

神经自发整数倍峰放电节律的随机性和确定性模式的比较

古华光，任维，杨明浩，李莉，刘志强
(航天医学工程研究所，北京 100094)

摘要：为进一步区分神经自发整数倍峰放电节律的随机性和确定性模式的动力学性质，详细研究了实验神经起步点、随机理论模型(Chay 模型)和确定性理论模型(Wang 模型)产生的 3 种整数倍峰放电节律及其变化规律。结果发现，实验和随机模型经随机自共振产生的整数倍峰放电节律具有相同的统计性质(峰峰间期越大，出现的频度越低，约呈指数递减)和变化规律，与确定性 Wang 模型产生的整数倍节律明显不同。这提示，呈指数衰减分布的整数倍峰放电节律是经随机自共振产生的，是确定性因素和随机因素共同作用的结果。

关键词： 整数倍节律；随机自共振；动作电位间期；非线性确定性；神经元；自发放电

中图分类号：Q424

1 引言

随着非线性动力学在生命科学尤其是神经科学中的应用，许多复杂的神经放电节律，如周期节律、混沌节律、簇放电节律 (bursting, 每次放电有数个连续快速放电峰) 和整数倍峰放电节律 (integer multiple spiking, 每次放电只有 1 个峰) 在实验和理论模型中被发现，而产生这些节律的非线性动力学机制也逐步被揭示出来^[1-2]。神经元编码不仅利用放电频率，而且利用放电节律 (动作电位峰峰间期，interspike intervals, ISIs)。因此，探究新的放电节律模式及其变化规律和产生原因是当前研究神经编码中的一个基础问题。

整数倍峰放电节律指 ISI 都为最小 ISI (又称基本 ISI) 整数倍的一种节律。按产生原因区分，有确定性和随机性两种模式。10 多年来，随机性整数倍峰放电节律因为与随机共振 (stochastic resonance, SR) 有关而引起研究者的关注。随机共振指非线性系统的非线性、外界周期刺激和噪声的最佳匹配，反映了噪声可以起正面和不可忽视的作用，可以帮助检测弱信号^[3-6]。大量研究表明随机共振可以引起整数倍放电节律，其突出的特征如下：ISI 为一基本 ISI 的整数倍；ISI 越大，出现的频度越低；该频度随 ISI 的增加约呈现指数递减^[3-6]。随机自共振 (autonomous SR, ASR) 是指没有外界周期刺激的随机共振^[7-11]，也能引起具有

上述特征的整数倍节律^[7,8,10,11]。而 Wang^[12]在确定性丘脑的模型中发现确定性整数倍峰放电节律，其 ISI 统计直方图不是指数衰减^[13]。

近来，在没有外界信号刺激的实验中，统计性质类似随机性整数倍峰放电节律的放电模式被发现^[7,8,13,14]，部分研究者认为该放电节律是经随机自共振效应产生的^[7-9]，但也有部分研究者认为该放电节律是类似 Wang 模型的确定性机制产生的^[13,14]。那么，如何认识该实验中的整数倍峰放电节律呢？在众多的关于随机性整数倍峰放电节律的研究中，统计特征和随机共振的物理效应（噪声能起到正面作用）得到了重视^[7-9]，而整数倍峰放电节律随神经系统参数的变化规律却并不明确。而该动态变化规律却是区分确定性与随机性整数倍节律的良好办法。

因此，本文将在对 3 种整数倍峰放电节律的统计性质进行比较的基础上，着重对 3 种整数倍峰放电节律相对同一参数 (细胞外 Ca^{2+} 浓度， $[\text{Ca}^{2+}]_o$) 的变化规律进行研究，探讨三者之间的区别与联

收稿日期：2002-07-05

基金项目：国家自然科学基金(30270432)和总装备部实验技术重点项目(01100301 和 01103302)

通讯作者：古华光，助理研究员，硕士，电话:(010)66365626(O)，
E-mail:guhuaguang@263.net

系。这对于了解确定性和随机性整数倍峰放电节律的变化规律和动力学性质，区分确定性和随机性整数倍峰放电节律，揭示实验中整数倍峰放电节律的起因，都有十分重要的意义。

2 实验和理论模型

2.1 实验模型

选用成年雄性大鼠依文献^[1,2,7-11]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8~12 d，用34℃克氏液灌流起步点，在起步点中枢侧约20 mm处另行暴露坐骨神经，离断神经细束与中枢的联系，使其仅与损伤区相连。置神经细束于白金(铂)引导电极上，记录神经细束的自发放电。电信号经Maclab系统放大记录并采样(采样频率10 kHz)，然后计算ISI序列。实验中逐步改变[Ca²⁺]，每次改变[Ca²⁺]后，等待ISI达到稳态，记录自发放电。

2.2 随机Chay模型

在我们以前的研究中，发现随机Chay模型^[8]能较好地模拟实验中的加周期分岔、混沌节律和整数倍峰放电节律^[1,2,7-11]。随机Chay模型如下：

$$\frac{dV}{dt} = g_m m_\infty^3 h_\infty (\nu_i - V) + g_k (\nu_k - V) n^4 + g_{k_e} \frac{C}{1+C} (\nu_k - V) + g_l (\nu_l - V) + \xi(t) \quad (1)$$

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

$$\frac{dC}{dt} = \frac{(m_\infty^3 h_\infty (\nu_c - V) - k_c C)}{\tau_c} \quad (3)$$

方程式(1)、(2)和(3)分别表示细胞膜电位、K⁺通道门打开概率和膜内[Ca²⁺]i的变化规律。式(1)右边4项分别为Na⁺-Ca²⁺通道、K⁺通道、电导依赖于细胞内Ca²⁺的浓度([Ca²⁺]i)的K⁺通道电流和跨膜漏电流，g_l、g_k、g_{k_e}、g_i分别代表各通道的最大电导，ν_l、ν_k和ν_i分别表示Na⁺-Ca²⁺通道、K⁺通道、漏电流的平衡电位，m_∞和h_∞为Na⁺-Ca²⁺通道中两种门打开的概率。式(2)中，τ_n是K⁺通道弛豫时间，n_∞是K⁺通道门打开概率的稳定值。式(3)右边两项分别表示进、出膜的Ca²⁺流，ν_c是Ca²⁺平衡电位。m_∞、h_∞、n_∞、τ_n和τ_c的表达和各参数见文献^[7,8,15]。电压的单位是mV，时间的单位是s。

ξ(t)为高斯白噪声，它具有以下性质，统计平均值为零，<ξ(t)>=0；不同时刻的ξ(t)互不相关，<ξ(t), ξ(t')>=2Dδ(t-t')，其中D为噪声强度，代表噪声的涨落程度，δ(•)为Diract-δ函数。

2.3 确定性Wang模型

Wang模型^[12]考虑了6种离子通道和膜注入电流(I_{app})，其中6种离子通道电流为快K⁺电流(I_k)，快Na⁺电流(I_{Na})，T型Ca²⁺电流(I_T)，超级化激活电流(I_h)，持续Na⁺电流(I_{Na(p)})和漏电流(I_L)，膜电位变化如下：

$$\frac{dV}{dt} = -I_T - I_h - I_{Na} - I_{Na(p)} - I_k - I_L + I_{app} \quad (4)$$

其中，V是膜电位，6种电流成分的表达式如下：I_T=g_Ts_∞³h(V-ν_{Ca})，I_h=g_hH²(V-ν_h)，I_{Na}=g_{Na}m_∞³(0.85-n)(V-ν_{Na})，I_{Na(p)}=g_{Na(p)}m_∞³(V-ν_{Na})，I_k=g_kn⁴(V-ν_k)，I_L=g_L(V-ν_L)；式中，h、H和n是变量，满足如下式子：

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\varphi_x(x_\infty - x)}{\tau_x} (x=h, H, n) \quad (5)$$

式中各参数、表达式和意义见文献^[12]。本文中的参数如下：g_T=1 ms/cm²，I_{app}=-0.5。

2.4 控制参数和数值积分

在理论模型中，ν_c(Chay模型)和ν_{Ca}(Wang模型)是Ca²⁺的平衡电位，对应实验中的细胞内外[Ca²⁺]的变化。为了实现理论模型与实验的一致对应，研究模型时，以ν_c和ν_{Ca}作为调节参数。对随机Chay模型，采用Mannella数值积分法^[16]，积分步长为1.0×10⁻⁴ s；对Wang模型，采用变步长4阶龙格-库塔数值积分法。求出膜电位V，计算ISI。

3 实验中整数倍峰放电节律的统计性质和变化规律

3.1 整数倍峰放电节律位于周期1节律和静息之间

在低[Ca²⁺]培养液中，实验性神经起步点放电节律为周期1节律。随着[Ca²⁺]的增加，周期1节律转变成整数倍峰放电节律，周期1放电和休止期(quiescence)交替出现，如图1A所示。若继续增加[Ca²⁺]，整数倍峰放电节律可以转化为静息。实验中整数倍峰放电节律位于周期1节律和静息之间。

3.2 整数倍峰节律的统计特征

其ISIs(n)-ISI(n+1)回归映象呈晶格分布。ISI(n)和ISI(n+1)较小时点的密度较高，ISIs(n)和ISI(n+1)都大时点的密度较低，如图1B所示。ISI

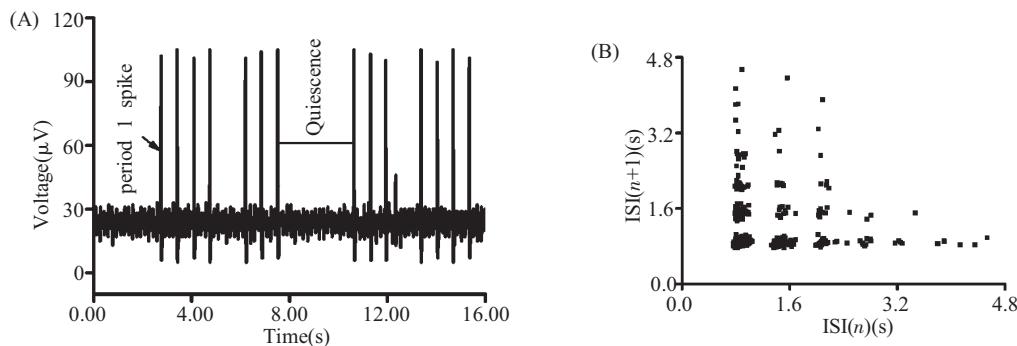


Fig.1 Integer multiple spiking from the experiment when $[Ca^{2+}]_o$ was 5 mmol. (A) The spike trains; (B) The ISI(n)-ISI($n+1$) return map

统计直方图呈现出整数倍多峰(multi-peaks)现象； ISI 都为基本 ISI 的整数倍； ISI 的出现频数随 ISI 数值的增加约呈现指数递减^[7,8]。

3.3 基本 ISI 与临近周期 1 节律 ISI 在数量上相当

周期 1 节律的 ISI 为 (0.673 ± 0.033) s；整数倍峰放电节律的基本 ISI 为 (0.704 ± 0.047) s，两者基本相当但后者略大。

3.4 ISI 统计直方图随 $[Ca^{2+}]_o$ 的变化

随 $[Ca^{2+}]_o$ 的增加，整数倍峰放电节律 ISI 统计直方图上的峰(peak)的个数越来越多，如图 2 所示，表明更长的 ISI 出现。可以看出，直方图上峰的个数能够直观地区分整数倍峰放电节律。因此，我们定义整数倍峰放电节律的阶数来反映该放电节律。若统计直方图上有 n 个峰，则该峰放电节律为

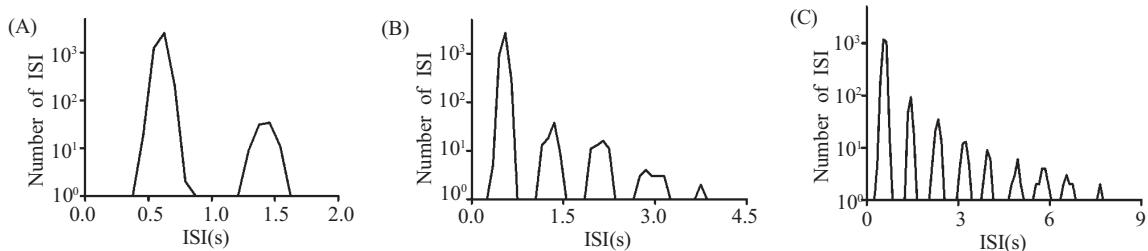


Fig.2 Changes of ISI histogram of the integer multiple spiking from experiment with respect to $[Ca^{2+}]_o$. (A) $[Ca^{2+}]_o$, 1.2 mmol; (B) $[Ca^{2+}]_o$, 5 mmol; (C) $[Ca^{2+}]_o$, 10 mmol

n 阶。该阶数能反应整数倍峰放电节律所处的参数区间，阶数越大， $[Ca^{2+}]_o$ 越高，该放电节律越靠近静息而远离周期 1 节律。本文的 3 个峰放电节律分别为 2、5 和 9 阶整数倍峰放电节律。

3.5 整数倍峰放电节律的变化

随 $[Ca^{2+}]_o$ 的增加，也就是阶数的增加，整数倍峰放电节律还有以下 2 个变化：(1) 基本 ISI 的个数降低，长 ISI 的个数增加。随 $[Ca^{2+}]_o$ 的增加，在共 4095 个 ISI 中，基本 ISI 个数分别为 4007、3904 和 3442，其百分比分别为 98.75%、95.54% 和 93.95%，呈现降低趋势；长的 ISI 的个数分别为 88、101 和 653，其百分比分别为 2.15%、4.46% 和 6.05%，呈现出增加趋势。(2) 基本 ISI 的时间百分比(基本 ISI 的数值总和占所有 ISI 数值总和的百分比)分别为 95.02%、81.46% 和 67.12%，

呈降低趋势；长 ISI 的时间百分比(长 ISI 的数值总和占所有 ISI 数值总和的百分比)为 4.98%、18.54% 和 32.88%，呈现出增加趋势。

4 随机 Chay 模型的整数倍峰放电节律的统计性质和变化规律

4.1 整数倍峰放电节律位于周期 1 节律和静息之间

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，选取噪声强度 $D=0.005$ 的结果模拟实验现象(若 D 取值界于 10^{-5} 和 0.4 之间，结果类似)。例如，当 $\nu_c=475$ 时，放电为周期 1 节律； ν_c 在 478 和 486 之间时放电为整数倍峰放电节律；若 $\nu_c>490$ ，神经元处于静息状态，无放电。

4.2 整数倍峰节律的统计特征

其回归映射和统计直方图的统计特征与实验中的整数倍峰放电节律类似^[7,8]。

4.3 基本 ISI 与临近周期 1 节律 ISI 在数量上相当

靠近整数倍峰放电节律的周期 1 节律的 ISI 为 0.205 s; 整数倍峰放电节律的基本 ISI 为 0.216 s ($\nu_c=483$), 两者基本相当但后者略大, 类似于实验现象。

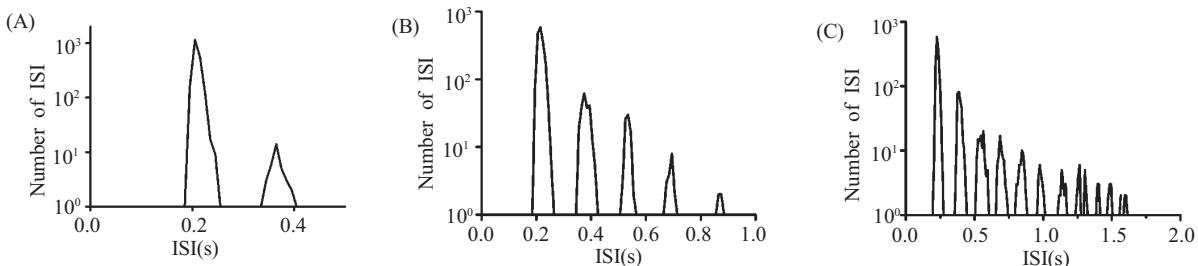


Fig.3 Changes of ISI histogram of the integer multiple spiking from stochastic Chay model with respect to ν_c .

(A) $\nu_c=478$; (B) $\nu_c=482$; (C) $\nu_c=486$

1718 和 1357, 百分比为 97.85%、95.34% 和 84.05%, 呈现降低趋势; 长 ISI 的个数分别为 66、330 和 691, 百分比为 2.15%、4.66% 和 15.95%, 呈现出增加趋势。随着 ν_c 增加, 基本 ISI 的时间百分比(基本 ISI 的和与所有 ISI 的和的百分比)为 96.77%、83.89% 和 66.06%, 呈现出降低的趋势; 长 ISI 的时间百分比为 3.33%、16.11% 和 33.94%, 呈现出增加趋势。该变化规律与实验中的整数倍峰放电节律类似。

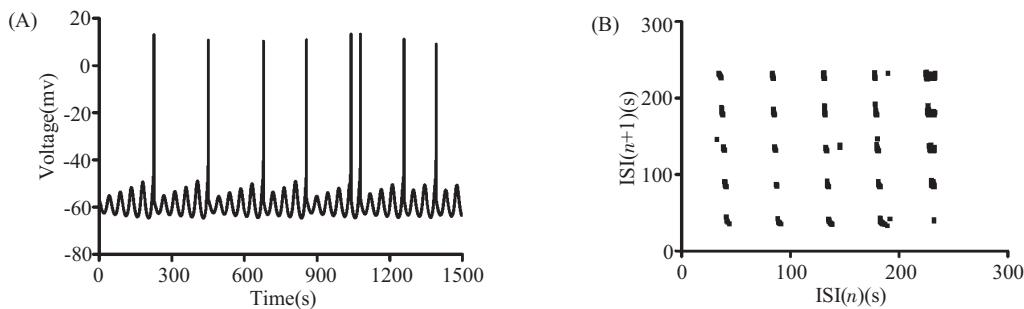


Fig.4 The integer multiple spiking from deterministic Wang model when $\nu_{ca}=230$. (A) Spike trains; (B) The $ISI(n)$ - $ISI(n+1)$ return map

定性的。确定性整数倍峰放电节律也位于周期 1 和静息之间, 与实验现象类似。

5.2 整数倍峰放电节律的统计特征

该整数倍峰放电节律的 $ISI(n)$ - $ISI(n+1)$ 回归映射如图 4B 所示, 虽然也是晶格分布, 但是, 形状、

4.4 ISI 统计直方图的变化

对应 $\nu_c=478$ 、482 和 486 的整数倍峰放电节律统计直方图如图 3 所示。随着 ν_c 的增加, 统计直方图上峰 (peak) 的个数增加, 也就是阶数增加, 与实验结果良好对应。

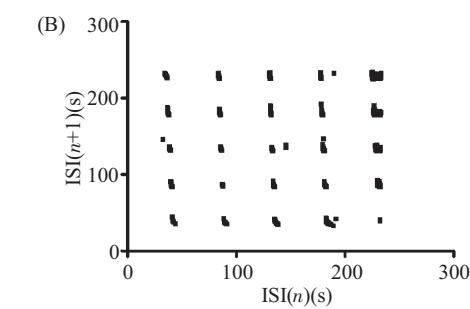
4.5 整数倍峰放电节律的变化

在对应 $\nu_c=478$ 、482 和 486 的整数倍峰放电节律的共 2048 个 ISI 中, 基本 ISI 个数分别为 1982、

5 确定性 Wang 模型的整数倍峰放电节律的统计性质和变化规律

5.1 整数倍峰放电节律位于周期 1 节律和静息之间

在确定性 Wang 模型中, $\nu_{ca}=212$, 放电为周期 1 节律, ISI 为 188.3 s. ν_{ca} 大于 280 时, 神经起步点不放电, 处于静息状态。 ν_{ca} 处于 212 和 280 之间时, 有整数倍峰放电节律产生, 如图 4A 所示。由于 Wang 模型是确定性的, 该整数倍节律也是确



点的密度分布与实验和随机性模型产生的整数倍峰放电节律的明显不同。ISIs(n) 和 ISI($n+1$) 较小时点的密度较低, 而 ISIs(n) 和 ISI($n+1$) 较大时点的密度较高。其 ISI 统计直方图与实验整数倍和随机整数倍节律的明显不同, 不是指数衰减分布, 如图 5 所

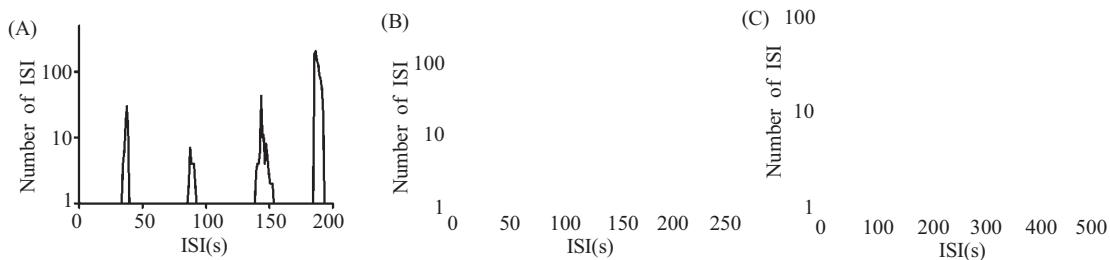


Fig.5 Changes of ISI histogram of the integer multiple spiking from the Wang model with respect to ν_{Ca} .
 (A) $\nu_{\text{Ca}}=213.3$; (B) $\nu_{\text{Ca}}=230$; (C) $\nu_{\text{Ca}}=250.2$

示。

5.3 基本 ISI 与临近的周期 1 节律的 ISI 有较大差异

$\nu_{\text{Ca}}=212$, 放电为周期 1 节律, ISI 为 188.3 s, 其与整数倍峰放电节律基本 ISI 的 4 倍(187.9 s)在数量上相当, 而不是与基本 ISI(46.7 s)在数量上相当。与实验和随机整数倍节律明显不同。

5.4 ISI 的统计直方图的变化

随着 $\nu_{\text{Ca}}(\nu_{\text{Ca}}=213.3、230、250.2)$ 的增加, 该确定性整数倍峰放电节律 ISI 统计直方图上峰的个数增加, 如图 5 所示, 与实验和随机整数倍节律一致。但是, 确定性整数倍峰放电节律 ISI 统计直方图最高峰分别为第 4、5、6 峰, 而实验和随机整数倍节律 ISI 统计直方图最高峰总是第一个。其 ISI 统计直方图上峰的个数最少为 4, 而实验和随机整数倍节律 ISI 统计直方图峰的个数最少为 2。

5.5 整数倍峰放电节律的变化规律

随着 $\nu_{\text{Ca}}(\nu_{\text{Ca}}=213.3、230、250.2)$ 的增加, 基本 ISI 个数百分比分别为 5.73%、6.18% 和 7.62%, 呈增加趋势, 与实验和随机性整数倍峰放电节律的变化规律明显不同。

6 讨 论

通过实验和理论模型数值模拟, 揭示了实验、随机和确定性整数倍峰放电节律的统计性质和变化规律。实验中的整数倍峰放电节律的统计性质、变化规律和动力学机制与随机 Chay 模型产生的整数倍峰放电节律类似。虽然确定性整数倍节律在某些方面与实验和随机性整数倍节律类似, 但是, 它们之间的差异更多。此外, 以前的研究发现, 随机 Chay 模型还能模拟实验性神经起步点的众多节律模式和变化规律^[1,7]。这都提示 Chay 模型是全面反映神经起步点放电规律的模型, 实验中的整数倍峰放电节律应该是类似随机 Chay 模型产生的整数倍

峰放电节律, 而不是类似 Wang 模型产生的整数倍节律。随机 Chay 模型在该区域产生的整数倍峰放电节律是通过随机自共振效应产生的^[7,8], 因此, 实验中的整数倍峰放电节律的产生原因最大可能就是通过随机自共振效应产生的, 是确定性和随机性机制共同作用的结果。这与以前众多的实验和理论模型(FitzHugh-Nagumo, FHN; Hindmarsh-Rose, HR; Chay 模型)的研究结果相符, 神经放电节律统计直方图的多峰和指数衰减分布是神经放电在 Hopf 分岔点附近(阈值附近, 即从周期 1 放电到静息的区域)产生随机共振或随机自共振的标志^[5-8,10-11]。

以前关于整数倍节律的研究立足于研究随机整数倍放电节律随噪声强度的变化, 而我们则对随机整数倍峰放电节律随参数的变化规律进行了研究, 并进一步定义了可以反应整数倍峰放电节律的特征和参数区间的阶数, 从新的侧面进一步认识和刻划了随机自共振引起的整数倍峰放电节律。实际上, 在真正的神经系统中, 神经元的噪声水平一般情况下并无太大的变化, 而更容易变化的是系统自身的参数。因此, 研究随机性整数倍峰放电节律随神经元参数的变化规律有更为现实的意义, 可以动态地认识该节律。

周期 1 节律是连续的峰放电节律, 而静息时没有任何放电。在实验性神经起步点, 随着 $[\text{Ca}^{2+}]_o$ 的增加, 周期 1 节律经随机整数倍节律变为静息。而随机整数倍节律随着 $[\text{Ca}^{2+}]_o$ 的增加, 连续的峰放电减少(基本 ISI 的个数减少), 连续峰放电的持续时间减少(基本 ISI 的时间百分比减少); 休止期增加(长 ISI 的个数增加), 休止期的时间百分比增加(长 ISI 的时间百分比增加)。该变化揭示, 随机性整数倍峰放电节律是周期 1 节律逐步变为静息过程中的一种中间节律。

Wang 模型产生的整数倍节律的统计特征与实验性神经起步点产生的节律有较大差异, 是因为 Wang 模型中的离子通道动力学性质不同于 Chay

模型,不能较好地反映神经起步点离子通道动力学性质。Wang模型描述的离子通道的动力学特性和其产生的确定性整数倍节律的动力学特性有待进一步研究。此外,研究者发现外加周期信号刺激下^[17]或外加混沌信号刺激下^[18]的确定性模型或实验中,当外加信号的频率合适时,可以产生具有整数倍特征的节律,但统计直方图不具有指数衰减特性。后者大约为线性衰减,并且在其回归映射的图中,晶格状点的形状与随机性整数倍节律不同^[18]。这些放电节律与我们实验中的整数倍节律的动力学性质是完全不同的,它们的产生是由外界信号引起的。

参考文献:

- [1] Ren W, Hu SJ, Zhang BJ, Xu JX, Gong YF. Period-adding bifurcation with chaos in the interspike intervals generated by an experimental neural pacemaker. *Int J Bifurcation Chaos*, 1997,7:1867~1872
- [2] Ren W, Gu HG, Jian Z, Lu QS, Yang MH. Different classification of UPOs in the parametrically chaotic ISI series of the neuronal pacemaker. *NeuroReport*, 2001,12(10):2121~2124
- [3] Siegel RM. Nonlinear dynamical system theory and primary visual cortical processing. *Phys D*, 1990,42:385
- [4] Rose JE, Brugge JF, Arderson DD, Hind JE. Phase-locked response to low-frequency tones in single auditory nerve fibers of the squirrel monkey. *J Neurophysiol*, 1967,30:769
- [5] Longtin A, Bulsara A, Moss F. Time-interval sequences in bistable systems and the noise-induced transmission of information by sensory neurons. *Phys Rev Lett*, 1991,67 (5): 656~659
- [6] Wiesenfeld K, Moss F. Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS. *Nature*, 1995,373(5):33~36
- [7] Gu HG, Ren W, Lu QS, Wu SG, Yang MH, Chen WJ. Integer multiple spiking in the neuronal pacemaker without external stimulation. *Phys Lett A*, 2001,285:63~68
- [8] 古华光,任维,陆启韶,杨明浩. 实验性神经起步点自发放电的分叉和整数倍节律. 生物物理学报, 2001,17(4):637~644
- [9] 古华光,任维,杨明浩,陆启韶. 神经起步点产生的一种新型簇放电节律——阵发周期1节律. 生物物理学报, 2002,18(4): 440~447
- [10] 古华光,李莉,杨明浩,刘志强,任维. 实验性神经起步点产生的整数倍簇放电节律. 生物物理学报, 2003,19(1):68~72.
- [11] Gu HG, Yang MH, Li L, Liu ZQ, Ren W. Experimental observation of stochastic bursting caused by coherence resonance in the neuronal pacemaker. *NeuroReport*, 2002,13: 1657~1660
- [12] Wang XJ. Multiple dynamical modes of thalamic relay neurons: rhythmic bursting and intermittent phase-locking. *Neuroscience*, 1994,59(1):21~31
- [13] 龚璞林,徐健学,龙开平,胡三觉. 神经元的确定性与随机性整数倍放电. 生物物理学报, 1999,15(3):482~488
- [14] 龙开平,胡三觉,曹忠,段玉斌,徐晖. 损伤神经自发放电的整数倍节律及其动力学机制. 生物物理学报, 2000,16(2): 250~258
- [15] Braun HA, Wissing H, Schäfer K, Hirsch MC. Oscillation and noise determine signal transduction in shark multimodel sensory cells. *Nature*, 1994,367:270~273
- [16] Mannella R, Palleschi V. Fast and precise algorithm for compute simulation of stochastic differential equations. *Phys Rev A*, 1989,40:3381~3386
- [17] Kaplan DT, Clay JR, Manning T, Glass L, Guevara MR, Shier A. Subthreshold dynamic in periodically stimulated squid giant axons. *Phys Rev Lett*, 1996,76:4074~4077
- [18] Suzuki H, Aihara K, Murakami J. Analysis of neural spike trains with inter spike interval reconstruction. *Biol Cybern*, 2000,82:305~311

COMPARISON BETWEEN THE STOCHASTIC AND THE DETERMINISTIC PATTERNS OF INTEGER MULTIPLE SPIKING IN SPONTANEOUS NEURAL FIRING DISCHARGE

GU Hua-guang, REN Wei, YANG Ming-hao, LI Li, LIU Zhi-qiang

(Institute of Space Medico-Engineering, Beijing 100094, China)

Abstract: In order to further reveal and distinguish the dynamics and changing regularity of the stochastic integer multiple spiking and the deterministic integer multiple spiking, the integer multiple spiking from the experiment, the stochastic Chay model, and the deterministic Wang model and their changing regularity with respect to extra-cellular concentrations of Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_o$) or the reversal potential of Ca^{2+} in model were studied. The results showed that the statistical characteristics and changing regularity of the integer multiple spiking from the experiment were similar to those from the stochastic Chay model, but different obviously to those from the deterministic Wang model. It indicated that the integer multiple spiking from the experiment and that from the stochastic model were caused by the effect of stochastic resonance, and were determined by both of the deterministic and the stochastic mechanism, and could not emerge only from the deterministic model.

Key Words: Integer multiple rhythm; Autonomous stochastic resonance; Interspike interval; Nonlinear deterministic; Neural pacemaker; Spontaneous discharge