

丘脑 皮层感觉通路上的反馈调节

王 宁¹ 王锦琰² 罗 非^{1,2}

(¹ 北京大学神经科学研究所, 北京 100083; ² 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

摘要 皮层投射到丘脑的纤维数量约为丘脑至皮层的纤维数量的 10 倍, 因此许多研究者都认为这一庞大的反馈网络必然在感觉信息的加工过程中发挥着重要的作用, 而越来越多的证据也显示, 来自皮层的反馈调节在修整丘脑反应方面起到了非常关键的作用。本文即从解剖学和生理学的角度对皮层 丘脑反馈调节的相关研究做一简要综述。

关键词 皮层; 丘脑; 反馈; 投射

中图分类号 R338.2; R338.3

以往的研究清楚地表明, 感觉信息通过丘脑传到皮层; 同时, 解剖学研究也发现, 从皮层投射到丘脑的纤维数量约为丘脑至皮层的纤维数量的 10 倍, 因此许多研究者都认为这一庞大的反馈网络必然在感觉加工的过程中发挥着重要的作用, 而皮层的活动也必定高度依赖于它和丘脑之间的往返联系。几十年来, 神经科学家们为了阐明这种反馈联系的功能意义而进行了大量的探索性研究。最初的研究主要集中在视觉系统, 后来扩展至听觉系统, 近年来, 在躯体感觉系统也取得了相当的进展^[1]。本文将就皮层 丘脑下行投射的解剖和功能研究进展做一简要综述。

一、皮层 丘脑投射的解剖结构

新皮层区域都接受来自丘脑的投射并且发出纤维返回至丘脑。在哺乳动物, 皮层 丘脑的反馈投射几乎都起源于第五层和第六层的锥体细胞, 其中位于第六层的皮层 丘脑纤维数量尤其高, 并且与投射到屏状核或者其他皮层区域的纤维是相互独立的^[2]。许多研究报道, 在特殊感觉的皮层区域, 投射到不同丘脑核的皮层细胞还分成了一个更小的薄层^[3]。

有关皮层 丘脑投射的解剖学资料大多来源于对啮齿类的研究。由大鼠初级感觉皮层发出的皮层 丘脑投射纤维具有以下两个特点: (1) 分层投射差异 (lamina-dependent differences), 即皮层第六层的上半部分与下半部分的丘脑投射分布有所不同。Bourassa 等 (1995) 通过对初级感觉区桶状皮层的不同深度进行逆行标记, 发现位于第六层上半部分的皮层神经元与相应的丘脑桶状区存在一对一的往返支配关系 (reciprocal relationship), 即这些皮层细胞发出的皮层 丘脑投射仅到达那些向它发出投射的

丘脑核团。这些皮层细胞主要投射到丘脑的感觉特异核——背外侧膝状体和腹侧基底核, 在此形成桶状或柱状的突触末端; 而位于第六层下半部分的皮层细胞除了投射到与其具有往返支配关系的丘脑桶状区外, 还会单向地投射到丘脑腹后内侧核 (VPM) 内的桶状区域。这些皮层细胞呈现多核支配模式, 主要支配大部分的丘脑联合核和板内核, 同时也支配一小部分感觉特异核团。皮层 丘脑的分层投射差异在 Ojima 等 (1994) 以及 Usrey 等 (1996) 的研究中也有所报道。(2) 皮层 丘脑投射的双侧性。与丘脑 皮层投射以单侧为主不同, 皮层 丘脑投射通常是双侧的, 这在许多物种上都已得到证实。第五层和第六层的细胞都具有对侧投射的效果。Reep 等 (1982) 在研究中报道, 扣带皮层、压后 (retrosplenial) 以及前下托 (presubicular) 皮层的细胞轴突都投射到双侧丘脑前群, 而前额叶底部和内侧区域的细胞则投射到双侧丘脑的中央背核。

二、皮层 丘脑投射的功能意义

丘脑神经元所接受的传入投射中有一半来自大脑皮层。越来越多的证据显示, 来自皮层的反馈调节在丘脑整合感觉信息方面起到了关键的作用。总之, 丘脑神经元对感觉信息的编码来自前馈和反馈通路之间的动态交互作用。相比之下, 大脑皮层所接受的感觉传入几乎都来自丘脑。除了嗅觉之外, 感觉信息都通过丘脑神经元即中继神经元的兴奋性突触活动传入到皮层神经元, 但是这些中继神经元并不是简单的作为外周到皮层的感觉活动的接力棒, 而是作为复杂感觉环路的成员, 参与神经元之间连接的上行传导、下行调节以及循环往复。对丘脑中继神经元产生下行调节的细胞主要起源于大脑皮

通讯作者

层的第六层,这些皮层传出神经元对丘脑神经元能够产生兴奋或抑制的影响,通过兴奋和抑制的平衡来塑造或改变丘脑神经元感觉反应的编码模式。皮层对丘脑的兴奋性调节作用是通过大量的单突触连接得以实现的,这种来自皮层的单突触连接的数量比其他任何来源的包括来自外周上行通路的都要多。相反,皮层对丘脑的抑制性影响则是通过多突触连接完成的,它们主要作用于丘脑中继核内部的 GABA 能中间神经元或者位于丘脑网状核的 GABA 能神经元的胞体。

有如此大量的皮层-丘脑神经元的存在,使得研究者们认为皮层-丘脑通路的功能意义可能是非常重要的,但目前还不完全清楚。现有的研究认为皮层的反馈作用可能分为两类:一类是影响丘脑神经元的感受野和感受野特征,另一类则是影响其放电模式或活动状态。

(一)对丘脑神经元感觉反应和感受野特征的影响

1. 感觉滤过作用:所谓感觉滤过作用是指皮层细胞通过增加丘脑神经元感受野中心的兴奋性以及外周区的抑制性来增加感受野的敏锐程度。感受野是指感觉空间内的一个离散区域,当适宜刺激作用于此区域时,会引起相应的神经元兴奋。外侧膝状体(LGN)、内侧膝状体(MGB)以及丘脑腹侧基底复合体(VB)分别是传递视觉、听觉和躯体感觉的丘脑中继神经元,它们都具有可描述的感受野,因此在皮层-丘脑通路研究中最常提及。

对感觉传入的前馈调节研究确立了丘脑感受野的基本特性。对于上述三个丘脑感觉核来说,在其感受野即兴奋区之外,还存在一个更大和更精细的抑制区,如图 1 所示。现有的证据提示,这些兴奋区(经典感受野)和抑制区都受到皮层反馈投射的调节,最终产生放大感觉刺激的效果^[4]。以视觉系统为例,LGN 神经元只对经典感受野之内的刺激发生兴奋反应,而对感受野之外的刺激则产生抑制;倘若视觉皮层神经元的反馈活动被抑制,则 LGN 的兴奋和抑制反应都会随之减弱或消失^[5]。该结果表明,皮层反馈对 LGN 神经元的作用是:对感受野内的兴奋反应和感受野之外的抑制反应都具有增强效应,即皮层反馈可增强原有的兴奋作用或抑制作用,抑制的变得更抑制,其综合效果为增加感觉信息的空间滤过特性,使得 LGN 神经元的感受野变得更加敏锐。听觉系统的皮层反馈调节作用与视觉系统类似。在听觉系统,感受野是以频率的形式存在的,而

与视觉系统中兴奋区相对应的感受野称为最佳频率(best frequency, BF)。如果某 MGB 神经元的最佳频率与相应的听觉皮层神经元的最佳频率相匹配,则该听觉皮层神经元的激活将会易化该 MGB 神经元的反应性;如果 BF 不匹配,则 MGB 神经元的反应性受到抑制。综上我们不难发现,皮层-丘脑反馈调节的作用在于调整(易化/抑制)丘脑到皮层的感受野。

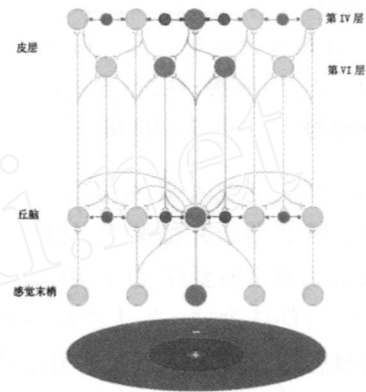


图 1 丘脑-皮层神经网络示意图

丘脑神经元支配经典的感受野(+),其周围(-)为范围更广的抑制区。皮层发出的下行投射对丘脑神经元产生范围局限的、高特异性的正反馈调节,同时通过抑制性中间神经元产生负反馈。在正常的感觉加工过程中,这一环路使得感觉传入在空间和时间上都更加敏锐,并且可以抑制无关信息。(修改自 Rauschecker JP. Nature Neurosci, 1998, 1: 179 ~ 180)

目前,对于丘脑 VB(躯体感觉)神经元的感受野特性了解得比较少。对灵长类的体感皮层 3b 区域的研究发现,这些神经元的感受野存在兴奋区和抑制区^[6,7];但是对于 VB 感受野抑制区的识别相对比较困难,因此相关研究也较少。Nicollelis 等(1999, 2001)的研究中利用一些药物如 GABA_A 的激动剂蝇蕈醇以使初级躯体感觉皮层失活发现,VB 的空间感受野会发生扩展,有时也表现为收缩。因此,对于躯体感觉系统来说,皮层-丘脑反馈所产生的作用与视觉和听觉系统是类似的,即皮层-丘脑传入使得丘脑神经元的感受野变得敏锐,起到一种校准的作用^[8]。

2 自主选择作用:除了感觉滤过作用外,皮层-丘脑反馈的另一个作用是自主选择。自主选择是指皮层神经元通过分析丘脑传入来决定哪种感觉特性被译成丘脑反应,然后通过反馈作用放大这些传入,即通过传出投射使“正确”的信息上传,同时抑制其它无关的信息。

自主选择的核心思想是,皮层神经元能够调整并且改进到达自身的传入。以 Suga等(2000)在听觉系统的研究为例,来自 MGB 的感觉信号使皮层激活,然后皮层通过反馈调节影响了 MGB 以及其它皮层靶点的活动,从而使得听觉皮层的 BF 呈现为感觉信号。皮层反馈投射的作用在于放大那些能够最好地编码上行信号的丘脑神经元的活动,同时抑制无关丘脑神经元的活动,因此皮层通过反馈投射使其自身的反应特性变得更加敏锐^[9]。目前对于皮层丘脑反馈在视觉和躯体感觉系统的自主选择作用的研究还比较少。

(二)对丘脑神经元放电模式或活动状态的影响 丘脑神经元会产生高频低阈值的放电,这是通过胞体和树突的低阈值钙离子电流的活动实现的。皮层丘脑反馈对这种放电的影响引起了很多研究者的注意。Destexhe等(2000)通过皮层失活与计算模型相结合的方法比较了丘脑网状核与中继核神经元之间的差异,发现皮层活动能够通过更精密的时空模式调节丘脑的活动状态,具体地说,皮层能够在几微秒的时间范围内使丘脑神经元由簇状放电转换为持续放电模式。据此推测,丘脑环路神经元的感受野受到不同电压依赖类型和突触传导在树突中的不同分布模式的调节。

背外侧膝状体(dLGN)接受来自视网膜的传入并且投射到视觉皮层,同时也接受视觉皮层第六层神经元的反馈调节。Worgotter等(2002)通过对视觉皮层进行脑电图监测以及对 dLGN 神经元特性进行在体研究发现,无论是皮层自发放电(即没有特殊活动)的情况下还是皮层失活的情况下,dLGN 神经元的放电特征都是相似的,即呈现一种超极化状态;但在皮层活动的状态下,dLGN 神经元却呈现了不同的反应模式。研究者认为其原因是到达单个 dLGN 神经元的起兴奋作用和起抑制作用的皮层丘脑投射之间存在一种更为精密的平衡调节。总之,理解皮层对丘脑放电模式的影响会更有利于认识皮层丘脑的反馈功能^[10],但就目前来说,这方面的研究还处于起步阶段。

三、结语与展望

综上所述,丘脑和皮层的神经元不仅具有“传递感觉信息的功能,作为传递感觉信息精细环路的一部分,它们还执行着更为复杂的感觉加工活动。本文通过总结视觉、听觉和躯体感觉系统的研究,认

为皮层丘脑反馈能够使丘脑神经元的感受野变得敏锐,并且形成适合皮层加工的感觉信息。尽管对于视觉、听觉和触觉系统的研究已经使人们意识到皮层丘脑反馈调节的重要性,但需要进一步指出的是,对其它类型的感觉如痛觉系统进行皮层丘脑反馈研究,全面理解这一精细环路的作用,将具有更为重要的现实意义。

参 考 文 献

- 1 Reichova I, Sherman SM. Somatosensory corticothalamic projections: distinguishing drivers from modulators J Neurophysiol, 2004, 92: 2185 ~ 2197.
- 2 Zhang ZW, Deschenes M. Intracortical axonal projections of lamina VI cells of the primary somatosensory cortex in the rat: a single-cell labeling study J Neurosci, 1997, 17: 6365 ~ 6379.
- 3 Takayanagi M, Ojima H. Microtopography of the dual corticothalamic projections originating from domains along the frequency axis of the cat primary auditory cortex Neuroscience, 2006, 142: 769 ~ 780.
- 4 Waleyszczuk WJ, Bekisz M, Wrobel A. Cortical modulation of neuronal activity in the cat's lateral geniculate and perigeniculate nuclei Exp Neurol, 2005, 196: 54 ~ 72.
- 5 Przybyszewski AW, Gaska JP, Foote W, et al. Striate cortex increases contrast gain of macaque LGN neurons Vis Neurosci, 2000, 17: 485 ~ 494.
- 6 DiCarlo JJ, Johnson KO. Receptive field structure in cortical area 3b of the alert monkey Behav Brain Res, 2002, 135: 167 ~ 178.
- 7 Thakur PH, Fitzgerald PJ, Lane JW, et al. Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: nonlinear mechanisms underlying the representation of orientation within a finger pad J Neurosci, 2006, 26: 13567 ~ 13575.
- 8 Li L, Ebner FF. Cortical modulation of spatial and angular tuning maps in the rat thalamus J Neurosci, 2007, 27: 167 ~ 179.
- 9 Ma X, Suga N. A symmetry in corticofugal modulation of frequency-tuning in mustached bat auditory system. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 19162 ~ 19167.
- 10 Rudolph M, Pospischil M, Timofeev I, et al. Inhibition determines membrane potential dynamics and controls action potential generation in awake and sleeping cat cortex J Neurosci, 2007, 27: 5280 ~ 5290.