

# 中華民國第 55 屆中小學科學展覽會

## 作品說明書

---

高中組 生物（生命科學）科

040717

**Stochastic Resonance 在視網膜上的作用及雜訊對視覺訊號的影響**

學校名稱：臺北市立成功高級中學

作者： 高二 洪維屏 高二 陳翔芫	指導老師： 洪敬承
-------------------------	--------------

關鍵詞：stochastic resonance、視網膜、雜訊

## 摘要

在日常生活雜訊通常被視為干擾，大多數的狀況下我們嘗試減少雜訊以利訊號的接收，但在一些特定的非線性系統中，加入適當強度的雜訊反而會增強訊號的接收，這個現象我們稱之為 Stochastic Resonance(以下簡稱 SR)。本研究以投影機將訊號及雜訊投影在視網膜上，並加入不同強度的雜訊於訊號中，利用 MEA(多電極陣列系統)紀錄視網膜產生的電生理訊號，觀察不同強度的雜訊對視覺訊號接收的影響。實驗結果顯示在加入一定程度的雜訊中，訊號的品質確實顯著增強。未來將著手在背景中加入雜訊，模仿自然中雜訊的來源，觀察大自然中雜訊對生物的獵食、躲避天敵是有利或弊。

## 壹、 研究動機

我們在偶然的場合裡，常有機會觀賞魔術的表演。魔術師機伶地利用視覺錯覺欺騙觀眾的感官，這樣的行為會讓我們覺得驚訝、神奇。升上高中後的第一個學期，跟學長借了選修課生物學的課本，在閱讀有關視覺形成的章節內容，不知不覺的便深受吸引。尤其是視網膜的結構及接收、處理訊息的過程。在一次例行的讀報討論中，偶然聽到雜訊能增強訊號品質這樣的想法。這個觀念引起了我們的興趣，並在當下決定了此一探討視覺形成相關的科展題目。在搜尋相關資料後，我們瞭解到這個現象可以同時發生在生物體和非生物體中。在檢閱文獻的過程中，我們發現過去學者的研究顯示在視覺系統中此現象確實可以發生。而這樣的現象到底是在視覺形成路徑前端的視網膜還是在後端大腦皮質，到目前為止則還沒有相關的研究說明。

生物居住的環境中充滿了各種訊號。對生物體來說，訊號的接收及利用影響其是否可以活到另一個明天。例如感測獵物的動向，或偵查掠食者的存在以及尋找配偶等。而視覺是許多生物的重要依據，已知視覺訊號的處理過程，約有 30% 的大腦皮質(約億萬個神經元和數十個整合中心)參與了視覺訊號的處理，視覺的複雜程度遠遠超出我們的想像。更多的研究更進一步指出，視覺訊號在視網膜的層級就已進行了初步的處理。

奠基過去的研究發現，我們清楚視網膜具有處理視覺訊息的能力。而在逐漸了解視網膜後，我們更想進一步探討雜訊在感知神經網路上對訊息的影響。在環境中訊息和雜訊往往相伴而至，雜訊，可能來自訊號本身，或者背景，或多或少對訊息的接收造成干擾。面對雜訊，我們可以增強接收器的敏感度，或是主動降低雜訊方式處理。對動物來說，這兩者較不易達成，但如果是電子儀器，我們只要換個較敏感的吸收器即可。可是神經的敏感度卻是無法改變的，也無法主動降低自然界中的雜訊，這大大超出動物擁有的能力。既然真實環境中充斥著雜訊，而訊息的精準度對動物來說卻異常重要，因此在動物訊息處理機制裡，訊號和雜訊的互動應該不是直觀上的干擾。究竟雜訊對微弱訊號偵測在生物的感知神經系統扮演了什麼重要的角色?神經系統本身即充斥著雜訊，而系統中又具有閾值門檻(threshold)特性，所以我們認為視網膜應該是可以發生 SR 現象的系統。

實驗中，我們嘗試了解視網膜系統對於雜訊的回饋，希望證明在視網膜層級就可以

出現 SR 現象。我們希望這次的實驗可以觀察到 SR 現象在視網膜上的作用，證明雜訊的確能在視網膜神經系統中增強訊號。並且嘗試在背景加入雜訊引起 SR 的發生，最早 SR 應用在電子回路上，在電子回路中，從訊源中加入雜訊相對簡單，但在生物的感知神經系統中，因為是感測外在的訊號，而訊號大都不是像電子迴路中主動產生，所以添加於背景的雜訊是否可以生成 SR 進而使較為弱的訊號被視網膜偵測到。如果成功，許多應用可以基於以此理論為基礎研發出來。最後，我們希望以往的研究或許可以使用我們的研究結果，對人類更有助益，或者，又更進一步的，使我們解開視覺的謎團。

## 貳、 研究目的

本研究主要即在理解探討以下幾個議題：

- 一、 使用微電極陣列胞外測量是否能更有效紀錄視網膜的電生理活動
- 二、 驗證雜訊是否能在視網膜層級上增加其對於微弱訊號的感測，即 stochastic resonance 在視網膜神經網絡上是否能發生
- 三、 了解雜訊在視網膜神經網絡覺知過程扮演的角色
- 四、 添加雜訊於背景而非訊源，觀察 stochastic resonance 是否會發生
- 五、 檢視視網膜對訊息的處理能力
- 六、 探討 stochastic resonance 在視覺系統之作用

## 參、 文獻探討及回顧

### 一、 視網膜的神經生理

視網膜是視覺系統非常重要的部分，其位於眼球的最內層，具有感光細胞，我們所有接收到的視覺訊號都是從這片薄薄的組織開始的。胚胎學上，其源於發育時從腦部向外發展出眼杯(optic cup)的構造。視網膜組織的厚度約 200 $\mu$ m，可分為九層構造，主要由四種細胞組成，包含 (1)光受器細胞、(2)色素上皮細胞、(3)視網膜支持細胞(星狀細胞和 Müller 氏細胞 )和(4)神經細胞(雙極細胞、無軸突細胞、水平細胞以及神經節

細胞)。視覺訊息的傳遞路徑分為側邊水平方向及垂直方向。在垂直方向中，視覺訊號由感光細胞經由雙極細胞聯接至神經節細胞，而在水平傳訊路徑上，訊號由感光細胞傳入之後，無軸突細胞和水平細胞抑制或興奮周圍特定的雙極細胞，此現象稱為側邊整合作用(*lateral integration*)，與所謂的側邊抑制效應(*lateral inhibition*)。水平細胞被興奮後，會刺激下游附近的雙極細胞且抑制較外圍的雙極細胞，使視覺訊號的對比(*contrast*)提高，以增加訊號的精確度。以上過程顯示了視網膜協助了大腦皮質處理視覺訊號的作用。

## 二、 視覺系統中的雜訊

生成 SR 需要有雜訊的來源。對視覺系統而言，以下是訊號中可能雜訊的來源。首先，雜訊來自於環境中，光在進入眼球之前，經過多次的折射和反射使其攜帶一些和原本訊息無關的資訊，為了減少此種類型的雜訊，視覺系統會自動過濾其接收到的訊號，只留下訊號較高頻的部分。再者，光受器細胞也可能自發性(*spontaneous*)的在沒有接收光刺激的狀態下做出反應。不只是視網膜，大多數的神經細胞都會有這種自發性的反應，這類反應是神經網路內部的背景雜訊。這種雜訊非常弱而且在日光下不易察覺，但在低光度環境下，這種雜訊對於大腦接收的訊號卻有重要的地位。其次，另一個雜訊來源是眼球震顫(*microsaccades*)。在正常視覺過程，眼球震顫會在我們沒意識到的狀況下持續發生。學者(*Henning et al.*)進一步研究推論，此類型雜訊可能增進大腦皮質對訊號的處理，但我們認為在視網膜層級就有可能增強訊號的品質。最後，雜訊可能來自組成視覺系統的神經元和神經元之間的突觸連結，此類型雜訊往往會被閾值過濾，在生物的認定上為無效刺激。視覺中雜訊的來源非常多元，有迴路中自身產生的雜訊，也有來自於外界的干擾。視覺訊號的處理過程非常複雜，很多部分能仍然是未知，然而探討雜訊在視覺扮演的角色將有助於我們對視覺更進一步的了解。

### 三、 什麼是 Stochastic Resonance?

Stochastic Resonance(SR)現象是指加入一定程度的雜訊可以顯著增加非線性系統對於微弱刺激的偵測或者增加訊號的強度。添加適量的雜訊可以使訊號最佳化，但過量的雜訊只會模糊訊號的內容。McNamara 、 Wiesenfeld 和 Gammaitoni 等人對於 SR 現象有清楚的研究和討論。基本上，SR 的生成有三大要素：

(一)非線性系統，具有閾值門檻或能量壁壘，在線性系統中，加入雜訊

只會對訊號接收造成干擾

(二)接近閾值的訊息(subthreshold signal)

(三)可添加雜訊的來源。

神經系統也具有此種特性，其能刺激產生的進階電位 (graded potential)使細胞去極化。電位上升達到閾值，進而產生動作電位以傳遞訊號。當訊號太弱，不足以達到閾值時，添加雜訊可以提高對訊號的感測。SR 這個現象背後到底蘊含了什麼樣的機制，我們可以運用下列模型加以解釋。此模型稱為可激發 (excitable system)系統，此系統包含的一個閾值(threshold)，一個不足以通過閾值的微弱訊號 (subthreshold signal)和添加的雜訊。

當訊號強度可以通過閾值，系統便會感測到訊號(fig.1)

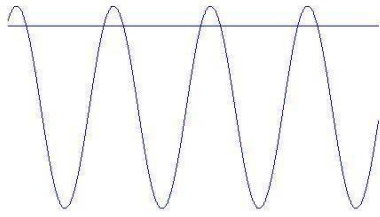


Figure 1

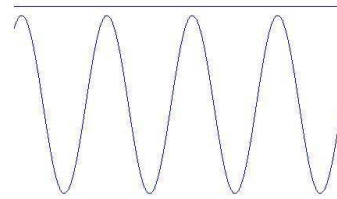


Figure2

然而當訊號強度降低或者閾值門檻升高時，訊號的強度太小無法通過閾值，以致系統

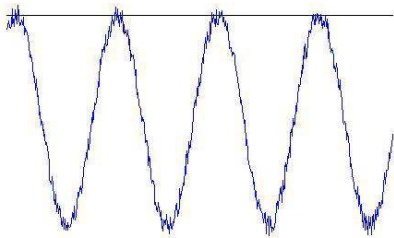


Figure3

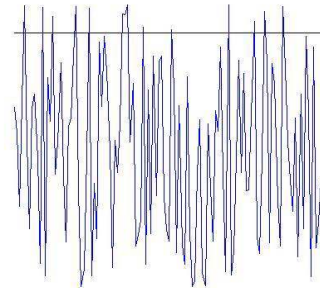


Figure4

無法感測到訊號帶有的資訊(fig.2)。

當訊號加入雜訊後，訊號的峰值附近有更大機率超越閾值，使系統接收到訊號所帶有的資訊 (fig.3)。

只加入單純雜訊，則系統感測不到訊號所攜帶的資訊(fig.4)。

以上就是 SR 如何增強系統對微弱訊息的偵測。一般而言，我們用來量化 SR 的方式就是訊噪比(signal-to-noise ratio,SNR)。顧名思義，訊噪比的值是用視訊號除以背景雜訊值。訊號的強度會轉換成頻譜(spectrum)的方式呈現，光譜代表了在訊號中各頻率的訊息佔總訊號的含量。

#### 四、生物體上的 SR

很多系統都有上述特性，但系統接收及處理訊號的方式則不一定都能生成 SR。生物的感知神經系統似乎是一個可以生成 SR 的系統，但確切的證據於螯蝦毛細胞對於雜訊的影響(1993 JOHN K. DOUGLASS, LON WILKENS, ELENIPANTAZELOU & FRANK MOSS) 論文發表後才被證實。毛細胞(hair cell)是機械性感應受器(mechanoreceptor)，這些細胞專門感測水流產生的微弱訊號，例如掠食者的靠近。水波中的雜質會不斷撞擊毛細胞，對毛細胞的感知神經系統而言，雜質就是一種雜訊。在該研究實驗中，研究者從尾鰭分離出神經束和神經節細胞，連接至電訊號感測器。讓訊號和雜訊產生器一起產生訊號，使神經細胞接收到的雜訊來自於訊號源，而非環境，此模式也較符合一般電子迴路添加雜訊的方式。比較單一細胞加入雜訊前和加入雜訊後，對微弱訊號(subthreshold signal)的反應，發現大多數的細胞都會因為加入雜訊而增加訊號的強度。之後也有研究使用蟋蟀的感知系統重複此實驗。這兩個感知神經系統非常相似，而實驗結果也一致，主要的差異只在蟋蟀是藉由感測空氣中的擾動來偵測掠食者。這兩項實驗顯示 SR 可以在生物的生理現象中出現，且雜訊的確可以在感知神經系統中增加訊號感測的強度。

另外一項重要的實驗，是使用白鱒 (paddlefish) 餵食的行為實驗(David F. Russell, Lon A. Wilkens & Frank Moss, 1999)。白鱒的長吻上佈滿數萬個電訊號感測器，用來感測和追蹤其獵物水蚤(Zooplankton Daphnia)在水中產生的微弱電場。水蚤產生的電場，利用電偶極(electric dipole)的概念得知，離電場中心越遠，電訊號越可能減低到感測閾值以下。實驗中先將獵物移至一定距離之外，使其電訊號降至閾值以下，然後再用電極在水中加入電子雜訊。該實驗結果也顯示雜訊能增加生物體對訊號的感測。此項實驗不同的地方在於，雜訊添加於背景，而非訊號源。這也是這次實驗想達成的目的之一。一般而言，我們無法在訊源中增加雜訊，但卻可以主動增加背景的雜訊，許多後續研究應用也建立於此一基礎上。

對於視覺上的 SR 研究並不多，且大部分都偏向心理物理學(psychophysics)的角度，或是利用理論加以模擬。古典心理物理學主要研究物理刺激和相關感受，但實驗方法



上較偏向心理學，例如數據的取得大多是詢問受試者的感受。在某些研究中，結果可能因為受試者的個體差異和實驗設計不周而包含不確定性，其中較早期的研究甚至沒有遵循心理物理學的流程。雖然早期的研究顯示，SR 是可以發生在視覺系統中，但仍然缺乏較精確的描述。近年來，許多研究著重於 SR 在大腦中的作用，也進一步證實 SR 在視覺上的作用。如前所述，視覺系統的複雜程度相當高，雖然知道 SR 可以在視覺系統上產生，但我們希望能更進一步瞭解。我們認為應用生物物理學的方法，利用電生理測量，應該可以更清楚了解在視覺系統的哪一個層級 SR 可以發生，並討其生理意義。

## 肆、 研究設備器材

### 一、 實驗動物

#### (一)、 物種概述(見 fig.5)

美洲牛蛙(學名 *Lithobates catesbeianus* (Shaw, 1802))，為 Animalia 動物界，Chordata 脊索動物門，Amphibia 兩生綱，Anura 無尾目，Ranidae 赤蛙科，*Lithobates* 牛蛙屬。

美洲牛蛙原產於北美東部地區，鳴叫聲如牛，故稱為美洲牛蛙。成體體形碩大，約十一到二十公分，體色為綠色且帶有黑色不規則狀的斑點。生長於靜水水域，性格兇悍，具強烈領域性。繁殖能力強，每年春季繁殖，雌個體每次約產下 6000-40000 顆卵。幾乎無所不吃，食物包括小魚、無脊椎動物如昆蟲等，甚至是體型較小的蛙類，較大的個體也會補食小鼠、烏龜、蛇類等。民國四十年代中期由美國引進台灣，主要做為食用用途，現在市場所買到及研究機構所使用的大型蛙類大多為美洲牛蛙。有些個體因宗教因素放生或者養殖者管理不善而逃至野外，對本土蛙類族群生態造成不小的傷害。



Figure5

## (二)、飼養環境

飼養於水族箱中，採群養方式，約三隻一個水族箱。具有乾濕分明的環境，並且定期換水及檢察，如有個體死亡的現象，會立刻進行換水，消毒等措施。溫度控制於室溫(23~25°C)，濕度大約百分之七十。購得來源:購買於養殖場，一次大約7~9隻，於兩個星期內會進行實驗。

## (三)、功能確認

在進入暗房實驗之前，會以形態(看眼球是否畸形或者水晶體白濁)及用光刺激觀察瞳孔是否正常反應會以形態判斷眼球是否畸形，並以光刺激觀察瞳孔反應是否正常。

## 二、電生理紀錄儀器

多電極陣列系統(multi-electrode array system, MEA)是研究電生理變化上的重要工具，其提供了非侵入式的胞外量測來記錄神經細胞所產生的局部場電位(local field potential, LFP)。局部場電位是神經元所產生的電生理訊號，當神經元受到刺激時，會產生進階電位(graded potentials)或者動作電位(action potentials)，膜電位產生變化時會造成細胞周圍離子濃度的變化，而改變神經細胞周圍電場的分布。

我們所使用的多電極陣列系統為 Multi-channel system 公司的 MEA1060-Iny-BC (fig.6)，包含 60 個紀錄頻道的前後端放大器。總放大倍率為 1100X，採樣頻率為 20000 赫茲。為了增加視網膜與電極的接觸面積，我們採用 Qwane Biocscience 公司的 MEA60-200-30-3D 紀錄晶片(fig.7)。總共有 59 個方形電極，每個邊長約 30 $\mu$ m，間隔約為 200 $\mu$ m，電阻值為 450-650k $\Omega$ 。正常的視網膜神經節細胞可使用 MEA 記錄到 -50~-200 $\mu$ v 的電訊號。

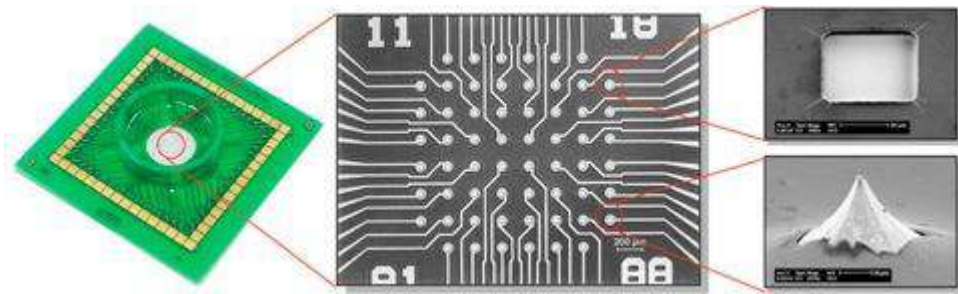


Figure 6

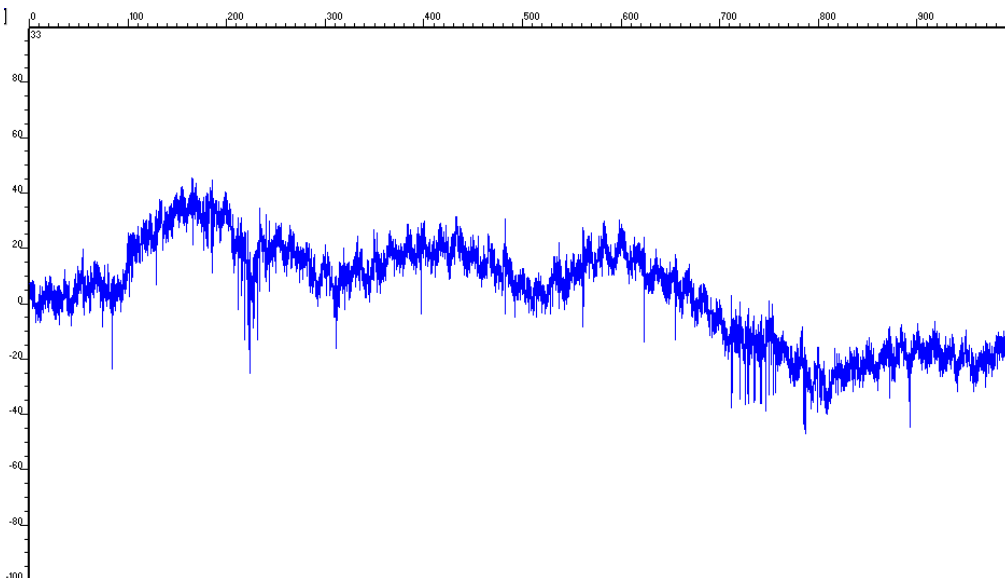
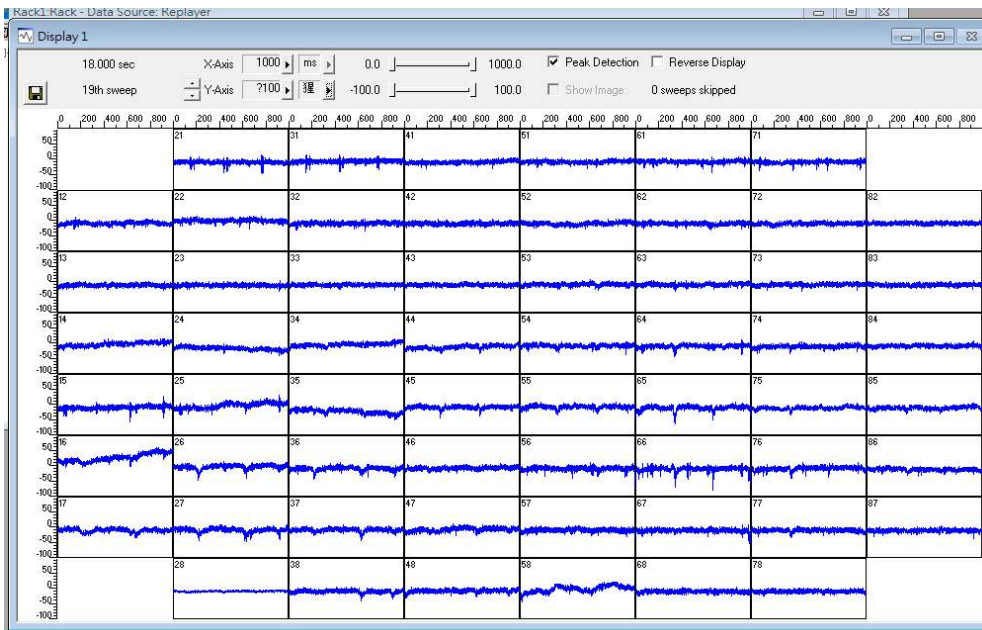
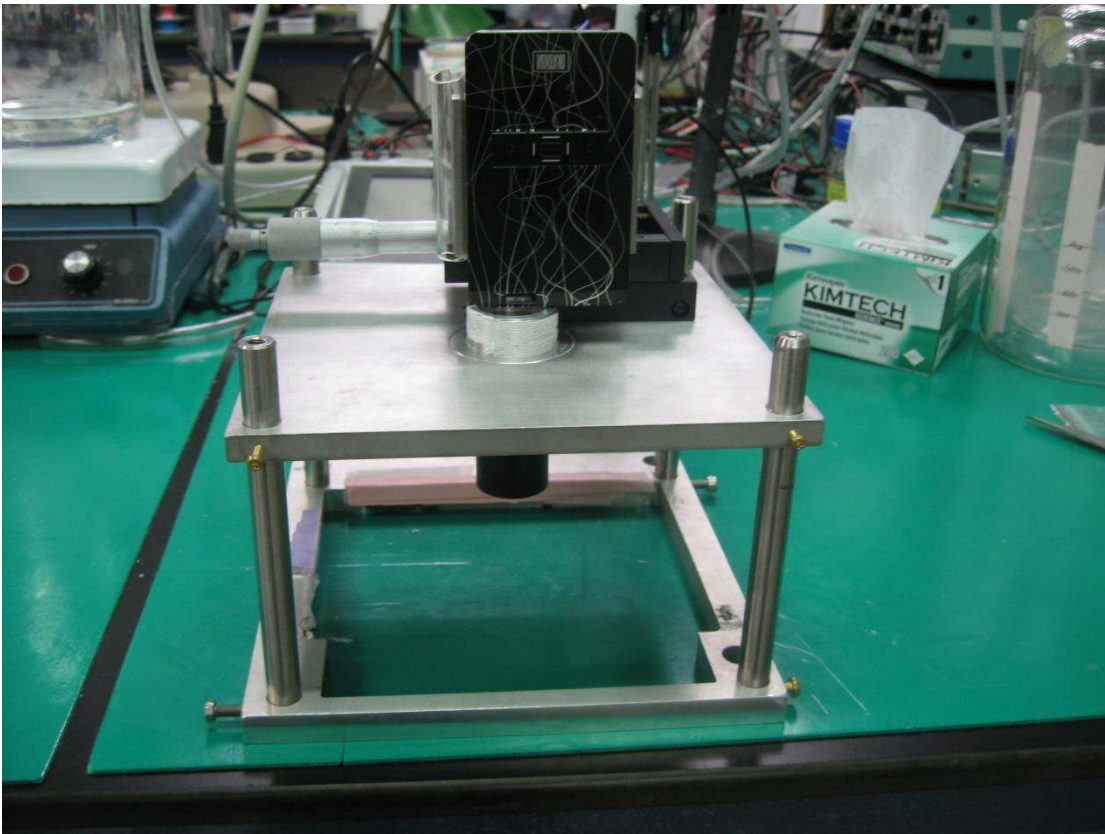


Figure 7 : multi-electrode array system 計錄到的 raw data

### 三、掌上型投影機與透鏡組

掌上型投影機與透鏡組用於給予視網膜光刺激。投影機架設於雙軸微調支架上，具有微調功能用以調整刺激的位置。而透鏡組，則讓投影機上產生的影像對焦至視網膜上。刺激的光強度及對比都由電腦控制，投影機投影之影像會同步顯示於電腦螢幕。



#### 四、Ringer' s solution

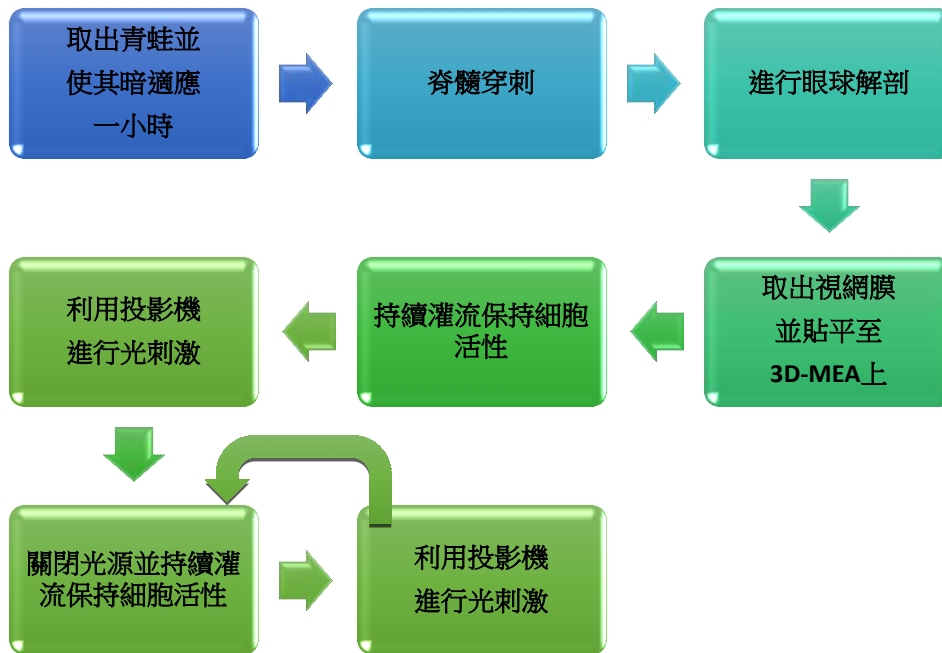
為了供給視網膜在量測時所需的養分並維持正常的滲透壓以保持視網膜的活性，我們需要提供視網膜特定的緩衝溶液 Ringer' s solution(林格氏液)。

一公升 Ringer' s solution 的配方如下：

藥品名稱	重量(g)	最終濃度(mM)
NaCl	2.922	100.0
KCl	0.093	2.5
MgCl <sub>2</sub>	0.162	1.6
CaCl <sub>2</sub>	0.073	1.0
NaHCO <sub>3</sub>	0.762	18.0
D-glucose	0.901	10.0

Ringer' s solution 保存於攝氏 4 度冰箱中，並於一個星期內使用完畢。實驗中用灌流系統更新溶液以保持視網膜組織活性，溶液在過程中皆通入 95%氧氣 5%二氧化碳，pH 值為 7.2-7.4，溫度維持於室溫。

## 伍、 研究過程及方法



### 一、 實驗前處理

為了避免實驗動物的視網膜由於光適應造成後續實驗對光刺激的活性降低，實驗動物將會在實驗前移至暗房內的全黑環境中一小時進行暗適應。

### 二、 解剖

手術全程皆在暗房裡以無法刺激青蛙視網膜的微弱紅光進行(波長約 620~750nm)。暗適應後，青蛙以脊椎穿刺處理從頭部取出眼球後，將眼球浸泡於 Ringer' s solution 中。以手術刀與手術用彎嘴剪劃開清除眼角膜後，以鑷子取出水晶體，並將視網膜與眼杯 (eye cup) 分離。最後將色素上皮細胞與視網膜分離即可得到視網膜。由於視網膜上有許多神經膠細胞會阻隔神經細胞的電訊號傳導至記錄晶片上，因此還需在解剖顯微鏡下用鑷子清除神經膠細胞。



(完成解剖之視網膜)

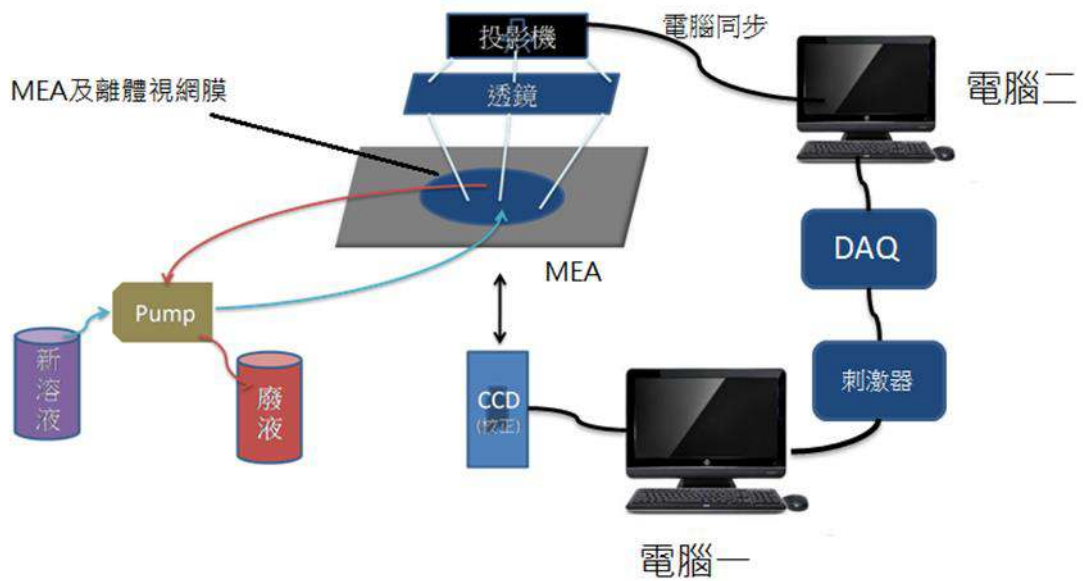
### 三、電生理記錄

我們利用神經元產生電訊號進行信息傳遞的原理選擇使用近代神經科學廣泛使用的電生理紀錄。目前，尚無任何研究使用離體視網膜直接紀錄其電生理活動來研究 SR 現象，而我們嘗試從神經元電訊號的時間序列和活性來分析整個網路和訊息的互動情形。多電極陣列由 60 個大小約 100 $\mu$ m 的微電極組成，從胞外量測的方式量測神經元的動作電位，能觀察整個網路的交互作用。其利用 60 個頻道的紀錄器，可以觀察大尺度的神經網路。我們紀錄的是神經節細胞的電訊號，神經節細胞是視網膜傳訊路徑的最後一站，之後神經節細胞會聚成視神經束，視覺訊號便從這離開視網膜。因此我們記錄到的就是已經經過初步整合過的訊息，這有助於我們了解總反應的樣貌。



#### 四、 刺激及實驗架設

##### (一)、 實驗架設

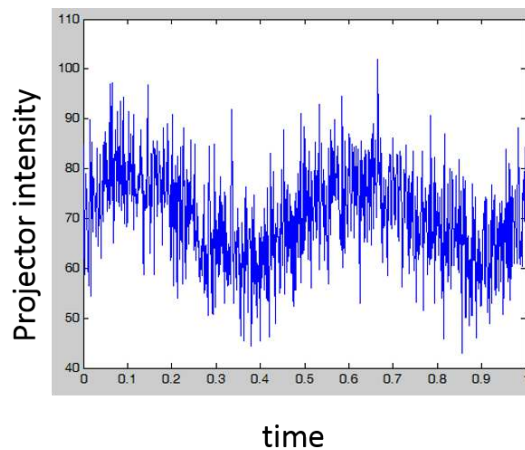
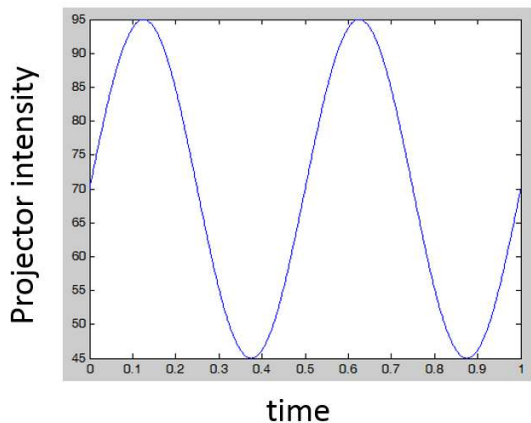


(實驗架設示意圖)

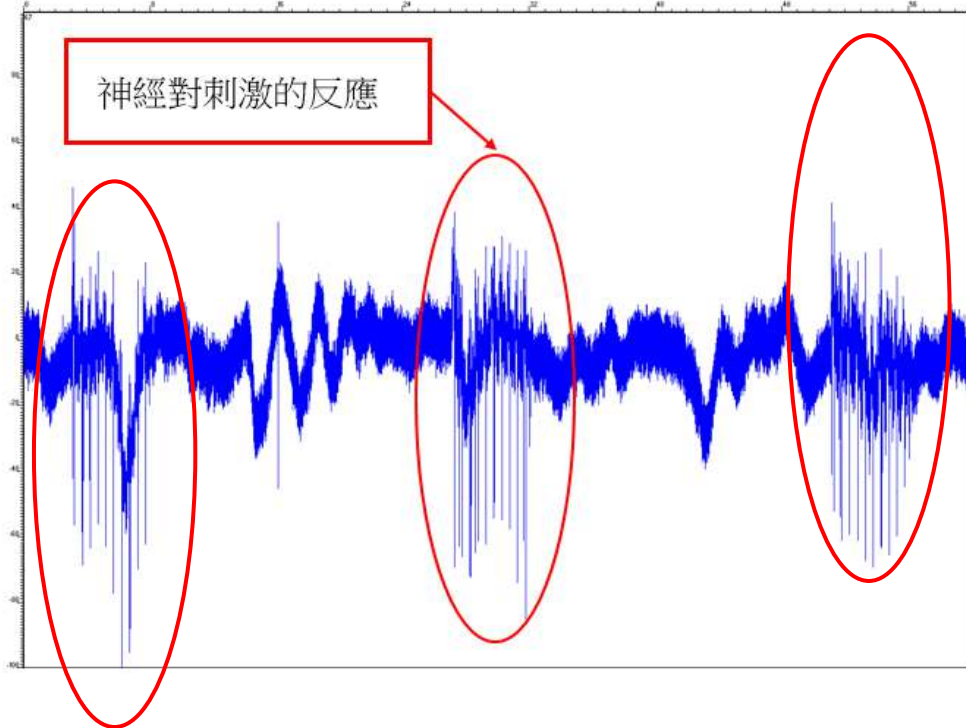
實驗中光刺激來自於投影機，透鏡組將刺激投影於 MEA 上的視網膜，CCD 攝影機架設在 MEA 正下方用以校正刺激的亮度，而光刺激的位置、動態與亮度皆由投影機控制。

##### (二)、 光刺激程序

在實驗中我們利用電腦調控投影機的光強來給予視網膜刺激。光強隨時間的變化為正弦波加上雜訊 ( $I = A * \sin(kt) + 70 + B * \xi$ ，A 為正弦波振幅， $k/2\pi$  為頻率，B 為雜訊振幅， $\xi$  為白噪音(white noise))。我們會先以多組不同強度的純正



弦波(無外加雜訊)刺激視網膜，並以視網膜的反應決定後續使用的振幅大小。



一次的實驗包含五組不同的雜訊振幅。不同的雜訊將重複 10 次刺激，每次包含 10 個 2 Hz 的加上雜訊的正弦波，刺激結束之後休息 23 秒再開始下一次刺激，共計錄 299 秒。改變刺激訊號前將間隔 5 分鐘讓視網膜休息，並利用灌流系統更新溶液以維持視網膜活性。

## 五、數據分析

視網膜在多電極陣列上的電訊號利用 Multichannel Systems 所提供的軟體 MC\_Rack 記錄，所得到的原始數據將利用 MATLAB 軟體進行後續處理及分析。原始數據通過 200Hz 的高通濾波(High pass filter)後，利用 peak detection 找出神經產生動作電位的時間點，將原始訊號轉為神經衝動的時間序列後，進行快速傅立葉轉換(fast Fourier transform)觀察雜訊對視網膜偵測訊號的影響。

傅立葉分析：傅立葉分析是這次主要使用的分析方式，傅立葉分析是將記錄到的數據轉換成各種頻率的基本波型 (sine wave)，再用頻譜的方式表示各種頻率的強度。紀錄器記錄到神經元的電生理訊息，經過程式尋找動作電位的時間點之後，進行快速傅

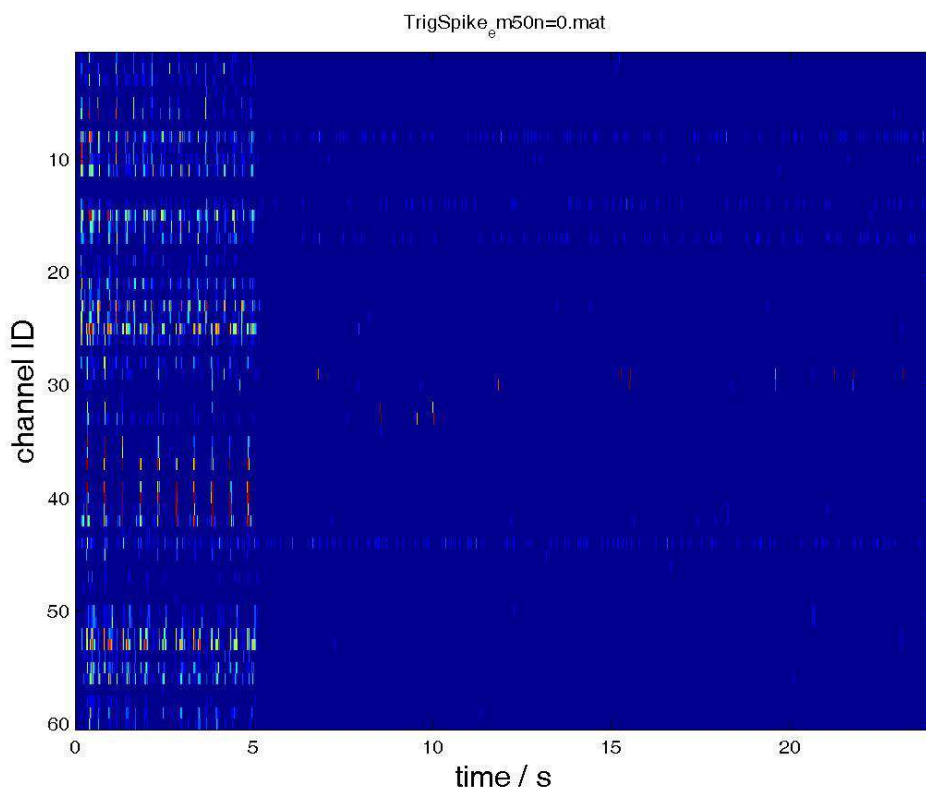
立葉轉換，可以得到視網膜用來了解神經反應和刺激的關聯。如果神經的反應經過傅立葉轉換之後，我們可以在刺激的頻率上找到一個峰值，就代表神經的反應頻率主要落在此頻段上。

(一)、利用多電極陣列系統計錄視網膜的電位變化

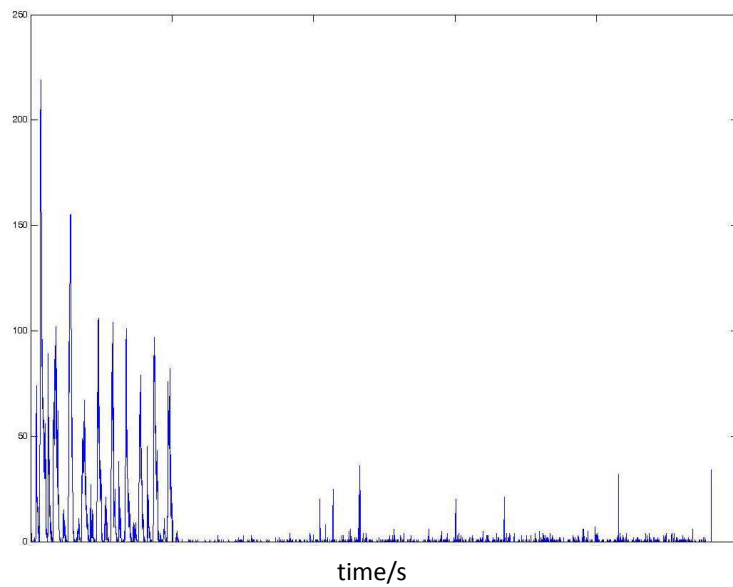
這是紀錄器記錄到的訊號，圖中圈起來的部分為視網膜對一組刺激(十個正弦波)的反應。

(二)、用 MATLAB 程式找出動作電位的時間點後，將各電極反應對時間做圖。一組刺激(包括正弦波刺激和刺激間的休息時間)大約為 29 秒。下圖將 10 組刺激所誘發的反應疊加在一起。橫軸為時間，縱軸

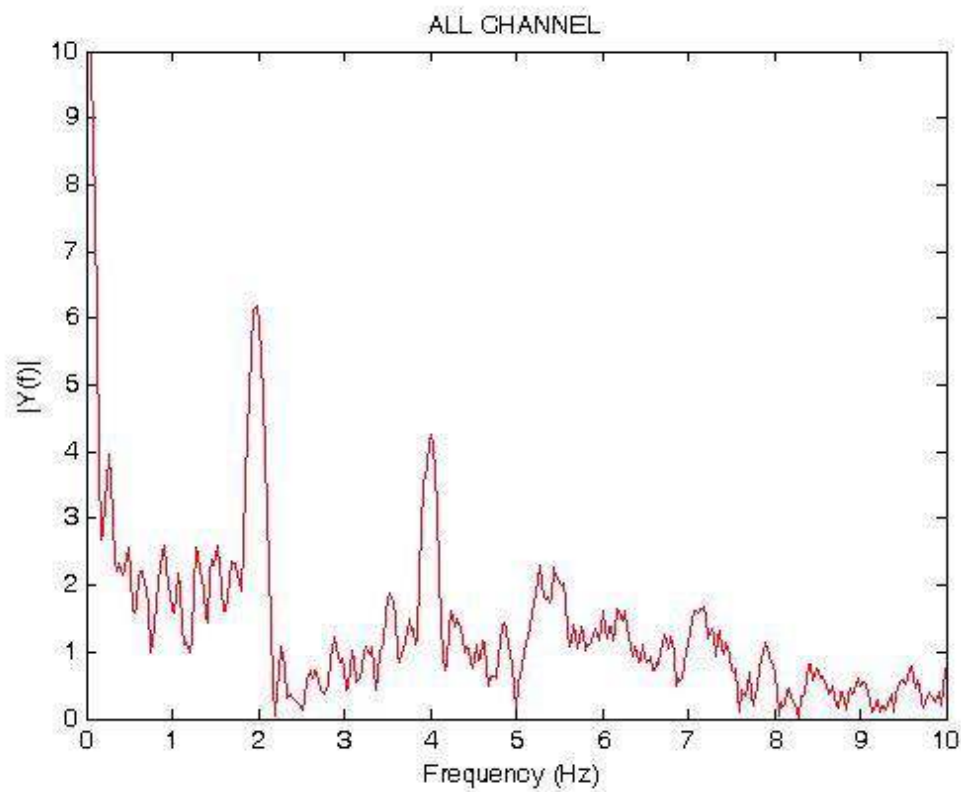
為不同電極。每一橫列所代表的色溫分布顯示相同電極隨時間紀錄到的神經反應。



(三)、將 60 個頻道疊加在一起，可以得到在同一個時間點整片是網膜組織所產生的動作電位總數。



(四)、將疊加之後的訊號，使用 MATLAB 程式進行快速傅立葉轉換 (fast Fourier transform)



## 陸、 研究結果



### 一、 反應的判斷和傅立葉分析:

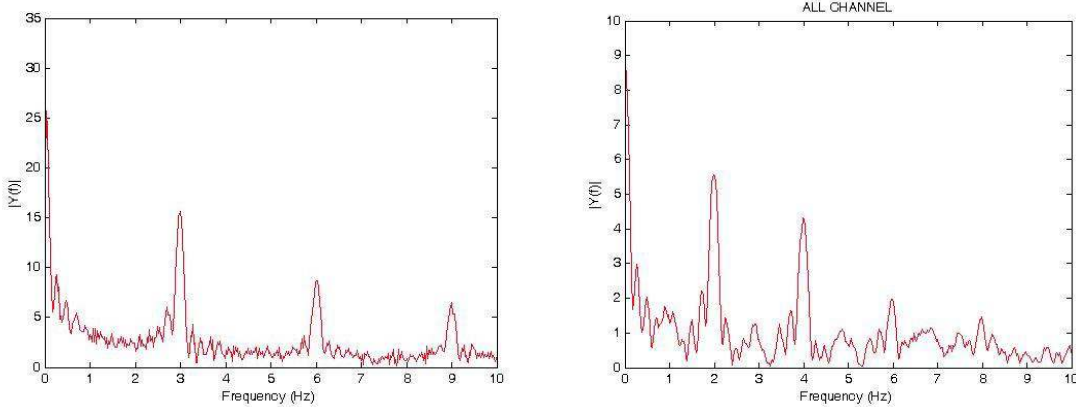
用來衡量神經反應的方法很多，不同的實驗有不同的判斷方法。由於這次實驗是想要了解視網膜是否能準確的反應刺激的頻率，這正是選擇使用傅立葉轉換的原因。傅立葉轉換的概念很像比例，每一種頻率的波會占整個訊號的一部分。如果我們訊號帶有特定資訊，則傅立葉轉換之後得到的峰值便會和資訊的頻率相吻合。MEA 系統紀錄到的是神經反應的時間序列，透過傅立葉轉換我們可以把神經反應的頻率訊息呈現出來。而 raw data 經過 spike detection 的數據，在運算過程中會被解析成各種頻率的基本波形(sine wave)。我們藉此比對神經反應的頻率和訊號的吻合度，假設光刺激是 2Hz，在視網膜可以反應的程度下，紀錄到的訊號進入傅立葉轉換後也會在 2Hz 處出現一個峰值(peak)。而峰值的高度對這次實驗來說就是神經對特定頻率刺激的反應，峰值越大代表反應越好。

二、基本反應測定(以下實驗除了特別標柱外，全部都是使用 2Hz 的正弦波刺激，所以在傅立葉頻譜上直接觀察 2Hz 的峰值大小即可)

以下實驗用於瞭解視網膜對光刺激的基本反應，作為之後實驗要加入程度的雜訊大小和使用振幅的大小的依據。

(一)、 純正弦波刺激：

此實驗用來測試視網膜對正弦波光刺激的反應。使用無雜訊的正弦波當成刺激訊號可以看見視網膜產生電訊號的頻率會隨著刺激的頻率改變。



(左圖 刺激為 3Hz 時，神經的反應 右圖 刺激為 2Hz 時神經的反應)

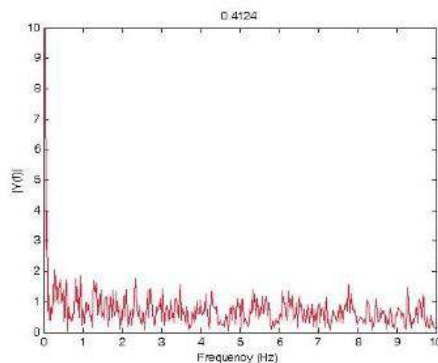
數據經過 peak finding 之後進行傅立葉轉換

可以觀察到神經產生動作電位的頻率在刺激頻率為 3Hz 時會在 3Hz

處會出現一個峰值，同理可推，在 2Hz 時在反應也會落在 2Hz(見上圖)

(二)、 純雜訊刺激：

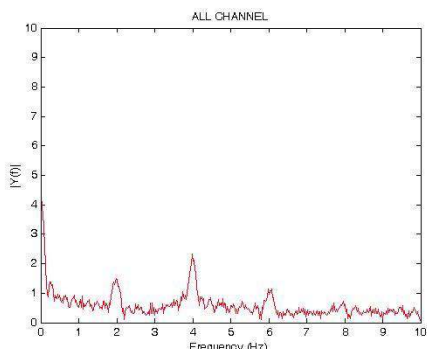
相對於訊號，雜訊是隨機的，使用傅立葉轉換後可以看出雜訊不攜帶和原本訊號相關資訊。至於神經細胞對雜訊的反應，因為這裡使用的雜訊是白噪(white noise)，所以視網膜的反應理想上在各頻率反應是很均勻的。



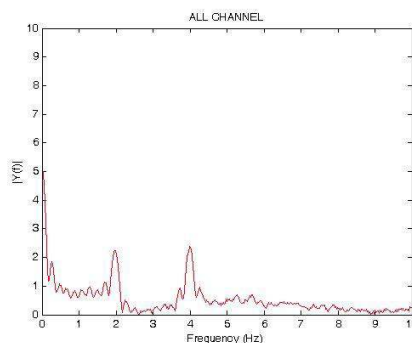
### (三)、SR 實驗：

由觀察不同的振幅的正弦波對視網膜造成的影響。我們觀察到傅立葉能譜中，在振幅(刺激強度)較小時，神經在特定頻率(2Hz)的峰值會較低。因為振幅較小時，較不敏感的神經元會較難感測到刺激，所以在傅立葉能譜中訊號的峰值也會隨之降低。用來決定SR 實驗所要使用的振幅，我們會決定使用多少振幅的正弦波，以及使用不同程度的雜訊可以讓我們觀察到底多少雜訊可以讓視網膜接收到的訊息最佳化。

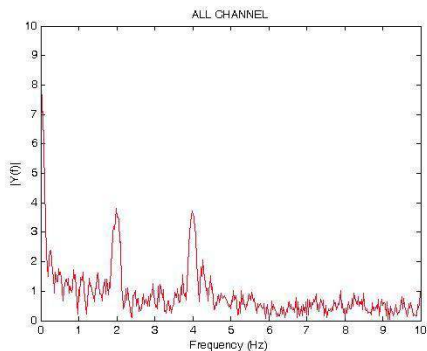
我們得知降低刺激的強度（振幅）之後，會觀察到視網膜對訊號的反應的強度變小。



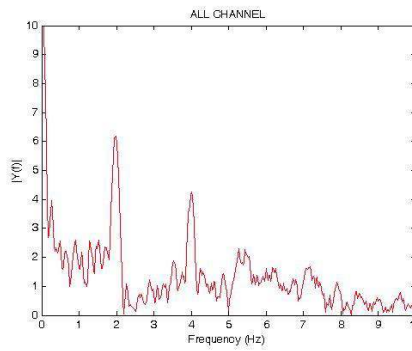
A=7.5 noise=0



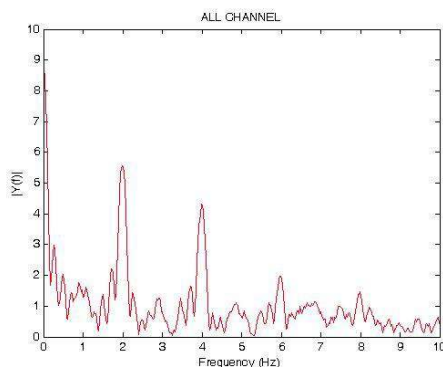
A=7.5 noise=2



A=7.5 noise=4

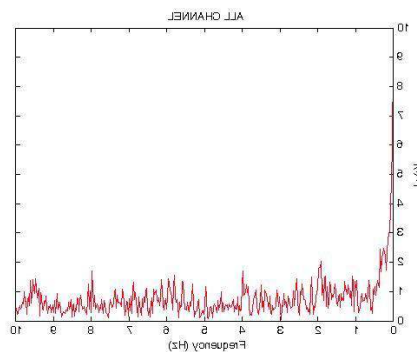


A=7.5 noise=6



(A 是振幅 noise 是加入的雜訊)

A=7.5 noise=8

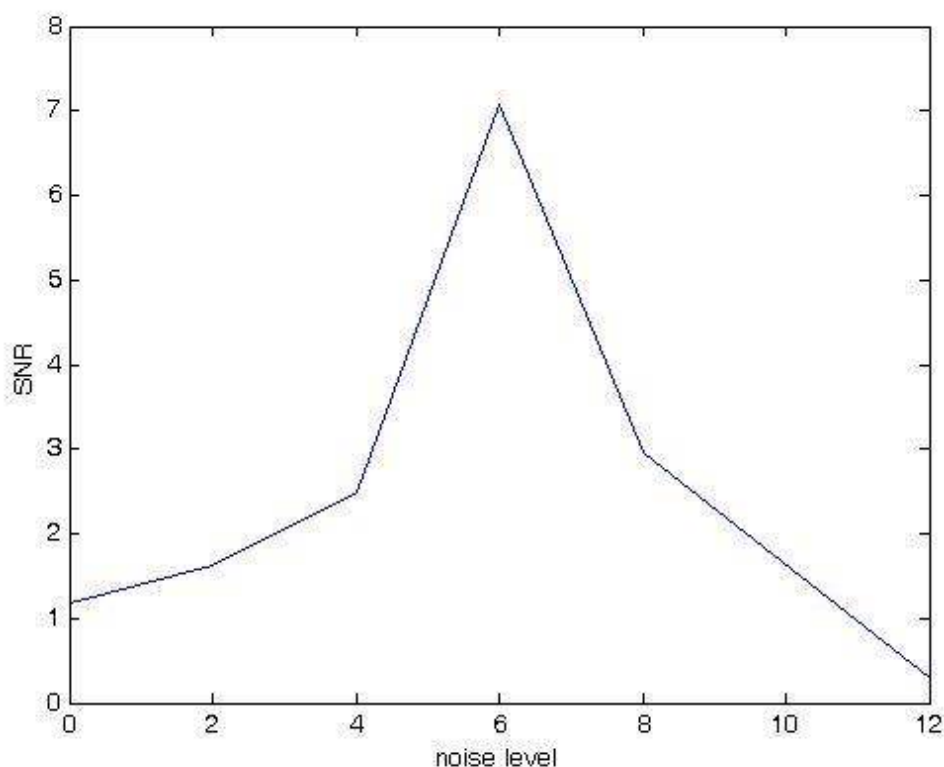


A=7.5 noise=12

在降低振幅而觀察到峰值變小，加入雜訊後，我們觀察到視網膜對刺激的反應有顯著的差異，頻譜在 2Hz 的高度明顯增高。而雜訊過大時，又對訊號的接收造成干擾而始反應變差。

(四)、訊噪比 signal-to-noise ratio:

藉由尋找 SNR 的方式來檢視雜訊對訊號的影響，訊噪比顧名思義是用訊號強度除以雜訊的強度，量值越大代表訊號相對於雜訊越明顯。訊號的強度是由神經反應經傅立葉轉換，再與刺激相對應峰值的高度。我們每紀錄一組有正弦波加入雜訊的實驗後，會再做一組只包含雜訊的刺激，而神經元對雜訊的反應會在之後的運算過程中，先經過傅立葉轉換再使用方均根運算後，當成雜訊的強度。運算結果見(fig.)



Figure

我們可以從 SNR 曲線了解到，在刺激中加入一定程度的雜訊能使訊號和雜訊的對比變明顯，進而增強是網膜對光刺激的偵測。而在過多的雜訊下，訊噪比也降至很低，視網膜幾乎無法接收到刺激所攜帶的資訊。經過多次在不同片視網膜重複得到的結果顯示，SR 的確能夠在視網膜上發生。



## 柒、 討論

### 一、實驗動物及環境控制

#### (一)、暗適應

在取出視網膜之前，須經過一小時的暗適應，使體內酵素將被光線漂白的視紫質（rhodopsin）恢復，因為視網膜離體後，色素上皮細胞將被移除，因此視網膜不再具有恢復視光色素的機制。

#### (二)、紅光解剖

青蛙並沒有感測紅光的視椎細胞(red cone)因此，紅光並不能刺激青蛙的視網膜，遂使用紅光在暗房中解剖。

#### (三)、控制光源

視網膜對光刺激即為敏感，為避免其他光源干擾，所有實驗皆在暗房中進行，以確保紀錄到的數據的正確度。

### 二、實驗過程

#### (一)、標記視網膜方位

在從眼杯將視網膜取出前，將剪一刀標示視網膜方位，並在每次實驗中，以標記為基準取不同位置的視網膜當作實驗對象。以確保 SR 可在大部分的視網膜上產生反應。

#### (二)、視網膜對刺激反應的判定基準

在進行實驗前，先執行一次特定頻率或亮度的正弦波刺激，並在 5 組實驗後，再次進行相同頻率及亮度的正弦波刺激。對照兩組數據以確保實驗過程中的數據的可信度，判斷是否可以用以當作實驗數據。如經判定後視網膜對刺激的反應已不具可信度，則近 5 組的實驗結果將不與採用。

#### (三)、灌流系統

灌流系統對神經細胞活性的維持非常重要，在經過光刺激後經過灌流系統更新溶液，同時也將光刺激關閉，使視網膜在黑暗中休息，雖然學理上視網膜已經

不具恢復視光色素的機制，根據我們即其他研究的經驗，在黑暗中休息過後視網膜的反應會變好。

#### (四)、使用 MEA 之原因

我們想觀察整個網路和訊息的互動情形。因此使用多電極陣列作為量測的儀器，從胞外量測的方式量測神經元的動作電位，雖然不及膜片箝(Patch Clamp)能精準的紀錄單一神經節細胞極化及去極化的電位變化，但卻能觀察整個網路的交互作用。

視網膜上有許多種神經細胞，不同細胞的組成了複雜的網路，視覺訊號是使用整個網路去處理信息，我們利用 60 個頻道的紀錄器能觀察大尺度的神經網路，而記錄到的就是已經過視網膜初步整合過的訊息，有助於我們了解總反應的樣貌。

#### (五)、分析方法

這次由於時間的關係，很多的分析都是較為粗淺的，雖然對 SR 可以生成在視網膜上結果影響不大，但在我們需要更進一步探討 SR 在視網膜上的細節時，修改現有的分析方法是必要的。現在的分析方法將所有電極所接收到的訊號加在一起在進行傅立葉轉換，用來觀察整個網路對雜訊即訊號的反饋。但視網膜上有各種不同的細胞，細部的反應不太一樣，但也同樣具有背後的生理意義存在。如果日後要進行模擬，較小範圍的神經反應也是我們想要深入探討的主題。

### 三、結果討論

我們從實驗結果觀察到 SR 的確可以發生在視網膜上，這讓我們重新審視雜訊對於訊號接收的影響。SR 可以發生在視網膜上透露了雜訊在此類型的系統中，對於微弱訊號的感測可能是必要的。其次是對視網膜的訊息處理能力更進一步理解。近年來許多錯覺實驗，顯示視網膜具有比較複雜的處理能力，而這次實驗也在視網膜層級就觀察到其對於雜訊的處理能力，讓我們重新思考視網膜在視覺系統中所扮演的多元角色。

#### (一)、SR 在細胞與組織層級上的意義

根據研究了解光受器細胞是非常敏感的，連幾個光子的微弱刺激都可

以使細胞產生反應。我們推論，是較下游細胞的交互作用造成系統閾值的產生。我們在實驗中嘗試不同刺激的頻率，2Hz 及 3Hz 在這兩個狀況下 SR 都可以發生，代表 SR 的發生在一定程度上和刺激的頻率無關。我們根據實驗結果推斷，雖然整個視網膜有許多不同種類的細胞，閾值也不太一樣，但加入雜訊的確能使更多閾值較高的細胞被激發，而產生電訊號。

## (二)、 SR 在個體層及上的意義

我們從白鱒 (paddlefish) 餵食 (David F. Russell, Lon A. Wilkens & Frank Moss, 1999) 的取食行為實驗了解到 SR 在神經系統的作用會影響到動物行為。取食對動物來說可能是最重要的行為，而偵測獵物所發出訊號則成為一重要課題。雖然青蛙和白鱒使用的是兩種截然不同的感官偵測獵物。就青蛙來說，本身不具有眼球震顫，因此無法看見靜止之物，但他卻可以察覺到晃動的樹影，這對青蛙而言是可能的雜訊來源，但藉 SR 機制或許可以協助其對獵物的定位能力。

## (三)、 SR 在演化層級上的意義

神經系統在原始的訊息處理機制我們尚未了解，系統對訊息處理的過程相當複雜，或許一開始神經系統處理訊息的方式 無法生成 SR，但經過數千萬年的演化之後，生物體的神經系統有可能進化到具有「利用」雜訊的能力。因為環境中雜訊不太可能主動降低，而訊源的強度也不太可能增強。如果沒有 SR 現象，很多微弱但重要的訊號便不能被偵測到，這會造成動物生存上的問題。或者雜訊在一開始的角色就不應該被全然被視為干擾，生物體具有利用 SR 的能力絕非偶然，但仍須進一步的確認。

#### 四、未來研究方向

未來研究可朝兩方向進行，一是更深入的探討 SR 現象在視網膜上的細部機制。可以繼續電生理實驗和運用電腦進行模擬，希望透過 FitzHugh - Nagumo model (FHN) 模擬單一神經細胞對雜訊的反應，能更精準地放式來描述此反應。另一方向可以進行動物行為實驗，用更大尺度的方式觀察 SR 對生物體的影響。

### 捌、 結論

本實驗對視網膜的訊息處理、雜訊對於視覺訊號的影響有進一步的研究成果，更是第一個使用電生理方法在視網膜上觀察到 SR 現象的實驗。

1. 我們成功的利用多電擊陣列以胞外測量的方式，記錄到神經細胞產生到的電生理訊號，我們之後也會繼續利用此技術，進行更多離體視網膜的實驗。
2. 在視網膜上觀察到 SR 現象，顯示雜訊對系統接收微弱訊息確有實質的幫助。對視網膜的訊息處理能力和系統特性有更進一步的理解，而許多結果也和當初預期的模型相符。舉例來說，如果訊號強度離閾值太遠，我們即使加入雜訊都無法對訊息接收獲得顯著改善。
3. 重新檢視雜訊對系統的影響，進一步思考雜訊生成的背後意義，不一定是直觀認為的造成干擾。

### 玖、 參考文獻

[1]processing:a tutorial and reeview of application Frank Mossa, Lawrence M. Wardb,

Walter G. Sannitac,d,Clinical Neurophysiology 115 (2004) 267 – 28

[2]An application of stochastic resonance for energy harvesting in a bistable vibrating system Rencheng

Zheng a,n, Kimihiko Nakano b, Honggang Hu c, Dongxu Su c, Matthew P. Cartmell d, Journal of

Sound and Vibration 333 (2014) 2568 – 2587

[3]Stochastic Resonance in Vision: Models and Data, Carole Tham, 2006

[4] Reliability of Spike Timing in Neocortical Neurons Author(s): Zachary F. Mainen and Terrence J. Sejnowski

[5] Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance, OHN K. DOUGLASS\*‡, LON WILKENS\*, ELENI PANTAZELOU† & FRANK MOSS, Departments of Biology and Physics, University of Missouri at St Louis, St Louis, Missouri 63121, USA, *nature* **365**, 337 - 340 (23 September 1993); doi:10.1038/365337a0

[6] Use of behavioural stochastic resonance by paddle fish for feeding David F. Russell, Lon A. Wilkens & Frank Moss Center for Neurodynamics, University of Missouri at St. Louis, St Louis, Missouri 63121, USA, *letters to nature*

[7] Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS, K Wiesenfeld, F Moss - *Nature*, 1995 - [phstudy.technion.ac.il](http://phstudy.technion.ac.il)

[8] Stochastic resonance, Luca Gammaiton, Dipartimento di Fisica, Università di Perugia, and Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sezione di Perugia, VIRGO-Project, I-06100 Perugia, Italy Peter Ha¨nggi Institut fu¨ r Physik, Universita¨ t Augsburg, Lehrstuhl fu¨ r Theoretische Physik I, D-86135 Augsburg, Germany Peter Jung Department of Physics and Astronomy, Ohio University, Athens, Ohio 45701 Fabio Marchesoni Department of Physics, University of Illinois, Urbana, Illinois 61801, and Istituto Nazionale di Fisica della Materia, Università di Camerino, I-62032 Camerino, Italy

[9] <http://metadata.froghome.org/page.php?namecode=417669> 台灣地區兩棲物種描述資料。

[10] [http://www.qwane.com/Products/New\\_MEAs/New\\_MEAs.html](http://www.qwane.com/Products/New_MEAs/New_MEAs.html)

## 【評語】 040717

本研究以投影機將訊號及雜訊投影在視網膜上，並加入不同強度的雜訊於訊號中，利用 MEA(多電極陣列系統)紀錄視網膜產生的電生理訊號，觀察不同強度的雜訊對視覺訊號接收的影響。

首先利用 MEA 紀錄視網膜產生的電生理訊號是否合適？利用 Pattern Electroretinogram (PERG)量測是否會得到更精確之結果？或應再利用兩種不同的測量方式比較客觀，畢竟記錄視網膜產生的電生理訊號，是非常敏感的很容易有誤差。其次除利用傅立葉分析方法外，可再找另一合適之方法分析較客觀。