工通路和 PPI 及其调节环路中的神经表征也应该受到相应的调节。实验 3.1 旨在证实恐惧条件化和知觉空间分离去掩蔽可以选择性地增强清醒大鼠的下丘(听觉中脑的重要核团, 听觉 PPI 环路的重要传递站)和杏仁核外侧核对目标前脉冲刺激的神经加工。我们观察的神经相关物是听觉频率跟随反应(frequency-following responses, FFRs)。FFRs 是由低中频周期性信号诱发的神经元群持续性锁相反应形成的场电位(Marsh, Worden, & Smith, 1970; Smith, Marsh, & Brown, 1975)。人类头皮记录的起源于听觉脑干的 FFRs 可以精确记录和保留语音信号某些重要的频谱(基频, 谐波, 共振峰)特征, 可以被选择性注意调节, 具有很强的抗噪音掩蔽的能力, 能被双耳加工去掩蔽所调节, 更重要的是, FFRs 可以从神经元群对目标刺激和掩蔽刺激的共同反应中提取出目标刺激诱发的特异性的反应成分(频率成分), 因此, FFRs 是一个很好的用于研究语音去掩蔽神经机制的实验工具(Du, Kong, Wang, Wu, & Li, in press)。

实验 3.1 的结果显示, 目标前脉冲刺激(复合纯音组)可以在清醒大鼠的下丘和杏仁核外侧核诱发显著的 FFRs。恐惧条件化操作不仅可以有效地缩短下丘和杏仁核外侧核条件化刺激(而非条件化控制刺激)onset 反应的潜伏期, FFRs 的频谱分析也显示, 条件化刺激(而非条件化控制刺激)引发的下丘和杏仁核 FFRs 的基频幅度在条件化后显著提高。因此, 恐惧条件化对下丘和杏仁核 FFRs 的增强是刺激特异性的。另一方面, 在目标刺激被条件化前, 目标刺激与掩蔽噪音间的知觉空间分离对下丘 FFRs 没有显著的去掩蔽作用, 但在一定的低信噪比条件下可提高杏仁核 FFRs 的强度。然而, 如图 6 显示, 在目标刺激被条件化后, 不管刺激信噪比如何, 目标刺激与掩蔽噪音间的知觉空间分离都可以显著提高下丘和杏仁核外侧核条件化刺激(而非条件化控制刺激)FFRs 的强度。

因此, 实验 3.1 通过将恐惧条件化和知觉空间分离去掩蔽范式与清醒大鼠听觉 FFRs 范式相结合, 证实 :1)在清醒大鼠的下丘和杏仁核外侧核存在对目标刺激的持续锁相性反应, 该反应能保留目标声音刺激重要的声学特征; 2)恐惧条件化操作能选择性地增强条件化刺激诱发的这两个脑区神经元的同步性发放, 而不影响条件化控制刺激

诱发的反应, 这与在行为上恐惧条件化对大鼠 PPI 的刺激特异性的调节相符; 3)条件化操作后, 由知觉空间分离引发的空间选择性注意可以下行调节听觉中脑和 PPI 调节通路中对目标刺激的神经表征, 并且, 这种知觉空间分离在神经电生理层次上的去掩蔽与行为上对 PPI 的调节一样, 也依赖于对目标刺激的恐惧条件化并且也是刺激特异性的。

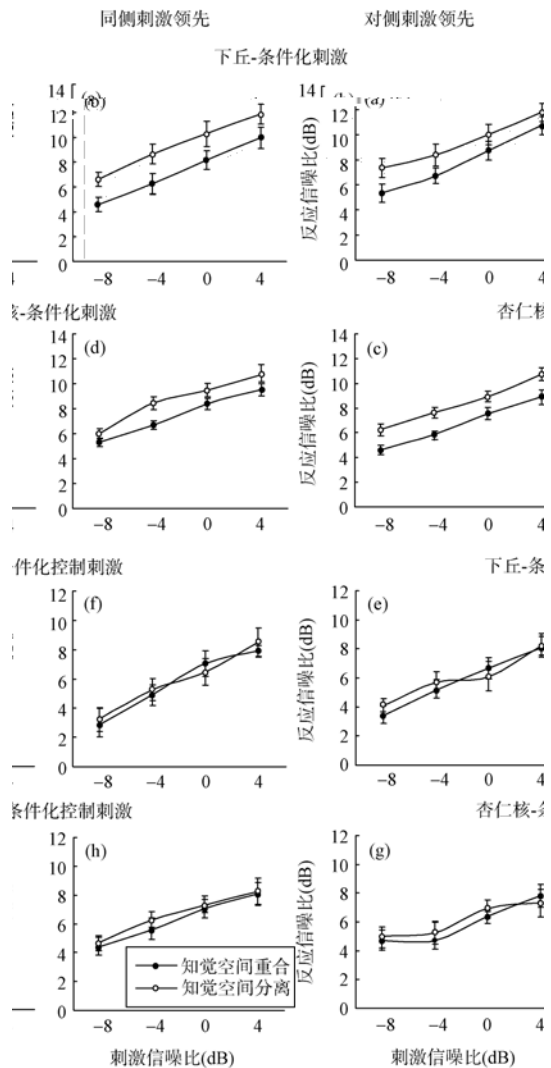


图 6 实验 3.1 中, 条件化操作后条件化刺激和条件化控制刺激在不同空间组合下引发的 FFRs 信噪比

实验 3.1 证实了知觉空间分离对清醒大鼠下丘 FFRs 的去掩蔽作用, 然而具体的空间去掩蔽

机制还未得到深入的研究。由于一侧下丘接受对侧听觉脑干的外侧丘系背侧核(dorsal nucleus of the lateral lemniscus, DNLL)发出的 GABA 抑制性神经投射(Kelly & Li, 1997; Li & Kelly, 1992; Li & Yue, 2002)和对侧下丘的谷氨酸能神经投射(Saint Marie, 1996), 实验 3.2 结合脑内局部药物干预的方法试图进一步弄清麻醉大鼠的下丘 FFRs 的双耳/空间去掩蔽机制以及上行性对侧神经投射对下丘去掩蔽的调节作用。实验结果显示, 在安静条件下, 阻断对侧 DNLL 的谷氨酸传递显著提高了下丘 FFRs, 而阻断对侧下丘的谷氨酸传递则显著降低了下丘 FFRs。在目标刺激和掩蔽噪音间引

入一个双耳时间差(interaural time difference, ITD)差异可以显著减弱噪音对目标刺激诱发的下丘 FFRs 的掩蔽, 并且, 如图 7 所示, 这种双耳/空间去掩蔽效果在阻断对侧 DNLL 或对侧下丘后都显著减弱。这提示, 下丘 FFRs 的双耳去掩蔽作用受到对侧 DNLL 抑制性投射和对侧下丘兴奋性投射的共同调节, 但其调节机制存在着差异(Du, Ma, Wang, Wu, & Li, 2009c)。本实验从较低层的双耳加工神经生理线索出发, 证实了对目标刺激和掩蔽刺激的双耳整合和空间分离可以增强大鼠下丘对目标刺激的神经表征, 并验证了上行性神经传导通路对下丘双耳/空间去掩蔽作用的贡献。

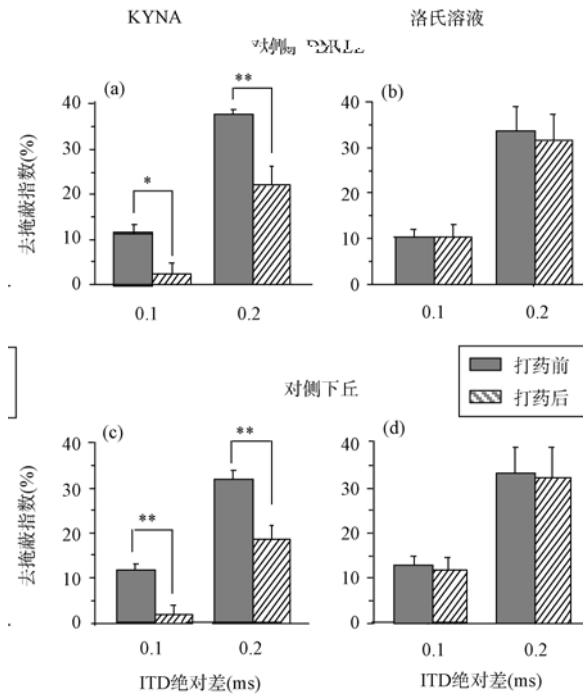


图 7 实验 3.2 中, 阻断对侧 DNLL 或对侧下丘对下丘 FFRs 双耳/空间去掩蔽的影响, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, 配对 t 检验

同样, 尽管实验 3.1 证实了知觉空间分离对清醒大鼠杏仁核 FFRs 的去掩蔽作用, 然而杏仁核中具体的空间去掩蔽机制还未得到深入的研究。由于杏仁核外侧核接受双侧听觉联合皮层 (auditory association cortex, AAC) 的投射 (Romanski & LeDoux, 1999), 实验 3.3 结合脑内局部药物干预的方法试图进一步弄清麻醉大鼠的杏仁核 FFRs 的双耳/空间去掩蔽机制以及上行性对侧神经投射对杏仁核去掩蔽的调节作用。实验结果显示, 在安静条件下, 阻断对侧 AAC 的谷氨酸传递显著提高了杏仁核 FFRs, 而阻断对侧杏仁核的谷氨酸传递则显著降低了杏仁核 FFRs。在目标刺激和掩蔽噪音间引入一个双耳时间差(interaural time difference, ITD)差异可以显著减弱噪音对目标刺激诱发的杏仁核 FFRs 的掩蔽, 并且, 如图 8 所示, 这种双耳/空间去掩蔽效果在阻断对侧 AAC 或对侧杏仁核后都显著减弱。这提示, 杏仁核 FFRs 的双耳去掩蔽作用受到对侧 AAC 抑制性投射和对侧杏仁核兴奋性投射的共同调节, 但其调节机制存在着差异(Du, Ma, Wang, Wu, & Li, 2009c)。本实验从较低层的双耳加工神经生理线索出发, 证实了对目标刺激和掩蔽刺激的双耳整合和空间分离可以增强大鼠杏仁核对目标刺激的神经表征, 并验证了上行性神经传导通路对杏仁核双耳/空间去掩蔽作用的贡献。

同样, 尽管实验 3.1 证实了知觉空间分离对清醒大鼠杏仁核 FFRs 的去掩蔽作用, 然而杏仁核中具体的空间去掩蔽机制还未得到深入的研究。由于杏仁核外侧核接受双侧听觉联合皮层 (auditory association cortex, AAC) 的投射 (Romanski & LeDoux, 1999), 实验 3.3 结合脑内局部药物干预的方法试图进一步弄清麻醉大鼠的杏仁核 FFRs 的双耳/空间去掩蔽机制以及上行性对侧神经投射对杏仁核去掩蔽的调节作用。实验结果显示, 在安静条件下, 阻断对侧 AAC 的谷氨酸传递显著提高了杏仁核 FFRs, 而阻断对侧杏仁核的谷氨酸传递则显著降低了杏仁核 FFRs。在目标刺激和掩蔽噪音间引入一个双耳时间差(interaural time difference, ITD)差异可以显著减弱噪音对目标刺激诱发的杏仁核 FFRs 的掩蔽, 并且, 如图 8 所示, 这种双耳/空间去掩蔽效果在阻断对侧 AAC 或对侧杏仁核后都显著减弱。这提示, 杏仁核 FFRs 的双耳去掩蔽作用受到对侧 AAC 抑制性投射和对侧杏仁核兴奋性投射的共同调节, 但其调节机制存在着差异(Du, Ma, Wang, Wu, & Li, 2009c)。本实验从较低层的双耳加工神经生理线索出发, 证实了对目标刺激和掩蔽刺激的双耳整合和空间分离可以增强大鼠杏仁核对目标刺激的神经表征, 并验证了上行性神经传导通路对杏仁核双耳/空间去掩蔽作用的贡献。

听觉联合皮层对杏仁核 FFRs 双耳去掩蔽存在下行性的门控抑制作用(Du, Huang, Wu, Galbraith, & Li, 2009a), 这可能与听觉联合皮层向杏仁核的兴奋性投射主要是作用于抑制性的中间神经元而对兴奋性的主神经元的作用较弱有关(Li, Stutzmann, & LeDoux, 1996)

路水平上,本论文工作发现,对PPI自上而下的调节是系统性和层次化的,杏仁核主要参与了恐惧条件化对PPI的调节,后顶叶主要参与了知觉空间分离引发的空间选择性注意对PPI的调节,而初级听皮层的正常运作是恐惧条件化和知觉空间分离去掩蔽对PPI调节的前提和基础。基于结果,本论文推测有两条加工速度不同的平行通路,一条以杏仁核为核心,另一条以空间注意的额-顶神经网络为核心,共同参与了对大鼠听觉PPI的认知/注意调节。在神经生理学证据上,本论文工作发现,恐惧条件化和知觉空间分离可以在清醒大鼠的下丘和杏仁核选择性增强条件化目标前脉冲刺激引发的神经元群的同步性发放,证实目标前脉冲刺激在PPI相关脑区的表达受到相应的认知/注意调节。进一步,在知觉空间分离的去掩蔽机制上,我们首次发现,下丘处的双耳/空间去掩蔽能力受到对侧DNLL抑制性投射和对侧下丘兴奋性投射的共同调节,而杏仁核处的双耳/空间去掩蔽能力受到听觉皮层的自上而下的门控抑制性调节。最后在应用上,本论文工作证实,早期社会隔离饲养完全消除了恐惧条件化和知觉空间分离去掩蔽对大鼠PPI的认知调节作用,这种隔离饲养造成的对大鼠感觉运动门控自上而下调节的异常由于与精神分裂症临床症状具有更高的相关性和特异性,因此可以作为新一代研究精神分裂症的动物模型。

本论文的研究关注脑在复杂刺激场景中提取重要信息并对抗干扰影响的认知加工过程,以听感觉运动门控自上而下的调节作用为切入点,重点研究恐惧条件化这个重要的情绪学习过程以及知觉空间分离去掩蔽这个解决“鸡尾酒会问题”的重要线索对听觉PPI的调节。本论文的研究成果不仅对认识正常情况下脑在复杂环境中的信息加工机制进而推动心理学及认知神经科学的发展有重要意义,同时,以感觉运动门控认知调节功能缺失为基础的动物模型将极大地推动精神分裂症心理学和神经生物学机制的研究。

尽管如此,对感觉运动门控自上而下的认知调节是一个十分复杂的问题,本论文项目只是进行了前期的开拓工作,还有许多问题需要未来的工作进行验证。首先,通过结合免疫组织化学的方法观察PPI相关神经环路c-fos基因的表达情况,我们需要进一步完善和证实对大鼠听觉PPI自上

而下调节的主要脑区。在皮层水平上特别要确定内侧前额叶在PPI自上而下调节中的作用,在皮层下水平,重点考察海马结构的作用,在此形成和保存的恐惧记忆如何影响和调节了对PPI的条件化调节也是未来的研究要点。其次,本论文选取了下丘和杏仁核外侧核作为电生理记录的出发点,未来的工作还需运用多通道记录将神经电生理工作扩展到PPI环路及其调节通路的其余核团。再次,通过在多个脑区进行微量药物干预,确定PPI认知调节过程中重要的神经递质受体类型,考察的重点是前额叶和杏仁核中mGluR5和多巴胺D2受体的作用。最后,还需进一步探索早期隔离饲养造成PPI认知调节异常的神经生物学机制。比如,哪些脑区和哪些神经递质的异常导致了PPI调节的缺失,隔离饲养又如何导致了这些PPI调节中的关键脑区和重要递质的异常,对这一系列问题的回答将极大地推动精神分裂症动物模型的研究。

参考文献

- Blair, H. T., Huynh, V. K., Vaz, V. T., Van, J., Patel, R. R., Hiteshi, A. K., Lee, J. E., & Tarpley, J. W. (2005). Unilateral storage of fear memories by the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 25, 4198–4205.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., & Lang, P. J. (2006). A multi-process account of startle modulation during affective perception. *Psychophysiology*, 43, 486–497.
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1993). Pictures as prepulse: attention and emotion in startle modification. *Psychophysiology*, 30, 541–545.
- Braff, D. L., & Geyer, M. A. (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia: human and animal studies. *Archives of General Psychiatry*, 47, 181–188.
- Braff, D. L., Geyer, M. A., & Swerdlow, N. R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle, normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 156, 234–258.
- Braff, D. L., Swerdlow, N. R., & Geyer, M. A. (1999). Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 156, 596–602.
- Buckland, G., Buckland, J., Jamieson, C., & Ison, J. R. (1969). Inhibition of startle response to acoustic stimulation produced by visual prestimulation. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 67, 493–496.
- Cherry, E. C. (1953). Some experiments on the recognition of speech with one and two ears. *Journal of the Acoustical*

- Society of America*, 25, 975–979.
- Cilia, J., Reavill, C., & Hagan, J. J. (2001). Long-term evaluation of isolation-rearing induced prepulse inhibition deficits in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 156, 327–337.
- Cisler, J. M., & Koster, E. H. W. (2010). Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clinical Psychology Review*, 30, 203–216.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 215–229.
- Dalley, J. W., Theobald, D. E., Pereira, E. A. C., Li, P. M. M. C., & Robbins, T. W. (2002). Specific abnormalities in serotonin release in the prefrontal cortex of isolation-reared rats measured during behavioural performance of a task assessing visuospatial attention and impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 164, 329–340.
- Dawson, M. E., Hazlett, E. A., Fillion, D. L., Nuechterlein, K. H., & Schell, A. M. (1993). Attention and schizophrenia: impaired modulation of the startle reflex. *Journal of Abnormal Psychology*, 102, 633–641.
- Dawson, M. E., Schell, A. M., Hazlett, E. A., Nuechterlein, K. H., & Fillion, D. L. (2000). On the clinical and cognitive meaning of impaired sensorimotor gating in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 96, 187–197.
- Djouma, E., Card, K., Lodge, D. J., & Lawrence, A. J. (2006). The CRF1 receptor antagonist, antalarmin, reverses isolation-induced up-regulation of dopamine D-2 receptors in the amygdala and nucleus accumbens of Fawn-Hooded rats. *European Journal of Neuroscience*, 23, 3319–3327.
- Dolan, R. J. (2002). Emotion, cognition, and behavior. *Science*, 298, 1191–1194.
- Druga, R., Syka, J., & Rajkowska, G. (1997). Projections of auditory cortex onto the inferior colliculus in the rat. *Physiological Research*, 46, 215–222.
- Du, Y., He, Y., Ross, B., Bardouille, T., Wu, X.-H., Li, L., & Alain, C. (2011). Human auditory cortex activity shows additive effects of spectral and spatial cues during speech segregation. *Cerebral Cortex*, 21, 698–707.
- Du, Y., Huang, Q., Wu, X.-H., Galbraith, G. C., & Li, L. (2009a). Binaural unmasking of frequency-following responses in rat amygdala. *Journal of Neurophysiology*, 101, 1647–1659.
- Du, Y., Kong, L.-Z., Wang, Q., Wu, X.-H., Li, L. Auditory frequency-following response: The neurophysiological marker for studying the “cocktail-party problem”. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, (in press).
- Du, Y., Li, J.-Y., Wu, X.-H., & Li, L. (2009b). Precedence effect-induced enhancement of prepulse inhibition in socially reared but not isolation-reared rats. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 9, 44–58.
- Du, Y., Ma, T.-F., Wang, Q., Wu, X.-H., & Li, L. (2009c). Two crossed axonal projections contribute to binaural unmasking of frequency-following responses in rat inferior colliculus. *European Journal of Neuroscience*, 30, 1779–1789.
- Du, Y., Wu, X.-H., & Li, L. (2010). Emotional learning enhances stimulus-specific top-down modulation of sensorimotor gating in socially reared rats but not isolation-reared rats. *Behavioural Brain Research*, 206, 192–201.
- Fendt, M., Li, L., & Yeomans, J. S. (2001). Brainstem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology (Berl)*, 156, 216–224.
- Fillion, D. L., & Poje, A. B. (2003). Selective and nonselective attention effects on prepulse inhibition of startle: a comparison of task and no-task protocols. *Biological Psychology*, 64, 283–296.
- Foss, J. A., Ison, J. R., Torre, J. P. Jr., & Wansack, S. (1989). The acoustic startle response and disruption of aiming: II. Modulation by forewarning and preliminary stimuli. *Human Factors*, 31, 319–333.
- Freyman, R. L., Helfer, K. S., McCall, D. D., & Clifton, R. K. (1999). The role of perceived spatial separation in unmasking of speech. *Journal of the Acoustical Society of America*, 106, 3578–3588.
- Geyer, M. A., Krebs-Thomson, K., & Braff, D. L. (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)*, 156, 117–154.
- Graham, F. K. (1975). The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology*, 12, 238–248.
- Greenberg, A. S., Esterman, M., Wilson, D., Serences, J. T., & Yantis, S. (2010). Control of spatial and feature-based attention in frontoparietal cortex. *Journal of Neuroscience*, 30, 14330–14339.
- Grillon, C., & Davis, M. (1997). Effects of stress and shock anticipation on prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychophysiology*, 34, 511–517.
- Hamm, A. O., Weike, A. I., & Schupp, H. T. (2001). The effect of neuroleptic medication on prepulse inhibition in schizophrenia patients. Current status and future issues. *Psychopharmacology (Berl)*, 156, 259–265.
- Hawk, L. W. Jr., Redford, J. S., & Baschnagel, J. S. (2002). Influence of amonetary incentive upon attentional modification of short-lead prepulse inhibition and long-lead prepulse facilitation of acoustic startle. *Psychophysiology*, 39, 674–677.
- Hazlett, E. A., Levine, J., Buchsbaum, M. S., Silverman, J.

- M., New, A., & Sevin, E. M. (2003). Deficient attentional modulation of the startle response in patients with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 1621–1626.
- Hazlett, E. A., Romero, M. J., & Haznedar, M. M. (2007). Deficient attentional modulation of startle eyeblink is associated with symptom severity in the schizophrenia spectrum. *Schizophrenia Research*, *93*, 288–295.
- Herbert, H., Aschoff, A., & Ostwald J. (1991). Topography of projections from the auditory-cortex to the inferior colliculus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *304*, 103–122.
- Hoeffding, V., & Harrison, J. M. (1979). Auditory discrimination: role of time and intensity in the precedence effect. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *32*, 157–166.
- Hoffman, H. S., & Ison, J. R. (1980). Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychological Review*, *87*, 175–189.
- Hoffman, H. S., & Overman, W. (1971). Performance disruption by startle-eliciting acoustic stimuli. *Psychological Science*, *24*, 233–235.
- Hoffman, H. S., & Searle, J. L. (1965). Acoustic variables in the modification of startle reaction in the rat. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, *60*, 53–58.
- Huang, J., Yang, Z.-G., Ping, J.-L., Liu, X., Wu, X.-H., & Li, L. (2007). The influence of the perceptual or fear learning on rats' prepulse inhibition induced by changes in the correlation between two spatially separated noise sounds. *Hearing Research*, *223*, 1–10.
- Kelly, J. B. (1974). Localization of paired sound sources in the rat: small time difference. *Journal of the Acoustical Society of America*, *55*, 1277–1284.
- Kelly, J. B., & Li, L. (1997). Two sources of inhibition affecting binaural evoked responses in the rat's inferior colliculus: the dorsal nucleus of the lateral lemniscus and the superior olivary complex. *Hearing Research*, *104*, 112–126.
- Kim, Y. H., Gitelman, D. R., Nobre, A. C., Parrish, T. B., LaBar, K. S., & Mesulam, M. M. (1999). The large-scale neural network for spatial attention displays multifunctional overlap but differential asymmetry. *NeuroImage*, *9*, 269–227.
- Landis, C., & Hunt, W. A. (1939). *The Startle Pattern*. Farrar and Rinehart, New York.
- Li, L., Daneman, M., Qi, G.-Q., & Schneider, B. A. (2004). Does the information content of an irrelevant source differentially affect speech recognition in younger and older adults? *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*, *30*, 1077–1091.
- Li, L., Du, Y., Li, N.-X., Wu, X.-H., & Wu, Y.-H. (2009). Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *33*, 1157–1167.
- Li, L., & Kelly, J. B. (1992). Inhibitory influence of the dorsal nucleus of the lateral lemniscus on binaural responses in the rat's inferior colliculus. *Journal of Neuroscience*, *12*, 4530–4539.
- Li, L., & Yue, Q. (2002). Auditory gating processes and binaural inhibition in the inferior colliculus. *Hearing Research*, *168*, 113–124.
- Li, N.-X., Ping, J.-L., Wu, R.-B., Wang, C., Wu, X.-H., & Li, L. (2008). Auditory fear conditioning modulates prepulse inhibition in socially-reared rats and isolation-reared rats. *Behavioural Neuroscience*, *122*, 107–118.
- Li, X.-F., Stutzmann, G. E., & LeDoux, J. E. (1996). Convergent but temporally separated inputs to lateral amygdala neurons from the auditory thalamus and auditory cortex use different postsynaptic receptors: in vivo intracellular and extracellular recordings in fear conditioning pathways. *Learning & Memory*, *3*, 229–242.
- Litovsky, R. Y., Colburn, H. S., Yost, W. A., & Guzman, S. J. (1999). The precedence effect. *Journal of the Acoustical Society of America*, *106*, 1633–1654.
- Maren, S. (2007). The threatened brain. *Science*, *317*, 1043–1044.
- Marsh, J. T., Worden, F. G., & Smith, J. C. (1970). Auditory frequency following responses: neural or artifact? *Science*, *169*, 1222–1223.
- McLean, S. L., Grayson, B., Harris, M., Protheroe, C., Bate, S., Woolley, M. L., & Neill, J. C. (2010). Isolation rearing impairs novel object recognition and attentional set shifting performance in female rats. *Journal of Psychopharmacology*, *24*, 57–63.
- Meck, W. H., & MacDonald, C. J. (2007). Amygdala inactivation reverses fear's ability to impair divided attention and make time stand still. *Behavioural Neuroscience*, *121*, 707–720.
- Melendez, R. I., Gregory, M. L., Bardo, M. T., & Kalivas, P. W. (2004). Impoverished rearing environment alters metabotropic glutamate receptor expression and function in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, *29*, 1980–1987.
- Meyer, U., Feldon, J., Schedlowski, M., & Yee, B. K. (2005). Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *29*, 913–947.
- Muchimapura, S., Fulford, A. J., Mason, R., & Marsden, C. A. (2002). Isolation rearing in the rat disrupts the

- hippocampal response to stress. *Neuroscience*, *112*, 697–705.
- Perry, W., & Braff, D. L. (1994). Information-processing deficits and thought disorder in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *151*, 363–367.
- Pitkanen, A., Savander, V., & LeDoux, J. E. (1997). Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends in Neuroscience*, *20*, 517–523.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25–42.
- Rakerd, B., Aaronson, N. L., & Hartmann, W. M. (2006). Release from speech-on-speech masking by adding a delayed masker at a different location. *Journal of the Acoustical Society of America*, *119*, 1597–1605.
- Reep, R. L., Chandler, H. C., King, V., & Corwin, J. V. (1994). Rat posterior parietal cortex - topography of corticocortical and thalamic connections. *Experimental Brain Research*, *100*, 67–84.
- Reep, R. L., & Corwin, J. V. (2009). Posterior parietal cortex as part of a neural network for directed attention in rats. *Neurobiology of Learning & Memory*, *91*, 104–113.
- Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1992). Equipotentiality of thalamoamygdala and thalamocorticoamygdala circuits in auditory fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, *12*, 4501–4509.
- Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Information cascade from primary auditory cortex to the amygdala: corticocortical and corticoamygdaloid projections of temporal cortex in the rat. *Cerebral Cortex*, *3*, 515–532.
- Saint Marie, R. L. (1996). Glutamatergic connections of the auditory midbrain: selective uptake and axonal transport of D-[3H] aspartate. *Journal of Comparative Neurology*, *373*, 255–270.
- Schafe, G. E., Doyere, V., & LeDoux, J. E. (2005). Tracking the fear engram: The lateral amygdala is an essential locus of fear memory storage. *Journal of Neuroscience*, *25*, 10010–10015.
- Schrijver, N. C., & Würbel, H. (2001). Early social deprivation disrupts attentional, but not affective, shifts in rats. *Behavioural Neuroscience*, *115*, 437–442.
- Smith, J. C., Marsh, J. T., & Brown, W. S. (1975). Far-field recorded frequency-following responses evidence for the locus of brainstem sources. *Electroencephalograph & Clinical Neurophysiology*, *39*, 465–472.
- Swerdlow, N. R., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (2001). Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat, current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*, *156*, 194–215.
- Swerdlow, N. R., Keith, V. A., Braff, D. L., & Geyer, M. A. (1991). Effects of spiperone, raclopride, sch-23390 and clozapine on apomorphine inhibition of sensorimotor gating of the startle response in the rat. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, *256*, 530–536.
- Thorne, G. L., Dawson, M. E., & Schell, A. M. (2005). Attention and prepulse inhibition: the effects of task-relevant, irrelevant, and no-task conditions. *International Journal of Psychophysiology*, *56*, 121–128.
- van den Buuse, M., Garner, B., & Koch, M. (2003). Neurodevelopmental animal models of schizophrenia, effects on prepulse inhibition. *Current Molecular Medicine*, *3*, 459–471.
- Vuilleumier, P. (2005). How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends in Cognitive Science*, *95*, 85–94.
- Wall, P. M., & Messier, C. (2001). The hippocampal formation - orbitomedial prefrontal cortex circuit in the attentional control of active memory. *Behavioural Brain Research*, *127*, 99–117.
- Wallach, H., Newman, E. B., & Rosenzweig, M. R. (1949). The precedence effect in sound localization. *Journal of the Acoustical Society of America*, *62*, 315–336.
- Weiss, I. C., & Feldon, J. (2001). Environmental animal models for sensorimotor gating deficiencies in schizophrenia, a review. *Psychopharmacology (Berl)*, *156*, 305–326.
- Wu, X.-H., Wang, C., Chen, J., Qu, H.-W., Li, W.-R., Wu, Y.-H., Schneider, B. A., Li, L. (2005). The effect of perceived spatial separation on informational masking of Chinese speech. *Hearing Research*, *199*, 1–10.
- Yantis, S., Schwarzbach, J., Serences, J. T., Carlson, R. L., Steinmetz, M. A., Pekar, J. J., & Courtney, S. M. (2002). Transient neural activity in human parietal cortex during spatial attention shifts. *Nature Neuroscience*, *5*, 995–1002.
- Yeomans, J. S., Li, L., Scott, B. W., & Frankland, P. W. (2002). Tactile, acoustic and vestibular systems sum to elicit the startle reflex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*, 1–11.
- Zou, D., Huang, J., Wu, X.-H., & Li, L. (2007). Metabotropic glutamate subtype 5 receptors modulate fear-conditioning induced enhancement of prepulse inhibition in rats. *Neuropharmacology*, *52*, 476–486.

Animal Model and Neural Mechanisms of Top-Down Modulation of Auditory Sensorimotor Gating

DU Yi; LI Liang

(Department of Psychology, Speech and Hearing Research Center, Key Laboratory on Machine Perception (Ministry of Education), Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: Prepulse inhibition (PPI), which reflects the important mechanisms inhibiting interference and protecting information processing, is widely recognized as a model for studying both sensorimotor gating and schizophrenia. PPI can be top-down modulated by higher-order cognitive processes, such as attention and emotion. This dissertation focuses on the hierarchically organized top-down modulation of PPI by fear conditioning and perceptual spatial separation (selective spatial attention). Systematic and cross-level researches on rat behavioral model, neural pathways, and neurophysiological mechanisms were conducted, and the neuro-developmental model of schizophrenia was also applied which demonstrates that isolation rearing in rats can disrupt the attentional modulation of PPI. The findings from this research will not only promote the understanding of the brain mechanisms in information processing under complex environment, the animal model based on deficient attention-on-gating modulation function will also advance the psychological and neurobiological research on schizophrenia.

Key words: Prepulse inhibition; Attentional modulation; Fear conditioning; Perceptual spatial unmasking; Schizophrenia

杜忆博士 2005 年毕业于北京大学医学部, 获得学士学位。2005 年就读于北京大学心理系, 直博, 2011 年 1 月获得基础心理学专业, 理学博士学位。2008 年至 2009 年于加拿大多伦多大学和 Rotman 研究所国家公派留学一年。博士论文工作期间在 *Cerebral Cortex*, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *Journal of Neurophysiology*, *European Journal of Neuroscience* 等 SCI 期刊上发表第一作者论文 8 篇。当前的研究工作结合动物行为和神经电生理, 人类心理物理、脑电和脑磁等多种技术手段, 重点探讨感觉运动门控的认知调节机制和复杂刺激场景下的言语感知机理。