

SHENJINGYUAN JI SHENJING XINXI

SHENJINGYUAN HUODONG DE
DUODIANJI
TONGBU JILU JI
SHENJING XINXI CHULI

神经元活动的多电极 同步记录及神经信息处理

梁培基 陈爱华 著

北京工业大学出版社

BEIJING GONGYEDAXUE CHUBANSHE

神经元活动的多电极同步 记录及神经信息处理

梁培基 陈爱华 著

北京工业大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

神经元活动的多电极同步记录及神经信息处理/梁培基, 陈爱华著. —北京: 北京工业大学出版社, 2003.11

ISBN 7-5639-1307-6

I. 神… II. ①梁… ②陈… III. 神经元—信息技术 IV. Q189

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 089296 号

神经元活动的多电极同步记录及神经信息处理

梁培基 陈爱华 著

*

北京工业大学出版社出版发行

邮编: 100022 电话: (010) 67392308

各地新华书店经销

徐水宏远印刷厂印刷

*

2003 年 11 月第 1 版 2003 年 11 月第 1 次印刷

787mm × 1092mm 16 开 10.25 印张 186 千字

印数: 1 ~ 2000 册

ISBN 7-5639-1307-6/Q·10

定价: 25.00 元

内 容 简 介

神经元是神经系统的基本功能单位。人们对中枢神经系统信号加工传递机制的认识,在很大程度上有赖于对神经元信号传递过程的认识。在神经信号传递过程中,一个神经元往往同时接受多个前级神经元的输入;在这些输入信号的综合作用下,神经元细胞膜电位产生相应变化,进而以电输出或化学输出的方式为多个后级神经元提供信号。因此,就其本质而言,神经元是多输入、多输出的系统,神经信号传递过程则为相互关联的并行过程。神经元信息不仅为放电频率所携带,也存在于其放电的时间序列及空间模式中。

对回路中多个神经元的电活动特性进行同步考察并对其结果进行分析的关键,在于神经生物学和信息科学两个学科知识的结合,也就是说,既需要神经生物学的实验方法以及对实验结果的生物学意义的诠释,同时也需要计算工具对实验数据进行处理。

近年来,神经科学和信息科学均得到了很快的发展,而两个学科的交叉融合,必将为这两个学科的发展带来更大的生机。本书作者梁培基教授曾在上海交通大学生物医学工程专业和英国牛津大学接受过工程学和生物学方面的专业训练,近年来又致力于工程数学方法与生物学方法相结合的研究。本书是综合神经生物学和信息科学的国内第一部科技专著。书中第一部分对神经系统及神经元的结构和活动特性进行简要介绍,并对传统电生理方法及神经信号处理方法作一回顾;第二部分则着重对神经元活动的多电极同步记录及相应的数据处理方法进行阐述。本书可以为在神经生物学和信息科学学科交叉方面开展工作的研究人员提供一些参考。

作者简介



梁培基 女,1962年出生于上海市。上海交通大学生命科学技术学院教授。

1985—1988年,在上海交通大学精密仪器系就读,获工学硕士学位。此间主要接受生物医学工程方面的专业训练,并开展生物医学工程方面的学位论文工作。

1988—1992年,在中国科学院上海生理研究所任研究实习员、助理研究员。此间主要学习人体生理学方面的基本知识,并参与呼吸循环生理方面的课题工作。

1992—1996年,在英国牛津大学生理系攻读,获生理学博士学位。此间学位论文内容为将控制理论和生理学研究相结合的课题,对常氧和低氧环境中人体呼吸和脑血流改变进行数学模型描述,并对各种状态下模型参数改变时相应生理现象的内在机制进行分析。研究结果形成数篇论文,发表于相关的国际专业杂志上,并受到国际同行的广泛关注。

1996—2000年,在中国科学院上海生理研究所任副研究员、课题组长。

1999—2002年,在中国科学院上海生命科学研究院任课题组长。

2002年至今,在上海交通大学生命科学技术学院任教授。

此间工作主要在于神经元回路信息处理方面的研究。应用细胞内记录技术、多电极记录技术等生物学实验方法,并结合控制理论和信息理论的相关方法,就视网膜神经元对光反应的神经元回路机制进行分析。已完成国家自然科学基金任务一项。目前承担有国家“973”课题(NO.G 1999054000)子项目、国家自然科学基金课题(NO.30170263)、上海市科委基础研究重点项目课题(NO.20JC14008)各一项。

曾在国内外专业杂志上发表了一系列论文,参加过数种教材和学术专著的编撰、翻译工作。

序

脑科学和信息科学都是 21 世纪的带头科学,这几乎已成为人们的共识。因此,脑科学和信息科学交叉领域的重要性也就自不待言了。一方面,信息科学需要从脑科学中汲取营养,才有可能创造出在某一方面和脑的某些功能可以类比的机器;另一方面,脑作为世界上最复杂的系统,也必须借鉴信息科学的思想和方法,并和其他种种方法有机地结合在一起,才能有望把对它的研究大大地向前推进。然而,要把脑科学和信息科学结合起来进行研究却非易事。传统的脑科学和信息科学有不同的基础和不同的体系,其工作者接受的也是不同的训练。不光是他们所学到的知识不同,甚至他们的思想习惯也不相同。因此,无论是传统的脑科学工作者或者信息科学工作者,当他们想进入这一交叉领域进行研究时,不仅要学习对方的知识和术语,还得熟悉和理解对方的思想习惯,逐渐把它们融合起来,彼此取长补短,才能做出有分量的工作。要做到这一点,听一下过来人的经验之谈是大有裨益的,可以少走不少弯路。梁培基教授在大学里学的是生物医学工程,以后又到英国深造,回国之后又一直在脑科学和信息科学的交叉领域中辛勤耕耘,对其中的甜酸苦辣有深切的体会。因此由她来撰写这么一本专门介绍这一交叉领域的书籍是再合适不过的了。我相信本书的出版不仅使立志投身于这一交叉领域研究的青年学子有了入门的向导,而且对于已在脑科学或信息科学领域中工作多年而又想对对方有深入一步了解的人,也大有裨益。

神经系统复杂性的一个重要方面,表现在它的多层次性。从生物大分子—离子通道—突触—神经元—神经回路—神经映射—特殊系统—神经系统以至行为,每个层次都会表现出其下一个层次所不具备的某些突现性质。上个世纪分子生物学和细胞生物学的飞速发展使我们有了合适的工具,得以在生物大分子、离子通道以至神经元这样一些微观的层次上进行深入的了解。近年来,脑功能成像研究的兴起,为行为水平的研究注入了新的活力,使我们在宏观的层次上也取得了巨大的进展。但是对任何单独一个层次的研究,不管其如何深入,都不能完全解开大脑之谜。只有在所有的层次上都进行深入的研究并把各个层次的研究结果综合起来,才有望比较全面地了解大脑。从目前的情况来看,对神经元群体这样一个介观^①

^① 英文的 macroscopic 和 microscopic 分别被译为“宏观”和“微观”,而 mesoscopic 一词尚未有统一的中文译法。本序作者顾凡及教授几经斟酌将其译为“介观”,表示介于“宏观”“微观”两者之间。

层次的研究相对薄弱,亟待加强,不对这一层次进行深入的研究,就不能把微观层次和宏观层次的研究结果联系起来,使我们对脑的工作有一个比较完整的认识。梁培基教授的专著正好就是针对这个层次的一个重要方面作了深入的讨论。本书不仅介绍了神经系统的时空编码,而且以大量篇幅介绍了多电极同步记录技术和与之相应的数据分析方法及其研究结果,使读者对于如何研究多个神经元的相关活动的现代方法有一个比较全面的了解。值得一提的是,目前国内还很少这方面的工作,更没有这方面的专著。梁培基教授这本新著的出版正好填补了这一空白。此外,梁培基教授多年来一直在这个领域中工作,以个中人讲个中事,更可使读者得以分享作者的经验之谈。

总而言之,梁培基教授这本新著的出版非常及时,我深信这本书必将对我国脑科学和信息科学交叉领域研究的发展起到推动作用。

顾凡及

2003年10月于复旦大学

前 言

在过去的几十年中,对神经系统活动特性和功能机制的了解,在相当程度上依赖于神经电生理手段。通过这些传统方法,人们可以对神经活动中单个神经元的膜电位变化进行记录,对神经元突触传递过程中递质和受体的相应作用进行分析,甚至对膜上某个离子通道或某个具体的胞内代谢过程在神经活动中的作用进行探究。然而随着神经生物学的发展以及对神经系统的进一步了解,人们越来越认识到整合水平上的研究对揭示神经系统活动特性及机制是十分重要的。

神经元是神经系统的基本功能单位。对中枢神经系统信号加工传递机制的认识,在很大程度上有赖于对神经元信号传递过程的认识。在神经信号传递过程中,一个神经元往往同时接受多个前级神经元的输入;在这些输入信号的综合作用下,神经元细胞膜电位产生相应变化,进而以电输出或化学输出的方式为多个后级神经元提供信号。因此,就其本质而言,神经元是多输入、多输出的系统,神经信号传递过程则为相互关联的并行过程。神经元信息不仅为放电频率所携带,也存在于其放电的时间序列和空间模式中。

多电极同步记录技术不失为对神经元回路活动特性进行分析的有效工具之一。而对回路中多个神经元的电活动特性进行同步考察并对其结果进行分析的关键,在于神经生物学和信息科学两个学科知识的结合——既需要神经生物学的实验方法以及对实验结果的生物学意义的诠释,同时也需要计算工具对实验数据进行处理。

目前在我国,神经生物学和信息科学两大学科都已得到良好的发展,在高等院校和科研系统中已建立了非常好的研究队伍,但学科交叉研究方面的人才则相对较少。本书的撰写,希望能在促进两个学科的交叉融合上起到一定的促进作用。笔者的主要目的在于向信息科学研究人员(包括研究生)介绍一些神经生物学的基本概念和知识,同时向神经科学研究人员(包括研究生)介绍一些信息科学中可用于神经科学研究的工具,以此推动神经生物学和信息科学这两大学科的交叉融合,同时有助于跨学科研究队伍的建立。

本书主要包括:

神经系统及神经元活动特性;

传统电生理手段及实验结果分析方法;

神经组织电活动的多电极记录方法及实验装置；

对回路中神经元活动的多电极记录实验结果进行分析的相关数学方法以及研究实例分析等。

本书可作为神经科学和信息科学的研究人员及研究生的参考书籍。

梁培基

2003 年 10 月于上海交通大学

目 录

第一章 神经系统及神经元基本概念	1
第一节 神经系统基本构成	1
第二节 神经元	5
第三节 静息膜电位、动作电位和局部电位	7
第四节 电突触和化学突触	11
第二章 神经信号的产生、加工和传递	18
第一节 神经元信号整合	18
第二节 神经回路和神经信息加工	23
第三节 神经信息的编码方式	26
第三章 神经信息研究的经典方法	33
第一节 神经电信号的记录	33
第二节 对神经反应的特征描述	38
第三节 神经活动的编码及解码理论	43
第四节 信息方法	49
第四章 神经元群体编码理论及研究方法	60
第一节 神经元群体编码理论	60
第二节 神经元群体编码的信息处理	67
第三节 神经元活动的多电极同步记录装置	76
第五章 多电极记录信号的分离	86
第一节 多电极同步记录电极信号的特点	86
第二节 神经元信号的检测和聚类方法	89
第三节 主成分分析法	94
第四节 小波分析及其应用	102
第六章 神经元活动的时空模式分析	112
第一节 互相关分析法	112
第二节 联合刺激后时间直方图法	118
第三节 多个神经元的数据分析方法	123
第七章 研究实例选介	127
第一节 海马研究实例	127
第二节 视觉系统研究实例	131
第三节 皮层功能研究实例	138
第四节 躯体感觉神经元研究实例	141
参考文献	145

第一章 神经系统及神经元基本概念

第一节 神经系统基本构成

大脑是生物体内最为复杂的系统。神经科学的任务在于对大脑的工作机理进行研究,也就是对感知、行为、学习和记忆等方面的心智过程进行探索。

对大脑和神经系统的实验性研究始于 19 世纪末。在过去的一个多世纪中,人们对大脑即中枢神经系统的认识,主要基于对神经系统各个组成部分的结构、功能以及各部分之间相互联系、相互作用的研究。在此基础上形成的神经生物学则成为 20 世纪下半叶发展最为迅速的学科之一。

人体中枢神经系统包括脊髓、延髓、桥脑、小脑、中脑、间脑和大脑半球几个部分,如图 1-1 所示。其中脊髓含有传入、传出和大量的中间神经元,功能在于实现对于感觉的输入传导和对于运动的传出控制,并具有血管张力反射、排遗排泄反射等自主性反射功能。延髓则含有呼吸循环和消化等自主性反射控制区域。桥脑的作用是实现信息自大脑向小脑的传递。小脑除了对运动过程的控制和协调,也参与对自主神经系统的调节。中脑不仅是某些感觉-运动的中枢,还拥有一定的自主功能调节部位。间脑是主要的感觉信息中继站,同时也是对躯体性、自主性和内分泌功能进行整合的高级中枢。大脑由通过胼胝体相联结的左、右两个大脑半球构成,是中枢神经系统最为复杂的部分。

大脑半球可以分成表层由神经元组成的大脑皮层和内层的髓质部分。人体中,大脑皮层的质量约占全脑质量的 40%。由于皮层各部分在生成和发育上的速缓不均,使皮层表面布满皱褶状的沟与回,皮层的表面面

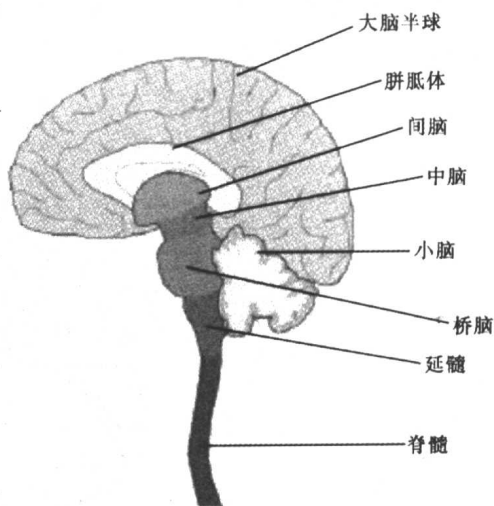


图 1-1 人体中枢神经系统简图

人体中枢神经系统包括大脑半球、间脑、中脑、小脑、桥脑、延髓和脊髓等。

积也因此而增加。大脑皮层又可以根据颅中解剖位置,分成额叶、颞叶、顶叶和枕叶等几部分,如图 1-2 所示。每个部分都能被进一步地划分成多个功能区域。

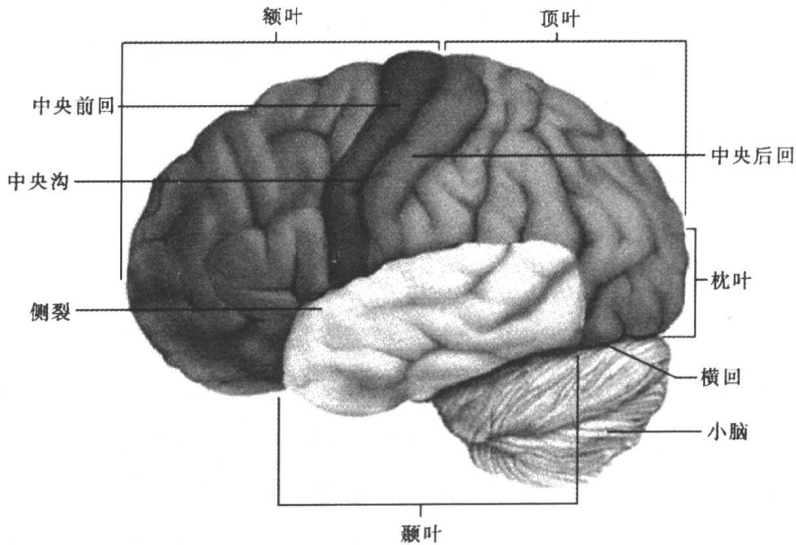


图 1-2 大脑半球的各脑叶图

大脑皮层可以根据颅中解剖位置分成额叶、颞叶、顶叶和枕叶四个部分。

在人体大脑中,每个半球有 52 个 Brodmann 区,这些区域的划分是根据大脑皮层各部分的功能而定的。比如说,1、2、3 区为躯体感觉皮层,4、6 区为运动皮层,17、18 区为视皮层,41、42 区为听皮层,43 区为味觉皮层等,如图 1-3 所示。

在皮层功能区域,具有相似功能的细胞往往聚集在一起,形成垂直于皮层表面的柱状结构。一个功能区往往包含多个功能柱,功能柱之间有时还可能存在解剖

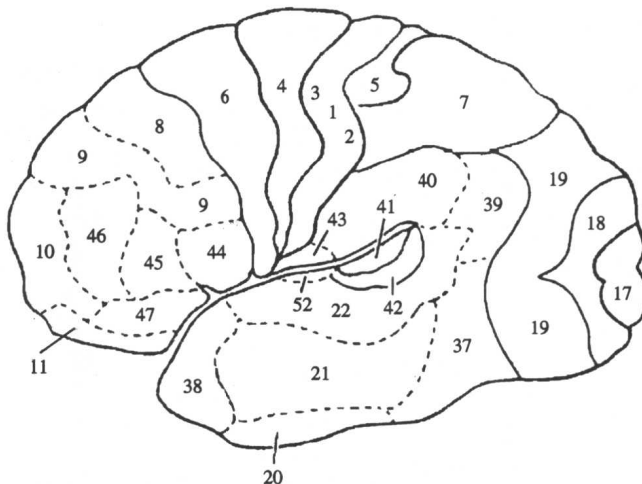


图 1-3 大脑皮层的 Brodmann 分区

每个大脑半球有 52 个 Brodmann 区,分别实现各种功能。

上的重叠。图 1-4 给出了视皮层中各种功能柱排列结构的例子。从图中可以看出,主要接受左眼信息和右眼信息的左眼优势柱和右眼优势柱是相互镶嵌的。另外,神经元又根据各自对物体方位的选择性形成方位柱。

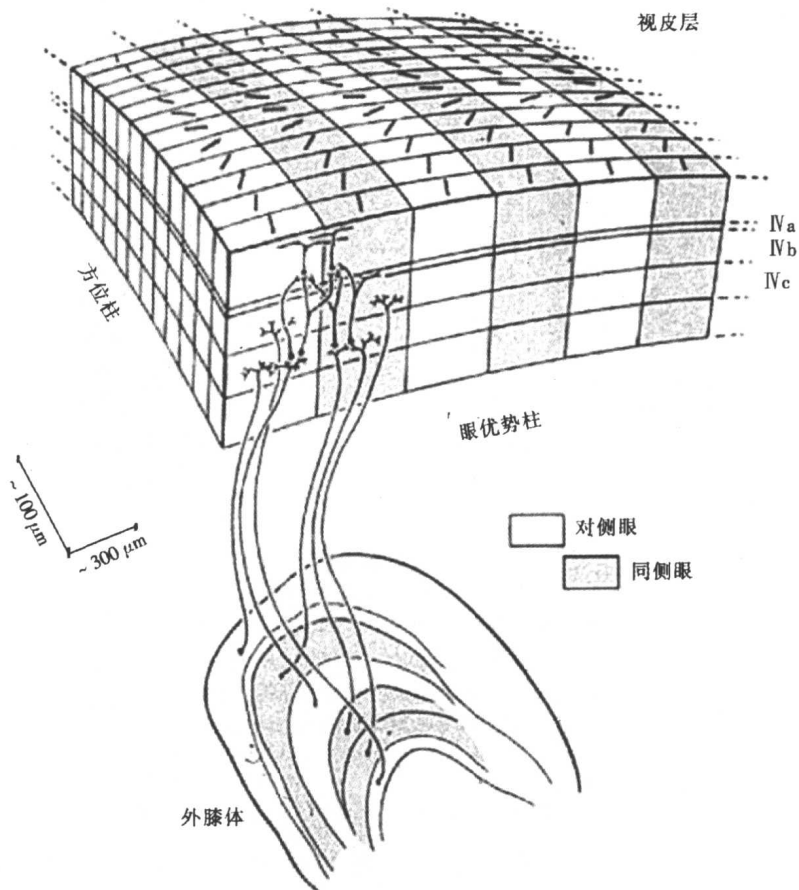


图 1-4 皮层功能柱

从图中可以看出:主要接收左眼信息和右眼信息的左眼优势柱和右眼优势柱呈相互镶嵌状。另外,神经元又根据各自对物体方位的选择性形成方位柱。

大脑皮层的另一个结构特性在于神经元细胞的分层结构。细胞的分层数在大脑的不同部位略有不同。典型的皮层结构由六层不同的细胞构成,自外向内依次为分子层、外颗粒层、外锥体细胞层、内颗粒层、内锥体细胞层和多形细胞层。在大脑中,皮层区域接收来自丘脑及其他区域的输入,同时向大脑的多个区域提供输出,形成丰富的信息通路。各种输入信号在皮层通过不同的信号通路得到处理和传递。而皮层的这种分层结构则为信号的有序输入-输出提供了一种有效的组织方式。具体情况反映于图 1-5 中。

在皮层的大部分,神经信息的加工和传递在相关区域之间往往以串联方式进

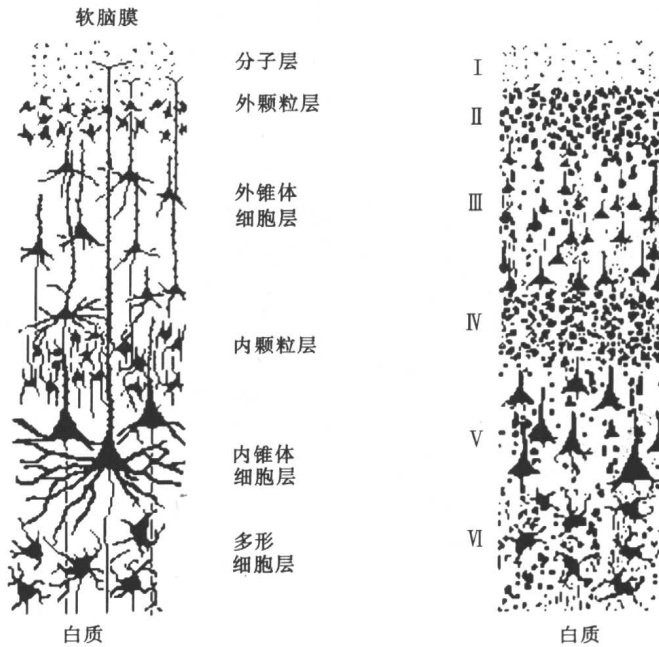


图 1-5 大脑的分层结构

大脑皮层从形态上可以分为 I 至 VI 层, 分别对应于分子层(主要是少量水平细胞和大量神经纤维)、外颗粒层(主要为大量小锥体细胞和少量星形细胞)、外锥体细胞层(也叫锥体细胞层, 主要为中小型锥体细胞)、内颗粒层(主要为星形细胞)、内锥体细胞层(也叫节细胞层, 主要为大中型锥体细胞)和多形细胞层(主要为梭形细胞)。

行。比如在视觉系统, 相关信息在初级视皮层和次级视皮层依次得到提取和处理。这种由中枢的前级区域向后级区域形成的投射构成了信号的前馈通路, 这类通路往往始于第 III 层而终止于第 IV 层。而自信号处理的后级区域向前级区域的传递通路则称为信号的反馈通路, 一般始于皮层的第 V、第 VI 层而终止于第 I、第 II 和第 VI 层, 如图 1-6 所示。

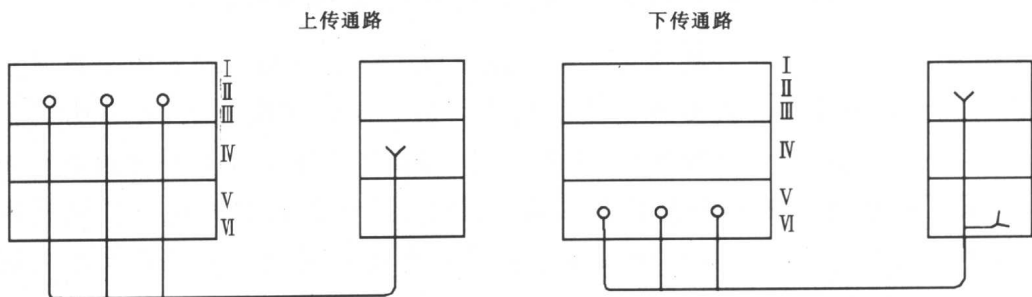


图 1-6 皮层的反馈通路和前馈通路

前馈通路(上传通路)往往由第 III 层向第 IV 层形成投射; 反馈通路(下传通路)往往由第 V、第 VI 层向第 I、第 II 和第 VI 层形成投射。

第二节 神 经 元

神经系统包含两大类细胞,即神经细胞和神经胶质细胞。神经细胞也称神经元,它既是神经系统发生、形态构成、营养的基本单位,同时又具有信号的加工传递和信息处理的功能。人脑内神经元的总数估计为 $10^{10} \sim 10^{12}$ 个。胶质细胞虽然在数量上比神经元细胞多出 10 ~ 50 倍,但它们不具有传导兴奋和参与信息处理的功能,而只是对神经细胞起支持、隔离和营养的作用。

神经元是大脑信息处理的基本功能单位。神经元之间通过丰富的突触联系构成复杂的功能性网络。大脑通过这个网络中各部分的协同工作对外部世界进行感知,对注意力进行调整,并实施对行为的控制。因此,对大脑功能机制研究的一个有效途径在于对神经元所构成的信号通路以及通过突触传递所实现的细胞间通讯进行研究。

虽然脑内各区域的功能不同,神经元类型各有所异,各种神经元细胞的形态、体积也各不相同,但神经元在结构上却是相对比较简单的。所有神经元细胞都具有相似的结构和基本特性,如图 1-7 所示。

神经元的基本构成包括细胞体及自胞体发出的两种突起——树突和轴突。胞体是细胞的代谢中心,由一个细胞核和核周围的原生质组成。胞质突起树突和轴突的存在,则是神经元有别于其他细胞的标志。

脊椎动物神经元大多具有多个树突和一个轴突。树突从胞体伸出,富含树状

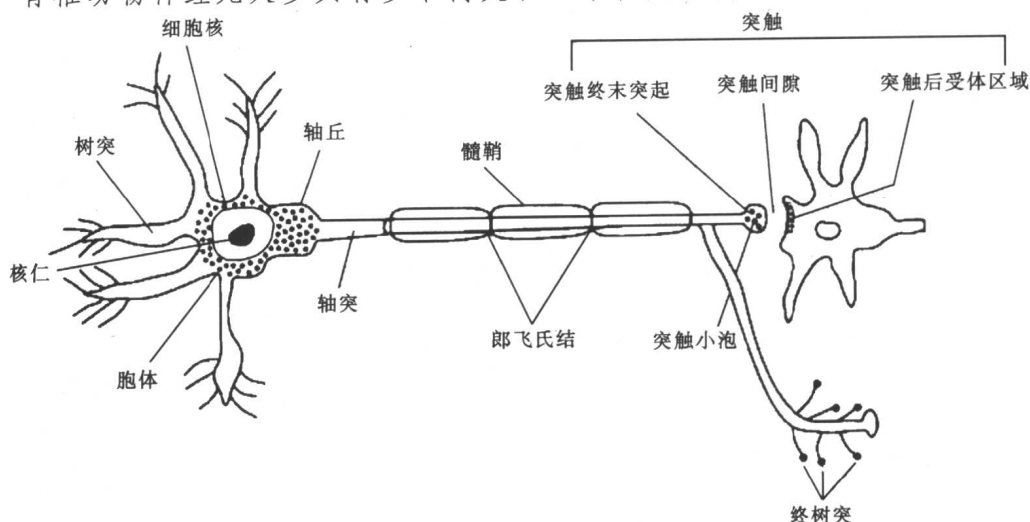


图 1-7 神经元的基本结构

神经元的基本结构包括胞体、树突和轴突等几个部分。

分叉结构,分布于细胞体的邻近范围。树突的功能在于接收来自其他神经元的信号,构成对神经元的主要输入。树突的形态、突起密度及分布状况往往因神经元种类而异。轴突一般直接从胞体发出,也有一些可以从树突基部发出。在轴突始发处形成的小的圆锥形突起称为轴丘。轴突外廓长而平滑,延伸过程中直径基本保持一致,而且很少形成分支。

神经系统中信号加工传递的结构基础是神经元之间相互连接所形成的神经网络。神经元细胞膜相互接触并实现信号传递的特化部位称为突触。突触既可在两个神经元的突起与突起之间形成,也可以在胞体与胞体之间形成,或在突起与胞体之间形成,如图 1-8 所示。

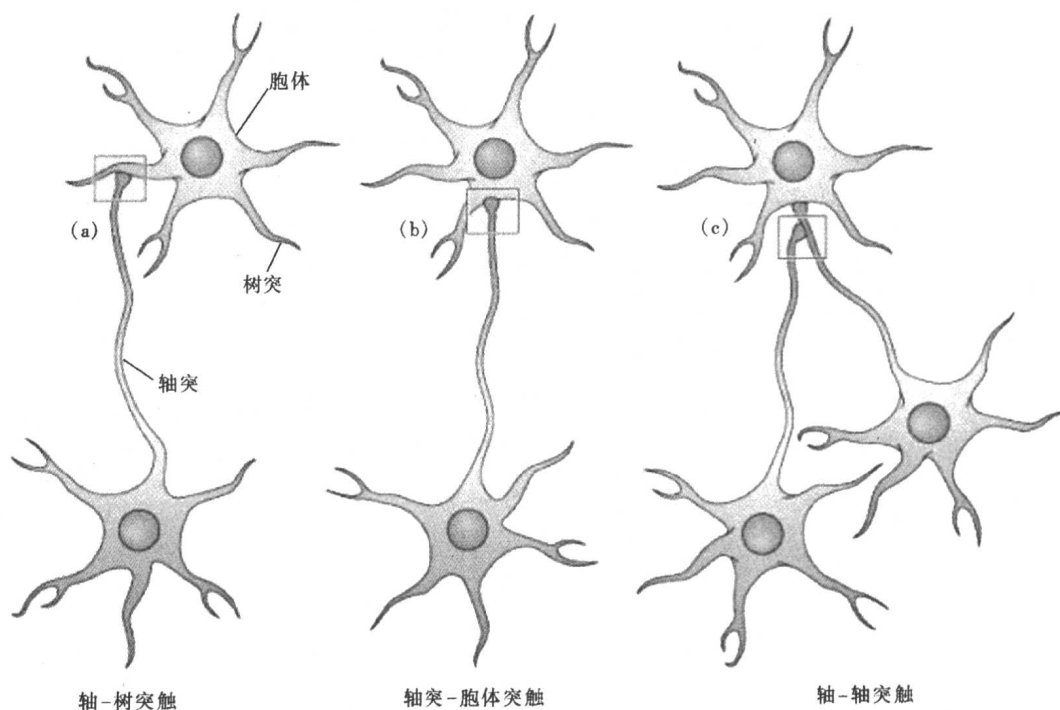


图 1-8 突触的几种不同形式

根据突触形成的部位不同,可以分为:(a)轴-树突触;(b)轴突-胞体突触;
(c)轴-轴突触。

当一个神经元通过突触接收上位神经元传来的信号后,便以自身机制独立地对它们进行处理,依次在细胞的各个部位形成一组相应的信号——来自于突触接收部位的输入信号经细胞内整合在轴丘处形成触发信号,继而产生沿轴突的传递信号,并转化为突触输出部位的输出信号。这个细胞内信息处理过程并不因神经元的体积形状、它们所接受或释放神经递质的化学特性,以及它们所行使的行为功能等因素的不同而有所不同。几乎所有神经元都可以模型化地分为四个功能部

位:与上位神经元形成突出的接收区;轴丘处的整合区;轴突传导区;轴突末梢输出区,如图1-9所示。

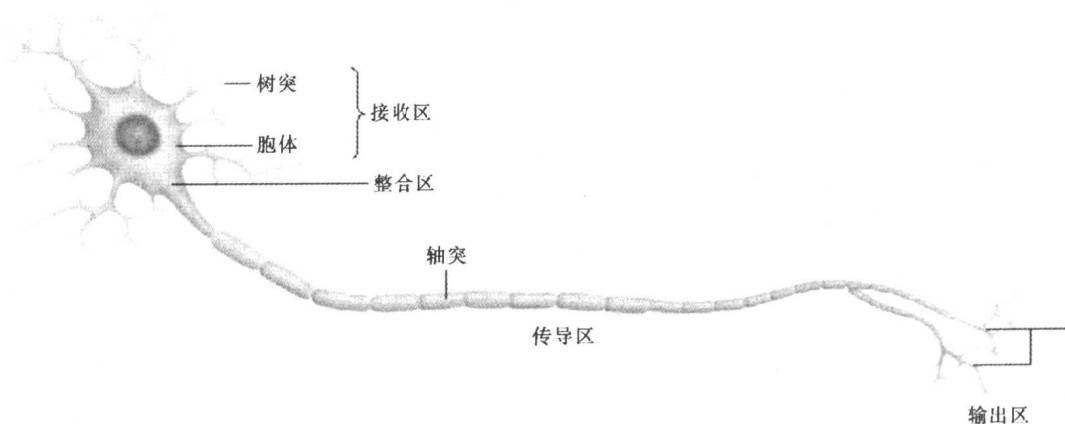


图1-9 神经元的功能部位

神经元可以分为四个功能部位:与上位神经元形成突触的接收区;轴丘处的整合区;轴突传导区和轴突末梢输出区。

神经元具有对信号的整合功能。来自接收区的多路信号在整合区得到汇总处理,由传导区给出输出信号,传给下位神经元或效应器。这种电信号在神经元内自树突或胞体的接收部位流向轴突触发区的方式称为动态极化原理。神经元虽然在形态和功能上各不相同,但它们的工作方式却大体遵循这样的信息流方式。另外,神经元活动特性的不同以及大脑活动的复杂性并不在于单个神经元自身结构上的差异,而是在很大程度上取决于神经元之间的相互联系方式和信号传递方式。神经细胞并非和其他神经元随机形成网络,而是有选择地与突触后的目标细胞形成特定的接触。神经元之间的连结是高度有序而特异的。这一概念称为连结特异性原理。

第三节 静息膜电位、动作电位和局部电位

神经元对信号的传递方式在很大程度上与神经元的电学特性有关。

神经元细胞内含有多种离子成分,其浓度与细胞间液中的浓度均不相同。神经元内部充满的水性盐溶液可以被分解为带正、负电荷的离子。胞内溶液由于细胞膜的存在而与含有不同离子成分的胞外液体相隔离。细胞膜对离子是相对不透透的。离子只有通过特定的通道才可以跨越膜的两侧进行交换,而这些通道的开