PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2020,47(9):998~1010
www.pibb.ac.cn

SSVEP次谐波的诱发因素和功率变化——建模及实验研究*

陈 妮[1,2] 覃玉荣[3)**] 高 欢[3)] 黎钰钦[3)] 孙鹏飞[3)]

([1)] 广西大学电气工程学院，南宁 530004；[2)] 广西医科大学生物医学工程系，南宁 530021；
[3)] 广西大学计算机与电子信息学院，南宁 530004）

摘要 稳态视觉诱发电位（steady-state visual evoked potential，SSVEP）在大脑的感知、认知研究中具有广泛应用. 目前，对SSVEP次谐波的诱发机制尚未清楚. 为此，本文通过视皮层网络模型进行SSVEP次谐波诱发因素和功率变化的研究；通过测试20名受试者头表SSVEP，对建模仿真结果进行验证. 仿真和实验结果表明，刺激频率、刺激强度和噪声强度是影响SSVEP的1/2次谐波诱发和功率变化的3个重要参数. 次谐波诱发是3个参数协同作用的结果：a. 在刺激频率和噪声强度相同时，1/2次谐波功率随刺激强度的变化曲线与Sigma函数相似，存在无诱发区、线性增长区和饱和区. 在无诱发区，1/2次谐波功率近似为0；在线性增长区，1/2次谐波功率和刺激强度成正比；在饱和区，1/2次谐波功率趋于恒定；b. 在噪声强度相同时，能明显诱发出1/2次谐波的刺激参数区域呈现非线性同步中的阿诺德舌头变化规律，即能诱发1/2次谐波的有效刺激频率范围随刺激强度的增大而增宽；c. 在刺激参数相同时，噪声强度的大小决定了1/2次谐波能否被诱发；噪声强度越大，对1/2次谐波的诱发及功率抑制作用就越强. 本文的实验和仿真结果基本一致，说明了模型仿真的可行性. 研究结果为理解SSVEP次谐波的产生机制及其有效应用提供有意义的理论和实验依据.

关键词 稳态视觉诱发电位，次谐波，周期刺激，Wilson-Cowan模型
中图分类号 Q6-33，R318.5 **DOI**：10.16476/j.pibb.2019.0308

SSVEP是大脑受到周期性视觉刺激时，脑内神经电活动在大脑空间产生的电位响应，广泛应用于大脑的感知和认知研究. SSVEP的主要活动源位于脑内视皮层区，可以在视皮层或头表枕叶区检测到[1]. 理论和实验研究表明[2-8]：SSVEP的频谱不仅有谐波n×f（n=1，2，3…，f为刺激频率）成分，还存在次谐波（f/n，n=2，3，4…）成分. 关于SSVEP的谐波响应特性已经获得了较深入的研究[9-12]，但人们对次谐波的认识还较少.

在20世纪60~70年代，动物实验就已观察到SSVEP的1/2次谐波现象[6-7]；2001年，在人类大脑中发现了SSVEP的1/2次谐波[5]. 此后，对皮层模型的仿真研究也证实了次谐波的存在[2-3]. Herrmann等[5]在SSVEP实验中发现20、40和80 Hz刺激下出现α振荡（8~12 Hz）功率的增强，推测产生该现象的可能原因是这3个刺激频率分别诱发的1/2、1/4和1/8次谐波频率均位于α频段而引起了α振荡功率升高[2]. 研究发现，α振荡的峰值频率与视觉时间分辨率预测相关[13]；α振荡功率在认知障碍、抑郁等群体中被观察到显著下降[14]. 因此，当诱发的SSVEP次谐波位于α频段时，外刺激会对大脑的α振荡起调制作用，进而影响大脑的视觉感知和认知功能[15-17]. 然而，SSVEP的基波在小于90 Hz的刺激频率下可被检测到，但次谐波却不容易被观察到. 不同学者的实验结果发现：当刺激频率位于17~25 Hz[5]、32~38 Hz[7]和24~27Hz[18]时，一定刺激强度的视觉信号可以诱发SSVEP次谐波；Maciej等[19]研究了5 Hz和15 Hz刺激下的次谐波诱发现象，发现在相同的测试条件下，并非所有受试者都有次谐波出现. 由此

* 广西自然科学基金(2016GXNSFAA380068)资助项目.
** 通讯联系人.
Tel：13607814018，E-mail：qyr111@163.com
收稿日期：2019-12-14，接受日期：2020-06-16

可见，SSVEP次谐波的诱发机制有待进一步阐明.具体而言，有两个关键问题：影响SSVEP次谐波诱发的参数有哪些？在不同的诱发参数下，次谐波的功率如何变化？回答以上两个问题，对深入认识SSVEP的次谐波响应机制，理解大脑感知、认知研究中的实验现象具有指导意义.

为探索不同参数变化对SSVEP次谐波诱发及功率变化的影响，本文将通过建模仿真和实验两种方法开展研究.已经发现：基于Wilson-Cowan模型（以下简称WC模型）的层间耦合皮层模型能够模拟SSVEP的基波和谐波响应特性，但次谐波响应缺失[20]；而周期性刺激下随机连接的神经网络模型可观察到次谐波[2].由于不同的网络结构，会导致单个网络节点中兴奋性神经集群E和抑制性神经集群I输入的差异，而E和I输入的不平衡会引起神经集群振荡输出频率及功率的变化[21].因此，为使模型计算能更好地模拟出实验结果，本文采用WC模型作为节点，建立一个与真实皮层网络连接相近的同质视皮层模型.基于所建模型，研究刺激频率、刺激强度和噪声强度变化对SSVEP次谐波诱发及其功率的影响.并进一步通过测试20名受试者的头表SSVEP，实验研究SSVEP次谐波的诱发条件和功率变化情况，对建模仿真结果进行验证.

1　建模方法

1.1　视皮层模型

微柱是视皮层的基本组成单元，每个微柱等效为一个WC模型.视皮层区可等效为多个WC模型按一定结构连接而成的网络（图1）.

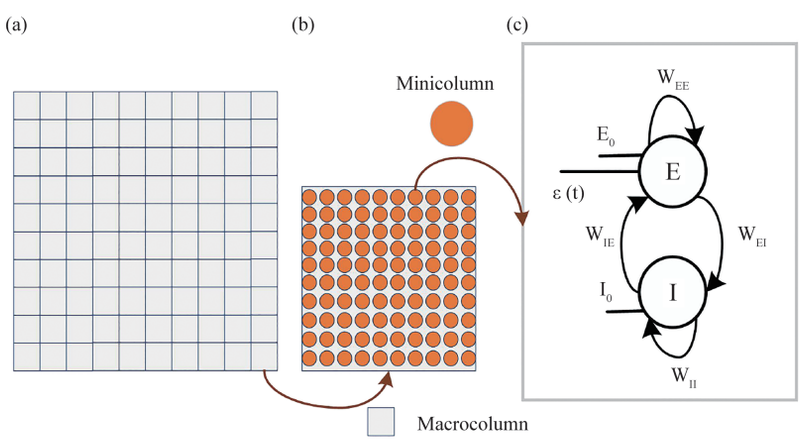


Fig. 1　Computational model of visual cortex

(a) The composition diagram of the visual cortex, which is composed of 10 × 10 macrocolumns, each small square represents a macrocolumn in the figure. (b) The composition diagram of the inner macrocolumn, and a macrocolumn is composed of 10 × 10 macrocolumns. Each microcolumn is represented by a WC model (also known as WC node), as shown in (c).

微柱的内部连接包括[22]：E-E连接、E-I连接、I-E连接、I-I连接（E代表兴奋性神经集群，I代表抑制性神经集群）.根据视皮层的形态学和生理学特点，每个微柱对应的皮层空间直径约为0.05 mm[23].设置模型的网络规模为100×100，可模拟5 mm×5 mm视皮层区的神经电活动.这可以与头表脑电测量的空间分辨率相匹配.

视皮层区划分为宏柱和微柱的层次结构，是为了更好地定义模型空间上的远程连接和局部连接.模型中每个WC节点包括3种连接类型：局部E-E连接、局部E-I连接和远程E-E连接（图2）.三种连接的概率分布如图2b~d所示，黑点代表两个神经集群在空间上存在连接.相邻的微柱按高斯分布在一定区域范围内互联，远程连接按特定的算法在宏柱之间生成（具体描述在下一段）.由于抑制性神经元的轴突较短，能连接到的神经元范围较窄.因此，抑制性神经集群的连接局限在单个微柱内，远程连接仅存在于兴奋性神经集群之间.详细的视皮层网络连接结构如下所述.

视皮层模型的各个WC节点按照文献［24］的皮层连接进行互连.文献［24］的连接模型是依据实际皮层组织的连接结构而提出的.具体连接情况如下：

相邻WC节点之间的局部连接服从标准差为

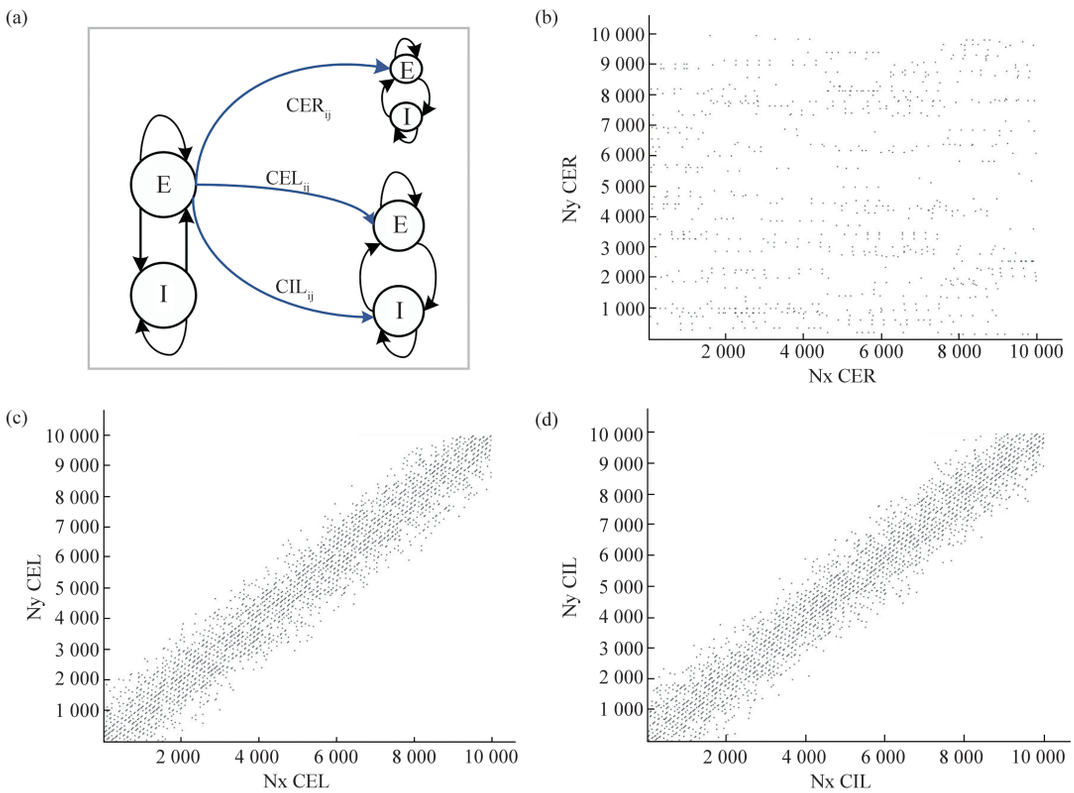


Fig. 2　Network connectivity of visual cortex

(a) Three connection types of a WC node. (b) The distribution of remote connections. (c) The distribution of excitatory local connections. (d) is the distribution of inhibitory local connections.

0.25 mm（对应着5个WC节点的距离）的高斯分布；远程连接先按特定算法生成远程连接斑块，然后每个宏柱内的10个WC节点以随机方式建立其与远程斑块的连接. 对于每个E神经集群，局部连接和远程连接的比例为3∶2；在局部连接中，E-E和E-I的连接比例为1∶1.

远程斑块连接节点的生成参照文献［25］提出的算法，算法实现如下：首先，定义一个节点位置矩阵M，其大小为N*N（N为网络节点数量），以随机方式选择单个网络节点作为种子，种子节点位置被设置为1，其他所有节点都为零. 然后通过概率函数选取下一个斑块节点的位置. 概率函数由节点位置矩阵M与二维高斯进行空间卷积得到. 这意味着种子节点本身被选作下一个斑块节点的可能性最高. 因此，在种子节点位置处将概率函数设置为零，并且将整个函数重新归一化. 下一个斑块节点则根据已归一化的分布进行挑选，并且在节点位置矩阵M中置1. 对于后续的节点选择，遵循相同的过程：对M进行高斯卷积，将已经选择的斑块节点概率重置为零，并重新归一化其余的概率值. 重复此操作直至达到斑块所需的目标节点数量. 高斯的宽度决定了远程连接节点在一个斑块中的分散程度. 更具体的算法描述可查阅文献［25］.

包含网络连接的视皮层WC节点方程如式（1）～（4）所示：

$$\tau_E \frac{dE_i}{dt} = -E_i + S\left\{W_{EE}E_i + W_{IE}I_i + E_0 + \sum_{j\neq i} CER_{ij}E_j + \sum_{j\neq i} CEL_{ij}E_j + f_{si}(t) + A_{noise} * \varepsilon_i(t)\right\} \tag{1}$$

$$\tau_I \frac{dI_i}{dt} = -I_i + S\left\{W_{EI}E_i + W_{II}I_i + I_0 + \sum_{j\neq i} CIL_{ij}E_j\right\} \tag{2}$$

$$S(x_i) = \frac{1}{1 + e^{-m(x_i - n)}} \tag{3}$$

$$LFP_i(t) = W_{EE}E_i + W_{IE}I_i + E_0 + \sum_{j\neq i} CER_{ij}E_j + \sum_{j\neq i} CEL_{ij}E_j + A_{noise} * \varepsilon_i(t) \tag{4}$$

在公式（1），（2）中，E_i和I_i代表第i个WC节点中兴奋性神经集群和抑制性神经集群的放电率，i、j为WC节点编号.$f_{si}(t)$为第i个WC节点输入的刺激信号，每个节点输入的刺激信号相同.τ_E和τ_I为兴奋性和抑制性时间常数，调整τ_E和τ_I的比值可以改变单个WC节点的固有振荡频率.W_{EE}、W_{IE}、W_{EI}和W_{II}表示单个WC节点内的兴奋性和抑制性神经集群之间的连接强度.E_0和I_0分别为兴奋性和抑制性群体的背景活动强度.A_{noise}为噪声强度，$\varepsilon_i(t)$代表高斯白噪声，用于模拟脑内的随机输入信号.由于$\varepsilon_i(t)$是随机生成的，因此每个节点的噪声输入是不同的.不同WC节点之间的连接结构和强度在矩阵*CER*、*CEL*和*CIL*中体现，连接参数取值如下：当神经集群i和j之间存在远程兴奋性连接时，CER_{ij}= 0.05，否则为零；当神经集群i和j之间存在兴奋性连接时，CEL_{ij}= 0.15，否则为零；当神经集群i和j之间存在抑制性连接时，CIL_{ij} = 0.10，否则为零.

式（3）中$S(x_i)$为Sigma函数，用于描述局部场电位与神经集群放电率之间的关系.$S(x_i)$代表第i个WC节点的放电率，x_i代表输入第i个WC节点的场电位.m和n分别为Sigma函数的陡度常数和输入偏移常数.

式（4）中$LFP_i(t)$代表第i个WC节点的输出场电位，用于模拟该节点的SSVEP信号.

视皮层模型中各个参数定义及其取值如表1所示.

Table 1　Definition and value of visual cortex model parameters [26]

Parameter name	Meaning	Value
W_{EE}	Self-excitation of excitatory population	24
W_{IE}	Inhibition of excitatory population in the same unit	−20
W_{EI}	Excitation of inhibitory population in the same unit	40
W_{II}	Inhibition of inhibitory population in the same unit	0
CEL_{ij}	Local neighbor excitation from the excitatory population	Connected 0.15
		Not connected 0
CIL_{ij}	Local neighbor excitation of inhibitory population from the excitatory population	Connected 0.1
		Not connected 0
CER_{ij}	Remote neighbor excitation from the excitatory population	Connected 0.05
		Not connected 0
E_0	Background activity of the excitatory population	1.5 mV
I_0	Background activity of the inhibitory population	−2 mV
τ_E	Time constant of the excitatory population	0.06 s
τ_I	Time constant of the inhibitory population	0.026 s
m	Determines steepness of the sigmoid activation function	1
n	Offset of the sigmoid activation function in terms of input	4
N	The scale of network	100

1.2　刺激信号模型

动物实验研究发现，大脑在方波调制的视觉刺激作用后，在丘脑的外侧漆状体（lateral geniculate nucleus，LGN）中观察到周期性尖峰（spike）信号的产生[27-28].LGN的输出信号即为视皮层的输入信号.该信号可用式（5）来描述[29-30].

$$f_{si}(t) = A_s \times \mathrm{sgn}\left(q(t/w)^n e^{(-t/w)}\right) \tag{5}$$

式（5）中$\mathrm{sgn}(\cdot)$代表为符号函数.A_s为刺激强度，q=0.5、n=3、w=3.7分别为视皮层输入电位变化的控制参数.从视网膜输入的方波调制信号（图3中蓝色线所示），到达LGN后，得到式（5）的输出信号（图3中红色线所示），然后输入到视皮层.

1.3　视皮层电位的计算方法

视皮层网络的规模为100×100，模型中每个WC节点输入相同的刺激信号$f_{si}(\cdot)$，根据公式（1），（2），（3），（4），（5），用欧拉法计算出模型中各节点的SSVEP，计算初值是强度为0.1的随机噪声，计算时长为10 s.忽略容积传导效应，取10 s内所有节点的SSVEP平均值作为视皮层SSVEP输出的模拟值.计算得到的SSVEP首先经过四阶巴特沃斯带通滤波（通频带为1~100 Hz），然后进行自相关运算，再进行FFT变换得到SSVEP功率谱.以

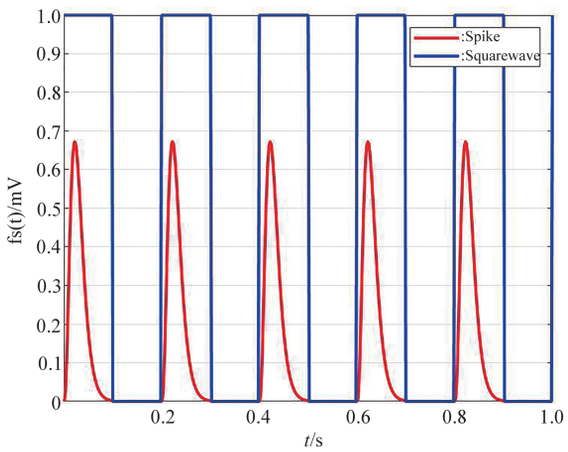


Fig. 3　Stimulus signal

上计算在matlabR2018a环境中完成，相同的计算重复10次，取10次计算的均值作为最终结果.

2　建模仿真结果

2.1　无刺激时的视皮层自发电位

无外部刺激时，大脑视皮层电位为自发电位，其振荡频率约为10 Hz. 采用表1所示的模型参数，仿真得到视皮层自发电位波形和频谱（图4）. 可以看到，振荡波形为一梭状波，振荡频率约为10 Hz，与实际脑电测量得到的α波相近.

2.2　外刺激参数和脑内噪声变化对次谐波诱发及功率变化的影响

2.2.1　外刺激参数和脑内噪声对次谐波诱发的影响

图5展示了不同刺激参数和噪声强度下的SSVEP功率谱，从功率谱图可以直接观察到次谐波的诱发情况. 相关参数的取值如下：刺激频率以1 Hz的间隔在1~50 Hz范围内变化，刺激强度以0.1 mV的间隔在0~10 mV范围内变化，噪声强度以0.1 mV的间隔在0~5 mV范围内变化.

需要说明的是，无论仿真还是实验测试，SSVEP的次谐波需具有功率峰值特征才被认为是诱发出来. 因此，将次谐波的诱发定义为：SSVEP功率谱中$1/n\times f_s\pm 0.3$Hz（f_s为刺激信号频率，$n=1$、2、3……）频带的总功率大于该频带左右两侧带宽为0.3 Hz频段的总功率2倍以上，认为诱发出次谐波.

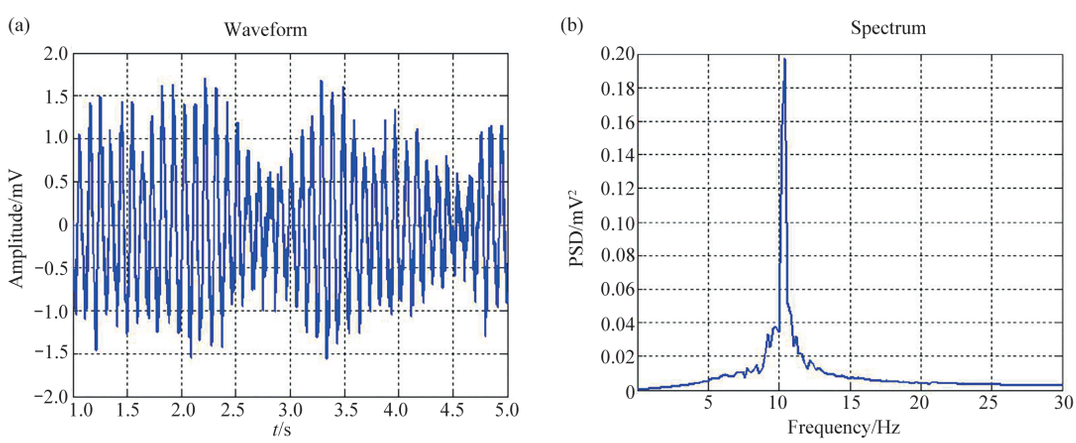


Fig. 4　Spontaneous oscillation

(a) The spontaneous oscillation waveform of visual cortex, when the noise intensity is 1 mV. (b) The spectrum of spontaneous oscillation.

图5显示不同刺激强度（1、5和9 mV）和噪声强度（1、2和3 mV）下的SSVEP功率谱. SSVEP的功率谱是作为刺激频率和响应频率的双变量函数来绘制的. 可以看到，在1~50 Hz的刺激频率下，能明显观察到SSVEP的基波和谐波成分，但次谐波并非如此. 在满足一定刺激参数和噪声强度的取值条件时，才可诱发出次谐波. 并且1/2阶次的次谐波更容易观察到，而1/3及以上阶次的次谐波很少出现. 例如：刺激强度为5 mV、噪声强度为1 mV，仅在35~39 Hz的频率刺激下出现1/3次谐波峰值（图5d）；刺激强度不变，噪声强度增大至2 mV，1/3次谐波消失（图5e）.

由于1/3及以上阶次的次谐波很少出现，因此后续的仿真计算和实验主要针对SSVEP的1/2次谐

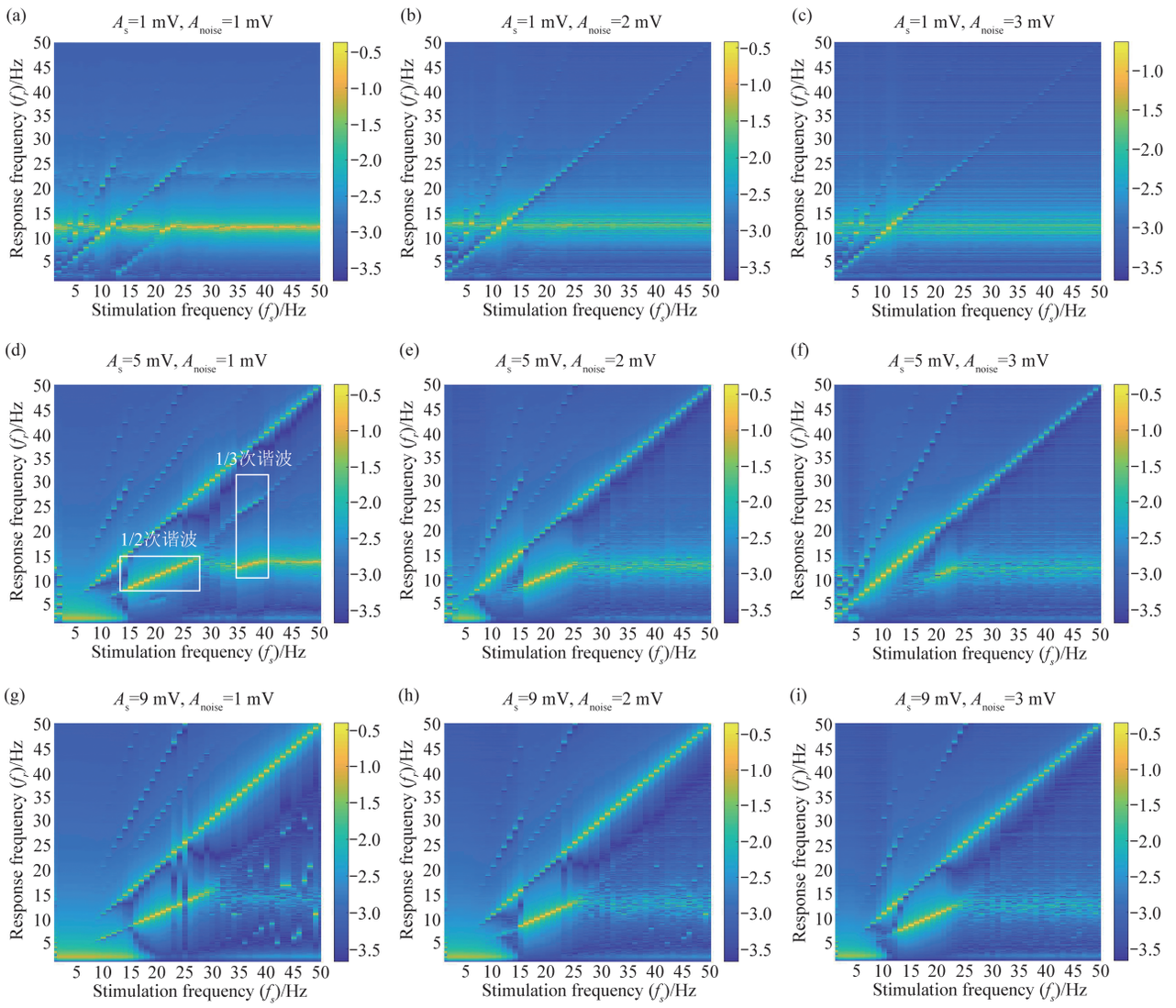


Fig. 5　Power spectrum of the SSVEP in the visual cortex model under different stimulus and noises

The abscissa of each image represents the stimulus frequency f_s, whereas the ordinate represents the response frequency f_r of the SSVEP. The color represents the power densities. To clearly display the characteristics of the power variation at different frequency points, the original power density in Figure 4 is calculated as log 10 transformed. A_s is the stimulus intensity, and A_{noise} is the input noise intensity. The points on the diagonal line is the power of the fundamental wave. On the upper left diagonal line is the power of second harmonic wave, and on the yellow diagonal line at the lower right is the power of the 1/2 SSVEP subharmonics.

波（以下简称：1/2次谐波）开展研究.

2.2.2　刺激强度变化对诱发频率范围的影响

图6显示噪声强度分别为1、2和3 mV时，能诱发1/2次谐波的刺激频率范围（以下简称：诱发频率范围）随刺激强度的变化规律.

图6是以刺激强度和刺激频率为变量的1/2次谐波功率变化图. 从功率变化图可以观察刺激强度对诱发频率范围的影响. 图中深蓝色代表1/2次谐波的功率很小，认为是无诱发的情况；随着1/2次谐波功率的增大，颜色由深蓝色逐渐变黄色.

从图中可以看到，对每一个噪声强度，能明显诱发出1/2次谐波的区域呈现近似的倒三角形状，类似非线性同步中的阿诺德舌头. 从图6a和6c还可以看到，当噪声强度较小时，阿诺德舌头较宽，表明能诱发1/2次谐波的有效刺激频率范围较宽；当噪声强度较大时，阿诺德舌头上移，说明需增加刺激强度才能在相同的刺激频率范围诱发1/2次谐波.

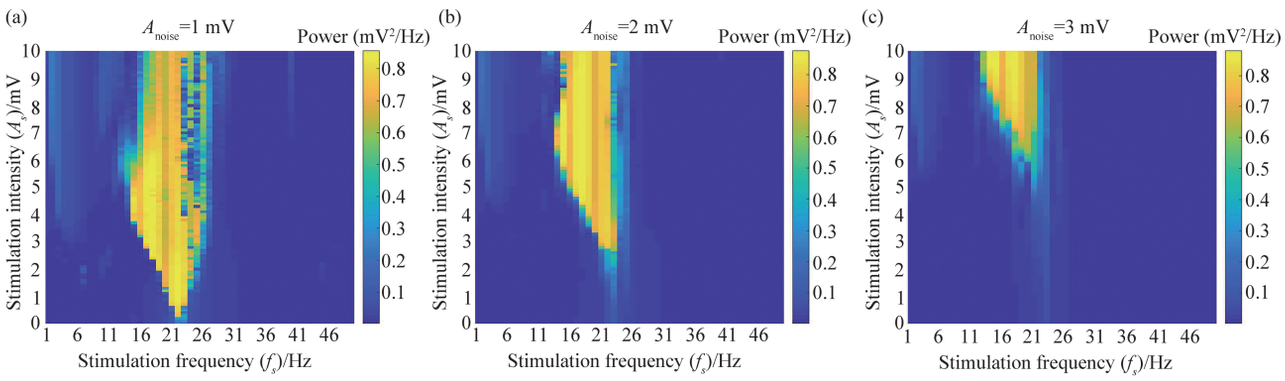


Fig. 6　The range of induced frequency changes with the stimulus intensity under certain noise intensity

The abscissa represents the stimulus frequency, the ordinate represents the stimulus intensity, and the color represents the 1/2 subharmonic power.

2.2.3　刺激强度变化对1/2次谐波功率的影响

图7显示噪声强度分别为1、2和3 mV时，1/2次谐波功率随刺激强度的变化规律（刺激频率范围为18~22 Hz），更清晰地看到1/2次谐波功率的变化情况.

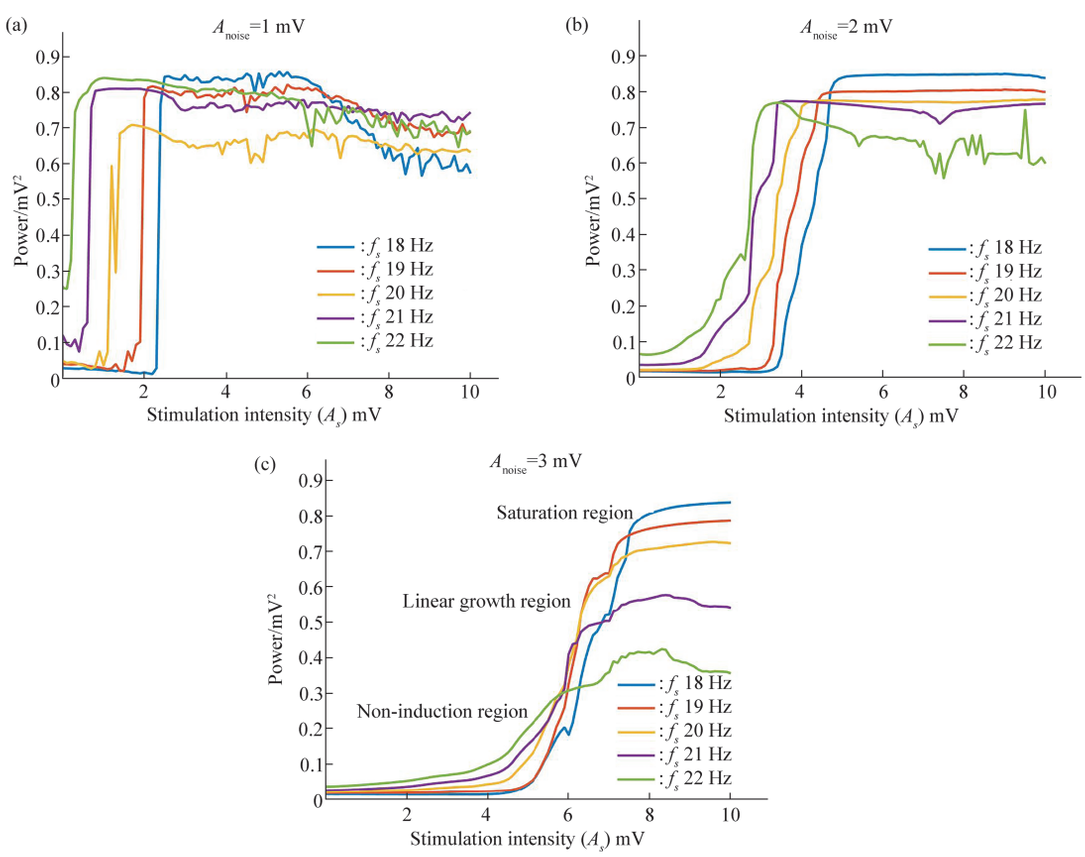


Fig. 7　Variation of the SSVEP 1/2 subharmonic power with the stimulus intensity under certain noise intensity and stimulus frequency

The abscissa represents the stimulus intensity, and the ordinate represents the 1/2 subharmonic power.

当刺激强度从0 mV增大至10 mV时，1/2次谐波的功率变化曲线存在3个区域：无诱发区、线性增长区和饱和区，类似Sigma函数曲线（图7）. 在无诱发区，1/2次谐波功率接近为0；在线性增长区，1/2次谐波功率随刺激强度的增大而增大；在饱和区，1/2次谐波功率近似恒定. 这一变化规律在噪声强度较大时，更为显著.

需要说明的是，考虑到计算的时间成本，图7的结果仅为10次计算的平均值. 由于样本数据量较少，图7的曲线变化存在一定波动，预计增加样本数据量可以得到更为平滑的曲线变化规律.

根据上述仿真结果，可看出刺激强度、刺激频率以及噪声强度对1/2次谐波诱发及功率大小有显著影响. 下面将通过SSVEP实验，对模型仿真的合理性进行验证. 特别说明的是，因为有实验研究结果证明颅内视皮层与头表枕叶区检测到的SSVEP具有相同的频谱特征[5, 31]，且头表脑电信号是颅内脑电经过颅骨和头皮过滤得到，这种过滤作用是线性的，不会改变信号的频谱特征[32-33]，所以通过头表SSVEP来验证视皮层模型的仿真结果是可行的.

3　SSVEP实验

视皮层和头表SSVEP的功率谱分布规律相近，但功率大小有一定区别. 本节通过头表SSVEP的实验测试，进行视皮层建模仿真结果的验证.

3.1　实验方案

3.1.1　受试者和数据采集

20名受试者（年龄20~36岁）志愿参与实验. 所有人裸眼或矫正后视力正常，个人及家族无精神病史和癫痫病史. 所有受试者在参与实验前均签署知情同意书，实验遵照赫尔辛基宣言进行，实验计划获得广西大学伦理委员会批准.

用美国 Neuroscan 32导脑电设备采集SSVEP信号. LED视觉刺激器的闪烁频率和幅度由数字频率合成器（direct digital synthesizer，DDS）输出不同的方波来控制. SSVEP数据采样率为1 KHz，放大倍数为20 000. 按照10-20系统标准放置SSVEP的采集电极. 以AFz为参考点，检测和记录32导联的SSVEP数据，最后取Oz通道的数据进行SSVEP分析. 实验过程中电极阻抗保持在5 KΩ以下.

3.1.2　实验步骤

a. 实验在黑暗、安静的室内进行，室内温度控制在26℃. 保证受试者在实验过程中处于舒适状态.

b. 无LED作用时，测试受试者在闭眼、放松、清醒状态下的自发EEG信号（测试时长1 min），计算自发EEG的功率谱，观察其峰值功率对应的频率是否位于α频段，以此作为系统正常采集EEG的判定依据.

c. 测试受试者在LED刺激下的SSVEP. 受试者坐在舒适的椅子上，LED刺激器与受试者距离（45±5）cm. LED的亮度分别取为0.1、0.5、1、2.3、6.3 Lux（在距离刺激器45 cm处测试LED亮度）. 对每一个LED亮度，刺激频率在3~35 Hz取值，频率取值间隔1 Hz. 为避免连续变化的刺激频率引起受试者对刺激的适应性，刺激频率在实验前以随机的方式进行排序. 每个刺激参数的作用时间为20 s，两个不同刺激参数之间的时间间隔为10 s.

d. SSVEP数据分析

对受试者Oz点的SSVEP信号做预处理和功率谱计算. 利用Neuroscan自带的分析软件进行基线校正，0.5~35 Hz带通滤波、50 Hz陷波和去除眼电；将预处理后的EEG数据转换为.cnt格式；最后，在matlab2018b环境中采用自相关-FFT算法计算SSVEP功率谱. 为更清晰反映功率谱中基波、谐波和次谐波的功率特征，对SSVEP的功率谱进行以10为底的对数运算.

3.2　实验结果和分析

在20名受试者中，有7名受试者的SSVEP出现1/2次谐波，但对应的刺激频段范围不同：4名受试者出现次谐波的刺激频率在20 Hz左右，3名受试者在30 Hz左右. 未观察到1/3及以上阶次的次谐波. 图8a~g为7名受试者在刺激强度为2.3 Lux、3~35 Hz频率闪光刺激下SSVEP的功率谱图.

从图8可以看到，SSVEP的频谱功率主要集中在基波、谐波以及0~5 Hz的低频段. 由于SSVEP信号经过0.5~35 Hz的带通滤波，高于35 Hz的频率成分已被滤除，故图8中纵轴上35~50 Hz响应频段的功率较小. 7名受试者出现次谐波的刺激频段位于16~23 Hz和31~35 Hz，如图8中白色线框标注的区域.

刺激强度取值为0.1、0.5、1、6.3 Lux时，不同刺激强度下SSVEP功率谱变化规律和图8相似，但功率值随刺激强度的增加而增加，本文不再一一列出. 7名受试者在不同刺激强度下，能诱发1/2次谐波的刺激频率范围变化如表2所示.

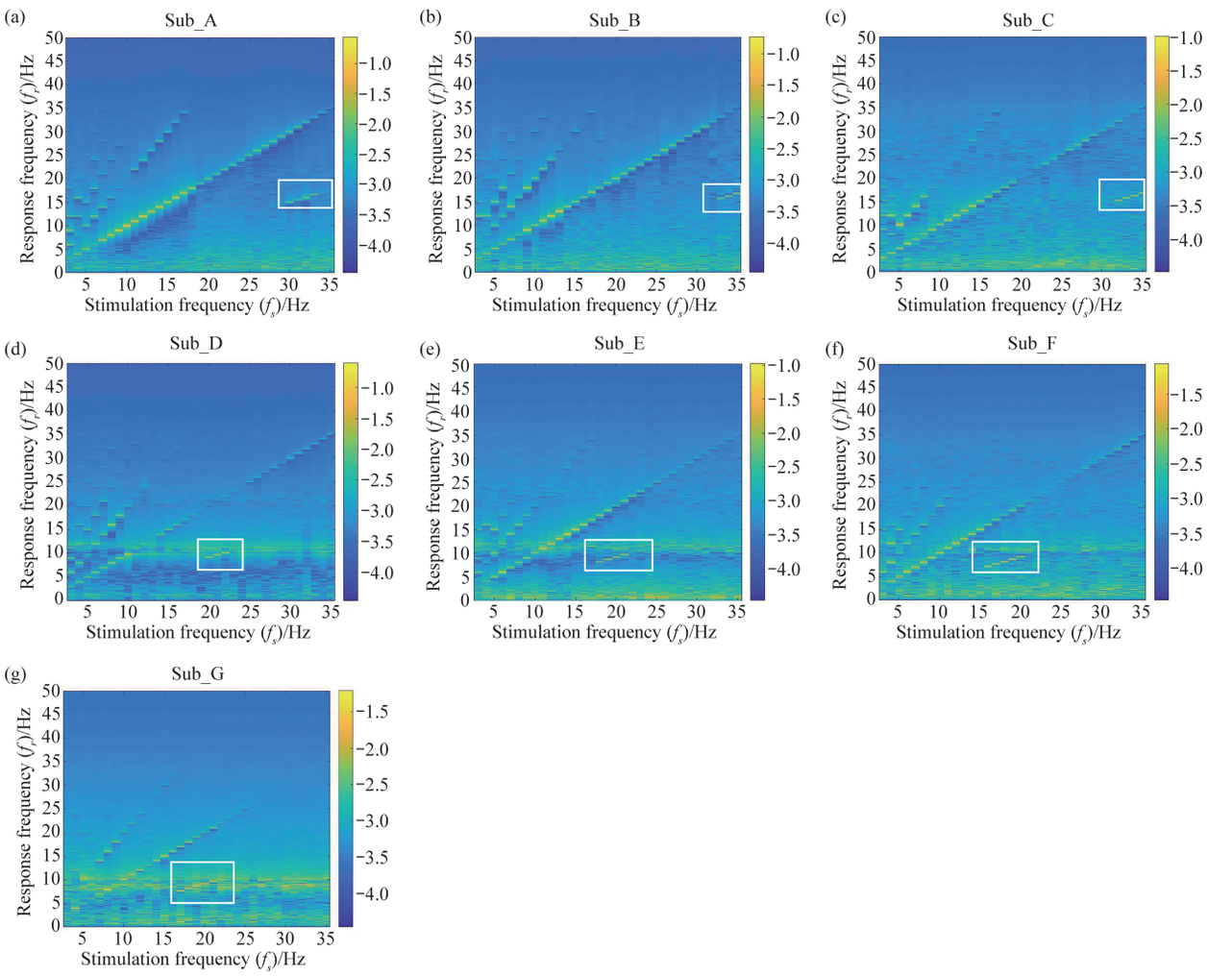


Fig.8　Power distribution of the SSVEP in seven subjects stimulated with 2.3 Lux

The coordinate is the same as that in Figure 5. The abscissa represents the stimulus frequency f_s, and the ordinate represents the SSVEP response frequency f_r. The color represents the power.

Table 2　Stimulus frequency range of 1/2 subharmonics induced at different stimulus intensities

Stimulus intensity/Lux	Sub_A	Sub_B	Sub_C	Sub_D	Sub_E	Sub_F	Sub_G
0.1	None	None	None	None	None	None	None
0.5	None	None	None	None	None	None	None
1	30~31 Hz	32~33 Hz	31~33 Hz	20~21 Hz	19~20 Hz	18~20 Hz	20~21 Hz
2.3	30~33 Hz	33~35 Hz	32~35 Hz	20~22 Hz	18~21 Hz	16~20 Hz	17~21 Hz
6.3	30~33 Hz	33~35 Hz	32~35 Hz	20~23 Hz	18~22 Hz	16~20 Hz	19~22 Hz

从表2可以看到，对于同一个受试者，刺激强度较弱时，SSVEP中观察不到1/2次谐波；当刺激强度增大到1 Lux时，1/2次谐波出现，且随着刺激强度的增加，能诱发1/2次谐波的刺激频率范围增大. 实验结果和模型仿真结果一致.

此外，我们还绘制出18~22 Hz刺激频率下，3名受试者（Sub_D、Sub_E、Sub_F）SSVEP的1/2次谐波功率随刺激强度的变化曲线（图9）. 受试者Sub_G因存在个别异常数据点而未给出. 图9显示，在能诱发1/2次谐波的刺激频率下，1/2次谐波功率随刺激强度的增加而急剧增长；当刺激强度超过一定阈值时，1/2次谐波的功率变化缓慢并趋向

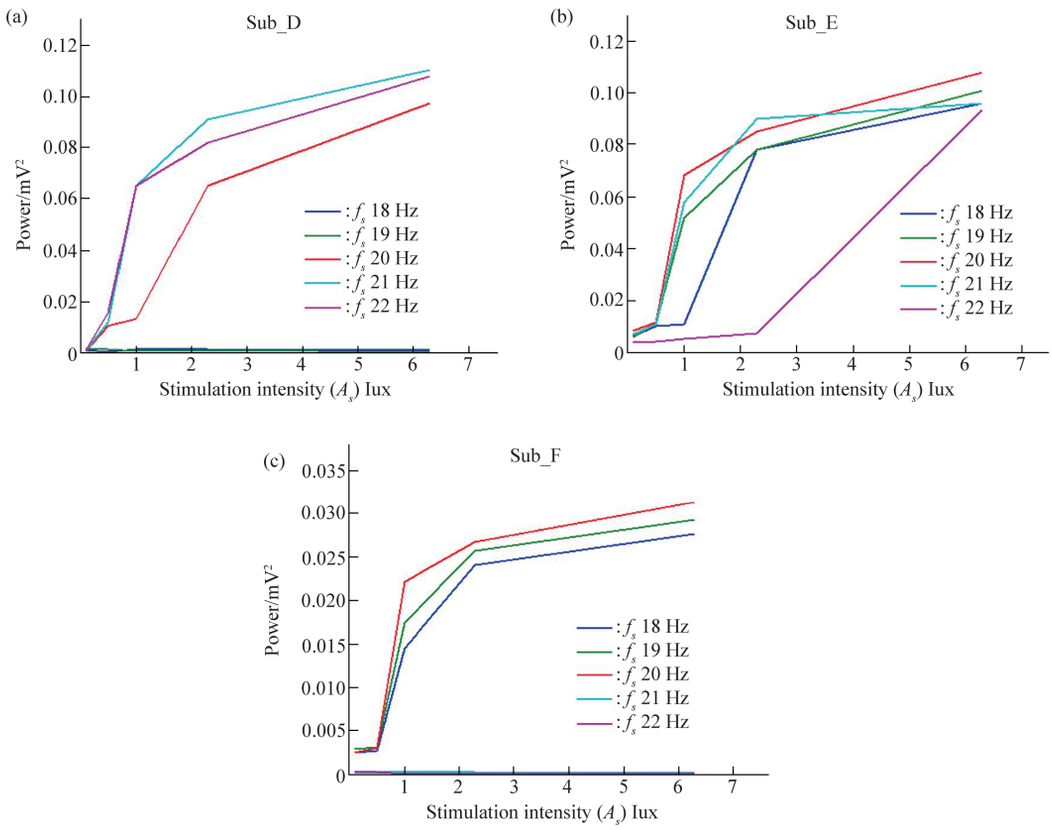


Fig. 9　Power variations in the 1/2 subharmonic of three subjects

The abscissa represents the stimulus intensity, whereas the ordinate represents the 1/2 subharmonic power.

平稳. 实验结果和模型仿真结果基本是一致的.

4　讨　　论

本文采用仿真和实验的方法，研究了SSVEP次谐波的诱发条件和功率变化规律. 仿真和实验研究结果均表明，诱发次谐波的刺激频率范围在20 Hz附近，约为自发振荡频率的2倍. 这与Herrmann等[5]的实验结果一致. 我们进一步还发现，在相同的噪声强度和刺激频率下，改变刺激强度，次谐波功率变化存在3个区域：无诱发区、线性增长区和饱和区；诱发次谐波的刺激频率范围随刺激强度的增大变宽，反之则变窄；噪声对次谐波的诱发具有抑制作用. 这些结果展示了次谐波功率随刺激强度、刺激频率和噪声强度变化的非线性关系，进一步表明人类视觉系统是一个非线性系统；次谐波是否能诱发是以上3个因素协同作用的结果.

同步是非线性系统的一种常见现象. 有研究认为：SSVEP的产生是周期性视觉刺激与内源α振荡同步的结果[2-3]，视觉刺激与视皮层振荡发生1∶2同步时，1/2次谐波出现. 因此，可以通过外刺激下自持谐振子同步理论来解释次谐波功率诱发及功率变化机制[34-36]. 从图5可以看到SSVEP的基波成分（1∶1同步）要比次谐波成分（1∶n同步）更容易出现. 这是由于达到1∶n同步所需的刺激强度要大于1∶1同步. 发生同步的刺激频率范围与本征振荡（individual alpha frequency，IAF）有关，位于IAF的n倍附近. 本文的仿真计算和实验测试也得到诱发1/2次谐波的刺激频率范围在20 Hz附近，约为自发振荡频率的2倍. 刺激强度是调节两个耦合振荡系统同步程度的重要因素. 刺激强度越强，同步区域越宽，同步程度越大. 从图5可以看到刺激强度增大，诱发次谐波的刺激频率范围变宽. 1/2次谐波功率随刺激强度变化的3个区域可以解释为：当刺激强度不能使两个系统满足1∶2同步时，观察不到1/2次谐波；当两个系统在部分1∶2同步时，观察到1/2次谐波功率随刺激强度的增大而增大；当二者完全达到1∶2同步时，1/2次谐波功率近似

无变化.

仿真计算发现，增大噪声强度会使得次谐波诱发受到抑制. 这是因为当噪声强度不为0时，处于自持振荡的视皮层可视为噪声谐振子；噪声会使噪声谐振子产生相滑移，导致相位差增长，从而破坏外刺激与噪声谐振子之间的同步，并且高阶同步更容易被破坏[34]. 因此，在图5中观察到噪声对次谐波的抑制现象. 从图5d~f可以看到，刺激强度不变而噪声强度增加时，SSVEP的1/3次谐波首先消失，诱发1/2次谐波的刺激频率范围逐渐缩小，反映了噪声对高阶同步的抑制作用. 并且，SSVEP实验也发现，在相同的刺激参数下，20名受试者中有13名没有观察到次谐波. 由此推测，脑内噪声强度的不同是SSVEP次谐波成分在受试者中存在差异的可能原因.

关于SSVEP出现次谐波的刺激频率范围，仿真计算结果与实验结果有差异. 仿真发现，诱发次谐波的刺激频率为17~24 Hz. 在本文的实验测试中，有4名受试者在16~23 Hz刺激频率下出现次谐波，这与仿真结果一致；有3名受试者的次谐波是在30~35 Hz刺激频率下出现，与仿真结果有差异. 并且在30~35 Hz刺激频率下出现次谐波现象，还未在人类大脑实验中有报道. 出现该现象的可能原因是本文建立的是同质视皮层模型，没有考虑其他皮层区的作用. 研究表明：SSVEP的形成涉及动态脑网络连接，不同刺激参数激活的脑网络存在差异[37-38]. 尽管SSVEP主要是视皮层中多个神经集群同步放电的结果，但来自其他区域的神经电信号输入也会对SSVEP的振荡频率产生一定影响. 因此，脑网络连接的差异可能导致了SSVEP次谐波诱发频率范围的不同. 研究视皮层区以外的神经集群放电对SSVEP次谐波诱发的影响，需要考虑不同皮层区域振荡网络之间的连接和耦合等复杂问题，这是我们下一阶段的研究工作.

5 结　论

本文采用建模仿真和实验两种方法，研究了SSVEP的次谐波诱发因素和功率变化规律. 研究结果表明，刺激频率、刺激强度和噪声强度是影响SSVEP次谐波诱发和功率变化的3个重要参数，次谐波出现与否和上述3个参数的取值密切相关：a. 噪声强度和刺激频率相同时，1/2次谐波功率随刺激强度的增大，依次出现无诱发区、线性增长区和饱和区3个不同特性的响应区域；在这3个区域内，1/2次谐波功率的响应规律分别为：接近于0、随刺激强度线性增长、近似于恒定值. b. 噪声对1/2次谐波诱发及功率起一定程度的抑制作用. 噪声强度较小时，1/2次谐波功率较大；噪声强度较大时，1/2次谐波需要足够大的刺激强度才能被诱发. c. 噪声强度相同时，1/2次谐波的诱发频率范围随刺激强度的增大而变宽. 本文研究结果有助于理解SSVEP次谐波的诱发机制，也可以为感知认知的研究和医学领域的应用提供指导作用.

参 考 文 献

[1] Vialatte F B, Maurice M, Dauwels J, *et al*. Steady-state visually evoked potentials: focus on essential paradigms and future perspectives. Progress in Neurobiology, 2010, **90**(4): 418-438

[2] Herrmann C S, Murray M M, Ionta S, *et al*. Shaping intrinsic neural oscillations with periodic stimulation. Journal of Neuroscience, 2016, **36**(19): 5328-5337

[3] Roberts J A, Robinson P A. Quantitative theory of driven nonlinear brain dynamics. NeuroImage, 2012, **62**(3): 1947-1955

[4] Tsoneva T, Garciamolina G, Desain P. Neural dynamics during repetitive visual stimulation. Journal of Neural Engineering, 2015, **12**(6): 066017

[5] Herrmann C S. Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. Experimental Brain Research, 2001, **137**(3): 346-353

[6] Hughes J R. Responses from the visual cortex of unanesthetized monkeys. International Review of Neurobiology, 1964, **6**(4): 99-152

[7] Silva F H L D, Rotterdam A V, Leeuwen W S V, *et al*. Dynamic characteristics of visual evoked potentials in the dog. i. cortical and subcortical potentials evoked by sine wave modulated light. Electroencephalography & Clinical Neurophysiology, 1970, **29**(3): 246-259

[8] Regan D. An effect of stimulus colour on average steady-state potentials evoked in man. Nature, 1966, **210**(5040): 1056-1057

[9] Won D O, Hwang H J, Dähne S, *et al*. Effect of higher frequency on the classification of steady-state visual evoked potentials. Journal of Neural Engineering, 2016, **13**(1): 016014

[10] İşcan Z, Nikulin V V, Xu L. Steady state visual evoked potential (ssvep) based brain-computer interface (bci) performance under different perturbations. Plos One, 2018, **13**(1): e0191673

[11] Spaak E, De Lange F P, Jensen O. Local entrainment of alpha oscillations by visual stimuli causes cyclic modulation of perception. Journal of Neuroscience, 2014, **34**(10): 3536-3544

[12] Wieser M J, Miskovic V, Keil A. Steady-state visual evoked potentials as a research tool in social affective neuroscience. Psychophysiology, 2016, **53**(12): 1763-1775

[13] Vlahou E L, Thurm F, Kolassa I T, *et al*. Resting-state slow wave power, healthy aging and cognitive performance. Scientific

Reports, 2014, **4**: 5101

[14] Samaha J, Postle B R. The speed of alpha-band oscillations predicts the temporal resolution of visual perception. Current Biology, 2015, **25**(22): 2985-2990

[15] Annika N, Herrmann C S. Flicker regularity is crucial for entrainment of alpha oscillations. Frontiers in Human Neuroscience, 2016, **10**: 503

[16] Annika N, Kurths J, Herrmann C S. Modification of brain oscillations via rhythmic light stimulation provides evidence for entrainment but not for superposition of event-related responses. Frontiers in Human Neuroscience, 2016, **10**: 10

[17] Keitel C, Quigley C, Ruhnau P. Stimulus-driven brain oscillations in the alpha range: entrainment of intrinsic rhythms or frequency-following response?. Journal of Neuroscience, 2014, **34**(31): 10137-10140

[18] Angelini L, De T M, Guido M, *et al*. Steady-state visual evoked potentials and phase synchronization in migraine patients. Physical Review Letters, 2004, **93**(3): 038103

[19] Maciej L, Rafal K, Alicja B, *et al*. Nonlinear origin of SSVEP spectra—a combined experimental and modeling study. Frontiers in Computational Neuroscience, 2016, **10**: 129

[20] Yang Z D, Guo D Q, Zhang Y S, *et al*. Visual evoked response modulation occurs in a complementary manner under dynamic circuit framework. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2019, **27**(10): 2005-2014

[21] Jadi M P, Sejnowski T J. Regulating cortical oscillations in an inhibition stabilized network. Proceedings of the IEEE, 2014, **102**(5): 830-842

[22] Wilson H R, Cowan J D. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. Biophysical Journal, 1972, **12**(1): 1-24

[23] Peters A. The morphology of minicolumns. The Neurochemical Basis of Autism. Springer US. 2010, 45

[24] Voges N, Schüz A, Aertsen A, *et al*. A modeler's view on the spatial structure of intrinsic horizontal connectivity in the neocortex. Progress in Neurobiology, 2010, **92**(3): 277-292

[25] Wang Y J, Trevelyan A J, Valentin A, *et al*. Mechanisms underlying different onset patterns of focal seizures. Plos Computational Biology, 2017, **13**(5): e1005475

[26] Wang Y J, Goodfellow M, Taylor P N, *et al*. Phase space approach for modeling of epileptic dynamics. Physical Review E Statistical Nonlinear & Soft Matter Physics, 2012, **85**(1): 061918

[27] Wilke M, Mueller K M, Leopold D A. Neural activity in the visual thalamus reflects perceptual suppression. Proc Natl Acad Sci, 2009, **106**(23): 9465-9470

[28] Spiegler A, Knösche T R, Schwab K, *et al*. Modeling brain resonance phenomena using a neural mass model. Plos Computational Biology, 2011, **7**(12): e1002298

[29] Jansen B H, Rit V G. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. Biological Cybernetics, 1995, **73**(4): 357-366

[30] Lea-Carnall C A, Montemurro M A, Trujillo-Barreto N J, *et al*. Cortical resonance frequencies emerge from network size and connectivity. Plos Computational Biology, 2016, **12**(2): e1004740

[31] Castelo-Branco M, Neuenschwander S, Singer W. Synchronization of visual responses between the cortex, lateral geniculate nucleus, and retina in the anesthetized cat. Journal of Neuroscience, 1998, **18**(16): 6395-6410

[32] David O, Kiebel S J, Harrison L M, *et al*. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. NeuroImage, 2006, **30**(4): 1255-1272

[33] Robinson P A, Loxley P N, O'Connor S C, *et al*. Modal analysis of corticothalamic dynamics, electroencephalographic spectra, and evoked potentials. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 2001, **63**(1): 041909

[34] Pikovsky A, Rosenblum M, Kurths J. Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2003, 65-101

[35] Fröhlich F. Experiments and models of cortical oscillations as a target for noninvasive brain stimulation. Progress in Brain Research, 2015, **222**: 41-73

[36] Thut G, Schyns P G, Gross J. Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain. Frontiers in Psychology, 2011, **2**(170): 170

[37] Li F L, Tian Y, Zhang Y S, *et al*. The enhanced information flow from visual cortex to frontal area facilitates ssvep response: evidence from model-driven and data-driven causality analysis. Scientific Reports, 2015, **5**: 14765

[38] Zhang Y S, Xu P, Huang Y L, *et al*. Ssvep response is related to functional brain network topology entrained by the flickering stimulus. Plos One, 2013, **8**(9): e72654

[39] Lithari C, Sánchez-García C, Ruhnau P, *et al*. Large-scale network-level processes during entrainment. Brain Research, 2016, **1635**: 143-152

Induced factors and power variation of SSVEP subharmonics —— Modeling and Experimental Study*

CHEN Ni[1,2], QIN Yu-Rong[3)**], GAO Huan[3)], LI Yu-Qin[3)], SUN Peng-Fei[3)]

([1)]*College of Electrical Engineering, Guangxi University, Nanning* 530004, China;

[2)]*Department of Biomedical Engineering,Guangxi Medical University, Nanning* 530021, China;

[3)]*School of Computer and Electronic Information, Guangxi University, Nanning* 530004, China)

Abstract Steady state visual evoked potential (SSVEP) is widely used in the study of brain perception and cognition. At present, the mechanism of SSVEP subharmonic is ambiguous. The induced factors and power variation of the SSVEP subharmonics were studied by a visual cortex network model in this paper. Further, the SSVEP of 20 subjects' head surface was tested to verify the simulation results. The simulation and experimental results show that the stimulus frequency, stimulus intensity and noise intensity are three important parameters that affect the 1/2 subharmonic induction and power change of SSVEP. Subharmonic is induced by the synergistic action of three parameters: a. when the stimulus frequency and noise intensity are same, the curve of 1/2 subharmonic power with stimulus intensity is similar to sigma function, and there are non-induction region, linear growth region and saturation region: in non-induction region, 1/2 subharmonic power is approximately 0; in linear growth region, 1/2 subharmonic power is proportional to stimulus intensity; in saturation region, 1/2 subharmonic power tends to be constant; b.when the noise intensity is same, the stimulus parameters area that can induce the 1/2 subharmonic obviously is similar with arnold tongue in nonlinear synchronization, that is, the effective stimulus frequency range widen with the increase of stimulus intensity; c. when the stimulus parameter is same, the noise intensity determines the 1/2 subharmonic energy ; the higher the noise intensity is, the stronger restraining effect of inducing 1/2 subharmonic and power is. The experiment and simulation results in this paper are basically consistent, which shows the feasibility of model simulation. The research results provide theoretical and experimental basis for understanding the generation mechanism and effective application of SSVEP subharmonics.

Key words SSVEP, subharmonics, periodic-stimulation, Wilson-Cowan model

DOI：10.16476/j.pibb.2019.0308

* This work was supported by a grant from The Natural Science Foundation of GuangXi Province，China（2016GXNSFAA380068）.

** Corresponding author.

Tel：86-13607814018，E-mail：qyr111@163.com

Received：December 14，2019 Accepted：June 16，2020