

海马参与工作记忆目标匹配增强及其时间过程 ——基于颅内脑电的研究*

倪兵¹⁾ 钱晨灿²⁾ 吴睿洁²⁾ 朱宏伟¹⁾ 刘祖祥^{2)**} 李勇杰^{1)**}

¹⁾首都医科大学宣武医院北京功能神经外科研究所, 北京 100053;

²⁾中国科学院生物物理研究所, 脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101)

摘要 已有的研究表明, 海马参与记忆的编码和提取, 并且它会受到新发生事件与已存储记忆匹配或者不匹配的影响。先前的功能磁共振研究报道, 在延迟匹配任务中, 目标匹配增强作为一种工作记忆成分, 与物体性质和位置的整合有关, 能够显著地激活海马体部。但是, 关于这一过程的时间信息目前尚不清楚。本研究利用特定癫痫病人在双侧海马植入的深部电极, 跨被试间电极触点位置基本一致, 因此具有较高的空间分辨率和时间分辨率的优势。我们发现, 左侧海马体部在目标匹配增强中起着重要作用。同时, 这种效应发生在探测刺激出现后 600~650 ms, 大约在知觉匹配增强或者 P300 等知觉效应后 200 ms。另外, 对于每一个被试, 目标匹配增强的潜伏期与平均反应时成正相关。结果揭示, 当工作记忆的任务与性质-位置捆绑有关时, 海马参与并起重要作用。结果说明, 目标匹配增强效应在知觉过程之后发生, 表明了工作记忆不同成分在海马的分离。

关键词 工作记忆, 海马, 匹配增强, 颅内脑电, 事件相关电位

学科分类号 B845, R338.3

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00139

已有的记忆测试和其他的一些实验范式已经明确地发现, 海马在编码和提取语义和情景记忆相关信息过程中起着非常重要的作用^[1], 海马是否参与工作记忆还没有一致的结果。有大量证据表明, 在需要保持工作记忆^[2-3]以及需要工作记忆与长时记忆相互作用时^[4], 会激活海马。但是, 最近一个研究细致地检测了工作记忆的不同形式, 并且表明工作记忆不受前颞叶及海马切除的影响^[5]。这些结果提示, 海马及其亚区可能在工作记忆特定的某些成分中起着不同的作用, 这也与 Piekema 等^[6]的发现一致。他们发现, 海马功能异常的颞叶内侧癫痫患者, 在参与要求整合不同性质的工作记忆任务时表现会有所下降。但是, 如果进行传统的数字广度记忆测试, 则颞叶内侧癫痫患者的工作记忆似乎是完整的。这种测试结果与传统工作记忆实验范式结果之间的差异, 提供了一个研究工作记忆不同成分的神经机制, 丰富关于海马功能有关知识的契机。目标匹配增强(goal match enhancement)是工作记忆中

一种关于物体性质识别和位置判断的成分, 已有功能磁共振研究发现, 目标匹配增强能够显著地激活海马体部^[7]。但是关于海马处理这种成分的时间过程相关信息, 还没有任何线索。

本研究中, 我们旨在探索工作记忆一个重要的方面: 工作记忆任务相关的信息是否在海马存储。已有的研究发现, 当知觉到先前已编码的事件时(如匹配增强), 或者新异事件与先前已知觉到的事件不同时(如失匹配增强), 记录海马神经元的放电, 会发现其神经活动增强^[8-11]。然而, 这些研究很难将知觉上新异的刺激信息与已储存在大脑中跟

* 北京市自然科学基金(5082008), 国家重点基础研究发展计划(973)(2005CB522800, 2004CB318101)和国家自然科学基金(30621004, 90820307)资助项目。

** 通讯联系人。

刘祖祥. Tel: 010-64888565-808, E-mail: zxliu@bcslab.ibp.ac.cn

李勇杰. Tel: 010-83198882, E-mail: lyj8828@vip.sina.com

收稿日期: 2011-03-30, 接受日期: 2011-05-12

目标有关的信息进行分离。

Duncan 等^[7]采用了延迟匹配任务对这种差异进行分离。该任务对示例(sample)和匹配测试(matching test)的刺激采用多种控制手段,因此可以将知觉水平的匹配/失匹配与目标状态水平的匹配/失匹配这两种情况完全分离。他们的功能磁共振(fMRI)结果表明,在双侧海马体部相关的匹配增强是选择性地针对探测刺激(probe)和目标(goal)匹配的,是特定于目标状态水平的,而对知觉上新异的目标则没有这种效应。这种匹配增强效应揭示了工作记忆一种特定的成分:信息并非简单地在海马编码和储存以备将来使用,海马还可以根据不同任务的需求对这些信息进行调节和操作。

由于功能磁共振方法时间分辨率低,对于匹配增强效应很难得到其时间过程的信息^[7]。考虑到目标匹配增强效应时间过程的重要性,需要采用不同的实验方法来研究各种工作记忆成分以及它们的神经机制。本研究将 Duncan 等使用的范式进行修改,并利用沿海马长轴植入的双侧深部电极记录颅内脑电(intracranial EEG),具有毫秒级的时间分辨率和毫米级的空间分辨率,我们证实了左侧海马体部对于匹配增强具有重要作用,并获得了相应的时间过程信息。

1 方 法

1.1 被试

首都医科大学宣武医院住院治疗的 6 例癫痫患者,其中男性 4 例,女性 2 例,癫痫病史 5~25 年,均为右利手,裸眼或者矫正视力正常,视野无明显缺损,智力水平能正确理解并按照要求完成任务。这 6 例患者的头皮 EEG 不能准确定位出癫痫灶的起源侧别,因此通过立体定向技术,自双侧枕部钻孔,经枕叶皮层造瘘,沿双侧海马长轴向海马头部植入 8 触点深部电极。每一例患者均采用相同的立体定向引导下电极植入方法,电极规格一致(北京华科恒生公司 SDE-08 型 8 触点深部电极)。因此每个电极触点所在的解剖结构在患者间基本相同,我们可以采集到来自于不同患者基本相同脑区的脑电信号。在记录实验前 1 天内患者无全面强直阵挛发作,在实验过程中无任何形式的癫痫发作。所有患者在颅内脑电图记录过程中抗癫痫药(antiepileptic drugs, AED)均完全遵循医嘱减药或者停药^[12]。在记录数据后每一个患者都接受了后续的手术,切除了癫痫灶(切除范围见表 1)。在实验前,每一个患者都签署知情同意书。实验过程根据 1964 年赫尔辛基声明指导遵守伦理原则,首都医科大学宣武医院伦理委员会批准了本实验所有程序。

Table 1 Patient list with surgical resection areas and electrode contacts excluded

Patient ID	Np 02	Np 03	Np 05	Np 06	Np 07	Np 08
Surgical resection	Right-ATL*	Left-ATL*	Right frontal pathological focus	Left occipital pathological focus	Left-ATL*	Right-ATL*
Excluded contacts	Contacts 9, 10, 11.	Contacts 1, 2, 3.	No contact was excluded	No contact was excluded	Contacts 1, 2, 3.	Contacts 9, 10, 11.

Contacts 1~8 were located within the left hippocampus, and contacts 9~16 were located within the right hippocampus. From 1~8, the contacts were arranged from the head to the body of the hippocampus. * Indicates a standardized resection, including the area of the anterior temporal lobe and 3 cm from the head of the hippocampus to its body.

1.2 图形刺激

实验所用图形刺激与 Duncan 等^[7]所用一致,由 299 个彩色物体图生成。在每一幅场景中,图形刺激由 1 个屋子和 2 个物体组成。每个物体呈现在屋子中地板上的 9 个可能位置之一,这些位置是由可见的 3×3 网格组成。屋子由黑白相间的壁纸和地板构成,具有深度和距离感。两个物体(如沙发和夹克)呈现位置与地板的方格对齐,使每个物体在地板上占一个网格。实验中,所有图形刺激在

Matlab(The MathWorks, Natick, MA, USA.)软件下用 PsychToolbox-3 生成,使用 MacBook Pro 笔记本电脑呈现。笔记本电脑用小桌放置于被试病床上,使屏幕位于被试视野正前方。

1.3 颅内 EEG 记录

颅内 EEG 使用 Micromed 公司的达芬奇系统(BrainQuick, Micromed, Italy)采集。前 4 例被试采样率为 1 024 Hz (SD32),后 2 例被试采样率为 512 Hz (SD128)。采用单极导联模式,将 1 个

Ag/AgCl 头皮盘状电极置于被试头皮正中(国际 10/20 系统的 Cz 位置)作为公共参考电极; 将另 1 个 Ag / AgCl 头皮盘状电极置于被试前额正中(国际 10/20 系统的 Fpz 位置)作为接地电极. 控制图形刺激呈现的 MacBook Pro 笔记本电脑在实验运行中通过一个 USB 数模转换板(USB-1208FS)发出 TTL(晶体管 - 晶体管逻辑电平)同步信号(Trigger)送到 EEG 记录系统的 Trigger in 端口, 整合到其中某一导联的 EEG 数据中, 用于在数据处理时确定时间零点. EEG 记录使用 Thinkpad T400 笔记本电脑.

1.4 实验过程

被试头部固定 CRW 立体定向头架, 安装核磁适配器. 使用磁共振 SPRAGE 序列(SIEMENS 1.5T), 参数为 $1.3 \text{ mm} \times 1.3 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$, 160 层, 矢状层面覆盖全头, 采集到高分辨率的结构像. 在影像工作站上计算双侧海马头部的三维坐标值. 根据坐标, 手术中被试取俯卧位, 双侧枕部钻孔, 枕叶皮层造瘘, 立体定向引导下, 沿双侧海马长轴植入深部电极, 深部电极头端位于海马头部. 电极植入完毕后, 采集头颅高分辨率的 CT 图像 ($0.45 \text{ mm} \times 0.45 \text{ mm} \times 0.75 \text{ mm}$), 轴位覆盖全头. 在 AFNI 中完成磁共振结构像和 CT 图像配准后, 从 CT 图像中获得电极坐标, 投射到磁共振结构像上, 以确定电极相对于海马结构的准确位置(图 3).

实验中将 Duncan 等^[7]的延迟匹配任务进行修改, 根据癫痫病人的特点重新设计. 任务开始时呈现 1 个屋子和 2 个物体(示例, sample) 500 ms, 接着出现注视点, 同时由扬声器发出中文语音指令告知被试这一试次是“匹配”任务还是“交换”任务. 在指令后间隔 300~1500 ms, 刚才的场景再次呈现(示例重复, sampel repetition) 500 ms, 紧接 1 000~3 000 ms 的时间延迟; 随后出现一个屋子包含两个探测物体(探测刺激, probe), 呈现 2 000 ms, 患者需要在这 2 000 ms 内做出按键反应. 在实验过程中, 要求被试记住示例场景中 2 个物体的性质和位置, 如果该试次中语音提示为“相同”任务, 患者需要判断探测刺激中 2 个物体的性质和位置是否与示例中 2 个物体完全一样; 如果该试次中语音提示为“交换”任务, 患者需要判断探测刺激中 2 个物体是否为示例中的 2 个物体并且相互交换了位置. 患者通过按外接数字小键盘上的 5 和 6 键完成“是”或“否”的判断. 按键信号传入呈现图形刺激的 MacBook Pro 笔记本电脑并记录.

对于示例和探测刺激共有 6 种可能的条件: a. 相同的物体在相同的位置, 称为匹配任务的 BOTH 条件(对该试次的正确回答为“是”)或者交换任务的 PERCEPT 条件(对该试次的正确回答为“否”); b. 相同的物体但是位置互换, 称为匹配任务的 NEITHER 条件(该试次的正确回答为“否”)或者交换任务中的 GOAL 条件(该试次正确回答为“是”); c. 探测刺激中出现相同的物体, 其中有一个出现在新的位置, 在两个任务中均称为 LOC 条件(该试次的正确回答都是“否”); d. 探测刺激中 2 个物体位于与示例相同的位置, 但是其中一个为新出现的物体, 在两个任务中称为 OBJ 条件(该试次正确回答都是“否”). 最后两种情况是作为控制条件, 不进行分析. 这个范式能够将目标匹配/失匹配与知觉匹配/失匹配有效分离(图 1a).

本实验中采用的这种修改过的范式, 与 Duncan 等采用的范式最大区别在于: 将原文中的蜂鸣和乐音指令改为较容易理解的两种中文语音指令; 语音指令后会再次呈现示例, 作为示例重复. 示例重复的设置是为了提高被试的行为成绩. 因为总体来讲, 癫痫患者的记忆水平与正常人相比还是有缺陷的. 同时, 图形的呈现时间和间隔要比原范式短, 因为颅内 EEG 实验中并不存在功能磁共振研究方法中的成像时间限制.

整个实验分为独立的若干轮, 每轮有 126 试次, 每个条件有 21 试次. 根据行为成绩得到正确率, 为得到足够多的有效正确试次(每个条件约 80 个正确试次, 实际平均值为 74.5)^[13], 一般每个被试需完成 3~5 轮.

1.5 数据分析

颅内 EEG 数据首先进行带通滤波(低频为 0.01 Hz, 高频为 70 Hz), 然后从记录 EEG 的 Thinkpad T400 笔记本中以 ASC 码形式导出. 后续的数据处理使用 Matlab 程序. 首先进行 50 Hz 陷波滤波以消除工频干扰; 随后为了与前 4 个患者保持一致, 将后 2 个患者的数据进行插值计算将采样率由 512 Hz 转换为 1 024 Hz(我们也试验了把前 4 个患者的数据转换为 512 Hz, 得到的结果几乎完全相同); 接着在 Matlab 中识别出 Trigger 开始的时间, 设为时间零点, 按照 6 种条件进行分类, 长度为自零点起-200~1 000 ms. 先对每一个被试按-200 ms 至零点为基线进行基线校正, 然后根据 1~700 ms 的幅值为标准进行伪差剔除. 具体幅值根据每个患者的情况, 通过手动逐段查看, 对可能

的伪差幅值先获得一个范围，再在自动剔除中设定，使保留下来的数据在 80%左右。最后对每一种条件的正确试次的事件相关脑电信号进行叠加，获得 6 个条件各自对应的事件相关电位(event related potential, ERP)的绝对值波形曲线^[14](其中两个控制条件的波形没有参与分析)。

为检验目标匹配增强的主效应(图 1b)，对每一例被试的每一个电极触点，平均 BOTH 和 GOAL 条件的 ERP，得到 BOTH + GOAL 的结果；同时平均 NEITHER 和 PERCEPT 条件的 ERP，得到

NEITHER + PERCEPT 的结果。通过这样的平均可以检验假设的目标匹配增强效应是否存在 BOTH + GOAL > NEITHER + PERCEPT 的效应。对这两种平均后的 ERP 结果，在每一电极触点的每一时间点上进行配对 *t* 检验(电极触点标记为 1 到 16，电极 1 位于左侧海马头部，8 位于左侧枕叶白质；9 位于右侧海马头部，16 位于右侧枕叶白质)。对于每一个电极位置，如果 *t* 检验差异显著($P < 0.05$)且持续 10 ms 或者更长，则该电极被认为有显著性^[15]，将进行进一步的交互检验。

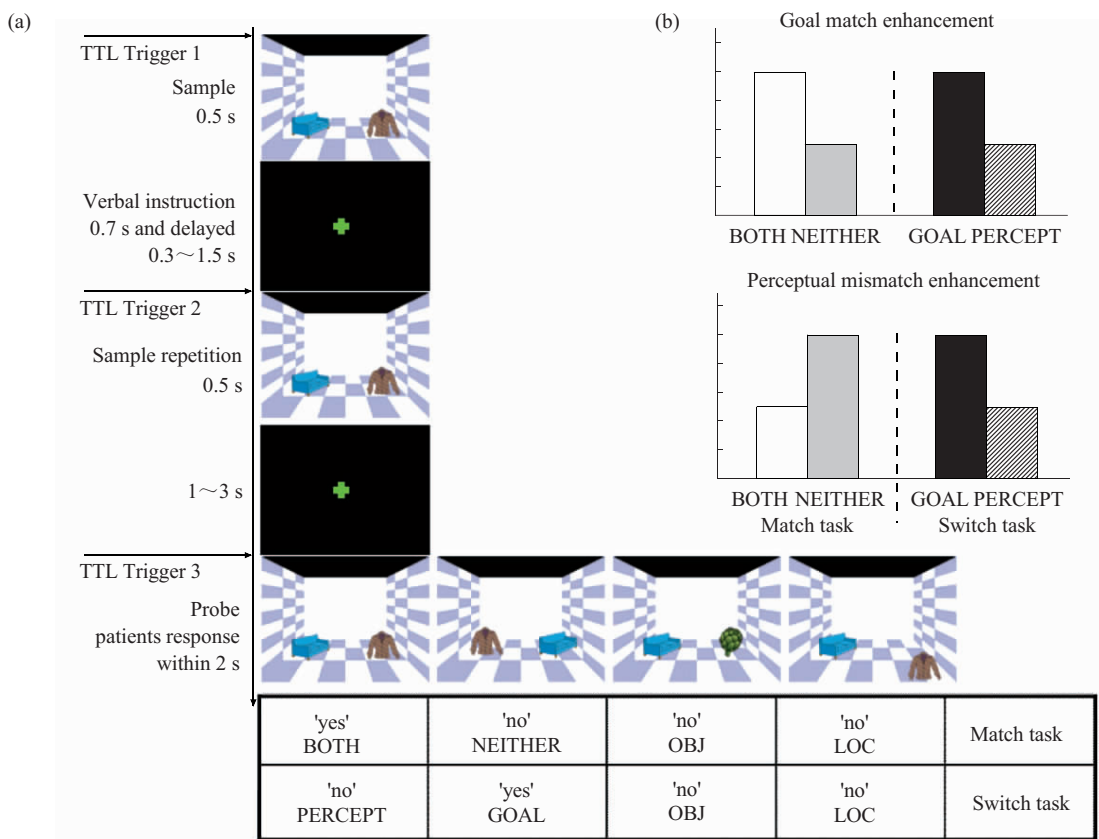


Fig. 1 Experimental conditions and predicted patterns of activation

(a) Trial structure and corresponding response types. The same Target and Probe may be categorized differently according to the verbal instruction of the current trial, as illustrated. (b) Predicted activation patterns for the four conditions (BOTH, NEITHER, PERCEPT and GOAL) for a brain area showing the goal-match enhancement effect (upper panel) or the perceptual mismatch enhancement effect (lower panel).

对 4 种条件(BOTH, GOAL, NEITHER 和 PERCEPT)的 ERP 进行交互检验。首先，对每一时间点进行任务(匹配 / 交换)和反应(是 / 否)两个因素的 ANOVA 检验。对于每个电极上的某个时间点，如果满足该时间点上 4 种条件之间关系为：BOTH > NEITHER 且 GOAL > PERCEPT，同时两个因素间的交互满足 $P < 0.05$ ，则被认为具有显著性。如果

连续 10 ms 或者更长的时间点都是显著的，那么该时间窗被定义为显著的。

为了更进一步确认目标匹配增强的存在，针对每例被试进行了上述的交互检验。将 4 种条件的 ERP 数据集中在一起使用移动窗口，每 5 个时间点为一个片段，逐个窗口移动进行检测。在这个单被试检验中，我们将定义显著性的时间窗长度要求从

10 ms 稍微放宽到 5 ms. 对每例被试显著时间窗的开始时间点作为该被试目标匹配增强效应的潜伏期, 并将潜伏期与每个被试的反应时做相关检验.

2 结 果

2.1 行为结果

平均反应时和正确率见表 2. 配对 *t* 检验表明,

被试对于匹配任务的反应要比交换任务更快($t(5) = -2.886, P < 0.05$). 对于肯定回答(是)和否定回答(否)两类回答的反应时之间没有显著差异($t(5) = -1.912, P > 0.1$). 其他可能的比较也没有显著性差异. 在 ERP 分析中只使用了被试的正确反应试次做叠加.

Table 2 Behavioral performance revealed as mean reaction times and accuracies

	BOTH	NEITHER	GOAL	PERCEPT	OBJ	LOC
Response time/ms	1 081(130)	1 167(149)	1 217(141)	1 291(152)	1 141(136)	1 282(163)
Correct percent	91(3)	84(5)	84(7)	84(5)	84(9)	73(8)

Numbers in parentheses represent SEs.

2.2 目标匹配增强

根据目标匹配增强的预期, 如果海马的相关亚区是由目标匹配增强激活, 而不是由知觉的新异物体激活, 则该区域的神经反应应该是 BOTH > NEITHER 且 GOAL > PERCEPT. 我们首先通过混合比较 BOTH+GOAL > NEITHER+PERCEPT 来考察目标匹配增强主效应. 对每个时间点做配对 *t* 检验后, 在触点 3 上发现具有显著性差别的持续时间超过 10 ms, 从 566 ms~631 ms(图 2). 在其他触点上没有发现显著性差别.

电极触点位置由磁共振结构像和 CT 图像重建而成, 两个 8 触点深部电极从海马头部至枕叶白质沿海马长轴走行(图 3a, b), 每个电极最靠头端的 3 个触点(即 1、2、3 和 9、10、11 触点)位于海马结构中. 尽管存在细微的差别, 电极位置重建证实电极触点位置在患者间是相当一致的. 因此, 在不同患者间对同一触点的 ERP 进行总平均也是合理

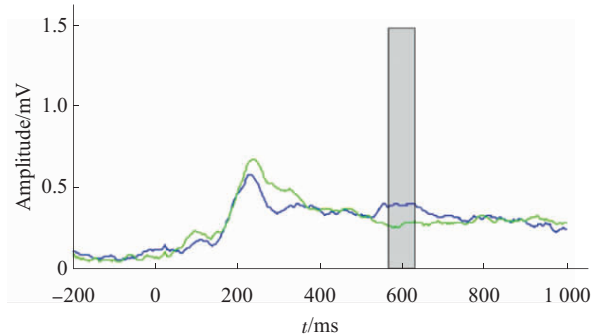


Fig. 2 Significant goal match enhancement was found at electrode contact 3

By larger BOTH+GOAL (blue) than NEITHER+PERCEPT (green). The gray area indicates the time interval of significant effect, ranging from 566 ms~631 ms. —: BOTH+GOAL; —: NEITHER+PERCEPT.

的. 所有患者的触点 3 均位于左侧海马体部区域, 如图 3a 和图 3c 所示.



Fig. 3 Reconstructed electrode positions

(a) Coronal view of electrode positions 1~8 implanted along the longitudinal axis of the left hippocampus. (b) Coronal view of electrode positions 9~16 implanted along the longitudinal axis of the right hippocampus. (c) Electrode position 3 (red) and electrode position 11 (green) are located in bilateral posterior hippocampus.

为了进一步证实已发现的组内显著性，我们做了更严格的基于 ANOVA 的 BOTH > NEITHER 和 GOAL > PERCEPT 两种效应在时间点上的交互检验(因素设计为任务×反应)，得到与上述混合分析结果非常相似的。具有显著性差异的时间窗(581~652 ms, 图 4a)。对这一时间窗内平均波幅的检验也体现出显著性($F(1, 5) = 9.643, P < 0.05$, 图 4b), 而 BOTH > NEITHER 与 GOAL > PERCEPT 之间的简单效应没有显著差异。

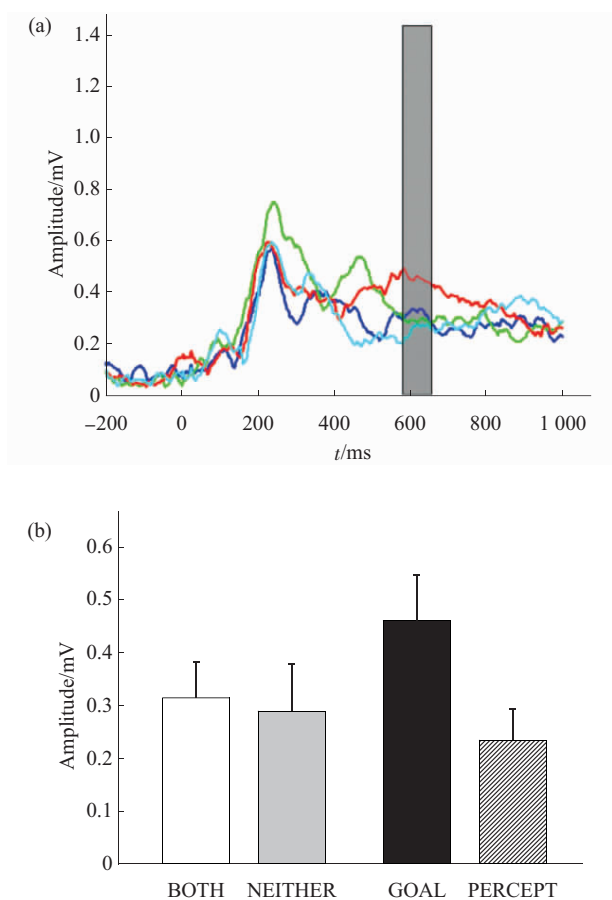


Fig. 4 Significant goal match enhancement confirmed by four conditions and their average amplitudes

(a) Significant goal match enhancement was confirmed at electrode contact 3 by the interaction of the four conditions. BOTH (blue), GOAL (red), NEITHER (green), and PERCEPT (cyan). The gray bar shows the interval during which there was a significant interaction and a conjunction of BOTH > NEITHER and GOAL > PERCEPT, ranging from 581~652 ms. — : BOTH; — : GOAL; — : NEITHER; — : PERCEPT. (b) Summary of goal enhancement effect revealed by interaction and conjunction tests. The average amplitudes of the four conditions from 581~652 ms are provided. Error bars indicate standard error.

2.3 潜伏期和反应时的关系

我们研究了目标匹配增强效应与被试行为结果之间的关系。对于每一例被试，在电极触点 3 上对于 4 种条件的 ERP 数据做了相同的交互检验。6 例被试中有 5 例存在目标匹配增强效应，潜伏期为 413~531 ms。另有 1 例被试在该电极触点上的任何时间窗内均不能达到显著。对于这例被试，潜伏期被定为 1 000 ms，是我们 ERP 数据处理时间段的最大值。

我们发现触点 3 上发现的目标匹配增强效应的潜伏期与正确率之间无显著性相关($P > 0.05$)。有趣的是，目标匹配增强的潜伏期与平均反应时呈正相关(所有条件平均, $r = 0.866, P < 0.05$, 图 5)。

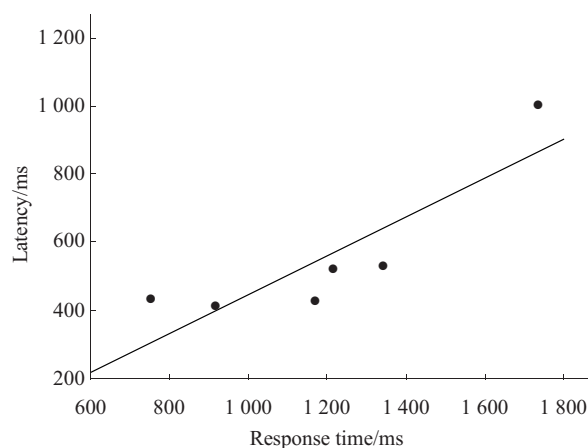


Fig. 5 Positive correlation was found between goal match enhancement latency and mean reaction time
Each dot represents a single subject.

3 讨 论

本研究中，我们采用了新颖的实验范式研究工作记忆的不同成分在海马的表达。这个范式可通过不同条件下激活模式的差异，分离区分不同的工作记忆成分。在目标匹配增强时，BOTH 条件应该比 NEITHER 条件激起更强的反应；在物体交换任务时，如果某脑区与目标匹配增强有关，则 GOAL 条件应该比 PERCEPT 条件产生更高的激活。如果在某个特定的脑区 PERCEPT 条件的激活较高，这个脑区就更倾向于参与在知觉水平的匹配过程。与先前研究一致的是^[7]，我们发现，在第 3 个触点，即左

侧海马体部, 存在目标匹配增强效应。结果表明, 海马的匹配增强是由目标匹配引起的, 比知觉匹配激活的程度更高, 拓展了以往的电生理研究^[11, 16]。另外, 我们的结果第一次发现, 目标匹配增强效应发生在探测刺激呈现后的 600~650 ms 左右。这是以前的研究无法考察的内容。那些研究中, 由于实验设计中刺激属性的约束, 目标匹配和知觉匹配不能分离^[8-11, 16]。以往深部电极^[17]和头皮 EEG^[18]的研究认为, 相比于新物体或者延迟的旧物体重复, 即刻的旧物体重复(知觉匹配)可以增强左侧颞中回的神经活动, 潜伏期大约在 250~400 ms。另一方面, 颅内^[19]和头皮 EEG^[20]发现, 目标(新异的)视觉刺激(知觉失匹配)比非目标(重复的, 非新异的)刺激可以引起更强的反应, 体现为一个位于颞中回的 P300 成分, 潜伏期约 450 ms。这些发现提示, 知觉匹配或者失匹配发生在目标匹配增强之前大约 200 ms。因此, 在将来的研究中, 分析知觉成分在这 200 ms 内如何与任务的要求发生交互作用, 以及这种交互作用发生在什么脑区, 从而产生目标匹配增强效应, 是十分有意义的方向。

我们发现目标匹配增强的潜伏期与平均反应时而非正确率呈正相关。这与 Piekema 等^[6]的研究不同。但是, 本研究的 6 例被试均不存在海马硬化, 尽管有部分被试的癫痫发作起源于海马, 但我们认为他们的海马在一定程度上仍然有功能, 这一方面是体现在我们发现的目标匹配增强与正常被试的功能磁共振结果的一致性上, 另一方面也体现在这种正相关可能来自海马功能的被试差异, 而这种差异可能是被试固有的, 也可能是癫痫导致的。目标匹配增强的潜伏期与平均反应时成正比, 也符合知觉匹配潜伏期与反应时间成正比的发现^[17]。如果有更大的患者样本量的话, 我们相信目标匹配增强也有可能与行为成绩相关(如以正确率为指标)。另外值得注意的是, 在现有 Duncan 的范式下^[7], 两种信息流(物体性质和位置)的加工及其整合都在任务要求中体现。即使没有随试次变化的任务要求, 越来越多的研究也发现, 需要工作记忆处理多种性质的任务, 以及各种性质混合的任务都会激活海马^[21-22]。Finke 等^[22]发现损伤颞中回会选择性地影响颜色-位置关联, 然而却不影响只有颜色或者只有位置的工作记忆。Piekema 等^[21]对正常被试进行功能磁共振研究, 发现海马参与保存物体-位置关联, 但在物体-颜色关联或者单一因素下不被激活。我们的

结果支持了这些研究。我们的任务中不管是匹配任务或者交换任务, 都需要整合物体和位置信息。现有和以往研究的证据^[21-22]都一致地强调了, 海马在位置与其他任务相关信息的整合中有重要作用, 这也与海马在空间记忆和导航^[23]中的作用是一致的。值得注意的是, 在大多数这类研究中还使用了动物模型。为进一步拓展和证实现有的结果, 可在动物上构建人类颞叶癫痫患者手术切除前后的模型, 考察工作记忆的不同成分以及各个成分间的相互作用在海马的神经表达。这可以增加我们对工作记忆机制和海马功能的理解。同时, 随着癫痫外科的广泛开展, 埋植海马深部电极的患者也逐渐增多, 在我们已有的研究基础上, 可进一步设计相应的范式进行更多的人类颅内 ERP 研究。

4 总 结

左侧海马体部可能在目标匹配增强效应中起重要作用, 并且独立于由刺激重复引起的知觉增强效应和新异刺激带来的失匹配增强。这个效应发生在探测刺激呈现后大约 600~650 ms, 大约位于知觉成分以后 200 ms。

参 考 文 献

- [1] Vargha-Khadem F, Gadian D G, Watkins K E, *et al.* Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 1997, **277**(5324): 376-380
- [2] Axmacher N, Henseler M M, Jensen O, *et al.* Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(7): 3228-3233
- [3] Campo P, Maestu F, Garcia-Morales I, *et al.* Modulation of medial temporal lobe activity in epilepsy patients with hippocampal sclerosis during verbal working memory. *J Int Neuropsychol Soc*, 2009, **15**(4): 536-546
- [4] Axmacher N, Lenz S, Haupt S, *et al.* Electrophysiological signature of working and long-term memory interaction in the human hippocampus. *Eur J Neurosci*, 2010, **31**(1): 177-188
- [5] Tudesco Ide S, Vaz L J, Mantoan M A, *et al.* Assessment of working memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav*, 2010, **18**(3): 223-228
- [6] Piekema C, Fernandez G, Postma A, *et al.* Spatial and non-spatial contextual working memory in patients with diencephalic or hippocampal dysfunction. *Brain Res*, 2007, **1172**(1): 103-109
- [7] Duncan K, Curtis C, Davachi L. Distinct memory signatures in the hippocampus: intentional states distinguish match and mismatch enhancement signals. *J Neurosci*, 2009, **29**(1): 131-139
- [8] Rutishauser U, Mamelak A N, Schuman E M. Single-trial learning

- of novel stimuli by individual neurons of the human hippocampus-amygdala complex. *Neuron*, 2006, **49**(6): 805-813
- [9] Wood E R, Dudchenko P A, Eichenbaum H. The global record of memory in hippocampal neuronal activity. *Nature*, 1999, **397**(6720): 613-616
- [10] Fried I, MacDonald K A, Wilson C L. Single neuron activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects. *Neuron*, 1997, **18**(5): 753-765
- [11] Miller E K, Desimone R. Parallel neuronal mechanisms for short-term memory. *Science*, 1994, **263**(5146): 520-522
- [12] 史 良, 吴睿洁, 徐翠萍, 等. 面孔分类中空间高低频表征的神经机制: 一个颅内脑电研究. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(7): 786-793
Shi L, Wu R J, Xu C P, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(7): 786-793
- [13] Axmacher N, Mormann F, Fernandez G, *et al.* Sustained neural activity patterns during working memory in the human medial temporal lobe. *J Neurosci*, 2007, **27**(29): 7807-7816
- [14] Chang E F, Rieger J W, Johnson K, *et al.* Categorical speech representation in human superior temporal gyrus. *Nat Neurosci*, 2010, **13**(11): 1428-1432
- [15] Voytek B, Knight R T. Prefrontal cortex and basal ganglia contributions to visual working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(42): 18167-18172
- [16] Suzuki W A, Miller E K, Desimone R. Object and place memory in the macaque entorhinal cortex. *J Neurophysiol*, 1997, **78**(2): 1062-1081
- [17] Nahum L, Gabriel D, Spinelli L, *et al.* Rapid consolidation and the human hippocampus: Intracranial recordings confirm surface EEG. *Hippocampus*, 2010, **21**(7): 689-693
- [18] James C, Morand S, Barcellona-Lehmann S, *et al.* Neural transition from short- to long-term memory and the medial temporal lobe: a human evoked-potential study. *Hippocampus*, 2009, **19**(4): 371-378
- [19] Ludowig E, Bien C G, Elger C E, *et al.* Two P300 generators in the hippocampal formation. *Hippocampus*, 2010, **20**(1): 186-195
- [20] Guo C, Lawson A L, Zhang Q, *et al.* Brain potentials distinguish new and studied objects during working memory. *Hum Brain Mapp*, 2008, **29**(4): 441-452
- [21] Piekema C, Kessels R P, Mars R B, *et al.* The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. *Neuroimage*, 2006, **33**(1): 374-382
- [22] Finke C, Braun M, Ostendorf F, *et al.* The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia*, 2008, **46**(2): 614-623
- [23] Bird C M, Burgess N. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat Rev Neurosci*, 2008, **9**(3): 182-194

Timing of Goal Match Enhancement in The Hippocampus Revealed by Human Intracranial Recording*

NI Bing¹⁾, QIAN Chen-Can²⁾, WU Rui-Jie²⁾, ZHU Hong-Wei¹⁾, LIU Zu-Xiang^{2)**}, LI Yong-Jie^{1)**}

¹⁾ Beijing Institute of Functional Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;

²⁾ State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Hippocampus is involved in the memory encoding and retrieval, and its ability is influenced by the incoming events which match or mismatch the stored representation. Previous fMRI studies have reported that goal match enhancement, a component of working memory involving object identity and location, significantly activates the posterior hippocampus. However, information regarding the timing of this process is limited. In the current study, facilitated by the high spatial and temporal resolution of intracranial recording from human patients, we confirmed that the left posterior hippocampus plays an important role in the goal match enhancement effect. We also found that this effect occurs within 600 to 650 milliseconds of probe onset, about 200 ms later than perceptual effects such as the physical match enhancement effect or the P300. More specifically, within individuals, goal match enhancement latency is positively correlated with mean reaction time. The results suggest that the hippocampus plays an important role in working memory in tasks involving feature-location binding. The results further suggest that goal match enhancement effects occur after perceptual processes, implying a dissociation of different working memory components in the hippocampus.

Key words working memory, hippocampus, match enhancement, intracranial EEG, ERP

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00139

*This work was supported by grants from The Natural Science Foundation of Beijing (5082008), National Basic Research Program of China (2005CB522800) and The National Natural Science Foundation of China (30621004, 90820307).

**Corresponding author.

LIU Zu-Xiang. Tel: 86-64888565-808, E-mail: zxliu@bcslab.ibp.ac.cn

LI Yong-Jie. Tel: 86-83198882, E-mail: lyj8828@vip.sina.com

Received: March 30, 2011 Accepted: May 12, 2011