

实验性神经起步点自发放电的分叉和整数倍节律

古华光¹, 任维¹, 陆启韶², 杨明浩¹

(1. 航天医学工程研究所, 北京 100094; 2. 北京航空航天大学理学院, 北京 100083)

摘要: 在实验性神经起步点发现了放电峰峰间期序列随细胞外 $[Ca^{2+}]$ 变化产生的加周期分叉和整数倍节律。并用确定性Chay模型和随机Chay模型进行数值模拟。从模拟实验结果的角度看, 加周期分叉过程遵从Chay模型决定的确定性机制, 随机因素对其有影响但影响较小; 而在相应的参数区间, 整数倍节律则是在随机因素驱动下产生, 是随机共振现象, 是由确定性机制和随机因素共同作用的结果。这表明: 实验性神经起步点放电节律的分叉和随机共振现象的出现是必然的, 受确定性机制和随机因素共同影响。但在不同参数区间, 随机因素对神经放电节律的作用不同。

关键词: 神经元; 自发放电; 分叉; 随机共振; 节律; 动作电位间期

中图分类号: Q424 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6737(2001)04-0637-08

随着非线性动力学与神经科学的广泛结合, 许多复杂的神经放电现象(如分叉、混沌、突变和随机共振现象)和隐藏在现象背后的动力学机制被发现和揭示^[1-17]; 对神经放电的机理和神经编码机制的认识也逐步深入, 认为神经编码可能不仅仅是对放电频率而更可能是对放电节律进行编码^[1]。

在我们以前的实验中发现, 神经放电节律(即动作电位峰峰间期序列的时间模式)随实验条件变化产生加周期分叉和混沌现象^[1-3]。确定性理论模型可以模拟实验现象, 但是没有考虑随机因素的影响。而实际的实验中必然有随机因素的影响, 那么, 随机因素的作用对神经放电节律的加周期分叉模式和结构会有何影响呢?

其次, 实验中发现周期节律随实验条件变化可以转换为一种不规则节律—整数倍节律, 该节律类似于随机共振产生的整数倍节律^[10, 11, 14]。在相应的参数区间, 确定性模型不能模拟该现象。考虑随机因素的随机模型产生的随机共振现象能否解释该现象呢?

本文将回答上述两个问题。介绍神经放电节律随细胞外 $[Ca^{2+}]$ ($[Ca^{2+}]_0$)变化产生的分叉现象和整数倍节律, 并用确定性模型和随机模型进行数值模拟, 探讨确定性机制和随机因素对神经放电节律的影响, 探讨整数倍节律产生的原因。为进一步研究神经放电节律模式及产生机理有较重要的意义。

1 实验和理论模型

1.1 实验模型

选用成年雄性大鼠依文献^[3]所述方法制备坐骨神经神经起步点实验模型。在神经起步点制备完成后 8-12d, 再次暴露损伤区, 以温热克氏液灌流起步点, 在起步点中枢侧约 20mm 处

收稿日期: 2001-01-22

基金项目: 国家自然科学基金(39270247)资助项目

作者简介: 古华光, 1972年牛, 助理研究员, 硕士, 电话: (010)62811218; E-mail: guhuaguang@263.net.

另行暴露坐骨神经,于显微镜下分离神经细束,离断神经细束与中枢的联系使之仅与损伤区相连。置细束于铂引导电极上,记录细束的自发放电。电信号放大后,经计算机和 A/D 转换器进行数模转换,计算动作电位峰-峰间期(interspike interval, ISI)序列。实验中逐步改变 $[Ca^{2+}]_0$,每次改变 $[Ca^{2+}]_0$ 后,等待 ISI 达到稳态,记录 ISI 序列,然后对该序列进行分析^[1,2]。

1.2 理论模型

本文采用了确定性模型和随机模型,分别研究和模拟神经自发放电节律的确定性机制和随机因素的作用。确定性模型取 Chay 模型^[11],该模型涉及动作电位产生的具体离子通道和机理,该模型中的参数可以与具体的实验条件相对应,具备理论分析和实验相结合的基础;在我们以前的研究中,发现 Chay 模型能较好的模拟实验现象^[1]。随机模型为在确定性模型基础上加高斯白噪声。

1.2.1 确定性模型

Chay 模型是由如下的三维常微分方程给出的系统:

$$\frac{dV}{dt} = g_{Na} m^3 h_{\infty} (v_1 - V) + g_{K} (v_2 - V) m^4 + g_{le} \frac{C}{1+C} (v_e - V) + g_l (v_l - V) \quad (1)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n} \quad (2)$$

$$\frac{dC}{dt} = \rho (m^3 h_{\infty} (v_i - V) - k_1 C) \quad (3)$$

对方程(1-3)说明如下:

(1)式表示细胞膜电位的变化规律,右边4项分别为 Na^+ - Ca^{2+} 通道、 K^+ 通道、电导依赖于细胞内 Ca^{2+} 的浓度 $[Ca^{2+}]_i$ 的 K^+ 通道电流和跨膜漏电流; v_1 、 v_2 和 v_l 分别表示 Na^+ - Ca^{2+} 通道、 K^+ 通道、漏电流的电位, g_1 、 g_{Kv} 、 g_{le} 、 g_l 分别代表各通道的最大电导, m_{∞} 和 h_{∞} 为 Na^+ - Ca^{2+} 通道中两种门打开的概率。

(2)式表示 K^+ 通道门打开概率的变化规律, τ_n 是弛豫时间, n_{∞} 是 K^+ 通道门打开概率的稳定值。

(3)式表示膜内 $[Ca^{2+}]_i$ 变化规律, C 代表细胞内 $[Ca^{2+}]_i$, v_e 是 Ca^{2+} 可逆电位,右边两项分别表示进、出膜的 Ca^{2+} 流。

各离子通道门打开的概率 m_{∞} 、 h_{∞} 、 n_{∞} 和 τ_n 的详细介绍见文献^[11]。本文采用的参数如下: $v_1 = -75$, $v_2 = 100$, $v_l = -40$, $g_{Kv} = 1700$, $g_l = 1800$, $g_l = 7$, $g_{le} = 10$, $k_1 = 3.3/18$, $\rho = 0.27$ 。电压的单位是 mV, 时间的单位是 s。

1.2.2 随机模型

实际的系统必然存在随机因素。随机因素可以分为系统内部因素和系统外部因素,内部随机因素通常表现在方程中的加性噪声。按噪声谱有限或无限可以将噪声分为白噪声或色噪声。本文研究的是加性白噪声,即系统内部随机因素。随机模型为在确定性 Chay 模型(1)式中加入高斯白噪声 $\xi(t)$,其余的两个方程(2)和(3)不变。其中, $\xi(t)$ 具有以下性质,统计平均值为零, $\langle \xi(t) \rangle = 0$; 不同时刻的 $\xi(t)$ 互不相关, $\langle \xi(t), \xi(t') \rangle = 2D\delta(t-t')$, 其中 D 为噪声强度,代表噪声的涨落。

1.2.3 控制参数

在理论模型中, v_e 是 Ca^{2+} 的平衡电位,对应 $[Ca^{2+}]_0$, v_e 越大,表示 $[Ca^{2+}]_0$ 越大。为了实

现理论模型结果与实验结果的一致对应,研究模型时以 v_r 作为调节参数,对应于实验中的调节 $[Ca^{2+}]_0$,调节步长为1,研究ISI随 v_r 的变化规律。

1.3 数值积分方法

对于非线性随机常微分方程组,通常采用概率密度转移函数(Fokker-Plank方程)法,但由于Chay模型方程十分复杂,本文拟采用Mannella数值积分法^[18]求解。经研究,积分步长为 5.0×10^{-4} s时,误差较小。对确定性模型和随机模型进行数值积分,求出膜电位 V 。研究发现,以 $V = -25.0$ 的庞加莱截面计算的ISI与利用最高幅度检测峰的ISI的差异较小。

1.4 噪声强度

确定性模型中,无噪声,取噪声强度为0。对随机模型进行研究,发现在 D 较大时,动作电位受随机因素影响较大,与实验现象差别较大。考虑实验过程中存在着噪声,而噪声强度又相对较弱的这一事实,在研究加周期分叉时,选取噪声强度 $D = 0.005$ 的结果模拟实验现象。在研究随机共振现象时, D 做为控制参数。

2 实验结果

2.1 实验中的加周期分叉和混沌

在实验中发现,随着 $[Ca^{2+}]_0$ 的逐步增加,ISI呈现出加周期分叉,依次出现周期4、混沌、周期3、混沌、周期2、周期1;在放电节律ISI呈现周期1之后,再逐步减少起步点的 $[Ca^{2+}]_0$,ISI的变化会逆转,依次出现周期2、混沌、周期3、混沌、周期4(如图1所示)。图1的意义如下,在ISI处于周期1时,逐步降低起步的 $[Ca^{2+}]_0$ (用无 Ca^{2+} 液冲洗),每次降低 $[Ca^{2+}]_0$ 后,等待ISI达到稳态,然后记录一定数量的ISI,构成ISI序列。图1横坐标是ISI的序列号,坐标从小到大可认为是 $[Ca^{2+}]_0$ 的由高到底,纵标是对应的ISI值。

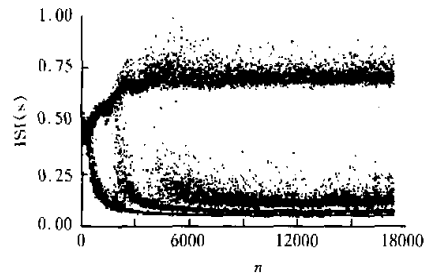


Fig.1 The period adding bifurcation with chaos in the interspike intervals of spontaneous discharges of neuron pacemakers in experiments

2.2 实验中的整数倍节律

在正常实验条件下,59例起步点中有11例ISI呈现出较为复杂的节律,表面上看,没有规律。本文以其中一例说明其性质。对ISI进行统计分析后,发现ISI都为某一数值的整数倍,并且ISI越大,出现的频度越低;以ISI为横坐标,频数为纵坐标的统计图上约呈现指数递减的多峰现象(见图2a);若以序号为横坐标,ISI序列呈现出分层现象(见图2b);其 $ISI_n \sim ISI_{n-1}$ 回归映像呈现出晶格状结构(见图2c)。该整数倍节律与随机共振产生的整数倍节律类似。若增加 $[Ca^{2+}]_0$,整数倍节律可以转化为阈下振荡;降低 $[Ca^{2+}]_0$,整数倍节律可以转化为周期1节律;若继续降低 $[Ca^{2+}]_0$,则节律会产生上述的加周期分岔。因此整数倍节律是位于周期1和阈下振荡之间的一种节律^[19]。

3 数值模拟结果

3.1 确定性模型的数值模拟结果

如图3a所示,在 $150 < v_r < 486$ 的区间,ISI呈现出加周期分叉,依次为周期4($v_r = 150 \sim 173.3$)、混沌($v_r = 173.4 \sim 173.6$)、周期3($v_r = 173.7 \sim 223.22$)、混沌($v_r = 223.23 \sim 223.25$)、

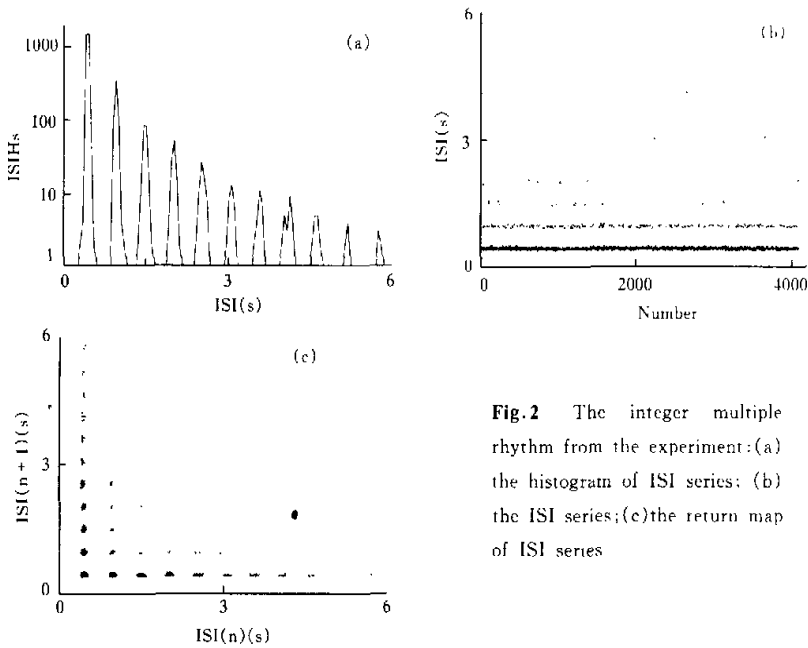


Fig.2 The integer multiple rhythm from the experiment:(a) the histogram of ISI series;(b) the ISI series;(c)the return map of ISI series

周期 2($\nu_r = 223.26 \sim 336$)、周期 1($\nu_r = 336 \sim 486$)。可以看出,确定性模型可以模拟实验中的加周期分叉。

3.2 随机模型中的加周期分叉

如图 3b 所示,在 $150 < \nu_r < 485$ 的区域,ISI 仍呈现出加周期分叉,依次为周期 4、混沌、周期 3、混沌、周期 2、周期 1,也能模拟实验中的加周期分叉现象。与确定性模型相比,ISI 的取值相对分散,含有明显的噪声,更接近于实验中的 ISI 的分布,可见随机因素对 ISI 有影响。从模拟实验中的分叉结构和过程的角度看,与确定性模型相比,随机模型中的加周期分叉模式和结构没有明显变化。在本文研究的噪声强度范围内,随机因素对分叉结构和模式的影响不明显。

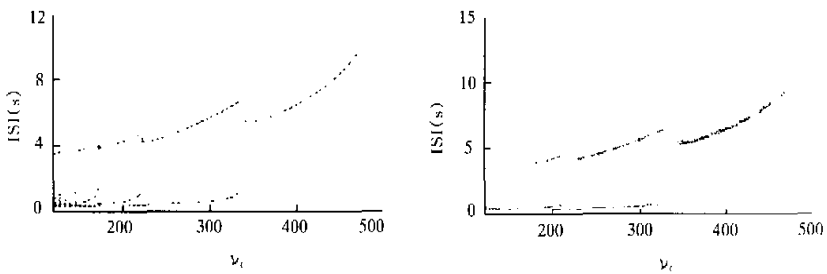


Fig.3 The bifurcation in ISI with respect to ν_r : (a) in the deterministic Chay model;(b) in the stochastic Chay model

3.3 确定性模型中的超临界 Hopf 分叉

确定性模型中,从 $v_c = 486$ 继续增加,发现当 $v_c \approx 486.75$ 时,放电节律从周期 1 直接转变到阈下振荡,没有整数倍节律。对确定性 Chay 模型进行定性分析,发现在 $v_c > 486.75$ 时,Chay 模型方程只有一个平衡点,为稳定的焦点。因此,膜电位处于静息状态,无动作电位产生;在 $v_c = 336 \sim 486$ 区间内,Chay 模型也只有一个平衡点,为不稳定的平衡点。其解为一稳定的极限环(该极限环对应于上述的加周期分叉中的周期 1)。因此, $v_c \approx 486.75$ 是超临界 Hopf 分叉点。

3.4 随机模型中的整数倍节律现象

由于确定性 Chay 模型不能解释实验中的整数倍节律现象,而该现象又与随机共振现象类似,因此本文引入随机模型来模拟该现象。结果发现,在随机模型中出现了类似实验中出现

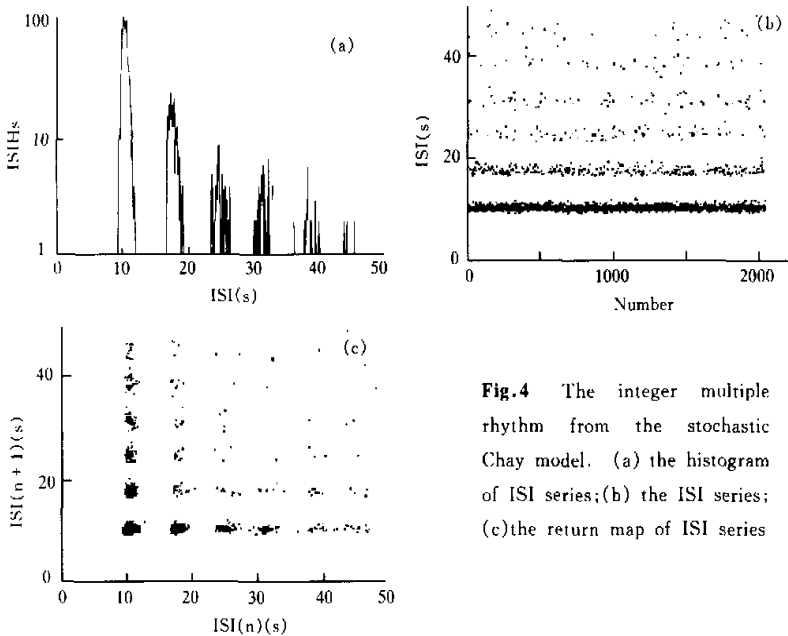


Fig.4 The integer multiple rhythm from the stochastic Chay model. (a) the histogram of ISI series;(b) the ISI series;(c)the return map of ISI series

的整数倍节律。例如, $v_c = 487$, 确定性模型中无放电;若加入 $D = 0.01$ 的噪声,则产生放电现象。ISI 序列为整数倍现象,出现多峰现象(见图 4a)、分层现象(见图 4b)和晶格状(见图 4c)。与实验现象类似。

3.5 整数倍节律是随机自共振现象

信噪比(signal to noise ratio, SNR)是研究随机自共振的最常用的指标,其值为输出膜电压功率谱第一峰的峰值与背景噪声的面积比值,详细算法见文献^[15]。 $v_c = 487$ 的信噪比与噪声强度的关

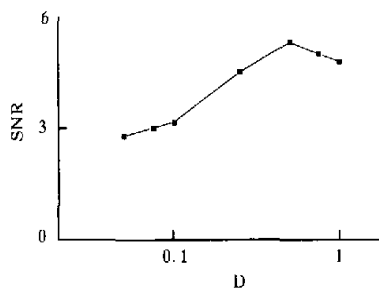


Fig.5 Signal to noise ratio vs noise density when $v_c = 487$

系如图 5 所示,显示出随机共振的典型特征是:信噪比最大随噪声强度增加先增加后降低。由于没有外界刺激,因此,整数倍节律是随机自共振现象。

3.6 随机模型中的整数倍节律与 ν_c 和 D 的关系

数值模拟结果发现,若噪声强度太大 ($D > 0.43$),放电现象受噪声影响很大,与实验现象不符合。在 $D < 0.43$ 的范围内,我们以较小步长改变 D ,对同一 D ,又以较小的步长改变 ν_c ,详细研究了放电节律模式与不同 (ν_c, D) 的关系。在 $\nu_c = 486.75$ 附近,有周期 1 节律、整数倍节律和阈下振荡 3 种放电节律 (如图 6 所示)。阈下振荡区域没有放电,周期 1 区域的放电节律为周期 1,没有出现长的、整数倍节律第二个峰对应的 ISI。

可以看出,整数倍节律位于周期 1 节律和阈下振荡之间。降低 ν_c ,整数倍节律可以转变为周期 1 节律;增加 ν_c ,整数倍节律可以转变为阈下振荡。该现象与实验现象一致。

4 讨 论

在以前研究中,确定性模型可以模拟实验中放电节律的加周期分叉现象,因此,认为实验中的分叉符合确定性机制^[1]。而本研究表明,从 ISI 分叉全局结构看,在加周期分叉参数区间内,随机因素没有影响加周期分叉的结构。这不仅解释了实验中加周期分叉现象和节律的转化规律,也进一步确认了实验中的加周期分叉遵从确定性机制,受随机因素影响较小。

确定性模型中对应于实验整数倍节律的参数区间内,系统解是一阈下振荡,无动作电位产生。而引入随机噪声后,有放电产生并且节律呈现出整数倍现象,因此,可以确认,是噪声的作用改变了系统运动性质,整数倍节律是通过噪声和系统协同作用,也就是随机共振产生的。在 Hopf 分叉点附近,噪声作用不可忽视,没有随机因素,就没有放电产生。随机共振是确定性机制和随机因素共同作用的结果。

整数倍节律在大量关于神经放电的实验中被发现,猴听神经在外周期刺激下放电节律^[8]和猫视神经在外加周期刺激下放电节律^[9],通过理论模型^[10,11]的研究认为是随机共振现象;而 Douglass 对小龙虾的机械感受器在外加周期刺激下的放电节律的实验研究表明:节律的整数倍现象就是随机共振现象^[6,11]。Wiesenfeld 等利用“过阈值重注入模型”从理论上解释了该现象^[12,16]。但是,这些整数倍现象是在有外加周期信号的情况下产生的,是外加信号周期的整数倍;其产生机制不能用来解释我们实验中的整数倍节律,因为实验中没有外加周期刺激。

自 G. Hu^[13]在理论模型中发现自共振(没有外加周期刺激的随机共振)以来,关于神经放电自共振模型的研究得到重视,随机自共振可以发生在鞍结分叉点附近和系统自身的阈下振荡区域^[14,15]。白噪声可以在 FHN 模型^[14]的 Hopf 分叉点引起自共振,ISI 呈“gamma”分布。色噪声可以诱发随机自共振^[15],放电模式呈现出“簇放电”(一种连续放电与休止期交替出现的放电模式),但是,其“簇放电”间歇期呈现出整数倍节律,并且是阈下振荡周期的整数倍。而本

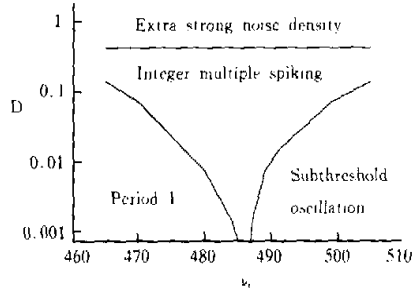


Fig. 6 The relationship between the rhythm and the combination of ν_c and D near the Hopf bifurcation point in the stochastic Chay model

文进一步发现了随机自共振的新放电模式:整数倍节律。Braun 在鲨鱼的温度感受器上的发现类似本文整数倍节律现象,但是,他并没有将整数倍节律直接与随机自共振联系起来。实际上, Braun 发现的整数倍节律更大的可能是发生在阈下振荡区域的随机自共振现象。

本文研究的整数倍节律具有以下特征,(1)节律分布为某一节律的整数倍;(2)节律分布随 ISI 增加大约呈指数降低;(3)位于周期 1 和阈下震荡之间。此类的整数倍节律是随机自共振引起。此外,也有学者发现了其它类的整数倍节律,如确定性模型加周期刺激也产生整数倍现象^[20],和混沌诱发的整数倍节律^[21],但是其 ISI 分布不是指数降低;也没有明确指出其是否位于周期 1 和阈下振荡之间。有的研究并没有明确给出理论模型产生的整数倍节律的分布^[22],只是从表观上探讨了实验和模型中整数倍节律的相似性。

以前的研究发现^[1-3],神经放电节律呈现出复杂节律变化(加周期分叉和混沌节律),而放电频率(即平均 ISI)这一传统的衡量神经放电模式指标不能反应复杂的节律变化,因此认为,真正反映神经放电本质的可能是神经放电的节律模式,而不仅仅是放电频率;进而提出,神经编码是对放电节律进行编码,而不仅仅是对频率编码。本文实验中发现神经放电节律随 $[Ca^{2+}]_i$ 的变化呈现丰富的节律变化,有周期,有混沌,还有整数倍节律。但节律的模式不是随意出现的,节律模式与控制参数呈现出明显的对应关系;放电节律处于何种模式,取决于其对应的参数。放电节律模式可以反应神经元的功能状态,因此,本文的结果再一次证明,放电节律更能反应神经放电本质和神经元的功能状态。而以前的研究是基于确定性模型的,而本文进一步的考虑了随机因素影响,提出了随机模型。

参考文献:

- [1] Ren W, Hu SJ, Zhang BJ, et al. Period-adding bifurcation with chaos in the interspike intervals generated by an experimental neural pacemaker[J]. *Int J Bifurcation Chaos*, 1997, 7:1867-1872.
- [2] Ren W, Gu HG, Jian Z, et al. Different classifications of UPOs of parametrically chaotic ISI series of a neuronal pacemaker[J]. *NeuroReport*, 2001, 12(10):2121-2124.
- [3] 任维. 模拟神经自发放电的节律变化的离子基础和非线性动力学机制[D]. 西安:第四军医大学, 1996.
- [4] Xu JX, Gong YF, Ren W, et al. Propagation of periodic and chaotic action potential trains along nerve fibers[J]. *Phys D*, 1997, 100:212-224.
- [5] Gong YF, Xu JX, Ren W, et al. Bifurcation, chaos and control in nervous system[J]. *Acta Biophysica Sinica*, 1996, 12:663-669.
- [6] Douglass J, Wilkens J, Pantazelou E, et al. Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance[J]. *Nature*, 1993, 365:337-340.
- [7] Braun HA, Wissing H, Schafer K, et al. Oscillation and noise determine signal transduction in shark multimodal sensory cells[J]. *Nature*, 1994, 367:270-273.
- [8] Siegel RM. Nonlinear dynamical system theory and primary visual cortical processing[J]. *Phys D*, 1990, 42:385.
- [9] Rose JE, Brugge JF, Anderson DD, et al. Phase-locked response to low-frequency tones in single auditory nerve fibers of the squirrel monkey[J]. *J. Neurophysiol*, 1967, 30:769.
- [10] Longtin A, Bulsara A, Moss F. Time interval sequences in bistable systems and the noise-induced transmission of information by sensory neurons[J]. *Phys Rev Lett*, 1991, 67(5):656-659.
- [11] Longtin A, Bulsara A, Pierson D, et al. Bistability and the dynamics of periodically forced sensory neurons[J]. *Biol Cybern*, 1994, 70:569-578.

- [12] Wiesenfeld K, Pierson D, Pantazelou E. Stochastic resonance on a circle[J]. *Phys Rev Lett*. 1994,72(14):2125-2129.
- [13] Hu G, Guzinger T, Ning CZ, et al. Stochastic resonance without external periodic force[J]. *Phys Rev Lett*. 1993,71(6):807-810.
- [14] Longtin A. Stochastic resonance in neuronal models[J]. *J Stat Phys*. 1993,70:309-327.
- [15] Longtin A. Autonomous stochastic resonance in bursting neurons[J]. *Phys Rev E*. 1997,55(1):868-877.
- [16] Wiesenfeld K, Moss F. Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS[J]. *Nature*. 1995,373(5):33-36.
- [17] Chay TR. Chaos in a three-variable model of an excitable cell[J]. *Phys D*. 1985,16:233-242.
- [18] Mannella R, Palleschi V. Fast and precise algorithm for compute simulation of stochastic differential equations[J]. *Phys Rev A*. 1989,40:3381-3386.
- [19] Gu HG, Ren W, Lu Qishao, et al. Integer multiple spiking in the experimental neuronal pacemaker without external periodic stimulation[J]. 2001,285:63-68.
- [20] Kaplan DT, Clay JR, Manning T, et al. Subthreshold dynamics in periodically stimulated squid giant axons[J]. *Phys Rev Lett*. 1996,76:4074-4077.
- [21] 龚璞林,徐建学,龙开平等. 神经元的确定性与随机性整数倍放电[J]. 生物物理学报, 1999,15(3):482-488
- [22] 龙开平,胡三觉,菅忠等. 损伤神经自发电的整数倍节律极其动力学机制[J]. 生物物理学报, 2000,16(2):250-258.

THE BIFURCATION AND INTEGER MULTIPLE SPIKING IN THE EXPERIMENTAL NEURONAL PACEMAKERS

GU Hua-guang¹, REN Wei¹, LU Qi-shao², YANG Ming-hao¹

(1. Institute of Space Medico-Engineering, Beijing 100094, China; 2 School of Science, Beijing University of Aeronautics and Astronautics, 100083 Beijing, China)

Abstract: The period-adding bifurcation and the integer multiple spiking were observed in the experiments on the neuronal pacemakers when the extracellular concentrations of Ca^{2+} was changed. And the numerical simulation was done through both the deterministic model and the stochastic model. The results show that the period-adding bifurcation obeys the deterministic mechanism described by Chay model and lightly affected by stochastic factors. In the corresponding parameter region, the integer multiple spiking generates only when the stochastic factors are introduced to the model. The phenomenon is autonomous stochastic resonance. The generation of the integer multiple spiking is the interaction between the deterministic mechanism and the stochastic factors. The results revealed that the generation of the bifurcation and stochastic resonance is natural. It obeys the deterministic mechanism and is influenced by the stochastic factors, which play different roles in different parameter region.

Key Words: Neuron pacemaker; Spontaneous discharge; Bifurcation;

Autonomous stochastic resonance; Rhythm; Interspike interval