

损伤神经自发放电节律分岔与频率变化的非线性特征

段玉斌¹, 菅忠², 胡三觉¹, 龙开平²

(第四军医大学 1. 神经科学研究所; 2. 物理学教研室, 陕西 西安 710033)

摘要: 为了研究神经放电节律加周分岔与放电频率变化之间的关系, 采用大鼠坐骨神经慢性结扎模型, 记录损伤区的自发放电, 观察放电节律转化的动力学规律, 分析相应的放电频率的变化, 并用理论模型进行数值模拟。结果表明, 与放电节律加周分岔相对应, 放电频率的变化呈现非线性的特征, 数值模拟支持实验的发现。研究提示: 神经放电的频率变化与刺激强度的改变并非呈简单的线性相关, 可能具有更复杂的关系。

关键词: 自发放电; 节律; 动作电位间期; 分岔; 频率编码

中图分类号: Q424 文献标识码: A 文章编号: 1000-6737(2002)01-0053-04

理解和认识神经系统功能的一个关键问题是: 作为基本功能单位的神经元是如何编码和传递信息的。神经元的放电是神经系统长距离传递信息的重要方式。长期以来, 放电频率作为反映神经元兴奋状态的一个指标被广泛应用在神经元的电活动研究中。外界刺激(包括化学的, 物理的)强度或量是通过单一神经纤维(神经元)上冲动的频率高低或参加这一信息传输的神经纤维的数目多少来编码的(频率编码)^[1]。在大多数研究中, 刺激-频率反应被简单描述为单调相关的, 对其细节了解得不多。

随着非线性动力学在生命科学中的广泛应用, 发现神经放电节律常表现出复杂的行为(如分岔、混沌、突变和随机共振等), 隐藏在现象背后的非线性动力学机制也逐步被揭示出来^[2-5], 使得对神经放电的机理有了进一步的认识, 也为神经编码研究开辟了新的途径。神经系统可能利用神经元的这种非线性行为进行信息的编码、传输与处理。神经放电节律如何编码、传递信息, 编码什么信息目前并不十分清楚^[1]。本研究观察了损伤神经起步点在药物连续作用下自发放电节律的动力学演化并对相应的频率变化进行了细致的分析, 发现放电频率随节律动力学的变化呈现非线性特征, 还对神经元数学模型进行了数值模拟, 得到了近似的结果。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备

选用成年雄性 SD 大鼠(体重 200-300g), 在成巴比妥钠(40mg/kg i.p.)麻醉下, 于股骨中段暴露右侧坐骨神经, 分离出大约 1 厘米长的一段神经

干, 以直径约 0.2 毫米的同种异体大鼠的尾肌腱轻度结扎神经干。每隔 1mm 扎一个结, 共 4 个结, 对坐骨神经形成长度为 5mm 的一个区段的慢性压迫作用。结扎完成后, 逐层缝合肌肉、皮肤。详见文献^[6]。

1.2 实验手术与数据记录

7-10 天后将动物再度麻醉并做气管插管, 暴露损伤区并仔细去除神经损伤区周围结缔组织, 用丝线结扎损伤区外侧的神经以离断损伤区与外周的联系。以温热的(33-35℃)克氏液(NaCl 150mmol/L, KCl 5mmol/L, MgCl₂ 1mmol/L, CaCl₂ 1.2mmol/L, HEPES 5mmol/L, Glucose 10mmol/L, pH:7.4)灌流损伤区。在损伤区中枢侧约 20 毫米处另行切口, 暴露坐骨神经, 以温热的石蜡油(温度 33-35℃)浸浴。在显微镜下小心撕开神经外膜, 分离神经细束(直径约 15μm), 离断细束与中枢的联系, 使之与损伤区相连。置细束于白金丝引导电极上(直径约 25μm), 记录细束神经纤维的自发放电, 若记录到单个单位纤维放电则进行实验观察。放电经 A/D 转换板输入 PC (Pentium) 计算机, 采样频率为 10K。整个实验过程中, 经示波器监视放电的波宽与幅度, 以保证始终得到单纤维的放电记录。连续记录采样的电压值得到原始动作电位图, 顺序记录相邻动作电位峰峰间

收稿日期: 2001-06-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30030040 和 39970242)

作者简介: 段玉斌, 博士, 电话: (029) 3374564, E-mail: np1409@fmmu.edu.cn.

的时间间隔得到 ISI (Interspike Interval) 序列。

1.3 数值模拟方法

本研究采用 Rose - Hindmarsh 理论神经元模型^[7]进行模拟。相应参数如下:

$$\frac{dx}{dt} = y - ax + bx + I - z \quad (a = 1, b = 3)$$

$$\frac{dy}{dt} = c - dx - y \quad (c = 1, d = 5)$$

$$\frac{dz}{dt} = r(S(x - x_0) - z) \quad (s = 4, x_0 = -1.6)$$

其中 x 为膜电位, y 为恢复电流, z 为调节电流。I 对应于跨膜恒向偏置内流, r 对应于钙通道电导。 b, c, d, e, s, x_0 均为参数。本研究取 $a = 1.0, b = 3.0, c = 1.0, d = 5.0, e = 0.8, x_0 = -1.6, s = 4.0, I = 2.9$ 。

2 结果

2.1 实验研究结果

实验中,以正常克氏液灌流损伤区时,观察了 81 根纤维的自发放电,这些纤维的动作电位传导速度均大于 10m/s,波宽为 0.4-0.7ms,后电位幅度小于动作电位幅值的三分之一,为 A 类纤维。通过对长时间顺序记录的 ISI 序列(4096 个以上)的分析,根据一个周期内不同 ISI 值的个数,将周期性自发放电的形式区分为:①周期一:各次 ISI 基本相符,一次动作电位构成一个周期(图 1a)。②周期二:ISI 重复地交替取两个值,两次动作电位构成一个周期(图 1b)。③周期三:其 ISI 重复地交替取三个大小不同的值,三次动作电位构成一个周期(图 1c)。④周期四:其 ISI 重复地交替取四个大小不同的值,四次动作电位构成一个周期(图 1d)。

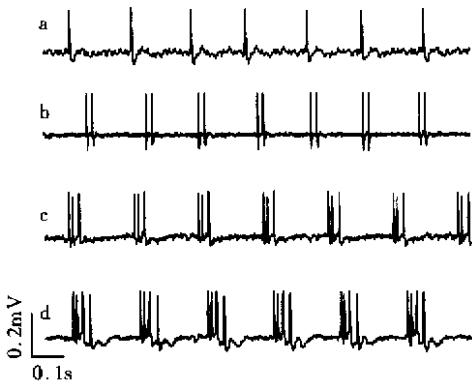


Fig.1 Action potential trains recorded from injured nerve fibers. a. period - 1 firing rhythm. b. period - 2 firing rhythm. c. period - 3 firing rhythm. d. period - 4 firing rhythm

在正常灌流液作用下,记录到稳定的周期一自发放电后,以含 5mmol EGTA(一种钙离子螯合剂)的无钙灌流液替换正常灌流液作用于神经损伤区(起步点)随着作用时间的增加,起步点细胞外液中的钙离子逐渐被螯合,细胞外液中的钙离子浓度持续下降,可以观察到周期一经加周期分岔转化为周期二、周期三到周期四(图 2A)。图 2B 显示在分叉

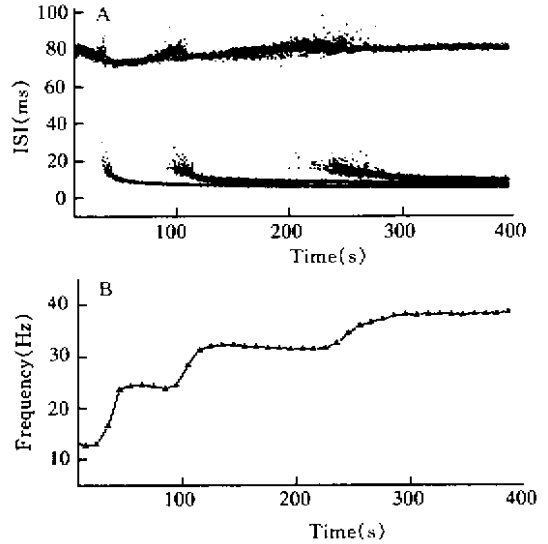


Fig.2 Adding - period bifurcation and rate change induced by Ca²⁺ - free solution. A. Adding - period bifurcation from period - 1 to period - 4. B. Firing rate change with adding - period bifurcation

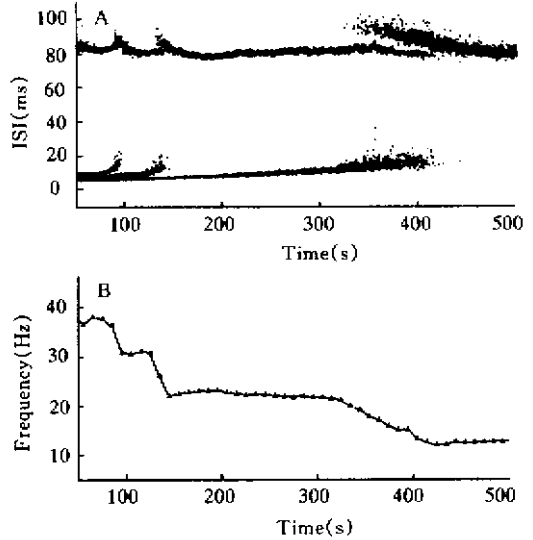


Fig.3 The reverse adding - period bifurcation by washout of Ca²⁺ - free solution. A. The reverse adding - period bifurcation from period - 4 to period - 1. B. Fring rate change with the reverse adding - period bifurcation

点附近,相应的频率变化较剧烈,而远离分叉点时,变化较平缓。用正常灌流液洗脱无钙灌流液时,周期四节律又逐渐经周期三、周期二回到周期一(图 3A)。相应的频率变化也呈现上述的非线性特征(图 3B)。

2.2 数值模拟结果

在 R-H 神经元数学模型数值模拟时,给定 a, b, c, d, e, x_0, I 等各参数的值后,调节对应与神经元钙浓度的参数 r ,将连续变化的 r 值作为横坐标,与之相对应的 ISI 值为纵坐标,就可作出分岔图,随着参数 r 的连续变化,可以看到周期节律的转化(图 4)。图 4B 为与之相对应的放电频率变化图。得到与实验非常近似的结果。

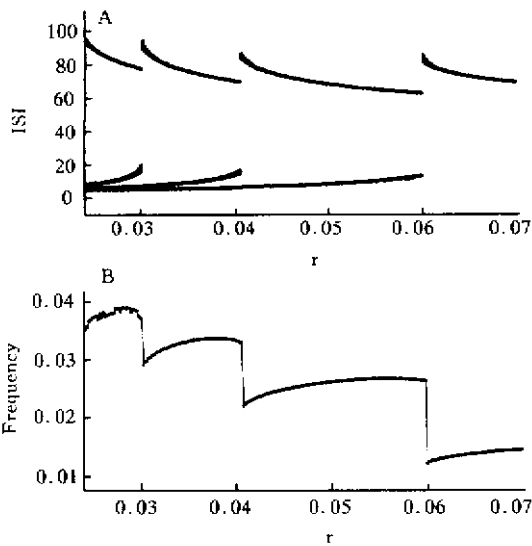


Fig. 4 Adding - period bifurcation and firing rate change from R - H model. A. Adding - period bifurcation from period - 1 to period - 4. B. Firing rate change with adding - period bifurcation

3 讨 论

神经系统对来自内外环境的信息及其变化通过感受器(受体、通道、感觉器官等等)进行转化,进而传递、整合、储存,引进感觉并使相应的效应器做出反应。最重要的形式之一是将信息转化为动作电位并通过神经纤维传导至高级中枢进行整合处理。1926年,Adrian提出了频率编码的概念,认为神经元放电串的唯一重要特性就是放电频率,平均频率反应了刺激的强度。这一提法被大量的实验所支持,一直是理解神经功能活动的重要基础之一。在大多数研究中,往往采用若干个药物浓度或刺激强度对应神经放电频率,所得到的刺激-频率反应关

系被描述为线性或单调的。但是频率的变化与刺激强度的改变是否完全为线性相关?频率的变化是否与刺激强度的改变总是单调一致?这些问题尚未得到深入的研究。越来越多的证据^[2-4]表明,神经元的放电活动常常表现出非线性行为。在我们以前的研究中,发现了神经放电节律随实验条件变化而产生加周期分岔、混沌和突变等现象^[2,5,8,9]。本研究发现损伤神经的起步点在不断加浓(连续变化)的药物作用下,自发放电的节律形式(动力学特征)按一定规律进行演化,在某些点(分岔点)发生突变,放电频率在这些阶段也相应的发生剧烈的变化。这说明神经元在某些情况下对刺激非常敏感,而在某些情况下较迟钝,表现出非线性特征。放电节律的动力学演化与频率变化相对照提示,放电频率变化的非线性特征是由神经元的动力学状态决定的,放电节律的动力学演化的非线性行为决定了频率变化的非线性特征。神经元数学模型的数值模拟得到了非常相似的结果,支持实验研究,并提示实验现象可能具有普遍性。本研究结果提示,神经放电的频率变化与刺激强度的改变并非呈简单的线性相关,由于神经电活动的非线性,放电的频率变化与刺激强度的改变具有更复杂的关系。我研究室对损伤背根节神经元自发放电的研究中发现神经元处于混沌放电状态对刺激更敏感^[10],也提示神经元对刺激的敏感性与神经元所处的动力学状态有关。随着对神经系统电活动非线性的认识的深化,可能会揭示出神经放电的非线性行为具有的更多、更重要的生理功能,尤其在神经编码的研究中。

参考文献:

- [1] Rieke F, Warland D, et al. Spikes: exploring the neural code[M]. Cambridge, MA: MIT, 1997:28-54.
- [2] Ren W, Hu SJ, Xu JX, et al. Period - adding bifurcation with chaos in the interspike intervals generated by an experimental neural pacemaker[J]. *Int J Bifurcation and Chaos*. 1997,7(10):709-712.
- [3] Braun HA, Wissing H, et al. Oscillation and noise determine signal transduction in shark multimodal sensory cells[J]. *Nature*, 1994,367:337-340.
- [4] Hoffman RE, Shi WX. Nonlinear sequence - dependent structure of Nigral dopamine neuron interspike interval fire patterns[J]. *J Biophysical*, 1995,69:128-137.
- [5] 段玉斌, 菅忠, 胡三觉. 损伤神经自发放电节律变化中的混沌与阵发现象[J]. *生物物理学报*, 1998,14:465-471.
- [6] Bennett GT, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those

- in man[J]. *Pain*, 1988,33:87-107.
- [7] Holden AV, Fan YS. Bifurcation, chaos and Crisis in the Rose-Hindmarsh Model for Neuronal Activity[J]. *Chaos Solitions & Fractals*, 1993,3(4):439-449.
- [8] Xu JX, Gong YF, Ren W et al. Propagation of periodic and chaotic action trains along nerve fibers[J]. *Physica D*, 1997,100:212-224.
- [9] 段玉斌, 菅忠, 胡三觉. 损伤神经自发放电节律的转化方式[J]. *第四军医大学学报*, 1999,20:44-47.
- [10] HU SJ, Yang HJ, Jian Z, et al. Adenergetic sensitivity of neurons with nonlinear firing activity in rat injured dorsal root ganglion[J]. *Neuroscience*, 2000,101:689-698.

THE BIFURCATION OF INTERSPIKE INTERVALS AND NONLINEAR CHARACTERISTICS OF RATE CHANGE IN SPONTANEOUS DISCHARGE OF INJURED NERVES

DUAN Yu-Bin¹, JIAN Zhong², HU San-Jue¹, LONG Kai-Ping²

(1. Institute of Neuroscience, Fourth Military Medical University, Shaanxi, Xi'an 710032, China)

(2. Department of Physics, Fourth Military Medical University, Shaanxi, Xi'an 710032, China)

Abstract: In order to investigate the relationship of the bifurcation and the rate change in the spontaneous discharge of injured nerves, transitional modes of firing rhythms were observed in the experiments and the characteristics of rate change were analysed and numerical simulation. The results indicate that firing rate changed nonlinearly with the bifurcation in interspike intervals. Similar results was found in the theoretic simulation. The investigation suggested that there is a more complicated than linear relationship between the firing rate and the stimulation intensity and which need to be studied.

Key Words: Spontaneous discharge; Rhythm; Interspike interval; Bifurcation; Rate coding