

# 多电极阵列上神经元自发放电序列的时间编码\*

陈 琳 邓 勇 陈文娟 曾绍群 骆清铭\*\*

华中科技大学生物医学光子学教育部重点实验室—武汉光电国家实验室(筹), 武汉 430074

**摘要** 根据多电极阵列上培养的海马神经元不同自发放电模式, 研究神经元发放序列的时间编码规律。采用锋电位间隔(ISI)时域图、锋电位间隔直方图(ISIH)、联合锋电位间隔分布图(JISI)对3种典型自发放电模式(爆发、持续单发、爆发与单发交替)进行时间编码分析。结果表明3种放电模式编码规律在ISI时域图中呈现分层结构, 分别是两层, 一层和近似三层; 编码在ISIH中符合指数分布、正态分布、 $\chi^2$ 分布; 在线性尺度JISI图中信号编码分别表现为“L”型、集聚型和伴随散点的“L”型, 而对数尺度的JISI编码规律则按照三簇、一簇和四簇分布。可见ISI随时间变化能反映自发放电模式时间编码整体趋势; 不同放电模式的ISIH编码规律可用数学分布函数描述; JISI可从时空角度体现放电模式的特定时间编码。

**关键词** 锋电位间隔 时间编码 海马神经元 自发放电序列 多电极阵列

动作电位是神经元传递信息的主要方法之一, 神经元之间通常通过若干动作电位组成的放电序列进行信息通讯<sup>[1]</sup>。因而动作电位序列内蕴涵丰富的信息, 应用不同方法获取神经元放电序列中所蕴涵信息的研究成为神经科学和信息科学的一个重要领域。神经编码是以神经元放电编码为基础研究神经元放电活动, 普遍采用计算特定时间内发放动作的电位数, 即平均频率编码分析动作电位序列包含的信息<sup>[2]</sup>。但这种方法所能提取的信息量有限, 被认为是最低效率的编码<sup>[3]</sup>。神经元放电序列中相邻动作电位时间间隔(interspike interval, ISI)的变化可以更多反映神经元之间信息量的传递。神经元放电序列的ISI往往很不规则, 而这种不规则的时序间隔可能蕴含着某种信息编码<sup>[1-4]</sup>。ISI被广泛用于分析神经元放电活动, 如用ISI序列的方差和平均值确定神经元电活动规律性<sup>[5]</sup>, 以及用ISI值作为判定爆发的条件<sup>[6-9]</sup>。随着非线性动力学飞速发展, 非线性方法和时间序列分析成为研究神经系统活动和信息编码的重要手段<sup>[1,3]</sup>。在体外培养海马神经

元的MEA芯片上, Chen等观察到电极上主要有3种明显不同的自发放电模式<sup>[10]</sup>。本文针对这3种自发放电模式, 采用ISI编码进行时间编码分析, 研究体外培养海马神经元自发放电的时间编码规律。

## 1 方法

采用多电极阵列系统(MEA Reutlingen, Germany, 8×8阵列, 电极 $\phi$ 30 $\mu\text{m}$ , 相邻电极中心距200 $\mu\text{m}$ , 15#接地)对离体培养一周后的海马神经元<sup>[10]</sup>网络自发电信号进行细胞外长时间连续记录(采样频率: 50kHz)。信号经MEA1060放大滤波器、A/D转换。每次记录时间100s, 通过软件平台MC\_Rack在计算机上实时显示神经元电活动, 同时储存采集的原始数据, 便于离线分析和处理。采用Matlab编写程序对原始数据作进一步的锋电位提取和分析。

神经网络信息编码的规律性与单个神经元放电时间编码特征及ISI的分布规律有关, 但神经网络的电活动具有高度复杂性和瞬时多变性, 神经元的发放模式往往携带有更为丰富和精确信

2007-03-16 收稿, 2007-04-16 收修改稿

\* 教育部科学技术重大项目(重大10420)和国家自然科学基金(批准号: 60478016)资助项目

\*\* 通信作者, E-mail: qluo@mail.hust.edu.cn

息<sup>[2,4]</sup>. 我们利用 MEA 系统记录离体培养海马神经元网络自发电活动信号, MEA 电极上采集到的神经元动作电位序列可能是一个神经元发放的锋电位序列,也可能是多个神经元同时发放的信号<sup>[9,10]</sup>. 从而我们可以在网络水平上研究神经元自发电活动的时间编码. 在分析前首先将神经元发放的锋电位序列(spike train)从背景噪声中检测出来<sup>[8]</sup>. 根据锋电位序列计算锋电位间隔,采用 ISI 编码方法研究不同自发电模式的时间编码特点.

描述 ISI 编码方法有 3 种<sup>[11]</sup>: 锋电位间隔时域图(interspike interval vs. time),以锋电位出现时间离散点为横坐标,以相应时间点的锋电位间隔为纵坐标. 它能够反映出锋电位间隔序列随时间的分布规律,从而反映神经元放电模式随时间的变化规律; 锋电位间隔直方图(interspike interval histogram),将不同锋电位间隔分别加以计数,然后以不同的间隔长度为横坐标,以此间隔的重复次数为纵坐标绘制直方图. 它可以反映出不同的锋电位间隔在总体 ISI 序列中出现的频度,以及 ISI 序列的整体分布情况; 联合间隔直方图(joint interval histogram),该图以放电序列中的每一个间隔 ISI( $n$ )为横坐标,以其相邻的后一个间隔 ISI( $n+1$ )为纵坐标绘制. 它是从三阶编码角度反映出某些特定的重复出现模式. 如一个长放电后紧接着一个短放电等.

## 2 结果

离体培养海马神经元在发育过程中发放的锋电位序列主要有 3 种明显不同的模式: (i) 爆发,短时间内快速发放几个锋电位(burst)和一段时间的静息期交替出现; (ii) 连续发放的单个锋电位; (iii) 单个锋电位与爆发交替发放的模式<sup>[10]</sup>. 这 3 种发放模式中都包含特征性的神经信息编码,其携带的编码信息部分表现在锋电位发放速率中,但更多信息隐藏在 ISI 序列中. 采用上述 3 种 ISI 编码方式得到自发电模式的时间编码规律如下.

爆发放电作为神经元之间传递信息的重要方式,同时也是增强神经元突触之间传递效率和可靠性的有效方式<sup>[12]</sup>,其具有特定的信息编码形式. 从图 1(a)和(b)中可以看出爆发是一种具有重复性的复杂发放模式. 锋电位间隔时域中 ISI 分布特征反映了连续时间内神经元发放锋电位序列的时间编码规律. 神经元

爆发放电间隔具有规律,散点 ISI 明显分成两层,顶层是爆发之间的 ISIs,底层是爆发内部 ISIs(在短小时内呈串状),图中清楚地显示爆发活动内部 ISI < 10 ms,这是高频发放过程(图 1(b)).

锋电位间隔直方图是对总体 ISI 序列进行统计,但它受最小统计时间间隔单位(bin)值影响(如图 1(c)和(d)分别是 bin 取 0.5 ms 和 1 ms). ISIH 总趋势服从指数分布,可表示为:

$$y_1 = ae^{bx} + c \quad (1)$$

bin=0.5 ms 时,分布拟合曲线为:

$$y_1 = 0.7310e^{-0.6244x} - 0.0002$$

bin=1 ms 时,分布拟合曲线为:

$$y_1 = 1.2884e^{-0.5534x} - 0.0003$$

对比上述参数可知,随 bin 取值增大幅度参数  $a$  增加,衰减指数  $b$  由 -0.6244 增加到 -0.5534,衰减过程相对变慢. 另外从 ISIH 中可见总体 ISI 序列中大部分 ISIs 小于 10 ms,有 90% 以上的 ISIs 分布在 5 ms 以内,这也说明爆发是神经元高频发放锋电位的过程.

图 1(e)和(f)是分别采用线性尺度和双对数尺度表示的 JISI 图. 图 1(e)中 JISI 的分布呈现“L”型,散点分别平行两个坐标轴( $i$ -th ISI 和  $i+1$ -th ISI),它们分别表示爆发中第一个锋电位(即在一个长间隔放电后紧接着一个短间隔放电)和爆发中最后一个锋电位(即一个短间隔放电后紧接着一个长间隔放电); 接近坐标原点处有密集的一簇分布,它们表示爆发内部锋电位,由于尺度关系看不清内部结构. 我们采用双对数坐标,图 1(f)左下角处(集中在 10 ms 内)的散点表示爆发内部锋电位的 JISI 分布,它非常密集与 ISIH 统计图分布一致. 另外在图中的左上角和右下角分别各有一簇,它们与图 1(e)中平行坐标轴的 JISI 分布对应.

连续单个锋电位发放的时间编码特性如图 2 所示. 图 2(a)是 20 s 的光栅图,可知锋电位序列较为密集,但间隔相对均匀. 其 ISIs 分布主要是在 60 ms 左右波动,近似一条直线(图 2(b)). 对记录 100 s 连续单个锋电位发放的 ISIs 统计,结果如图 2(c),(d)所示,总趋势近似正态(Gauss)分布:

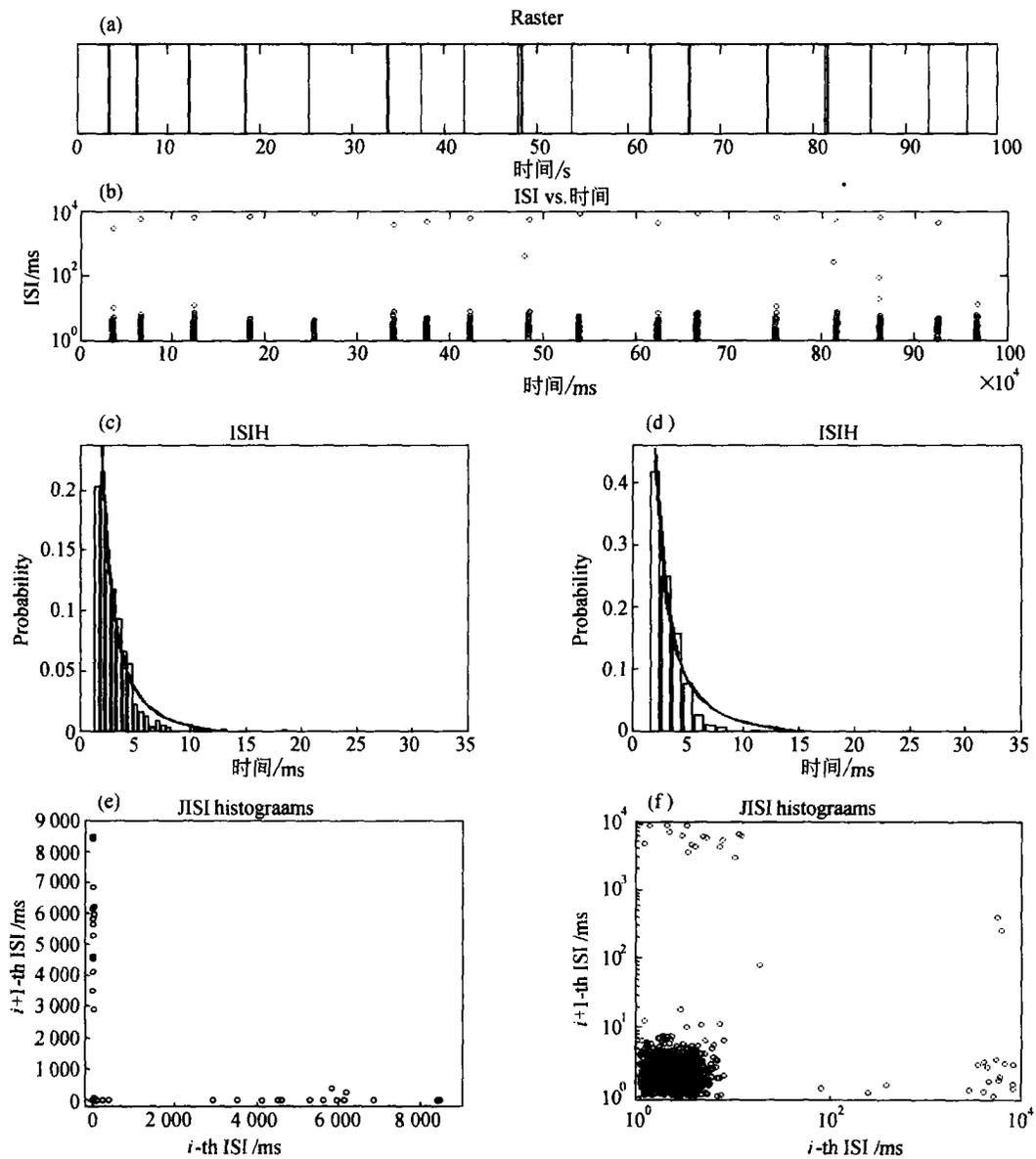


图 1 爆发发放模式的 ISI 编码(记录 100 s 的数据)

(a) 锋电位序列; (b) ISI 随时间变化 (ISI 采用对数尺度); (c) 锋电位间隔直方图 (bin=0.5 ms); (d) 锋电位间隔直方图 (bin=1 ms); (e) 联合间隔直方图 (线性尺度); (f) 联合间隔直方图 (对数尺度)

$$y_2 = a \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} + c \quad (2) \quad y_2 = 19416 \frac{1}{20.4991 \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-66.2618)^2}{2(20.4991)^2}} + 0.0002$$

bin=1 ms 时, 拟合曲线为:

$$y_2 = 09703 \frac{1}{20.4728 \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-66.8191)^2}{2(20.4728)^2}} + 0.0001$$

bin=2 ms 时, 拟合曲线为:

表明 ISIH 编码规律符合以 66 ms 为中心的正态分布, 当 bin 取值不同时中心和方差略有改变。在 JISI 图中其分布呈现集聚型, 主要集中在一定时间区域形成一簇(图 2(e), (f)), ISIs 主要分布在 100 ms 以内, 这与 ISIH 分布一致。

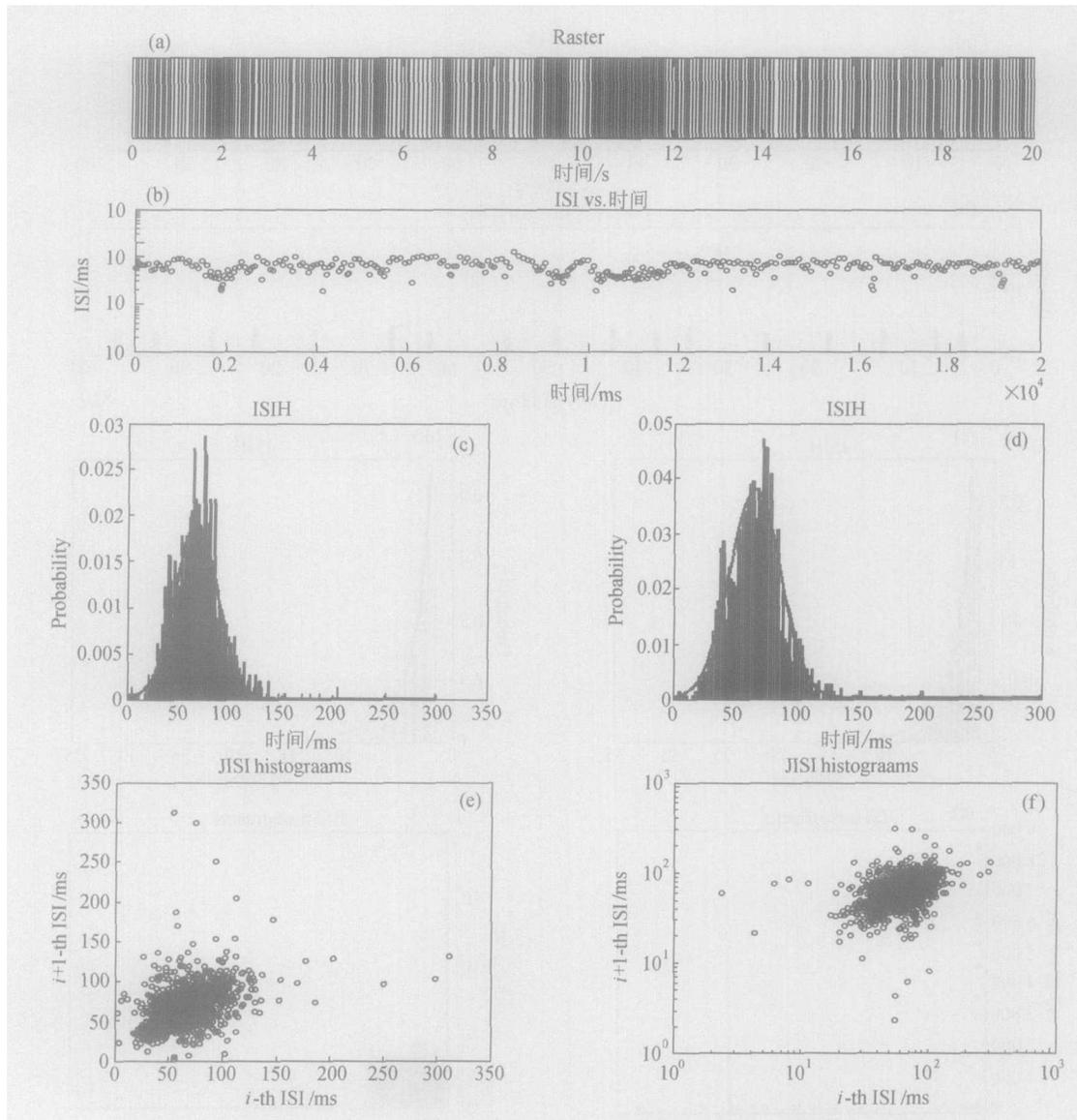


图 2 连续单个锋电位发放模式的 ISI 编码

(a) 锋电位序列; (b) ISI 随时间变化 (ISI 采用对数尺度); (c) 锋电位间隔直方图 (bin=1 ms); (d) 锋电位间隔直方图 (bin=2 ms); (e) 联合间隔直方图 (线性尺度); (f) 联合间隔直方图 (对数尺度)

单发与爆发交替发放是在培养神经元发育过程中最常见的放电模式。其光栅图(图 3(a))与其他两种发放模式相比没有明显规律性。其 ISI 随时间编码(图 3(b))与爆发放电模式不同(图 1(b)), 分层结构不是明显的两层, 而是在两层之间有些散点的三层结构。底层虽然也呈现串状, 但不很密集, 说明构成爆发内部锋电位个数比典型爆发内部锋电位个数要少, 而锋电位间隔相对大。图 3(c)表明 ISI 序列中大部分落在 25 ms 以内, 但也有一部分散乱

地分布大于 30 ms 以外的时间段内。当 bin 取 1 ms 时, ISIH 近似  $\chi^2$  分布函数:

$$y_3 = a \frac{x^{(v-2)/2} - e^{-x/2}}{2^{v/2} \Gamma(v/2)} + c \quad (3)$$

bin=1 ms 时, 拟合曲线为:

$$y_3 = 0.5378 \frac{x^{(9.5078-2)/2} - e^{-x/2}}{2^{9.5078/2} \Gamma(9.5078/2)} + 0.0025$$

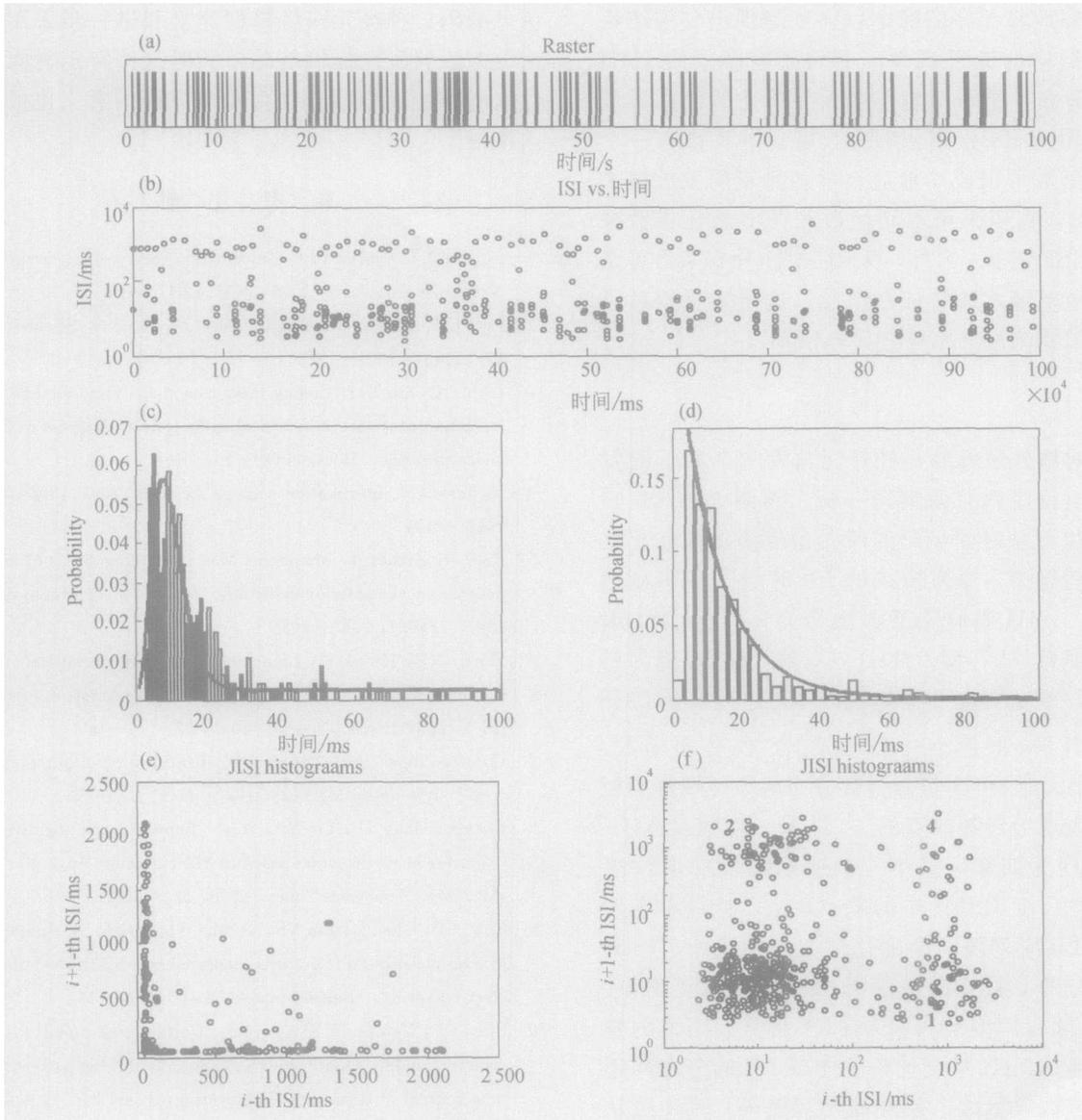


图 3 单发与爆发交替发放模式的 ISI 编码(记录 100 s 的数据)

(a) 锋电位序列; (b) ISI 随时间变化 (ISI 采用对数尺度); (c) 锋电位间隔直方图 (bin=1 ms); (d) 锋电位间隔直方图 (bin=3 ms); (e) 联合间隔直方图 (线性尺度); (f) 联合间隔直方图 (对数尺度)

当 bin 取值增大时 (bin=3 ms), ISIH 编码近似指数分布 (图 3(d)):  $y_1 = 0.2509e^{-0.0885x} + 0.0005$ .

衰减指数  $b$  值比典型爆发模式的值大, 其接近零, 因而衰减相对较慢. 上述表明随 bin 值改变, 该发放模式的 ISIH 编码发生改变, 当 bin 值增大时其符合指数分布编码规律, 这与该放电模式是爆发为主伴随单发的实际相符. 图 3(e) 与图 1(e) 类似, 但编码形式表现为伴随散点的“L”型, 这些散点就是单发锋电位. 双对数坐标的 JISI 图中呈现

四簇分布形式, 簇 1, 2, 3, 4 分别表示爆发内部第一个锋电位, 最后一个锋电位, 爆发内部的锋电位, 单发锋电位 (图 3(f)).

从图 1—3 可以知道时间编码是神经元自发电活动编码的一个重要方面, 时间变量提供了传递信息的巨大能力, 它的分辨率是毫秒尺度, 表明神经元之间可能用 ISI 变化来传递信息, 比频率编码有较高信息传输速率和精度, 这与机体能够对外界刺激作出快速响应相符合<sup>[1-4]</sup>. ISI 时间编码方法从不

同角度有效地将无序的锋电位序列呈现出分层结构和簇分布结构的编码规律;不同放电模式的 ISIH 符合不同分布,暗示锋电位序列要传递的信息容量或许可以用 ISIH 分布轮廓去反映;并且没有一个概率密度函数可以成功地适合神经元不同发放模式的 ISI 分布,需要采用不同函数和调节函数参数来充分描述 ISI 分布.另外,采用 ISIH 分布函数可量化神经元放电模式的特征性信息,这些量化信息可揭示、提前预测或判断神经元电活动.

### 3 结论

通过对体外培养海马神经元自发的3种不同发放模式锋电位序列时间编码分析,表明3种ISI时间编码方法可从时间编码的不同角度揭示神经元放电模式编码规律.爆发模式的ISI时域图中明显地分成两层,ISIH符合指数函数分布,线性JISI编码特性表现为“L”型,JISI(双对数尺度)呈现为三簇.爆发与单发交替发放模式的ISI序列可近似分为3层;当bin取值小时ISIH符合 $\chi^2$ 分布函数,当bin取增大时ISIH符合指数分布函数;线性JISI编码特性表现为伴随散点的“L”型,对数尺度JISI图中呈现为四簇,其中一簇表示单发锋电位序列,与线性尺度JISI图中的散点对应.持续单发放模式的ISI序列随时间变化近似一条直线,ISIH符合正态分布,JISI图中编码特性表现为集聚型.总之,ISI随时间变化可反映神经元发放模式的整体编码趋势;ISIH从统计角度体现ISI的分布并用数学分布函数表示放电模式的时间编码;JISI可从时空角度描述神经元发放锋电位序列时间编码的异性.说明时间编码比频率编码可以提供神经元电活动中存在的更多信息,时间编码的不同表现形式可体现放电序列中所蕴藏的丰富信息.为研究神经

信息编码、神经网络模型建立和进一步采用信息论等方法的研究提供基础,同时这些特定时间编码形式的神经元电活动在生物学方面的意义也值得深入探讨.

### 参 考 文 献

- 1 Borst A, Theunissen FE. Information theory and neural coding. *Nature Neuroscience*, 1999, 2(11): 947—957
- 2 Fetz EE. Temporal coding in neural populations. *Science*, 1997, 278(5345): 1901—1902
- 3 Chen LC, Gu YH. Coding theories and analyzing methods of information contained in neuronal spike trains. *Progress in Physiological Sciences*, 1999, 30(2): 101—106
- 4 Richmond B. Information coding. *Science*, 2001, 278(5345): 2493—2434
- 5 Rees A, Sarbaz A, Malmierca MS, et al. Regularity of firing of neurons in the inferior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 1997, 77(66): 2945—2965
- 6 Harris KD, Hirase H, Leinekugel X, et al. Temporal interaction between single spikes and complex spike bursts in hippocampal pyramidal cells. *Neuron*, 2001, 32: 141—149
- 7 Cocatre-Zilgien JH, Delcomyn F. Identification of bursts in spike trains. *J Neurosci Methods*, 1992, 41(1): 19—30
- 8 Chen L, Chen CP, Lin YS, et al. Improved self-adaptive algorithm for burst detection based on the maximum interspike interval. *Acta Biophysica Sinica*, 2006, 22(4): 297—302
- 9 Chen CP, Chen L, Lin YS, et al. The origin of spontaneous synchronized burst in cultured neuronal networks based on multi-electrode arrays. *Biosystems*, 2006, 85: 137—143
- 10 Chen CP, Yao S, Li XN, et al. Cultured neuronal networks structure and its spontaneously synchronized firing patterns. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2005, 24(5): 629—632
- 11 Rodieck RW, Kiang NYS, Gerstein GL. Some quantitative methods for the study of spontaneous activity of single neurons. *Biophys J*, 1962, 2: 351—368
- 12 Lisman JE. Bursts as a unit of neural information: Making unreliable synapses reliable. *TINS*, 1997, 20(1): 38—43