

听觉前刺激对后刺激诱发电位的影响

王明时^① 刘忠国^{①②} 诸强^① 刘瑾^① 王力群^③ 刘海婴^{①④}

(^① 天津大学精密仪器与光电子工程学院生物医学工程与科学仪器系, 天津 300072; ^② 山东大学控制科学与工程学院生物医学工程系, 济南 250061; ^③ 东京电机大学超导应用研究所高技术研究中心, 东京 270-1412, 日本; ^④ Department of Radiology, University of Minnesota, USA. * 联系人, E-mail: mailto:mingshiw@public.tpt.tj.cn)

摘要 当给受试者施加一对有时间间隔的听觉刺激信号时, 前刺激对后刺激产生的诱发电位会造成影响. 通过比较两刺激产生的诱发电位的波形变化以及后刺激诱发电位幅值响应曲线和诱发电位能量响应曲线研究了这种影响作用. 研究结果显示, 前刺激对后刺激诱发电位有抑制作用, 抑制作用则随着刺激间时间间隔(ISI)缩短而逐渐增强, 当 ISI 小于 150 ms 时, 前刺激完全抑制了后刺激诱发电位的产生. 这种抑制作用揭示了大脑神经的不应期效应, 提示大脑连续接受外界刺激的反应能力是有一定阈值的.

关键词 ISI 听觉诱发电位 响应曲线 神经不应期 感觉关断

给大脑施加特定的事件刺激, 观察分析大脑在事件刺激下的响应特性, 这是探讨大脑功能手段之一^[1~3]. 不同的事件刺激会引起大脑不同的响应, 事件刺激所引发大脑的响应有一定时间的持续过程. 当 2 个刺激事件之间的时间间隔较短时, 前一个刺激会对后一个刺激的响应造成影响. 研究这种影响的程度和规律, 对于揭示大脑功能的响应特性有重要意义. 在提取诱发电位的刺激实验中, 为了避免事件刺激的响应之间产生相互影响, 要求合理选取事件刺激之间的时间间隔(inter-stimulus interval, ISI)的大小, 为此也需要了解前一个刺激对后一个刺激响应的影响程度及规律. Freedman 等人^[4]通过一对短声刺激对人的听觉诱发电位 P50 成分进行了研究, 结果显示, 对于正常人, 当 ISI 在大约 500 ms 以内时, 后一声音刺激诱发出的 P50 成分幅值与前一声音刺激诱发出的 P50 成分的幅值相比会大大衰减, Freedman 将大脑这种抑制无关输入信号的能力称为感觉关断(sensory gating). Judd 等人^[5]认为这种感觉关断的缺失可用于诊断精神病人. de Bruin 等人^[6]采用类似的刺激对老鼠的听觉诱发电位成分进行了研究, 结果显示, 感觉关断对诱发电位的不同成分(P17, N22, P30, N50)具有差异性. 其他相关的研究, 也多以动物作为研究对象^[7,8], 或者侧重于研究精神病人在诱发电位 P50 成分上存在的感觉关断缺失问题^[9,10]. 当正常人接受成对的声音刺激时, Lütkenhöner 等人^[11,12]采用脑磁图对听觉诱发磁场(AEF)进行了一定的研究. 而前刺激对后刺激诱发电位的影响程度和规律, 还没有人系统地加以研究, 尤其是这种影响随着 ISI 变化

而变化的规律如何尚未见报道, 这种研究结果将有助于加深对大脑功能更深入的了解.

本文以正常人为受试者采用 19 导电极, 研究了人在一对短声刺激下的诱发电位随 2 个短声间的时间间隔变化而变化的规律以及诱发电位的幅值响应和能量响应, 分别绘制了 19 导电极点的响应曲线图, 并对响应曲线的生理实质进行了初步的探讨.

1 实验方法

(i) 受试者. 15 名年龄为 24~25 岁的研究生(10 男, 5 女)参加了实验, 所有受试者全部为右利手, 听力正常, 视力或矫正视力正常, 身体健康, 无神经或心理方面的疾病.

(ii) 刺激材料和实验仪器. 采用奥地利 EMS PHOENIX 公司生产的 128 导数字脑电记录仪和 BERISOFT 公司生产的 ERP/EP 实验系统. 刺激信号为 1000 Hz 的纯音, 刺激脉冲的宽度为 20 ms, 声音强度为 60 dB SPL.

(iii) 任务和步骤. 受试者在一个电磁屏蔽良好、隔音良好的房间内进行实验, 房间内的背景噪声约为 31 dB, 背景光照为 2 cd/m². 受试者舒适地坐在扶手椅上, 通过耳机接受纯音信号. 每个受试者进行一次全过程实验测试需要 1.5 h. 一次全过程实验包含 21 个子实验, 每个子试验由 80 个刺激对组成, 每个刺激对由 2 个相同特性的纯音信号刺激(前刺激 S1, 后刺激 S2)组成, 在 S1 和 S2 两个刺激之间的时间间隔称为刺激间时间间隔(ISI)(图 1). 不同的子实验中 ISI 的值是互不相同的, 对应 21 个子实验, ISI 的得分

别为 $ISI = 0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000$ ms. 对所有的子实验, 除了 ISI 值不同外, 其他参数都相同. 在每个子实验中, 刺激对之间的时间间隔(记为 D)随机取值, 其变化范围为 $2000 \sim 3000$ ms.

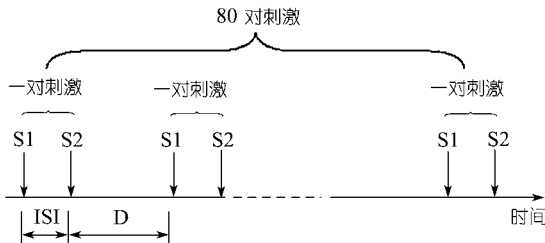


图1 一个子实验刺激流程示意图

(iv) 脑电记录. 电极的放置采用国际 10/20 系统标准, 如图 2 所示, 同时记录 19 导电极 EEG 数据以及 EOG 眼电数据. 电极采用 Ag/AgCl 电极, 以右耳垂(A2)为参考电极. 脑电采样频率为 256 Hz, 滤波通带为 $0.05 \sim 70$ Hz, 电极阻抗 < 5 k Ω .

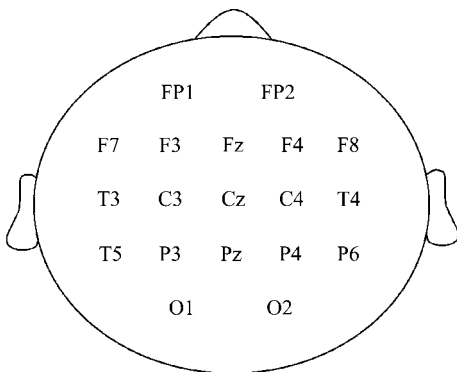


图2 10/20 系统 19 导脑电位置示意图

(v) 数据分析和统计. 对每个子实验, 用 ERP/EP 实验系统分别提取前刺激 S1 和后刺激 S2 的听觉诱发电位(auditory evoked potential, AEP), 数据采样时间为 600 ms, 为刺激前 100 ms 到刺激后 500 ms. 然后, 用 MATLAB6.5 软件, 对诱发电位进行进一步的数据分析和统计处理.

2 结果

2.1 前刺激和后刺激的诱发电位

$ISI = 0, 100, 150, 400$ ms 时, 在 19 导电极位置上后刺激 S2 所产生诱发电位的波形的分布情况如图 3

所示, ISI 为其他值的诱发电位波形分布图从略. 由图 3 可见, 各电极点上的诱发电位波形形状基本上是相同的, 而在幅值上以 Cz 点为最高, 在 T5, T6, O1, O2 点上的波形幅值较小.

因 Cz 点诱发电位幅值最大, 为便于观察分析, 将前刺激(S1)和后刺激(S2)在 Cz 点的诱发电位特别绘出, (图 4), 可见前后刺激诱发电位随 ISI 变化而变化的趋势情况. 为了简便起见, 没有将所有测试的 ISI 对应的诱发电位的波形显示出来. 几种关键的情况, 即 $ISI = 0, 100, 150, 250, 350, 400, 1000, 2000$ ms 时, 在 Cz 点上 S1 和 S2 刺激所对应的诱发电位, 如图 4 所示.

由图 4 可见:

(i) 在 $ISI \leq 150$ ms 时, 后刺激 S2 本应产生的标准诱发电位波形, 被前刺激 S1 的诱发电位波形所抑制, 如图 4(a)~(c)所示.

(ii) 当 $ISI > 150$ ms 时, 后刺激 S2 本应产生的诱发电位波形, 逐渐开始出现, 随着 ISI 的值逐渐增大, 波形的幅值也逐渐增大, 如图 4(d)~(h)所示.

(iii) 当 $ISI = 2000$ ms 时, 前刺激 S1 和后刺激 S2 所产生的诱发电位波形的形状、幅值和潜伏期都是完全相同的, 可以将 $ISI = 2000$ ms 时 S1 或 S2 所对应的诱发电位波形, 看作 S1 和 S2 单刺激的标准诱发电位波形. 当 $ISI = 2000$ ms 时, 前刺激 S1 和后刺激 S2 所对应的诱发电位波形的形状、幅值基本恢复到完全相同.

将 $ISI = 0, 100, 150, 250, 400, 2000$ ms 时刺激 S2 所分别对应的诱发电位波形画在同一图上(图 5), 进行比较, 可以看出, 对应标准诱发电位的 P2 时刻(大约 172 ms)处, 当 $ISI \leq 150$ ms 时, 随着 ISI 值的增加, S2 诱发电位的幅值逐渐减小, 当 $ISI > 150$ ms 时, 随着 ISI 值的增加, S2 诱发电位的幅值逐渐增大, 当 $ISI = 150$ ms 时, S2 诱发电位的幅值最小.

2.2 后刺激诱发电位幅值响应曲线

从图 5 可见, 当 $ISI = 0$ ms 和 $ISI \geq 250$ ms 时, S2 刺激所对应诱发电位的 P2 峰值的潜伏期为 172 ms, 对于每个受试者, 当 $ISI = 0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000$ ms 时, 设 S2 刺激所对应诱发电位在 172 ms 时的值, 分别为 $y_{t=172}(ISI) = y_{t=172}(0), y_{t=172}(50), y_{t=172}(100), \dots, y_{t=172}(2000)$. 以 $y_{t=172}(ISI)/y_{t=172}(0)$ 作为纵坐标, 以各 ISI 值作为横坐标, 可以绘出各个受试者的相对电位幅值响应曲线. 将

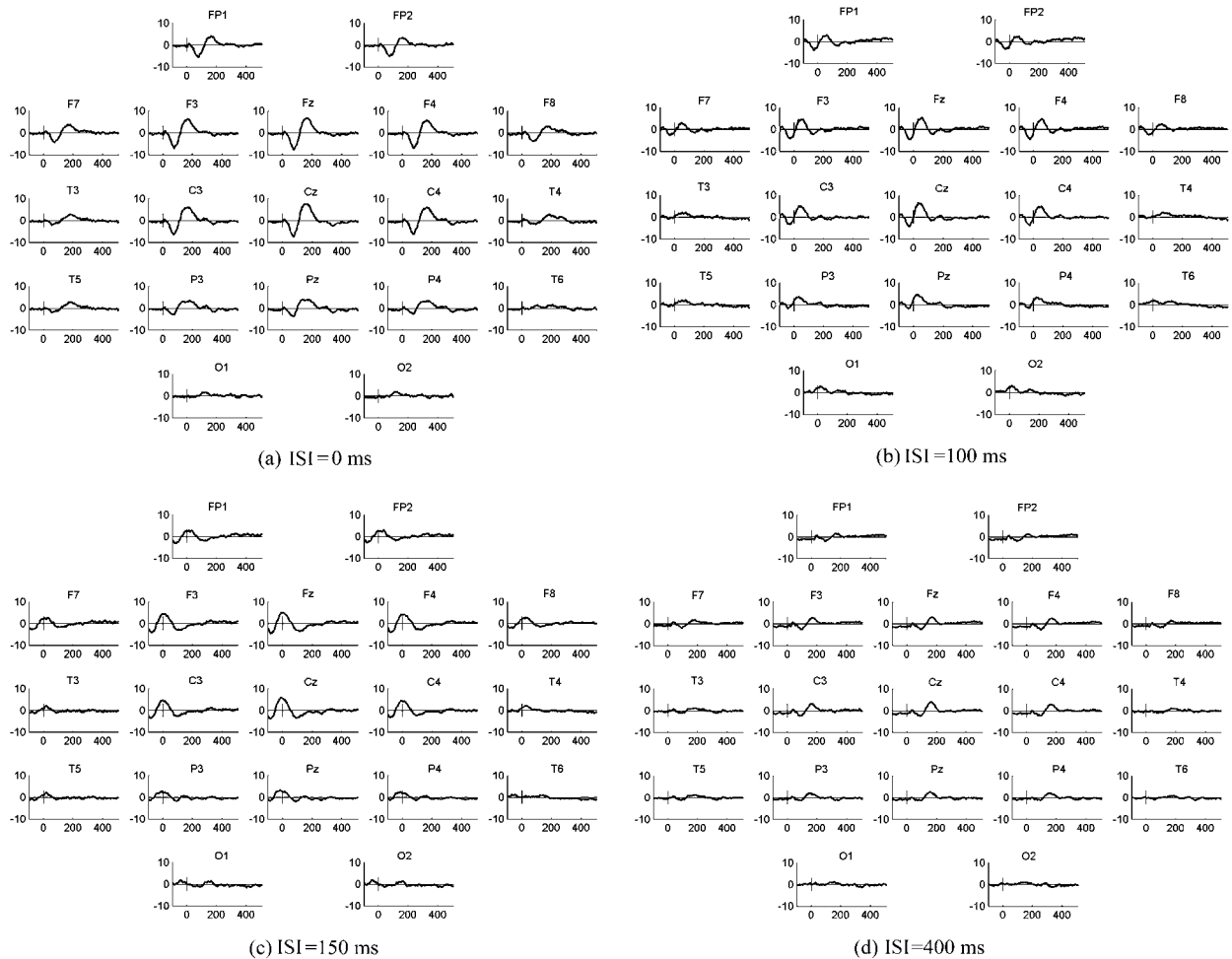


图 3 后刺激 S2 所产生诱发电位的各点分布图

所有 15 个受试者的响应曲线进行叠加平均可得总平均的相对电位幅值响应曲线, 19 个电极上响应曲线分布情况(图 6). 图 7 所示为 Cz 点响应曲线的放大图.

由图 6 可见, 所有点上的曲线走势是基本相同的. 从图 7 上可以清楚地看出, 当 $ISI < 150$ ms 时, 曲线成下降趋势, 在 $ISI = 150$ ms 时, 曲线达到最低点, 之后曲线逐渐上升, 到 400 ~ 600 ms 出现一个小的平稳期, 之后从 600 ms 开始, 曲线逐渐上升, 到 1200 ms 达到新的平稳.

2.3 后刺激诱发电位能量响应曲线

对于每个受试者, 当 $ISI = 0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 2000$ ms 时, 设 S2 刺激所对应诱发电位在 0 ~ 400 ms 段的波形面积值, 分别为 $A_{t=172}(ISI) = A_{t=172}(0), A_{t=172}(50), A_{t=172}(100), \dots, A_{t=172}(2000)$. 以 $A_{t=172}(ISI)/A_{t=172}(0)$ 作为纵坐标, 以各 ISI 值

作为横坐标, 可以绘出各个受试者诱发电位的相对波形面积响应曲线, 因波形面积对应着诱发电位的能量, 所以此响应曲线也称为相对能量响应曲线. 将所有 15 个受试者的相对能量响应曲线进行叠加平均可得总平均的相对能量响应曲线, 19 个电极上响应曲线分布情况, 如图 8 所示. 图 9 所示为 Cz 点响应曲线的放大图.

从图 8 分布图可见, 在各点上响应曲线的形状基本是相同的, 在 O1, O2, T5, T6 点曲线出现不规则现象是由于进行脑电测量和记录时, 电极接触不好、干扰比较大的缘故. 由图 9 可见, 当 $ISI < 400$ ms 时, 曲线成下降趋势, 在 $ISI = 400$ ms 时, 曲线达到最低点, 之后曲线逐渐线性上升.

3 讨论

3.1 关于图形的分析

从后刺激 S2 诱发电位的波形图(图 4 和 5), 可以

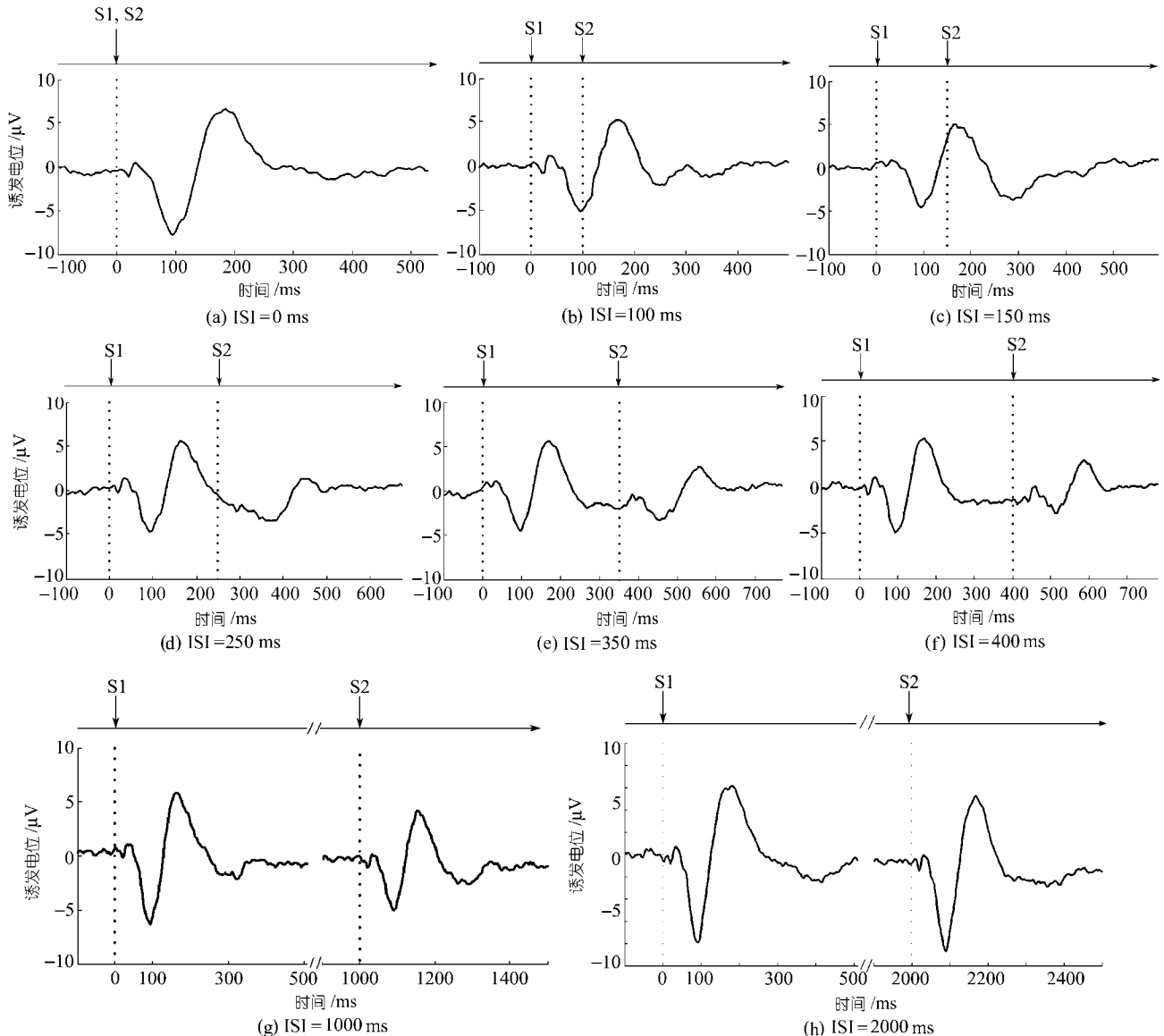


图4 ISI = 0, 100, 150, 250, 350, 400, 1000, 2000 ms 时, 在 Cz 点上 S1 和 S2 刺激所对应的诱发电位波形
图示波形为 15 个受试者的平均叠加波形

看出:

(i) 当 $ISI \leq 150$ ms 时, 前刺激 S1 的诱发电位完全抑制了后刺激 S2 所对应诱发电位的出现, 在后刺激 S2 出现时, 并没有诱发出如单刺激所诱发的标准电位波形, S2 呈现之后的诱发电位波形是延续了前刺激 S1 的诱发电位波形。

(ii) 从 $ISI = 200$ ms 开始, S2 所对应单刺激标准诱发电位波形逐渐开始显现, 并且随着 ISI 值的增大其幅值逐渐增大, 但是波形形状仍然受到 S1 所对应标准诱发电位形状的调制。

(iii) 到 $ISI = 400$ ms 时, S1 诱发电位波形对 S2 所对应诱发电位波形形状的影响逐渐减小, S1 对 S2 诱发电位的主要影响是抑制 S2 诱发电位的幅值大小, 这种抑制作用随着 ISI 值的增大, 也逐渐减弱。

(iv) 到 $ISI = 2000$ ms 时, S2 所对应诱发电位的幅值与 S1 所对应诱发电位的幅值达到基本相同(差值小于幅值的 3%)。

从 S2 诱发电位幅值响应曲线图(图 7), 可以看出:

(i) 曲线的低谷出现在 150 ms 左右, 这大约与 S1 和 S2 标准诱发电位的 P2 峰值的潜伏期(约 172 ms)

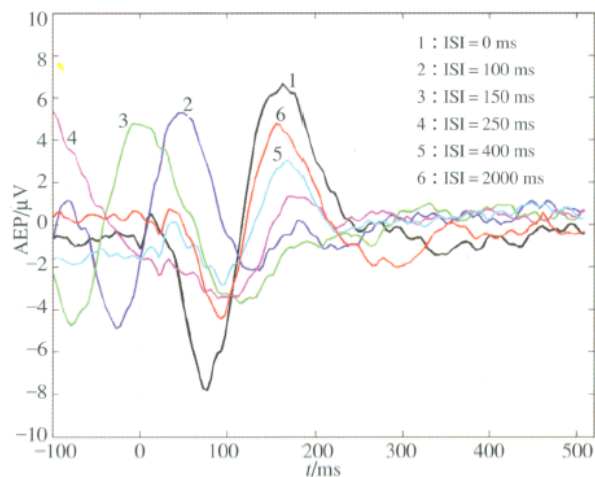


图 5 ISI = 0, 100, 150, 250, 400, 2000 ms 时 S2 刺激所对应的诱发电位波形
图示波形为 15 个受试者的平均叠加波形

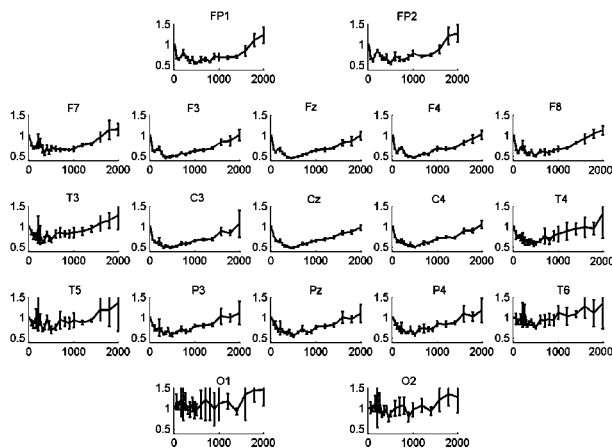


图 8 S2 诱发电位相对能量响应曲线分布图, 图示波形为 15 个受试者的平均叠加波形

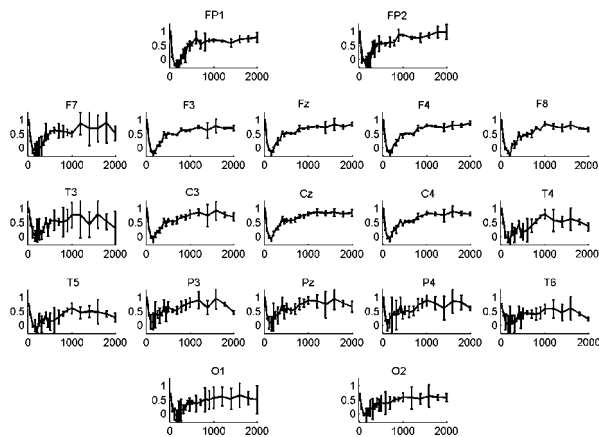


图 6 后刺激 S2 诱发电位总平均的相对电位幅值响应曲线分布图
图示曲线为 15 个受试者的平均叠加结果

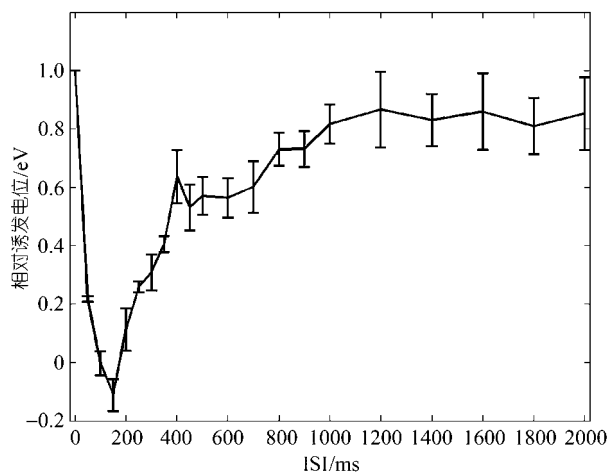


图 7 Cz 点上总平均的相对电位幅值响应曲线

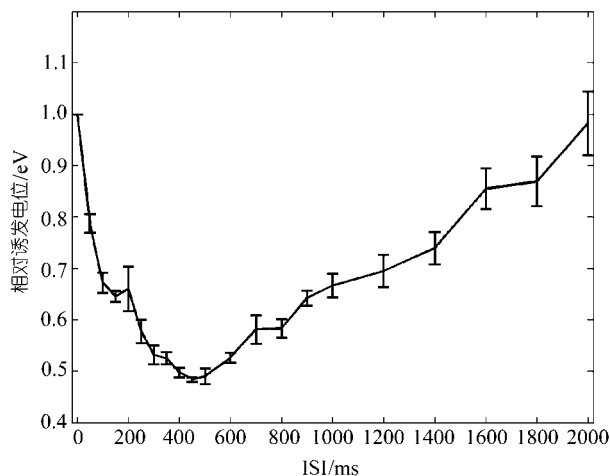


图 9 Cz 点的相对能量响应曲线

相当, 也就是说, 在前刺激 S1 的诱发电位正处于最大峰值电位时, 在此时刻加载刺激 S2, 则 S2 所对应的诱发电位在 P2 时刻处的诱发电位的幅值最小。

(ii) 诱发电位幅值响应曲线在 ISI = 400 ms 时, 达到一个平坦期, 400 ms 时刻基本上对应着 S1 诱发电位的幅值趋于零平稳的时刻。

(iii) 之后在 ISI ≥ 600 ms 时, S2 的诱发电位又逐渐上升, 直到 1200 ms 时达到基本平稳。

(iv) 当 ISI ≥ 1200 ms 时, 单从 172 ms 时刻处诱发电位的幅值上来看, 前刺激对后刺激的影响作用已经非常小(起伏值小于平稳值的 2%)。

从后刺激诱发电位能量响应曲线图(如图 9 所示), 可以看出:

(i) 在 150 ms 处出现一个拐点, 这与 S2 诱发电

位幅值响应曲线的最低点正好相对应。

(ii) 能量响应曲线在 $ISI = 400\text{ ms}$ 处达到最低点, 这与幅值响应曲线在 400 ms 处出现一个平坦期完全对应, 也与标准诱发电位在 400 ms 处, 电位幅值趋近于零平稳值的时刻相对应。

(iii) 当 $ISI > 400\text{ ms}$ 后, 能量响应曲线基本上线性地增加, 到 $ISI = 2000\text{ ms}$ 时, S_2 诱发电位的能量增加到与 $ISI = 0\text{ ms}$ 时的能量基本相等。

从上面分析可见, 当 $ISI < 2000\text{ ms}$ 时, 前刺激 S_1 的诱发电位波形形状、幅值大小和潜伏期共同决定着对后刺激 S_2 诱发电位影响的大小。 S_1 诱发电位影响着 S_2 诱发电位的形状、幅值大小。

3.2 有关生理实质的探讨

从上述对诱发电位波形图和响应曲线图的分析可以看出, 当 2 个刺激之间的时间间隔(ISI)小于 150 ms 时, 后刺激 S_2 的出现并不能诱发出新的独立的诱发电位, 诱发电位只是延续前刺激 S_1 的诱发电位, 这提示诱发电位对刺激的响应出现了不应期现象。当 $ISI < 2000\text{ ms}$ 时, 前刺激对后刺激诱发电位的产生有一种抑制作用, 而这种抑制作用随着 2 个刺激之间的时间间隔的不同而抑制的程度也不相同, ISI 值越小, 抑制作用越强烈。这种抑制作用反映了大脑诱发电位随刺激进行响应的一种不应期效应(refractory effect)。

这种抑制作用与感觉关断的研究结果是一致的, 就是说, 当出现 2 个间隔时间较小的相同刺激时, 后面的刺激被当作不相关的信息刺激, 不被大脑响应, 以保护大脑不受无关信息的干扰。

当 $ISI > 150\text{ ms}$ 时, 前刺激的出现对间隔一定时间后出现的刺激的响应有一个预警暗示的效应, 使得在后刺激出现的时候心理上已经有了准备, 所以后刺激的诱发电位出现幅值减小的现象。这种抑制作用可能反映了大脑对刺激的一种预警暗示的效应。

Kitzes 等人^[13]在单神经元水平上的研究结果表明, 胼胝体的活动会抑制听觉皮层神经元对声音刺激的响应。这提示前刺激对后刺激的抑制作用是由于前刺激引起大脑某些部位的兴奋活动, 这种兴奋活动又反过来抑制了听觉通路上各中继站的神经元对刺激的连续响应。这和 Krause 在丘脑单神经元上的研究结果是一致的^[14]。我们的研究结果与单神经元水平上存在的这种抑制作用是相吻合的。

4 结论

研究表明, 当用一对有时间间隔的听觉信号进

行刺激时, 前刺激对后刺激诱发电位有抑制作用, 抑制作用则随着刺激间时间间隔缩短而逐渐增强, 当 $ISI \leq 150\text{ ms}$ 时, 前刺激完全抑制了后刺激诱发电位的产生。这种抑制作用反映了大脑对有固定时间间隔的连续刺激的一种响应模式, 其生理实质是脑诱发电位随 ISI 的缩短而产生的不应期效应, 这提示了大脑连续接受外界刺激的反应能力是有一定阈值的。

致谢 本工作为国家自然科学基金资助项目(批准号: 30170308)。

参 考 文 献

- 1 潘映辐. 临床诱发电位学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1999
- 2 王明时, 王力群. 应用功能核磁共振成像法进行计算时脑区的定位. 科学通报, 2001, 46(19): 1622~1625
- 3 沈钧贤, 陈其才. 大棕蝠听皮层神经元的双耳性及其方位角调谐特征. 科学通报, 2002, 47(4): 285~288
- 4 Freedman R, Waldo M, Bickford-Winner P, et al. Elementary neuronal dysfunction in schizophrenia. Schizophr Res, 1991, 4: 233~243 [DOI]
- 5 Judd L L, McAdams L, Budnick B, et al. Sensory gating deficits in schizophrenia: New results. Am J Psychiatry, 1992, 149(4): 488~493
- 6 de Bruin N M, Ellenbroek B A, van Schaijk W J, et al. Sensory gating of auditory evoked potentials in rats: Effects of repetitive stimulation and the interstimulus interval. Biol Psychol, 2001, 55: 195~213 [DOI]
- 7 Boutros N N, Belger A. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. Biol Psychiatry, 1999, 45: 917~922 [DOI]
- 8 Schall U, Keysers C, Kast B. Pharmacology of sensory gating in the ascending auditory system of the pigeon (*Columba livia*). Psychopharmacology, 1999, 145: 273~282 [DOI]
- 9 Grunwald T, Boutros N N, Pezer N, et al. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. Biol Psychiatry, 2003, 53(6): 511~519
- 10 Light G A, Geyer M A, Clementz B A, et al. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. Am J Psychiatry, 2000, 157: 767~771 [DOI]
- 11 Lütkenhöner B. Auditory evoked magnetic fields of subcortical origin. In: Nenonen J, Ilmoniemi R, Katila T, eds. Biomag2000 Proc 12th Int Conf on Biomagnetism. Espoo: Helsinki Univ of Technology, 2001. 13~16
- 12 Lütkenhöner B, Lammertmann C, Ross B, et al. Brainstem auditory evoked fields in response to clicks. NeuroReport, 2000, 11: 913~918
- 13 Kitzes L M, Doherty D. Influence of callosal activity on units in the auditory cortex of ferret (*Mustela putorius*). J Neurophysiology, 1994, 71: 1740~1751
- 14 Krause M, Hoffmann W E, Hajos M. Auditory sensory gating in hippocampus and reticular thalamic neurons in anesthetized rats. Biol Psychiatry, 2003, 53: 244~253 [DOI]

(2004-01-13 收稿, 2004-03-17 收修改稿)