

# 周期轨道：研究神经元动力学特性的一种新语言<sup>\*,\*\*</sup>

Paul So, Joseph T. Francis, Theoden I. Netoff, Bruce J. Gluckman, Steven J. Schiff

Department of Physics and Astronomy and Krasnow Institute for Advanced Study, George Mason University, USA

**摘要** 一种新的非线性动力学分析方法已用于神经元系统的复杂性行为的研究。这种分析的概念的基础是将所观察到的神经元活动抽象成用非稳定周期轨道的分级所描述的动力学图。在哺乳动物脑的三个具有代表性的不同组织层次的数据集中可以精确辨识出非稳定周期轨道。非稳定周期轨道分析提供了一种解码、预测和控制这些神经元系统的新奇的可供选择的方法。

**关键词** 周期轨道, 非稳定周期轨道, 动力学特性, 神经元集群, 神经元, EGG 波

## 1 简介

什么是描述动力学系统行为的最优方法呢？对神经科学家而言这是一个特别有趣的问题，因为神经系统的动力学特性看起来相当复杂。最近几年尽管在应用非线性系统工具分析神经元复杂行为方面作了许多努力 (Basar 1990; Skarda and Freeman 1987; King 1991; Garfinkel 1983)<sup>[1~4]</sup>，但对这种新的分析方法的认识还是受到一定限制 (Rapp 1993)<sup>[5]</sup>。我们现在知道的就是在简单细胞 (Aihara and Matsumoto 1986; Mpitsos, et al. 1988; Hoffman et al. 1995)<sup>[6~8]</sup>，神经元集群 (Chang, et al. 1994; Schiff, et al. 1994; Hayashi and Ishizuka 1995)<sup>[9~11]</sup> 和大尺度观测 (如 EEG)(Rapp, et al. 1989; Casdagli, et al. 1996; Scott and Schiff 1995)<sup>[12~14]</sup> 的神经元行为中存在确定性的动力学行为，比如脑电图，用简单的线性模型不能完全地进行描述。我们也知道在仅能用非线性方法检测的神经元之间存在同步 (Schiff 1996)<sup>[15]</sup>。也许在生物系统中非线性技术的最实际的应用是心脏 (Garfinkel 1992)<sup>[16]</sup> 和神经元组织 (Schiff 1994)<sup>[17]</sup> 的动力学控制。利用系统的本质上的动力学特性，这些技术常常被用来通过微小扰动来使心跳和神经元发放产生稳定或不稳定。在本文中，通过使嵌入到动力学过程中的一个非稳定周期轨道 (UPO) 达到稳定来实现控制 (Ott 1990)<sup>[18]</sup>。

\* 本工作得到美国国立精神健康研究所项目 (1-R29-MH50006-05 和 1K02MH01493-01)，美国海军机构研究项目 (N0014-95-1-0138)，美国能源部 Oak Ridge 国立实验室子课题 85X-SX516V 的资助

\*\* 译者按：(1) 感谢国家自然科学基金委项目的资助。(2) 目前我国已有医院开始进行利用混沌信号控制癫痫的临床治疗实验 (见 Xu 等, 1998, 文 [48])。(3) 译文图为黑白图。文中图形和图例说明中的颜色描述参见原文图形和图例中的说明。(4) 论文作者 Paul So 对译文做了认真的校对

在动力学系统状态的数学空间坐标表达中(状态空间),周期轨道是平衡状态.如果抽象动力学图中的所有周期轨道都是不稳定的,那么系统的时间演化就不会稳定在它们中的任意一个上,系统的行为在一系列紧靠这些周期轨道的地方不间断地徘徊.一个轨道越不稳定,系统靠近它所花的时间就越少.非稳定周期轨道构成了非线性动力学特性的“骨架”,甚至混沌系统的行为也能够用无穷多这种轨道来进行描述(Auerbach, et al. 1987; Cvitanovic 1988)<sup>[19,20]</sup>.

在周期性递增的轨道分级中采用统计和描述非稳定周期轨道的方法可以建立一个系统的动力学模型.在分级中逐步添加长的周期轨道可以增加模型的精度.在状态空间的这些非稳定周期轨道的区域中可以嵌入动力学特性(Artuso, et al. 1990)<sup>[21,22]</sup>.其轨道位置和稳定性能够提供系统未来状态的短程预测(Pawelzik and Schuster 1991)<sup>[23]</sup>.而且如果由于慢参数的变化而使得系统变得不平稳,那么通过非稳定周期轨道的时间演化就能检测它.借助全部的周期轨道集合(可能为无穷集)和它们的稳定性,就能计算出诸如焓和维数等动力学系统的热力学特性.如果没有 Cvitanovic 及其合作者的发现(Auerbach, et al. 1987; Artuso, et al. 1990)<sup>[19,21]</sup>,说明只使用短的最易于被实验检测的轨道就能获得对热力学特性好的估计,那么这些理论仅会有很小的实验意义.许多理论系统都表明可以通过这种方法得到很好地描述(Artuso, et al. 1990)<sup>[22]</sup>.但直到最近,从噪音实验数据中精确辨识非稳定周期轨道的方法也还是不充分的.

在1995年,Witkowski等人<sup>[24]</sup>用比较实验和替代数据中周期1轨道检测频率的方法,在狗心室肌纤维的短生物数据集中从统计角度证明了周期1轨道的存在,这里的替代数据是与原始数据具有相似统计特性的随机序列(Theiler, et al. 1992)<sup>[25]</sup>.Pierson和Moss<sup>[26]</sup>在1995年给出了非稳定周期轨道辨识的更一般的方法.与Witkowski的方法一样,他们的方法是依赖在状态空间中模式的再现来进行的.使用这种技术,Pei和Moss(1996)<sup>[27]</sup>在螯虾尾部的光感受器中非常成功地确认了非稳定周期轨道的存在.另外的研究有:在猫鱼的电感受器(Braun 1997)<sup>[28]</sup>和硬骨鱼的Mauthner细胞突触噪音(Faure and Korn 1997)<sup>[29]</sup>中应用这种再现技术能分辨出非稳定周期轨道.然而,这种进行非稳定周期轨道辨识的严格的再现方法具有明显的缺陷.它要求一个系统的状态在轨道附近重复出现(Lathrop and Kostelich 1989)<sup>[30]</sup>,但这种事件在有限数据集合中是非常少的.在典型的短的非稳定的生物数据集合中更是这样.另外,尽管上述的再现方法在原理上能解决非稳定周期轨道的存在问题,但它们不适合枚举个别的轨道,特别是出现具有高周期的轨道层次时.

我们组在利用实验数据进行非稳定周期轨道的辨识方面已取得了实质性的进展(So 1996, 1997)<sup>[31,32]</sup>.我们研制了一种利用系统局部动力学特性的变换算法,它的变换数据集中在个别的非稳定周期轨道上.这种变换起着一种动力学特性透镜的作用,它提高了状态空间中非稳定周期轨道的概率测度.这种概率增强能够补偿非稳定周期轨道附近轨迹很少出现的问题.此外,我们改善了用轨道附近的轨迹片段辨识复杂的较高周期轨道的能力(So 1997)<sup>[32]</sup>.这项技术解决了如果轨道是不稳定的,就很难发现驻留在全部轨道附近的系统这样一个问题.我们也研究了替代数据的统计特性(Theiler, et al. 1992)<sup>[25]</sup>,它是指已辨识的非稳定周期轨道不是虚假的概率的置信限.我们以往的分析说明这种方法能够成功地应用于辨识神经元集群数据中的周期1轨道(So, et al. 1997)<sup>[32]</sup>.此外,使用这项变换技术的最近的一份研究报告说在人脑皮层的癫痫活动中也存在周期1轨道(Le Van Quyen 1997)<sup>[33]</sup>.

在此我们第一次给出了这些方法对神经元动力学特性的应用.我们在几种神经元结构的组织尺度上检测它们的活动:离体集群的网络活动,这种集群中单细胞的活动和人皮层脑电记录(EEG)的大尺度活动.我们发现在所有这些数据中出现非稳定周期轨道的概率具有很高的统计置信限,在这类神经元活动中它确实是普遍的.这些发现说明了描述神经元动力学特性的一个

新的含义.

## 2 方法

从鼠的离体海马脑片的纵向和横向上(见 Gluckman 1996<sup>[34]</sup> 的准备细节), 以及从癫痫病人发作的脑内 EEG 记录上收集数据. CA1 神经元的单细胞动作电位脉冲可以用脑片的全细胞膜片钳记录进行测量, 这时脑片被灌注了通常的人工脑脊髓液 (3.5 mM[K<sup>+</sup>]). 网络簇状发放活动可以由 CA3 细胞体层的细胞外动作电位记录获得, 这个细胞层用一种钾浓度含量提高的液体灌注 (7.5~10.5 mM[K<sup>+</sup>]). 人的数字化 EEG 数据从进行癫痫手术的病人获得, 这个手术要求植入硬脑膜或深电极, 它出于与研究无关的医学目的. 癫痫患者的细胞外间隔脉冲能够用离癫痫病灶最近的电极记录数据辨识. 由于没有自动方法能够描述人的癫痫脉冲, 所以为了更精确我们手工编辑这些数据 (Scott and Schiff 1995)<sup>[14]</sup>. 我们取得了国立儿童医学中心的研究审查局和动物研究委员会的认可. 用记录可以辨识脉冲或簇状事件, 并且用事件之间的间隔长度序列进行分析. 在图 1a 中说明了原始数据之间的关系 (事件时间  $t_n$  和事件间隔  $I_n$ ).

我们的基本假设是: 在神经元和集群的看似象噪音的活动中存在明显的确定性成分, 因此非稳定周期轨道分析法就能够用于描述该系统的动力学性质. 我们分析的第一步是用嵌入的延迟坐标来重构实验数据的基本动力学性质 (Takens 1981, Sauer, et al. 1991, Sauer 1994)<sup>[35~37]</sup>. 一般说来, 数据序列为  $\{x_n\}$ , 在  $M$  维状态空间  $Z$  中具有时间延迟  $\tau$  的延迟向量  $Z_n$  由下式给出

$$Z_n = (x_n, x_{n-\tau}, \dots, x_{n-(M-1)\tau})$$

适当选择参数  $M$  和  $\tau$ , 在状态空间  $Z$  中由点  $\{Z_n\}$  的轨迹定义的几何目标将提供一个与原始动力学特性拓扑等价的模型.

为了从重构状态空间中提取非稳定周期轨道, 一种建立在已观测到的局部动力学特性上的算法就可用于我们的数据变换 (So, et al. 1996, 1997)<sup>[31,32]</sup>. 该变换就使数据集中在这些非稳定周期轨道附近. 特别是对于噪音的动力学系统, 经变换的数据的概率分布函数在真周期轨道处有奇异点. 这样, 从实验数据中提取周期轨道的问题就转变成在变换数据分布中寻找峰值的问题.

变换的概率增强作用能够用一个一维离散时间动力学系统  $x_{n+1} = f(x_n)$  说明. 这里  $f(x_n)$  是一个描述系统状态  $x_n$  演化的非线性函数. 一个周期  $p$  轨道  $x_p^*$ , 经过  $p$  次迭代成像后依然等于  $x_p^*$ , 即

$$\underbrace{f \circ f \circ \dots \circ f}_p(x_p^*) = x_p^*$$

这里  $\circ$  是复合函数. 我们假设不知道由函数  $f(x)$  所描述的基本动力学特性, 但是动力学特性的局部行为  $f'(x) = df/dx(x)$  能用实验数据的最小二乘拟合估计出来. 对于周期 1 轨道  $x^* : f(x^*) = x^*$ ,  $x_n$  的周期轨道变换  $g(x_n, k)$  定义为

$$g(x_n, k) \equiv \frac{x_n - s(x_n, k) \cdot x_{n-1}}{1 - s(x_n, k)}$$

这里

$$s(x_n, k) = f'(x_n) + k \cdot (x_n - x_{n-1})$$

是一个由已估计出的局部动力学特性  $f'(x_n)$  和  $k$  定义的函数,  $k$  是变换的调节参数. 对于高维的周期轨道变换和周期性也可类似地定义 (So, et al. 1997)<sup>[32]</sup>. 用代数学方法可以证明, 对于周期 1 轨道  $x^*$  来说, 则有

$$g(x^*, k) = x^* \quad dg/dx(x^*, k) = 0$$

且不依赖于  $k$ . 因此,  $g(x_n, k)$  在  $x^*$  附近的 Taylor 展开可由一个二次函数近似描述

$$g(x, k) \cong x^* + a(x - x^*)^2$$

这里  $a$  是一个常数. 改写后, 则

$$(g(x, k) - x^*) \cong a(x - x^*)^2$$

这个方程说明了变换在  $x^*$  附近的概率增强作用. 如果从具有均匀分布数据点的集合开始, 那么一个数据点落在  $x^*$  附近长度为  $\varepsilon$  的小间隔内的概率是与  $\varepsilon$  成正比的. 在这个变换下, 同样的点将集中在长度正比于  $\varepsilon^2$  的更小间隔内, 因此增强了  $x^*$  附近的概率测度. 在实际应用中, 采用在变换数据的空间分布中寻找尖峰的方法就可以找到非稳定周期轨道.

但是在实际的实验中, 数据集合经常受到动力学上的和观测上的噪音混杂在一起的干扰. 在这样的情况下, 变换数据分布中观测到的尖峰被模糊成宽边的极大值, 甚至被大的噪音所淹没. 与振幅调节的傅立叶变换得到的替代数据相比较 (Theiler 1992)<sup>[25]</sup>, 就能确定观测到的尖峰的动力学意义. 每一个替代数据集合都是与原始数据具有相同振幅分布和近似自相关函数的线性随机模型的一个实现. 所以我们不期望在替代数据中存在着非稳定周期轨道结构. 使用替代数据的多重实现和极值统计量 (Gumbel 1958)<sup>[38]</sup>, 我们能够估计出在数据中观察到的尖峰具有统计上显著性的概率大小. 事实上, 对于一个在变换数据密度中观察到的特殊的尖峰, 我们能够估计出在变换替代数据密度中找到更大振幅峰的概率. 在以前的工作中 (So, et al. 1996, 1997)<sup>[31,32]</sup> 我们阐明了这项技术从数值模型中提取非稳定周期轨道的能力, 这个模型包含有动力学的和观测上的噪音成分.

生物系统的另外一个问题是它们本质的非平稳性. 这种非平稳性与参数的变化有关, 表现在非稳定周期轨道结构上的变化. 如果系统参数相对于动力学特性的自然时间尺度而言缓慢地变化, 那么在短数据窗口中周期轨道结构是可解的 (Pei and Moss 1996)<sup>[39]</sup>. 即便如此, 当一个系统处在它的分岔点时, 它的周期轨道结构会突然发生变化, 包括产生和消失. 因此我们把窗口数据作为下面分析的基础, 选择窗口足够短使得可以近似平稳系统状态, 同时又要足够长以获得好的统计特性.

### 3 结果

在表 1 中列出了从集群、单细胞和人皮层记录上发现的具有统计显著性的非稳定周期轨道. 我们在所有收集的数据中详尽地寻找周期 1 轨道. 表 1 中的头两列分别是实验次数和在至少一个窗口中能够找到周期 1 轨道的实验所占的百分比. 只要在变换数据的分布函数中有大于替代数据集 (30 ~ 100) 最大峰的 95% 的尖峰存在, 在分析中我们就认为观察到的周期 1 轨道具有统计显著性.

对于细胞外集群的簇状发放, 有大约一半的低钾浓度实验 (7.5~9.5 mM[K<sup>+</sup>]) 和 90% 的高钾浓度 (10.5 mM[K<sup>+</sup>]) 的实验具有统计上明显的周期 1 轨道. 对于集群内单细胞的细胞内记录,

100% 的实验具有周期 1 轨道. 这些结果说明了在两种不同组织水平上哺乳动物神经元动力学特性的脉冲 / 簇状发放行为中存在非稳定周期轨道的普遍的一阶统计证据.

为了把周期轨道分析扩展到大幅度神经元集群, 我们从人的 EEG 数据收集间隔脉冲序列. 这些数据是在 4 个癫痫病人发作前一小时的时间内记录到的. 在 4 个病人中有两个的间隔脉冲序列具有统计上显著的周期 1 轨道. 这些结果表明了在神经组织的第 3 个层次上也具有显著的非稳定周期轨道.

表 1 从海马脑片中小集群得到的细胞外记录、集群中单细胞的细胞内记录和人皮层 EEG 检测到的周期 1 轨道一览表

	实验次数	百分比	窗口数目	百分比
细胞外记录				
7.5 mM K <sup>+</sup>	8	50	33	12
8.5 mM K <sup>+</sup>	9	45	44	9
9.5 mM K <sup>+</sup>	11	55	71	14
10.5 mM K <sup>+</sup>	11	91	67	21
细胞内记录				
3.5 mM K <sup>+</sup>	6	100	250	28
人脑电 EEG 波记录	4	50	16	19

紧接着我们将阐述这种分析技术的细节. 首先, 我们讨论在细胞外离体数据的短时窗口中检测周期 1 轨道 (图 1). 第二步, 我们将通过细胞内数据来检测周期至 3 的轨道, 以此来描述轨道分级的提取 (图 2 和图 3). 我们接着演示用非稳定周期轨道能够预测神经元的行为. 最后, 我们将说明怎样用长数据序列的窗口分析来跟踪非平稳系统. 这是用细胞内记录 (图 4) 和人的 EEG 数据 (图 5) 来加以说明的.

#### 4 非稳定周期轨道的检测

图 1 是在细胞外记录中发现周期 1 轨道的典型例子. 这个图的布置顺序与我们分析中的步骤一样. 首先, 我们从原始数据提取事件时间和事件间隔序列 (图 1a). 紧接着我们在延迟嵌入状态空间中作间隔序列 (图 1b) 的动力学表达 (图 1c). 我们在状态空间中每一个数据点上作周期 1 变换, 并计算变换数据的分布 (图 1d, 高值线). 为了作统计上的比较, 替代数据集也作变换, 并显示它们的平均密度 (图 1d 低值线). 在每个替代数据中提取最大尖峰, 并且计算它们的分布. 最后, 根据位于替代数据最大尖峰分布外面的概率说明变换数据的密度 (图 1e). 在图 1e 中超过 95% 线的那个最高尖峰指出了在  $T_n = 1.04$  s 处存在一个周期 1 轨道.

图 1b 和图 1d 中的深色序列是靠近辨识出的周期 1 轨道的轨迹. 之所以选择这些点是因为在变换下它们映射到图 1d 中周期 1 轨道处的尖峰上. 一旦我们辨识出映射为轨道的那些点, 我们就能用这些点去估计状态空间中那个轨道附近的局部动力学特性. 图 1c 和图 1f 中的箭头, 是用来估计已辨识出的轨道的稳定和不稳定方向的, 换句话说它就是一个鞍型结点. 在一个二维状态空间中, 不稳定鞍型结点附近的轨迹会沿它的稳定方向接近, 而沿不稳定方向离开. 在图 1f 中用实心圆圈展现了这种行为的一个例子.

通过使用已估计的局部动力学特性, 就能根据当前点来预测序列中的下一个点. 具体来说我们能用一个局部动力学特性的线性拟合把状态空间中轨道的当前偏差映射为下一次迭代的偏差. 在图 1f 中实心圆圈的正向迭代预测用空心圆圈表示. 预测值与观测到的下一个间隔非常吻合. 对非稳定周期轨道的精确定位能力和提取其局部动力学特性的供预测的能力, 构成了混沌

(Ott et al. 1990)<sup>[18]</sup> 和非混沌 (Christini and Collins 1995)<sup>[40]</sup> 系统控制的基础。

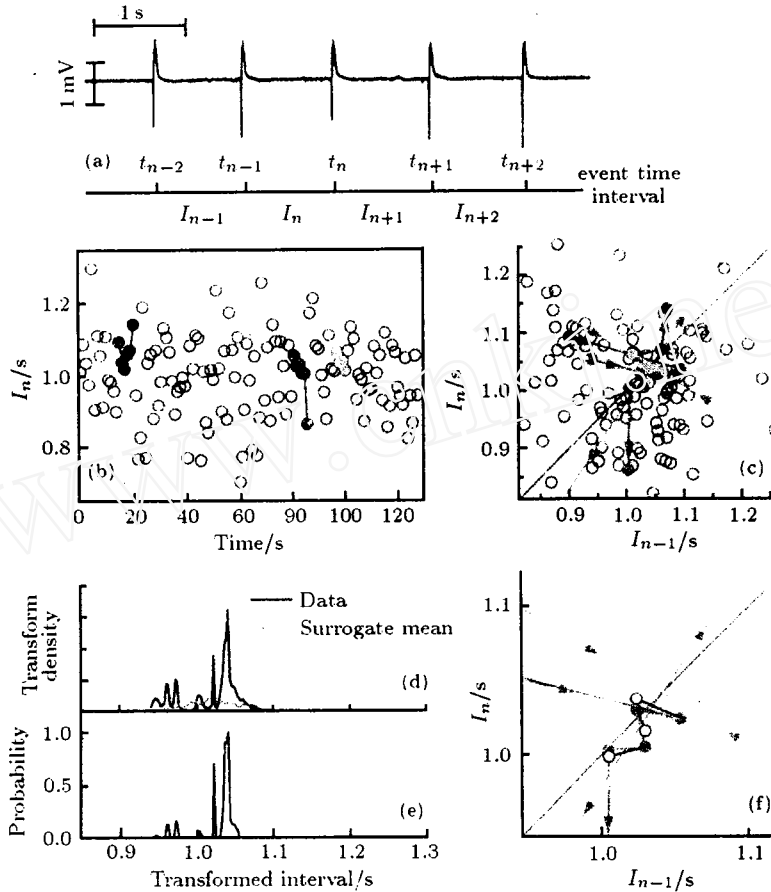


图 1 从海马脑片上的神经元集群的动力学特性中提取周期 1 非稳定性周期轨道 ( $8.5 \text{ mM}[\text{K}^+]$ )。 (a) 细胞外场动作电位的事件时间  $t_n$  和簇状发放间隔  $I_n$ 。 (b) 簇状发放间隔序列。 (c) 在二维延迟嵌入状态空间中间隔的动力学表达 (横坐标为  $I_{n-1}(s)$ , 纵坐标为  $I_n(s)$ )。 在 b 和 c 中的深色序列是辨识的周期 1 轨道附近的数据点。 箭头是轨道的稳定和不稳定方向。 (d) 变换数据的密度 (高值线) 和变换替代数据的平均密度 (低值线)。 (e) 位于从 30 个变换替代数据密度观测到的最大尖峰分布外面的变换数据密度的概率 (从 0 到 1)。 超过 95% 线的最大尖峰标志着在  $I_n = 1.04 \text{ s}$  处的显著的周期 1 轨道的位置。 (f) 沿稳定方向靠近周期 1 轨道和沿不稳定方向离开周期 1 轨道的点的序列。 实际实验数据  $\bullet$  的单步预测值  $\circ$ , 它是从周期 1 轨道的估计的局部动力学得到的。 李氏指数  $\lambda_u = 1.5 \pm 0.3$ ,  $\lambda_s = -0.6 \pm 0.2$ 。

## 5 非稳定周期轨道的分级

正如前面讨论的那样, 非稳定周期轨道构成了基本动力学特性的骨架结构。 当引进高周期轨道时, 就使这种方法的精度提高。 在图 2 中使用细胞内记录的 512 个脉冲间隔序列 (图 2a 显示序列, 图 2b 显示嵌入空间), 并且辨识出周期 1, 周期 2 和周期 3 一族轨道。 对于周期 2 变换 (图 2c) 和周期 3 变换 (图 2d), 从颜色编码密度图可以辨识出在四维状态空间的二维投影中的那些轨道位置 (在那些点中, 红色指显著的变换密度值大于 95%)。

对于延迟嵌入状态空间中的离散时间动力学特性而言, 一个周期  $p$  轨道由  $p$  个彼此之间是循环对称的独立片段组成。 因此在二维空间中, 所有的周期 1 轨道都位于对角线上, 所有的周期 2 轨道是以对角线呈镜像对称的一对点, 周期 3 轨道是呈三角对称的三重。 在图 2c 中,

沿对角线有一个大的尖峰峰值, 它表明这是一个明显的周期 1 轨道; 有 6 个呈镜像对称的点, 它们是周期 2 轨道, 其中有两个非常明显. 在图 2d 中, 我们计算了 5 个可能的周期 3 轨道, 其中 3 个是明显的. 这些轨道构成了一个复杂的, 但可预测的区域点阵, 在这些点阵中神经元的动力学特性是近似周期性的. 尽管我们仅仅只计算到了周期 3 轨道, 但它已经代表了一个神经元复杂动力学特性的 12 个平衡状态的分级. 在所有 4 个不同钾浓度含量 (7.5, 8.5, 9.5, 10.5 mM[K<sup>+</sup>]) 的细胞外记录的研究中也发现了相似的分级.

在下一部分, 我们将讨论图 2 中的每一个轨道: 在  $I_n = 0.069$  s 处的周期 1 轨道; 在  $I_n = 0.047$  s 和  $I_{n-1} = 0.076$  s 处的周期 2 轨道; 在  $I_n = 0.090$  s,  $I_{n-1} = 0.026$  s 和  $I_{n-2} = 0.063$  s 处的周期 3 轨道. 在图 3 的最上一行中显示了这些轨道的位置, 它们的稳定和不稳定方向 (绿线和红线), 以及在变换下被映射成图 2 中相关尖峰的那些数据点. 图 3 最上一行中的点对应于图 2a 中具有相同颜色的那些间隔.

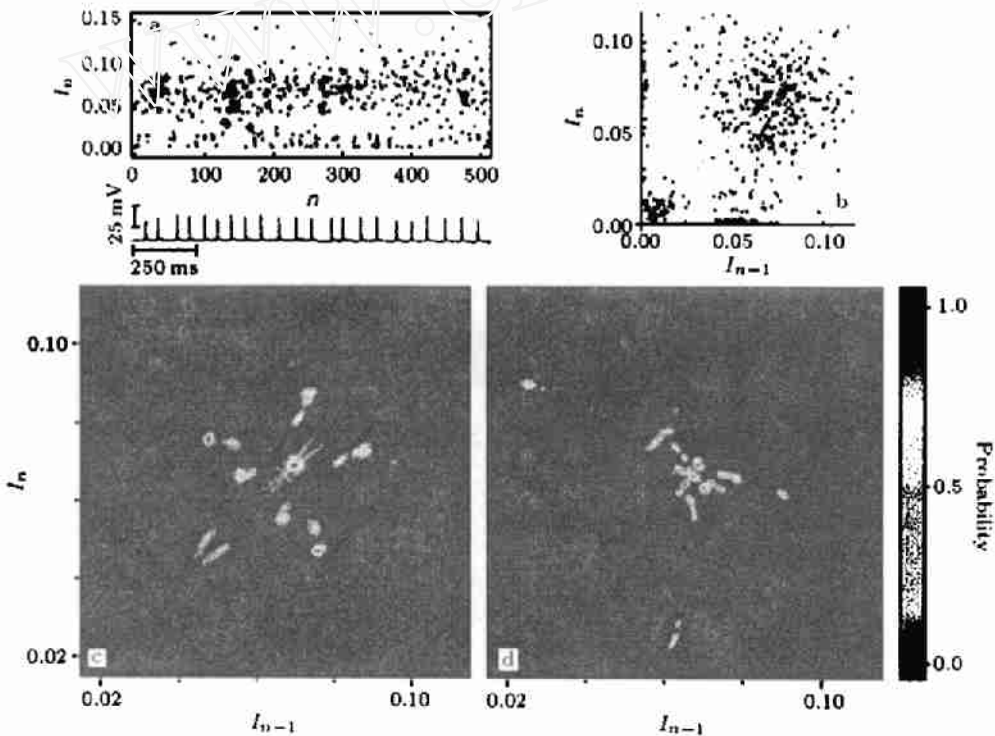


图 2 单细胞的非稳定周期轨道分级. (a) 脉冲间隔序列 (s) 和原始数据的短轨迹 (垂直校正条顶部是 0 mM). (b) 二维延迟嵌入状态空间中的数据. (c) 和 (d) 周期 2 和周期 3 变换数据的颜色编码密度图, 周期 2 (左图), 周期 3 (右图). 颜色表明从 100 个变换替代密度观测到的最大峰分布外的变换数据密度的概率大小 (从 0 到 1). 概率超过 95% 的最明显尖峰用红色表示. 在 c 中标出了 6 个可能的周期 2 轨道, 包括两个非常显著的; 在 d 中标出了 5 个可能的周期 3 轨道, 包括三个非常显著的.

## 6 非稳定周期轨道附近的动力学特性

我们的目标就是使用分级方法来逼近神经元整个的动力学特性, 这种方法把状态空间划分成环绕非稳定周期轨道的一些区域. 把这些区域的局部动力学特性拼起来就能逼近整个动力学特性. 例如周期 2 轨道的两个片段 (图 3, 中间列) 在状态空间中就定义了两个区域. 而在该状态空间中, 在短时间内足够接近实际的周期 2 轨道将近乎周期性地来回蹦跳. 在我们的生物学

数据中, 神经元以近似两周的周期呈现发放, 即在短的时间间隔之间散布着长的间隔. 由于非稳定周期轨道固有的不稳定性以及噪音的影响 (或有新的信号进入神经元), 这样显现出的周期性会结束, 紧接着的系统行为会由其它的轨道来近似. 这些非稳定周期轨道的局部稳定性可以用经典的局部李氏指数进行描述 (Ott 1993)<sup>[41]</sup>. 轨道在一个非稳定周期轨道附近的平均滞留时间可用它的最大李氏指数的绝对值描述; 在离散时间动力学中, 李氏指数的绝对值大于 1 表明不稳定, 绝对值小于 1 表明稳定.

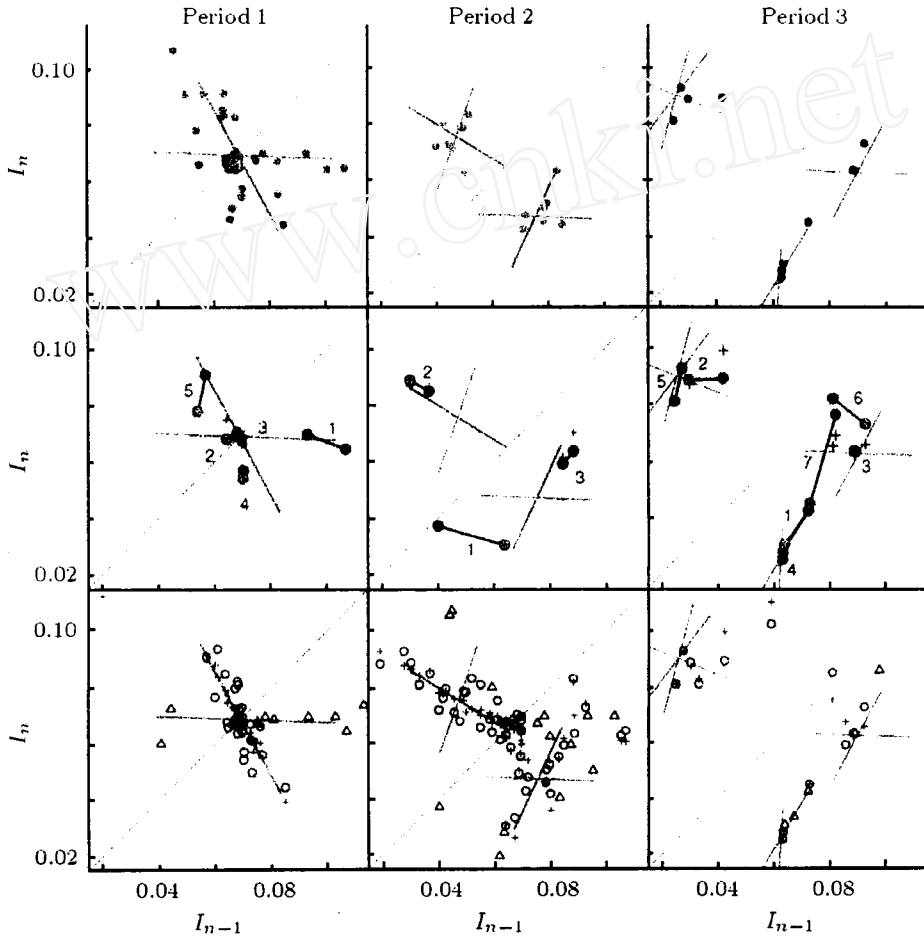


图 3 从图 2 中确定的分级得到的 3 个代表轨道附近的局部动力学特性:  $I_n = 0.069\text{s}$  处周期 1 轨道 (左列),  $I_n = 0.047\text{s}$  和  $I_n = 0.076\text{s}$  处的周期 2 轨道 (中间列),  $I_n = 0.090\text{s}$ ,  $I_n = 0.026\text{s}$  和  $I_n = 0.063\text{s}$  处的周期 3 轨道 (右列). 红线和绿线指 UPOs 的不稳定和稳定方向, UPOs 由线的交叉点确定. (顶行): 在周期轨道变换下点映射到确定性 UPOs 附近. 数据的相同序列在图 2a 中用相似颜色表示. (中间行): 用相接时间步画的一对代表轨迹之间的偏差 (连线). (底行): 基于 UPOs 的估计局部动力学特性, 对于至少紧接着的两个时间步具有好的预测 (一步误差  $< 0.01\text{s}$ ) 的表示.  $\Delta$  表示这些轨迹的初始点;  $\circ$  表示随后迭代;  $+$  表示圆圈的预测位置. 李氏指数: 周期 1,  $\lambda_u = -1.8 \pm 0.7$ ,  $\lambda_s = -0.04 \pm 0.04$ ; 周期 2,  $\lambda_u = -1.14 \pm 0.09$ ,  $\lambda_s = -0.3 \pm 0.2$ ; 周期 3,  $\lambda_u = -1.6 \pm 0.5$ ,  $\lambda_u = 1.3 \pm 0.2$ ,  $\lambda_s = -0.22 \pm 0.07$ .

为了逼近整个动力学特性, 我们首先需要说明在非稳定周期轨道附近的局部动力学特性是连续的. 换句话说就是已知的一个非稳定周期轨道附近的闭合轨迹一定具有类似行为. 第二, 我们需要估算那些非稳定周期轨道附近的局部动力学特性和它们的稳定性. 最后, 我们需要证明估算的局部动力学特性能够预测非稳定周期轨道附近的轨迹.



连续性是指不同时刻的间隔序列(图 2a)能映射成状态空间中彼此靠近的轨迹. 为了说明这一点, 对每一个在开始时彼此靠近的非稳定周期轨道选择两个轨迹, 并且用线把它们的相关点连接起来(图 3 中间行). 这些轨迹在迭代中保持接近.

用连接靠近的轨道的方法, 我们用图解说明了非稳定周期轨道附近的动力学稳定性. 对于周期 1 和周期 2 轨道, 用两种李氏指数能很好地刻划局部动力学特性(图 3). 在这两种情况下, 两个轨迹之间的初始偏差沿稳定方向减少, 沿不稳定方向发散. 注意, 对于周期 2 或更高周期的轨道, 一定要在一个完全循环之后观察到减少和发散, 例如对于周期 2 迭代次数为 1 和 3, 对于周期 3 迭代次数为 2 和 5. 与周期 1 和周期 2 相比较, 周期 3 附近的局部动力学特性有三个李氏指数, 代表一个稳定方向和两个不稳定方向(两条红线, 图 3 右列). 周期 3 图是三维空间的二维投影. 注意, 在非稳定周期轨道之间不稳定方向数目的不同说明了动力学特性是非双曲的(Dawson, et al. 1994)<sup>[42]</sup>. 另外, 可以看到轨迹之间的偏差沿着稳定方向和不稳定方向减少和增大. 具有减少和增大方向的非稳定周期轨道的分级对于复杂的确定性动力学特性而言是一个基本组成部分.

下一步我们将证明估计的局部动力学特性实际上能预测非稳定周期轨道附近的轨迹(Pawelzik and Schuster 1991)<sup>[23]</sup>. 在原始数据的每一点上, 用非稳定周期轨道附近的动力学特性的估计来预测下一个点. 在图 3 的最后一行中针对相继时间画出具有良好预测性的所有轨迹(误差  $< 0.01s$ ). 这些轨迹的第一个点用  $\Delta$  表示, 随后迭代得到的用  $O$  表示,  $O$  的预测位置用  $+$  表示. 对于周期 1 轨道和周期 2 轨道附近的点预测效果是很好的. 周期 3 轨道附近的动力学特性拟合较为不精确, 以此基础做的预测也较为不精确. 这些结果第一次就神经元动力学特性中非稳定周期轨道的分级给出了严格的描述, 这个分级具有动力学意义.

## 7 非平稳性: 非稳定周期轨道的时间演化

由于非平稳性, 周期轨道分析是在经窗口变换的数据上进行的. 表 1 的第 3, 第 4 列表示的就是从所有数据集划分出来的时间窗口数目和发现有显著周期 1 轨道的非重叠窗口的百分比. 与发现有显著周期 1 轨道的 50%~100% 的实验数据相比较, 发现具有显著周期 1 轨道的时间窗口的百分比仅仅是 12%~28%. 这些百分比说明了这些数据固有的非平稳性. 伴随着实验的进程周期 1 轨道会时而出现, 时而消失.

图 4 中, 在细胞内记录得到的周期 1 轨道的时间演化中可以看出非平稳性. 在上面图中画出的是细胞发放超过 5 min 的原始间隔序列记录. 在图 2 和 3 中轨道的分级就是从阴影区域被提取出来的. 在底图中表示的是作为一个窗口函数的周期 1 变换密度. 用不同颜色表示变换数据密度具有统计上显著性的程度, 黄色和红色说明对于周期 1 轨道具有高的显著性(红色,  $> 95\%$  置信限). 具有高显著度的轨道在实验过程中会产生和消亡. 正如其它物理系统一样(So, et al 1997; Carroll, et al 1992; Gluckman, et al 1997)<sup>[32,43,44]</sup>, 我们用跟踪周期轨道结构的方法来描述系统的非平稳性, 这里的周期轨道结构是一个时间的函数.

从人的 EEG 波的癫痫脉冲间隔能够得到周期 1 轨道的时间异性, 也可看到非平稳性. 正如图 5 所示. 在癫痫发作前的一个小时这一段时间中能发现三个不同的、显著的周期 1 轨道, 紧接着记录结束, 癫痫开始发作. 显示的原始 EEG 波的采样对应于每个非稳定周期轨道的相关部分. 当病人快发作时, 非稳定周期轨道趋于长的时间间隔(0.36 s, 0.70 s, 1.23 s). 尽管图 5 中的数据是从一个神经皮层额叶病灶记录到的, 但我们也能从人的海马颞叶病灶辨识出显著的非稳定周期轨道.

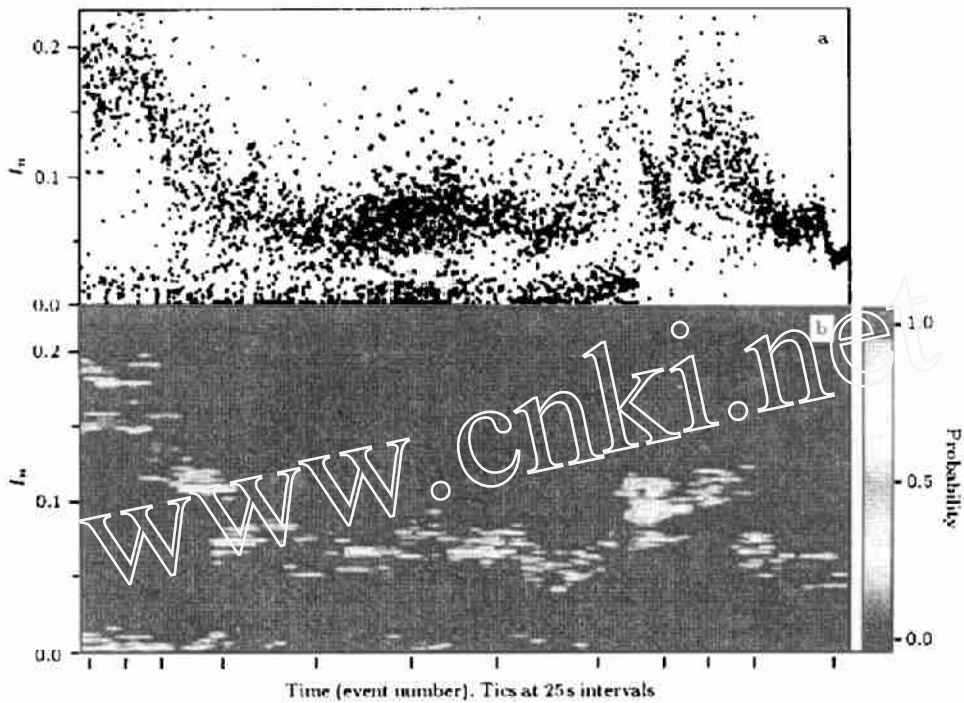


图 4 用非平稳细胞内数据跟踪非稳定周期轨道。(a) 脉冲间隔序列。阴影区域是在图 2 和图 3 中使用过的数据的子集。(b) 对于一个时间函数的 74 个重叠窗口, 周期 1 变换数据的颜色编码密度图。颜色指从 30 个变换替代密度观测到的最大峰分布外的变换数据密度的概率大小(从 0 到 1)。水平轴是事件数; 刻度标度是每格 25s。

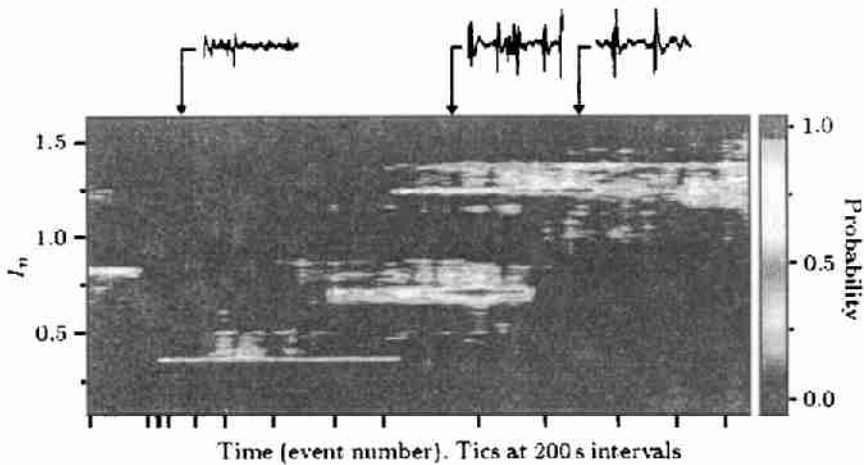


图 5 对于人的非平稳的 EEG 脉冲间隔跟踪非稳定周期 1 轨道。颜色映射与图 4 一样。表明了与不同非稳定周期轨道相关的原始 EEG 的 3 个短轨道。水平轴是事件数; 标尺是 200s 间隔。

## 8 讨论

这些结果是第一次严格地应用非稳定周期轨道检测神经元动力学特性 (So, et al. 1996, 1997)<sup>[31,32]</sup>。我们证实了非稳定周期轨道是横跨几个神经元组织不同尺度 (从离体单细胞到人脑中的大尺度集群) 的普遍特征。我们的结果及结合其他人的证据 (Pei and Moss 1996; Le Van

Quyen, et al. 1997; Braun, et al. 1997; Faure and Korn 1997)<sup>[39,33,28,29]</sup>, 预示在复杂的神经元动力学特性中包含着显著的确定性成分. 此外, 这些确定性成分可以从短生物数据集获得. 我们的发现补充了铺片实验的证据, 说明了在神经系统中的脉冲定时是重要的 (Mainen and Sejnowski 1995; Hopfield 1995)<sup>[45,46]</sup>.

我们阐明了从神经元动力学特性中提取非稳定周期轨道分级的方法. 这个方法之所以重要, 就在于通过采用计算和只描述分级的头几个低周期轨道的方法就可以建立逼近整个动力学特性的模型. 由 Ruelle 和 Artuso 等人所做的理论工作说明利用这种分级可以估计动力学系统的基本热力学性质 (Ruelle 1978; Artuso, et al. 1990a)<sup>[47,21]</sup>, 我们的工作显示了这种热力学方法能够应用于神经元数据.

为了证明基于非稳定周期轨道分级的模型是可行的, 我们说明了实验数据的预测性 (Pawelzik and Schuster 1991)<sup>[23]</sup>. 无论是混沌 (Ott, et al. 1990)<sup>[18]</sup> 的或是非混沌的系统 (Christini and Collins 1995)<sup>[40]</sup>, 这种类型的预测模型都能成功地应用于这些非线性系统的参量控制.

我们这种方法的一个关键就体现在它处理生物数据固有的非平稳性的能力. 当系统参数改变时, 作为动力学特性骨架的非稳定周期轨道也会改变. 利用非稳定周期轨道来跟踪参数的变化已经在物理系统中实现 (Carroll, et al. 1992; Gluckman, et al. 1997)<sup>[43,44]</sup>. 确实, 我们的结果在神经元系统的几个组织层次都说明了这一点. 跟踪是非平稳系统的非稳定周期轨道控制的要求. 再进一步说, 在检测系统状态的变化中也应用跟踪, 这时的系统状态是随固有参数变量 (例如转变到癫痫发作) 或者外在影响 (例如电磁域的影响 (Gluckman, et al. 1996)<sup>[34]</sup>) 而变化的. 此外, 最近的工作 (Le van Quyen, et al. 1997)<sup>[33]</sup> 显示了非稳定周期轨道分析有可能跟踪感知分辨.

非稳定周期轨道不仅仅构成了一个进行预测和跟踪的模型, 它还是一个系统状态的自然符号表达. 正是如此, 我们提出非稳定周期轨道对于神经元动力学特性构成了一种新型的符号语言.

## 参 考 文 献

- 1 Basar E, editor Chaos in brain function. Berlin: Springer-Verlag, 1990
- 2 Skarda C A, Freeman W J. How brains make chaos in order to make sense of the world. *Behav Brain Sci*, 1987, 10: 161~173
- 3 King C C. Fractal and chaotic dynamics in nervous systems. *Prog Neurobiol*, 1991, 36: 279~308
- 4 Garfinkel A. A Mathematics for physiology. *Am J Physiol*, 1983, 245: R455~R466
- 5 Rapp P E. Chaos in the neurosciences: cautionary tales from the frontier. *Biologist*, 1993, 40: 89~94
- 6 Aihara K, Matsumoto G. Chaotic oscillations and bifurcations in squid giant axons. In: Holden A V, eds. Chaos Manchester and Princeton University Press, Princeton, NJ, 1986. 257~269
- 7 Mpitsos G J, Burton R M, Jr, Creech H C, Soinila S O. Evidence for chaos in spike trains of neurons that generate rhythmic motor patterns. *Brain Res Bull*, 1988, 21: 529~538
- 8 Hoffman R E, Shi W-X, Bunney B S. Nonlinear sequence dependent structure of nigral dopamine neuron interspike interval firing patterns. *Biophys J*, 1995, 69: 128~137
- 9 Chang T, Schiff S J, Sauer T, Gossard J-P, Burke R E. Stochastic versus deterministic variability in simple neuronal circuits. I. Monosynaptic spinal cord reflexes. *Biophys J*, 1994, 67: 671~683
- 10 Schiff S J, Jerger K, Chang T, Sauer T, Aitken P G. Stochastic versus deterministic variability in simple neuronal circuits. II. Hippocampal slice. *Biophys J*, 1994, 67: 684~691
- 11 Hayashi H, Ishizuka S. Chaotic responses of the hippocampal CA3 region to a mossy fiber stimulation in vitro. *Brain Res*, 1995, 686: 194~206
- 12 Rapp R E, Bashore T R, Martinerie J M, Albano A M, Zimmerman I D, Mees A I. Dynamics of brain electrical activity. *Brain Topogr*, 1989, 2: 99~118

- 13 Casdagli M C, Iasemidis L D, Sackellares J C, Roper S N, Gilmore R L, Savit R S. Characterizing nonlinearity in invasive EEG recordings from temporal lobe epilepsy. *Physica D*, 1996, 99: 381~399
- 14 Scott D A, Schiff S J. Predictability of EEG interictal spikes. *Biophys J*, 1995, 69: 1748~1757
- 15 Schiff S J, So P, Chang T, Burke R E, Sauer T. Detecting dynamical interdependence and generalized synchrony through mutual prediction in a neural ensemble. *Phys Rev E*, 1996, 54: 6708~6724
- 16 Garfinkel A, Spano M L, Ditto W L, Weiss J N. Controlling cardiac chaos. *Science*, 1992, 257: 1230~1235.
- 17 Schiff S J, Jerger K, Duong D H, Chang T, Spano M L, Ditto W L. Controlling chaos in the brain. *Nature*, 1994, 370: 615~620
- 18 Ott E, Grebogi C, Yorke J A. Controlling chaos. *Phys Rev Lett*, 1990, 64: 1196~1199
- 19 Auerbach D, Cvitanovic P, Eckmann J P, Gunaratn G, Procaccia I. Exploring chaotic motion through periodic orbits. *Phys Rev Lett*, 1987, 58: 2387~2389
- 20 Cvitanovic P. Invariant measurement of strange sets in terms of cycles. *Phys Rev Lett*, 1988, 61: 2729~2732
- 21 Artuso R, Aurell E, Cvitanovic P. Recycling of strange sets. I. Cycle expansions. *Nonlinearity*, 1990, 3: 325~359
- 22 Artuso R, Aurell E, Cvitanovic P. Recycling of strange sets. II. Cycle expansions. *Nonlinearity*, 1990, 3: 361~386
- 23 Pawelzik K, Schuster H G. Unstable periodic orbits and prediction. *Phys Rev A*, 1991, 43: 1808~1812
- 24 Witkowski F X, Kavanagh K M, Penkoske P A, Flonsey R, Spano M L, Ditto W L, Kaplan D T. Evidence for determinism in ventricular fibrillation. *Phys Rev Lett*, 1995, 75: 1230~1233
- 25 Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian B, Farmer J D. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D*, 1992, 58: 77~94
- 26 Pierson D, Moss F. Detecting periodic unstable points in noisy chaotic and limit cycle attractors with applications to biology. *Phys Rev Lett*, 1995, 75: 2124~2127
- 27 Pei X, Moss F. Characterization of low-dimensional dynamics in the crayfish caudal photoreceptor. *Nature*, 1996, 379: 619~621
- 28 Braun H A, Schafer K, Voigt K, Peters R, Bretschneider F, Pei X, Wilkens L, Moss F. Low-dimensional dynamic in sensory biology. 1: Thermally sensitive electroreceptors of the catfish. *J Comput Neurosci*, 1997, 4: 335~347
- 29 Faure P, Korn H. A nonrandom dynamic component in the synaptic noise of a central neuron. In: Proc Natl Acad Sci USA, 1997. 94, 6506~6511
- 30 Lathrop D P, Kostelich E J. Characterization of an experimental strange attractor by periodic orbits. *Phys Rev A*, 1989, 40: 4028~4031
- 31 So P, Ott E, Schiff S J, Kaplan D T, Sauer T, Grebogi C. Detecting unstable periodic orbits in chaotic experimental data. *Phys Rev Lett*, 1996, 76: 4705~4708
- 32 So P, Ott E, Sauer T, Gluckman B J, Grebogi C, Schiff S J. Extracting unstable periodic orbits from chaotic time series data. *Phys Rev E*, 1997, 55: 5398~5417
- 33 Le Van Quyen M, Martinerie J, Adam C, Varela F J. Unstable periodic orbits in human epileptic activity. *Phys Rev E*, 1997, 56: 3401~3411
- 34 Gluckman B J, Neel E J, Netoff T I, Ditto W L, Spano M L, Schiff S J. Electric field suppression of epileptiform activity in hippocampal slices. *J Neurophysiol*, 1996, 76: 4202~4205
- 35 Takens F. Dynamical systems and turbulence. Rand D, Young L S, ed. Berlin: Springer-Verlag, 1981
- 36 Sauer T, Yorke J A, Casdagli M. Embedology. *J Statist Phys*, 1991, 65: 579~616
- 37 Sauer T. Reconstruction of dynamical system from interspike intervals. *Phys Rev Lett*, 1994, 72: 3811~3814
- 38 Gumbel E J. Statistics of Extremes. New York: Columbia University press. 1958
- 39 Pei X, Moss F. Detecting low dimensional dynamics in biological experiments. *Int J Neural Syst*, 1996, 7: 429~435
- 40 Christini D J, Collins J J. Using chaos control to control non-chaotic systems. *Phys Rev E*, 1995, 52: 5806~5809
- 41 Ott E. Chaos in dynamical systems. New York: Cambridge University Press, 1993. 129~138
- 42 Dawson S, Grebogi C, Sauer T, Yorke J A. Obstructions of shadowing when a Lyapunov exponent fluctuates about zero. *Phys Rev Lett*, 1994, 73: 1927~1930
- 43 Carroll T L, Triandaf I, Schwartz I, Pecora L. Tracking unstable orbits in an experiment. *Phys Rev A*, 1992, 46: 6189~6192
- 44 Gluckman B J, Spano M L, Yang W, Ding M, In V, Ditto W L. Tracking unstable periodic orbits in nonstationary high-dimensional chaotic systems: method and experiment. *Phys Rev E*, 1997, 55: 4935~4942
- 45 Mainen A F, Sejnowski T J. Reliability of spike timing in noncortical neurons. *Science*, 1995, 268: 1503~1506
- 46 Hopfield J J. Pattern recognition computation using action potential timing for stimulus representation. *Nature*, 1995, 376: 33~36

- 47 Ruelle D. Thermodynamic formalism: the mathematical structures of classical equilibrium statistical mechanics. Rota G-C, ed. Addison-Wesley, Reading, MA, 1978. 125~149
- 48 Xu S C, Chen Z X, Zhong J S, Wu B X, Gao G Q. The interplay of small chaotic signals and brain. In: Wu T S eds. The International Conference of the neural network and brain. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 1998. 169~172

中国科学院生物物理研究所视觉信息加工研究开放实验室 杨 谦 译自  
Periodic Orbits: A New Language for Neuronal Dynamics, Biophysical Journal,  
1998, Vol.74, June, 2776~2785  
中国科学院生物物理研究所视觉信息加工研究开放实验室 齐翔林 汪云九 校

## PERIODIC ORBITS: A NEW LANGUAGE FOR NEURONAL DYNAMICS

Paul So Joseph T. Francis Theoden I. Netoff

Bruce J. Gluckman Steven J. Schiff

Department of Physics and Astronomy and Krasnow Institute for Advanced Study  
George Mason University, USA

**Abstract** A new nonlinear dynamical analysis is applied to complex behavior from neuronal systems. The conceptual foundation of this analysis is the abstraction of observed neuronal activities into a dynamical landscape characterized by a hierarchy of “unstable periodic orbits” (UPOs). UPOs are rigorously identified in data sets representative of three different levels of organization in mammalian brain. An analysis based on UPOs affords a novel alternative method of decoding, periodicting, and controlling these neuronal systems.

**Keywords** periodic orbits, unstable periodic orbits, dynamics, neuronal population, neuron, EGG wave