摘要

听觉认知领域的研究是二十一世纪脑科学发展中的一大前沿活跃课题。听 觉系统的低频声源定位神经通路中的信息处理特性尤其受到了国内外神经科学 者的广泛关注。本文的研究工作主要围绕听觉系统低频声源定位通路中频率信 息表征和方位信息编码两个方面展开。

频率信息处理方面我们研究前腹侧耳蜗核上的灌木状细胞的频率特性,发 现灌木状细胞对频率位于 40-80 Hz 范围内的刺激信号比较敏感,且这种频率选 择特性来源其内禀振荡特性;此外,灌木状细胞的敏感频率范围在其个体间的 表征没有差异,表明这种频率选择特性可能不宜用于耳蜗核层次的频率表征或 编码行为。

声源方位信息处理的发放率编码机制方面我们发现:耦合因素(耦合时间常 数较小)能够提高发放率对时间差的敏感性,从而提高声源定位的准确性;低阈 值钾离子通道的表达也有利于改善声源定位编码的精度;抑制联结可以诱发产 生神经脉冲,从而可能影响到声源定位的发放率编码行为。

声源方位信息处理的适时性编码机制方面的研究表明:低阈值钾离子通道 密度的减小能够抑制噪声效应,其本质是提高了神经系统的输出信噪比;灌木 状神经元网络具有同步发放行为,随机同步的出现需要较强的耦合强度和合适 的噪声诱导;发现听觉神经元的首次发放潜伏期与双耳时间差具有良好的线性 依赖关系,指出首次发放潜伏期有可能成为编码声源方位信息的新线索。

本次研究为我们更好地了解听觉系统的频率信息处理特性提供有力参考, 为探索新的声源定位机理提供一些重要的线索,这些工作的开展将会有助于全 面理解听觉系统声源定位通路中神经信息处理特性,特别是首次发放潜伏期可 能编码声源方位信息的提出为以后的探索提供了一个全新的、积极的线索。

关键词: 声源定位通路,频率选择特性,频率编码,声源方位编码,耦合因素, 离子通道密度,同步现象,首次发放潜伏期

I

Abstract

Auditory perception is one of the most active research topics in the 21st century of brain exploration, and how the neural information are represented and processed in the neuronal circuitry of low frequency sound localization have received considerable attention around the world. The research work here focuses on the information processing properties of both the frequency and source-source in this neural circuitry in auditory pathways.

On the aspect of frequency information processing, we study the frequency characteristics of bushy cells in the ventral cochlear nucleus (VCN), and find that bushy cells exhibit frequency selectivity behaviours and the sensitive frequency range is about 40-80 Hz; this kind of frequency selectivity features of bushy cell originate from the intrinsic oscillatory properties of a cell; in addition, the sensitive frequency range among bushy cell could hardly show any difference, implying the frequency selectivity behavior of bushy cell may not be relevant to encoding of sound frequency in the cochlear nucleus of auditory system.

On the aspect of rate coding for sound-source information, we show that coupling kinetics could modulate ITD tuning sensitivity of firing rate, which in turn affects the performance of sound localization; the increment of low-threshold potassium ion channel density may improve the acuteness of sound localization; inhibitory inputs can elicit spikes in the output of auditory neurons, thus may pose substantial influence on the rate coding properties of auditory system.

On the aspect of timing coding for sound-source information, our results suggest that: the decrease of low-threshold potassium channel density can to some extent suppress the noise effects, which in essence results from the enhancement of the signal-to-noise ratio in the output of the nervous system; strong coupling strength along with appropriate noise intensity could introduce the phenomenon of stochastic synchronization in a globally coupled bushy cell network; the first spike latency (FSL) of auditory neurons elegantly shows linear dependence on the interaural time

differences of arriving signals, indicating that FSL cues may serve as a candidate coding mechanism for sound source localization.

The above conclusions help improve our understanding about how the sound frequency is represented in the auditory system, and bring us with useful insights and cues for the search of sound source coding mechanism, especially the proposal of FSL coding provide us a novel and promising cue for sound localization.

Keywords: Localization pathway, frequency selectivity, frequency encoding, sound source encoding, coupling factor, ion channel density, synchrony phenomenon, first-spike latency

专有名词中英对照及简称表

英文全称	中文对照	简称
cochlea	耳蜗	
basilar membrane	基底膜	BM
auditory nerve	听觉神经	AN
auditory nerve fiber	听觉神经纤维	ANF
cochlear nucleus	耳蜗核	CN
ventral cochlear nucleus	腹侧耳蜗核	VCN
anterior ventral cochlear nucleus	前腹侧耳蜗核	AVCN
posterior ventral cochlear nucleus	后腹侧耳蜗核	PVCN
dorsal cochlear nucleus	背侧耳蜗核	DCN
superior olive complex	上橄榄复核	SOC
medial superior olive	内侧上橄榄核	MSO
lateral superior olive	外侧上橄榄核	LSO
medial nucleus of the trapezoid body	斜方体内侧核	MNTB
lateral nucleus of the trapezoid body	斜方体外侧核	LNTB
lateral lemniscus	外侧丘系	LL
dorsal nucleus of the lateral lemniscus	外侧丘系背侧核	DNLL
inferior colliculus	下丘	IC
medial geniculate body	内侧膝状体	MGB
auditory cortex	听觉皮层	AC
spherical bushy cell	球形灌木状细胞	SBC
octopus cell	章鱼形细胞	······
pyramidal cell	锥体细胞	
Power spectral density	功率谱密度	PSD
interaural time difference	双耳时间差	ITD
interaural level difference	双耳强度差	ILD
phase-locking	锁相	
delay line	延迟线	
coincidence detector	同时性检测单元	CD
firing rate-interaural time difference	发放率一双耳时间差曲线	R-ITD
rate coding	发放率编码	
timing coding	适时性编码	
first spike latency	首次发放潜伏期	FSL

部分英文专有名词及其中文对照和简称

独创性声明

本人声明,所呈交的论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研 究成果。尽我所知,除了文中特别加以标注和致谢的地方外,论文中不包含其 他人已经发表或撰写过的研究成果,也不包含为获得武汉理工大学或其它教育 机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何 贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。

关于论文使用授权的说明

本人完全了解武汉理工大学有关保留、使用学位论文的规定,即学校有权 保留、送交论文的复印件,允许论文被查阅和借阅;学校可以公布论文的全部 或部分内容,可以采用影印、缩印或其他复制手段保存论文。

(保密的论文在解密后应遵守此规定)

签名: 人民的的 导师签名: 17521 日期: 2007-11-11

第1章 前 言

听觉系统是能够保障人或动物感受周围复杂环境,与外界进行有效信息交流的重要的神经系统之一。听觉系统能感受参数(比如频率和强度)变异范围极大的声学信息。特别地,对于一些习惯在黑夜中捕食或生活的动物(比如蝙蝠)而言, 听觉系统的意义就显得尤为重要。通过听觉系统对周围环境的感知,可以从容 地躲过自己的天敌,或准确地发现并捕食猎物,这对物种的存在、繁衍和进化 都具有重要意义。

当从周围环境中听到一个声音,听觉神经系统有几个重要的感知任务要完 成。我们的大脑必须告诉我们:(一)声音是从哪个方位传过来的(声源定位);(二) 是什么产生了这个声音,简单来说就是声音的几种物理属性,包括频率(音调)、 声强(响度)、频谱特性(音色)等等方面^[1]。而且,这些声学信息往往还包括一些 复杂环境中的背景噪声和听觉系统内部自身的一些噪声或者不确定因素。要完 成这些复杂的信息处理过程和感知任务,听觉系统必须依靠其在结构上或功能 上的高度复杂、精细而特化的生理组织^[2]。理解听觉系统信息处理的特性一直是 国内外听觉神经生物学者的首要目标。相对对声音频率、强度等方面的信息编 码的了解,我们对听觉系统声源定位信息处理的研究要多得多。由于缺少象视 觉系统和体觉系统中那样的对被感知信息直接映像的外围感知单元,听觉系统 必须依靠更高级的神经通路来实现声源定位的信息编码^[3]。已有的研究表明, 听 觉系统能够利用声音到达两耳的时间差(Interaural Time Difference, ITD)「主要对 低频信号]或强度差(Interaural Level Difference, ILD)[主要对高频信号], 对声源方 位信息进行编码^[4, 5]。其中,低频声源定位神经通路中信息处理特性的研究吸引 了国内外广泛的关注,同时也将是本次研究工作的重点。本文主要是考察该听 觉通路中的频率信息处理特性以及声源方位信息编码机理。

本章主要是介绍本次研究的背景知识和国内外研究现状,阐明本文研究的 目的、意义并对研究内容做出一个大致的安排。首先介绍声音的基本物理属性 和听觉神经系统信息传导通路;接着重点介绍了低频声源定位通路和定位线索 信息的基本流向特点;在此基础上我们就目前国内外关于该听觉神经通路中的 声音频率信息和方位信息处理的研究现状进行了分析,并以此提出和安排了本 次研究的主要内容。

1.1 声音基本属性与听觉系统信息传导通路

声音是在空气介质中传播的一种机械振动。声音传播的过程中,空气分子 在声音传播方向上来回振动,造成空气的交替被压缩稀疏,形成所谓的密波和 疏波。声学信息(机械波)主要包括声音的频率、强度、频谱以及声源方位等基本 信息。机械波的频率信息决定了声音音调的高低,机械波的强度信息决定了声 音的响度大小,机械波的频谱特性决定声音的音色特性,声源方位信息则关注 产生这个声音的物理源来自哪个方向。人或动物的听觉系统的主要功能就是去 处理和感知这些声学信息,并形成相干知觉,从而指导我们对周围环境做出最 合适的响应。

听觉系统由听觉器官(耳)、听神经、各级听觉中枢和连结它们的神经通路组 成^[6]。高等动物的耳分为外耳、中耳和内耳^[7]。外耳包括耳廓和外耳道,主要起 集声作用。中耳包括鼓膜、听骨链、鼓室、中耳肌、咽鼓管等结构,主要起传 声作用。内耳的主要部分称为耳蜗(Cochlea)。耳蜗是由骨质外壳包着的管状结构, 此管一头较粗,为耳蜗基部(Base),另一头较细,为蜗顶(Apex)。耳蜗骨壳内由 软组织分隔成3 条平行管道,分别称前庭阶、鼓阶和蜗管。人的每侧耳蜗约有 外毛细胞12000个,内毛细胞3000个。毛细胞在与盖膜接触的顶部有表皮层, 成丛的静纤毛一头嵌在表皮板、一头伸向盖膜。在声波的作用下,纤毛以其嵌 入表皮板根部为支点交替地向内外侧倾,引起机械敏感性离子通道的打开和闭 合,把机械能转换成电信号,电信号沿着听神经上传到听觉中枢系统^[8]。

声学信息在听觉系统中的基本流向如下:声音信号是被外耳的耳廓收集并 通过中耳把声波的振动传到内耳的耳蜗处。听觉神经通路开始于耳蜗,声学信 息是在耳蜗内通过内毛细胞的机械换能作用把声波的机械振动转换成神经信号 (神经电脉冲),再由听神经(Auditory Nerve, AN)传入耳蜗核(Cochlear Nucleus, CN)。在耳蜗核内,听觉通路分成不同的上行通路,这些通路形成了听觉的脑干 (Brainstem)部分,最终大多数都集中到听觉中脑(Midbrain)一下丘核团(Inferior Colliculus, IC),之后听觉信息经过内侧膝状体(Medial Geniculate Body, MGB), 最后投射到初级听觉皮层(Primary Auditory Cortex, PAC)。初级听皮层与大脑皮 层的听觉整合中枢相联系,完成对听觉信息的高级处理,形成相干知觉。听觉 系统信息传导通路的一个简明示意图如图 1-1 所示。



The Ascending Auditory Nervous System

图 1-1 听觉神经系统声学信息上传通路示意图^[6]。其中,部分关键核团包括:耳蜗 (Cochlea)、耳蜗核(Cochlear Nucleus)、上橄榄核(Superior Olive)、下丘(Inferior Colliculus)、内侧膝状体(Medial Geniculate Body)、皮层(Cortex)。详细的核团名称和 简写参见专有名词中英对照及简称表。

1.2 低频声源定位通路及特点

如上所述,声音的各种特性沿着听觉上行通路得到串行逐级处理,听觉系统需要在复杂的声学环境中对目标声音进行定位、识别并最终形成相干知觉, 在这一过程中听觉系统中进行着复杂的信息处理。本文主要关注的是低频声源 定位这一听觉神经通路,重点考察该听觉通路中声音的频率和方位两方面的信息处理和编码特点。

对声源定位的听觉神经通路的解剖学结构组成和声源信息的表征已经比较 清楚了。如图1-2所示,以哺乳动物为例^[3],外部声音信号由左右两耳耳蜗基底 膜上的内毛细胞转化为电信号,并经听觉神经纤维分别送往同侧的耳蜗核;某



图 1-2 (a) 低频声源方位信息处理神经通路示意图。声波振动的机械能在耳蜗 (Cochlea)经过内毛细胞的换能作用转变为神经冲动后由听觉神经纤维(AN)上行到 前腹侧耳蜗核(AVCN)上的球形灌木状细胞(SBC),处理后信息沿着灌木状细胞轴突 映射到内侧上橄榄核(MSO),随后被送往听觉中枢系统更高层次的核团。(b) 司职 同时性检测任务的内侧上橄榄核(MSO)上的神经元的发放反应与双耳时间差(ITD) 的依赖关系。英文简称解释参见专有名词中英对照及简称表。

一侧的耳蜗腹侧核(ventral cochlear nucleus, VCN)上的灌木状细胞(Bushy cell)的 轴突将信息送往两侧的内侧上橄榄核(medial superior olive, MSO)。耳蜗核是听觉 中枢系统的第一站,是整个声源定位通路中比较关键的一级核团。它接受来自 听觉外围系统从听觉神经纤维传来的神经脉冲,是几乎所有听觉信息的集散地, 对于听觉信息处理和传输具有非常重要的作用。形态解剖学上,耳蜗核核团主 要可以分成前腹侧耳蜗核(anterior ventral cochlear nucleus, AVCN)、后腹侧耳蜗 核(posterior ventral cochlear nucleus, PVCN)和背侧耳蜗核(dorsal cochlear nucleus, DCN)三个部分^[9],如图1-3所示,这些不同部位的神经核团具有风格迥异的发放 反应特性,形成独立、平行的上行神经通路,这些通路可能分别肩负着不同方 面的听觉信息感知的使命。编码低频声音方位信息的神经通路就是这些上行的 听觉通路之一。大量解剖学试验表明,声源定位通路主要与前腹侧耳蜗核的灌 木状神经细胞密切相关。

低频声源定位通路的一个显著特点就是通路中的每一部分都需要能够高度 地锁相于前一级输入的神经信号^[10-16]。听觉系统能够处理的最小双耳时间差只有 10-20微秒甚至更小^[17-20],这就要求这一通路的神经元具有保持良好的时间信息, 即锁相能力。并且,同级神经元还要有很好的发放同步性,以便听觉信息在传 递过程中不至于散失掉。



图 1-3 耳蜗核核团的三个子核团的解剖示意图^[9]。耳蜗核核团主要由前腹侧耳蜗核 (AVCN)、后腹侧耳蜗核(PVCN)和背侧耳蜗核(DCN)三个部分组成。英文简称参见 专有名词中英对照及简称表。

1.3 研究现状分析

相对而言,我们对听觉外围系统的了解要远好于中枢系统;在过去的40多 年中,人们对听觉外围系统处理声学信息的特性做了大量研究^[1](包括试验和模 拟),在纯音或背景噪声环境下耳蜗的换能机制以及听觉神经的发放特点有了详 尽的描述^[7,8]。但是,对于声学信息在听觉中枢系统中的表征却了解有限。特别 地,研究表明,声音的频率信息在耳蜗处通过时间机理或者部位机理进行编码, 其后由听觉神经上传到耳蜗核,在最终被投射到听觉皮层形成感知之前,声音 的频率信息在耳蜗核内应该有某种表征(也就是能对频率信息进行编码)。但是, 这种表征具体的机制还不清楚。结合低频声源定位神经通路,本文重点考察该 听觉通路中耳蜗核层次上的灌木状细胞中的声音频率信息处理和表征问题。 听觉神经系统可能利用来自同一声源的声音到达两耳的时间差/相位差等线 素来判别低频声源的方位^[4, 5],但具体的神经编码机理实际上仍未清楚。现有理 论都是基于较早的Jeffress模型框架^[21],其本质是发放率编码(rate coding)机制, 可适用于部分鸟类^[22-25],但无法理解最近英国McAlpine和德国Grothe等课题组关 于一些哺乳动物的实验结果^[26-29];事实上,对这些哺乳动物而言,与传统的Jeffress 模型中内侧上橄榄核(MSO)上的同时性检测神经元(Coincidence Detector, CD)只 接受两侧兴奋突触传递不一样的是,生理学试验发现长爪沙鼠听觉系统中的低 频声源定位通路除了有两侧的兴奋突触传递外,内侧上橄榄核还接受来自经同 侧斜方体内侧核(medial nucleus of the trapezoid body, MNTB)和斜方体外侧核 (lateral nucleus of the trapezoid body, MNTB)和斜方体外侧核 (lateral nucleus of the trapezoid body, LNTB)传递过来的抑制突触联结(如图1-4所 示)^[30, 31]。这些精确的抑制联结在编码双耳时间差(ITD)中起到了关键的作用^[28, 29, 33]。同时,按照Jeffress模型理论预测,部分CD神经元发放反应最大时所需要 的外部双耳时间差已完全超出了生理学极限许可的范围^[27](生理学上,人或动物 所能接受到的最大的双耳时间差与脑袋的半径有关,关于具体的最大双耳时间 差与脑袋半径的关系可以参考第三章中相对应的内容),如图1-5。



图 1-4 长爪沙鼠听觉系统低频生源定位信息处理的神经通路。与图 1-2(a)相比,内 侧上橄榄核(MSO)神经元除了接受两侧的腹侧耳蜗核(VCN)核团神经元的兴奋突触 传递外,还同时接受来自经同侧斜方体内侧核(MNTB)和斜方体外侧核(LNTB)传递 而来的精确的抑制突触联结。部分英文缩写参见专有名词中英对照及简称表。





图 1-5 长爪沙鼠听觉系统内侧上橄榄核(MSO)上司职同时性检测任务(CD)的神经元 的发放率与双耳时间差(ITD)曲线。其中,发放率达到最大时所需要的双耳时间差已 经超出了生理学上长爪沙鼠所能体验到的最大时间差(见图中阴影部分范围)。生理 学上极限双耳时间差与脑半径的具体关系可以参见第三章中对应的部分内容。

因此,所有的这些最新进展迫人们不得不寻找与此模型完全不同的声源定 位机理。目前国际上尚未见有关声源定位信息编码的全新机理的报道,国内在 此方面的研究工作还很少。如能在神经系统声源定位信息处理与编码机理方面 有突破性进展,必将引起有关学术界的普遍关注。

目前对于哺乳动物低频声源定位编码机理的探索有两大趋势或方向。其中, 一个方向就是不完全否定Jeffress模型的理论框架一哺乳动物声源定位仍是基于 发放率编码(rate coding)。解决矛盾的办法就是试图去找到除Jeffress理论模型要 点之外的新现象(或新要点),使之能够解释最近的实验现象。另外一个方向就 是完全否定Jeffress模型的理论基础一哺乳动物声源定位不是基于发放率编码 (rate coding)。近年来对适时性编码(timing coding)机制的研究成为关注的热点, 而听觉系统神经元(比如灌木状细胞,内侧上橄榄核,甚至侧斜方体内侧核和斜 方体外侧核核团中的神经元)所共同具有的一个很显著的特点就是他们的输出 能够很好地保持甚至加强输入信号的时间信息^[10-16, 34-36]。因此,适时性编码是声 源定位编码新机理的首选。另外,神经元网络系统中的集体的时空发放模式 (pattern coding)也可能用于信息编码,可能会是一新方向,目前还极少有这方面 的相关报道。

对于听觉系统声源定位机理的研究是当前听觉认知领域的一大热门课题。 目前,声源定位具体的神经机制众说纷纭,实际上仍不清楚,上述的各种可能 还只是停留在猜测的层次上。这个谜团的解开还得有待于广泛的神经计算学者 的探索和神经生理实验研究的验证。本文的研究工作正是着眼于这一前沿热点 问题,并试图从发放率编码和适时性编码两个方面对声源定位的机制进行一些 深入的分析、探索和讨论。

1.3 本文研究的目的和内容安排

听觉神经系统是一个非常复杂的动力学系统,由于人或动物所处的声学环 境中既包含他们希望聆听的目标声音,也包含背景噪声,不同内容的声音还可 能来自不同的方向,因而听觉系统需要在复杂的声学环境中对目标声音进行定 位、识别并最终依目标声音形成相干知觉。在这一过程中听觉系统中进行着复 杂的信息处理。尽管人们针对听觉系统进行了一个多世纪的研究,但是离真正 了解这一系统的信息处理机制还有很大距离。当然,听觉系统对于外部声音信 息的处理包括许多不同的方面,我们这里所关注的则是低频声源定位通路中的 信息处理特性。具体地说,本次研究的对象是该听觉通路中声音的频率和方位 两方面的神经信息的处理特性和编码机制。

第一章先简单介绍本次论文工作的研究背景,在对目前国内外研究现状进 行充分的思考与分析后,阐述本次研究的目的、意义并对本次研究的主要内容 做出了简要的安排。

在本文第二章我们系统地研究声音频率信息在耳蜗核灌木状细胞中的表征 特性与编码问题。通过应用一种频率挑选的方法,我们发现灌木状细胞中存在 着频率选择性的特点;对于该频率选择特性是否用于听觉神经系统对声音频率 的编码的可能进行深入的研究和讨论;同时,我们也很关注这种频率选择性的 生物物理机理,为此我们给出一种合理的解释,并从仿真实验上证实这种解释。 除此之外,为全面考察神经系统中的频率选择特性,我们也考察听觉系统以外 的其它神经系统——比如Hodgkin-Huxley(HH)系统——中的频率特性问题。

第三章则主要探讨声源定位通路中声源方位信息处理和编码机理。本章的 研究工作主要从发放率编码(rate coding)和适时性编码(timing coding)两个大的方 面开展。一方面,针对声源定位Jeffress编码机理的理论框架目前在哺乳动物 中遇到的挑战进行了初步的研究和探索。主要内容包括离子通道密度因素、耦 合因素和抑制联结对发放率一时间差(R-ITD)曲线的影响。另外,我们也对其他 一些因素(可能为声源定位目前的困境带来新的曙光)进行了分析和积极的讨 论;另一方面,我们主要探讨适时性编码声源方位信息的可能性问题。适时性 编码成为可能的编码机理的一个很重要的前提就是神经元的发放应该具有可 靠、精确的特点,特别是在一个神经系统本身固有的随机因素和不确定度的情 况下,也就是说,同时性检测神经元应该具有良好的抗噪声特性;其次,同一 级核团间具有相同信息处理分工的神经元组成的局部网络的响应(脉冲发放)应 该具有同步的特点。当然,首次发放潜伏期(first spike latency)也有可能成为声源 定位的一种新机理。

在本文第四章,我们总结本次研究的主要结论。本文所得出的结论为探索 新的声源定位机理提供一些重要的线索;同时,我们也对将来的工作进行一些 展望,这些工作的开展将会对我们正确理解听觉系统声源定位信息处理迈进重 要的一步。

总体来说,本文主要考察声音的频率信息和声源方位信息在听觉系统低频 定位通路中的表征与处理特性。具体来说,频率信息处理方面我们研究单个灌 木状细胞中的频率选择特性,探讨这种频率选择特性在灌木状细胞个体中的差 异以及编码或表征频率信息的可能性;声源方位信息处理方面我们以发放率编 码和适时性编码两个候选机制为基本出发点,研究离子通道、耦合效应和抑制 效应对发放率一时间差曲线的影响,探讨同步效应和首次发放潜伏期成为声源 定位新机理的可能性。

对听觉系统声学信息处理与编码机理的研究,不仅对认识脑的功能有重要 的科学意义,而且在神经医学、音频技术、人工智能、电子信息技术等方面有 广泛的应用前景。听觉认知领域的研究是二十一世纪脑科学发展中的热门、活 跃的课题。本次研究为我们更好地了解听觉系统的频率信息处理特性提供了有 力参考,为探索声源定位编码新机理打下了良好的基础,特别是首次发放潜伏 期可能编码声源方位信息的提出为以后的探索提供了一个全新的、积极的线索。

第2章 灌木状细胞的频率选择特性与频率信息处理

频率是声学信号的基本物理属性之一,它决定了声音的音调特性。简单的声 学信号(比如纯音)只包含一种频率成分,而复杂的声学信号(比如语音)则往往会 包含多种频率成分的组合。理解听觉系统对声音频率信息编码的机理一直是许 多科研工作者孜孜以求的目标。声信号通过毛细胞的换能作用转变成神经冲动, 成为传递声信息的主要形式,从听觉神经传至听觉中枢的已经不再是声信号, 而是经过耳蜗编码的神经冲动。声音的频率信息是在耳蜗内通过频率原则或部 位原则这一系列滤波器进行频率分析,不同的频率成分分别进入各自的频率通 道(或神经纤维),上传到听觉中枢系统的各级核团,频率信息沿着听觉上行通路 逐渐得到处理。耳蜗核,作为听觉中枢的第一站,理应对声音的频率信息有所 处理和加工。目前,我们对频率信息在耳蜗核内表征的了解还十分有限。

灌木状细胞是耳蜗核内最重要的一类细胞,它具有典型的听觉发放反应特性,也是低频声源定位神经通路中的关键一站。本章就是试图去考察频率信息 在腹侧耳蜗核中灌木状细胞中的处理和表征情况。首先介绍声音频率在听觉外 围系统中的编码知识,耳蜗核的频率拓扑组织及解剖结构:接着结合低频声源 定位通路特点设计出研究思路和方法;然后试着给出我们的研究结果,本章的 最后一节对本部分内容进行了总结和讨论。

2.1 背景简介

声音是在一定介质中传播的一种机械振动。对陆生动物而言,传播介质是 空气。声音传播的过程中,空气分子在声音传播方向上来回振动,造成空气的 交替被压缩稀疏,形成所谓的疏波和密波(如图 2-1 所示)。大自然中,绝大多数 的声音(如语音、音乐等)都不是简单的正弦声波,而具有复杂的波形。复杂的波 形可以认为是由一系列具有不同频率和振幅的正弦声波相加得到的。在工程上 应用傅立叶变换算法即可以实现将复杂声波分解为一系列正弦的组分,这一过 程称为频谱分析。作为结果,我们得到的是频谱^[6]。在频谱图上,横轴为频率, 纵轴为声音强度。频谱图显示了组成声波的不同频率正弦组分与强度间的对应



图 2-1 纯音(单一频率) 正弦声波波形示意图。纯音是自然界中最简单的声音形式, 它具有特定的强度、频率和相位等基本物理属性。

关系。纯音的频谱是一根与横轴垂直的直线,而复杂声音具有各种离散的或连续的频谱。内耳(即耳蜗)的主要功能就是进行某种形式的频率分析。

2.1.1 频率信息在听觉外围系统(耳蜗)中的表征

有关听觉外围系统中的频率信息编码方式,人们提出过许多不同的假说^[7,8], 但是总体上可归入两类: 一类假说认为,由于不同频率的声音可兴奋基底膜上 不同的毛细胞,并且进一步引起相应听觉神经纤维的发放,因而听觉系统通过 部位对声音频率进行编码,这就是部位原则(place principle)^[7],如图 2-2 所示; 另一类假说建立在听觉神经纤维兴奋时脉冲发放和声音波形之间的相位锁定关 系上,认为听觉外围系统通过神经脉冲发放的时间结构(或者说是发放的频率) 对声音频率进行编码,这就是时间原则(temporal principle)^[8]。

在对时间假说进行分析时人们考虑到,由于受不应期的限制,单根神经纤 维无法产生重复率超过每秒几百次的脉冲序列,这样单根神经纤维便无法对高 频声音进行编码。于是 Wever 提出了排放论^[37] (volley theory)来解决时间假说所 面临的这一困难。排放论认为,在接受声音刺激时,听觉神经中多根神经纤维 随着声波周期轮流发放,这样,尽管单一神经纤维的发放跟不上声波的振动, 但是神经纤维的集体却可实现对声音波形的实时编码。

部位假说和时间假说分别反映了听觉外围频率信息编码的不同侧面,它们 并不是相互对立的,而是相互补充的。我们可以将听觉外围系统视为一系列有



distance along basilar membrane

图 2-2 声音的频率信息在耳蜗基底膜上的部位编码原则^[7]。每种频率的声波都可在 基底膜上相应部位产生一最大位移,使支配该部位的听觉神经纤维所受到的刺激最 大。高频引起支配基底膜底圈的神经兴奋最强,从基底膜底圈到顶圈,能引起最大 兴奋的频率逐渐降低。这样,声音的频率就可以通过基底膜不同部位的神经纤维发 放冲动来传递。

着相互交叠的频率滤波器,当声音进入耳蜗时,首先通过这一系列滤波器进行 频率分析,不同的频率成分分别进入各自的频率通道,然后在相应的频率通道(或 神经纤维)上按时间假说进行编码。频率通道可以包括一群毛细胞和相应的多根 神经纤维。这样我们便可以将部位假说和时间假说有机地结合起来,全面地理 解听觉外围系统的频率编码机制。

尽管我们对声音频率信息在听觉外围系统处理和表征有所了解,但是,频 率信息在听觉中枢系统的编码还知之甚少。声音的频率信息经过听觉外围系统 的频率过滤后,随后被传入听觉中枢系统的首站耳蜗核,并沿着听觉上行通路 得到串行逐级处理。如上所述,听觉中枢系统由多个核团组成,在每个核团中 存在着具有不同形态和功能的神经元,各个核团之间还存在着非常复杂的相互 连接,使听觉中枢可以进行非常复杂的信息处理。

2.1.2 耳蜗核的频率拓扑/解剖结构及特点

耳蜗核(CN)是听觉中枢系统的第一级核团^[9],它由三个区域组成:前腹侧耳



图 2-3 耳蜗核三个主要子核团的频率拓扑组织结构分布。背侧耳蜗核(DCN)主要接 受携带高频信息的听觉神经支配,相对低频的声学信息则传导至腹侧耳蜗核(包括前 腹侧耳蜗核(AVCN)和后腹侧耳蜗核(PVCN)),且每一个子核团内部听觉神经的支配 也具有频率拓扑特性。

蜗核(AVCN)、后腹侧耳蜗核(PVCN)以及背侧耳蜗核(DCN)。听觉神经在进入耳 蜗核后分支成三个不同的区域。基底膜(Basilar Membrane)的频率组织结构在耳 蜗核的上述三个区域都得到了表现。耳蜗核三个子核团中的神经元具有不同的 形态和生理反应特性^[38-41],形成不同的平行上行听觉通路^[42-44],各个核团之间可 能还存在复杂的相互连接。前腹侧耳蜗核神经元主要是灌木状细胞(Bushy Cell), 它们的发放特性与其接受到的听觉神经纤维的发放特性类似(primary-like),主要 起到把声学信息传递到更高级神经核团的作用;后腹侧耳蜗核则是大多数章鱼 形细胞(Octopus Cell)和部分星形细胞(Stellate or Multipolar Cell)的分布地,前者 对声学信息具有"发作"反应特点(onset),对刺激信号的起始时间比较敏感;背 侧耳蜗核中主要包括锥体细胞(Pyramidal Cell),这类细胞具有非常复杂的发放特 性,与声学信息的频谱性质有着密切的关系(加工和处理)。同时,携带声音频率 信息的听觉神经纤维在耳蜗三个子核团上投射又具有明显的频率拓扑结构,如 图 2-3 所示。来自耳蜗蜗底的听觉神经纤维(携带低频声学信息)传导到腹侧耳蜗核处; 携带中间频率信息的听觉神经纤维则上行至这两大耳蜗核子核团的中间部位^[9]。

2.1.3 问题的提出

既然声学信息被听觉神经纤维以频率拓扑结构的形式传到耳蜗核处,其频 率信息在此核团上必须要有某种相应的表达,也就是耳蜗核神经元需要对声音 频率信息进行编码(或表征),然后沿着听觉上行通路得到逐级处理。背侧耳蜗核 有着复杂的频谱反应特性,负责加工和处理声音的频谱性质,不适合作为我们 考察声学频率信息在耳蜗核这一核团表征和编码特点研究对象。前腹侧耳蜗核 的神经细胞具有良好的重现听觉神经纤维发放规律的特性,一直被视为可靠的 中继(传导)核团,所以,声学频率信息在到达更高级的听觉中枢核团之前,前腹 侧耳蜗核核团神经元间的频率拓扑结构理应在其核团神经细胞间有所表达和区 别。灌木状细胞是前腹侧耳蜗核中主要细胞类型,同时,它也是声源定位信息 处理听觉通路的关键一级神经细胞。有鉴于此,灌木状细胞就成为了本章研究 工作的主要考察对象。关于神经元的频率选择特性,目前已有了一些理论上的 研究^[45,46],至于听觉系统中神经元的频率选择性,目前未曾见过相关报道。

2.2 研究思路及方法

2.2.1 研究思路

众所周知,阈上的刺激信号可以激发神经细胞发放动作电位,反之,阈下 的刺激信号则不能引起动作电位的发放。刚刚能引起动作电位发放的那个刺激 强度,我们称之为神经元的输入阈值。研究表明^[45,46],(由于神经系统高度的非 线性),神经元的输入阈值并不是一成不变的,它明显依赖于刺激信号的频率。 对于任意输入的神经信息,我们对其进行傅立叶变换,总可以写成一系列正弦 纯音信号的叠加,也就是神经元的输入信号往往可看成一系列简单的纯音刺激 信号。这样,神经元输入阈值(发放难度)随正弦信号频率的依赖关系就成了衡量 神经元对何种频率成分敏感的一种标准^[45,47-51]。通常地,神经元对某种频率的信 号敏感,其输入阈值就会较小,反之输入阈值则较大。输入阈值一频率曲线是 本章研究神经系统频率选择特性的理论依据。 2.2.2 研究方法

随着定量化的神经生物学试验技术的提高和研究的不断深入,人们往往对 所研究的神经细胞建立与试验可比拟的数理模型,并通过数值模拟来研究神经 信息处理的机理^[52, 53]。鉴于生物学试验涉及神经系统本身复杂性之外的诸多复 杂因素,这种数值模拟仿真试验不失为一种有效的研究方法。

早在 1993 年, Rothman 等人就基于活体研究的试验数据,对前腹侧耳蜗核的灌木状细胞建立了一个 HH 型的模型^[54];2003 年, Rothman 和 Manis 利用电压钳位技术对室温下成年几内亚猪耳蜗核细胞的电学特性(特别是细胞膜上的各种离子通道电流的特性)做了更为详尽的研究^[55],并以此构建了一个关于前腹侧耳蜗核细胞(包括灌木状细胞和星形细胞,以及反应类型处于两者之间的神经细胞)的更贴近生理学实际的模型^[56,57],这个模型也是本文工作的基础。

灌木状细胞的胞体的膜电位*V*的动力学特性可由如下的一阶微分方程来描述^[57]:

$$C_{m}\frac{dV}{dt} = I_{A} + I_{LT} + I_{HT} + I_{Na} + I_{h} + I_{lk} + I_{syn}$$
(2-1)

胞体膜上的离子通道电流包括一个快速失活化钠离子通道电流(I_{Na}),三种钾离子通道电流(分别为快速失活化 A 型钾离子通道(I_A)、快速活化慢速失活化低阈 值钾离子通道(I_{LT})和高阈值钾离子电流(I_{HT})),一个超极化激活的阳离子电流 (I_H),一个漏电流(I_{LK})和一个突触电流(I_{Syn})。对于这样一个电流回路,可用图 2-4 的等效 RC 示意图表示。具体的模型参数意义及其对应的参数数值选择参见 附录 1。



图 2-4 灌木状细胞胞体膜上离子通道电流的等效 RC 电路示意图。图中各符号代表 意义可以参考对应的文字说明部分。

为了系统地考察灌木状细胞的输入阈值与信号频率的依赖关系,选取周期 正弦纯音信号 $A_0 \sin(2\pi f_0 t)$, A_0 为外部输入信号为信号的幅值, f_0 为周期信号的 频率。数值计算的具体方法是:对于给定输入信号频率 f_0 ,选取幅值 A_0 ,用标 准四阶 Runge-Kutta 算法求解关于膜电位的一阶微分方程,考察一段时间内膜电 位的最大值; 由 $A_0 = 0$ 开始逐渐增大,则使得膜电位的峰值刚好大于或等于激活 电压 V_{th} (选取 V_{th} 为 -20 mV)时 A_0 的最小值即为神经元在此频率下的输入信号 的阈值。然后改变信号频率 f_0 值,分别计算出相应的输入阈值。

2.3 研究结果

2.3.1 灌木状细胞的选频特性

首先考察低频声源定位通路在前腹侧耳蜗核团中的灌木状细胞的频率选择 特性。这里考虑的频率段为 0-1000 Hz。从图 2-5 输入阈值一频率曲线中可以看 到:在高频段约 550-1000 Hz,输入阈值与信号频率的依赖关系近乎是一条直线, 输入阈值随着频率的增大而近似线性地增加;在低频段 0-550 Hz,输入阈值与 频率的依赖呈现出非线性关系:随着信号频率的增加,输入阈值先是显著地降 低,在大约 40-80 Hz 的频率区域内,输入阈值达到其最小值,然后,随着信号 频率的进一步增大,输入阈值则随之逐渐地上升。输入阈值一频率曲线表明, 灌木状细胞对频率位于 40-80 Hz 范围内的刺激信号最为敏感,也就是说灌木状 细胞具有频率选择特性,且对 40-80 Hz 频率区域的信号反应最强。

当然,实际上前腹侧耳蜗核中的某一个灌木状细胞不可能是完全孤立的, 它总是与其它神经元(同一核团内部或不同核团的神经细胞)有着千丝万缕的联 系。一般地,一个神经细胞总是受其周围的神经元活动的影响,且这种影响在 短时间内一般是恒定的。为了模拟这样影响,我们可以近似认为该神经细胞的 刺激信号电流中具有偏置直流的成分。偏置直流的调制对灌木状细胞的发放阈 值一频率依赖关系的影响如图 2-6 所示。从中我们可以看到,在高频区域,正的 直流成分可以起到去极化的作用,使灌木状细胞的发放阈值有所下降,负的直 流调制则具有超极化膜电位的作用,使灌木状细胞的发放阈值有所上升。但是, 这种规律在敏感频率范围内(40-80 Hz)则刚好相反。同时,我们应该注意到抑制 直流几乎不会对敏感频率区域有所影响,但是,兴奋调制则会使得灌木状细胞



图 2-5 灌木状细胞的输入阈值与信号频率的依赖关系曲线。这里考察的频率范围是从 0 至 1000 Hz。选取灌木状细胞典型的基本参数: 钠离子电导 1000 nS, 漏电导 2 nS, 阳离子电导 20 nS, 低阈值钾离子电导 200 nS, 高阈值钾离子电导 150 nS, 瞬态钾离子电导 0 nS。



图 2-6 局部场电位对输入阈值一频率曲线的影响。灌木状神经细胞的周围平均膜电 位短时间内可视为不变,故这样影响可近似为直流电流的偏置调制作用。直流偏置大 小取为 0.1 nA, 0 nA, 一0.1 nA, 分别对应兴奋调制,无调制,抑制调制三种情形。



图 2-7 灌木状细胞敏感频率区域的中心频率随外界偏置直流的依赖关系。

的敏感频率区域向高频方向有较小幅度的移动。灌木状细胞敏感频率区域的 中心频率随外界调制电流的这种依赖关系可见图 2-7。

2.3.2 选频特性与频率信息编码

从前面的研究中我们发现在有或无外界平均膜电位影响下(直流调制) 灌木 状神经细胞都具有出对 40-80 Hz 的刺激信号比较敏感的特性。尽管灌木状细胞 表现除了频率选择性,但是,其敏感的频率区域与人类或哺乳动物听觉系统正 常的敏感范围(1000-3000 Hz)相差甚远。如前所述,前腹侧耳蜗核具有频率拓扑 结构特点,核团内的灌木状细胞所接受的听觉神经纤维的特征频率各不一样, 假设声学信息中的频率信息需要在前腹侧耳蜗核上有所表征,则要求每个灌木 状细胞选择的信号频率范围应该有所区别。

接下来我们试图考察前腹侧耳蜗核核团中众多灌木状神经元的频率选择特性。神经细胞的细胞膜上的离子通道类型(或基因表达)在同一核团间应该是相同的,区别可能就在于每种离子通道密度(或分布)在个体间会有差异。 特别地, 钾离子通道在细胞膜上的表达非常关键,它往往决定该神经细胞的电生理反应 特点的特异性^[58-62]。离子通道密度(一定膜面积上的离子通道数目)用离子通道的 最大电导值来量化。



图 2-8 低阈值钾离子(g_{LT})通道密度对灌木状细胞输入阈值一频率曲线的影响。低 阈值钾离子通道的最大电导分别取为 200 nS, 400 nS, 600 nS 和 800 nS。其它的离子 通道密度保持典型值大小不变。



图 2-9 瞬态钾离子(g_A)(a)和高阈值钾离子(g_{HT})(b)通道密度对灌木状细胞输入阈 值一频率曲线的影响。两种钾离子通道的最大电导取值见图中说明。

低阈值钾离子通道密度对灌木状神经细胞的发放阈值有着明显的影响(见图 2-8)。随着这种钾离子通道密度的增加,同一频率点的输入阈值会明显增加,以 最小阈值点为例,输入阈值由最初的 172 pA 左右上升到 438 pA 左右。相对而言 其对应的敏感频率区间几乎没有变化。同时,高阈值钾离子和瞬态钾离子的通 道密度表达差异对灌木状细胞的输入阈值一频率曲线几乎没有影响(曲线重叠), 如图 2-9 所示,随着这两类钾离子通道密度的增大,输入阈值的变化几乎可以忽 略不计,同样以最小阈值点为例,阈值由原来的大约 172 pA 稍微上升为 177 pA。 而且,其敏感频率范围几乎没有任何变化。

上述结果显示: 低阈值钾离子通道密度对灌木状细胞的输入阈值影响较大, 而高阈值钾离子通道密度和瞬态钾离子通道密度对其的影响却不是很明显。共 同地, 三种钾离子通道密度对灌木状细胞的频率选择特性几乎没有影响。这些 结果表明, 前腹侧耳蜗核灌木状细胞的频率选择特性在群体间的表达几乎没有 差异, 因而灌木状细胞的这种频率选择特性是不太可能对声学信号的频率信息 进行编码。

2.3.3 选频特性的生物物理机制

尽管灌木状细胞表达出的这种频率选择特性可能不是用于听觉中枢系统耳 蜗核层次声学频率信息的表征或编码,但是,理解神经系统中频率敏感特性对 于了解神经信息处理和传递具有重要意义。已有研究表明,神经系统的频率选 择特性与系统本身的内禀振荡有着密切联系。这种联系是否在灌木状细胞中也 能成立呢?如果成立,则暗示着灌木状神经元中也存在着内禀振荡,且内禀振 荡的频率范围与其所表现出来的敏感频率区域应该吻合。

为了查实灌木状神经元中确实存在着某种内禀的振荡,一个直观的办法就是给 处于静息状态的神经细胞一个瞬态、阈下的直流刺激脉冲,观察其膜电压的动 态特性。可以看到:处于静息态的灌木状细胞在一个突然的阈下、短时脉冲的 刺激下,膜电位首先蹿升至一最大值(没有到达激活电压V_{th}),接着迅速回落, 达到某一最小值(比静息电位要低,超极化),然后缓慢回升至静息膜电位并稳定 下来(如图 2-10 所示)。虽然灌木状神经元的膜电位没有出现多周期的振荡,但 是,其膜电位确实存在着一个先上升后下降再回升的振荡变化过程,特别是出 现了超极化的过程,这与在线性系统中观测到的电容放电直接降至稳定值的现 象是不一样的。在这里没有出现明显的多周期振荡可能是由于衰减指数太大,



图 2-10 灌木状细胞在短时阈下直流脉冲(2 ms, 100 pA)刺激下膜电位随时间变化的 特点。图中矩形方波是直流脉冲示意图。

导致膜电位还来不及振荡多个周期就衰减到静息状态了。

除了观测灌木状细胞的阈下振荡行为,还可以通脱观察其发放行为推测其 内禀的频率特性。为了不带入外界的频率因素,我们让灌木状细胞处于一个高 斯白噪声的环境下。白噪声是这样定义的:它的功率谱在全频率范围内是常数, 也就是它的功率谱是一条平行与频率轴的直线,由此可见系统的总功率趋向于 无穷大,某些噪声的功率谱密度可能随频率变化不明显,因此严格的白噪声在 现实生活中是不存在的,但为了使研究问题的到简化,我们把功率谱密度在一 定范围内随频率变化不明显的噪声称做白噪声。方差为1的高斯白噪声*ξ(t)*具有 如下性质:

$$\langle \xi(t) \rangle = 0, \quad \langle \xi(t_1)\xi(t_2) \rangle = \delta(t_1 - t_2) \tag{2-2}$$

现在假设灌木状细胞接受一个高斯白噪声电流,可以表示如下:

$$I_{gm}(t) = g\xi(t) \tag{2-3}$$

其中,g是常数,则 $\langle g\xi(t_1)g\xi(t_2)\rangle = g^2\delta(t_1-t_2)$,令 $g^2 = 2D$,则D可视为白噪 声的强度。



图 2-11 高斯白噪声背景下灌木状细胞膜电位发放行为的频谱特性。取样时间宽度为 1000 ms,噪声强度为 150 pA2·s。

强度足够大的高斯白噪声可以让灌木状神经细胞膜电位出现间歇、零星的发放 行为(见图 2-11 内插图), 粗略估计发放间隔大约在 15-25 ms 间,其发放频率则 与 40-80 Hz 的频率选择区域吻合得较好。理论上,高斯白噪声平均地含有任何 频率成分,因此,发放频率可以看作是其内禀特性的一个粗略的反映,进而间 接表明灌木状细胞内禀振荡频率区域为 40-80 Hz。图 2-11 是对灌木状细胞在高 斯白噪声下的时域发放行为通过快速傅立叶变换进行频谱分析后的频域特性描 绘。从中可以看到,功率谱密度曲线的峰值所对应的频段直观地反应出神经细 胞的发放频率(阈上刺激)或阈下振荡频率(阈下刺激)。当然,强度不同的高斯白 噪声背景也会对神经系统膜电位的频谱特性有所影响,如图 2-12 所示,功率谱 密度的峰值位置随着噪声强度的增加有向高频缓慢移动的趋势。实际上,一个 神经系统内禀活动的频率区域应该是其所固有的,应该是在没有噪声的情形下 的特性。为了逼近无噪声情形,我们列出了灌木状细胞在一系列噪声强度下的 功率谱密度峰值,如图 2-13 所示。可以看到,随着白噪声强度的降低,其功率 谱峰值位置所对应的频率也随之逐渐降低,在噪声强度趋近零的极限情况下, 功率谱峰值所对应的频率落在约为 40-80 Hz 的频率区间内。这个频率区间与我 们之前发现的灌木状细胞的敏感频率范围大体上也是一致的,因此证明了我们 解释的合理性。



图 2-12 灌木状细胞在不同强度的高斯白噪声背景下膜电位的功率谱密度分布。图中只给出了 0-500 Hz 频谱范围内的功率谱密度分布。噪声强度分别为 125 pA2·s, 150 pA2·s, 250 pA2·s, 1000 pA2·s。



图 2-13 灌木状细胞输出功率谱密度峰值位置与外加高斯白噪声强度的关系。

2.4 本章小节与讨论

2.4.1 主要结论

本章主要是用数值模拟的方法研究了低频声源定位神经通路上的灌木状神 经细胞中的频率选择特性问题与频率信息处理和表征的问题。考察了单个灌木 状细胞中的频率选择特性,研究了其频率选择行为的生物物理机理,探讨了这 种频率选择特性在灌木状细胞个体中的差异以及编码频率信息的可能性。具体 来说,有以下三个方面的主要结论:

(1) 前腹侧耳蜗核上的灌木状细胞具有频率选择的特性,这些神经细胞对频 率位于 40-80 Hz 范围内的声学信号比较敏感;

(2) 灌木状细胞的频率选择行为来源其内禀振荡特性:

(3) 灌木状细胞的敏感频率范围在其个体中的表征没有差异,表明这种频率 选择特性可能不是用于耳蜗核层次的频率信息编码行为;

本章的研究工作为我们更好地了解听觉系统的频率信息处理特性提供了有 力参考,为探索声音的频率信息在耳蜗核层次神经元中的编码和表征提供了一 些重要的线索,这些工作的开展将会有利于我们正确理解听觉系统频率信息处 理。

2.4.2 分析和讨论

事实上,并不是只有在听觉系统声源定位通路上灌木状细胞中才会出现频 率选择特性和内禀振荡。试验和数值研究表明,一些中枢神经系统,比如皮层 中的神经元就具有内禀振荡行为^[63, 64],这些内禀的特性往往影响着神经细胞的 反应特点,在神经信息处理中发挥着重要作用。因此,研究神经系统中的内禀 特性是具有重要意义的。本章中用到的两种考察内禀特性存在与否的数值方法 可以作为以后类似研究工作的借鉴。

目前已有关于 Hindmarsh-Rose (HR)神经系统内禀特性的理论上的解析分析 研究^[65],其实,我们发现,该文中所用到的理论方法和思想并不是仅仅局限于 简单的 HR 神经系统。实际上,它可以应用到更一般的非线性体系中(不一定非 神经体系不可),具体的研究思想和方法可以参见我们即将发表的文稿^[66]。此外, 我们还发现灌木状细胞的输入阈值不仅与刺激信号的频率有关,它还与细胞所 处的环境温度有密切关系,关于神经元系统发放特性中的温度效应可以参见附录 2。

近些年来关于 HH 神经系统中的噪声诱导的内禀特性也有一些数值研究^{[48-50,} ^{67,68]}。不过,这些研究大多是采用抽象的噪声(比如高斯白噪声)来模拟真实神经 系统中的噪声效应。事实上,神经系统中存在的噪声因素并不是简单的白噪声, 比如细胞膜上离子通道电导的热涨落噪声就属于乘性噪声。因此,采用贴近生 理学实际的膜噪声来研究神经系统的内禀特性就显得很有必要。

神经细胞膜上的生理噪声主要包括离子通道随机门控噪声(简称门控噪声) 和离子通道电导热涨落噪声(简称热噪声)^[69-73]。我们研究了 HH 神经系统中热噪 声和门控噪声诱导的内禀特性问题(两种噪声的具体介绍可以参见文献^[69-73])。当 然,热噪声和门控噪声的大小有所选细胞膜膜面积有直接关系,膜面积越大, 噪声就越小。极限情况下,膜面积足够大时,神经系统膜噪声就可以忽略不计^[69]。 不过,真实的神经细胞是具有一定尺寸的,噪声因素也就往往不可简单忽略。

首先考察膜面积为 200 µm²的 HH 神经系统中噪声效应,如图 2-14 所示。 2-14(a)和(c)分别描述的离子通道随机门控噪声和热噪声在 HH 膜静息电位涨落 中的体现。可以看到,热噪声对 HH 神经系统的影响较小,其膜电位只是在静息 电位附近做小幅度的抖动;随机门控噪声对 HH 神经系统的影响相对较大,以致 其膜电位能够出现零星的自发发放行为(没有外加刺激信号)。同时,我们也计算 了两种噪声情况下时域反应特性的功率谱密度分布,如图 2-14(b)和(d)。功率谱 密度分布图上的峰值所对应的频率则表明其内禀的频率特性。

通过前面的研究我们知道,神经系统的敏感频率还与加在系统上的噪声强 度有关。在这里,膜面积的大小确定两种噪声的强度。接下来研究了内禀的频 率与膜面积大小的依赖关系,如图 2-15 所示。随机门控噪声诱发的内禀频率要 稍微小于热噪声诱发的内禀频率,这是因为两者的噪声强度不一所导致的。随 着膜面积增大到足够大的情况,也就是膜噪声强度趋近无穷小时,两者所诱发 的频率应该会接近一致,反映着神经系统本身固有的频率特性。可以看到,HH 神经系统的内禀频率大约为 70 Hz 左右,这与我们在灌木状细胞中发现的 40-80 Hz 的敏感频率区域也是相差不大,由此我们猜测:神经系统的频率选择特性可 能是所有的类 HH 神经元体系所特有的性质,描述这些体系的类 HH 数理方程的 非线性动力学特性决定了它们频率选择的范围。



图 2-14 一定膜面积的 HH 神经系统的膜电位随时间变化的动态特点。(a)和(c)分别 描述的是离子通道随机门控噪声和热噪声对静息膜电位涨落的影响。(b)和(d)为对应 的频域特性。



图 2-15 功率谱密度峰值对应的频率与膜面积的依赖关系。图中分别表示的是门控 噪声和热噪声所诱发的内禀频率与膜面积的关系。

为了探索神经系统中的内禀频率特性在神经信息处理中的角色,我们将给神经系统一系列简单的正弦输入信号,这些正弦信号都具有相同的强度,信号频率则是从 10-150 Hz 逐渐变大。我们计算出该系统输出的信噪比与信号频率的 依赖关系(具体的信噪比计算方法可以参见文献^[65]),如图 2-16 所示。可以看到,随着信号频率的增加,信噪比先是逐渐提高,直到一最大值,然后信噪比逐渐 减小,这种信噪比一频率依赖关系在不同面积的 HH 系统中都是成立的。信噪比 达到最大值所对应的信号频率在大约 60-70 Hz 附近。这个频率区域与前面研究 的内禀频率特性是高度一致的,表明神经系统的内禀活动有助于提高系统处理 信息的能力。

同时,在对 HH 系统膜电位动态特性做频谱分析时我们发现一个有趣的现象。合适大小的膜面积可以使得功率谱密度曲线出现次级峰值,如图 2-17 所示,表明神经系统的内禀频率特性还存在着谐波成分。但是,如果只考虑热噪声因素时,功率谱密度分布图中不会出现次级峰。



图 2-16 一定膜面积的系统输出信噪比与信号频率的依赖关系。膜面积大小分别为 50, 100, 200 µm²。



图 2-17 几种膜面积的 HH 系统膜电位动态特性的功率谱密度分布。膜面积分别取 为(a)1,(b)20,(c)50,(d)200µm²。合适大小的膜面积中的功率谱密度分布图中会出 现次级峰值现象。



图 2-18 几种强度的高斯白噪声环境下 HH 系统膜电位动态特性的功率谱密度分布。 噪声强度分别取为(a)1 μ A²*s/cm², (b)10 μ A²*s/cm², (c)40 μ A²*s/cm², (d)160 μ A²*s/cm²。一定噪声强度下的功率谱密度分布图中也会出现次级峰值现象。

一种直觉的解释就是内禀振荡的谐波成分来自于离子通道随机门控的独特 动力学特性。实际上,随后的研究表明这种解释并不是完全正确的。为了前面 的研究做对比分析,现在我们让 HH 神经系统处于一个高斯白噪声的环境中(不 考虑系统内在的门控噪声和热噪声)。我们发现,在适合大小的白噪声强度下其 功率谱密度分布图中仍然会出现次级峰值的现象,如图 2-18 所示。因此,我们 认为,内禀特性中的谐波成分出现主要是由噪声强度决定的。当考虑一定膜面 积的热噪声因素时,不会出现谐波成分则是由于 HH 神经系统中热噪声的强度过 小的缘故。

2.4.3 后续研究方向

本章主要是考察听觉系统声源定位通路上耳蜗核层次 VCN 中的灌木状神经 细胞频率选择特性问题。我们的研究表明灌木状细胞中的频率选择特性可能不 宜用于耳蜗核层次的频率编码行为。尽管如此,仍然还有很多方面值得我们去 探索。

耳蜗核层次的细胞类型多种多样,且它们分别形成独立的听觉上行通路, 这些神经通路构成了听觉系统脑干(从耳蜗核到下丘间)的主要部分。如前所述, 耳蜗核并不是只有灌木状一种细胞类型,实际上,耳蜗核具有丰富多彩的细胞 类型和发放反应特点,不同的神经细胞还形成风格迥异的平行上行通路,分别 负责处理声学信息的不同侧面。因此,对耳蜗核其它子核团中神经细胞的频率 特性的研究为我们全面理解声学频率信息在耳蜗核层次上的表征和编码具有重 要意义。

同时,听觉中枢系统是由多级核团组成,声音的各种特性沿着听觉上行通路得到串行逐渐处理。因此,我们的研究对象不能仅仅局限于耳蜗核层次。生理学和解剖学研究发现,频率拓扑的分布特性在很多的听觉中枢系统中都有所体现^[74,75],比如上橄榄复核(SOC),下丘(IC),或者内侧膝状体(MGB),甚至听觉皮层(AC)都有频率拓扑分布的报道。了解声音的频率信息在这些听觉功能结构中的处理特点和表征方式对于我们全面理解频率信息在听觉系统中的编码机制具有重要的意义。

第3章 低频声源方位信息编码探索

除了声音的模式信息(声音的基本物理属性)之外,听觉系统还必须处理声音 所携带的方位信息,对声音来源进行定位,在此基础上才能形成对声音的相干 知觉。绝大部分动物的听觉外围系统并不具备处理声源方位信息的能力。声源 定位的信息处理是发生在听觉中枢系统的,其基础是双耳听觉。声源位置决定 了它与两耳的距离,距离及声音传播途中屏障条件的差异造成声音到达两耳时 具有时间差(低频声音信号)和强度差(高频声音信号),上述差别是听觉中枢系统 声源定位信息处理时的依据^[4,5]。本文主要关注的是低频声源定位信息处理。较 早的 Jeffress 模型^[21]能较好地解释部分鸟类动物对低频声音定位的一些现象,却 无法理解近年来针对哺乳类动物的一些最新试验结果^[26, 27]。因此,探索哺乳动 物低频声源定位的新机理就成为目前国内外众多科研小组的研究热点。

本章首先介绍低频声源定位编码的 Jeffress 理论模型和研究现状以及面临的 问题,接着分析本章研究工作的思路和切入点。研究工作主要从发放率编码(rate coding)和适时性编码(timing coding)两个大的方面展开:发放率编码方面拟结合 已有的 Jeffress 理论框架和耦合因素、抑制联结等新要素,探索低频声源定位的 发放率编码的可能性;适时性编码方面则研究灌木状神经网络的同步发放现象, 探讨首次发放潜伏期成为声源定位新机理的可能性。本章的最后一节将总结本 次研究的主要结论,并对后续研究方向和思路进行分析和讨论。

3.1 背景介绍

3.1.1 Jeffress 模型

人们对声源定位编码机理的探索可追朔到一个世纪前。1907 年, Lord Rayleigh^[5]即在初步试验的基础上指出,听觉系统可能利用来自同一声源的声音 到达两耳的时间差或相位差(主要针对低频声音)和强度差(主要针对高频声音)等 线索来判别声源的方位,但具体的神经编码机理不明。四十年后 Jeffress^[21]提出 一种针对低频声源定位机理的带有推测性的理论模型。这个模型简易而高雅, 在随后的近六十多年里(截至目前),成为指导人们研究低频声源定位的主要理论



图 3-1 低频声源信息定位的 Jeffress 理论模型示意图。(a) 声源信息在低频定位通路 中的流向,每一级通路的神经元都能精确锁相前一级神经元的发放反应; (b)长度不 等的轴突延迟,使得内侧上橄榄核(MSO)上的同时性检测阵列神经元(CD)接受的两 侧突触输入具有内部延时差; (c)CD 阵列神经元的发放率示意图,当某个神经元的 内部延时差与外部传播时间差相抵消时,其发放率达到最大值; (d)对于一个给定的 外部传播时间差,CD 阵列上的每个神经元的发放率的空间分布图。

依据。Jeffress 模型的理论框架如图 3-1 所示,其要点可归纳为: (1) 听觉神经能 很好地锁相于单频声音信号; (2) 长度不等的神经轴突起到时间延迟线(delay line) 的作用,使得来自两耳的信息存在内在的时间延迟; (3) 存在接收来自两耳信息


图 3-2 哺乳动物的低频定位通路中的抑制通路联结。MSO上的同时性检测阵列(CD) 神经元除了接受来自两侧的兴奋性突触外,还同时接受经同侧中间核团(MNTB、LNTB)转接的分别两侧的抑制突触成分。

的同时性检测(coincidence detector, CD)神经元阵列,以比较两耳接收到的外部声音的时间差,当内外时间差刚好抵消时,来自两耳的声信号刚好同时到达 CD 阵列上的某个神经元,使其响应活动最强;(4)听觉系统利用 CD 阵列上神经元的发放率的空间分布反映声源方位,该发放率(firing rate)对 ITD 的曲线上的峰位对应声源的方位。Jeffress 编码机理的本质是发放率编码,中心思想是认为当某个神经元从左右两侧接受到的兴奋突触传递刚好同时到达时,使其发放率达到最大。要点(4)是 Jeffress 理论的关键。

3.1.2 研究现状介绍

自从 Jeffress 于 1948 年在一次学术讨论大会上首次提出这种带有推测性的 理论模型后,随后的绝大多数的关于低频声源定位的研究都是基于这种理论框 架。人们做了大量的实验以检验 Jeffress 理论的适用性,特别是上世纪 80 年代 末以来, Carr^[23, 24]、Konishi^[25]、Kuwada^[76, 77]和 Yin^[78-81]等科研组的杰出工作, 为 Jeffress 理论提供了有力的支持:针对一些鸟类的实验发现, Jeffress 理论中 的上述要点(1)到(4)在许多鸟类的听觉神经中都有生理学基础,特别是鸟类脑干部位的层状核(nucleus laminaris, NL)就起到了同时性检测的作用^[82],且层状核上神经元发放率一时间差曲线(R-ITD)曲线也能用 Jeffress 编码机理来理解。对哺乳动物,Jeffress 理论的前两个要点也成立,且其脑干部位的内侧上橄榄核也可能充当 CD 的作用^[83],但是该模型的编码机理还是遇到了两个重要的挑战。

首先,与传统的 Jeffress 理论框架不同的是,Brand 等发现长爪沙鼠的低频 声源定位通路有着显著的抑制通路联结^[27]。位于内侧上橄榄核上的同时性检测 阵列神经元除了接受来自两侧的兴奋性突触外,还接受来自经同侧斜方体内侧 核(MNTB)和斜方体外侧核(LNTB)传递过来的精确的抑制突触联结,因此,相对 完整的哺乳动物的低频定位通路应该是如图 3-2 所示。现有的 Jeffress 理论则只 是简单地假设 MSO 核团只接受两侧的兴奋突触传递,这与真实情况有明显差距。 如何理解抑制通路联结在哺乳动物低频声源方位信息处理中的作用值得人们的 关注。

其次,生理学上,人或动物的两耳间距直接决定了它们所能体验到的双耳 时间差(ITD)是有一定范围的。假设声学环境中的声源在人或动物的某一方向的 远处,近似认为该声源到达两耳的声波传播的方向是平行的(平行波),如图 3-3 所示。为方便计算,我们把脑球体近似看成是一个半径大小为α球面,当声波与 垂直于双耳连线的平面间夹角为θ时,则声源到达两耳的过程中路程差为:

$$\Delta s = a\sin\theta + a\theta \qquad (0 \le |\theta| \le \frac{\pi}{2}) \tag{3-1}$$

由此则可以计算出声源到达双耳的时间差 ITD 为:

$$\Delta t = \frac{a}{c}(\sin\theta + \theta) \tag{3-2}$$

c为声波的速度。当夹角 θ 较小时, $\theta \cong \sin \theta$ 。双耳时间差可进一步近似为:

$$\Delta t = \frac{2a}{c}\sin\theta \tag{3-3}$$

从公式(2-2)和(2-3)可以看出,声源到达两耳的时间差与方位角θ有关。当 声源位于人或动物正前方时,双耳时间差最小为零;当声源位于人或动物正左 方或正右方时,此时方位角为^π/₂,双耳时间差达到最大值为:

$$\Delta t_{Max} = \frac{a}{c} (1 + \frac{\pi}{2}) \tag{3-4}$$



图 3-3 声源到达双耳的时间差的近似计算方案示意图。图中各参数及其意义见文中说明。



图 3-4 试验测得的长爪沙鼠的 MSO 核团上 CD 阵列神经元的发放率一时间差曲线。 矩形灰色部分表示长爪沙鼠听觉系统外部双耳时间差的生理学极限值(约为 120 μs), 实际上,发放率达到最大所需要的时间差约为 200 μs,完全超出了生理学极限允许的 双耳时间差。

由公式(2-4)并结合长爪沙鼠实际情况就可以估算出其可能体验到的双耳时 间差的生理学极限大约为 120 μs。但是 Grothe^[27]课题组实验发现,按照 Jeffress 理论预期的 R-IPD 曲线上发放率最大的 CD 神经元所需要的双耳时间差约为 200 µs, 大大超出了生理学极限许可的范围, 如图 3-4 所示。

3.1.3 本章研究的目的和内容安排

如前所述,已有的基于 Jeffress 理论的声源定位信息编码机制遇到了解剖学 和生理学上的挑战,新近发现的哺乳动物听觉系统中的抑制通路和双耳时间差 生理学极限范围使得 Jeffress 理论框架已经不能够解释其低频声源定位的信息处 理机制,从而使得人们不得不考虑 Jeffress 理论的适用性问题。探索新的声源定 位编码机制成为目前国外众多科研小组的活跃课题之一。

本章的研究工作正是介入这一前沿难点课题,针对 Jeffress 理论存在着上述问题,分别从发放率编码(rate coding)和适时性编码(timing coding)两个方面探讨了声源定位信息处理特点,以期为建立新的声源定位信息编码机理提供可能的线索。

3.2 研究思路和方法分析

3.2.1 研究思路

探索声源方位信息处理编码机制可以从两个大的方向入手。

一种研究思路是不完全否定现有的 Jeffress 模型的理论框架一哺乳动物低频 声源定位仍是基于发放率编码。解决目前矛盾的办法就是试图去找到除 Jeffress 模型四个要点之外的新现象(或新要点),使之能够解释最近的实验现象。比如, 可以从 MSO 核团上 CD 神经元细胞膜上离子通道密度的表达或者 CD 神经元间 的耦合因素出发,考察其对发放率一时间差曲线的影响。另外,Brand 等发现来 自 MNTB 和 LNTB 的适时抑制能影响 R-ITD 曲线^[27],他们认为抑制性联结的整 合所需时间是产生 ITD 的主要因素。精确的抑制突触联结可能为发放率编码机 理带来新的曙光。

另一种研究思路则是完全否定现有的 Jeffress 模型的理论要点一哺乳动物声 源定位不是基于发放率编码。近年来对适时性编码机制的研究成为关注的热点, 而听觉系统神经元(比如 bushy cell, MSO, 甚至 MNTB, LNTB 等核团上的神经元) 所共同具有的一个很显著的特点就是他们的输出能够很好地保持甚至加强输入 信号的精确的时间信息^[84, 85]。因此,适时性编码是声源定位编码新机理的首选。 另外,神经元网络系统中的集体的时空发放模式(pattern coding)也可能用于信息 编码,可能会是一新方向,目前还极少有报道。

3.2.2 研究方法和内容安排

内侧上橄榄核(MSO)是听觉系统低频声源定位通路中司职同时性检测(CD) 角色的重要核团。这个核团中的神经细胞的电生理特性已经引起了广泛的关注 ^[86-91]。但是,由于 MSO 核团上的神经元位于听觉中枢通路的更高层次,且细胞 形态十分纤细和难以分辨,使得研究这部分核团特性的电生理学试验不能进行 得足够深入,目前尚无定量化的数理模型来详细刻画和全面描述 MSO 核团上神 经元的电生理学特性。不过,已有研究表明,该核团的神经元的发放反应特点 与耳蜗核(VCN)上的灌木状细胞十分类型,其膜上离子通道表征和动力学特性也 和灌木状细胞相差无几。因此,人们大多借鉴 VCN 上灌木状细胞的模型来模拟 MSO 核团上同时性检测神经元的特点^[92-97]。本章的研究中我们也借用灌木状细 胞模型来近似模拟同时性检测 CD 神经元的特性。具体的模型介绍可参见附录1。

基于发放率编码的 Jeffress 理论的一个潜在的假设就是从 VCN 上的灌木状 细胞到 MSO 核团上同时性检测神经元(CD)的单侧突触强度不足以引起 CD 神经 元产生发放行为,当两侧突触同时到达时,CD 神经元的发放率达到最大。因此, 在选择听觉上行通路上的突触强度就需要有所考虑。所选的突触强度必须满足 单个突触不会引起 CD 神经元发放,而两侧同时到达的突触强度可以使得其出现 全周期的发放。

本章研究工作就是从上述的发放率编码和适时性编码两个方面分别展开 的。本章的第一部分针对发放率编码可能性考察同时性检测阵列神经元间的耦 合因素(包括耦合类型、强度以及耦合时间常数)对 R-ITD 的影响;考察离子通道 密度对 R-ITD 影响;同时,我们对定位通路中的抑制联结对发放率编码特性影 响方面进行探讨。本章的第二部分则是从适时性编码方面进行一些探索和讨论。 适时性编码的一个前提就是神经系统对外界刺激(往往含有不确定因素或噪声) 的反应必须是可靠而精确的,这需要神经细胞能够具有一定的抗噪性。首先我 们讨论 CD 神经元的离子通道密度在抗噪性和提高神经系统信噪比方面的特性 进行研究;接着,适时性编码的两种特例情形,即灌木状神经网络的同步发放 现象和 CD 神经元的首次发放潜伏期,分别进行初步的探索和讨论。

3.3 研究结果

3.3.1 发放率编码探讨

3.3.1.1 耦合对 R-ITD 的影响

在真实的神经体系中神经元的存在往往不是孤立的,绝大多数情况下它总 是与周围许许多多的神经元有着千丝万缕的联系,它们形成局部的神经网络, 网络中的每个神经细胞都通过突触传递与其它神经细胞发生着联系或者通讯^{[98, ^{99]}。Jeffress 理论模型中,内侧上橄榄核(MSO)上的神经元是司职同时性检测任务 的,它们能检测出到达两耳的时间差。这些神经细胞在空间的分布被简单认为 是排成一列的,且彼此间相对独立(没有突触联系)。生理学上更实际的情形应该 是 CD 神经元并不是简单、独立地排成纵列来完成声源方位信息处理任务。这些 神经元彼此间应该有着或多或少的突触联系,至少最近邻的神经元之间极有可 能存在着突触耦合。}

Jeffress 理论模型忽视了同时性检测阵列神经元间可能存在着耦合因素。不 仅如此,目前绝大多数的研究(包括试验和数值模拟)都没有考虑到耦合因素可能 会给基于发放率编码的 Jeffress 理论带来何种影响。阵列神经元间可能存在的突 触耦合可能是兴奋性或是抑制性的。耦合的模式也可能或近或远,耦合强度则 或强或弱,由于目前还缺少这方面的生理学数据,我们本次的数值模拟研究也 将分别考察最近邻耦合形式下耦合强度、耦合类型和耦合时间常数等对 R-ITD 曲线的影响。

(1) 耦合强度和耦合类型对 R-ITD 的影响

兴奋性耦合能够提升 CD 神经元的发放率,抑制性耦合则降低其发放率,且 发放率提升或降低的程度与耦合强度相关,耦合强度越大,其影响的程度也越 高(图 3-5)。为了直观地看到耦合强度和类型对 R-ITD 曲线的影响,我们对 CD 神经元的发放率进行归一化地处理,归一化后的 R-ITD 曲线如图 3-6 所示。可 以看到,不同耦合强度和耦合类型(兴奋或抑制)所对应的 R-ITD 曲线几乎重叠, 表明耦合的类型和强度差异都不能影响到 CD 神经元 R-ITD 曲线的陡峭程度。



图 3-5 耦合强度和耦合类型对 CD 神经元的 R-ITD 曲线的影响。图中分别给出的是 没有耦合、兴奋性耦合(耦合强度分别为 7.4 nS, 14.8 nS, 22.2 nS)和抑制性耦合(耦 合强度分别为 7.4 nS, 14.8 nS)情形。



图 3-6 发放率归一化后的 CD 神经元的 R-ITD 曲线。图中分别表示的是没有耦合、 兴奋性耦合和抑制性耦合(耦合强度均为 7.4 nS)情形。其它参数选择与图 3-5 中保 持一致。

(2) 耦合时间常数对 R-ITD 的影响

CD 神经元之间地突触耦合除了有耦合类型和耦合强度的差异外,其耦合的 时间常数也可能有所差异。图 3-7 描述的是不同的突触耦合时间常数(0.4 ms, 0.8 ms, 2.0 ms)下归一化后的发放率一时间差曲线。从图中可以看出,快速的耦合(时 间常数较小)能够提高 CD 神经元的 R-ITD 曲线的陡峭程度,也就是提高了发放 率对 ITD 的敏感性,从而有利于声源定位的精确性。该研究表明,快速的突触 动力学行为对于 MSO 核团上司职同时性检测的 CD 神经元尤其重要。



图 3-7 耦合时间常数 τ 对 CD 神经元 R-ITD 曲线的影响。图中显示的是发放率归一 化后的情形。图中给出的是固定兴奋性突触耦合(耦合强度为 7.4 nS)耦合时间常数 分别为 0.4 ms, 0.8 ms, 2.0 ms 情形。其它参数选择与图 3-5、图 3-6 中保持一致。

3.3.1.2 离子通道密度对 R-ITD 的影响

离子通道动力学特性是神经细胞兴奋(或发放)的基础。不同的神经元类型可 能有着截然不同的离子通道基因表达形式,进而形成风格迥异的门控动力学特 性,使其具有多式多样的发放特点。其中,钾离子通道的表达是调制神经细胞 发放特性的关键因素^[57-62]。特别地,在听觉系统的低频声源定位神经通路中,低 阈值钾离子通道的表达减小了神经细胞的膜时间常数,使其具有良好的锁相发 放特性。



图 3-8 钾离子通道密度对 CD 神经元的 R-ITD 曲线的影响。图中给出的是没有突触 耦合情况下低阈值钾离子通道密度分别为 150 nS, 200 nS, 250 nS 的情形。

接下来的研究我们试图考察钾离子通道密度在 MSO 核团上的 CD 神经元中 的表达对其 R-ITD 曲线的影响。鉴于低阈值钾离子通道特殊的动力学特性,本 次研究主要考察的是低阈值钾离子通道密度对 R-ITD 曲线的影响。研究表明, 低阈值钾离子通道密度的增大降低了 CD 神经元的发放率(图 3-8),但是同时却 提高了发放率一时间差曲线的陡峭程度,如图 3-9 所示。这些研究表明低阈值钾 离子通道的表达可以提高发放率对 ITD 的敏感性,因此有利于声源定位编码的 精确性。

3.3.1.3 抑制因素与同时性检测神经元的发放

试验表明,哺乳动物听觉系统低频声源定位神经通路存在着精确的抑制通路,这些抑制联结是听觉系统神经通路中产生微秒数量级双耳时间差的关键因素^[27, 29]。在以前大多数的声源定位信息处理的研究中,抑制通路一直被人们所忽视了^[30, 31]。近些年来,由于 McAlpine 和 Grothe 等课题组在哺乳动物的听觉系统发现了明显的抑制突触通路,使得抑制因素成为现在广泛的关注焦点^[33]。



图 3-9 发放率归一化后的 CD 神经元的的 R-ITD 曲线。参数选择与图 3-8 中一致。

本次研究我们也尝试考虑了抑制成分对同时性检测阵列神经元(CD)的发放 行为的影响。为了简单、直观地观察抑制因素的影响,在这里我们假设 CD 神经 元只接受抑制成分的信号输入,抑制信号为阶跃抑制电流脉冲。首先让神经系 统的膜电位处于静息状态,抑制脉冲在第 10 ms 加在 CD 神经元上。在抑制脉冲 持续期间,神经元的膜电位也随之下降,出现超极化现象,这与传统印象中的 抑制成分影响是一致的。但是,在撤去抑制脉冲的瞬间,膜电位迅速反弹上升, 越过静息电位,并继续上升至一定高度,随后膜电位衰减至静息水平,如图 3-10 所示,神经元中出现的这种现象一般称之为"抑制后反弹效应" (post-inhibition rebound)^[100,101]。当抑制阶跃脉冲的强度足够大时,反弹效应可以使得 CD 神经 元出现发放行为(见图 3-10 中实线)。

同时,我们发现,抑制后反弹效应是否能够出现发放行为不但与抑制的强度有关,它还与阶跃脉电流冲持续的时间宽度有关。在图 3-10 中,我们所取的抑制强度是恒定的,随着脉冲持续时间的增加,反弹效应的膜电位的峰值也逐渐升高,当持续时间达到 20 ms 时,反弹效应变得足够强健以致 CD 神经元出现了发放行为。

41



图 3-10 抑制阶跃脉冲电流在 CD 神经元中的"抑制后反弹效应"(post-inhibition rebound)。当抑制强度和脉冲持续时间取值合适时 CD 神经元可能出现发放行为。



图 3-11 CD 神经元中的抑制反弹效应出现发放行为所需要的最小抑制强度与抑制持续时间的依赖关系。

图 3-11 系统地描述抑制脉冲在 CD 神经元中的反弹效应出现发放行为所需 要的脉冲强度与脉冲持续时间宽度的依赖关系。可以看到,随着脉冲持续时间 宽度的增加,反弹效应出现发放行为所需要的脉冲强度也减小,然后逐渐增大 至一稳定值。抑制持续时间约为 50 ms 时,反弹效应是最强的。短时持续抑制的 反弹效应要出现发放则需要足够大的抑制强度。

以上研究表明,抑制联结能够引起 CD 神经元出现发放行为,其本质原因是因为抑制成分的突然撤离导致神经元的膜电位出现了抑制后反弹效应。这种抑制后反弹效应能否引起发放行为则与抑制强度和抑制的持续时间有关。

3.3.2 适时性编码探讨

传统的发放率编码(rate coding)的实质是认为神经细胞在一段时间内发放脉 冲的个数(也称发放率)的多少与刺激信号相对应^[102, 103],从而编码神经信息。这 种编码方式简单易懂,但是同时编码效率也并不十分理想,因为发放率编码仅 仅认为神经系统一段时间内的脉冲发放数目携带着神经信息,它忽略了脉冲序 列上具体的每个脉冲的相对的时间信息。试想一下,两列具有相同发放数目的 脉冲序列,它们可能拥有完全不一的单个脉冲发放时间信息分布。发放率编码 的另外一个致命弱点就是,有些神经系统,比如皮层神经细胞,它们在数毫秒 的时间内往往只有为数不多的几个发放脉冲,也就大大限制了发放率编码的信 息编码的能力。此外,有些神经系统需要只极短的时间就对外界刺激做出反应, 因此不可能允许神经系统"悠闲地"统计脉冲发放的个数。所有的这些使得人 们越来越留意到发放率编码的局限性,并尝试找到新的编码机制。适时性编码 (timing coding)是目前广为关注的一种编码机制^[104]。适时性编码指的是神经脉冲 发放的精确的时间信息作为神经信息编码的载体,相比发放率,适时性携带的 神经信息毫无疑问会更多^[103]。

听觉系统声源方位信息处理具有良好的精度^[34-36],它能够对双耳时间差只有 10-20 μs 数量级的信息做出区别,并且在 0.1 s 内就能判断出声源的方向^[17-19], 精确的脉冲发放时间信息对于听觉系统而言就显得尤为重要。听觉系统的低频 声源定位通路上的神经元能良好地锁相前一级输入信号的时间信息,使得声音 到达两耳的时间信息得到最大程度的保真。在这条听觉上行通路中,听觉神经 纤维首先锁相于外界声学信号(最大锁相频率可达 4-5 KHz)的时间信息,这些时 间信息随后在 VCN 的灌木状细胞中得到保持甚至加强^[105, 106]。这些精确的时间 信息最后到达内侧上橄榄核(MSO)的同时性检测神经元(CD), CD 阵列上的神经 元对双耳时间差比较敏感,从而检测出时间信息并由此"计算"出声音的方位 信息^[107]。

由以上分析可知,听觉系统低频声源定位神经通路是极有可能利用其神经 元脉冲发放的适时性来编码声源方位信息。接下来的研究我们主要针对适时性 编码声源方位信息的可能性进行具体的分析和探讨。

3.3.2.1 适时性编码的前提

适时性编码既然是利用神经系统脉冲发放的时间信息来编码神经信息的, 那么则需要神经脉冲的发放具有高度的可靠性和精确性。我们知道,神经系统 中往往存在各种各样的固有的噪声来源,要在一个充满噪声的环境中对外界刺 激(往往也可能含有不确定因素或噪声)做出可靠而精确的反应,这需要神经细胞 能够具有一定的抗噪声能力。到目前为止,对多种神经系统、皮层系统以及神 经系统的不同部分的许多研究都发现了脉冲发放的可靠性和精确性的试验证明 [^{108, 109]}。关于听觉神经系统中脉冲发放反应的可靠性和精确性问题,至今未见到 相关报道。

钾离子通道密度是控制神经细胞反应特性的重要因素之一,如前所述,低 阈值钾离子通道是听觉系统声源定位通路上神经元具有良好的锁相能力和保持 甚至加强声音的时间信息的关键。因此,在这里我们着重考察了低阈值钾离子 通道密度在内侧上橄榄核上的 CD 神经元中的表达是如何抑制噪声效应的。

(1) 系统固有噪声

神经系统本身是众多噪声因素的来源^[110]。神经细胞中最常见的噪声包括膜 上离子通道随机门控噪声以及离子电导的热涨落噪声^[69]。在这里为简单起见, 我们用一个高斯白噪声电流模拟神经系统中的这些噪声因素。现在假设 CD 神经 元接受一周期性阈上突触输入信号,则可以表示如下:

$$I_{ex}(t) = \sum_{i=1}^{n} \alpha(t - t_i) g_{sym}(V - V_{sym}) + g\xi(t)$$
(3-5)

其中,第一项为突触输入信号,第二项为高斯白噪声电流。 g_{yn} 表示突触强度的 峰值, V_{syn} 表示兴奋性突触平衡电位(取为 0 mV), g是常数, $\langle g\xi(t) \rangle = 0$, $\langle g\xi(t_1)g\xi(t_2) \rangle = g^2 \delta(t_1 - t_2)$, 令 $g^2 = 2D$,则D可视为白噪声的强度。



图 3-12 CD 神经元中的低阈值钾离子通道密度与神经系统固有噪声效应。(a)无噪声 电流的神经元系统接受周期性阈上突触(9 nS)输入情形;(b)在(a)的基础上加入一定 强度的噪声电流(噪声强度为 10 pA²*s)后的情形;(c)在(b)的基础上适当减小低阈值 钾离子通道密度(至 100 nS)后神经系统的输出情况。

当噪声电流强度为零时,阈上的周期性突触输入可以刺激 CD 神经元出现周期性的发放(如图 3-12(a)所示)。当外加一定强度噪声电流时, CD 神经元的周期性发放行为受到了破坏,出现了零星的"脉冲丢失"(missing spike)现象[参见图 3-12(b)]。在这种情况下,如果适当调整低阈值钾离子通道密度,则可能让神经系统的发放反应又会呈现出周期性,如图 3-12(c)所示。

(2) 突触噪声

当然,除了神经系统本身固有的噪声因素后,由于突触传递的随机性以及 神经细胞环境的不确定因素,神经系统接受的突触输入往往也是含有一定涨落 噪声的^[53]。现在假设 CD 神经元接受的周期性突触输入的强度具有高斯分布的涨 落特性,则可以表示如下:



图 3-13 CD 神经元中的低阈值钾离子通道密度与突触抖动(或涨落)噪声。(a)无突触 抖动的周期性阈上突触(9 nS)输入情形;(b) 突触抖动(方差为 4 nS)的周期性阈上突 触(9 nS)输入情形;(c)在(b)的基础上适当减小低阈值钾离子通道密度(至 100 nS)后神 经系统的输出情况。

$$I_{ex}(t) = \sum_{i=1}^{n} \alpha(t - t_i) g_{syn}(V - V_{syn})$$
(3-6)

突触强度 g " 满足

$$\langle g_{syn} \rangle = \overline{g_{syn}}, \quad \langle (g_{syn} - \overline{g_{syn}})^2 \rangle = D_{g_{syn}}$$
(3-7)

其中, $\overline{g_{sm}}$ 为突触强度的均值, $D_{g_{sm}}$ 为突触涨落的方差。

当突触电导峰值的涨落很小或者没有的时候,CD 神经元能出现全周期的发放行为,如图 3-13(a)所示。当突触电导峰值的涨落较大时,神经系统的发放也同样会出现脉冲丢失的现象[图 3-13(b)];与前面一样,减小低阈值钾离子通道密度能够抑制噪声成分,使得 CD 神经元恢复原有的周期性发放行为,如图 3-13(c)。



图 3-14 在外界输入信号的噪声一定的情况下, CD 神经元系统的输出信噪比与低阈 值钾离子离子通道密度的关系。神经系统的输入为一阈下正弦信号(50 Hz, 100 pA) 外加一定强度的高斯白噪声(强度为 50 pA²*s)。

以上研究表明, CD 神经元中低阈值钾离子通道密度的减小能够在一定程度 上抑制噪声效应。为了更直观地看到离子通道密度的调制在神经信息处理中的 作用,我们计算了神经系统的输出信噪比随通道密度的变化规律,如图 3-14 所 示。在输入信号和噪声保持不变的情况下,随着钾离子通道密度的减小, CD 神 经系统的输出信噪比也随之逐渐提高。由此,我们得出结论, CD 神经元中低阈 值钾离子通道密度的减小能够在一定程度上抑制神经系统中噪声效应,其本质 是提高了系统输出的信噪比,从而加强了神经系统的信息处理和传递能力。

3.3.2.2 灌木状神经元网络的同步现象

在以前的研究中我们提到,神经系统中的单个神经元往往不是孤立无援的, 它总是与周围许许多多的神经元有着某种联系,从而构成一个具有某种特定功 能的神经网络。具体来说,听觉系统声源定位神经通路上的神经元,比如 VCN 的灌木状细胞,也应该是组成一个局部的神经网络,这个网络中的所有神经元 都担当同一听觉信息处理任务(声源定位),因此,它们的脉冲发放行为可能会在 一定程度上实现同步,以便更好地完成同一任务^[111-113]。神经网络中所有神经元 的同步发放现象是适时性的一种特例,一些神经系统网络的同步现象在试验上 ^[114, 115]和数值模拟上^[116-119]都有了一些报道。在这里我们想探索下听觉神经元会 不会也有类型的同步发放特性。



图 3-15 耦合强度为 60 nS 时噪声分别为(a)50 pA²*s, (c)100 pA²*s, (e)200 pA²*s 情 形下听觉神经元的时空发放点阵图。(b)、(d)和(f)分别为对应情况下的神经元网络的 平均耦合电流强度。



图 3-16 耦合强度为 600 nS 时噪声分别为(a)50 pA²*s, (c)100 pA²*s, (e)200 pA²*s 情形下听觉神经元的时空发放点阵图。(b)、(d)和(f)分别为对应情况下的神经元网络的平均耦合电流强度。

我们考察了 100 个灌木状细胞通过全局耦合的方式组成的局部神经网络, 即网络中的每个神经元都与其它所有的神经元之间有着突触连接。为简单起见, 假设每个灌木状细胞没有接受神经通路上的突触信息传递且处于同样强度的噪 声电流影响中,灌木状细胞间具有兴奋性的突触耦合。从图 3-15 中可以看到, 当灌木状细胞间的耦合强度(取值为 60 nS)不是很大时,其组成的神经网络无论 是处于小噪声强度(a)、中等噪声强度(c)或者是强噪声(e)的环境中,都不会出现 同步发放行为,它们的发放杂乱无章,同时,神经网络中的平均耦合电流强度 较小且没有规律性[见图 3-15(b),(d)和(f]。

当我们增大灌木状神经元间耦合强度至 600 nS 时,灌木状神经元网络的发 放行为与前面相比则出现了明显的差异。当神经系统所处的噪声强度较弱时, 灌木状神经元网络的发放依然是杂乱无章的,其平均耦合电流强度也很小,且 呈现非周期性[见图 3-16(a)和(b)]。但是,当神经系统所处的噪声强度达到合适 的水平时,灌木状神经元网络出现了明显的同步发放行为,这时候神经系统的 平均耦合电流达到较高水平且同时呈现出良好的周期性[见图 3-16(c)和(d)]。不 过,当噪声强度进一步增大后,这种同步发放的行为逐渐消失,神经网络的发 放则陷于无序状态,伴随而来的强度大幅减小的平均耦合电流,如图 3-16(e)和 (f)所示。

以上研究表明,听觉系统低频声源定位通路上的灌木状细胞神经网络中也 会出现随机同步发放现象,且达到同步发放需要神经元间具有较强的耦合强度 和合适的噪声诱导。

3.3.2.3 首次发放潜伏期

首次发放潜伏期(first spike latency, FSL)编码是适时性编码的另一个特例 ^[120-122]。这种编码方式认为神经细胞第一个脉冲发放所需要的反应时间(即从刺激 开始时算起至第一个脉冲发放时刻为止)与刺激信号的参数密切相关,从而实现 对刺激信号信息编码的任务。首次发放潜伏期编码只需关注神经系统最初发放 的一个脉冲的时间信息,由于每个脉冲的发放从细胞新陈代谢的角度来说是需 要消耗能量的,因此首次发放潜伏期编码方式相比于其他编码方式的一个最大 优势就是能耗小,符合生物体系进化的特性^[123]。

研究阐明首次发放潜伏期在听觉系统、视觉系统和体觉系统等感官系统中



图 3-17 CD 神经元首次发放潜伏期(FSL)与双耳时间差的依赖关系。神经通路上从

VCN 灌木状细胞传递过来的单侧突触强度为 8.2 nS。

编码神经信息的可能性(见文献[124])。在听觉系统的一些结构中,特别是听觉皮层,神经系统对外界短时刺激信号的发放往往仅有为数不多的几个甚至只有一个脉冲^[125,126],这就使得首次发放潜伏期成为编码声学信息的最有可能的编码候选机制,至少在听觉皮层神经系统中这种神经信息编码方式相比其它编码机制具有更多的优势。

在听觉系统信息处理的研究中,已有一些关于首次发放潜伏期特性的研究 工作^[120-122,127-130],这些工作大都关注外界声学信息参数与听觉神经纤维中首次 发放潜伏期的关系^[120-122],也有一些关于如何从首次发放潜伏期中解码神经信息 的研究^[131,132]。到目前为止,还很少见到关于听觉系统低频声源定位通路中信息 处理的首次发放潜伏期编码的报道^[124,130]。在本节的研究中我们将大胆地假设声 源方位信息是以内侧上橄榄核上的 CD 神经元的首次发放潜伏期的形式进行编 码的,并小心地求证这个编码方式符合该听觉神经通路信息处理特点的证据, 试图探讨首次发放潜伏期编码声源方位信息的可能性。

如果听觉系统中内侧上橄榄核上 CD 神经元的首次发放潜伏期与其两侧突 触到达的时间差有某种映射关系,而这个时间差又与声源方位信息一一对应, 从而 CD 神经元的首次发放潜伏期就可以用来编码声音的方位信息了。基于这个 思路,我们需要找到 CD 神经元的首次发放潜伏期与双耳信息时间差之间的某种 映射关系。



图 3-18 几种突触强度下 CD 神经元首次发放潜伏期(FSL)与双耳时间差的依赖关系 图。神经通路上从 VCN 灌木状细胞传递过来的单侧突触强度分别取为 7.0 nS, 7.5 nS 和 8.0 nS。

图 3-17 显示的是 CD 神经元的首次发放潜伏期(FSL)与双耳信息时间差(ITD) 的依赖关系,可以看到,首次发放潜伏期随着时间差的增加呈现近乎线性的增 长趋势,特别是在小的双耳时间差(0-1 ms)区域内这种简单的线性依赖关系保持 得非常好。值得注意的是,CD 神经元的 FSL-ITD 曲线具有较宽的动态范围,这 个范围足以涵盖人或一般哺乳动物所能体验到的双耳时间差极限¹²⁷(我们人类所 能体验到的声音到达两耳的最大时间差也就仅仅约 700 μm)。

研究表明,神经系统的首次发放潜伏期与输入信号的特点有很大的关系^[123]。 在上面的研究中,所选的突触强度只需要满足单侧突触不能引起 CD 神经元发 放,而两侧突触同时到达时能引起脉冲发放这个条件。满足这个条件的突触强 度是具有一定范围的,为了消除突触强度选择的随意性的顾虑,我们接下来研 究了几种满足上述条件的突触强度下的 FSL-ITD 曲线,如图 3-18 所示。从图 中我们可以看到,尽管突触强度的选择会在一定程度上影响到首次发放潜伏期 的具体数值大小和 FSL-ITD 曲线的动态范围,但是,CD 神经元的首次发放潜伏 期与时间差线性的依赖关系基本保持不变,表明首次发放潜伏期在听觉系统编 码信息中具有一定的鲁棒性。

以上的研究我们发现了听觉系统低频声源定位通路上的 CD 神经元的首次 发放潜伏期与双耳时间差具有良好的线性依赖关系,并指出了首次发放潜伏期 有可能会成为编码声源方位信息的新线索。这个论断的提出为探索新的声源定 位机理提供了一个全新的、极具前景的线索。不过,要彻底否定已有的 Jeffress 声援定位的理论框架并建立一套崭新而完整的首次发放潜伏期编码机制,还需 要我们进一步充实和完善这个新编码机制的理论并得到尽可能多试验上的支撑 证据。

3.4 本章小节与讨论

3.4.1 主要结论

本章探索了听觉系统低频声源定位神经通路中声音方位信息处理特点和编码机理。研究工作主要从发放率编码和适时性编码两个方面分别展开。本章的第一部分针对声源定位的发放率编码的可能性考察了同时性检测阵列神经元间的耦合因素(包括耦合类型、强度以及耦合时间常数)对发放率一时间差(R-ITD)曲线调谐特性的影响;考察了离子通道密度对 R-ITD 曲线调谐特性的影响;同时,我们也对定位通路中的抑制联结对发放率编码特性影响方面进行了探讨。本章的第二部分则是从适时性编码侧面进行了一些探索和讨论。适时性编码成为可能的一个前提条件就是神经系统对外界刺激(往往含有不确定因素或噪声)的反应必须是可靠而精确的,这需要神经细胞能够具有一定的抗噪性。首先我们讨论离子通道密度在听觉神经元中的表达在抗噪性和提高信噪比方面的特性进行了探索;接着,适时性编码的两种特例情形,即神经网络同步发放现象和首次发放潜伏期编码,分别进行了初步的探索和讨论。具体的说,得到了以下一些结论:

(1) 发放率编码方面:

 兴奋性耦合提升 CD 神经元的发放率,抑制性耦合则降低其发放率,且 发放率提升或降低的程度与耦合的强度相关,但是,耦合的类型(兴奋或抑制)
和强度都不能影响到发放率对 ITD 的敏感性。同时,快速的耦合(时间常数较小)
则能够提高发放率对 ITD 的敏感性,有利于声源定位的精确性;

2) 低阈值钾离子通道密度的增大降低了 CD 神经元的发放率,但是却提高 了发放率对 ITD 的敏感性,有利于声源定位编码。

3) 抑制联结可以刺激神经元出现发放行为,是否出现发放与抑制的强度和

持续时间有关。

(2) 适时性编码方面

 1) 低阈值钾离子通道密度的减小能够在一定程度上抑制噪声效应,其本质 是提高了神经系统的输出信噪比;

 2) 灌木状神经元网络具有同步发放行为,随机同步的出现需要较强的耦合 强度和合适的噪声诱导。

3)发现了MSO核团上CD神经元的首次发放潜伏期与双耳时间差具有良好的线性依赖关系,指出了首次发放潜伏期有可能成为编码声源方位信息的新线索。

本次研究为探索新的声源定位机理提供了一些重要的线索,这些工作的开 展将会对我们正确理解听觉系统声源定位信息处理迈进坚实的一步,特别是首 次发放潜伏期可能编码声源方位信息的提出为以后的探索提供了一个全新的、 积极的线索。

3.4.2 讨论和后续研究方向

本章的研究为探索声源定位编码机理提供了一定的参考价值,并提出了一 个全新的编码候选机理,不过,我们仍然没有全面、完整地了解听觉系统声源 方位信息处理的特性,要完成这个及其复杂且工程浩大的重大课题还需要众多 方面的科研学者们的不懈努力。概括来讲,有以下几个方面的问题和方向值得 我们的关注。

(1)关于声源方位信息定位的发放率编码机制已经受到了诸多细致的研究 和探讨,尽管如此,人们还是无法解决发放率编码机理在哺乳动物中遭遇的挑 战。如何找到新的要点或要素使得听觉系统神经元的发放率一时间差曲线的动 态范围符合哺乳动物的真实生理学范围^[28, 29],是发放率编码机制能否成功解决 当前困境的关键所在。

(2) 听觉系统声源定位神经通路中的抑制突触联结因素自从被 Grothe 和 McAlpine 等在哺乳动物的生理学试验中找到证据后一直就成为人们广泛关注的 焦点。全面地理解听觉系统中的抑制通路在神经信息处理中所扮演的角色对我 们寻找新的声源定位机制意义重大。

(3) 神经系统固有的噪声因素会使得发放率一时间差曲线产生一定程度的 不确定度(或"抖动")。这种不确定度则会对基于发放率编码的声源定位精度产

53

生一定影响,且这种影响在发放率曲线峰值处较之在该曲线任何处都要大一些 [^{133,134]}。特别地,发放率曲线上升最陡的位置这种不确定度最小。从工程学角度 和自然进化规律来说,人或哺乳动物的听觉系统可能更倾向于选择最为精确的 编码机制来定位声源方位,即以发放率曲线上升最陡的位置(slope cue)对应声源 的方向信息。相比发放率峰值位置编码线索来说,R-ITD 曲线的斜率最大处编码 线索的另一个令人心动的好处就是听觉神经元在这种情况下的 R-ITD 曲线的动 态范围已经位于哺乳动物的生理学极限区域内,能较好地解决发放率编码目前 遭遇到的挑战。但是,听觉系统的更高级的中枢系统,比如下丘(IC)或者听觉皮 层(AC)神经系统如何准确地感知或解码(sense or decode)R-ITD 曲线的斜率最大 点又成了一大难题。此外,R-ITD 曲线上最陡处是如何与听觉系统双耳时间差一 一对应起来也是另外一个需要思考的问题。如能合理而优雅地解决上述两大问 题则可能为声源定位的发放率编码机理带来新的曙光。

(4) 适时性编码以其信息编码效率高而占有得天独厚的优势,近些年来越发 受到广泛的关注和探讨。适时性编码实质是利用神经脉冲发放的精确的时间信 息来编码神经信息,因此,不管适时性编码的具体形式如何(首次发放潜伏期、 同步或其它方式的时间信息),这种编码方式的一个共有的、也极为关键的前提 就是要求神经系统的脉冲发放具有高度的可靠性和精确性^[135,136]。在一个充斥着 多种噪声因素的神经系统中,听觉神经元如何做到这一点是一个非常有意思和 值得我们关注的话题。

(5) 首次发放潜伏期编码只需要考虑神经系统的第一个脉冲发放的时间信息,因而具有神经信息编码方式和解码方式简单并且能耗极小的优点,使其成为一个不错的神经信息编码候选机理^[123]。关于首次发放潜伏期编码声源方位信息的可能性我们进行了初步的研究和探讨,指出了其成为编码声源方位信息新线索的可能性。但是,这个全新的声源方位信息编码机理还需要得到进一步充实、完善和讨论,特别在这个新的编码体系下低频声源定位神经通路中各个功能单位(比如 VCN 灌木状细胞、抑制通路联结等)所扮演的角色还需要细致的分析和深入的探讨。此外,在一个充满随机因素和噪声的环境中神经体系如何减小其首次脉冲发放潜伏期的不确定度也十分关键^[132]。

第4章 总结与展望

4.1 研究工作总结

本次研究的主要目的是考察声音的频率信息和声源方位信息在听觉系统低 频定位通路中的表征与处理特性。研究工作主要围绕该神经通路中频率信息表 征和方位信息编码两个方面展开。频率信息处理方面我们研究了单个灌木状细 胞中的频率选择特性,探讨了这种频率选择特性在灌木状细胞个体中的差异以 及编码或表征频率信息的可能性; 声源方位信息处理方面我们以发放率编码和 适时性编码两个候选机制为基本出发点,研究了离子通道、耦合效应和抑制效 应对发放率一时间差曲线的影响,探讨了同步效应和首次发放潜伏期成为声源 定位新机理的可能性。

具体来说,我们分别在频率信息处理和声源方位信息两个大的方面得到了 一些重要的结论:

(1) 频率信息处理方面

前腹侧耳蜗核上的灌木状细胞具有频率选择的特性,这些神经细胞对频率位于 40-80 Hz 范围内的声学信号比较敏感;

2) 灌木状细胞的频率选择行为来源其内禀振荡特性;

3) 灌木状细胞的敏感频率范围在其个体中的表征没有差异,表明这种频率 选择特性可能不宜用于耳蜗核层次的频率编码行为;

(2) 方位信息处理的发放率编码

 同时性检测阵列神经元间的耦合类型(兴奋或抑制)和耦合强度会在一定 程度上改变其发放率,但是不能影响到发放率对 ITD 的敏感性;同时,快速的 耦合(时间常数较小)能够提高发放率对 ITD 的敏感性,利于声源定位的精确性;

2) 低阈值钾离子通道密度的增大降低了同时性检测阵列上神经元的发放 率,但是却提高了发放率对 ITD 的敏感性,即提高声源定位编码精度。

3)抑制联结可以刺激同时性检测神经元出现发放行为,是否出现发放与抑制的强度和持续时间有密切关系。

(3) 方位信息处理的适时性编码

1) 低阈值钾离子通道密度的减小能够在一定程度上抑制噪声效应, 其本质

是提高了神经系统的输出信噪比;

 2) 灌木状神经元网络具有同步发放行为,随机同步的出现需要较强的耦合 强度和合适的噪声诱导。

3)发现了同时性检测阵列上神经元的首次发放潜伏期与双耳时间差具有良好的线性依赖关系,指出了首次发放潜伏期有可能成为编码声源方位信息的新线索。

本次研究为我们更好地了解听觉系统的频率信息处理特性提供了有力参 考,为探索新的声源定位机理提供了一些重要的线索,这些工作的开展将会对 我们正确理解听觉系统声源定位信息处理迈进坚实的一步,特别是首次发放潜 伏期可能编码声源方位信息的提出为以后的探索提供了一个全新的、积极的线 索。

4.2 讨论和后续研究方向展望

听觉神经系统是一个非常复杂的动力学系统,其中每个神经元对外部信号 的响应、整合和传导都是高度非线性的^[1,2,6],如何了解这一系统中的声音频率、 方位等神经信息的处理机制则需要我们长期不懈的努力探索。尽管本次研究对 于理解听觉系统中声音的频率和方位信息处理和编码机理具有重要参考意义, 但是,我们但是离真正了解这一系统的信息处理机制还有很大距离。

关于听觉系统中声音的频率信息和方位信息处理和编码机理的探索,我们 已经分别在第二章和第三章对其具体的后续研究方向进行了讨论和展望。一般 地,为了降低研究问题的复杂性,将神经系统或其组成单元简化成抽象的模型 来考察其工作原理固然是一种经济有效的途径,不过,鉴于听觉系统高度的复 杂性和不可避免的内在随机因素,为全面细致了解听觉系统信息处理特性,需 要我们适当地考虑更贴近生理实际的神经系统的工作机理。以听觉神经系统来 说,有以下方面的因素仍然值得我们在后续的研究工作继续关注。

4.2.1 脉冲传导特性

神经系统结构和功能的基本单位是神经细胞。典型的神经细胞结构一般可



图 4-1 具有简单几何尺寸的神经细胞的示意图。

分为树突、胞体,和轴突三部分,如图 4-1 所示。树突是胞体向外生长的树状突起,树突的基部较宽,向外生长时反复分支和不断变细,一般较短。在树突的小分支上有大量的细刺状突起,称为"棘",是和其他神经元具有机能性连接的部位。一个神经元的胞体可发出许多根树突。树突接受来自其它神经元的信息, 在胞体经过整合后,神经脉冲在轴丘处(胞体和轴突交汇点)产生并由轴突传向下一级神经元。

传统意义上,人们认为神经细胞的树突和轴突的主要作用是分别负责接受 和传递神经信息,细胞胞体部分是神经信息处理的功能单元,很多的研究工作 中神经元往往被抽象成一个简单的胞体模型(也叫点模型)。但是,研究表明神经 细胞的树突和轴突并不只是作为简单的信息输入和输出端口,它们在神经信息 的整合和处理中也扮演着某些特定的角色^[137-144] (关于细胞树突和轴突中信息处 理特性的综述可以参见文献^[145,146])。另外,只有综合考虑由真实尺寸的树突、 胞体和轴突等组成的神经细胞中的信息处理特性才更贴近生理学实际。特别地, 对于听觉系统而言,神经脉冲在听觉系统神经通路中传导的适时性信息对于神 经信息的处理非常关键。因此,如何建立贴近解剖生理学实际的神经系统并研 究这些系统中的信息处理特性,特别是神经脉冲传导的适时性特性,值得大家 的关注。

57



图 4-2 神经元间的突触传递过程示意图。

4.2.2 内禀噪声因素

神经系统中具有广泛的噪声来源^[69,147,148]。按照神经信息在神经细胞中的流 向特点,神经系统固有的主要噪声来源大体上可以分成: (1) 突触噪声 突触传 递可以分为突触前、突触间隙和突触后三部分,如图 4-2 所示。突触前的明显特 征是具有大量的突触小泡,它们密集地聚合在靠近突触前膜的地方。突触小泡 是储存神经递质的场所,当神经冲动到来时,小泡便贴附于突触前膜并与前膜 融合,然后通过胞吐作用释放递质,跨过突触间隙,作用于突触后膜。突触递 质的释放、扩散和吸收等过程具有很大随机性和不确定度,这样给突触传递的 强度带来涨落,同时也使得突触传递时刻具有一定范围的抖动。(2) 膜噪声 神 经细胞胞体的膜上离子通道的开关特性是通过蛋白质的多个不同构象来完成 的,如图 4-3 所示。每个离子通道开或关是含有一定随机因素的,从而形成了离 子通道随机门控噪声;另外,离子通道电导本身存在的热涨落现象也会带来不 稳定因素(也称热噪声)。



图 4-3 神经细胞膜上离子通道随机门控噪声来源。(a) 离子通道的蛋白质构象。(b) 离子通道开关的随机门控示意图。

噪声成分是神经系统中不可轻视的一个重要的元素。从直觉上,人们往往 把神经系统中的各种来源的噪声成分视为一个不利因素。但是,研究表明,噪 声并不总是令人讨厌的,比如神经系统中的随机共振现象中适当的噪声成分就 可以提高系统的信息处理能力^[149-152],也有一些关于噪声因素能提高神经系统脉 冲发放的可靠性和精确性的报道^[99,136,153,154]。越来越多的证据表明,噪声在神经 系统的信息处理中发挥着建设性的积极作用。目前,关于听觉神经系统中的噪 声效应的研究工作还不是很多。特别地,神经脉冲的适时性信息对于听觉系统 低频声源定位神经通路中的信息处理和编码尤为关键,在一个充斥着噪声成分 的神经系统中如何保证高精度和可靠性的发放特性是摆在听觉系统面前的一道 不可避免的难题。研究和探索听觉系统(特别是低频声源定位神经通路)中神经元 脉冲发放的可靠性和精确性将是一件十分有趣且意义重要的课题。

4.2.3 多层次核团的整体网络

一般地,神经系统中的信息处理和表征不是靠单个细胞或单个功能结构独 立完成的。神经信息在由外周系统到达中枢神经系统并最终抵达皮层神经系统 的过程中往往是得到串行的多次处理,神经信息传导通路中的多级核团分工协 作才能最终完成对环境信息的相干感知^[1, 2, 6]。以听觉系统来说,声音的各种特 性也是沿着听觉上行通路得到逐级处理,最后到达听觉皮层完成整合后才能对 声音的频率、方位等信息做出判断。听觉系统中的各个功能核团并不是彼此独 立存在的,部分核团之间有着非常复杂的相互联结,听觉系统无论在结构上或 在功能上均具有高度的复杂性。对于全面理解听觉系统中信息处理和编码特征 来说,研究听觉上行神经通路中的单个功能单位中的信息处理特性仅仅只是一 个基础和前提,只有通过建立贴近解剖生理学实际的多层次网络的整体结构并 细致研究整个神经网络系统中的信息处理特点后才能较真实的反映听觉信息处 理的完整过程,而这些工作都需要在后续工作中得到逐步完善。

参考文献

- [1] Ehret G and Romand R. The Central Auditory System. Oxford University Press, 1997
- [2] Pickles J O. An Introduction to the Physiology of Hearing. Academic Press, 1988
- [3] Yin T C T. Neural Mechanisms of Encoding Binaural Localization Cues in the Auditory Brainstem. in Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway. Oertel D, Popper A N, and Fay R R, eds. Springer-Verlag, Springer Handbook of Auditory Research, 2002, 99~159
- [4] Thompson S P. On the function of the two ears in the perception of space. Philos. Mag., 1882, 13:406~416
- [5] Rayleigh U S. On our perception of sound direction. Philos. Mag., 1907, 6:214232
- [6] Dan Ellis. Speech & Audio Processing & Recognition. Columbia University Department of Electrical Engineering, Spring 2006
- [7] Nobili R and Mammano F and Ashmore J. how well do we understand the cochlea? Trends Neurosci., 1998, 21:159~167
- [8] Robles L and Ruggero M A. Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol. Rev., 2001, 81: 1305~1352
- [9] Young E D and Oertel D. The Cochlear Nucleus. In The Synaptic Organization of the Brain. Shepherd, G.M.(ed.), Oxford Press, 2003
- [10] Johnson D. The relationship between spike rate and synchrony in responses of auditory-nerve fibers to single tones. J. Acoust. Soc. Am., 1980, 68:1115~1122
- [11] Lavine R A. Phase locking in response of single neurons in cochlear nuclear complex of the cat to low-frequency tonal stimuli. J. Neurophysiol., 1971, 34:467~483
- [12] Carney L H and Yin T C T. Temporal coding of resonances by low-frequency ANFs: Single-fiber responses and a population model. J. Neurophysiol., 1988, 60:1653
- [13] Carr C E. Processing of temporal information in the brain. Ann. Rev. Neurosci., 1993, 16: 223~243
- [14] Covey E and Casseday J H. Timing in the auditory system of the bat. Ann. Rev. Physiol., 1999, 61:457~476
- [15] Paolini A G, FitzGerald J V, Burkitt A N et al. Temporal processing from the auditory nerve to the MNTB in the rat. Hear. Res., 2001, 159:101

- [16] Moore D R, Schnupp J W H and King A J. Coding the temporal structure of sounds in auditory cortex. Nat. Neurosci., 2001, 4:1055~1056
- [17] Zwislocki J and Feldman R. Just noticeable differences in dichotic phase. J. Acoust. Soc. Am., 1956, 28:860~886
- [18] Klumpp R and Eady H. Some measurements of interaural time difference thresholds. J. Acoust. Soc. Am., 1956, 28:859~860
- [19] Mills A W. On the minimum audible angle. J. Acoust. Soc. Am., 1958, 30:237~246
- [20] Gerstner W, Kempter R, van Hemmen J L, et al. A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding. Nature, 1996, 383:76~78
- [21] Jeffress L A. A place theory of sound localization. J. Comp. Physiol. Psychol., 1948, 41:35~39
- [22] Sullivan W and Konishi M. Neural map of interaural phase difference in the owl's brainstem. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1986, 83:8400~8404
- [23] Carr C E and Konishi M. Axonal delay lines for time measurement in the owl's brainstem. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1988, 85:8311~8315
- [24] Carr C E and Konishi M. A circuit for detection of interaural time differences in the brain stem of barn owl. J. Neurosci., 1990, 10:3227~3246
- [25] Konishi M. Coding of auditory space. Ann. Rev. Neurosci., 2003, 26:31~55
- [26] McAlpine D, Jiang D and Palmer A R. A neuronal code for low-frequency sound localization in mammals. Nat. Neurosci., 2001, 4:396-401
- [27] Brand A, Behrend O, Marquardt T, et al. Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. Nature, 2002, 417:534~547
- [28] McAlphine D and Grothe B. Sound localization and delay lines-do mammals fit the model. Trends. Neurosci., 2003, 26:347~350
- [29] Grothe B. New roles for synaptic inhibition in sound localization. Nat. Rev. Neurosci., 2003, 4:1~11
- [30] Grothe B and Sanes D H. Bilateral inhibition by glycinergic afferents in the MSO. J. Neurophysiol., 1993, 69:1192~1196
- [31] Grothe B and Sanes D H. Synaptic inhibition influences the temporal coding properties of MSO neurons: An in vitro study. J. Neurosci., 1994, 14:1701~1709
- [32] Grothe B and Klump G M. Temporal processing in sensory systems. Curr. Opin. Neurobiol., 2000, 10:467~473

- [33] Fitzgerald R. Inhibition in the brain plays a key role in sound localization. Phys. Today, 2002, 55:13
- [34] Trussell L O. Synaptic mechanisms for coding timing in auditory neurons. Ann. Rev. Physiol., 1999, 61:477~496
- [35] Oertel D. The role of timing in the brain stem auditory nuclei of vertebrates. Ann. Rev. Physiol., 1999, 61:497~519
- [36] Carr C E, Soares D and Parameshwaran S. Evolution and development of time coding system. Curr. Opin. Neurobiol., 2001, 11:727~733
- [37] Wever E G. Theory of hearing. Am. J. Psychol., 1951, 64:626~628
- [38] Blackburn C C, Sachs M B. Classification of unit types in the anteroventral cochlear nucleus: PST histograms and regularity analysis. J. Neurophysiol., 1989, 62:1303-1329
- [39] Winter I M, Palmer A R. Responses of single units in the anteroventral cochlear nucleus of the guinea pig. Hear. Res., 1990, 44:161~178
- [40] Goldberg J M, Brownell W E. Discharge characteristics of neurons in the anteroventral and dorsal cochlear nuclei of cat. Brain Res., 1973, 64:35~54
- [41] Carney L H. Sensitivities of cells in AVCN of cat to spatiotemporal discharge patterns across primary afferents. J. Neurophysiol., 1990, 64:437
- [42] Brawer J R, Morest D K, and Kane E C. The neuronal architecture of the cochlear nucleus of the cat. J. Comp. Neurol., 1974, 155:251~300
- [43] Cant N B and Casseday J H. Projections from the anteroventral cochlear nucleus to the lateral and medial superior olivary nuclei. J. Comp. Neurol., 1986, 247:457~476
- [44] Cant N B. Projections to the lateral and medial superior olivary nuclei from the spherical and globular bushy cells of the anteroventral cochlear nucleus. In: Neurobiology of Hearing: The Central Auditory System. New York: Raven, 1991, 99~120
- [45] Wang J F, Liu F, Wang J Y, et al. Frequency characteristics of the input thresholds of stochastic resonant systems. Acta. Phys. Sin., 1997, 46:2305~2312
- [46] Xie Y, Xu J X, Kang Y M, et al. Characteristics of critical amplitude of a sinusoidal stimulus in a model neuron. Chin. Phys., 2004, 13:1396~1401
- [47] Yu Y G, Wang W, Wang J F, et al. Resonance-enhanced signal detection and transduction in the Hodgkin-Huxley neuronal systems. Phys. Rev. E, 2001, 63:021907
- [48] Liu F, Wang J F and Wang W. Frequency sensitivity in weak signal detection. Phys. Rev. E, 1999, 59:3453~3460
- [49] Yu Y G, Liu F, and Wang W. Frequency sensitivity in Hodgkin-Huxley systems. Chin. Biol. Cybern., 2001, 84:227~235

- [50] Liu F and Wang W. Frequency sensitivity in nervous systems. Chin. Phys. Lett., 2001, 18:292~294
- [51] Kuang S B, Wang J F, and Zeng T. Frequency selectivity behavior in the auditory midbrain: implications of model study. Chin. Phys. Lett., 2006, 23:3380~3383
- [52] McKenna T, Davis J, and Zornetzer S F. Single neuron computation. Academic Press: Boston, Massachusetts, 1992
- [53] Koch C. Biophysics of computation: Information processing in single neurons. New York: Oxford University Press, 1999
- [54] Rothman J S, Young E D, and Manis P B. Convergence of auditory nerve fibers onto bushy cells in the ventral cochlear nucleus: implications of a computational model. J. Neurophysiol., 1993, 70:2562~2583
- [55] Rothman J S and Manis P B. Differential Expression of Three Distinct Potassium Currents in the Ventral Cochlear Nucleus. J. Neurophysiol., 2003, 89:3070~3082
- [56] Rothman J S and Manis P B. Kinetic analyses of three distinct potassium conductances in ventral cochlear nucleus neurons. J. Neurophysiol., 2003, 89:3083~3096
- [57] Rothman J S and Manis P B. The roles potassium currents play in regulating the electrical activity. J. Neurophysiol., 2003, 89:3097~3113
- [58] Sah P, Gibb A J, and Gage P W. The sodium current underlying action potentials in guinea pig hippocampal CA1 neurons. J. Gen. Physiol., 1988, 91:373~398
- [59] Kros C J and Crawford A C. Potassium currents in inner hair cells isolated from the guinea-pig cochlea. J. Physiol., 1990, 421:263~291
- [60] Manis P B and Marx S O, Outward currents in isolated VCN neurons. J. Neurosci., 1991, 11:2865
- [61] Kanold P O and Manis P B. Transient Potassium Currents Regulate the Discharge Patterns of DCN Pyramidal Cells. J. Neurosci., 1999, 19:2195-2208
- [62] Kanold P O and Manis P B. A physiogically based model of discharge pattern regulation by transient K+ currents in CN pyramidal cells. J. Neurophysiol., 2001, 81:523
- [63] Engel A K, Fries P and Singer W. Dynamic Predictions: Oscillations and Synchrony in Top-Down Processing. Nature, 2001, 2:704~716
- [64] Bartos M, Vida I, Frotscher M, et al. Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2002, 99:13222~13227

- [65] Wang J F. Studies on the dynamic behaviors of neuronal systems: Intrinsic oscillations and noise induced oscillatory firings and synchronization. Postdoctoral report, Nanjing Univ., China, 1998
- [66] Kuang S B, Wang J F, Zeng T, et al. Theoretical analysis of sub-threshold oscillatory behaviors in nonlinear autonomous systems. To be published.
- [67] Takanata T, Tanabe S and Pakdaman K. White-noise stimulation of the Hodgkin-Huxley model. Biol. Cybern., 2002, 86:403-417
- [68] Lindner B, Garcia-Ojalvo J, Neiman A, et al. Effects of noise in excitable systems. Phys. Rep., 2004, 392:321-424
- [69] Manwani A and Koch C. Detecting and estimating signals in noisy cable structures, I: Neuronal noise sources. Neural Comput., 1999, 11:1797~1829
- [70] Zeng S and Jung P. Mechanism for neuronal spike generation by small and large ion channel clusters. Phys. Rev. E, 2004, 70:011903
- [71] Strassberg A and DeFelice L. Limitations of the Hodgkin-Huxley formalism: Effects of single channel kinetics on transmembrane voltage dynamics. Neural Computation, 1993, 5:843~856
- [72] Chow C and White J. Spontaneous action potentials due to channel fluctuations. Biophys. J., 1996, 71:3013~3021
- [73] Horikawa H. Noise effects on spike propagation in the stochastic Hodgkin-Huxley models. Biol. Cybern., 1991, 66:19~30
- [74] Tramo M J, Shah G D and Braida L D. Functional role of auditory cortex in frequency processing and pitch perception. J. Neurophysiol., 2002, 87:122~139
- [75] Bendor D and Wang X. The neuronal representation of pitch in primate auditory cortex. Nature, 2005, 436:1161~1165
- [76] Batra R, Kuwada S, Fitzpatrick D C. Sensitivity to interaural temporal disparities of lowand high-frequency neurons in the superior olivary complex. 1. Heterogeneity of responses. J. Neuronphysiol., 1997, 78:1222~1236
- [77] Fitzpatrick D C, Kuwada S, and Batra R. Neural sensitivity to interaural time differences: Beyond the Jeffress model. J. Neurosci., 2000, 20:1605~1615
- [78] Joris P X, Yin T C T. Envelope coding in the lateral superior olive. I : Sensitivity to interaural time differences. J. Neurophysiol., 1995, 73:1043~1062
- [79] Joris P X, Smith P H, and Yin T C. Coincidence detection in the auditory system: 50 years after Jeffress. Neuron, 1998, 21:1235~1238

- [80] Yin T C T and Chan J C K. Interaural time sensitivity in medial superior olive of cat. J. Neurophysiol., 1990, 64:465-488
- [81] Yin T C T, Kuwada S, Sujaku Y. Interaural time sensitivity of high-frequency neurons in the inferior colliculus. J. Acoust. Soc. Am., 1984, 76:1401~1410
- [82] Grau-Serrat V, Carr C E and Simon J Z. Modeling coincidence detection in NL. Biol. Cybern., 2003, 89:388~396
- [83] Grothe B and Neuweiler G. The function of the MSO in small mammals: temporal receptive fields in auditory analysis. J. Comp. Physiol. A, 2000, 186:413~423
- [84] Oertel D. Encoding of timing in the brain Stem auditory nuclei of vertebrates. Neuron, 1997, 19:959~962
- [85] Sabatini B L and Regehr W G. Timing of synaptic transmission. Ann. Rev. Physiol., 1999, 61:521~542
- [86] Grothe B and Park T J. Sensitivity to interaural time differences in the medial superior olive of a small mammal, the Mexican free-tailed Bat. J. Neurosci., 1998, 18:6608~6622
- [87] Beckius G E, Batra R and Oliver D L. Axons from anteroventral cochlear nucleus that terminate in MSO of cat: Observations related to delay lines. J. Neurosci., 1999, 19:3146-3161
- [88] Smith A J, Owens S and Forsythe I D. Characterisation of inhibitory and excitatory postsynaptic currents of the rat MSO. J. Physiol., 2000, 529:681~698
- [89] Barnes-Davies A, Owens S and Forsythe I D. Calcium channels triggering transmitter release in the rat MSO. Hear. Res., 2001, 162:134~145
- [90] Grothe B, Covey E and Casseday J H. MSO of the big brown bat: neuronal responses to pure tones, amplitude modulations, and pulse trains. J. Neurophysiol., 2001, 86:2219~2230
- [91] Russell F A and Moore D R. Ultrastructural transynaptic effects of unilateral cochlear ablation in the gerbil MSO. Hear. Res., 2002, 173:43~46
- [92] Brughera A R, Stutman E R, Carney L H et al. A model with excitation and inhibition for cells in the MSO. Aud. Neurosci., 1996, 2:219~233
- [93] Shackleton T M, McAlpine D, Palmer A R. Modelling convergent input onto interaural-delay-sensitive IC neurons. Hear. Res., 2000, 149:199-215
- [94] Svirskis G, Kotak V, Sanes D H et al. Enhancement of signal-to-noise ratio and phase locking for small inputs by a low-threshold outward current in auditory neurons. J. Neurosci, 2002:22: 11019~11025
- [95] Svirskis G, Dodla R and Rinzel J. Sub-threshold outward currents enhance temporal integration in auditory neurons. Biol. Cybern., 2003, 89:333~340

- [96] Svirskis G, Kotak V, Sanes D H et al. Sodium along with low-threshold potassium currents enhance coincidence detection of sub-threshold noisy signals in MSO neurons. J. Neurophysiol., 2004, 91: 2465~2473
- [97] Zhou Y, Carney L H and Colburn H S. A model for interaural time difference sensitivity in the medial superior olive: Interaction of excitatory and inhibitory synaptic inputs, channel dynamics and cellular morphology. J. Neurosci., 2005, 25:3046~3058
- [98] Marder E. From biophysics to models of network functions. Ann. Rev. Neurosci., 1998, 21: 25~45
- [99] Bazhenov M, Rulkov N F, Fellous J M. Role of network dynamics in shaping spike timing reliability. Phys. Rev. E, 2005, 72:041903
- [100] Chik D T W, Coombes S and Wang Z D. Clustering through post inhibitory rebound in synaptically coupled neurons. Phys. Rev. E, 2004, 70: 011908
- [101] Large E W and Crawford J D. Auditory temporal computation: Interval selectivity based on post-inhibitory rebound. J. Comput. Neurosci., 2002, 13:125~142
- [102] Bialek W, Rieke F, van Steveninck R R, et al. Reading a neural code. Science, 1991, 252:1854~1857
- [103] Rieke F, Warland D, Steveninck R R, et al. Spikes: Exploring the Neural Code. MIT Press, 1997
- [104] VanRullen R, Guyonneau Rudy and Thorpe S J. Spike times make sense. Trends Neurosci., 2005, 28:1~4
- [105] Sento S and Ryugo D K. Endbulbs of held and spherical bushy cells in cats: morphological correlates with physiological properties. J. Comp. Neurol., 1989, 280:553~562
- [106] Kettner R E, Feng J, Brugge J F. Postnatal development of the phase-locked response to low frequency tones of auditory nerve fibers in the cat. J. Neurosci., 1985, 5:275~283
- [107] Lohuis T D and Fuzessery Z M. Neuronal sensitivity to interaural time differences in the sound envelope in the auditory cortex of the pallid bat. Hear. Res., 2000, 143:43~57
- [108] Bair W. Spike timing in the mammalian visual system. Curr. Opin. Neurobiol., 1999, 9:447~453
- [109] Lestienne R. Spike timing, synchronization and information processing on the sensory side of the central nervous system. Prog. Neurobiol., 2001, 65:545~591
- [110] DeFelice L and Isaac A. Chaotic states in random world. J. Stat. Phys., 1992, 70:339~352
- [111] Joris P X, Carney L H, Smith P H, et al. Enhancement of neural synchronization in the anteroventral cochlear nucleus. I. Responses to tones at the characteristic frequency. J. Neurophysiol., 1994, 71:1022~1036
- [112] Joris P X, Smith P H, Yin T C T. Enhancement of neural synchronization in the anteroventral cochlear nucleus. II. Responses in the tuning curve tail. J. Neurophysiol., 1994, 71:1037~1051
- [113] Oertel D. Detection of synchrony in the activity of auditory nerve fibers by octopus cells of the mammalian CN. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2000, 97:11773~11779
- [114] Hopfield J J and Brody C D. What is a moment? Transient synchrony as a collective mechanism for spatiotemporal integration. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2001, 98: 1282~1287
- [115] Bibikov N G. Addition of noise enhances neural synchrony to amplitude-modulated sounds in the frog's midbrain. Hear. Res., 2002, 173:21~28
- [116] He D, Shi P and Stone L. noise-induced synchronization in realistic models. Phys. Rev. E, 2003, 67:027201
- [117] Deng Y, Ding M and Feng J. Synchronization in stochastic coupled systems: theoretical results. J. Phys. A: Math. Gen., 2004, 37:2163~2173
- [118] Belykh I, de Lange E and Hasler M. Synchronization of bursting neurons: What matters in the network topology. Phys. Rev. Lett., 2005, 94:188101
- [119] Yoshioka M. Cluster synchronization in an ensemble of neurons interacting through chemical synapses. Phys. Rev. Lett., 2005, 71:061914
- [120] Heil P and Irvine D R F. First-spike timing of auditory-nerve fibers and comparison with auditory cortex. J. Neurophysiol., 1997, 78:2438~2454
- [121] Krishna B S. A unified mechanism for spontaneous-rate and first-spike timing in the auditory nerve. J. Comput. Neurosci., 2002, 13:71~91
- [122] Meddis R. Auditory-nerve first-spike latency and auditory absolute threshold: A computer model. J. Acoust. Soc. Am., 2006, 119:1
- [123] Heil P. First-spike latency of auditory neurons revisited. Curr. Opin. Neurobiol., 2004, 14:461~467
- [124] Chase S M and Young E D. First-spike latency information in single neurons increases when referenced to population onset. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2007, 104:51755180
- [125] Heil P. Auditory cortical onset responses revisited. II. Response strength. J. Neurophysiol., 1997, 77:2642~2660
- [126] DeWeese M R, Wehr M and Zador A M. Binary spiking in auditory cortex. J Neurosci., 2003, 23:7940~7949
- [127] Heil P and Irvine D R F. The posterior field P of cat auditory cortex: Coding of envelope transients. Cereb. Cortex, 1998, 8:125~141

- [128] Klug A, Khan A, Burger R B, et al. Latency as a function of intensity in auditory neurons: influence of central processing. Hear. Res., 2000, 148:107~123
- [129] Galazyuk A V and Feng A S. Oscillation may play a role in time domain central auditory processing. J Neurosci., 2001, 21:RC147
- [130] Stecker G C and Middlebrooks J C. Distributed coding of sound locations in the auditory cortex. Biol. Cybern., 2003, 89: 341~349
- [131] Jenison R L. Decoding first-spike latency: a likelihood approach. Neurocomputing, 2001, 38-40:239~248
- [132] Nawrot M P, Aertsen A and Rotter S. Elimination of response latency variation in neuronal spike trains. Biol. Cybern., 2003, 88:321~334
- [133] Skottun B C. Sound localization and neurons. Nature, 1998, 393:531
- [134] Giordano N and Wang J. Finding the direction of a sound: some observations about nature's algorithm. To be published
- [135] Mainen Z F and Sejnowski T. Reliability of spike timing in neocortical neurons. Science, 1995, 268:1503~1508
- [136] Schneidman E, Freedman B, and Segev I. Ion channel stochasticity may be critical in determining the reliability and precision of spike timing. Neural Comput. 1998, 10:1679
- [137] Rall W. Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input. J. Neurophysiol., 1967, 30:1138~1168
- [138] Rall W and Segev I. Functional possibilities for synapses on dendrites and dendritic spines. In: Synaptic Function. Edelman G M, Gall W E, and Cowan W M. 1987, 605~636
- [139] Mel B W. Synaptic integration in an excitable dendritic tree. J. Neurophysiol., 1993, 70:1086~1101
- [140] Stuart G J and Sakmann B. Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites. Nature, 1994, 367:69~72
- [141] Rall W. Distribution of potential in cylindrical coordinates and time constants for a membrane cylinder. J. Biophys., 1969, 9:1509~1541
- [142] Aonishi T, Miyakawa H, Inoue M, et al. Effect of dendritic backpropagating action potential on neural interaction. Neurocomputing, 2005, 65:343~348
- [143] Banks M I and Sachs M B. Regularity analysis in a compartmental model of chopper units in the anteroventral cochlear nucleus. J. Neurohpysiol., 1991, 65:606~629
- [144] Cai Y D, Walsh E J, and Mcgee J. Mechanisms of onset responses in octopus cells of the cochlear nucleus: Implications of a model. Am. Phys. Soc., 1997, 78:872~883

- [145] Reyes A. Influence of dendritic conductances on the input-output properties of neurons. Annu. Rev. Neurosci., 2001, 24:653~675
- [146] Segev I and Schneidman E. Axons as computing devices: Basic insights gained from models. J. Physiol., 1999, 93:263~270
- [147] White J A, Rubinstein J T and Kay A R. Channel noise in neurons. Trends Neurosci., 2000, 23:131~137
- [148] Rubinstein J. Threshold fluctuations in an N sodium channel model of the node of ranvier. J. Biophys., 1995, 68:779~785
- [149] Gammaitoni L, Hanggi P, Jung P, et al. Stochastic Resonance. Rev. Mod. Phys., 1998, 70:223~287
- [150] Schmid G, Goychuk I and Hanggi P. Stochastic resonance as a collective property of ion channel assemblies. Europhys. Lett., 2001, 56:22~28
- [151] Zeng S and Jung P. Stochastic resonance and optimal clustering for assemblies of ion channels. Fluctuation and Noise Letters, 2004, 4:33~42
- [152] Jung P and Shuai J W. Optimal sizes of ion channel clusters. Europhys. Lett., 2001, 56:29~35
- [153] van Rossum M C W, O'Brien B J and Smith R G Effects of noise on the spike timing precision of retinal ganglion cells. J. Neurophysiol., 2003, 89:2406-2419
- [154] Rokem A, Watzl S, Gollisch T, et al. Spike-timing precision underlies the coding efficiency of auditory receptor neurons. J. Neurophysiol., 2006, 95:2541~2552
- [155] Hodgkin A L and Huxley A F. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. J. Physiol., 1952, 116:449~472
- [156] Schweitzer J S, Wang H W, Xiong Z Q, et al. PH sensitivity of non-synaptic field bursts in the dentate gyrus. J. Neurophysiol., 2000, 84:927~933
- [157] Griffin J D and Boulant J A. Temperature effects on membrane potential and input resistance in rat hypothalamic neurones. J. Physiol., 1995, 488:407~418
- [158] Cabanes C, Viana F, and Belmonte C. Differential Thermosensitivity of Sensory Neurons in the Guinea Pig Trigeminal Ganglion. J. Neurophysiol., 2003, 90:2219~2231
- [159] Cao X J and Oertel D. Temperature Affects Voltage-Sensitive Conductances Differentially in Octopus Cells of the Mammalian Cochlear Nucleus. J. Neuronphysiol., 2005, 94:821~832
- [160] Maxim V, Vidyasagar T R, Chistiakova M, et al. Membrane properties and spike generation in rat visual cortical cells during reversible cooling. J. Physiol., 2000, 522:59~76

- [161] Miller J D, Cao V H and Heller H C. Thermal effects on neuronal activity in suprachiasmatic nuclei of hibernators and nonhibernators. AJP Regul. Integr. Comp. Physiol., 1994, 266:1259~1266
- [162] Fitzhugh R. Theoretical Effect of Temperature on Threshold in the Hodgkin-Huxley Nerve Model. J. Gen. Physiol., 1966, 49:989~1005
- [163] Yang L J and Jia Y. Effects of patch temperature on spontaneous action potential train due to channel fluctuations: coherence resonance. Biosystems, 2005, 81:267~280
- [164] Zeng T, Wang J F and Kuang S B. The influence of temperature on neuronal excitability in cochlear nucleus. Submitted to Phys. Lett. A

致 谢

本文是在导师王嘉赋教授的精心指导下完成的。在此,谨以这篇论文向恩 师致以诚挚的敬意和衷心的感谢!恩师敏锐的学术思想、开拓的科研作风、严 谨的治学态度,使学生终生受益;恩师渊博的学识、勤奋的工作精神、谦和的 为人、卓有成效的科研方法,一直是激励我学习的榜样。在我硕士学习过程中, 恩师谆谆教导,循循善诱。从论文的选题到定稿,每一个环节都凝聚着导师的 心血,导师是我步入生物物理交叉学科研究领域科学殿堂的引路人,许多学术 思想也都曾得益于他的言传身教,感谢导师给我提供了很多自我锻炼与学习的 机会,没有他的悉心指导,作者不可能完成硕士论文工作。在此,谨向恩师致 以诚挚的谢意。

在论文写作及整个求学期间,深切地感受到来自各方面的关心和帮助,能 有机会表达对他们的感谢是我真诚的愿望。感谢 JasLab 实验室的所有成员让我 感觉到了集体的温暖和兄弟姐妹般的团结友爱,让我度过了硕士期间最为美好 的一段时光。各位师兄弟姐妹与我朝夕相处,他们的言行经历让我学会从多个 角度看待问题,带给我许多对生活对人生的感悟,这是一笔无法衡量的财富。

本论文工作还得到了院系有关老师的鼓励和帮助。感谢他们在生活、学习 以及工作上的帮助和大力支持。

最后,我要特别感谢我的家人,特别是钱晶晶女士对我一如既往的关心、 支持和鼓励是我求学路上强有力的后盾,谨以此文表达我对他们的感激之情。

附录 1: 灌木状细胞模型

Rothman 和 Manis 针对听觉系统耳蜗核层次神经元做了大量的研究工作。早在 1993 年^[54],他们就在大量电生理学试验现象的基础上,建立了关于耳蜗核灌木状细胞的数理模型。这个模型成为后来许许多多的关于听觉系统信息处理特性研究的最重要的模型之一。灌木状细胞是声源定位信息处理通路上的关键一环,理论或数值探索声源定位编码机制都需要了解和研究灌木状细胞的发放反应特性,因此,建立更详细而贴近实际灌木状细胞模型就显得尤为重要。

其后的十年,Rothman和 Manis 对耳蜗核灌木状细胞做了细致的试验研究, 发现其膜上钾离子通道有更为复杂的动力学特性,并于 2003 年在 Journal of Neurophysiology 杂志的第 89 期连续发表了 3 篇重要的研究论文,阐述他们的研 究成果和新近建立的灌木状细胞模型^[55-57]。尽管 1993 年提出的模型也能够再现 灌木状神经元的很多行为,但是在这里推出的模型却更准确,因为它源于对钾 离子电流全部特征的描述,而不是一些很特意的假说。这些模型之间的最大的 区别在于电压依赖性高阈值钾离子通道(*gHT*)以及低阈值钾离子通道(*gLT*)的 区分与否。

(1) 模型的描述

这里所用的灌木状细胞模型包含一个一元电变量与膜电容 C_n ,这个膜电位与一个快速失活化A型钾离子电流(I_A),一个快速活化慢失活化低阈值钾离子电流(I_{LT}),一个高阈值钾离子电流(I_{HT}),一个快速失活化钠离子电流(I_{Na}),一个超极化激活的阳离子电流(I_h),一个漏电流(I_{LX})以及一个外部电极电流源(I_{ext})。对于这样一个电回路,膜电位V用下面的一阶微分方程来描述:

$$C_{m} \frac{dV}{dt} = I_{A} + I_{LT} + I_{HT} + I_{Na} + I_{h} + I_{lk} + I_{ext} \qquad (\text{M} \Rightarrow 1-1)$$

与原始的 Hodgkin 和 Huxley 模型类似, 该模型中也包含一个与电压, 时间 依赖的电流方程。 在这一组方程中, 电流被激活/失活变量 *X*所调节, *X*的变化 率用下面的一阶微分方程来定义:

$$\frac{dx}{dt} = (x_{\infty} - x)/\tau_{x} \qquad (\mathfrak{M} \mathbb{R} \ 1-2)$$

在这里, r_x 是变量X的时间常数, x_x 是变量X的稳态值。 X它本身就代表

了下面的激活/失活变量 a, b, c, w, z, n, p, m, h, r。上面方程的形式跟 原始的 Hodgkin 和 Huxley 模型有些不一样:在 HH 模型中,激活/失活变量是以 "打开"和"关闭"率常数 α 和 β 来表示的,不过当 $x_{\infty} = \frac{\alpha}{(\alpha + \beta)}$ 和 $\tau_x = \frac{1}{(\alpha + \beta)}$ 时,两模型在数学上却是等价的。平衡电位分别为 $V_k = -70$ mV, $V_{Na} = +55$ mV, $V_h = -43$ mV, $V_k = -65$ mV。各种离子通道电流分别用下面的方程来描述。

Fast transient K+ current (快瞬钾离子通道电流)

$$I_{\Lambda} = g_{\Lambda} \cdot a^{4} bc \left(V - V_{\kappa} \right)$$
(附录 1-3)

$$b_{\infty} \approx \left[1 + \exp((V + 66)/7)\right]^{-1/2}$$
 (M录 1-5)

$$c_{\infty} = b_{\infty}$$
 (附录 1-6)

$$\tau_a = 100* [7 \exp((V+60)/14) + 29 \exp(-(V+60)/24)]^{-1} + 0.1$$
 (附录 1-7)

$$\tau_b = 1000 * [14 \exp((V + 60)/27) + 29 \exp(-(V + 60)/24)]^{-1} + 1 \qquad (\text{M} \Rightarrow 1-8)$$

$$\tau_c = 90 * [1 + \exp(-(V + 60)/17)]^{-1} + 10$$
 (附录 1-9)

Low-threshold K+ current (低阈值钾离子通道电流)

$$I_{LT} = g_{LT} w^{4} z (V - V_{K}) \qquad (\text{M} \Rightarrow 1-10)$$

$$w_{\infty} = [1 + \exp(-(V + 48)/6)]^{-1/4}$$
 (附录 1-11)

$$z_{\infty} = (1 - \xi)[1 + \exp((V + 71)/10)]^{-1} + \xi \quad (\xi = 0.5)$$
 (附录 1-12)

$$\tau_{*} = 100 * [6 \exp((V + 60)/6) + 16 \exp(-(V + 60)/45)]^{-1} + 1.5 \qquad (M \Rightarrow 1-13)$$

$$\tau_z = 1000 * [((V+60)/20) + \exp(-(V+60)/8)]^{-1} + 50$$
 (M录 1-14)

High-threshold K+ current (高阈值钾离子通道电流)

$$I_{HT} = g_{HT} \left[\varphi n^2 + (1 - n) p \right] (V - V_{\kappa}) \quad (\varphi = 0.85) \quad (\text{M} \Rightarrow 1-15)$$

$$n_{\omega} = \left[1 + \exp(-(V+15)/5)\right]^{-1/2} \qquad (\mathfrak{M} \Rightarrow 1-16)$$

$$p_{\infty} = [1 + \exp(-(V + 23)/6)]^{-1} \qquad (\mathfrak{M}_{\mathcal{R}} \ 1-17)$$

$$\tau_n = 100 * \left[11 \exp((V + 60)/24) + 21 \exp(-(V + 60)/23)\right]^{-1} + 0.7 \qquad (\text{M} \Rightarrow 1-18)$$

$$\tau_p = 100 * [4 \exp((V + 60)32) + 5 \exp(-(V + 60)/22)]^{-1} + 5$$
 (附录 1-19)

Fast Na+ current (快速钠离子通道电流)

$$I_{Na} = g_{Na} m^{3} h (V - V_{Na})$$
 (附录 1-20)

$$h_{\infty} = [1 + \exp((V + 65)/6)]^{-1}$$
 (附录 1-22)

$$\tau_m = 10 * [5 \exp((V + 60)/18) + 36 \exp(-(V + 60)/25)]^{-1} + 0.04 \quad (\text{M} \Rightarrow 1-23)$$

$$\tau_{h} = 100 * [7 \exp((V + 60)/11) + 10 \exp(-(V + 60)/25)]^{-1} + 0.6 \quad (\mathfrak{M} \Rightarrow 1-24)$$

Hyperpolarization-activated cation current (超极化激活的阳电流)

$$I_{h} = g_{h}r(V - V_{h}) \qquad (\mathfrak{M}\mathfrak{F} 1-25)$$

$$r_{\infty} = [1 + \exp((V + 76)/7)]^{-1} \qquad (\mathfrak{M} \Rightarrow 1-26)$$

$$\tau_{r} = 10^{5} * [237 \exp((V + 60)/12) + 17 \exp(-(V + 60)/14)]^{-1} + 25 \quad (\mathfrak{M} \Rightarrow 1-27)$$

Leak current (漏电流)

$$I_{lk} = g_{lk} \left(V - V_{lk} \right) \qquad (\Re R 1-28)$$

(2) 模型参数的确定

附录表 1.1 灌木状细胞静息膜电位和各离子通道的最大电导值

参数名称	参数取值
g _{Na} (nS)	1000
g _{HT} (nS)	150
g _{LT} (nS)	200
g _A (nS)	0
g _H (nS)	20
g _{ik} (nS)	2
V _{rest} (mV)	-63.6

附录 2: 神经系统发放特性的温度效应

内容提要:本文采用数值模拟的方法研究了神经系统发放特性中的温度效应。通过考察温度效应对 HI 神经元系统的发放阈值的影响,我们发现:随着温度的上升,发放阈值先减小, 达到一最小值,然后逐新增加,发放阈值在某一温度区域内具有最小值,即在一定的温度区域内神经元发放所需的突触强度达到极小值。接着,通过对比研究,我们从离子通道动力 学特性随温度变化的特点成功地解释了这一现象产生的生物物理学机理,随后的数值研究 也很好地支撑了我们的解释。最后我们对发放特性的这种温度效应在神经系统的信息传递 和处理方面的意义进行了讨论。

关键词:温度效应;发放阈值;离子通道动力学;突触传递

一、研究背景

神经细胞的电兴奋性是神经信息处理和编码的基础。神经系统的兴奋性是 由于离子通道的动力学特性及其在细胞膜上的分布所引起的[155]。离子通道开关 的门控动力学特性往往会受到一些环境因素的调制影响[156]。特别地,由于温度 的改变会影响到神经细胞膜上离子通道的电导率以及活化(失活化)时间常数 的快慢,因而环境温度会对神经兴奋的特点产生一定的影响^[157-160]。最近对于老 鼠上交叉核的研究表明,该神经元的活动具有温度敏感性,此现象可能为动物 生理周期的同步性提供线索[161]。目前的大多数神经电生理学试验都是在一个恒 定的环境温度下进行的,如离体试验(in vitro)或者活体试验(in vivo)一般就 是在室温(22℃)或体温(38℃)环境下进行的。电生理学试验所用的细胞试样的温 度是及其不易控制的一个因素,尤其很难精确地控制其温度连续地变化,因此, 数值模拟的方法就成为研究神经系统中温度效应的一种十分有效的手段。已有 一些关于神经系统中温度特性的数值研究研究[162, 163],研究表明听觉系统灌木状 神经细胞的发放阈值在某一特定温区存在着极小值,表明听觉神经元的发放反 应也可能具有温度敏感的特点^[164]。这些事实进一步激发我们去思考:是否所有 的神经系统都存在着一定的敏感温度区域的特点?若是,产生这种现象的背后 又有着怎样的生物物理机制?

带着上述问题我们采用数值模拟的方法研究了神经系统发放特性中的温度 效应。通过考察 HI 神经元系统的发放阈值随温度变化的依赖关系,我们发现 HI 神经元系统中也存在着温度敏感的区域。接着,通过对比研究,我们从离子通 道动力学特性随温度变化的特点成功地解释了这一现象产生的生物物理学机 理,随后的数值研究也很好地支撑了我们的解释。最后我们对发放特性的这种 温度效应在神经系统的信息传递和处理方面的意义进行了讨论。本文具有一般 研究性论文的组织结构,包括研究背景、研究方法、研究结果和研究结论及讨 论。

二、研究方法

本次研究所考察的对象是描述枪乌贼轴突的电生理学反应特性的经典的 Hodgkin-Huxley (HH)模型。当然,这里的 HH 神经系统包含了温度影响特性的 相关项。HH 神经元的动力学特性可以用以下的微分方程组来描述^[155]:

$$\frac{dV}{dt} = (I_{sym} - I_{\omega n})/C$$

$$\frac{dm}{dt} = [m_{\infty}(V) - m]/\tau_{m}(V,T) \qquad (\mathfrak{M} \mathbb{R} 2-1)$$

$$\frac{dh}{dt} = [h_{\infty}(V) - h]/\tau_{h}(V,T)$$

$$\frac{dn}{dt} = [n_{\infty}(V) - n]/\tau_{n}(V,T)$$

在这里, V 表示膜电压, C 表示膜电容, T 表示环境温度, n 表示钾离子通 道的活化变量, m 和h 分别表示钠离子通道的活化和失活化变量。 m_{o} , h_{o} , n_{o} 和 τ_{m} , τ_{h} , τ_{n} 分别表示对应离子通道的稳态值和门控时间常数。离子电流 I_{ion} 包 括钠离子电流、钾离子电流和漏电流,表示如下:

 $I_{son} = G_{Na}(T)m^{3}h(V - V_{Na}) + G_{K}(T)n^{4}(V - V_{K}) + G_{L}(T)(V - V_{L}) \qquad (附录 2-2)$ $G_{Na}(T), G_{K}(T) 和 G_{L}(T) 表示温度依赖性的离子通道电导。V_{Na}, V_{K} 和 V_{L} 分别$ 表示这三种通道电流的平衡电位。

电生理学的实验表明,温度的变化将会影响离子通道的电导以及通道活化 (失活化)的时间常数,从而显著地影响神经元系统的发放特性。为了考察温 度对于 HH 神经系统兴奋性的影响,我们采用常用的Q₁₀因子法,Q₁₀具有如下的 定义:

$$Q_{10}(T,a) = a^{(T-T0)/10}$$
 (附录 2-3)

上式中 T_0 表示 HH 模型最初建立时的参考温度(在这次研究中 $T_0 = 6.3^{\circ}C$)。离子 通道门控时间常数(τ_m , τ_h 和 τ_n)用一个 Q_{10} 因子a = 3,与此同时,离子通道电 导($G_{Na}(T)$, $G_K(T)$ 和 $G_L(T)$)乘以 Q_{10} 因子a取值在 1-1.5 之间。 兴奋突触输入取为如下形式:

 $I_{syn} = g_{syn}(t)(V - V_{syn})$ (附录 2-4) V_{syn} 表示突触平衡电位, $g_{syn}(t)$ 表示随着时间变化的突触后电导,它满足

$$g_{sm}(t) = G_{sm}\alpha(t - t_o) \tag{MIR 2-5}$$

在这里, t_0 表示突触传递到来的时刻, $G_{s_{yn}}$ 决定了突触的强度大小, $\alpha(t) = (t/\tau_{syn})\exp(1-t/\tau_{syn}), t \ge 0, \tau_{syn}$ 表示突触传递的特征时间。在这次的研究 中,我们选取 $\tau_{syn} = 2ms, V_{syn} = 0mV$ 以模拟神经系统所接受的兴奋性突触输入。 其它参数的选择可以参考文献^[155]。某一特定温度下神经系统的发放阈值指的是 能够引起神经元出现发放行为的兴奋性突触强度的临界值。

三、研究结果

环境温度的变化对神经元的发放反应具有很大的影响。一个比较直观的例子 如附录图 2-1 所示。在图中,突触强度的大小保持不变,通过改变环境温度, 我们发现,原本阈上的突触信号随着温度的上升则突然变成了阈下信号。这个 结果表明神经元系统发放阈值明显依赖与环境温度。为了定量地描述神经元系 统发放阈值随环境温度的变化规律,我们计算了一系列温度下的发放阈值,如



附录图 2-1 不同环境温度下对于同一突触强度输入时神经系统输出的膜电位随时 间变化动力学特性。突触强度为 0.35 mS/cm²,图中三条曲线对应温度分别为 6.3℃, 10.3℃和 14.3℃。

附录图 2-2 所示。从图中我们可以看出,随着温度的上升,发放阈值先减小,达 到一最小值,然后逐渐增加,发放阈值在某一温度区域内具有最小值,即在一定 的温度区域内神经元发放所需的突触强度达到极小值。从细胞新陈代谢的角度 来看,相对较弱的突触强度所需要的能耗也较低,低能耗的活动运行对于生命 体系意义重大。我们把具有较低发放阈值的温度区域叫做神经元的敏感温区。 当然,这里的敏感温区的范围并不一定严格地与实际神经系统保持定量的一致, 不过,所揭示的规律性却对我们认识神经系统反应特性中的温度效应具有重要 的指导价值。



附录图 2-2 HII 神经元发放阈值的环境温度依赖关系。

理论上,一个"U"形的依赖关系往往是由于(至少)两种相反因素的竞争所 导致。在神经系统中,环境温度能够影响离子通道电导大小和离子通道门控快 慢。为找出产生这个"U"形的发放阈值与环境温度依赖关系的原因,我们做了 如下对比研究。我们分别考虑环境温度只影响离子通道电导和只影响离子通道 门控速度两种情形下发放阈值随温度变化的特点,如附录图 2-3 所示。如果只 考虑离子通道电导受温度影响,发放阈值随着温度的上升单调地增大,与此对 比,当温度只影响离子通道门控速度时,发放阈值一温度依赖关系与图1类似。 由此我们得出结论:离子通道门控速度的温度调制效应才是神经系统出现敏感



附录图 2-3 环境温度分别只影响离子通道电导和只影响离子通道门控速度情形下 HII 神经元发放阈值与温度的关系。



附录图 2-4 环境温度分别只改变钠离子通道活化变量 m 动力学特性和只改变钠离 子通道的失活化变量 h 以及钾离子通道的活化变量 n 两种情形下 田 神经元发放阈 值与温度的关系。

温区的原因。由上面的研究我们知道敏感温区的产生与温度对神经元离子通道 动力学特性的影响有关。温度越高,离子通道的门控速度越快。这里我们还需 要寻找另一个问题的答案:为什么一个单调的离子通道门控速度一环境温度调 制关系会产生出一个非单调的发放阈值一环境温度变化趋势呢?众所周知,钠 离子通道(m)的开启使得更多的电流从细胞外流往细胞内,从而使膜电位去极化 而形成动作电位的上升相;而钾离子通道的打开(n)以及钠离子通道的失活化 (h)则阻止膜电位的上升,形成动作电位的下降相。我们猜测,可能是由于这两 个相反的门控机制的相互竞争导致了"U"形的发放阈值一环境温度依赖关系。

为了证实上述猜测的正确与否,我们设计了进一步的对比研究。我们把钾离 子和钠离子通道的三个门控变量(*m*,*n*,*h*)分成两组:一组是钠离子活化变量*m*, 它的活化速度变快有利于动作电位的发放;另一组是钠离子通道的失活化变量*h* 和钾离子通道的活化变量*n*,它们门控速度的增大有碍于动作电位的发放。同样 地,我们分别考虑只有*m*或者*h*,*n*受温度调制情形下的神经元系统的发放阈值随 环境温度的依赖关系,如附录图 2-4 所示。可以看到,有利于动作电位发放的 一组因素会使神经系统的发放阈值单调减小,而有碍于动作电位发放的一组因 素则使神经系统的发放阈值单调增大,这个研究证明了我们猜测和解释的正确 性。



附录图 2-5 Q10 因子的选取对 HII 神经元发放阈值一环境温度依赖特性的影响。

当然,在上面所有的研究工作中,我们选取了离子通道电导和离子通道门控 速度的温度调制Q₁₀因子分别为a=3和a=1.25。尽管不同神经系统中温度效应 Q₁₀因子的选择可能有所不一样,但是,我们这里发现的发放阈值随环境温度的 非单调的定性依赖关系同样成立,只是具体的定量结果会有所差异。在附录图 2-5 中我们考察了Q₁₀因子选择的随意性对我们研究结果的影响,我们发现,不 管Q₁₀因子如何选择,敏感温区的存在是不变的,两组截然相反的离子通道门控 温度效应的相互作用总会导致发放阈值出现极小值的现象。这也进一步证明和 揭示了我们所发现的基本规律的正确性。

四、结论与讨论

本文采用数值模拟的方法研究了神经系统发放特性中的温度效应。通过考察 温度效应对 田 神经元系统的发放阈值的影响,我们发现:随着温度的上升,发 放阈值先减小,达到一最小值,然后逐渐增加,发放阈值在某一温度区域内具有 最小值,即在一定的温度区域内神经元发放所需的突触强度达到极小值。接着, 通过对比研究,我们从离子通道动力学特性随温度变化的特点成功地解释了这 一现象产生的生物物理学机理,随后的数值研究也很好地支撑了我们的解释。 最后我们对发放特性的这种温度效应在神经系统的信息传递和处理方面的意义 进行了讨论。

当然,检验计算结果的可靠性的最好办法就是把它拿来与试验进行比较。但 是,目前的大多数神经电生理试验都是在一个恒定的环境温度下进行的,如离 体试验或者活体试验一般就是在室温或体温环境下进行的。电生理学试验所用 的细胞试样的温度是不易控制的一个因素,尤其很难精确地控制其温度连续地 变化,这正是大多数试验中采取恒温环境的原因。所以,研究神经元电活动中 的温度效应,研究连续温度变化对神经元电脉冲发放的影响,采用数值仿真的 方法是一个简单、经济而有效的手段,这一点也正是本文研究工作的亮点之一。 尽管考察连续变化环境温度的试验实施起来具有一定的难度,但是若只考察数 个温度点下的神经系统发放特性的话,试验还是可以进行的,所得出的规律应 该会与我们的数值模拟结论定性上是吻合的。我们的研究表明,在一适合的温 区对神经元的电活动有利,也是与一般规律相一致的,例如,在低温或者高温 环境下,大多数的动物(包括人)的生理活动受限,甚至是停止,这与其神经 系统电活动受温度影响的特点很可能是紧密联系的。

83

附录 3: 攻读硕士期间完成论文

- Shenbing Kuang, Jiafu Wang, and Ting Zeng. Frequency Selectivity Behavior in the Auditory Midbrain: Implications of Model Study. Chin. Phys. Lett. 23 (12), 3380~3383, 2006
- [2] Shenbing Kuang, Jiafu Wang, Ting Zeng and Aiyin Cao. Thermal Impact on Spiking Properties in Hodgkin-Huxley Neuron with Synaptic Stimulus. Pramana J. Phys. 69 (5), 7153~7160, 2007
- [3] Shenbing Kuang, Jiafu Wang, Ting Zeng and Aiyin Cao. Theoretical Analysis of Subthreshold Oscillatory Behaviors in Nonlinear Autonomous Systems. In preparation. (Manuscript available at <u>http://arxiv.org/abs/0705.1019</u>)
- [4] Shenbing Kuang, Jiafu Wang, Ting Zeng and Aiyin Cao. Intrinsic Rhythmic Fluctuation of Membrane Voltage Evoked by Membrane Noise in the Hodgkin-Huxley System. In preparation.
- [5] Ting Zeng, Jiafu Wang and Shenbing Kuang. The Influence of Temperature on Neuronal Excitability in Cochlear Nucleus. Submitted to Phys. Lett. A (Manuscript available at <u>http://arxiv.org/abs/q-bio/0702013</u>)
- [6] Shenbing Kuang, Ting Zeng and Jiafu Wang. Frequency Dependence of Critical Input Thresholds in Auditory Neurons: Some Computational Observations. 中国 物理学会2006年秋季会议论文集, p654, 北京, 9月15日-9月17日