

神经系统信息处理和异常功能的复杂动力学¹⁾

古华光²⁾

(同济大学航空航天与力学学院, 上海 200092)

摘要 神经系统通过电活动实现信息处理及生物功能, 电活动的节律和时空行为是功能的动力学表征. 神经电生理实验结合理论模型, 借助于分岔揭示了外界激励、参数和噪声调控下的周期、混沌和随机等多样性的节律模式及其节律的复杂转迁规律, 揭示了感觉神经对信息(如血压压力信号和痛觉信息)的节律编码机制, 揭示了突触噪声扩大脑神经元的的信息传递能力并对能力强弱进行了分类, 结果可用于提高信息检测能力和指导镇痛; 借助于单神经元节律的动力学——如分岔和簇放电节律的快慢动力学——解释了网络功能异常的时空行为, 如药物调控脑皮层的螺旋波/癫痫和慢抑制耦合调控的运动网络的同步转迁/运动模式异常, 结果给出了调控系统功能的途径; 通过大数据分析获得自闭症患者的脑功能网络的时空行为特征——症状相关脑区的同步活动降低, 给出了用于诊断的潜在指标. 通过新实验发现、新建理论模型、新分析方法和新观点阐释, 揭示了神经系统的复杂动力学, 认识和解释了神经系统的信息处理机制和异常生物功能/疾病, 具有重要科学意义和潜在应用价值.

关键词 神经节律, 时空行为, 非线性动力学, 神经编码, 脑疾病

中图分类号: O322, Q424 文献标识码: A doi: 10.6052/0459-1879-16-315

COMPLEX DYNAMICS OF THE NERVOUS SYSTEM FOR INFORMATION PROCESSING AND ABNORMAL FUNCTIONS¹⁾

Gu Huaguang²⁾

(School of Aerospace Engineering and Applied Mechanics, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract The nervous systems achieve information processing and biological functions with dynamic electronic activities. The firing rhythms and spatiotemporal behaviour of nervous systems are the dynamical characteristics of the achievement of the functions. Combined electrophysiological experiments with theoretical models, diverse rhythm patterns such as periodic, chaotic, and stochastic firing patterns, and complex rhythm transition regularities modulated by the external signal, parameter, and noise were identified with help of the bifurcations. The rhythm information (blood pressure signal and pathological pain) coding mechanism for sensory nervous system and the effect and different classes of synaptic noise to enhance information transmission capability in single pyramidal neurons of the brain were identified. The results are helpful to enhance the ability to enhance information detection and provide guidance for analgesia. The drug-modulated spiral waves/epilepsy observed in the brain cortex and synchronization transitions of firing patterns/abnormal functions of motor network were interpreted with the dynamics of single neurons such as the bifurcations and the fast-slow dynamics of the bursting pattern, which provide the way to modulate the functions of the nervous system. The spatiotemporal be-

2016-11-07 收稿, 2017-01-03 录用, 2017-01-03 网络版发表.

1) 国家自然科学基金资助项目 (11572225, 11372224, 11072135, 10772101, 30300107).

2) 古华光, 教授, 主要研究方向: 神经动力学、非线性动力学. E-mail: guhuaguang@tongji.edu.cn

引用格式: 古华光. 神经系统信息处理和异常功能的复杂动力学. 力学学报, 2017, 49(2): 410-420

Gu Huaguang. Complex dynamics of the nervous system for information processing and abnormal functions. *Chinese Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, 2017, 49(2): 410-420

haviour of the functional network of brain of the patients with autism can be acquired with big-data analysis and it was that the synchronous degree between brain regions related to the symptoms of autism reduced, which may be used as the potential diagnostic criteria. The results of the present paper provide new experimental observations, new mathematical model, new analysis method, and new viewpoints, and present identification of the complex dynamics of nervous system and deep understanding for the information processing mechanism and abnormal biological functions/diseases, which are of important scientific values and potential applications.

Key words neural rhythm, spatiotemporal behaviour, nonlinear dynamics, neural coding, brain disease

引言

随着科学技术的发展,力学的动力学与控制学科已经从研究机械系统扩展到神经系统,形成了新的分支方向——神经动力学。在当前,欧盟、美国和中国已经或即将启动重大研究计划——脑计划。神经/脑科学已经成为生物、医学、信息、数理和工程等多学科交叉的综合性学科,是国际前沿领域,也符合我国的重大战略需求。神经系统在空间结构上是跨分子、神经元、神经元网络、脑区和脑等多个层次的网络。神经元(包括胞体、轴突和树突)是神经系统的基本结构和功能单元,脑是神经系统的核心部件。神经系统分为外周(感觉、运动)和中枢系统,通过电活动实现功能,例如感知外界信息的编码、运动调节和信息处理加工功能以及学习、记忆、认知、语言和思维等高级功能。神经功能的异常,如神经痛等感觉异常、帕金森等运动异常、精神疾病和脑损伤,会降低生活质量甚至导致脑死亡。神经科学研究主要立足于神经系统的结构与功能关系,而神经动力学从一个新角度认识神经系统,揭示神经系统结构如何通过动力学行为实现功能。

神经电活动表现为振荡脉冲,称为动作电位。1952年建立的 Hodgkin-Huxley (HH) 方程在 1963 年获诺贝尔奖,揭示了轴突的动作电位与快 Na^+ 和慢 K^+ 的动力学关系,是神经动力学理论研究的基础模型。神经电活动过程也是功能实现的过程,是非线性动力学过程,还要接受体内外的多种因素的调控。神经放电节律就是动作电位的峰峰间期 (interspike interval, ISI) 的排列模式,是一个区别于只衡量放电多少的频率的重要动力学指标^[1],可以用于揭示系统内在、外在的动力学机制和生物学意义。神经动力学起始于 1980 年代初,Aihara 等^[2]识别了外界激励下的 HH 方程和轴突产生的非线性现象如混沌节律和倍周期分岔。加拿大科学院院士 Glass 等^[1]推出的专著 *From Clock to Chaos: The Rhythms of Life*,

是生命科学和动力学相结合的开创性工作。1990 年代,自治数学模型能够仿真神经元放电节律的分岔与混沌^[3-4],但缺乏实验的充分支持。在神经元网络和脑层次会表现出与电活动相关的时空行为如同步或波等^[5-8],是生物功能的动力学表征。光学成像^[9]和脑功能磁共振可以记录神经系统的时空行为,结合网络理论和大数据分析,为揭示时空行为的生物功能和产生机制——利用神经元节律认识网络时空行为——提供了支持。

利用非线性动力学和网络理论,结合实验,揭示不同调控方式下的放电节律和时空行为的动力学,识别节律的信息处理功能和时空行为的生物功能,为揭示神经系统工作原理、疾病诊断和治疗等提供理论支持并展开应用,并力争建立神经系统的动力学模型,是神经动力学的主要研究内容。

本研究通过实验结合动力学建模、分析、分类和计算,对于节律和时空行为的动力学和功能进行了研究,包括:(1)借助于分岔揭示了外界激励、参数和噪声等调控下的节律模式及其变迁规律,揭示了减压神经对血压信号的节律编码机制,痛觉的节律编码机制和突触噪声扩大脑神经元信噪比的不同类型;(2)依据神经元动力学揭示网络生物功能异常的时空行为,如螺旋波/癫痫和同步变迁/运动异常,以及利用时空行为揭示了精神疾病的脑功能特征。此外,还发现了神经系统的一些基础的动力学问题。

1 神经放电节律的复杂动力学及其信息处理功能

神经系统通过感觉系统接受外界信息,沿神经纤维传入中枢神经系统如脑,进行信息加工和整合。信息的感受、传导和加工是信息处理的三个环节,发生在不同的部分,感受器、神经纤维和脑。三个环节和三个部位的动力学和调控不同,功能也不同,比如:血压压力感受器的放电对血压信号的编码,

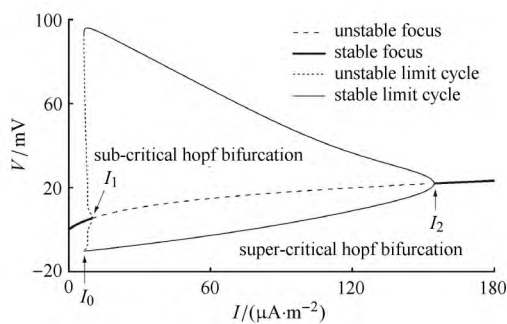
传导异常如损伤引起的神经放电而引起痛觉, 突触噪声诱发脑神经元随机节律和扩大信息传递能力. 该三个环节的节律分别接受外界激励、参数和噪声的调控.

1.1 感觉神经对外界信号的节律编码机制

感觉(视、听、痛、温度、触压觉等)系统如何进行信息编码是重要的神经科学问题, 涉及神经系统如何感知外界环境或生物体自身的信息. 目前的感觉神经信息编码观点是由实验归纳获得的频率编码机制: 激励/信息强度越强, 放电频率越高. 但是, *Nature* 报道温度感受器在高温下的放电频率会降低^[10], 对频率编码提出了挑战. 温度变化类似参数变化, 在一段时间内相对稳定; 还有很多外界信息类似时变激励, 如血压信号. 血压压力感受器是理想的揭示感觉神经对外界时变信息编码机制的模型.

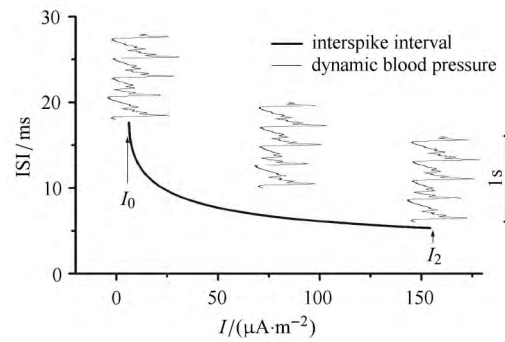
本研究选取血压压力感受器和 HH 模型. 在体血压信号是振荡的, 舒张压、收缩压分别是压力谷值、峰值, 信号周期对应心动周期. 压力会引起感受器的去极化电流的变化进而引起减压神经放电节律的变化. 揭示减压神经放电和血压信号之间的关系就揭示了神经编码机制. 实验对象是家兔减压神经, 减压神经是轴突, 可以用 HH 方程描述.

借助于分岔揭示了波动血压信号激励下的放电节律和节律编码^[11-12]. HH 模型随着去极化电流 (I) 的变化表现出极化静息 \leftrightarrow 极限环的鞍结分岔 (I_0) 和亚临界 Hopf 分岔 (I_1) \leftrightarrow 周期 1 放电节律 \leftrightarrow 超临界 Hopf 分岔 (I_2) \leftrightarrow 去极化静息的转迁, 周期 1 节律的 ISI 随着 I 增大是降低的, 见图 1. 血压信号作用到 HH 方程时, 不同平均压水平的信号与 HH 方程的分岔结构之间会表现出 3 类位置关系, 如图 1(b) 所示. 对应 3 类放电节律, 实验结果分别如图 2(a) ~ 图 2(c) 所示: 平均压较低使得血压信号跨越亚临界 Hopf 分



(a) 随去极化电流 I 的分岔

(a) Bifurcations with respect to depolarization current I



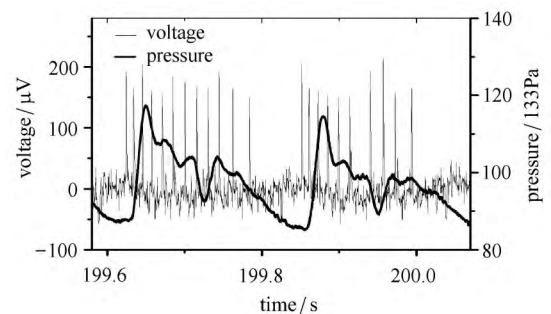
(b) 不同压力水平的血压信号与 ISI 分岔结构的 3 种位置关系

(b) The relationships between the bifurcations of ISI and blood pressure signal with different mean levels

图 1 HH 模型

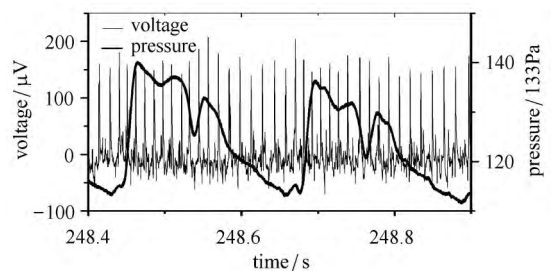
Fig. 1 HH model

岔时, 收缩压对应放电、舒张压对应休止期; 平均压适中使得血压信号位于两个 Hopf 分岔之间时, 血压信号在整个周期内放电; 平均压较高使得血压信号跨越超临界 Hopf 分岔时, 收缩压对应休止期、舒张压对应放电. 减压神经放电节律与平均压力水平是对应的, 这就确认了血压信号的节律编码机制.



(a) 低

(a) Low

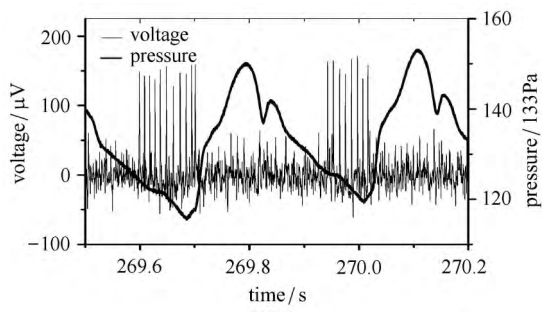


(b) 中

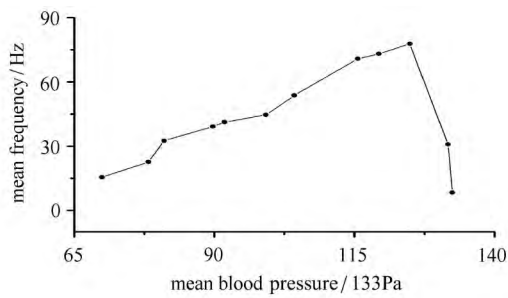
(b) Middle

图 2 家兔减压神经在不同平均压力水平下的放电

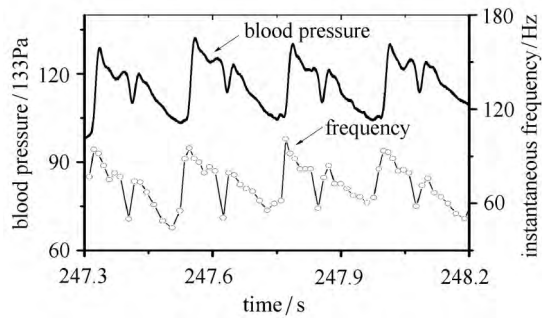
Fig. 2 Firing patterns at different mean levels of pressure blood of rabbit baroreceptor



(c) 高
(c) High



(d) 频率的变化
(d) Changes of firing frequency



(e) 连续放电节律的瞬时放电频率与血压信号的关系
(e) The relationship between blood pressure and instantaneous firing frequency for continuous firing pattern

图 2 家兔减压神经在不同平均压力水平下的放电 (续)

Fig. 2 Firing patterns at different mean levels of pressure blood of rabbit baroreceptor (continued)

修正了频率编码并揭示了时间编码. 平均压力水平较低和适中时, 对应前两个位置关系, 放电频率随平均血压压力水平的增加而增加; 而当压力水平较高对应第 3 类位置关系时, 随压力水平的增加, 收缩压对应的休止期增长而舒张压对应的放电期缩短, 放电频率变低 [12], 如图 2(d) 所示, 这就修正了频率编码. 对应第 2 类位置关系的连续放电的瞬时频率和血压信号的时变高度相关, 如图 2(e) 所示,

揭示了放电节律对血压信号的时间编码机制, 给出了神经系统检测血压信号的一种途径.

实验和 HH 模型的结果说明, 只要现实神经系统存在靠近去极化静息的 Hopf 分岔和外界振荡信息, 放电频率就会降低, 这给出了频率编码的适应范围. 本研究基于分岔概念回答了感觉神经编码外界信息这一基本问题, 并能用于血压信号的检测.

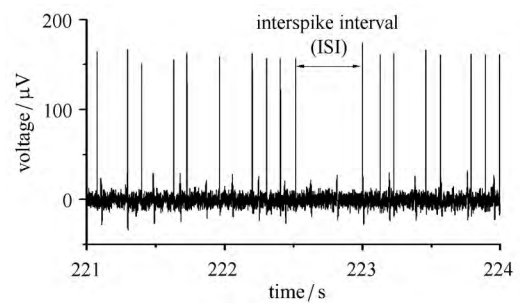
1.2 参数调控节律的复杂动力学及其感觉编码机制

损伤的神经会配置更慢的 Ca^{2+} 通道, 其 Na^+ 和 K^+ 通道也会有变化, 会产生自发、非均匀的放电节律. 这些放电会诱发痛觉. 压迫损伤神经是使用最为广泛的痛觉模型 [13], 类似大家熟知的腰椎间盘突出压迫神经. 在痛觉实验模型进行实验时, 是在切断外界的信息输入的条件下进行, 所记录的放电都是模型本身的自发放电, 对应于传导功能异常状态和痛觉信息. 本研究通过实验并新建数学模型, 全面、深入揭示痛觉实验模型的放电节律及其节律随参数的复杂变迁规律和痛觉信息的编码机制.

区别了多类簇放电节律 (bursting) 和峰放电节律 (spiking) 模式. 簇放电表现为放电和休止期的交替, 见图 3(a) ~ 图 3(c), 峰放电没有休止期, 见图 3(d).

识别了不同的周期节律. 利用非线性时间序列 (如回归映射、非线性预测、周期轨道检测、李雅普诺夫指数和替代数据), 区别了随机和混沌节律.

识别了随机节律. 结合随机数学模型, 确认位于静息和周期 1 节律之间 on-off 节律和整数倍节律分别是噪声在亚临界和超临界 Hopf 分岔附近诱发的随机节律 [11,14-16]. 整数倍放电节律如图 3(a) 所示.



(a) 整数倍簇

(a) The integer multiple bursting pattern

图 3 痛觉实验模型的放电节律模式

Fig. 3 Firing rhythm patterns of the experimental model for pain

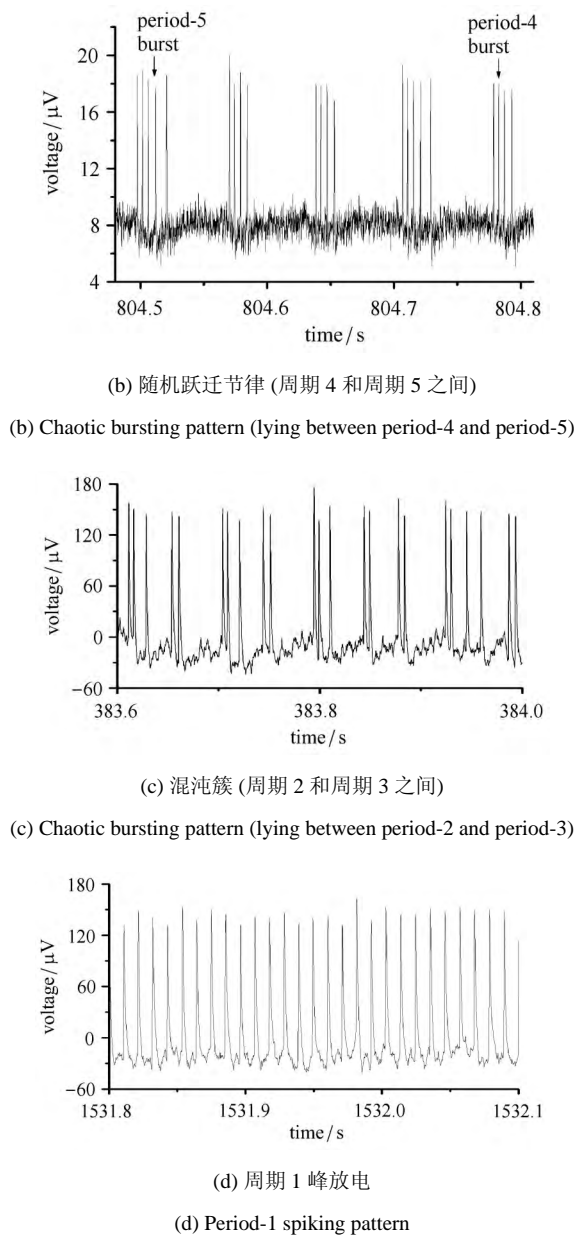


图 3 痛觉实验模型的放电节律模式 (续)

Fig. 3 Firing rhythm patterns of the experimental model for pain (continued)

给出了混沌节律的全面和可信的实验证据. 发现了与倍周期分岔、阵发和激变 (crisis) 的相关混沌节律 [17-21] 和倍周期分岔及阵发等通向混沌的道路, 区别于以前的位于加周期分岔中的混沌节律 [22].

识别了生理参数调控的放电节律的转迁规律. 到目前为止进行的放电节律转迁的生物学实验, 是通过缓慢改变生理参数实现的, 所以本文中的分岔序列图的横坐标采用时间, 时间的增加对应生理参数的变化 [19,23-26]. 在实验中改变 Ca^{2+} 、 K^+ 浓度或电导等生理参数, 发现了多类从周期 1 簇到周期 1 峰放

电的节律转迁规律. Ca^{2+} 浓度降低引起的代表性的复杂转迁规律如图 4(a) 所示: 起始于倍周期分岔到混沌, 包括簇放电转迁、簇到峰放电的转迁和峰放电转迁 3 个过程 [19,23-24]. 簇到峰放电的转迁表现为 “shrinkage” 现象, 即最大 ISI 的急剧降低 (图 4(a)), 这是因为对应簇放电休止期的长 ISI 的消失.

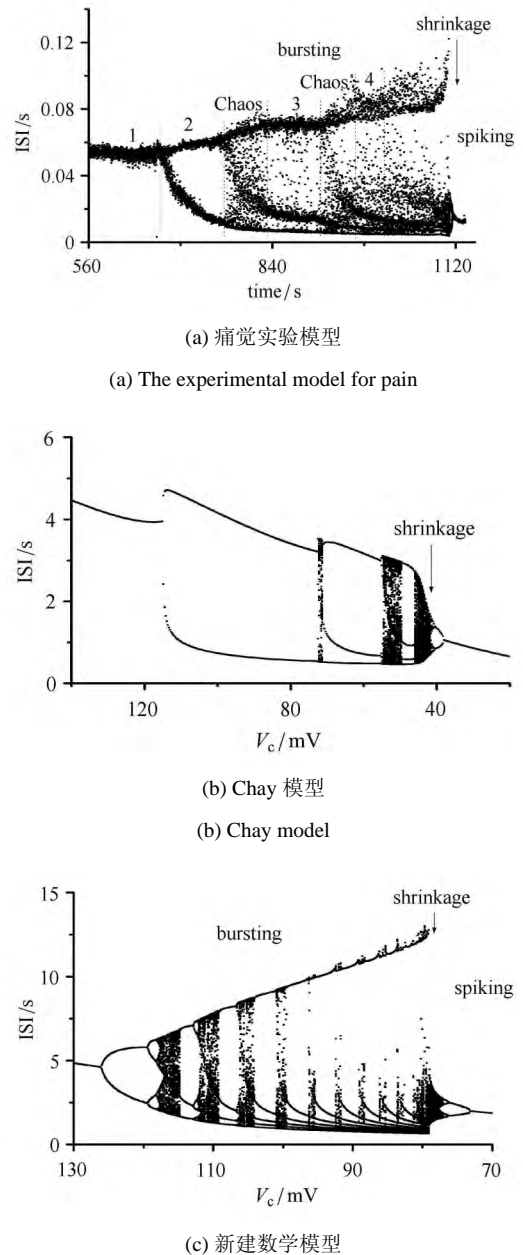


图 4 放电节律的转迁规律

Fig. 4 Changing regularities of the firing rhythm patterns

建立了痛觉实验模型放电的动力学模型. 已有的三时间尺度模型如 Chay 和 Hindmarsh-Rose 理论模型模拟实验的复杂分岔序列时有不足: 结构相对

简单, 簇放电的最大 ISI 随 Ca^{2+} 浓度 (数学模型中的参数 v_c) 降低而降低, 簇到峰放电的转迁过程中 ISI 变化相对缓慢 [24]. 分析发现 Chay 模型的不足是因为缺失了一个重要生物学因素: 细胞内线粒体的钙库的 Ca^{2+} 浓度 ($[Ca^{2+}]_{lum}$) 对细胞内 Ca^{2+} 浓度 ($[Ca^{2+}]_{in}$) 的负反馈调控. 将 $[Ca^{2+}]_{lum}$ 引入 Chay 模型, 新建四维常微分方程模型, 因 $[Ca^{2+}]_{lum}$ 比 $[Ca^{2+}]_{in}$ 具有更长的时间尺度, 新模型也是四时间尺度模型. 进一步分析了该负反馈通过调节 Ca^{2+} 浓度的变化率进而改善仿真结果的原因 [24]. 新建四维模型如下

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= g_m m_{\infty}^3 h_{\infty} (v_i - V) + g_{kv} (v_k - V) n^4 + \\ &\quad g_{kc} \frac{C_{in}}{1 + C_{in}} (v_k - V) + g_l (v_l - V) \\ \frac{dn}{dt} &= \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n} \\ \frac{dC_{in}}{dt} &= \frac{m_{\infty}^3 h_{\infty} (v_c - V) - k_c C_{in}}{\tau_c} - \\ &\quad \left[k_{erp} C_{in} - \frac{k_{rel} C_{in}}{k_{erc} + C_{in}} (C_{lum} - C_{in}) \right] \\ \frac{dC_{lum}}{dt} &= k_{erp} C_{in} - \frac{k_{rel} C_{in}}{k_{erc} + C_{in}} (C_{lum} - C_{in}) \end{aligned}$$

揭示了痛觉信息的节律编码. 痛觉实验模型在低 Ca^{2+} 浓度也会表现出周期 1 峰放电节律 \leftrightarrow 整数倍峰放电节律 (超临界 Hopf 分岔) \leftrightarrow 去极化静息的转迁, 例如图 5 的右端. 整数倍峰放电节律也会引起放电频率 (圆圈) 的降低, 如图 5 所示, 也修正了痛觉对生理参数 Ca^{2+} 浓度变化的频率编码. 图 5 所示的节律模式转迁过程也提供了比频率更为丰富和细致的检测 Ca^{2+} 浓度和痛觉信息的新模式. 这就是痛觉信息的节律编码机制, 也提示了如何调节参数来实现镇痛. 该结果与温度感受器的结果 [10] 类似.

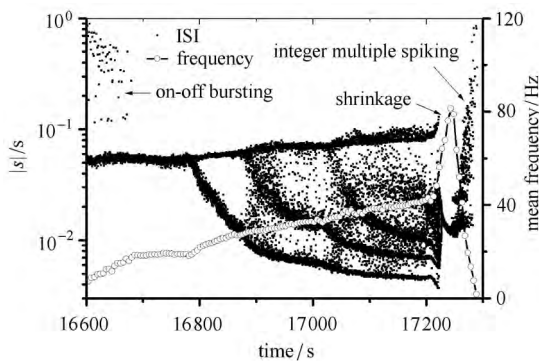
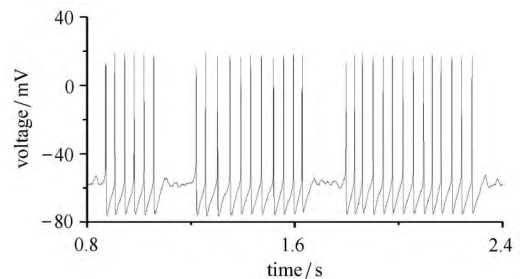


图 5 Ca^{2+} 浓度降低引起的痛觉实验模型放电 ISI 和平均频率的变化
Fig. 5 Changes of ISI and mean frequency of firings of the experimental model for pain with decreasing Ca^{2+} concentration

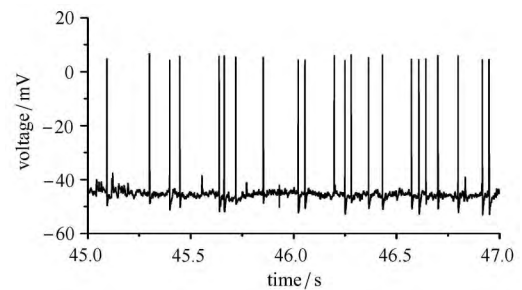
研究揭示了痛觉实验模型的复杂节律转迁规律和参数变化引起的感觉信息编码机制, 也为利用节律检测参数变化和调节参数实现镇痛提供了指导.

1.3 对突触噪声诱发脑神经元随机节律和扩大信息传递能力的分类

脑神经元工作在极化静息 \leftrightarrow 放电的分岔点附近, 而每个脑神经元会联系成千上万个突触, 接受大量的突触噪声. 在 1.2 节中, 痛觉实验模型的分子热涨落和离子通道噪声在极化静息附近会引起随机 on-off 节律, 见图 6. 已有研究提示噪声在分岔点附近会诱发随机节律以及随机或相干共振 [27], 扩大信噪比. 例如小龙虾的感觉系统利用噪声扩大水中的周期波动信号, 实验验证了随机共振 [28]. 因此, 揭示突触噪声扩大脑神经元的信噪比/信息传递能力和对能力强弱进行分类, 具有重要意义. 本研究将通过脑神经元的实验结合数学模型进行.



(a) On-off 放电
(a) On-off bursting



(b) 不变圆鞍结分岔的随机节律
(b) Firing pattern corresponding to saddle-node bifurcation on an invariant cycle

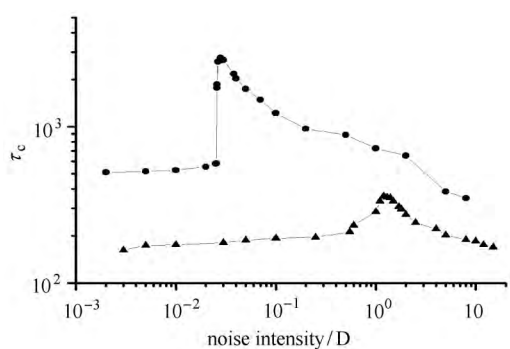
图 6 脑神经元的随机放电节律

Fig. 6 Stochastic firing patterns of the brain neurons

数学模型采用 Morris-Lecar (ML) 模型, 能仿真神经系统的 4 类分岔: 不变圆的鞍结、鞍结、超临界 Hopf 和亚临界 Hopf 分岔. 前两类分岔对应的放电没

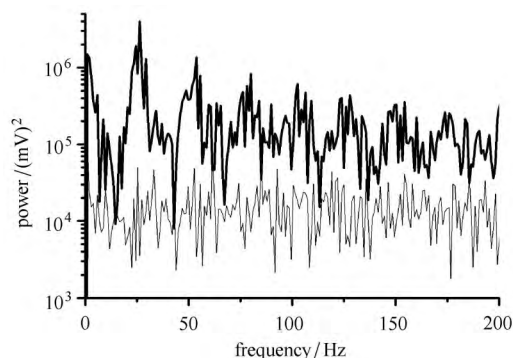
有固有频率, 被称为 I 型兴奋. 后两类被称为 II 型兴奋, 对应的放电有固有频率. 实验在鼠脑片海马 CA3 区锥体神经元进行, 通过膜片钳技术记录了放电节律.

随机 ML 模型 4 类随机节律表现出相干共振, II 型的共振比 I 型强. 依据分岔特征 (共存和放电的固有频率) 识别了在 4 类分岔点附近仿真的 4 类随机节律 [11,29-30]. 4 类随机节律的特征相关时间 (τ_c 或信噪比) 随噪声强度增大先延长后缩短, 呈现出相干共振, 说明噪声在一定强度范围内可以扩大信噪比/信息传递能力 [11,29-30]. 亚临界 Hopf 分岔和不变圆鞍结分岔附近的相干共振如图 7(a) 所示. II 型兴奋因有固有频率, 其随机放电的功率谱表现出更高和更尖的峰, 因而有更高的信噪比, 比 I 型兴奋的“相干共振”强, 具备更强的扩大信噪比的能力. 理论模型的特征相关时间的结果如图 7(a) 所示, 实验中的放电的功率谱的结果如图 7(b) 所示, 两者有一致性.



(a) 相干共振 (ML 模型)

(a) Coherence resonance (ML model)



(b) 功率谱 (实验)

(b) Power spectrum (experiment)

图 7 On-off 节律 (上) 和对应不变圆鞍结分岔的随机节律 (下) 的特征

Fig. 7 Characteristics of on-off firing (upper) and firing corresponding to saddle-node bifurcation on an invariant cycle (lower)

脑神经元实验验证了突触噪声扩大信噪比/信息传递能力, 全面验证了不同分岔类型的存在性 [11,29-30]. 通过非线性时序分析确认这些节律是随机节律, 与 ML 模型的 4 类随机节律相一致, 全面验证了 4 类分岔类型的存在性, 相比于没有噪声, 突触噪声可以扩大信噪比, 给出了突触噪声扩大信息传递能力的实验验证.

本研究实验结合数学模型揭示了突触噪声在脑神经元扩大信噪比、提高信息传递能力的不同类型和能力, 给出了调控脑神经元的信噪比的途径.

2 生物功能异常的 (脑) 网络的时空动力学

神经网络是通过神经元耦合形成的. 神经元动力学和耦合是影响神经网络时空行为的重要因素. 通过揭示神经元动力学和/或耦合电流可以揭示网络时空行为的动力学. 脑是神经系统的核心部件, 是包括上百个脑区、约 10^{12} 个神经元构成的巨大网络, 执行神经系统的核心功能. 构建神经元构成的脑网络模型是困难的. 可以通过大数据分析脑时空行为获得脑网络特征, 用于脑疾病的研究. 本节将利用神经元动力学认识耦合和药物调控的神经网络的时空行为, 利用时空行为揭示网络异常功能和脑疾病的特征.

2.1 利神经元的 I、II 型兴奋解释了药物调控的脑皮层螺旋波/癫痫

在药物卡巴胆碱和荷包牡丹碱作用下的鼠大脑新皮层, 有实验发现单个神经元电活动会从 II 型兴奋变化到 I 型兴奋 [31]; 另一些实验发现脑新皮层表现出时空行为——螺旋波, 对应疾病状态——癫痫 (俗称羊癫风) [9], 但缺乏合理的理论解释.

理论模型解释了螺旋波的产生. 利用 ML 模型搭建了 I、II 型兴奋神经元构成的网络. I 型神经元比例高到一定程度时, 网络会产生螺旋波 [32], 如图 8 所示; 当全部神经元变为 I 型时 [33-36], 噪声 (白、色) 和神经元参数差异等会诱发螺旋波. 理论模型结果与实验揭示的结果相一致.

本研究对药物诱发脑皮层螺旋波给出了合理的理论解释, 是由药物调控神经元动力学性质的变化引起的 [33-36], 这对于通过施加药物调控正常功能和癫痫的转迁有重要的参考价值. 该研究还有一个重要的意义, 建立了单神经元动力学与网络行为之间的联系.

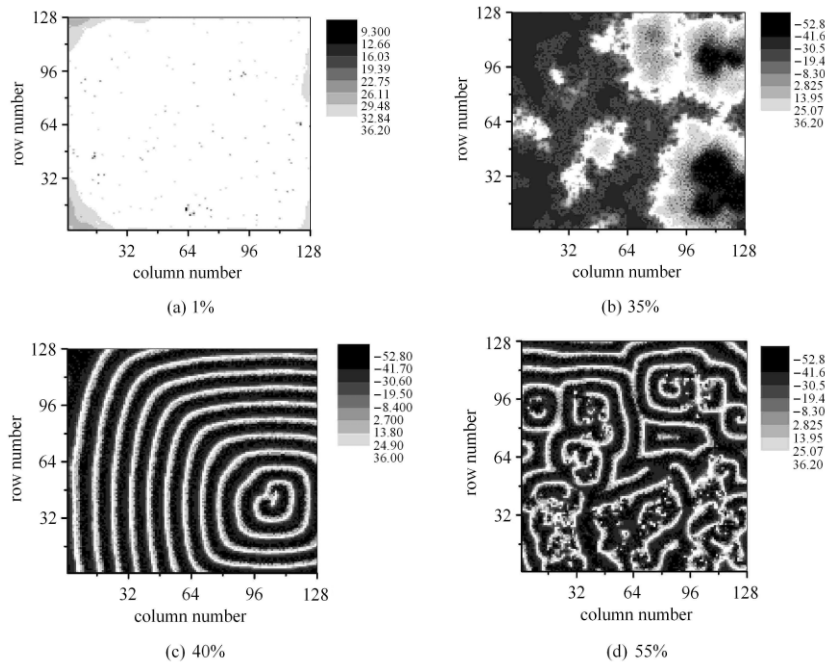


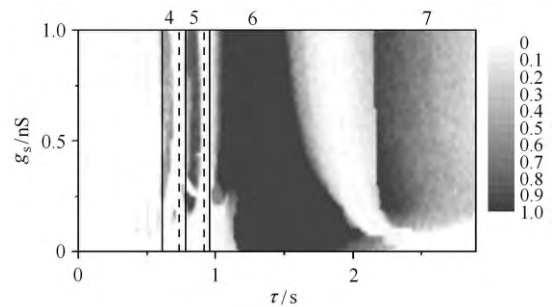
图 8 网络内 I 型兴奋神经元数量比例增加诱发螺旋波

Fig. 8 The spiral waves induced by increasing probability of neurons with type I excitability

2.2 利用神经元簇放电的快慢动力学揭示了运动网络的同步转迁/运动异常的动力学

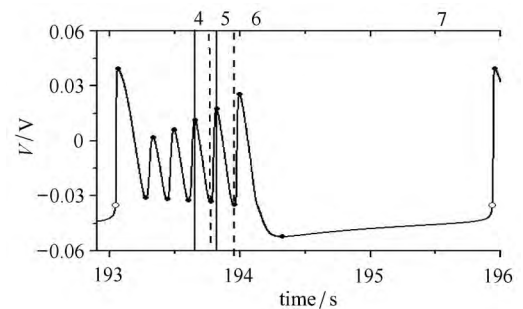
运动控制是神经网络的一个重要功能. 前人实验发现运动模式的同步转迁/功能异常: 在负责消化功能的龙虾幽门网络, 交互抑制耦合的两神经元 PD 和 LP 表现出反相同步活动, 当耦合时间常数变慢到一定程度时, 则表现出同相同步 [37], 对应消化/运动功能异常. 而单个神经元表现出簇放电节律模式. 该抑制耦合诱发的同步转迁, 也对应运动模式和功能的转迁, 对其理论解释尚不充分. 此外, 假若能实现多种同步模式也是运动模式的转迁, 对于运动控制有潜在应用价值.

理论模型仿真了抑制耦合网络的多种同相同步模式, 并给出了合理理论解释. 选取了合适的多时间尺度神经元簇放电 (以周期 6 簇为例) 模型, 构建了含有时滞的抑制性耦合网络. 结果发现, 在多个合适时滞下, 耦合电流的初始作用时刻在动作电位之后的时间窗或休止期时, 网络会产生同相同步, 这就表现出多重同步, 如图 9(a) 所示, 图上部的数字代表对应该时滞的同步行为的周期数. 时滞与同步行为和未耦合的周期 6 簇的相位对应如图 9(b) 所示. 同步的周期 4 簇放电如图 9(c) 所示. 通过快慢变量分离揭示了同相同步的原因 [38-39], 如图 9(d) 所示. 因为簇放电的休止期是快子系统的稳定结点, 具备



(a) 不同时滞下多重同步, 数字代表同步放电的周期数

(a) Multiple synchronous bursting patterns at different time delay, and the numbers represent period number of synchronous bursting patterns

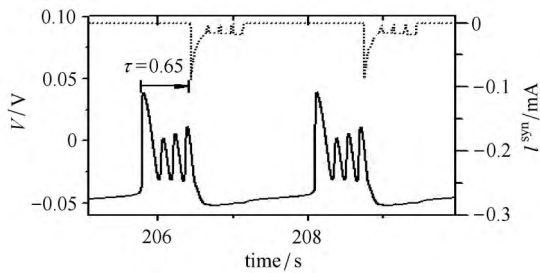


(b) 未耦合的周期 6 簇和多重同步产生的时滞或相位

(b) Period-6 bursting of uncoupled neuron and time delay or phase corresponding to the multiple synchronous behaviors

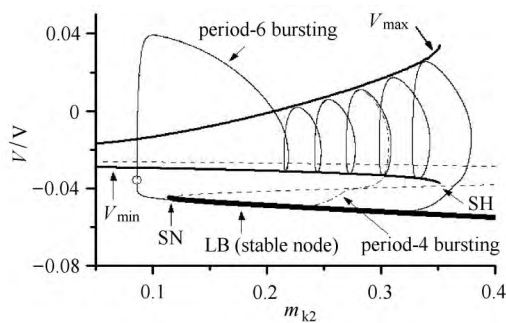
图 9 具有时滞抑制耦合神经元的同步

Fig.9 Synchronization of the inhibitory coupled neurons with time delay



(c) 耦合电流(虚线)起始于第4个动作电位后的同步的周期4簇放电

(c) Synchronous period-4 bursting when inhibitory coupled current (dashed line) applied after the 4th action potential



(d) 周期6簇放电的快慢变量分离和耦合电流引起的周期4簇放电(虚线)

(d) Fast-slow variable dissection of period-6 bursting and the period-4 bursting (dashed line) induced by the inhibitory coupled current after the 4th action potential

图9 具有时滞抑制耦合神经元的同步(续)

Fig.9 Synchronization of the inhibitory coupled neurons with time delay (continued)

对抑制刺激“更稳定”的特点: 在长时间的抑制耦合电流(虚线)作用下易于实现同步^[40-42], 见图9(c). 研究提示了簇放电的休止期的重要作用, 建立了神经元簇放电与网络空间行为间的关系.

本研究理论模型解释了同步转迁/运动异常, 提供了多种运动模式, 对于调控运动模式正常和异常以及运动控制有潜在应用价值.

2.3 利用同步活动降低揭示自闭症脑功能特征

功能磁共振(f-MRI)可以测得的反应脑动态活动和功能的血氧水平依赖信号(blood oxygenation level-dependent functional signal, BOLD), 包括数万个体素点. 通过分析不同体素或脑区的BOLD信号的相关系数(又称功能连接, 反映同步程度)获得脑功能网络, 用于研究多种状态如精神疾病或执行功能任务的脑功能. 到目前, 精神疾病已成为我国经济负

担最重的疾病, 亟待获得客观化评价指标.

本研究将揭示自闭症患者区别于普通人的脑功能网络特征. 与普通人相比, 自闭症患者在多个脑区的同步程度有显著变化^[43]. 其中在与面部表情表达和自我感知(与自闭症相关)相关的脑区, 如颞中回、颞上沟、内侧丘脑、楔前叶和顶上小叶等, 同步活动程度降低, 说明脑区间协同性降低.

在方法学上, 首次利用全脑关联分析(brain wide association analysis, BWAS)对全脑所有体素点的任意两个进行相关分析, 克服了计算量大(每个人的脑功能网络4万多个体素点、11多亿条边)的困难, 不需要前提假设, 比常用的种子点法(所有体素点与某一假设脑区信号的相关)更为可靠^[43].

本研究为功能磁共振数据分析提供了新的分析方法, 也为自闭症的诊断提供了潜在的客观指标.

3 神经系统复杂动力学的几个新问题

3.1 多时间尺度系统的“拟非光滑机制”引起的簇放电的复杂动力学

神经系统的动作电位是脉冲振荡, 也就是张弛振荡, 是由快 Na^+ 和慢 K^+ 协同引起的. 而很多实际神经系统的, 如痛觉实验模型, 还含有更慢的 Ca^{2+} 通道, 是多时间尺度系统. 多时间尺度系统是产生簇放电的必要条件. 利用快慢变量分离揭示簇放电的休止期是对应快子系统的稳定平衡点^[18,41]. 该稳定平衡点引起了簇放电的“拟非光滑特征”进而引起的倍周期分岔到混沌的超大费根鲍姆常数^[17], 引起阵发混沌簇放电表现出类似非光滑系统的V型标度律^[18]. 而峰放电则表现出光滑特征. 这提示神经电活动的簇与峰放电节律是有内在不同的性质的动力学行为, 簇到峰的转迁可能会有重要的意义.

除了对倍周期分岔和混沌节律有影响, 簇放电的“拟非光滑特征”还影响不带混沌的加周期分岔. 不带混沌的加周期分岔可以用非光滑映射的边界碰撞分岔机制描述, 该机制与周期 k 到周期 $k+1$ 的分岔点附近引入噪声会诱发随机跃迁节律有关^[38].

3.2 区分加周期分岔中的混沌和随机跃迁节律

随机和混沌的识别是非线性动力学的重要问题之一. 周期 k 到周期 $k+1$ 节律之间的随机跃迁节律, 其行为是两类簇, 周期 k 簇(burst)和周期 $k+1$ 簇, 并且只是这两类簇的随机跃迁. 痛觉实验模型和温度感受器实验都发现了这类节律, 例如, 周期4到周期5之间的随机跃迁节律如图3(b)所示. 这类节

律具有确定性、非周期、短期可预报性、正的李雅普诺夫指数等特点^[39,44-45], 还位于分岔序列中, 极易与加周期分岔中的混沌节律混淆. 揭示了位于周期 k 到周期 $k+1$ 节律之间的混沌节律的行为虽然以周期 k 簇和周期 $k+1$ 簇为主, 但还有其它类簇, 如图 3(c) ($k=2$) 所示. 这就给出了区别随机和混沌节律的一般方法、流程和可信的结果^[45].

3.3 慢抑制耦合引起同步或促进放电的机制

传统观念中, 兴奋耦合促进放电、促进同步, 抑制耦合压制放电, 有利于形成反相同步; 兴奋与抑制耦合的协同使得神经系统的活动有一定的稳定和频率范围. 近些年来, 抑制性神经元及其同步的研究进展说明以前对于抑制性耦合的作用过于简单. 慢抑制耦合能够引起同相同步的现象和初步解释在第 2.2 节和其他研究中已经给出^[40-41]. 最近研究又给出了慢抑制自耦合可以促进而不是压制放电这一改变传统观念的结果^[46], 也给出了合理解释, 是典型的非线性动力学现象, 并且可能与精神分裂症的治疗有关. 但是, 这一典型的非线性动力学现象尚待深层次的理论解释.

4 结论

神经系统十分复杂, 包括不同的空间层次、不同功能类型、不同的功能状态 (生理、病理和药理状态)、不同的动力学行为和不同的调控措施, 本研究理论结合实验, 针对不同神经系统的动力学和功能进行具体的研究. 对于节律的研究, 以非线性动力学的分岔为核心理念, 揭示了不同系统在不同调控下的不同动力学行为和功能, 例如外界信息和参数调控下的感觉神经的节律编码机制和噪声调控下的中枢神经的信息处理机制, 有助于提高信息检测能力和镇痛; 时空行为的研究首先建立神经元动力学与网络时空行为的关系, 利用时空行为解释神经系统功能异常和脑疾病, 给出了施加合理方式调控正常和异常功能间的转迁和潜在的用于诊断脑疾病的客观指标. 研究结果有重要科学意义和潜在应用价值.

神经动力学今后的研究将会更多关注于现实神经系统, 关注更为复杂和核心的神经系统功能和科学问题, 具体会包括脑网络动力学及应用 (建模、识别脑疾病和揭示脑高级功能等)、类脑人工智能的动力学及应用和神经系统的运动控制策略及应用、突触传递和可塑性的动力学、跨不同空间层次的动力

学, 以及与力相关的神经系统 (比如感受重力的前庭与肌肉运动相关的神经肌肉接头等) 的动力学等.

致谢 感谢北京航空航天大学一般力学与力学基础教研室、中国航天员科研训练中心动力生理学实验室、陕西师范大学生命科学学院神经动力学实验室.

参 考 文 献

- 1 Glass L, Mackey MC. From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life. USA: Princeton University Press, 1988
- 2 Aihara K, Matsumoto G, Ikegaya Y. Periodic and non-periodic response of a periodically forced Hodgkin-Huxley oscillator. *Journal of Theoretical Biology*, 1984, 109(2): 249-269
- 3 Fan YS, Holden AV. From simple to complex bursting oscillatory behaviour via intermittent chaos in the Hindmarsh-Rose model for neuronal activity. *Chaos, Solitons & Fractals*, 1992, 2(3): 349-369
- 4 Chay TR. Chaos in a three-variable model of an excitable cell. *Physica D*, 1985, 16(2): 233-242
- 5 Engel AK, König P, Kreiter AK, et al. Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science*, 1991, 252(5009): 1177-1179
- 6 陆启韶, 刘深泉, 刘锋等. 生物神经网络系统动力学与功能研究. 力学进展, 2008, 38(6): 766-793 (Lu Qishao, Liu Shenquan, Liu Feng, et al. Research on dynamics and functions of biological neural network systems. *Advances in Mechanics*, 2008, 38(6): 766-793 (in Chinese))
- 7 Lu QS, Gu HG, Yang ZQ, et al. Dynamics of firing patterns, synchronization and resonances in neuronal electrical activities. *Acta Mechanica Sinica*, 2008, 24(6): 593-628
- 8 王青云, 张红慧. 生物神经元系统同步转迁动力学问题. 力学进展, 2013, 43(1): 149-162 (Wang Qingyun, Zhang Honghui. Advances of synchronization in neuronal networks. *Advances in Mechanics*, 2013, 43(1): 149-162 (in Chinese))
- 9 Huang XY, Xu WF, Liang JM, et al. Spiral wave dynamics in neocortex. *Neuron*, 2010, 68(5): 978-990
- 10 Braun HA, Wissing H, Schäfer K, et al. Oscillation and noise determine signal transduction in shark multimodal sensory cells. *Nature*, 1994, 367(6460): 270-273
- 11 Gu HG, Zhao ZG, Jia B, et al. Dynamics of on-off neural firing patterns and stochastic effects near a sub-critical Hopf bifurcation. *PLoS ONE*, 2015, 10(4): e0121028
- 12 Gu HG, Pan BB. Identification of neural firing patterns, frequency and temporal coding mechanisms in individual aortic baroreceptors. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2015, 9: 108
- 13 Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 1988, 33(1): 87-109
- 14 Gu HG, Ren W, Lu QS, et al. Integer multiple spiking in neuronal pacemakers without external periodic stimulation. *Physics Letters A*, 2001, 285(1-2): 63-68
- 15 Gu HG, Yang MH, Li L, et al. Experimental observation of the stochastic bursting caused by coherence resonance in experimental neural pacemaker. *Neuro Report*, 2002, 13(13): 1657-1660

- 16 Gu HG, Jia B, Lu QS. Exponential decay characteristics of the integer multiple neural firing patterns. *Cognitive Neurodynamics*, 2011, 5(1): 87-101
- 17 Gu HG. Biological experimental observation of an unnoticed chaos as simulated by the Hindmarsh-Rose model. *PLoS ONE*, 2013, 8(12): e81759
- 18 Ren W, Hu SJ, Zhang BJ, et al. Period-adding bifurcation with chaos in the interspike intervals generated by an experimental neural pacemaker. *International Journal of Bifurcation & Chaos*, 1997, 7(8): 1867-1872
- 19 Jia B, Gu HG, Li L, et al. Dynamics of period-doubling bifurcation to chaos in the spontaneous neural firing patterns. *Cognitive Neurodynamics*, 2012, 6(1): 89-106
- 20 Gu HG, Xiao WW. Difference between intermittent chaotic bursting and spiking of neural firing patterns. *International Journal of Bifurcation & Chaos*, 2014, 24(6): 1450082
- 21 Gu HG. Experimental observation of transitions from chaotic bursting to chaotic spiking in a neural pacemaker. *Chaos*, 2013, 23(2): 023126
- 22 Gu HG, Chen SG. Potassium-induced bifurcations and chaos in neural firing patterns observed from a biological experimental pacemaker. *Science China Technological Sciences*, 2014, 57(5): 864-871
- 23 Gu HG, Pan BB, Chen GR, et al. Biological experimental demonstration of bifurcations from bursting to spiking predicted by theoretical models. *Nonlinear Dynamics*, 2014, 78(1): 391-407
- 24 Gu HG, Pan BB. A four-dimensional neuronal model to describe the complex nonlinear dynamics observed in the firing patterns of a sciatic nerve chronic constriction injury model. *Nonlinear Dynamics*, 2015, 81(4): 2107-2126
- 25 Gu HG. Different bifurcation scenarios of neural firing pattern in identical pacemakers. *International Journal of Bifurcation & Chaos*, 2013, 23(12): 1350195
- 26 Gu HG, Jia B, Chen GR. Experimental evidence of a chaotic region in a neural pacemaker. *Physics Letters A*, 2013, 377(9): 718-720
- 27 Pikovsky AS, Kurth J. Coherence resonance in a noise-driven excitable system. *Physical Review Letters*, 1997, 78(5): 775-778
- 28 Douglass JK, Wilkens L, Pantazelou E, et al. Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature*, 1993, 365(6444): 337-340
- 29 Jia B, Gu HG. Identifying type I excitability using dynamics of stochastic neural firing patterns. *Cognitive Neurodynamics*, 2012, 6(6): 485-497
- 30 Jia B, Gu HG, Li YY. Coherence-resonance-induced neuronal firing near a saddle-node and homoclinic bifurcation corresponding to type-I excitability. *Chinese Physics Letters*, 2011, 28(9): 090507
- 31 Stiefel KM, Gutkin BS, Sejnowski TJ. Cholinergic neuromodulation changes phase response curve shape and type in cortical pyramidal neurons. *PLoS ONE*, 2008, 3(12): e3947
- 32 Xiao WW, Gu HG, Liu MR. Spatiotemporal dynamics in a network composed of neurons with different excitabilities and excitatory coupling. *Science China Technological Science*, 2016, 59(12): 1943-1952
- 33 Li YY, Gu HG. The influence of initial values on spatial coherence resonance in neuronal networks. *International Journal of Bifurcation & Chaos*, 2015, 25(8): 1550104
- 34 Gu HG, Jia B, Li YY, et al. White noise-induced spiral waves and multiple spatial coherence resonances in a neuronal network with type I excitability. *Physica A*, 2013, 392(6): 1361-1374
- 35 Li YY, Jia B, Gu HG, et al. Parameter diversity induced multiple spatial coherence resonances and spiral waves in neuronal network with and without noise. *Communications in Theoretical Physics*, 2012, 57(5): 817-824
- 36 Liu ZQ, Zhang HM, Li YY, et al. Multiple spatial coherence resonance induced by stochastic signal in neuronal networks near a saddle-node bifurcation. *Physica A*, 2010, 389(13): 2642-2653
- 37 Elson RC, Selverston AI, Abarbanel HDI, et al. Inhibitory synchronization of bursting in biological neurons: Dependence on synaptic time constant. *Journal of Neurophysiology*, 2002, 88(3): 1166-1176
- 38 Mo J, Li YY, Wei CL, et al. Interpreting a period-adding bifurcation scenario in neural bursting patterns using border-collision bifurcation in a discontinuous map of a slow control variable. *Chinese Physics B*, 2010, 19(8): 080513
- 39 Gu HG, Yang MH, Li L, et al. Dynamics of autonomous stochastic resonance in neural period adding bifurcation scenarios. *Physics Letters A*, 2003, 319(1-2): 89-96
- 40 Zhao ZG, Gu HG. The influence of single neuron dynamics and network topology on time delay-induced multiple synchronous behaviors in inhibitory coupled network. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2015, 80(11): 96-108
- 41 Gu HG, Zhao ZG. Dynamics of time delay-induced multiple synchronous behaviors in inhibitory coupled bursting neurons. *PLoS ONE*, 2015, 10(9): e0138593
- 42 Belykh I, Shilnikov A. When weak inhibition synchronizes strongly desynchronizing networks of bursting neurons. *Physical Review Letters*, 2008, 101(7): 078102
- 43 Cheng W, Rolls ET, Gu HG, et al. Autism: reduced connectivity between cortical areas involved in face expression, theory of mind, and the sense of self. *Brain*, 2015, 138(5): 1382-1393
- 44 Gu HG, Yang MH, Li L, et al. Noise induced multi-mode firing patterns in neural period adding bifurcation scenario. *International Journal of Modern Physics B*, 2003, 17(22-24): 4195-4200
- 45 Yang MH, Liu ZQ, Li L, et al. Identifying distinct stochastic dynamics from chaos: a study on multimodal neural firing patterns. *International Journal of Bifurcation & Chaos*, 2009, 19(2): 453-485
- 46 Zhao ZG, Jia B, Gu HG. Bifurcations and enhancement of neuronal firing induced by negative feedback. *Nonlinear Dynamics*, 2016, 86(10): 1549-1560