

小鼠视觉感受区电位信号(LFP)与视觉刺激之间的关系研究

人类脑计划 (Human Brain Project, HBP) 是继人类基因组计划之后, 又一国际性科研计划, 其核心是神经信息学(Neuroinformatics)。该研究旨在努力探究数十亿个神经元的信息, 以期对知觉、行动以及意识等有更进一步的了解。科学家们预期这是一条开发新技术的好途径, 由此可能进一步认识像老年痴呆和帕金森综合症等疾病, 有望为各种精神疾病研究出新的治疗方法。此外, 该计划还可以更好地为人工智能服务。目前该计划已经取得一定进展, 例如在 2014 年足球世界杯巴西开幕式上, 脊髓损伤患者开球就是利用了美国杜克大学的神经生物学家、大脑-计算机界面研究先驱、巴西人 Miguel Nicolelis 开发的一种由大脑脑电波控制的外骨骼系统。它既是人类脑计划的结晶, 也是 2014 年 Nature 十大科学展望领域之一神经科学的代表性成就。

1. 脑电波介绍

脑是支配人和高级动物活动的司令部和信息中心, 神经系统承担着感受外界刺激, 产生、处理、传导和整合信号, 实现各种认知活动(如知觉、学习、记忆、情绪、语言、意思和思维等), 以及运动控制等众多功能。神经系统的基本结构单元是神经元, 其放电活动涉及复杂的物理化学过程, 表现出丰富的非线性动力学行为。神经系统整体可视为由数目众多的神经元组成的庞大而复杂的信息网络, 通过对信息的处理、编码、整合, 转变为传出冲动, 从而联络和调节机体的各系统和器官的功能。神经元对信息的处理和加工是神经元集群共同完成的, 而神经元集群的同步形成较强的电信号就是脑电波。

脑电波 (Electroencephalogram, EEG) 是大脑在活动时, 脑皮质细胞群之间形成电位差, 从而在大脑皮质的细胞外产生电流。它们是脑神经细胞的电生理活动在大脑皮层或头皮表面的总体反映, 将大脑活动时这种电波的变化记录下来就得到脑电图。

2. 脑电波的应用

脑电波或脑电图是一种比较敏感的客观指标, 不仅用于脑科学的基础理论研究, 而且更重要的在于临床实践的应用。事实上, 脑电波是诊断癫痫的重要依据, 而且对于各种颅内病变, 如脑中风、脑炎、脑瘤、代谢性脑病变等的诊断, 亦有很大帮助。脑疾病的诊断主要是从脑电波的异常入手, 结合临床, 对颅内病变进行定位。

另外, 脑电波也是人们思维活动的体现。人的大脑是由数以万计的神经交错构成的。神经相互作用时, 脑电波模式就是思维状态。人的大脑平均每天产生 7 万个想法, 而且每次神经活动时都会产生轻微的放电。单个神经产生的放电很难从头皮外测量到, 但是许多神经共同放电产生的集体电波是可以通过脑电波技术测量到的。因此, 我们测量得到的脑电波是由许多神经共同放电产生的集体神经活动决定的。经过近一个世纪的科学实验, 神经系统科学领域的专家们已经发现

了大脑中控制具体活动的部位。如控制四肢的区域位于大脑的顶部。而负责视力的区域位于大脑的后部。从进化论角度看，大多数动物的大脑也具备这些功能。所以在研究人脑思维时，可以借助于动物实验。

尽管我们知道大脑意识和神经冲动的基础都是电信号，这些电信号是如何精确表达一连串复杂动作一直为科学家所热衷。一旦解析出这种信息密码就可以实现人机互动，甚至用电脑控制动物的行为。Miguel Nicolelis[1]在 2011 年 10 月完成了一个猕猴意识控制机械臂的试验。他们将一特殊装置的电极放置到猕猴大脑的运动皮质区和躯体感受皮质区，前者是发出运动信号的区域，后者负责身体其他部分传来的信息。该试验的目标是为瘫痪病人设计可以由大脑控制义肢行为的装置。

该领域的研究目前处于起步阶段，特别是关于人脑的研究，远没有达到实际应用的阶段。所以进行脑电波分析的基础研究具有重要意义。由于人脑的复杂性，在研究脑电波形成机理时，科学工作者大多采用动物实验，比如小鼠等。

一般认为 δ 波是由大脑皮层和丘脑之间的内在网络所产生的。Ito 等人今年 4 月在 “Nature Communication” 上发表论文 “Whisker barrel cortex delta oscillations and gamma power in the awake mouse are linked to respiration” [2]，他们在对小鼠进行的研究中，发现 δ 波段的峰值震荡与清醒状态下的小鼠晶须桶状皮层局部场电位的活动被呼吸锁相（delta band oscillation in spike and local field potential activity in the whisker barrel cortex of awake mice is phase locked to respiration）。这也许表明 δ 波段可能与呼吸有关。（注：锁相是使被控振荡器的相位受标准信号或外来信号控制的一种技术。用来实现与外来信号相位同步，或跟踪外来信号的频率或相位）

此外，大量研究都表明脑电波信号与动物的认知等功能活动有关[3]。

3. 问题的难点

与脑电波对颅内病变诊断不同的是，利用脑电波分析人（动物）的行为与脑电波之间的关系，并反过来通过脑电波确定或引导人的行为，具有更大的挑战性。脑电波信号是无数神经放电的混合，我们不可能也没有必要将单个神经放电分离出来。宏观意义上，控制某个特定行为或想法的脑电波是一系列众多神经放电的迭加。而我们测量所得到的脑电波信号又是由许许多多构成不同想法和控制行为的脑信号合成的。研究表明这些信号的强弱差别很大。在实现人机交互时，我们也许只关注若干个行为或思想，而对应的脑电波可能很弱。这在信号处理领域，相当于弱信号检测。在数学领域，这可能属于不适定的反问题。显然只有将脑电波信号很好地分离才能从中确定某种脑电波与某种行为相对应。这也可以理解为盲源分离或半盲信号分离问题。但通常的盲源分离技术在这里很难奏效，或误差太大，因为脑电波这一混合信号是由尺度差异很大的信号所构成的。

4. 具体问题描述

脑电波来自于大脑内部，一般认为大脑在活动时，脑皮质细胞群之间就会形成电位差，从而在大脑皮质的细胞外产生电流。它是脑神经细胞的电生理活动在大脑皮层或头皮表面的总体反

映。而局部场电位（**Local Field Potential, LFP**）则反映来自神经网络局部神经核团的活动状态，它也是一种神经集合的协同行为。所以 LFP 信号是脑内某局部大量神经元树突电位和的综合反映。

LFP 可能与大脑对行为的控制有关，如呼吸及视觉刺激等。对应于不同行为或思维的脑电波，我们称之为脑电波成份。事实上，当一个人面对一个物品或需要拿起一个物品时，我们希望知道对应脑电波的反应，即该脑电波成份。该工作具有深远意义，如果能分离出与行为相关联的脑电波，将有助于对大脑疾病的诊断及脑中风病人的生活自理。由于人的大脑非常复杂，研究人的思维也相对困难。为了容易建立脑电波与行为之间的关系模型，这里我们选取的研究对象为小白鼠。

我们感兴趣的是：

(1) 视觉感受区的局部电位是否有规律性的变化？与呼吸曲线的周期性之间是否有联系？

(2) 视觉感受区的局部电位是否与视觉刺激相关？具体的联系是什么？

为了建立模型，我们提供的数据包括两方面：（1）睡眠状态下；（2）清醒状态下：(a)没有视觉刺激；(b)有视觉刺激。

提供的数据如下：

(1)文件名称：LC01_20131204_Data10_V1_50s_70s_1kHz.mat

数据格式：Matlab(.mat; int16)

采样频率：1000 Hz

数据长度：30 秒

第 1-5 道（Ch11, Ch12, Ch13, Ch14, Ch15）：小鼠大脑视觉皮层局部电位(睡眠状态)

第 6 道（Ch17）：呼吸曲线[注：仅波峰和波谷点有生理意义，分别代表吸气和呼气末。呼吸信号是通过热敏电极在鼻子附近记录的，主要表现是呼气时温度升高（曲线下降）。因为是间接记录呼吸，因此只能用曲线的峰或谷的时间点标记呼吸时程（吸气相或呼气相），曲线具体幅度等没什么价值。]

(2)文件名称：V01_20131126_Data03_80s_110s_LFP_NoStim_1khz.mat

数据格式：Matlab(.mat; int16)

采样频率：1000 Hz

数据长度：30 秒

第 1-5 道（Ch11, Ch12, Ch13, Ch14, Ch15）：小鼠大脑视觉皮层局部电位(清醒状态)

第 6 道（Ch17）：呼吸曲线

(3)文件名称：V01_20131126_Data03_300s_330s_LFP_VisStim_1khz.mat

数据格式：Matlab(.mat; int16)

采样频率：1000 Hz

数据长度：30 秒

第 1-5 道（Ch11, Ch12, Ch13, Ch14, Ch15）：小鼠大脑视觉皮层局部电位(清醒状态)

第 6 道（Ch17）：呼吸曲线

第 7 道（Ch18）：两次 CheckBoard 视觉刺激（注：波峰处为黑白配对视觉刺激开始。具体实现见附图说明：moveonoff.pdf）

信号采集条件说明：

信号（LFP：局部电位）分别来自睡眠或清醒状态下小鼠大脑皮层的视觉感受区，5 个电极（一排）同时记录，每个电极间距为 0.25 毫米。（电极置于皮下 5 毫米处，这样可以减少肌电的影响）。

另外，为了研究视觉刺激对 LFP 的影响。在记录视觉感受区局部电位的同时，动物的眼睛给了视觉刺激。该刺激是通过配对出现的 Checkboard，开关的相隔时间是随机的（在小鼠的眼前放置一个 Checkboard,随机地打开或关闭）。

请研究如下问题（部分问题给出了猜想，但问题的解决不局限于这些猜想）：

- （1） 由于对呼吸的观测是间接的，能否通过分析呼吸的机理，建立数学模型反映小鼠在睡眠状态下与呼吸相关联的脑电波。（猜测：呼吸过程是由脑干部分发出“呼”和“吸”的命令，由神经元集群同步产生动作电位，该电位完成呼吸过程。）
- （2） 一般认为：在睡眠状态下，小鼠脑电波的周期节律有可能与呼吸相关联[2]。该结论是否正确？通过对所给的视觉感受区的局部电位数据建立模型论证你的结论。
- （3） 研究在清醒状态下，小鼠视觉感受区的局部电位信号是否有周期性的变化？该周期性的变化是否与小鼠呼吸所对应的脑电波的周期性的变化有关？是线性相关吗？如果不是线性相关，是否具有其他形式的相关性？

- (4) 建立脑电波信号的分离模型，能否从前两种状态（睡眠状态、无视觉刺激的清醒状态）的局部脑电位信号 LC01_20131204_Data10_V1_50s_70s_1kHz.mat、V01_20131126_Data03_80s_110s_LFP_NoStim_1khz.mat 中分离出与小鼠呼吸相关联的脑电波信号？
- (5) 通过 Checkboard 随时间变化的曲线，分析小鼠视觉刺激的时间曲线及其功率谱，并与呼吸曲线的功率谱对比。利用问题(4)所建立的信号分离模型，从数据 V01_20131126_Data03_300s_330s_LFP_VisStim_1khz.mat 中分离出与 Checkboard 刺激相关的脑电波信号成份和可能与呼吸相关的脑电波信号成份？请验证所分离出来的刺激脑电波成份与视觉刺激之间的相关性，并说明该脑电波成份中是否包含图形形状因素。

参考文献：

- [1] J. Wessberg, C. R. Stambaugh, J. D. Kralik, P. D. Beck, M. Laubach, J. K. Chapin, J. Kim, J. Biggs, M. A. Srinivasan, M. A. L. Nicolelis, Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates, *Nature*, 408, 361-365, Nov. 2000
- [2]. J. Ito, S. Roy, Y. Liu, M. Fletcher, L. Lu, J. D. Boughter, S. Grun, D. H. Heck, Whisker barrel cortex delta oscillations and gamma power in the awake mouse are linked to respiration, *Nature Communication*, 2014, April.
- [3] Mark E. Bear 等，王建军等译，神经科学—探索脑，高等教育出版社，2004
- [4] 王青云，石霞，陆启韶，神经元耦合系统的同步动力学，科学出版社，2008

附录：“关于大脑”