

· 生物电子学 ·

低频脑电成分在睡眠时相转换中的作用

方光战, 游自立, 夏 阳, 赖永秀, 尧德中

(电子科技大学神经信息教育部重点实验室 成都 610054)

【摘要】为研究主导睡眠时相转换的脑电(EEG)振荡, 利用去趋势分析(DFA)方法计算大鼠不同睡眠时相下各种EEG振荡的标度指数及不同时相间标度指数的变异系数。结果显示, 对同种振荡, 不同时相间的标度指数显著不同; 低频成分具有长程相关性, 且其标度指数的变异系数在时相转换时最大。说明睡眠时相转换可能是通过类似于雪崩的过程实现, 而且低频成分在时相转换时可能起主导作用。

关键词 去趋势分析; 脑电; 非快速眼动睡眠; 快速眼动睡眠; 标度指数; 睡眠

中图分类号 R318

文献标识码 A

doi:10.3969/j.issn.1001-0548.2011.04.030

The Role of Slow-Frequency EEG Oscillations during Sleep Transition

FANG Guang-zhan, YOU Zi-li, XIA Yang, LAI Yong-xiu, and YAO De-zhong

(Key Laboratory for Neuroinformation of Ministry of Education, University of Electronic Science and Technology of China Chengdu 610054)

Abstract To explore electroencephalogram (EEG) oscillation playing a key role during sleep transitions, detrended fluctuation analysis (DFA) was used to calculate the scaling exponents of various EEG oscillations during different vigilance states. The coefficients of variations of these scaling exponents between or among different vigilance states are calculated. The results reveal that the scaling exponents among the three sleep stages are significantly different for each oscillation; low-frequency EEG oscillations possesses long-range temporal correlations, and the coefficients of variations of their scaling exponents change vastly during sleep transitions. Thus sleep alternations may be achieved by the processes similar to avalanches, and low-frequency EEG oscillations may play a key role in sleep transitions.

Key words detrended fluctuation analysis; electroencephalogram; non-rapid eye movement sleep; rapid eye movement sleep; scaling exponent; sleep

自组织临界(self-organized criticality, SOC)指远离平衡态的系统在没有受到任何外界作用的干预下, 能自组织地演化到一个复杂的、Power-law相关的临界态的过程^[1-2]。微小的局部扰动可以通过“多米诺效应”使处于临界态的系统产生雪崩。沙堆和米粒模型都能较好地描述SOC系统在时间上的Power-law相关和空间上的分形特征。而最小平衡态和空间标度性会导致时域波动的Power-law相关, 即在临界点上, 空间长程相关会产生时间长程相关^[1-2], 因此SOC具有利用简单的Power-law相关描述复杂系统的能力^[3]。神经网络具有SOC系统的基本特征, 如大量的沙粒(神经元)、沙粒间的非线性交互作用(神经元间的突触联系)、外部输入的扰动(如外界刺激)、某些内部参数的随机波动(如细胞膜电位的随

机波动)及在空间模式内保存信息的能力(神经网络)等^[4]。正因如此, 近年来SOC理论已开始应用于包括脑电(electroencephalogram, EEG)分析和睡眠机制研究等神经科学领域^[3, 5]。

睡眠是多细胞动物普遍存在的现象, 亦是生命最为重要的过程之一^[6]。睡眠有3个功能: 1) 完成与学习记忆相关的皮层重组织和信息处理, 实现记忆巩固; 2) 有助于身体和大脑的细胞修复; 3) 维持免疫系统的功能完整性^[6-7]。睡眠同临界系统一样, 表现出不变的或有限的标度行为; 其动力学特征具有时相变换及时相时长两个特征, 而这些特征源自下丘脑和脑干等多个脑区神经元群的交互作用^[5], 导致不同时相下EEG振荡模式不同。根据SOC理论, 雪崩伴随着能量的快速耗散与相对缓慢的重分

收稿日期: 2010-01-05; 修回日期: 2011-02-24

基金项目: 国家自然科学基金(30870655, 60736029)

作者简介: 方光战(1970-), 男, 博士生, 主要从事睡眠机制方面的研究。

布^[1-5];而在睡眠时相转换(雪崩)时,能量耗散与重分布通过相关神经网络及其神经振荡完成。

各种频率振荡是自发EEG的显著特征,并反映着不同的大脑功能。对同种振荡而言,能量等特征在同一时相下相对稳定,而在不同相间显著不同,即不同相间的特征差异是在时相转换过程中发生的。在这种雪崩式的时相转换过程中,各种不同频率振荡的特征都可能发生改变,在时相转换时所有振荡及其相应的神经元群所起的作用几近相等,但还是有些振荡及其对应的神经元群如何起着主导作用等问题尚待研究。

为此,本文首先采集大鼠(睡眠研究最常用的动物模型)的EEG信号,然后用去趋势分析(detrended fluctuation analysis, DFA)方法计算大鼠3种不同睡眠时相(清醒、NREM和REM睡眠)下各种不同振荡的标度指数及其在各时相间的变异系数(coefficient of variation, CV)。通过比较它们的差异,旨在为大脑是SOC系统提供神经电生理证据,并找出睡眠时相转换时起主导作用的神经振荡。

1 实验材料与方法

1.1 实验动物及手术

由四川省动物研究所提供的15只SD大鼠饲养在恒温(22±1°C)、恒湿及固定照明节律的环境下,而且不限制其摄取食物和水。手术时大鼠体重为320.5±11.5 g,手术流程如下:腹腔注射戊巴比妥钠(60 mg/kg)麻醉大鼠,皮下注射阿托品(1 mg/kg)以减少呼吸道分泌。用睡眠分期研究普遍采用的额顶电极记录EEG:额叶电极埋植在前凶前2 mm的中线上,右侧顶叶电极埋植在前凶后3.8 mm旁开2 mm处;将聚乙烯绝缘的镍铬合金丝缝合在大鼠背侧颈部肌肉内,记录肌电(electromyography, EMG)。EEG电极位置及3种时相下的4 s的EEG和EMG典型波形如图1所示。大鼠恢复14 d后进行实验。

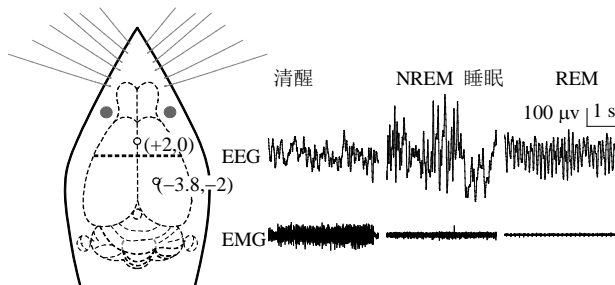


图1 EEG电极坐标及各时相下4 s的EEG-EMG典型波形

1.2 数据获取

将大鼠连接到信号采集系统(RM6280C, 成都仪器厂)适应两天后,记录22 h的EEG和EMG信号。

设定硬件带通滤波器(EEG: 0.16~100 Hz; EMG: 8.3~500 Hz)及50 Hz陷波,采样率为1 000 Hz。

按照常用的睡眠分期标准(EEG+EMG),从所记录的数据中为每种时相选取400 s无伪迹的EEG特征波形用于DFA。为确保DFA结果的稳定性,一半特征波形随机选于白昼期,另一半随机选于黑夜期。

1.3 去趋势分析(DFA)

DFA原理及计算步骤如下^[8-9]:

1) 对一个长度为 N 的时间序列,计算其整合序列($\langle x \rangle$)是其均值):

$$y(m) = \sum_{i=1}^m [x(i) - \langle x \rangle] \quad 1 \leq m \leq N \quad (1)$$

2) 将整合序列 $y(m)$ 划分为长度为 k 的相邻子序列,用最小二乘法求出每个子序列的线性拟合 $y_k(m)$ 。

3) 整合序列 $y(m)$ 减去线性拟合 $y_k(m)$,可得到时间序列去趋势后的波动均方根:

$$F(k) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{m=1}^N [y(m) - y_k(m)]^2} \quad (2)$$

4) 时间尺度 k 与 $F(k)$ 间存在如下关系:

$$F(k) \propto k^\tau \quad (3)$$

若式(3)成立,说明时间序列存在标度无关行为,即标度指数 τ 不随时间尺度的变化而变化。白噪声、 $1/f$ 噪声和布朗噪声的标度指数分别为0.5、1.0和1.5。 $0 < \tau < 0.5$ 表示时间序列具有长程时域反相关:前一时刻的值较大,后一时刻的值就可能较小,反之亦然; $0.5 < \tau < 1$ 表示时间序列具有长程正相关:前一时刻的值较大,后一时刻的值可能也大,反之亦然; $\tau > 1$ 时相关性不再表现为Power-law行为,而是随 τ 增大迅速衰减。 τ 亦可用于描述时间序列的“粗糙度”: τ 愈大,时间序列愈平滑。

由于带通滤波可能会影响到EEG的行为特征,所以本文并未采用数字滤波等方法得到各种不同频率的振荡后求其标度指数,而是通过下式求不同振荡对应的标度区^[10-11]:

$$f = \frac{r}{k} \quad (4)$$

式中, r 为采样率。用式(3)可求标度指数。

图2所示为计算标度指数的一个例子,显示了每种时相下各10 s EEG的5种不同频段对应的标度区(拟合直线的斜率即为标度指数)及各时相EEG的功率谱密度(分辨率为0.5 Hz)。为了便于显示, NREM睡眠对应的功率谱密度缩小了5倍。在 $F(k)$ 和 k 的双对数坐标图中,通过对相应的标度区进行线性拟

合可计算出以下5种频段的标度指数： δ (1~6 Hz; $5.1 < \ln k < 6.9$), θ (6~10 Hz; $4.6 < \ln k < 5.1$), α (10~15 Hz; $4.2 < \ln k < 4.6$), β (22~30 Hz; $3.5 < \ln k < 3.8$)和 γ (35~45 Hz; $3.1 < \ln k < 3.4$)。

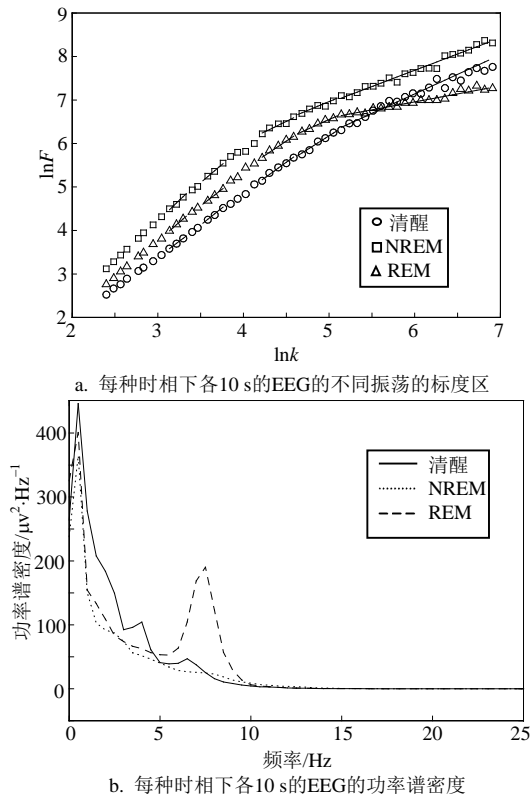


图2 3种时相下各10 s EEG的标度区及其功率谱密度

1.4 数据处理与分析

大多数大鼠睡眠分期系统采用的时间长度是10 s,为获取具有统计可靠性的标度指数值,同时避免EEG的线性和低维混沌假设,所以将DFA时间窗选为10 s,这是DFA所需的最短数据长度^[12]。

对每只大鼠的每种时相而言,先将EEG原始数据划分为长10 s且不重叠的40段子序列,对每个子序列分别计算对应于5个不同频段的标度指数,然后求40段的平均值,后续的分析都是基于该均值,最后再计算两两时相间和3种时相间标度指数的变异系数(即标准差与均值之比)。对标度指数及其变异系数进行单因素重复测量方差分析,因素分别为“时相”或“频段”;因为相应的数据均服从球形假设,所以用Tukey事后检验进行多重比较。显著性水平定义为 $p < 0.05$ 。统计分析采用SPSS软件(13.0版本)。

2 实验结果

2.1 不同振荡的标度指数统计分析结果

图3显示在3种不同时间、不同振荡的标度指数的差异。对 δ ($F(2,28)=114.792$, $p < 0.001$), θ (F

(2,28)=60.952, $p < 0.001$), α ($F(2,28)=119.826$, $p < 0.001$), β ($F(2,28)=175.899$, $p < 0.001$)和 γ ($F(2,28)=347.302$, $p < 0.001$),“时相”的主效应均明显。事后检验显示,对 δ ,清醒期的标度指数显著大于另两种时相的标度指数,且NREM的标度指数显著大于REM的标度指数;对 θ ,清醒期的标度指数显著大于另两种时相的标度指数,且REM的标度指数显著大于NREM的标度指数;对 α ,REM的标度指数显著大于另两种时相的标度指数,且清醒期的标度指数显著大于NREM的标度指数;对 β 和 γ ,NREM的标度指数显著大于清醒期和REM的标度指数,且REM的标度指数显著大于清醒期的标度指数。

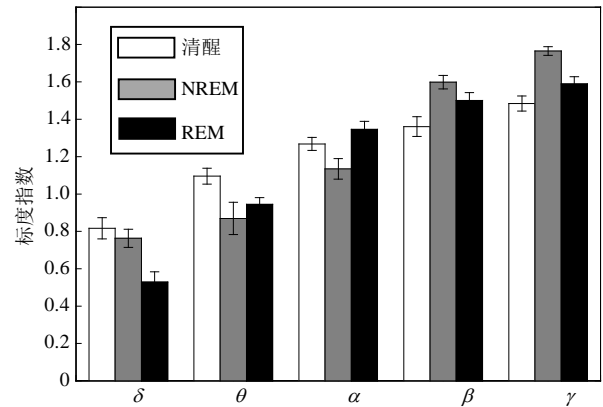


图3 3时相下不同频段的标度指数

2.2 变异系数的统计分析结果

图4显示不同时间相互转换时标度指数的变异系数,图中标有标准差的位置对应于每种频段的中心。清醒与NREM间CV值($F(4,56)=12.621$, $p < 0.001$)、清醒与REM间CV值($F(4,56)=132.965$, $p < 0.001$)、NREM与REM间CV值($F(4,56)=33.605$, $p < 0.001$)及3种时相间CV值($F(4,56)=41.722$, $p < 0.001$)的“频段”主效应均明显。事后检验显示,对清醒期和NREM转换, θ 的CV显著高于其他频段的CV, γ 的CV显著高于 δ 和 α 的CV;对清醒期与REM转换, δ 的CV显著高于其他频段的CV, θ 的CV显著高于 α 和 γ 的CV;对NREM和REM转换, δ 的CV显著高于其他频段的CV, α 的CV显著高于 β 的CV;就时相转换整体, δ 的CV显著高于其他频段的CV, θ 的CV显著高于 β 的CV。

3 分析与讨论

本文旨在通过分析各种频段的标度指数在3种时间间的差异,以及不同时间标度指数的变异系数,探讨在睡眠时相转换过程中起主导作用的EEG振荡。分析结果显示:1)对每种振荡,不同时间相对

应的标度指数显著不同; 2) 对整体, 低频成分(δ 和 θ)对应的变异系数显著高于高频成分对应的变异系数。

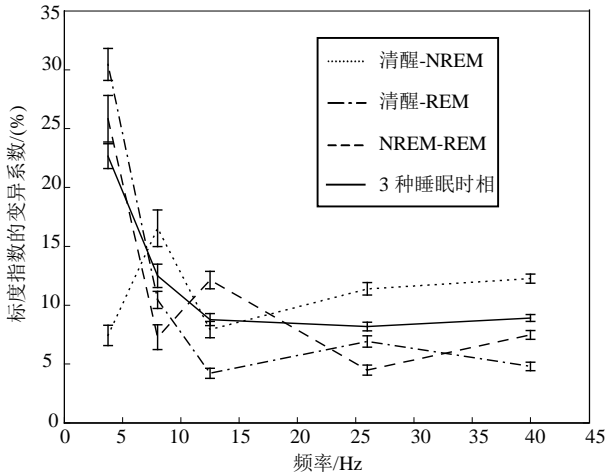


图4 不同时相间相互转换时标度指数的变异系数

3.1 不同时相下各种振荡的标度指数

对 β 和 γ 而言, 清醒期的标度指数最小, NREM最高, REM处于中间。该结果与人的DFA结果一致, EEG标度指数随着睡眠加深而增大, 说明相对清醒期, 处于深度睡眠的EEG表现出更为平滑的模式, 此时大脑呈现出更为相干的行为^[9,13-14]。清醒时的EEG表现为高频低幅去同步模式, 此时的大脑更容易受到外部环境的影响^[15], 即清醒时高频成分更容易受到干扰, 其标度指数最小。再加上REM时的EEG与清醒时的EEG存在许多相似之处, 所以REM的标度指数就处于清醒期和NREM之间。

一般认为 α 振荡反映大脑皮层的空闲态, 也即此时没有来自于感觉系统、运动系统或认知任务的强干扰。相对REM, 清醒时EEG更容易受到内部或外部刺激的干扰, 也即REM时EEG更为平滑, 所以REM的 α 标度指数比清醒时更大。理论上, NREM时大脑最“空闲”, α 振荡的标度指数应该最大。但由于 α 振荡的频段与纺锤波(11~15.5 Hz, NREM特征波之一)的频段基本重合, 而该两种振荡的功能和振荡模式具有很大的差异, 从而导致NREM时 α 振荡的标度指数最小。

相对而言, 清醒时大鼠EEG以高频成分为主, 而低频成分相对会受到抑制; 即清醒时的低频成分(δ 和 θ)会比NREM和REM时更为平滑, 所以清醒时低频成分的标度指数比另两个时相低频成分的标度指数更大, 如图3所示。一方面, EEG能量以低频成分为主, 如图2b所示, δ 和 θ 的标度指数处于0.5~1.0之间, 说明低频振荡具有长程相关性, 而该长程

相关性有助于神经元群可靠地传递信息^[16], 进而可以说明系统处于临界状态, 而该状态会呈现出时间和空间上的相关^[17], 也即大脑可能是一个SOC系统。另一方面, 对 δ , NREM的标度指数大于REM的标度指数; 而对 θ , 情况刚好相反, 如图3所示。因为 δ 和 θ 分别是NREM和REM的特征波形, 同时标度行为反映了复杂系统具有在时空上缓慢衰减的相关性^[4], 所以该两种振荡的标度指数在两种时相下出现的“反折”可能与潜在的睡眠机制有关。

3.2 标度指数的变异系数

EEG慢波活动(slow-wave activity, SWA)(0.5~4.0 Hz)主要反映 δ 波, 是刻画睡眠强度的指标, 并反映了皮层突触的平均强度, 该平均强度在清醒时上升, 而在NREM时下降^[18]。这种拮抗式的变化造成了 δ 在清醒和NREM间的变异系数小于其他频段的变异系数。但在其他两两时相间及3种时相内, δ 标度指数的变异系数均最大。

因为大鼠睡眠转换比较快, 而DFA所需的最小时间窗为10 s, 所以本文并未采用动态DFA分析时相转换过程。但对同一只大鼠而言、同一时相下的标度指数是相对稳定的, 且对人的研究显示时相转换时标度指数是单调变化的^[14], 所以利用两个不同时相间标度指数的变异系数反映时相转换时标度指数的变化程度是可行的。

EEG的功率谱服从 $1/f^\eta$ 分布, 其中 η 为功率谱指数^[15]; 而功率谱指数与标度指数服从线性相关^[19], $\tau = (1 + \eta) / 2$, 所以不同振荡的变异系数实质上反映了在时相转换时, 不同频段功率谱变化的剧烈程度。而SOC的雪崩伴随着能量的快速耗散和重分布, 因此不同振荡在时相转换(类似雪崩)时能量的变化程度反映了这些振荡在转换时的参与程度, 也即贡献程度。从本文的结果可以看出, 低频成分的标度指数(能量)变化最剧烈, 据此可以推测低频成分在时相转换过程中可能起着更为重要的作用。

低频成分以近似于雪崩的模式主导着睡眠的时相转换, 该结论有其特定的电生理基础: 1) 单个皮层神经元的放电足以调制整个大脑的功能状态, 而该神经元类似于让沙堆发生雪崩的最后一粒沙子; 而且离体实验表明, 神经网络确实存在雪崩式的活动模式^[16]。2) 低频成分具有长程相关性, 说明大脑处于临界状态, 临界状态对大脑快速适应新情况而言是最优的^[4]。具体到睡眠时相转换, 临界状态可以确保大脑从一种时相快速地转换到另一种时相。3) 3种时相下, 低频成分的功率谱都比高频成分高,

如图2b所示,可为时相转换(雪崩)提供必要的能量保障。4) 大多数神经元的联系是局部的,高频振荡所涉及的神经元群规模较小,而低频振荡所涉及的神经元群规模非常大^[15],更易使脑区大范围同步^[15],所以低频振荡对应的神经元群更有可能在时相转换时将能量、同步等信息快速地传播至全脑,以便实现大脑睡眠时相的快速转换。

4 结 论

大脑中占据主要能量的低频成分具有长程相关性,且神经网络中存在着雪崩式的信息传播模式,说明大脑极有可能是一个SOC系统。睡眠时相的转换可能是通过近似于雪崩的形式实现的,而且低频成分可能在转换过程中起着主导作用。

参 考 文 献

- [1] BAK P, TANG C, WIESENFELD K. Self-organized criticality: an explanation of $1/f$ noise[J]. *Phys Rev Lett*, 1987, 59(4): 381-384.
- [2] BAK P, TANG C, WIESENFELD K. Self-organized criticality[J]. *Phys Rev A*, 1988, 38(1): 364-374.
- [3] THATCHER R W, NORTH D M, BIVER C J. Self-organized criticality and the development of EEG phase reset[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(2): 553-574.
- [4] LINKENKAER-HANSEN K, NIKOULINE V V, PALVA J M, et al. Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(4): 1370-1377.
- [5] COMTE J C, RAVASSARD P, SALIN P A. Sleep dynamics: a self-organized critical system[J]. *Phys Rev E*, 2006, 73: 056127.
- [6] SAVAGE V M, WEST G B. A quantitative, theoretical framework for understanding mammalian sleep[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 1051-1056.
- [7] SIEGEL J. Brain mechanisms that control sleep and waking[J]. *Naturwissenschaften*, 2004, 91(8): 355-365.
- [8] PENG C K, HAVLIN S, STANLEY H E, et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series[J]. *Chaos*, 1995, 5(1): 82-87.
- [9] LEISTEDT S, DUMONT M, LANQUART J P, et al. Characterization of the sleep EEG in acutely depressed men using detrended fluctuation analysis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(4): 940-950.
- [10] HWA R C, FERREE T C. Scaling properties of fluctuations in the human electroencephalogram[J]. *Phys Rev E*, 2002, 66: 021901.
- [11] HWA R C, FERREE T C. Fluctuation analysis of human electroencephalogram[J]. *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*, 2002, 5(3): 302-307.
- [12] HU K, IVANOV P C, CHEN Z, et al. Effect of trends on detrended fluctuation analysis[J]. *Phys Rev E*, 2001, 64: 111-114.
- [13] LEE J M, KIM D J, KIM I Y, et al. Detrended fluctuation analysis of EEG in sleep apnea using MIT/BIH polysomnography data[J]. *Comput Biol Med*, 2002, 32(1): 37-47.
- [14] KIM J W, SHIN H B, ROBINSON P A. Quantitative study of the sleep onset period via detrended fluctuation analysis: normal vs narcoleptic subjects[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(7): 1245-1251.
- [15] BUZSAKI G, DRAGUHN A. Neuronal oscillations in cortical networks[J]. *Science*, 2004, 304(5679): 1926-1929.
- [16] BEGGS J M, PLENZ D. Neuronal avalanches in neocortical circuits[J]. *J Neurosci*, 2003, 23: 11167-11177.
- [17] NIKULIN V V, BRISMAR T. Long-range temporal correlations in electroencephalographic oscillation: Relation to topography, frequency band, age and gender[J]. *Neurosci*, 2005, 130(2): 549-558.
- [18] TONONI G, CIRELLI C. Sleep function and synaptic homeostasis[J]. *Sleep Med Rev*, 2006, 10(1): 49-62.
- [19] BULDYREV S V, GOLDBERGER A L, HAVLIN S, et al. Long-range correlation properties of coding and noncoding DNA sequences: GenBank analysis[J]. *Phys Rev E*, 1995, 51(5): 5084-5091.

编辑 黄 莘