

中国科学技术大学

硕士学位论文



论文题目 小鼠海马中间神经元放电间隔序列
的分形特性研究

作者姓名 郭圣波

学科专业 模式识别与智能系统

导师姓名 黄德双 研究员

完成时间 二零零七年五月

中国科学技术大学

硕士学位论文

小鼠海马中间神经元放电间隔序列的分
形特性研究

THE STUDY ON THE FRACTAL
PROPERTY OF INTER-SPIKE
INTERVAL SEQUENCES OF
INTERNEURONS IN MOUSE
HIPPOCAMPUS

郭 圣 波

中国科学技术大学研究生院

2007年5月

THE STUDY ON THE FRACTAL
PROPERTY OF INTER-SPIKE
INTERVAL SEQUENCES OF
INTERNEURONS IN MOUSE
HIPPOCAMPUS

by

Sheng-Bo Guo

A thesis submitted to University of Science and Technology of
China in conformity with the requirements for the degree of
Master of Philosophy

Advisor: Prof. De-Shuang Huang

Hefei, Anhui, China

May 2007

© Sheng-Bo Guo, 2007

All rights reserved

摘要

科学技术的日新月异推动了神经科学研究的发展,也使得人类对学习和记忆的原理有了更加深入的认识。目前科学家已经揭示:学习和记忆是由前脑中的海马区来控制的;它们是大脑在神经网络水平所发生的动态过程;大脑工作原理的奥秘植根于神经网络的活动规律之中。因此,研究大脑神经网络中群体神经元的编码规律,是揭示学习和记忆等大脑高级功能原理的关键环节。基于小鼠海马和人类海马的相似性,我们选择小鼠海马区作为本文的研究对象。小鼠海马区是一个主要由两类神经元构成的神经网络,它们包括中间神经元和锥体细胞。在这个网络中,中间神经元处于支配地位,它通过对锥体细胞的抑制来控制锥体细胞的放电活动。本文通过对小鼠海马中间神经元分形特性的研究来试图揭示学习和记忆的内在规律。

首先根据中间神经元的放电模式,将其分为四类。然后利用去势涨落分析法和重新标度极差分析法对中间神经元的单分形特性进行研究;并利用多分形基本公式和多分形去势涨落法对中间神经元的多分形特性进行研究。最后,对小鼠在不同行为状态下中间神经元放电活动的分形特性进行了比较,揭示了小鼠行为状态及其海马区神经元放电模式动力学之间的联系。实验结果表明:

(1)中间神经元放电序列不是随机过程,而是一种具有分形结构的序列,并表现出长时程相关性;

(2)中间神经元放电序列的长时程依赖性与大脑神经网络在不同状态下的活动可能具有某种相关性;

(3)中间神经元放电序列是一种多分形结构,利用多分形分析可以更完整地描述中间神经元放电间隔序列。

关键词: 海马; 中间神经元; 分形; 长时程相关; 非线性动力学

ABSTRACT

With the rapid development of science and technology leading to the promising future of neuroscience, the underlying mechanism of human being's learning and memory is gradually being discovered. Scientists have demonstrated that 1) Learning and memory are regulated by the hippocampus in the forebrain, 2) They are dynamical processes at the level of neuronal network and 3) The mystery of brain mechanism may come from the rules of neuronal network. As a consequence, it is the prerequisite step to investigate the activities of neurons in neuronal network of hippocampus. Due to the similarity between human hippocampus and mouse hippocampus, we are focused on the investigation of mouse hippocampus, which contains pyramidal cells and interneurons. These two types of neurons interact with each other leading to a highly complicated neuronal network where interneurons are dominant. Here we perform fractal analysis of spontaneous in vivo activity of interneurons with the hope of figuring out the underlying mechanism of learning and memory.

In the present thesis, the spontaneous in vivo activities of interneuron are firstly categorized into four types according to their firing patterns. Then, the Rescale Range Analysis and Detrended Fluctuation Analysis (DFA) have been employed to study the monofractal property of inter-spike interval (ISI) sequences of interneurons. Furthermore, Multifractal Formalism (MF) and Multifractal Detrended Fluctuation Analysis (MFDFA) have been used to investigate the multifractality of the inter-spike interval sequences of neurons. Finally, the relation between the fractal property of neurons and mouse's behavioral states has been systematically studied. Based on our research, we conclude:

- 1) The ISI sequence of interneuron is not neuronal noise but a fractal process exhibiting long-range dependence;
- 2) The long-range dependence is dependent on mouse's different behavioral states;
- 3) The ISI sequence is multifractal, and the multifractality analysis can better characterize the property of ISI sequence.

Keywords: Hippocampus; Interneuron; Fractal; Long-Range Dependence; Nonlinear Dynamics

目录

摘要.....	I
ABSTRACT.....	II
插图目录.....	V
表格目录.....	VI
第一章 绪论.....	1
1.1 研究背景.....	1
1.1.1 脑科学简介.....	2
1.1.2 海马简介.....	2
1.1.3 中间神经元及其放电间隔序列.....	4
1.1.4 分形及其在神经科学中的应用.....	6
1.2 选题依据.....	8
1.3 研究意义.....	9
1.4 研究方法和技术路线.....	10
1.4.1 海马神经元放电及场电位记录.....	10
1.4.2 单个中间神经元放电与海马特征场电位的甄别.....	12
1.5 论文的内容与结构安排.....	15
参考文献.....	15
第二章 DFA 在神经元放电序列单分形特性研究中的应用.....	18
2.1 DFA 简介.....	18
2.2 重排替代数据简介.....	20
2.3 应用 DFA 对中间神经元放电间隔序列进行分析的结果.....	20
2.3.1 中间神经元放电模式的行为依赖性.....	21
2.3.2 中间神经元放电间隔序列的长时程相关性.....	22
2.3.3 双对数图中的拐点现象.....	23
2.3.4 神经元放电间隔序列长时程相关性与小鼠行为状态的依赖性.....	24
2.4 本章小结.....	27
参考文献.....	27
第三章 R/S 分析法在神经元放电序列单分形特性研究中的应用.....	29
3.1 R/S 分析法简介.....	29
3.2 利用 R/S 分析法对神经元分析的结果.....	31
3.2.1 中间神经元放电间隔序列存在长时程相关性.....	31
3.2.2 中间神经元放电间隔的长时程相关性具有行为依赖性.....	32
3.3 本章小结.....	34

参考文献.....	34
第四章 神经元放电序列的多分形特性研究.....	37
4.1 多分形分析方法简介.....	38
4.1.1 MF 简介.....	38
4.1.2 MFDFA 简介.....	38
4.2 中间神经元放电间隔序列的多分形分析结果.....	40
4.3 本章小结.....	43
参考文献.....	44
总结与展望.....	46
1. 本文的主要工作与创新.....	46
2. 进一步的研究展望.....	46
致 谢.....	48
附 录 科研成果清单.....	50
一、发表的论文.....	50
二、投出在审论文.....	51
三、参加的科研项目.....	52

插图目录

图 1.1	海马结构图	4
图 1.2	中间神经元放电模式与节律关系图	5
图 1.3	动作电位原理图	6
图 1.4	实验流程图	10
图 1.5	超轻的微型 96 道电极驱动装置	11
图 1.6	用于自由活动状态下在体放电活动的高密度电极	12
图 1.7	正在进行实验记录的小鼠	14
图 2.1	DFA 的流程	20
图 2.2	四种类型中间神经元的在体自发放电模式	21
图 2.3	原始放电间隔序列和重排替代数据的 DFA	23
图 2.4	涨落函数 $F(n)$ 与盒子大小 n 的双对数图上的拐点现象	24
图 2.5	DFA 在中间神经元放电间隔序列和替代数据上的应用	25
图 2.6	四种类型中间神经元尺度指数统计	26
图 3.1	一段神经元放电间隔的 R/S 分析	32
图 3.2	四类中间神经元在不同行为状态下进行的 R/S 分析	33
图 3.3	四类中间神经元的 R/S 分析结果的检验	34
图 4.1	中间神经元放电间隔序列的广义赫斯特指数分析	41
图 4.2	中间神经元放电间隔序列的标度指数和多分形奇异谱	42
图 4.3	替代数据的多分形分析	43

表格目录

表格 2.1	小鼠海马中间神经元放电间隔序列去势涨落分析的结果	22
表格 2.2	四种类型中间神经元的放电速率	25
表格 3.1	所记录到中间神经元的赫斯特指数	32

第一章 绪论

近 20 多年来,世界各国高度重视脑科学的研究,使得脑科学的研究日新月异,并展现出广阔的前景。对于脑科学的研究可以追溯到 20 世纪 90 年代。国外方面,1989 年,美国国会通过决议,将 20 世纪 90 年代划定为“脑的 10 年”;1991 年,欧共体成立了“欧洲的脑 10 年”委员会,采取多种措施帮助各个国家开展脑科学研究。世界上一流的高等院校(例如麻省理工学院、普林斯顿、哈佛、哥伦比亚大学等)都在争先发展和运用相关高新技术,以图在神经科学研究上取得重大突破。此外,国际间的合作也日益增强,比如 1996 年在瑞士“世界经济论坛”上,参与各国宣布成立“脑研究联盟”。

脑科学不仅得到世界上其他国家的重视,中国政府和科学界也极力推动该学科的发展,比如在 1993 年,我国国家科委和科学院创办“香山科学会议”,这是面向全国科技界举办的周期性高层学术会议,定期讨论脑科学前沿问题、科学未来、探讨新的生长点和发展机会、交流最新动态和自由发表心得体会。从 1995 年以来,“香山科学会议”对“脑的复杂性探索”、“脑功能研究”、“跨世纪的脑科学”以及“脑高级功能与智力潜能开发”等专题分别进行了讨论。近年来,国家科技部、基金委、教育部和中国科学院等对神经科学同样给予重视,相继部署一系列科研项目。

1.1 研究背景

大脑是自然界结构和功能最复杂的系统。运用神经科学探索大脑功能及机制,开发人类大脑潜能,一直以来都是人类孜孜以求的重大课题。在 20 世纪脑科学取得了巨大的成就。Cajal 的神经元学说和 Hodgkin—Huxley 的离子通道理论是 20 世纪神经科学的重大进展。随着近几十年以来科学技术的进步,脑科学的各个子学科发展迅猛。人类对学习和记忆原理的研究日益深入。本文的工作也是探索人类学习和记忆奥秘中的一部分。考虑到选择人类大脑作为实验对象的复杂度,并且小鼠大脑和人脑的差别主要在皮层方面,底层结构是相同,所以本文选择小鼠作为研究对象。本节首先介绍研究背景,然后描述本文的研究对象,进而介绍小鼠海马中间神经元及其放电间隔序列,之后指出研究意义,最后介绍分形及其在神经科学中的应用。

1.1.1 脑科学简介

脑科学可以分为以下两个学科：

1、侧重基础理论研究的基础神经科学。它分为两个子方向：

1)神经生物学：研究人和动物神经系统的结构与功能。它是在分子水平上、细胞水平上、神经网络、系统和整体水平上阐明神经系统特别是脑的物质的、能量的、信息的基本活动规律的科学(认识脑)。它包括六个研究分支：分子神经生物学(化学物质)、细胞神经生物学(细胞、亚细胞)、系统神经生物学、行为神经生物学(学习记忆、情感、睡眠、觉醒等)、发育神经生物学、比较神经生物学[1]。

2)计算神经科学：应用数学理论和计算机模拟方法来研究脑功能的学科。

2、侧重医学临床应用的临床神经科学，该学科主要研究与神经系统有关的疾病及其诊断、治疗方法、技术等。

1.1.2 海马简介

海马是大脑中与学习记忆功能密切相关的一个重要脑区，因其形似海马而得名，海马中的信息整合对记忆的编码、巩固和回忆均具有重要的作用[2]。构成海马区神经网络的神经元按其形态和功能可分为谷氨酸能的锥体细胞和 γ -氨基丁酸能的中间神经元[3]，其中锥体细胞提供不同功能脑区之间的长投射连接，而中间神经元主要分布在局部脑区，对局部脑区的神经网络活动进行调节[4]。大量研究表明：中间神经元对大脑网络节律性活动的产生，以及与这些网络节律性活动相关的功能，比如信息整合、睡眠和记忆巩固等过程都具有重要的作用[5]。

在动物处于不同行为意识状态时，海马神经网络的活动具有不同模式：放电模式体现在场电位上，就是动物在自由探索(active exploration)状态或快速眼动睡眠(rapid-eye-movement sleep, REM sleep)状态下海马脑区的Theta节律(4-12Hz)，认知行为过程中的Gamma节律(30-80Hz)，以及慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)中的ripple高频振荡(150-250Hz)和不规则电位等[6]。这些节律性的场电位活动表明：海马神经网络在信息处理过程中神经元集群活动的不同模式。CA1区排列整齐的锥体细胞的突触后电位总和引起了海马CA1区的场电位，它反映了海马CA1区锥体细胞群的活动状况。越来越多的实验证据表明，仅占海马CA1区神经元总数量约10%的中间神经元，对于海马CA1区的场电位活动的调节具有非常重要的作用[7]。从形态学上来看，CA1区的中间神经元与CA1区锥体细胞基本单一的形态结构不同，它们有多种类型，这种形态结构特征主要表现在以

下几个方面[8]:

- 1、不同的中间神经元具有非常不同的树突和轴突分布特点, 如轴突末梢只分布在锥体细胞胞体层的篮细胞(Bastek cell);
- 2、轴突末梢只分布在锥体细胞轴丘区域的轴突-轴突细胞(Axo-axonic cell)、
- 3、轴突末梢只分布在锥体细胞远端树突区的 O-LM 细胞 (Oriens-lacunosum-moleculare cell)等。

不同中间神经元的特殊形态结构特征表明: 中间神经元在调控海马CA1区神经网络活动中可能具有重要的作用。因此, 这些中间神经元的在体放电模式, 以及放电模式与整体神经网络活动之间的关系, 越来越引起研究者的重视。但由于研究手段的限制, 目前的研究报道不多, 主要集中于对某些类型中间神经元放电模式的研究[9]。

小鼠海马的结构如图 1.1 所示[10]。它由胼胝上回、海马、齿状回、束状回和下托等结构组成, 位于大脑半球的前内侧方[11]。胼胝上回是位于胼胝体紧上方的薄片灰质, 又称灰被盖, 向后绕胼胝体压部, 移行为明显的束状回, 该回与海马伞分开, 并和海马及齿状回连续。齿状回是一条狭窄的半月形皮质, 表面有浅沟, 介于海马裂(在下)和海马伞(在上)之间, 其后端接续束状回, 前端到达海马钩和海马回之间的切迹, 海马和齿状回的细胞轴突在其内侧面聚集而成海马伞。邻接海马裂的海马回上部称为下托, 介于下托和海马回间的过渡地带为前下托。海马背面除被室床所覆盖外, 其脑室面则为室管膜所覆盖。海马由原(古)皮质构成, 具有相对比较简单的解剖结构。海马结构基本上分为三层, 由浅表向深层依次为分子层、锥体细胞层和多形细胞层。三层之间还有由其细胞的突起形成的次级层次。由室床向外, 可分为多形细胞层、锥体细胞层、辐射层、腔隙层和分子层。海马结构的组成较为均匀一致, 但其内部的细胞形态仍有差异, 各皮质区相对发育程度也不相同, 各纤维系统所形成的组合也不一样, 由此进一步将海马的皮质分为 CA1、CA2、CA3 和 CA4 个区。CA1 与下托相连, CA4 位于海马和齿状回的移行部。内嗅区发出的纤维传到齿状回的颗粒细胞, 颗粒细胞又发出苔状纤维到 CA3 区, 而颗粒细胞的轴突与 CA1 区的锥体细胞形成突触连接, CA1 区又发出纤维与内嗅区相连, 形成一个闭合的 4 级神经元回路。

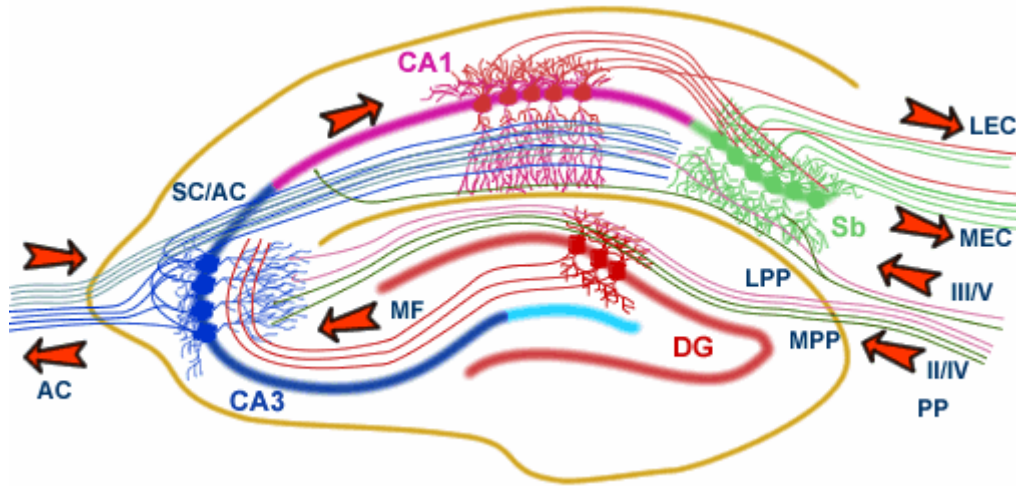


图 1.1 海马结构图

1.1.3 中间神经元及其放电间隔序列

小鼠海马区包括两类神经元：中间神经元和锥体细胞。中间神经元被称为非锥体细胞，大约占海马 CA1 区神经元的 5.8% 到 11%。中间神经元在海马网络的正常功能以及药理变化中都起到了重要的作用。中间神经元具有如下共同点：神经联系，内在的生理属性和神经生化属性[12, 13]；另外，它们的树突很少有棘，通常都是光滑珠状的，其局部轴突树分布广泛，末端毫无例外地形成对称的突触；发放动作电位的持续时间很短。在体记录的结果显示：中间神经元的放电和各种各样的网络振荡有着密切的相关性。很多中间神经元接受由内隔传来的 GABA 能 theta 调节的输入，并且它们的放电与 theta 节律有相位锁定关系，因此用自由活动动物单细胞记录方法可以称之为 theta 细胞。另外，有报道称即使在同一种网络状态中，中间神经元也有不同的放电模式，比如，曾经有研究者发现有一些中间神经元在 theta 振荡特定的相位放电而在与锐波相关的 ripple 事件中又呈现出不同的放电模式。这些结果表明这样一种可能性：中间神经元不同的放电模式可能与它们控制锥体细胞特定区域的空间选择性有关。

1.1.3.1 中间神经元

目前，由于对中间神经元的研究不深入，所以对于中间神经元的研究仍然集中在对其分类上。对中间神经元进行分类的方法有很多种，比如可以依据形态学，放电模式、放电与神经元网络节律性振荡的相位关系。Klausberger 和 Peter Somogyi 在中间神经元的分类与在体放电模式方面做了很多工作。他们使用麻醉的大鼠在两种网络活动状态(theta oscillation 和 ripple oscillation)中记录到四种类

型中间神经元的神经冲动，这四种类型的中间神经元表现出独特的，状态依赖性的活动模式。在形态学上，利用在体单细胞染色的方法能够选择性的标记记录的神经元，从而进一步鉴别为：PV 篮细胞(parvalbumin-expressing basket cell)，轴突-轴突细胞(axo-axonic cell)，始层-分子层细胞(oriens-lacunosum-moleculare (O-LM) cells)，双尖细胞(bistratified cells)。海马 CA1 区锥体细胞层胞外记录在 theta 振荡的时候轴突-轴突细胞在 theta 波峰放电概率最高，而此时大部分的锥体细胞是超极化状态。锥体细胞层记录到的 PV 篮细胞在 theta 节律的下降相放电，而单个细胞间平均的 theta 相位有很大的差异性。位于放射层和始层的双尖细胞在 theta 的波谷放电，与内嗅皮层输入联接并且作用于远端树突的 O-LM 细胞也在 theta 的波谷放电，图 1.2 是上述中间神经元的放电模式图[14]。

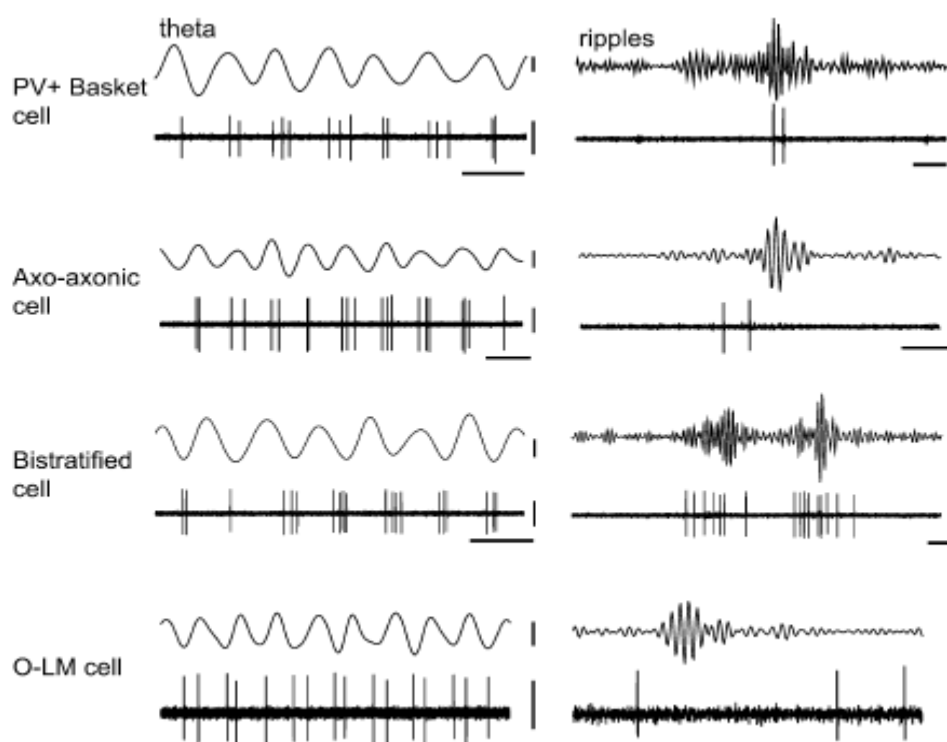


图 1.2 中间神经元放电模式与节律关系图

1.1.3.2 放电间隔序列

利用枪乌贼巨型轴突，Hodgkin 和 Huxley 对神经冲动的传输机制进行研究。他们的研究表明：神经元的信号要通过轴突进行传送。神经元之间的沟通正是通过这种方式进行的。神经元轴突传送的电子脉冲叫做动作电位。动作电位的产生过程如下：在动作电位开始产生时，首先打开 Na^+ 离子通道，钠离子的脉冲迅速流入细胞内，并在 1ms 之内一个新的平衡；膜间从膜内负性电压(约-70 毫伏)快速转为正性电压(约+30 毫伏)。然后钾离子通道打开，触发钾离子向细胞外流动，

其速度几乎和钠离子内流一样快，这导致膜的电位重新翻转到原来膜内负性状态。典型的动作电位如图 1.3 所示[15]。

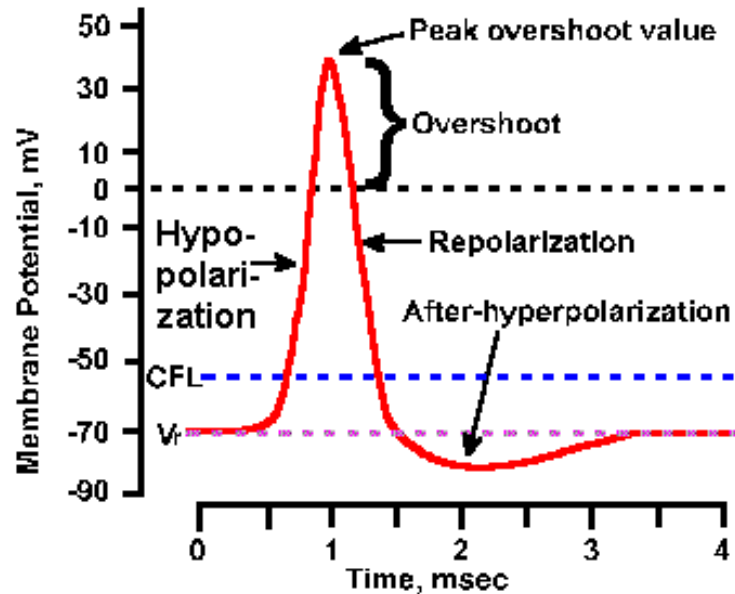


图 1.3 动作电位原理图

由对一段时间内中间神经元动作电位的记录可以得到其放电序列。放电间隔序列是由其放电序列进行变换后得到的，变换方式如下：

假设由 n ($n > 2$) 个神经元放电构成的序列为 $\{t_1, t_2, \dots, t_n\}$ ，其中 $t_i, i = 1, \dots, n$ 代表动作电位发生的时间，则放电间隔序列为 $\{t_2 - t_1, t_3 - t_2, \dots, t_n - t_{n-1}\}$ 。

1.1.4 分形及其在神经科学中的应用

分形现象广泛存在于大自然中。过去几十年内，该现象被广泛地研究。目前已经形成一套分形理论，该理论的创始人曼德尔布罗特。他通过对具有不同特征长度的物体进行研究，提出如下概念：分形、分形几何和分数维。事实上，分形可以看作是具有如下所列性质的集合[16]：

1. 该集合具有精细结构，即在任意小的比例尺度内包含整体。
2. 该集合是不规则的，以至于不能用传统的几何语言来描述。
3. 该集合通常具有某种自相似性，或许是近似的或者是统计意义下的。
4. 该集合在某种方式下定义的“分维数”通常大于该集合的拓扑维数。
5. 该集合的定义往往比较简单，或许是递归的。

由于在方法论上的不断进步，对于分形的研究在近年来取得很大进展，比如，研究者提出多种分形维用以刻画分形特性。分形维的含义如下：

1、分形是复杂不规则的系统，而描述这系统的粗糙、破碎、不规则、不光滑度及复杂性的定量指标和手段就是非整数维数。

2、分数维，分数维数是描述复杂对象或系统的最基本特征--分形特征的定量参数。

3、分维 D 度量了系统填充空间(致密)或缝隙(疏松)的能力，刻画了系统的无序性，表征了动力学系统独立变量的个数。

4、豪斯道夫维数定量地描述了一个集合的规则与不规则的几何尺度，其整数部分反映出图形的空间规模(整数维数)。

5、对于奇怪吸引子，维数给出了需要表征其上点的位置所需的信息量。广义维数或奇异谱主要表征多分形的非均衡性和奇异性。

随着研究手段的进展，研究者进一步发现分形可以分为单分形和多分形。具体来说，如果一个时间序列具有单分形特性，则它可以用一个分形维数来描述；如果一个时间序列具有多分形特性，则需要多个分形维数(维数谱)才能对其进行全面刻画。

对神经元放电活动分形特性的研究是一种解释神经元活动的有效方法，下面介绍当今的研究现状。随着计算神经科学的发展，研究者提出多种刻画时间序列特性的方法，比如：R/S 分析法[17]、DFA[18]、多尺度熵[19]、速率估计收敛法和相空间变换法等。另外，目前也有很多种维数来刻画时间序列的分形特性。这些维数包括：Hausdorff 维、自相似维、盒子维、容量维、填充维、Lyapunov 维和相关维等。这些维数可以有效地描述时间序列的单分形特性。我们也试图利用这些方法来描述中间神经元的放电间隔序列。研究发现：容量维和关联维不能有效鉴别中间神经元放电间隔序列的单分形结构。

在过去的20年内，多分形方法被应用于许多自然科学领域。近来，这些方法也正在被应用于生理学以及神经科学相关的数学模型中。1999年，Biella等利用多分形方法研究了不同状态下大鼠的放电间隔序列分布，通过统计分析，揭示出大鼠在不同刺激状态下放电间隔序列的多分形特性[20]。Bershadskii等利用多分形分析工具对脑红核上在体记录的单个神经元放电间隔序列进行了分析，并证明脑神经元信号存在多分形特性[21]。除了在动物上进行的多分形分析外，研究者也分析了人类神经元放电活动的多分形特性。Zheng等记录了两个脑区的活动，证明神经元放电活动与一个多分形过程具有一致性[22]。Kestler等利用泄漏整合放电模型，模拟了两个耦合神经元的放电，并通过数值分析证明放电间隔序列存在多分形特性[23]。

1.2 选题依据

对中间神经元分形特性的刻画有助于在动力学方面弄清楚中间神经元的特性,并且有助于理解小鼠海马区神经网络的动力学。本课题的选择基于以下三方面原因:

第一,从本领域研究进展上看,情况非常乐观:1999年,华裔科学家钱卓、卓敏和刘国松等发表论文[24]:引入一个突变受体用于增强小鼠的学习记忆能力,通过将NR2B基因导入小鼠体内,他们最近共同研制出一只名为“道奇”的“聪明鼠”。这只名为鼠的特别之处在于学东西的速度加快,记忆维持的时间更长,对于新环境的适应能力更强。2005年,我国科学家华东师范大学脑功能基因组学研究所林龙年和钱卓在《美国科学院院报》上发表论文《海马神经网络对情景记忆实时编码单元的鉴别》[25],他们发现:在海马的神经网络中有许多神经元对各种惊吓刺激有着各种各样的放电反应,根据它们的反应特征,这些神经元组成记忆编码的神经网络单元(Coding units)。更有意义的是,这些编码单元通过它们的激活状态可以把所经受的惊吓经历转化为一串二进制数字,这种数字化的编码形式使得科学家们能够对不同个体乃至不同种群的大脑编码活动进行直接的分析。他们的工作为人类进一步揭开记忆之谜提供了新的研究途径。2007年,科学家林龙年和钱卓在《美国科学院院报》上发表另外一篇题为《小鼠大脑内对窝的概念的神经编码》的论文[26],他们报道了小鼠对床和窝等概念在神经元层面上的表达,通过设计多组实验他们发现:海马区通过一种层次结构来对概念和知识进行编码。

第二,从复杂性科学在神经科学的研究应用上看,Stanley所领导的小组提出并改进多种分析时间序列的工具,其中一些算法已经被用于神经信号的处理[27, 28, 29]。同时,复杂性科学的发展衍生出许多能够用来分析神经信号的方法,包括小世界网络[30, 31]、非线性动力学方法[32, 33]等等。另外,混沌概念的引入也有助于该领域的发展。加州大学伯克利分校的Freeman将混沌引入对大脑的研究中[34]。他在兔绣球上的工作表明:神经元一般处于混沌状态;但是当一种熟悉的气味吸入以后,这些神经元进入一种特殊的吸引子状态。国内方面,在1986年,我国科学家徐京华提出了三种神经细胞的复合网络,并证明它存在混沌而且得到与人脑脑电图相似的输出[35]。1989年,卢侃、林雅俗、卢火在人脑脑电图的分维数上找出了与脑功能历史事件的回归方程,即林雅俗功能方程。以郝柏林院士为代表的一批研究者在非线性动力学方面做了很多创新性工作,这些工作对神经信息学的发展起到重要推动作用[36]。

第三,从实验技术条件上看,上海华东师范大学脑功能基因组学研究所林龙年为首的研究小组研制出微电极多通道记录技术和神经元集群放电活动记录技术。这两种技术不但能够同时记录上百个神经元的放电活动,而且能监视局部神经网络的工作情况,这使得在神经元集群水平上研究神经系统的活动成为可能[37]。另外,20世纪七十年代中期由 Sakmann 和 Neher 发展起来的膜片钳技术,使得记录细胞单个离子通道的电流成为可能,这促进了电压门控通道和细胞信号转导的研究。另外,脑电图(EEG)、脑事件相关电位(ERPs)、正电子发射断层扫描(PET)、功能磁共振成像(fMRI)等一系列无创伤直接观察活体脑变化情况的新方法,可以使人们在不损伤脑的情况下观察脑的精细结构,也可以在人们执行某一项特定任务时,观察脑内兴奋性的变化。

1.3 研究意义

运用神经科学探索大脑功能及机制,开发人类大脑潜能,一直以来都是人类孜孜以求的重大课题。神经科学的发展将给人类社会带来巨大进步:一是在基础研究上,可以揭开学习、记忆、思维、意识等自然之迷;二是在卫生健康上,通过系统研究大脑疾病的发病机理,研发新药,可对困扰人类的多种脑疾病进行治疗。同时,神经科学还将会对科技、社会的发展,如新型智能计算机和机器人的研制、心理学、教育学、人力资源开发、国防建设、发挥自身潜能、提高国民素质、促进社会综合发展等多方面产生深远影响。

学习、记忆等高级脑功能是大脑在神经元网络水平发生的动态过程,要理解中枢神经系统如何处理信息,一个很重要的方面就是要搞清楚大脑内大量神经元是如何协调工作的。因此,研究神经元网络中群体神经元的编码规律,是揭示大脑学习记忆等功能原理的关键环节。运用中枢神经系统在体多通道同步记录技术(*in vivo multi-channel recording*),可在动物清醒,自由活动的状态下,同时观察、记录大脑局部区域几十、上百乃至上千个神经元的放电活动,因此可作为分析群体神经元在网络水平编码机制的有力工具。同时,这种尖端的神经网络测量技术,一旦与可以改变大脑神经网络结构与功能的遗传基因技术相结合,定将给神经科学在 21 世纪的发展带来革命性的突破。同时,这一方向的研究将面对大脑神经元网络活动的海量数据,需要综合运用数学、人工神经网络、计算机科学(包括主分量分析技术、独立分量分析技术和小波变换技术等等)的各种分析方法与工具,来共同探索大脑神经元网络编码的规律与规则。

1.4 研究方法和技术路线

在对时间序列分形理论深入分析基础上,我们对中间神经元放电间隔序列的分形特性作了系统的研究。首先,设计行为学实验,并对神经元放电活动记录,之后对每个单元的活动进行分类,从而得到单个神经元的放电活动;其次,对实验数据进行处理和转化,得到中间神经元的放电间隔序列;然后,编写 Matlab 程序对所得数据进行分析;最后得到实验结果。具体流程图如图 1.4 所示。下面简要介绍神经元放电活动记录、数据分类的方法。

1.4.1 海马神经元放电及场电位记录

实验在成年(6-10 个月)雄性 C57BL/6J 小鼠(25-33 g)上进行[26]。用戊巴比妥钠(腹腔注射, 30-40mg/kg 体重)麻醉动物,暴露顶部头骨,除去上面的肌肉和结缔组织。根据小鼠脑图谱,在背侧海马上方颅骨(十字缝(bregama)向后 2.3mm,左右两侧各 2.0mm)用微型牙科手钻开 2 个小洞,将准备好的两束独立可调的 12 根四电极分别植入双侧海马背部皮层,用石蜡封闭颅骨手术野,再用牙科水泥将整个电极帽固定于小鼠颅骨。待动物清醒后,让其自由恢复 48-72 小时后,开始观察记录。每组记录四电极由四根 13 μ m 的镍铬合金丝缠绕而成(California Fine Wire, Grover Beach, CA),电极丝的尖端镀金以降低电极阻抗至 500-800 k Ω 。

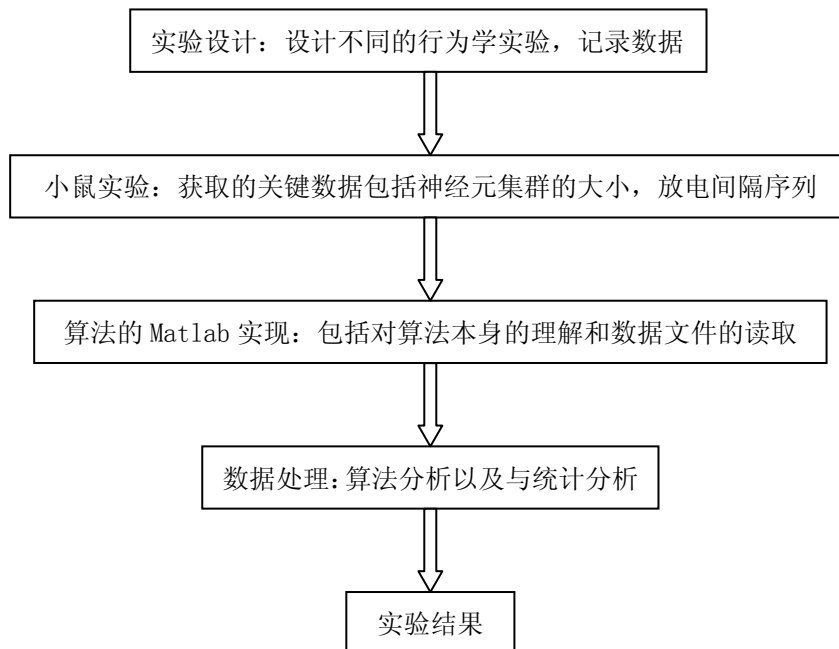


图 1.4 实验流程图

实验记录系统由美国 Plexon 公司的 96 通道在体记录系统组成,每根电极记录到的神经电信号经微电极放大器放大后分为两路,一路用来记录单个神经元的

放电活动，另一路用来记录海马脑区的场电位(图 1.5)。通过调节电极帽上的微型螺杆，可以缓慢推进电极的记录位置。微型螺杆转一圈，电极前进 $280\mu\text{m}$ ，一般每天调节微型螺杆四分之一至二分之一圈，可使记录电极前进 $70-140\mu\text{m}$ 。根据场电位的波形特征可推测记录电极是否到达海马 CA1 区域(图 1.6)。图 1.6A 表示的是已经完全植入双侧海马的 128 通道微电极。图 1.6B 表示的是连接了轻便电缆的微电极。连接电缆后，考虑到电极的重量，在电极上连接气球来抵消电极的重力，小鼠便可以自由地移动。实验结束后，再对鼠脑进行尼氏染色组织学检查，以确定记录电极的位置[37]。

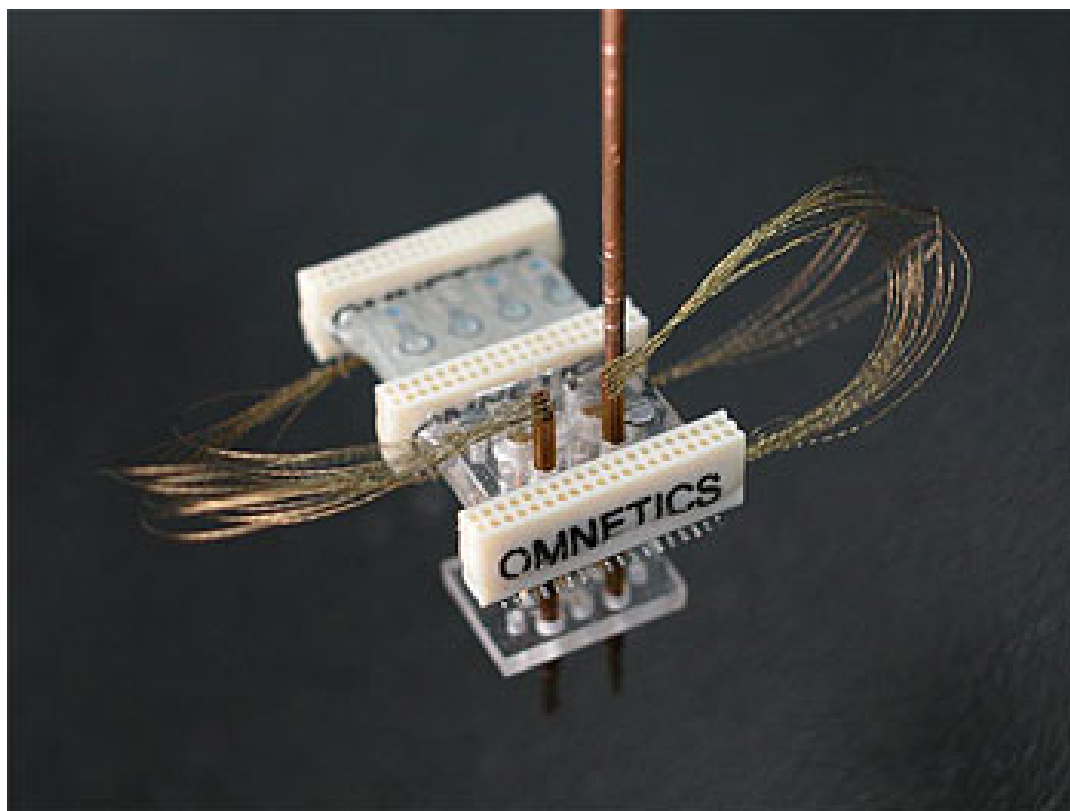


图 1.5 超轻的微型 96 道电极驱动装置。

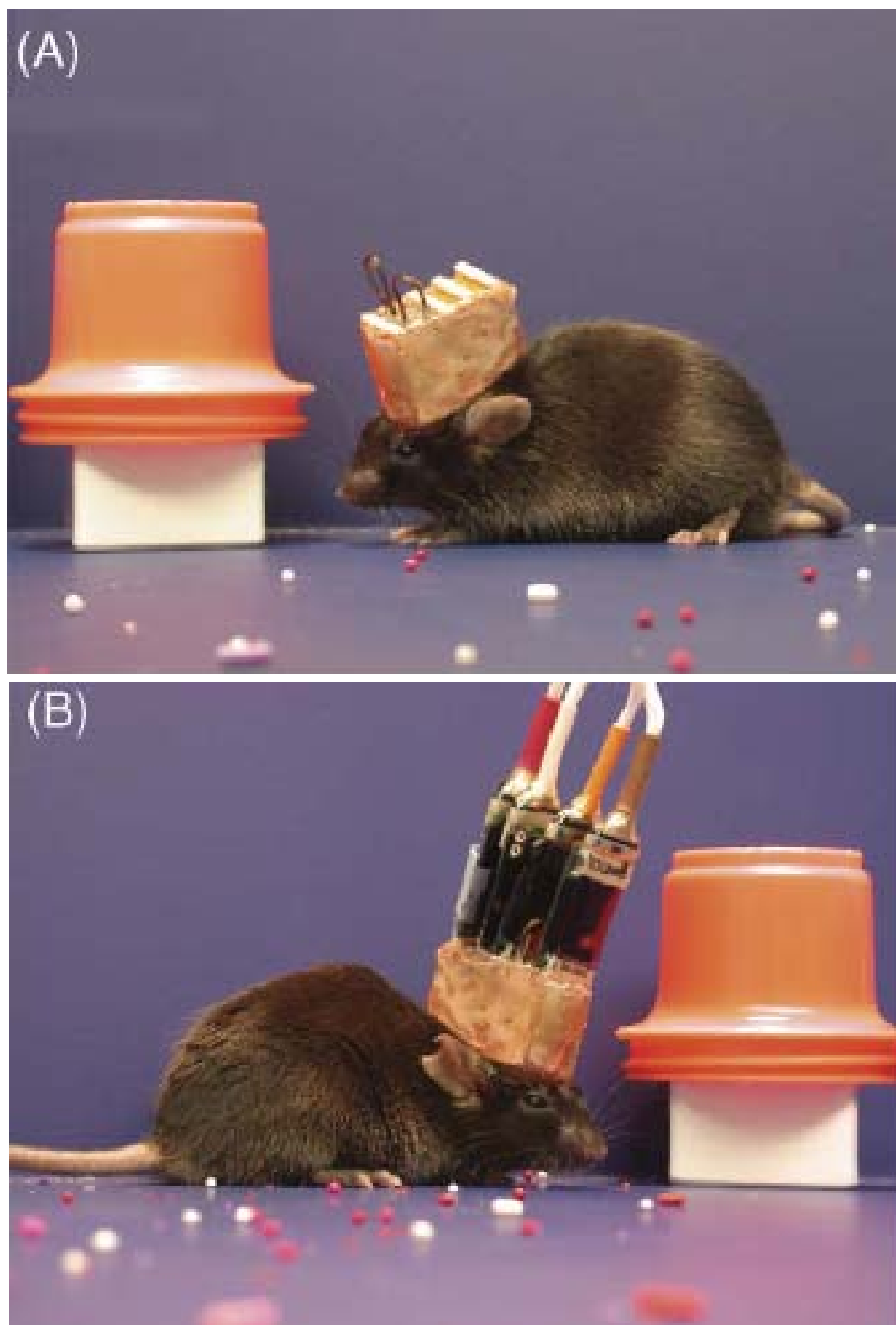


图 1.6 用于自由活动状态下在体放电活动的高密度电极

1.4.2 单个中间神经元放电与海马特征场电位的甄别

由 Plexon 公司 96 通道在体记录系统实时采集、记录每根记录电极上的神经

元放电波形和场电位，然后运用 Offline Sorter 2.0 软件(<http://www.plexon.com>, Dallas, TX)对每组四电极上记录到的所有放电波形进行聚类分析，区分出单个海马神经元的放电。在海马 CA1 区域，一般能记录到锥体细胞(Pyramidal Cells)和中间神经元(Interneurons)两种神经元的放电。得到放电记录以后，根据放电频率和放电波形的区别，可以区分出锥体细胞和中间神经元。一般来说，锥体细胞动作电位的波形较宽、频率较慢；而中间神经元动作电位的波形较窄、频率较快[38-42]。另外，由于中间神经元的数量较少，而且是散布在 CA1 区域，因此在一个四电极上往往只能记录到一个中间神经元的放电；而锥体细胞在海马 CA1 区域是集中在一个层状结构上紧密排列，因此，在一个四电极上一般可同时记录到多个锥体细胞的放电(图 1.7)。



图 1.7 正在进行实验记录的小鼠

图 1.7 分别显示左右海马区各 10 个神经元的放电情况，下面的连续波形为同时记录到的脑电活动。为了从场电位信号中提取 Ripple 高频振荡，先将原始场电位信号进行 150-250Hz 的带通滤波，之后以 10ms 长度的窗口，1ms 的移动步长，计算滤波信号的均方根(RMS, root mean square)。当某一窗口均方根的计算值与均值的差大于 5 倍的标准差值时，认为该窗口时间段为 Ripple 发生段，再以该窗口时间段为中心，前后搜寻 Ripple 的起始和结束段(2 倍标准差值)[39, 40]。Theta 节律的提取是先将原始场电位信号进行 4-12 Hz 的带通滤波，然后以 2s 长度的窗口，400ms 的移动步长，计算滤波信号 Theta 频段(4-12Hz)与原始场

电位信号 Delta 频段(2-4Hz)的能量之比,如果至少连续 6 个窗口比值大于 4 时,则认为该段滤波信号是在 Theta 节律状态[43]。

1.5 论文的内容与结构安排

第一章 绪论,介绍了本课题所涉及的研究对象、研究背景、选题依据、研究方法和技术路线。

第二章 DFA 在神经元放电序列单分形特性研究中的应用,利用 DFA 法估计出中间神经元放电间隔序列的尺度指数,并用该指数来分析中间神经元放电间隔序列的单分形特性。

第三章 R/S 分析法在神经元放电序列单分形特性研究中的应用, R/S 分析法被用于估计中间神经元放电间隔序列的赫斯特指数,利用该指数研究了神经元放电间隔序列的单分形特性。

第四章 神经元放电序列的多分形特性研究,利用多分形 MF 和 MF DFA 对中间神经元放电间隔序列进行研究,证明了中间神经元放电间隔序列具有多分形特性。

最后给出了总结和展望,即对全文内容进行总结并指出今后的研究方向。

参考文献

- [1]. Levitan IB, Kacmarek LK (1997) The neuron cell and molecular biology. Oxford University Press Inc.
- [2]. Buzsaki, G (2002) Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33(3): 325-340
- [3]. Halasy K, Somogyi P (1993) Subdivisions in the multiple GABAergic innervation of granule cells in the dentate gyrus of the rat hippocampus. *European J Neuroscience* 5(5): p. 411-429.
- [4]. Marshall, L (2002) Hippocampal pyramidal cell-interneuron spike transmission is frequency dependent and responsible for place modulation of interneuron discharge. *J Neuroscience* 22(2):RC197.
- [5]. Moser EI (2003) Neurobiology: Interneurons take charge. *Nature*,. 421(6925): 797-799.
- [6]. Buzsaki, G(2003)Hippocampal network patterns of activity in the mouse. *Neuroscience* 116(1):201-211.
- [7].Buzsaki G (2001) Hippocampal GABAergic interneurons: a physiological perspective. *Neurochem. Res*, 26(8-9):899-905.
- [8]. Freund TF, Buzsaki G (1996) Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, 6(4):347-470.
- [9]. Klausberger, T (2003) Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature* (6925):844-848.
- [10]. www.bioguides.com/Photo/biology/brain/Index.shtml
- [11]. 孙玉明, 曹云飞, 俞卫锋 (2004)海马结构与全麻机制研究, 2004 年华东六省一市麻醉学书

- 会议暨上海市麻醉学术年会专题讲座汇编。
- [12]. Halasy, K. and P. Somogyi, Subdivisions in the multiple GABAergic innervation of granule cells in the dentate gyrus of the rat hippocampus. *Eur J Neurosci*, 1993. 5(5): p. 411-29.
- [13]. Halasy, K., et al., Synaptic target selectivity and input of GABAergic basket and bistratified interneurons in the CA1 area of the rat hippocampus. *Hippocampus*, 1996. 6(3): p. 306-29.
- [14]. Somogyi, P. and T. Klausberger, Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol*, 2005. 562(Pt 1): p. 9-26.
- [15]. <http://www.unmc.edu/Physiology/Mann/index.html>.
- [16]. 唐荣锡 (2001)现代图形技术, 山东科学技术出版社。
- [17]. Hurst HE, Black RP, Simaiki YM (1965) Long-term storage: an experimental study. London.
- [18]. Peng CK, Buldyrev SV, Goldberger AL, Havlin S, Sciortino F, Simons M, Stanley HE (1992) Long-range correlations in nucleotide sequences. *Nature* 356:168-170.
- [19]. Bhattacharya J, Edwards J, Mamelak AN, Schuman EM (2005) Long-range temporal correlations in the spontaneous spiking of neurons in the hippocampal-amygdala complex of humans. *Neurosci* 131(2):547-55.
- [20]. Biella G, Salvadori G, Sotgiu ML (1999) Multifractal analysis of wide dynamic range neuron discharge profiles in normal rats and in rats with sciatic nerve constriction.
- [21]. Bershanskii A, Dremencov E, Fukayma D, Yadid G (2002) Multifractal properties of brain neuron signals. *Europhysics Letters*, 58(2):306-311.
- [22]. Zheng Y, Gao JB, Sanchez JC, Principe JC, Okun MS (2005) Multiplicative multifractal modeling and discrimination of human neuronal activity. *Physics Letters A* 344: 253-264.
- [23]. Kestler J., Kinzel W (2006) Multifractal distribution of spike intervals for two neurons with unreliable synapses. *arXiv:cond-mat/0602275 v1:1-4*.
- [24]. Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G, Tsien JZ (1999) Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401 :63-69.
- [25]. Lin LN, Osan R, Shoham S, Jin WJ, Zuo WQ, Tsien JZ (2005) Identification of network-level coding units for real-time representation of episodic experiences in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, No. 17:6125-6230
- [26]. Lin LN, Chen GF, Kuang H, Wang D, Tsien JZ (2007) Neural encoding of the concept of nest in the mouse brain, *PNAS* 2007, 104(14):6066-6071.
- [27]. Peng CK, Buldyrev SV, Goldberger AL, Havlin S, Sciortino F, Simons M, Stanley HE (1992) Long-range correlations in nucleotide sequences. *Nature* 356:168-170.
- [28]. Peng CK, Buldyrev SV, Havlin S, Simons M, Stanley HE, Goldberger AL (1994) Mosaic organization of DNA nucleotides. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 49: 1685-1689.
- [29]. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL (1995) Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5: 82-87.
- [30]. Collins JJ, Chow CC (1998) It's a small world. *Nature* 393:409.
- [31]. Watts DJ, Strogatz SH (1998) Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 393:440-442.
- [32]. Thompson JMT, Stewart HB (2002) *Nonlinear dynamics and chaos*. John Wiley and Sons.
- [33]. Lam L (1997) *Introduction to nonlinear physics*. Springer.
- [34]. Skarda CA, Freeman WJ (1987) How brains make chaos in order to make sense of the world.

- Behavioral and Brain Sciences Vol. 10, No 2:161-195.
- [35]. 徐京华 (1996) 人脑功能的非线性动力学的探索。自然杂志, 18(2):100-108。
- [36]. 郝柏林 (1993)从抛物线谈起: 混沌动力学引论, 上海科技出版社。
- [37]. Lin LN, Chen GF, Xie K, Zaia KA, Zhang SQ, Tsien JZ (2006) Large-scale neural ensemble recording in the brains of freely behaving mice. *J Neurosci Meth* 155: 28~38.
- [38]. Buzsaki G, Leung LW, Vanderwolf CH (1983) Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res* 287: 139~171.
- [39]. Csicsvari J, Hirase H, Czurko A, Mamiya A, Buzsaki G (1999) Fast network oscillations in the hippocampal CA1 region of the behaving rat. *J Neuroscience* 19: 1~4.
- [40]. Skaggs WE, McNaughton BL, Wilson MA, Barnes CA (1996) Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus* 6: 149~172.
- [41]. Wilson MA, McNaughton BL (1993) Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science* 261: 1055~1058.
- [42]. Klausberger T, Magill PJ, Marton LF, Roberts JDB, Cobden PM, Buzsaki G, Somogyi P (2003) Brain-state and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature* 421: 844~848.
- [43]. Klausberger T, Msrton LF, Baude A, Boberts DB, Magill PJ, Somogyi P (2004) Spike timing of dendrite-targeting bistratified cells during hippocampal network oscillations in vivo. *Nature Neuroscience* 7: 41~47.

第二章 DFA 在神经元放电序列单分形特性研究中的应用

对时间序列的分形分析是一种有效揭示时间序列特性的方法。目前,分形分析已经被广泛应用于诸多学科领域,比如经济学[1, 2]、DNA 序列分析[3, 4]、人类仪态的分析[5]、生物系统中神经受体动力学[6]、离子通道动力学[7, 8]等。本研究利用 Detrended Fluctuation Analysis(DFA)研究小鼠海马中间神经元放电间隔序列的分形特性。DFA 是一种尺度分析方法,它通过估计时间序列的尺度指数来描述信号的长时程幂律关系。由于它能很好的反映时间序列的分形特性,该方法得到了广泛应用。比如,胡雪明等利用 DFA 对沪深股市进行研究[9],Ivanov 利用该方法对心跳间隔序列进行了研究,并研究了睡眠与清醒状态下心跳间隔序列分形特性的区别[10]; Jackson 对神经元放电模型的分形特性进行了研究[11]。

为了分析中间神经元放电间隔序列的分形特性,本文首先依据放电模式地区别,将所记录的 24 个神经元分为四种类型[12],进而利用 DFA 分析其放电间隔序列。结果表明,所研究的中间神经元放电间隔序列均表现出长时程相关性。采用上述方法,并通过对小鼠不同行为状态下中间神经元放电间隔序列的分析,揭示出中间神经元放电间隔序列长时程相关性与小鼠行为状态的关系。

2.1 DFA 简介

DFA 是一种修改的均方根分析方法,它分为以下步骤[2]:

- 1、长度为 N 的放电间隔序列首先被积分,得到如下序列:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (X(i) - \bar{X}), k = 1, \dots, N \quad (2-1)$$

这里, $X(i)$ 代表第 i 个放电间隔, \bar{X} 是放电间隔序列的均值。

- 2、将所得到的积分序列分为 $t = \text{int}(N/n)$ 个不相交的等长子区间。因序列长度 N 通常不是分割跨度 n 的整数倍,一般对序列末端剩余的一小部分保留待用。若为了这一段末端序列不至于被忽略,可以从原序列的末端开始往回重复分割一次,这样就一共获得 $2 * t$ 个等长子区间。

- 3、通过最小二乘法拟合每一个子区间,从而得到每个子区间的趋势。以 $y_n(k)$ 代表每一个子区间中拟合直线的纵坐标值。

- 4、消除每一个子区间中的趋势,并据此得到该积分序列的均方根:

$$F(n) = \left\{ \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2 \right\}^{\frac{1}{2}}. \quad (2-2)$$

其中 n 代表窗口的长度。

这种计算对每一个尺度 n 都作一次。以此得到 $F(n)$ 和 n 的关系。根据经验，如果一个序列展现出幂律分布： $F(n) \propto n^\alpha$ ，则 α 为尺度指数。 α 的值可以通过拟合对数坐标图上直线段得到。

图 2.1 对这一算法进做了解释。图 2.1A 是 1000 个放电间隔序列 $X(i)$ ，横轴代表第 i 个放电间隔，纵轴代表相应放电间隔的时间,以秒为单位。2.1B 对放电

间隔序列进行积分得到的序列 $y(k) = \sum_{j=1}^k (X - \bar{X}), k=1, \dots, N$ ，其中 \bar{X} 时放电间隔

序列 $X(i)$ 的均值。这里垂直的点划线代表不同的子区间,时间尺度 $n=100$ ；实线代表在每个子区间运用最小二乘拟合得到的结果。标度指数是利用最小二乘法拟合得到的斜率。

标度指数 $\alpha=1$ 时，表明所研究的序列不存在长期记忆，是一个独立过程； α 值接近 0.5 表明时间序列是短时程相关； $0.5 < \alpha \leq 1$ 时，暗示时间序列具有状态持续性； $0 < \alpha < 0.5$ 时，表明时间序列具有状态反持续性。特别地，当 $\alpha=1$ 时，时间序列的相关性与 $1/f$ 噪声相似；若 $\alpha \geq 1$ ，序列的相关性不再是幂律的形式； $\alpha=1.5$ 表明时间序列的相关性与布朗噪声相似。因此，标度指数 α 可以作为描述原始时间序列的“粗糙度”的指标，标度指数 α 越大，时间序列越光滑。

对一个持续性的时间序列来说，如果它具有长期记忆效应特征，那么现在所发生的一切将一直影响未来[13, 14]。从混沌的角度来说，存在着对初始条件的敏感性：无论以任何时间尺度进行标度，这种长期记忆效应都会存在，不存在特征性时间标度的变化[15, 16]。据此认为当 $0.5 < \alpha \leq 1$ 时，神经元放电间隔序列具有长期记忆性，即当前的神经元放电间隔与未来神经元的放电间隔存在相关性；当 $\alpha=0.5$ 时，放电间隔序列只有短期记忆，当前的神经元放电事件不会对长期的神经元放电活动产生影响。

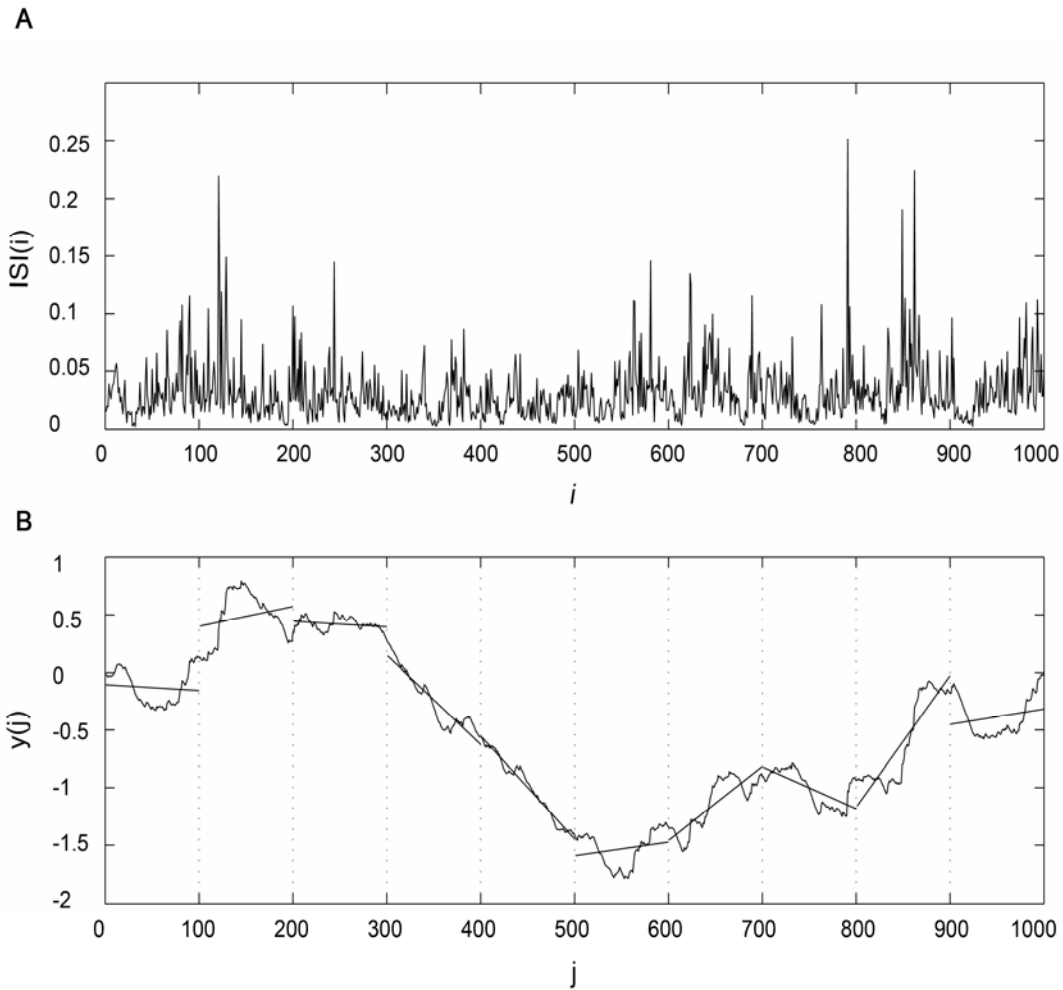


图 2.1 DFA 的流程

2.2 重排替代数据简介

重排替代数据的使用是为了检验海马神经元放电序列的特性。替代数据的产生方法如下：

首先获得神经元放电的时间间隔序列，记为一维数组 Z ，数组元素个数为 N 。定义一个长度为 N 的重排替代数据，以 Z_1 表示。由随机数产生器产生一个介于 1 到 N 的随机整数 n ，将数组 Z 中的第 n 个元素作为数组 Z_1 的第一个元素，然后在数组 Z 中删除第 n 个元素，并将第 n 个元素后面的数组元素左移一位，使得数组 Z 的元素个数为 $N-1$ 。重复以上过程，可得到由数组 Z 得到的重排替代数据 Z_1 。

2.3 应用 DFA 对中间神经元放电间隔序列进行分析的结果

本节着重讲述 DFA 在中间神经元放电间隔序列单分形研究中的应用。首先，

我们调查中间神经元放电模式的行为依赖性；其次，应用 DFA 估计中间神经元放电间隔序列的尺度指数；然后，讨论该方法在应用过程中可能会出现的问题以及解决办法；最后，对小鼠行为状态和中间神经元放电间隔序列分形特性的关系进行研究。

2.3.1 中间神经元放电模式的行为依赖性

在不同的行为状态下，小鼠海马 CA1 区场电位具有不同的活动规律[12]。在慢波睡眠期，脑电呈不规则变化，并伴随 Ripple 振荡(150–250Hz)；在快波睡眠期，脑电呈 θ 节律(4-12Hz)；在清醒活动期，脑电以 θ 节律和 γ 节律(50-80Hz)为主。中间神经元在不同行为状态下都有较高的发放频率，根据它们的放电模式与脑电节律的相关性，将其分为如下四种类型：

1)类型 I 中间神经元放电模式的典型特征是：在慢波睡眠时期，这类神经元的放电与 Ripple 锁相，最高放电频率可达到 300Hz，放电间隔图显示为单峰型(图 2.2A)。

2)类型 II 中间神经元也是在慢波睡眠时期的神经元放电与 Ripple 锁相，但其最高放电频率可达到 450Hz，而且放电间隔直方图显示为双峰型(图 2.2B)。

3)类型 III 中间神经元的主要放电特征则是放电与 Theta 锁相，而且在每个 Theta 节律呈现 3-10 个簇状放电(图 2.2C)。

4)类型 IV 中间神经元的放电与 Ripple 振荡和 Theta 节律没有锁相关系，但在慢波睡眠时期，放电呈典型的簇状放电(图 2.2D)。

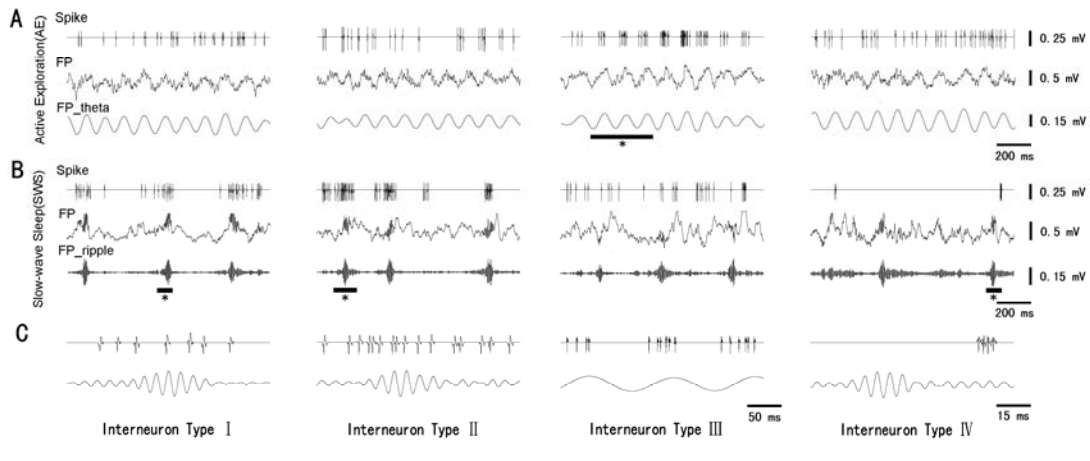


图 2.2 四种类型中间神经元的在体自发放电模式

我们进一步统计了这四类中间神经元在慢波睡眠和自由探索状态下的放电频率(表格 2.1)，统计时分别取 7 段，每段约 100 秒进行平均。统计结果表明：中间神经元在自由探索时的放电频率一般都高于慢波睡眠时期的放电频率。

表格 2.1 四种类型中间神经元的放电速率

中间神经元的类型	慢波睡眠状态下的放电速率(范围)(Hz)	自由探索状态下的放电速率(Hz)(范围)
第一种(n=5)	23.2 (17.3-27.8)	38.5 (23.3-65.4)
第二种(n=7)	29.3 (12.0-43.5)	55.7 (31.0-67.8)
第三种(n=3)	45.6 (37.7-55.4)	77.1 (67.7-83.6)
第四种(n=9)	9.4 (4.4-12.5)	30.6 (21.3-36.9)

2.3.2 中间神经元放电间隔序列的长时程相关性

运用 DFA 调查中间神经元放电间隔序列尺度指数的结果如图 2.3 所示。图 2.3A 是被选出来的一段放电间隔序列，包含连续 3000 个放电间隔。这是一个类型 III 中间神经元在小鼠处于自由探索状态下的放电记录。图 2.3C 是运用 DFA 对所选放电间隔序列进行处理的结果，图中存在 $F(n)$ 和 n 之间一个明显的幂律关系。图 2.3C 中的两个箭头之间的部分用以表明尺度不变的区间。为了尺度指数的可信估计，在利用最小二乘拟合估计该线段的斜率时，仅选择箭头之间的尺度，即选择 $10 < n$ 和 $n < N/10$ ，以此来避免小尺度效应和大尺度效应。图 2.3B 是对图 2.3A 中所选择的神经元放电间隔序列进行随机重排后的结果，尽管该序列仍然保持同原始放电间隔序列一样的分布函数，但是重排打乱了原有序列的内部结构。图 2.3D 是最小二乘拟合的结果，空心圆圈代表对原始放电间隔序列运用 DFA 的结果，星号和黑点代表原始放电间隔序列的重排替代数据和对该替代数据进行再次随机重排后得到的结果。实验结果表明：

1) 原始放电间隔序列经过 DFA 后得到的尺度指数($\alpha = 0.76555$)和重排替代数据的尺度指数($\alpha = 0.50369$)有明显的差异。

2) 重排替代数据的尺度指数($\alpha = 0.50369$)和对改替代数据进行随机重排后的替代数据的尺度指数($\alpha = 0.49027$)之间没有本质的差异。

据此，我们推断小鼠海马中间神经元的放电间隔序列存在分形特性，具有长时程相关性。

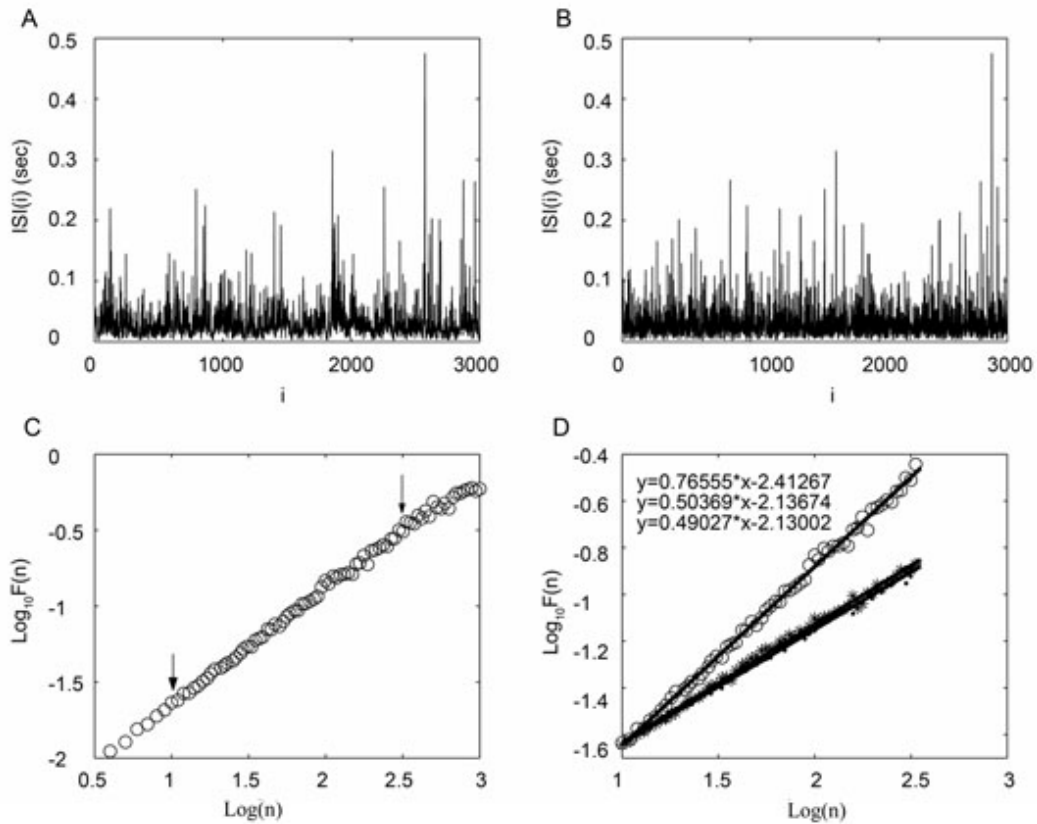


图 2.3 原始放电间隔序列和重排替代数据的 DFA

2.3.3 双对数图中的拐点现象

中间神经元的输出是一种非平稳时间序列。要分析非平稳序列的长时程相关性，必须考虑拐点问题，原因在于非平稳性会影响神经元放电间隔序列尺度指数的估计，具体来说，非平稳特性将导致在 $\log_{10} F(n)$ 和 $\log_{10} n$ 的双对数图中出现拐点现象[17]。拐点现象的产生有三个因素。根据神经元放电间隔序列数据获取的过程，我们排除了前两个因素。首先，因为所选择的神经元放电间隔序列来自于对神经元放电活动的连续记录，因而选择的神经元放电间隔序列不存在任何的切割和拼接；其次，通过对电极记录得到的神经元活动的分类，排除引入外界扰动的可能。因而，拐点的产生是由于第三个因素造成的：所调查的放电间隔序列是由具有不同局部特征的段组成。为了证明这一点，分别在每种状态下选择 100 段放电间隔序列，运用 DFA 做出 $\log_{10} F(n)$ 和 $\log_{10} n$ 的双对数图。结果发现，在小鼠处于单一状态时记录到的神经元的放电间隔序列中，DFA 的结果不存在拐

点。作为对比,选择 100 段在小鼠处于慢波睡眠和自由探索状态下神经元的放电间隔序列。结果发现:所有这类序列在应用 DFA 进行处理后都存在拐点现象。

图 2.4 是对于三种类型放电间隔序列运用 DFA 研究的结果,空心原点对应于慢波睡眠状态下的结果,实心原点代表自由探索状态下的结果,星号对应包含慢波睡眠和自由探索两种状态下的结果,箭头处为拐点出现的位置。从该图中,我们发现在单一状态下神经元放电间隔序列的 $\log_{10} F(n)$ 和 $\log_{10} n$ 不存在拐点,但是在混合两种状态的序列中,存在拐点。

据此,为了实现对尺度指数的精确估计,在估计中间神经元放电间隔序列尺度指数时,应首先区分小鼠的行为状态,以此避免拐点现象。

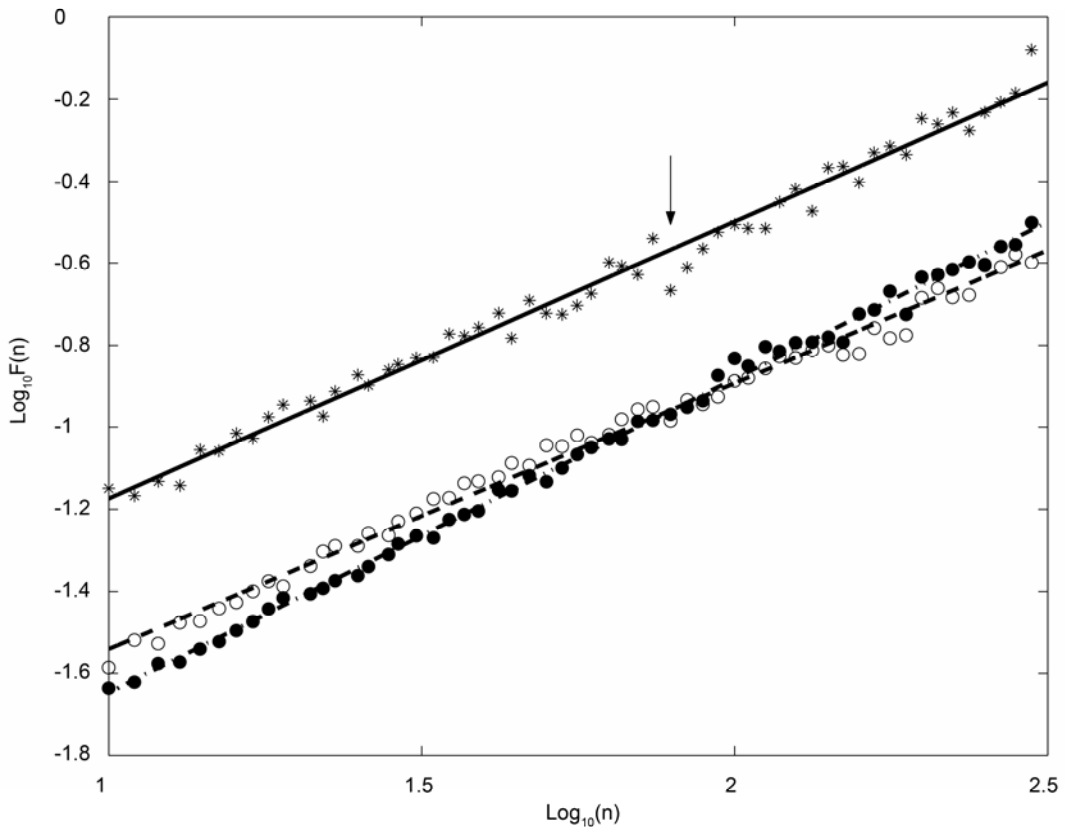


图 2.4 涨落函数 $F(n)$ 与盒子大小 n 的双对数图上的拐点现象

2.3.4 神经元放电间隔序列长时程相关性与小鼠行为状态的依赖性

自由探索和慢波睡眠是小鼠所具有的重要生理状态。目前,科学界没有对这两种行为状态下海马 CA1 区中间神经元放电间隔序列长时程依赖特性的报道。为了对其进行研究,本文采用如下方法对其进行研究:首先,分别抽取每个神经元在两种状态下的七段放电序列,要求每段放电数目大于 3000,以保证算法的

稳定性。其次，应用 DFA 对选择的放电间隔序列进行分析，得到神经元在每种状态下的 7 个尺度指数，取其均值和方差，得到该神经元在两种状态下的尺度指数(表 2.2)。图 2.5 是运用 DFA 的结果，实心原点是慢波睡眠状态下 DFA 的分析结果,空心原点是该状态下重排替代数据的结果。实心三角形和空心三角形分别

中间神经元的类型	慢波睡眠时的尺度指数	慢波睡眠时替代数据的尺度指数	自由探索时的尺度指数	自由探索时替代数据的尺度指数
第一种(n=5)	0.6567±0.0094	0.5066±0.0082	0.7373±0.0097	0.4986±0.0138
第二种(n=7)	0.6516±0.0081	0.5046±0.0115	0.7339±0.0129	0.5069±0.0113
第三种(n=3)	0.6506±0.0106	0.5054±0.0117	0.7538±0.0125	0.4961±0.0141
第四种(n=9)	0.6301±0.0037	0.5002±0.0078	0.7142±0.0153	0.4981±0.0025

为自由探索状态下原始放电间隔序列和重排替代数据的 DFA 结果。

表 2.2 小鼠海马中间神经元放电间隔序列 DFA 的结果

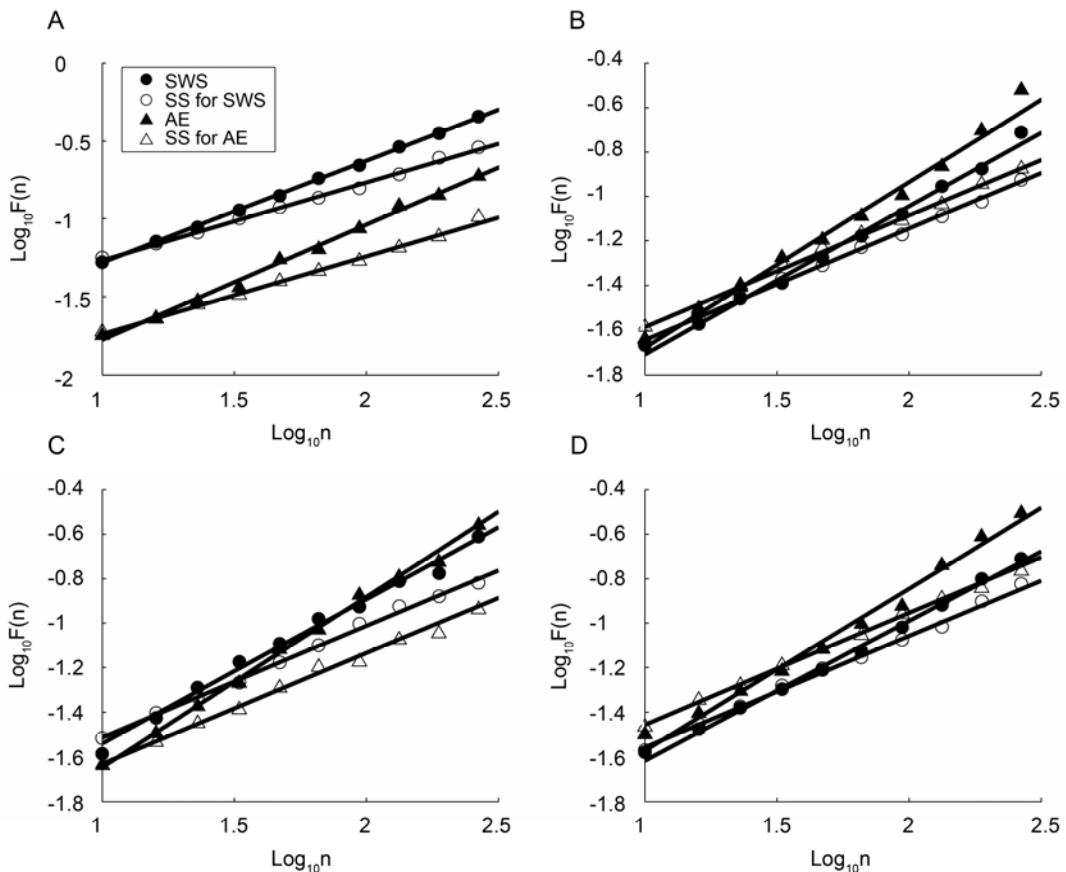


图 2.5 DFA 在中间神经元放电间隔序列和其替代数据上的应用

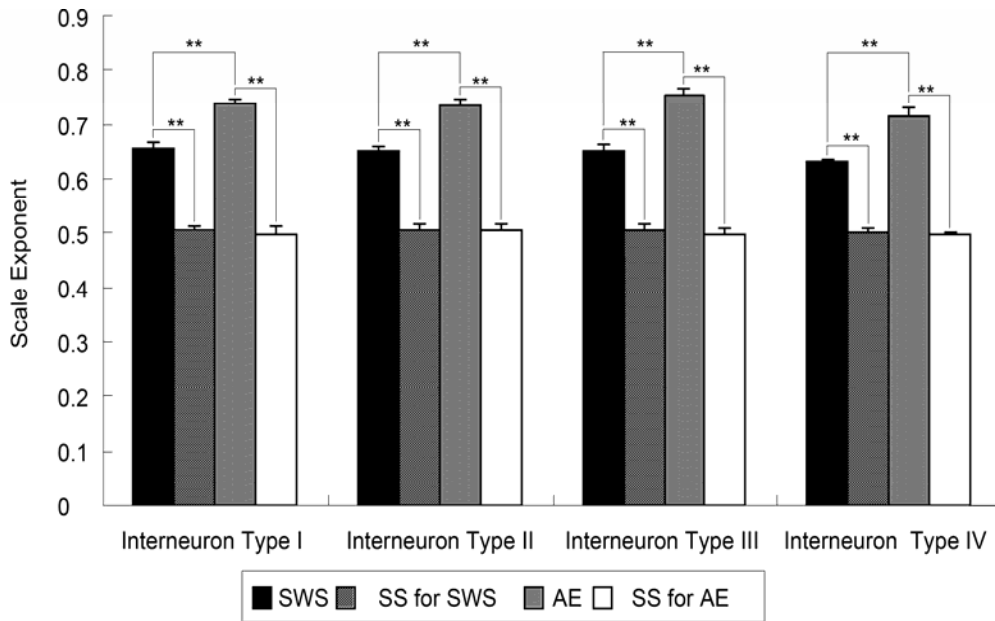


图 2.6 四种类型中间神经元尺度指数统计

运用 t 统计对尺度指数进行检验的结果表示在图 2.6 中。其中 AE 代表自由探索状态；SWS：慢波睡眠状态；SS for SWS：慢波睡眠状态下的替代数据；SS for AE：自由探索状态下的替代数据。双星号代表： $p < 0.001$ 。据此发现：四种类型的中间神经元在任何状态下的尺度指数均显著的大于 0.5，然而，这些神经元放电间隔序列进行随机重排后所得序列的尺度指数均接近于 0.5；自由探索状态下中间神经元放电间隔序列的尺度指数显著大于慢波睡眠状态下的尺度指数 ($p = 0.01$)。

四种类型中间神经元的尺度指数如表 2.2 所示。由表 2.2 和图 2.6 知：

首先，四类中间神经元的每一个神经元在两种状态下的尺度指数均高于随机重排替代数据的尺度指数。t 统计的检验结果也表明，两种状态下的尺度指数都与把该序列随机重排后所得替代数据的尺度指数由显著性差异。因此，我们推断所记录到的四类中间神经元在小鼠两种行为状态下的放电间隔序列都有分形特性。

其次，四类中间神经元在慢波睡眠状态下的尺度指数与探索状态的尺度指数具有显著性差异。因此，我们推测四种类型的神经元在慢波睡眠和探索状态下的放电间隔序列具有完全不同的结构；在两种状态下，神经元放电间隔的涨落随尺度变化的速度不相同。

最后，四种类型神经元的每一个神经元在慢波睡眠状态下的尺度指数值均小于探索状态下的尺度指数，并且后者更加接近于 1。这一结果表明，探索状态比慢波睡眠状态具有更强的长时程依赖性。

2.4 本章小结

为了调查中间神经元放电间隔序列的分形特性, 利用 96 通道微电极对小鼠海马 CA1 区的神经元活动进行在体记录。经过预处理, 得到神经元放电的时间间隔序列。根据神经元放电模式, 将记录到的神经元分为四类, 然后利用 DFA 对所得到的放电间隔序列进行分析。对于每一个神经元和每一种状态慢波睡眠和自由探索, 分别选择 7 段具有 3000 个连续放电间隔的序列, 然后应用最小二乘拟合法得到每一段放电间隔序列的尺度指数。神经元放电间隔序列的尺度指数是这 7 个指数的均值。

本文的工作得到如下结论:

1) 对于任何状态下的中间神经元, 它的放电间隔序列的尺度指数均大于 0.5, 表明神经元放电间隔序列存在长时程相关性。为了对其进行检验, 我们对原始放电间隔序列进行随机重排, 得到重排替代数据。替代数据保留原始放电间隔序列的统计特性, 即它们具有相同的均值和方差。但是, 不具有原始放电间隔序列的相关特性。DFA 在随机重排替代数据上应用表明: 无论是哪种状态下的重排替代数据, 它们的尺度指数均为一个接近于 0.5 的值。这证明随机重排之前的放电间隔序列具有长时程相关特性。

2) 在选择要分析的神经元放电间隔序列时, 必须认定不同的状态, 即要选择的放电间隔序列一定不能包含一种以上的状态。否则, 会产生拐点现象, 从而影响尺度指数的估计。

3) 神经元放电活动在不同的状态下有不同程度的长时程相关性, 我们推测这与自由探索状态时小鼠接受更多的输入有较强的联系。同时, 我们的工作也证明了中间神经元放电序列的长时程依赖性与大脑神经网络在不同状态下的活动可能具有某种相关性。

参考文献

- [1]. Liu Y, Cizeau P, Meyer M, Peng CK, Stanley HE (1997) Correlations in economic time series. *Physica A* 245:437-440.
- [2]. Liu Y, Gopikrishnan P, Cizeau P, Meyer M, Peng CK, Stanley HE (1999) Statistical properties of the volatility of price fluctuations. *Phys Rev E* 60(2):1390-1400.
- [3]. Peng CK, Buldyrev SV, Goldberger AL, Havlin S, Sciortino F, Simons M, Stanley HE (1992) Long-range correlations in nucleotide sequences. *Nature* 356:168-170.
- [4]. Peng CK, Buldyrev SV (1993) Finite-size effects on long-range correlations: implications for analyzing DNA sequences. *Phys Rev E* 47(5):3730-3733.
- [5]. Hausdorff JM, Peng CK, Ladin Z, Wei JY, Goldberger AL (1995) Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. *J Appl Physiol* 78:349-358.

- [6]. Bahar S, Kantelhardt JW, Neiman A, Rego HHA, Russell DF, Wilkens L, Bunde A, Moss F (2001) Long-range temporal anti-correlations in paddlefish electroreceptors. *Europhys. Lett.* 56(3):454-460.
- [7]. Lan TH, Xu BQ, Yuan HJ, Lin JR (2003) Rescaled range analysis applied to the study delayed rectifier potassium channel kinetics. *Biophys Chem* 106(1):67-74.
- [8]. Varanda WA, Liebovitch LS, Figueiroa JN, Nogueira RA (2000) Hurst analysis applied to the study of single calcium-activated potassium channel kinetics. *J Theor Biol* 206:1-11.
- [9]. 胡雪明, 宋学锋, 王新宇 (2003) 沪深股市的 DFA 实证分析, *中国矿业大学学报* 32(5): 583-586.
- [10]. Ivanov PC, Bunde A, Amaral LAN, Havlin S, Fritsch-Yelle J, Baevsky RM, Stanley HE, Goldberger. Sleep-wake differences in scaling behavior of the human heartbeat: Analysis of terrestrial and long-term space flight data. *Europhys. Lett.* 48(5):594-600.
- [11]. Jackson BS (2004) Including long-range dependence in integrated-and-fire models of the high interspike-interval variability of cortical neurons. *Neural Computation* 16:2125-2195
- [12]. Klausberger T, Magill PJ, Marton LF, Roberts JDB, Cobden PM, Buzsaki G, Somogyi P (2003) Brain-state and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons in vivo. *Nature* 421:844-848.
- [13]. Peng CK, Buldyrev SV (1993) Finite-size effects on long-range correlations: implications for analyzing DNA sequences. *Phys Rev E* 47(5):3730-3733.
- [14]. Chen Z, Ivanov PC, Hu K, Stanley HE (2002) Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis. *Physical Review E* 65, 04117:1-15.
- [15]. Ashkenazy Y, Lewkowicz M, Levitan J, Havlin S, Saermark K, Moelgaard H, Thomsen PEB (1999) *Fractals* 4(1):85-91.
- [16]. Kantelhardt JW, Koscielny EK, Rego HHA, Havlin S, Bunde A (2001) Detecting long-range correlations with detrended fluctuation analysis. Vol. 295, issues 3-4:441-454.
- [17]. Chen Z, Ivanov PC, Hu K, Stanley HE (2002) Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis. *Physical Review E* 65, 04117:1-15.

第三章 R/S 分析法在神经元放电序列单分形特性研究中的应用

近来的研究表明,神经元放电间隔序列的动力学性质相当复杂。看似随机的神经元放电间隔序列,实际上是一种具有分形特性的序列,具有长时程依赖性[1-6]。海马中间神经元在不同的行为状态下会表现出不同的放电模式,正是这种模式在调控着海马神经网络的活动[7-11]。然而,直到目前为止,几乎没有对海马中间神经元分形特性的报道。

重新标度极差分析法(Rescaled range analysis, R/S 分析法)是一种能够定量测量时间序列中长时程相关性的统计学方法,由英国水文学家赫斯特于 1951 年提出。到目前为止,R/S 分析法已经得到广泛应用[12, 13, 14]。赫斯特以及后来的研究者在种种大自然的现象中发现了长时程相关性的存在,比如:河流的流量、降水量、太阳黑子数、心跳的节律、股票市场的涨落等[15, 16, 17]。在神经生理学领域,R/S 分析法曾被应用于研究离子通道的门控动力学,结果表明:钙激活钾离子通道的打开与关闭是具有长时程相关性的[18, 19, 20]。本文利用 R/S 分析法来研究小鼠海马 CA1 区中间神经元放电间隔序列的长时程相关性。此外,为了研究小鼠在不同行为状态下中间神经元放电间隔序列长时程相关性,我们对慢波睡眠和自由探索两种状态下神经元的放电间隔序列进行了研究。结果表明:赫斯特指数可以用来区分这两种行为状态。

3.1 R/S 分析法简介

赫斯特提出的 R/S 分析法是一种分析时间序列分形特征的方法。赫斯特是一位水文专家,从 1907 年起从事尼罗河水坝工程研究。通过 40 多年的研究,他提出该统计量,并由此发展出 R/S 分析法,它的步骤如下[15, 21]:

(1) 对于长度为 M 的时间序列 $x(i)$,运用 $AR(1)$ 对其进行自回归,得到长度为 $N = M - 1$ 的残差序列 $y(i)$;

(2) 将该时间区间均分为长度为 n 的相邻子区间 A ,因而 $A * n = N$ 。标记每个子区间为 $I_a, a = 1, 2, \dots, A$ 。在子区间 I_a 中,每一元素标记为 $N(k, m), k = 1, 2, \dots, n$ 。长度为 n 的第 a 个子区间的平均值被定义为:

$$m_a = (1/n) * \sum_{k=1}^n N_{k,a} \quad (3-1)$$

(3) 每一个子区间 I_a 对于均值的累积和时间序列定义为:

$$X_{k,a} = \sum_{i=1}^k (N_{i,a} - e_a), k = 1, 2, \dots, n \quad (3-2)$$

(4) 极差 R_{I_a} 被定义为在每一个子区间 I_a 中, $X_{k,a}$ 的最大值减去 $X_{k,a}$ 的最小值:

$$R_{I_a} = \max(X_{k,a}) - \min(X_{k,a}), k = 1, 2, \dots, n. \quad (3-3)$$

(5) 每一个子区间 I_a 的样本标准差定义为:

$$S_{I_a} = ((1/n) * \sum_{k=1}^n (N_{k,a} - e_a)^2)^{\frac{1}{2}} \quad (3-4)$$

(6) 每一个极差 R_{I_a} 是由于它的标准差 S_{I_a} 分割而正式化的。每一个子区间 I_a 的重标极差即为 R_{I_a} / S_{I_a} 。对于 A 个长度为 n 的相邻子区间, 作为长度为 n 的 averages 的 R/S 值定义如下:

$$(R/S)_n = (1/A) * \sum_{a=1}^A R_{I_a} / S_{I_a} \quad (3-5)$$

(7) 对于 $n = 2, 3, \dots, N/2$, 重复步骤 1 到 6。

赫斯特发现:

$$(R/S)_n = c * n^H \quad (3-6)$$

对(3-6)式两边取对数, 得到:

$$\text{Log}(R/S)_n = \text{Log}(c) + H * \text{Log}(n) \quad (3-7)$$

其中 c 为常数, H 即为赫斯特指数(Hurst Exponent)。绘制 $\text{Log}(R/S)_n$ 与 $\text{Log}(n)$ 的双对数图, 通过最小二乘法回归可以估计出赫斯特指数。

对应于不同的指数 $H(0 < H < 1)$, 存在以下几种情况:

(1) 当 $H = 1/2$ 时, $C(t) = 0$, 意味着未来与过去无关或短程相关, 符合 Gauss-Markov 假设。但是, 自然界的进程一般不满足 Gauss-Markov 假设。

(2) 当 $H > 1/2$ 时, $C(t) > 0$, 意味着未来的趋势与过去一致, 即该过程具有长程相关性或持续性(persistence)。且 H 值越接近于 1, 持续性就越强。在这种情形下, 如果过去某一时刻有正的增量, 那么从平均意义来看, 未来也有一个增加。

(3) 当 $H < 1/2$ 时, $C(t) < 0$, 意味着未来的趋势与过去正好相反, 即该过程具有反持续性(anti-persistence)。且 H 值越接近于 0, 反持续性就越强。在这种情形下, 过去的增加趋势意味着未来的减少趋势, 而过去的减少趋势使未来可能出现增加趋势。

Mandelbrot[26-27]指出, 若 $0.1 < H < 1.0$, 则它与分维的关系为

$$D = 2 - H \quad (3-8)$$

3.2 利用 R/S 分析法对神经元分析的结果

本节讲述 R/S 分析法在中间神经元放电间隔序列单分形研究中的应用。首先,应用 R/S 分析法估计中间神经元放电间隔序列的赫斯特指数;然后,对小鼠行为状态和中间神经元放电间隔序列分形特性的关系作了系统的研究。

3.2.1 中间神经元放电间隔序列存在长时程相关性

应用重新标度极差方法到小鼠海马 CA1 区神经元放电时间间隔序列的结果如图 3.1 所示。图 3.1A 是待于分析的中间神经元放电间隔序列。图 3.1B 是神经元放电间隔序列的 $\log(R/S)_n - \log(n)$ 图。考虑到样本容量小时,对较小的 n 进行回归会引起不稳定,所以仅对于 $n \geq 10$ 的尺度进行回归;另外,由于大尺度效应的影响,应取 $n \leq N/10$ 的尺度,其中 N 代表放电时间序列的长度[19]。因为本实验选取的序列长度为 3000,所以选择 $10 \leq n \leq 300$ 的尺度来估计赫斯特指数值。图 3.1D 是对原始放电间隔序列进行 10 次随机重排并分别运用重新标度极差方法所得到的结果。

回归结果表明:原始放电间隔序列的赫斯特指数值为 0.7666。这表明在所研究的放电间隔序列中存在一个长期记忆分量,该分量使得每一个观测都在某种程度上和它后面的观测值相关。随机地打乱原始的数据序列以便对上述结果进行检验。根据图 3.1,看到在原始放电间隔序列和打乱后序列的赫斯特指数之间存在定性的差别。原始的放电间隔序列给出一个 0.7666 的估计量,打乱序列的赫斯特指数值仅为 0.5443。赫斯特指数的减少表明,神经元放电间隔序列中的长期记忆过程被打乱过程所破坏。据此我们推断:中间神经元放电间隔序列是一个具有长期记忆分量的过程。

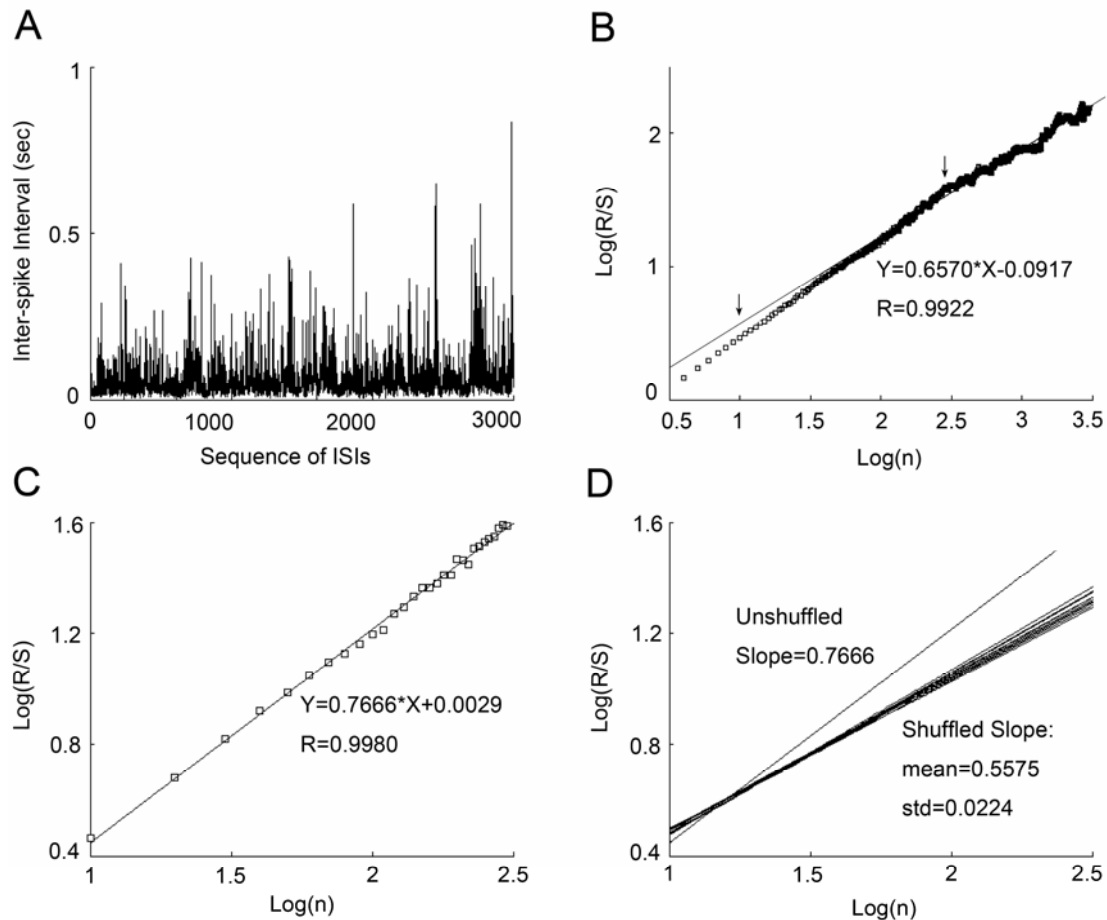


图 3.1 一段神经元放电间隔的 R/S 分析

应用 R/S 分析法对四种类型海马 CA1 区的中间神经元研究的结果如表格 3.1 所示。从表格 3.1 可以看出，所调查的 24 个神经元的赫斯特指数 H 都满足 $0.5 < H$ 。T 统计显示神经元放电的赫斯特指数值与 $H = 0.5$ 的随机序列均有极其显著性差异。从而进一步证明了我们的结论：海马 CA1 区的四种类型神经元放电间隔序列是一种具有分形特性的序列，具有长时程持续性。

表格 3.1 所记录到中间神经元的赫斯特指数

中间神经元的类型	慢波睡眠状态的赫斯特指数	慢波睡眠状态下替代数据的赫斯特指数	自由探索状态的赫斯特指数	自由探索状态下替代数据的赫斯特指数
第一种(n=5)	0.6747±0.0181	0.5456±0.0053	0.7216±0.0322	0.5519±0.0060
第二种(n=7)	0.6619±0.0145	0.5449±0.0080	0.7329±0.0205	0.5501±0.0034
第三种(n=3)	0.6502±0.0222	0.5532±0.0065	0.7091±0.0290	0.5504±0.0033
第四种(n=9)	0.6617±0.0274	0.5468±0.0063	0.7280±0.0270	0.5490±0.0032

3.2.2 中间神经元放电间隔的长时程相关性具有行为依赖性

应用重新标度极差方法，我们对海马 CA1 区的四类神经元在小鼠处于慢波

睡眠和探索状态下的放电间隔序列进行研究。对于这四类中间神经元，分别选取在两种状态下的包含 3000 个放电间隔的序列，并计算每段序列的赫斯特指数。结果如图 3.2 所示。图 A-D 表示的分别是对四类中间神经元进行计算后的结果。

此外，利用 T 统计对所得结果进行统计检验的结果如图 3.3 所示。图中，星号代表 $P < 0.01$ ，双星号代表 $P < 0.001$ 。由图 3.3 可知，四类中间神经元的赫斯特指数都大于 0.5，然而这些神经元放电间隔序列替代数据的赫斯特指数都接近 0.5，二者存在显著性差异。T 统计的检验结果表明：慢波睡眠和自由探索状态下，神经元放电间隔序列的赫斯特指数有显著性差异，其中在自由探索状态下，神经元放电间隔序列的赫斯特指数显著大于慢波睡眠状态下的赫斯特指数，并且前者更接近于 1。

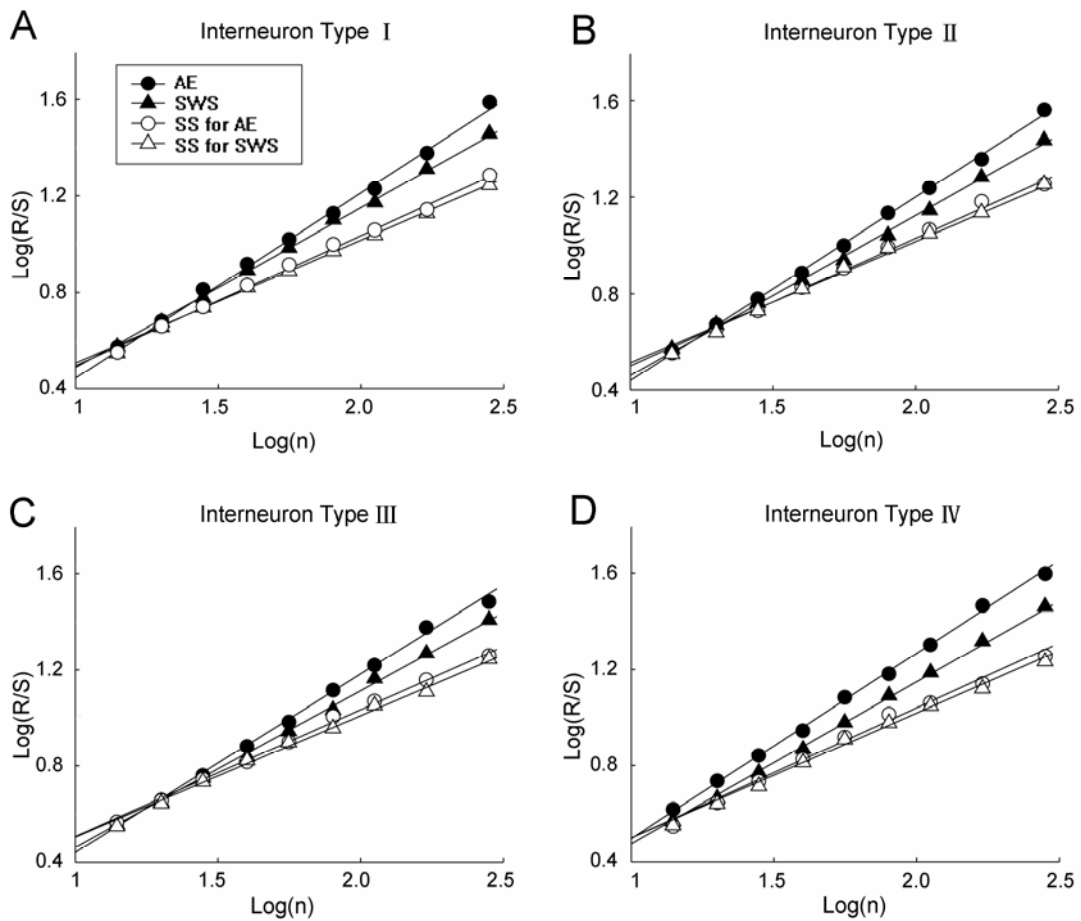


图 3.2 四类中间神经元在不同行为状态下进行的 R/S 分析

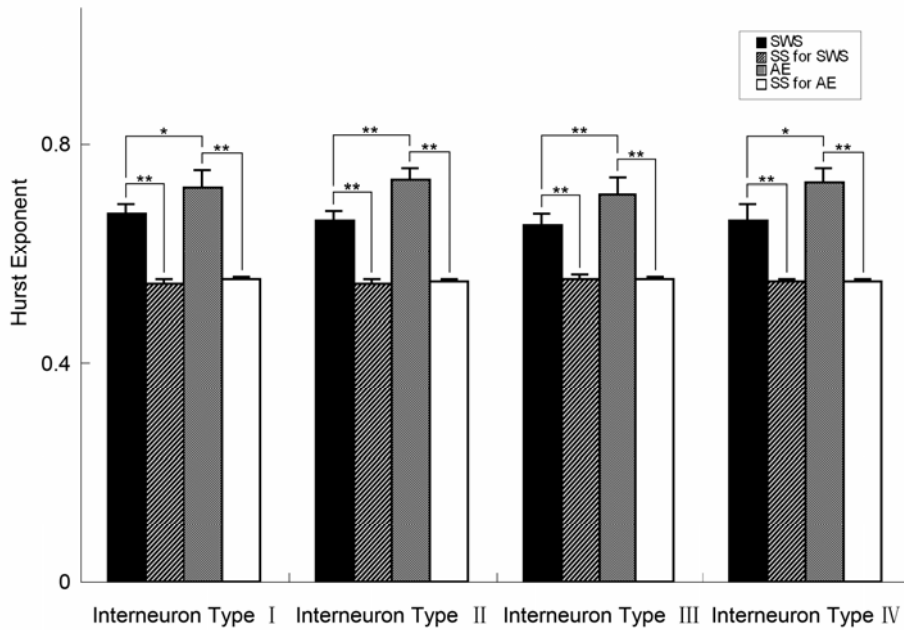


图 3.3 四类中间神经元的 R/S 分析结果的检验

3.3 本章小结

运用重新标度级差法,我们研究中间神经元放电间隔时间序列的分形特性。结果发现虽然不同中间神经元在不同行为状态下的放电模式不同,但它们的放电间隔时间序列计算出的赫斯特指数值均大于 0.5(见表格 3.1);而将这些原始放电间隔序列随机打乱后再计算其赫斯特指数,则都接近 0.5,这说明具有不同放电模式的中间神经元放电间隔序列具有分形特性,并且是一种具有长时程依赖性的序列。

我们的研究还证明了神经元放电间隔序列的长时程持续性具有行为依赖性,并且,探索状态比慢波睡眠状态具有更强的长时程持续性。这说明在探索状态下,小鼠海马 CA1 区的神经元具有更强的长时程记忆能力。

以上研究结果也表明,R/S 分析法可用于考察中间神经元放电间隔序列的分形特性,但计算出的赫斯特指数的意义尚有待进一步分析。

参考文献

- [1]. Arieli A, Sterkin A, Grinvald A, Aertsen A (1996) Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science* 273:1868–1871.
- [2]. Bhattacharya J, Edwards J, Mamelak AN, Schuman EM (2005) Long-range temporal correlations in the spontaneous spiking of neurons in the hippocampal-amygdala complex of humans. *Neurosci* 131(2):547-55.

- [3]. King CC (1991) Fractal and chaotic dynamics in nervous systems. *Prog Neurobiol* 36:279–308.
- [4]. Lewis CD, Gebber GL, Larsen PD, Barman SM (2001) Long-term correlations in the spike trains of medullary sympathetic neurons. *J Neurophysiol* 85:1614–1622.
- [5]. Skarda CA, and Freeman WJ (1987) How brains make chaos in order to make sense of the world. *Behav Brain Sci* 10:161–173.
- [6]. Teich MC, Johnson DH, Kumar AR, and Turcott RG (1990b) Rate fluctuations and fractional power-law noise recorded from cells in the lower auditory pathway of the cat. *Hear Res* 46: 41–52.
- [7]. Csicsvari J, Hirase H, Czurko A, Mamiya A, Buzsaki G (1999) Oscillatory coupling of hippocampal pyramidal cells and interneurons in the behaving rat. *J Neurosci* 19: 274–287.
- [8]. Freund TF, Buzsaki G (1996) Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6: 347–470.
- [9]. Klausberger T, Magill PJ, Marton LF, Roberts JDB, Cobden PM, Buzsaki G, Somogyi P (2003) Brain-state and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons *in vivo*. *Nature* 421: 844–848.
- [10]. Klausberger T, Marton LF, Baude A, Roberts DB, Magill PJ, Somogyi P (2004) Spike timing of dendrite-targeting bistratified cells during hippocampal network oscillations *in vivo*. *Nature Neuroscience* 7: 41–47.
- [11]. Klausberger T, Marton LF, O'Neill J, Huck JH, Dalezios Y, Fuentealba P, Suen WY, Papp E, Kaneko T, Watanabe M, Csicsvari J, Somogyi P (2005) Complementary roles of cholecystinin- and parvalbumin-expressing GABAergic neurons in hippocampal network oscillations. *J Neurosci* 25(42):9782-93.
- [12]. Bassingthwaite JB, Raymond GM (1994) Evaluating rescaled range analysis for time series. *Ann Biomed Eng.* 22(4):432-44.
- [13]. Hurst HE (1951) Long-term storage capacity of reservoirs. *Trans Amer Soc Civ Engrs* 116:770-808.
- [14]. Mandelbrot BB (1972) A statistical methodology for non-periodic cycles: From the covariance to R/S analysis. *Annals of Economic and Social Measurement* 1: 259-290.
- [15]. Hurst HE, Black RP; Simaiki YM (1965) Long-term storage: an experimental study. London.
- [16]. Martinis M, Knezevic A, Krstacic G, Vargovic E (2004) Changes in the Hurst exponent of heartbeat intervals during physical activity. *Phys Rev E* 70:012903.
- [17]. Peters EE (1991) *Chaos and Order in the Capital Markets*. John Wiley and Sons Inc.
- [18]. Nogueira RA, Varanda WA, Liebovitch LS (1995) Hurst analysis in the study of ion channel kinetics. *Brasilian J. Med.Biol. Res.* 28:491–496.
- [19]. Varanda WA, Liebovitch LS, Figueiroa JN, Nogueira RA (2000) Hurst analysis applied to the study of single calcium-activated potassium channel kinetics. *J Theor Biol* 206:1–11.
- [20]. Lan TH, Xu BQ, Yuan HJ, Lin JR (2003) Rescaled range analysis applied to the study delayed rectifier potassium channel kinetics. *Biophys Chem* 106(1):67-74.
- [21]. Feder J (1988) *Fractals*, Plenum Press, New York.
- [22]. Mandelbrot BB, Wallis JR (1996) Some long-run properties of geophysical records. *Water Resources Res.* 5:321-340.
- [23]. Mandelbrot BB, Wallis, JR (1996) Robustness of the rescaled range R / S in the measurement of noncyclic long-run statistical dependence. *Water Resources Res.* 5:967-988.
- [24]. Mandelbrot BB (1975) Stochastic models for the Earth's relief, the shape and the fractal dimension of the coastlines, and the number-area rule for islands. *Pr. of the National Academy of Sciences*

U.S.A 72: 3825-3828.

[25]. Mandelbrot BB (1983) The fractal Geometry of Nature New York, (Freeman,W.H) pp.1-10 .

[26]. 王东生等 (1995) 混沌、分形及其应用。中国科学技术大学出版社。

第四章 神经元放电序列的多分形特性研究

正如前文所述,重新标度极差分析法(R/S 分析法)和去势涨落分析法(Detrended Fluctuation Analysis, DFA)已经被广泛用来估计时间序列的分形维。然而,这些方法都是用来研究时间序列的单分形特性[1-7]。事实上,人们发现很多时间序列不是单分形的。Mandelbrot 发现很多种噪声,湍流,以及金融方面的时间序列均表现出时间和空间的变化,并且他认识用早期的统计物理方法不能描述这些现象,甚至对这些方法作进一步的改进也不能完全刻画这些现象[8]。经过深入研究,他发现这些现象表现出多分形特性,并对物理和化学中的多分形现象作了研究[9, 10]。Mandelbrot 的工作推动了多分形的研究,使得多分形分析被广泛应用在各个学科。

Fernandez 发现神经元的形态学具有多分形结构[11]; Ivanov 发现健康人心跳间隔序列具有多分形特性[12]; Mandelbrot 对生物和化学中的现象作了研究; Stanley 不但提出了一些分析事物多分形特性的方法,并且对物理和化学中分形现象作了研究[13]; 王德佳等利用混沌分形动力学原理对上海证券综合指数中的混沌分形现象和多分形走动进行研究[14]; 陈彦光等利用多分形刻画了城乡人口地域分异特性[15]; 刘继生描述了河南省城镇体系空间结构的多分形特性及其与水系分布的关系[16]; 江天汉等描述了全球气温变化的多分形谱,揭示了全球、北半球和中国月平均温度距平的多分形特性[17]; 许建东等验证了地震在空间分布上的分形特征,并对其作了多分形特性的研究[18]; Godano 等对地震目录进行了多分形分析,他们证明地震间的波至之间的时间序列具有多分形特性[19]。多分形分析以上领域的广泛应用表明,它是一种有效刻画时间序列的方法。

具体来说,具有多分形特性的时间序列具有如下特性:在较小尺度上存在长时程相关;然而,当尺度大于临界点时,时间序列表现出另一种类型的相关或者不相关的行为。这样的序列需要用更多的尺度指数才能对其进行完整地描述。Kantelhardt 等利用多分形去势分析法对非平稳时间序列进行研究[19],他们的这项工作对时间序列的多分形分析起到指导作用。研究者也提出多分形基本公式(Multifractal Formalism, MF)[2]、多分形去势涨落分析(Multifractal Detrended Fluctuation Analysis, MFDFA)分形谱、小波变换等多分形方法来描述这类序列。本文利用 MF 和 MFDFA 对中间神经元放电间隔序列进行研究的结果证明:中间神经元放电间隔序列具有多分形特性;对该放电间隔序列的刻画需要用多个分形指数。

4.1 多分形分析方法简介

因为经典估计多分形谱的方法比较繁杂,并且这些方法在确定所考察集合测度分布时比较繁琐,所以,研究者在对多分形特性进行研究时,一般采用多分形基本公式和多分形去势分析法。下面对这两种方法作简要介绍。

4.1.1 MF 简介

测度为 μ 的多分形奇异谱 $f(\alpha)$ 与覆盖该测度的尺度为 1 的盒子数 $N(l)$ 有如下的关系:

$$N(l) \sim l^{-f(\alpha)} \quad (4-1)$$

对配分函数 Z 作如下定义:

$$Z(q, l) = \sum_{i=1}^{N(l)} \mu_i^q(l) \sim l^{\tau(q)} \quad (4-2)$$

其中,标度指数 $\tau(q)$ 为 $f(\alpha)$ 的 Legendre 变换形式:

$$f(\alpha) = q\alpha - \tau(q) \quad (4-3)$$

其中, α 为奇异性标度指数,是 q 的函数,可写作 $\alpha(q)$,它与 $\tau(q)$ 的关系为:

$$\alpha(q) = \frac{\partial}{\partial q} \tau(q) \quad (4-4)$$

$\alpha(q)$ 表示测度 μ 在某点的奇异性强度,值越小,意味着在该点附近的奇异性越强。

4.1.2 MF DFA 简介

Kantelhardt 等把 DFA 方法推广,并与基于标准配分函数的 MF 体系联系起来,提出了用 MF DFA 研究非平稳时间序列的多分形特征。MF DFA 主要有五个步骤,前三个步骤为 DFA 的步骤[15]。

第一步,计算时间序列 $\{x_t, t=1, 2, \dots, N\}$ 的累积离差:

$$Y(i) = \sum_{k=1}^i (x_k - \bar{x}) \quad (i=1, 2, \dots, N) \quad (4-5)$$

第二步,把 $Y(i)$ 等分成 N_s 个不重叠的等时间长度 s 的区间,其中 $N_s = [N/s]$ (即取整数)。由于序列长度并不总是时间长度 s 的倍数,因此有小部分序列后面的数据信息未能被利用。因此,在本文中,对 $Y(i)$ 的逆序进行同样的操作,共得到 $2N_s$ 个等长度的区间。

第三步, 对于每个区间 v , 用最小二乘法拟合区间的数据, 得到每个区间的局部趋势。然后计算每个区间消除趋势后的方差:

$$F^2(v, s) = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \{Y[(v-1)s+i] - y_v(i)\}^2 \quad (v=1, 2, \dots, N_s) \quad (4-6)$$

$$F^2(v, s) = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \{Y^2[(N-(v-N_s)s+i] - y_v(i)\}^2 \quad (v=N_s+1, N_s+2, \dots, 2N_s) \quad (4-7)$$

式(4-6)和(4-7)中, $y_v(i)$ 为第 v 区间的拟合多项式。如果拟合的多项式采用的是线性的、二次的、三次的, 甚至是更高阶的多项式, 则分别记为 DFA(DFA1)、DFA2、DFA3, …… , DFA m 等。 m 阶的 DFA 滤去累积离差中的 m 阶趋势成分以及原始序列中的 $m-1$ 阶趋势成分。

第四步, 对所有等长区间求 q 阶 DFA 涨落函数:

$$F_q(s) = \left\{ \frac{1}{2N_s} \sum_{v=1}^{2N_s} [F^2(v, s)]^{q/2} \right\}^{1/q} \quad q \in R \text{ 且 } q \neq 0 \quad (4-8)$$

$$F_q(s) = \exp \left\{ \left(\frac{1}{4N_s} \sum_{v=1}^{2N_s} \ln[F^2(v, s)] \right) \right\} \quad q=0 \quad (4-9)$$

当 $q=2$ 时, 是标准 DFA 的计算公式。涨落函数 $F_q(s)$ 依赖于 DFA 的阶数 m 和 s , 并随着 s 的增大而增大。对于不同的阶数 q , 重复第二步~第四步。

第五步, 在每个阶数 q 的 $(s, F_q(s))$ 双对数图上, 考察涨落函数的标度行为。如果 $\{x_t\}$ 是长程幂律相关的, 则 $F_q(s)$ 与 s 成幂律关系, 即

$$F_q(s) \sim s^{h(q)} \quad (4-10)$$

用最小二乘法线性拟合得到的斜率即为 $h(q)$ 。对于平稳时间序列而言, $h(2)$ 为 Hurst 指数。因此, $h(q)$ 被称为广义 Hurst 指数(generalized Hurst exponent)。为了得到 $F_q(s)$ 的可靠统计, 取 $m+2 \leq s \leq N/4$ 。

对于具有单分形的时间序列, $h(q)$ 不随 q 的变化而改变。只有当小的涨落和大的涨落具有不同的标度行为时, $h(q)$ 会显著依赖于 q : $q > 0$ 时, $h(q)$ 刻画大涨落的标度行为; $q < 0$ 时, $h(q)$ 描述小涨落的标度行为。通常对于多分形的时间序列而言, 大涨落的 $h(q)$ 值小于小涨落的 $h(q)$ 值。

以上的步骤只能对正的广义 Hurst 指数 $h(q)$ 进行估计, 当时间序列显著地呈负长时程相关($h(q) \rightarrow 0$)时, $h(q)$ 估计值的误差会变得很大。为此, 对上述的步骤进行修正: 式(4-9)和式(4-10)分别由式(4-11)和式(4-12)代替, 其余的步骤不变。

$$Y^*(i) = \sum_{k=1}^i [Y(k) - \bar{Y}] \quad (4-11)$$

$$F_q^*(s) \sim s^{\tilde{h}(q)} = s^{h(q)+1} \quad (4-12)$$

可以证明, 广义 Hurst 指数 $h(q)$ 与 MF 体系中的标度指数 $\tau(q)$ 、奇异性指数 α 和奇异谱 $f(\alpha)$ 有如下关系

$$\tau(q) = qh(q) - 1 \quad (4-13)$$

$$\alpha(q) = \frac{\partial}{\partial q} \tau(q) = h(q) + qh'(q) \quad (4-14)$$

$$f(\alpha) = q\alpha - \tau(q) = q[\alpha - h(q)] + 1 \quad (4-15)$$

4.2 中间神经元放电间隔序列的多分形分析结果

通过运用 MF DFA, 我们对中间神经元的一段包含 10000 的放电间隔的序列进行了研究。图 4.1A 为所选择的序列, 从该图可以观察到神经元放电间隔序列是一种及其复杂、不规则的序列。图 4.1B 是运用 MF DFA 得到的结果: 随着阶数 q 的变化, 广义赫斯特指数也在改变。因为单分行时间序列的广义赫斯特指数不随阶数的变化而改变, 我们断定中间神经元放电间隔序列具有多分形特性。进而, 注意到 $q > 0$ 时, $0.6 \leq h(q) < 1$, 这表明神经元放电间隔序列表现出正长时程相关特性。

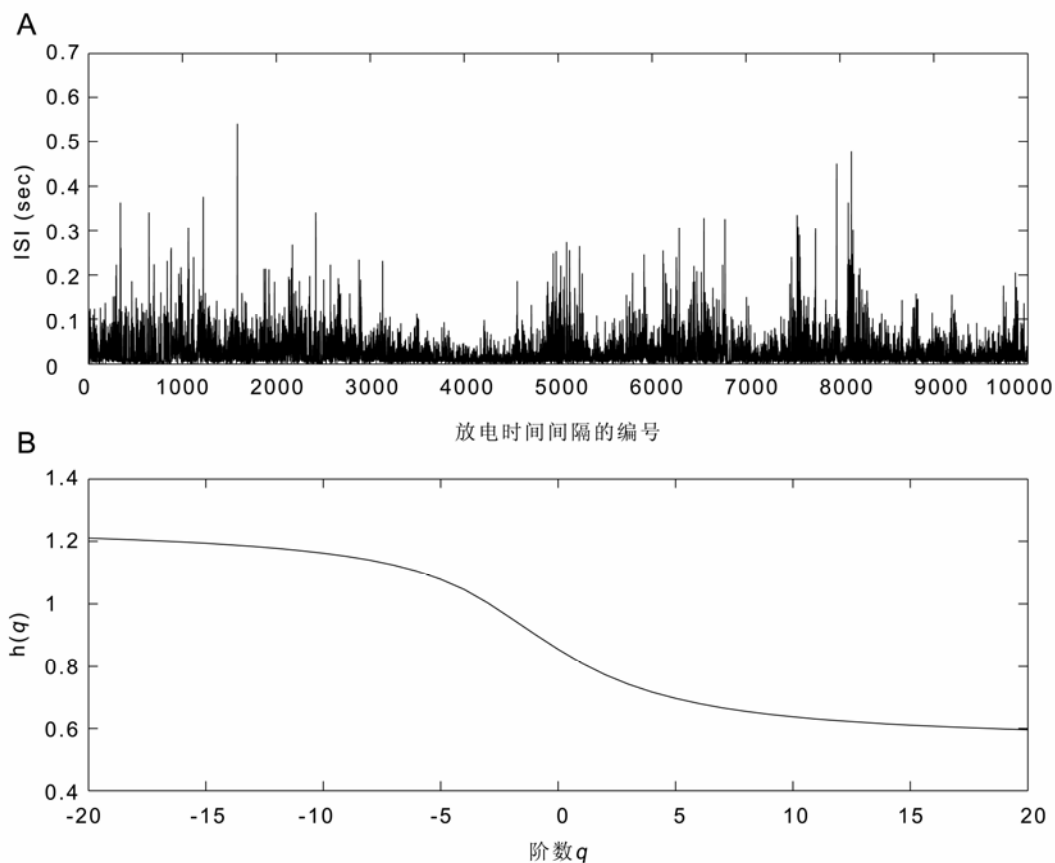


图 4.1 中间神经元放电间隔序列的广义赫斯特指数分析

为了验证我们的结论，我们计算了该段放电间隔序列的指标指数和多分形奇异谱(图 4.2)。从图 4.2A 可以看出，标度指数和标度的关系是非线性的，这表明神经元放电间隔序列存在多分形特性。

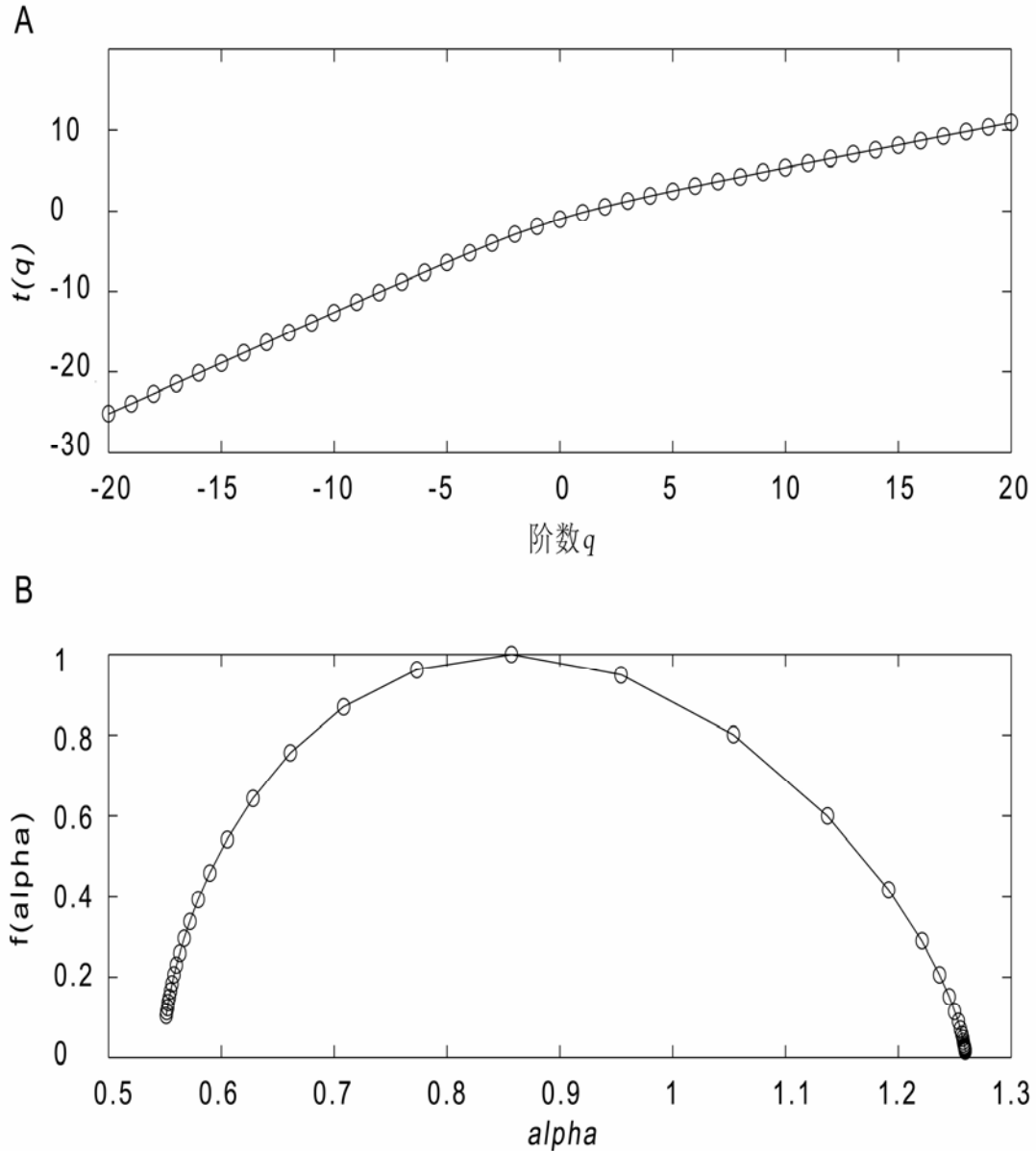


图 4.2 中间神经元放电间隔序列的标度指数和多分形奇异谱

图 4.2B 是用 MFDFA 计算的该段神经元放电间隔序列的多分形奇异谱 $f(\alpha)$ 。由图 4.2B 我们发现，该段神经元放电序列的多分形谱是凸的。奇异性指数 α 分布在 0.55~1.27 之间，范围是 0.72。 $f(\alpha)$ 的极大值接近于 1，并且是非对称的。这个结果进一步证明：中间神经元放电间隔序列具有多分形结构。

为了进一步验证上述结论，我们对该序列替代数据的指标指数和奇异谱进行研究(图 4.3)，其中图 4.3A 是图 4.1A 中神经元放电间隔序列的替代数据。图 4.3B 对比了原始放电间隔序列与替代数据的标度指数。图 4.3C 是原始放电间隔序列与替代数据的多分形奇异谱，其中直线是原始放电间隔数据多分形分析的结果，虚线是替代数据的分析结果。由该图我们可以看出，相对于原始放电间隔序列奇

异性指数的分布(α 分布在 0.55~1.27), 替代数据的奇异性指数分布为 0.39~0.55, 前者的范围远大于后者。就二者的极大值来说, 它们都接近于 1, 而二者分别在 0.47722 和 0.85721 是 $f(\alpha)$ 时二者达到最大值。从图 4.3 中, 我们容易看出, 对于随机的替代数据, 它的标度指数与阶数 q 之间是一种线性的关系。这从另一个方面证明了神经元放电间隔序列的多分形特性。

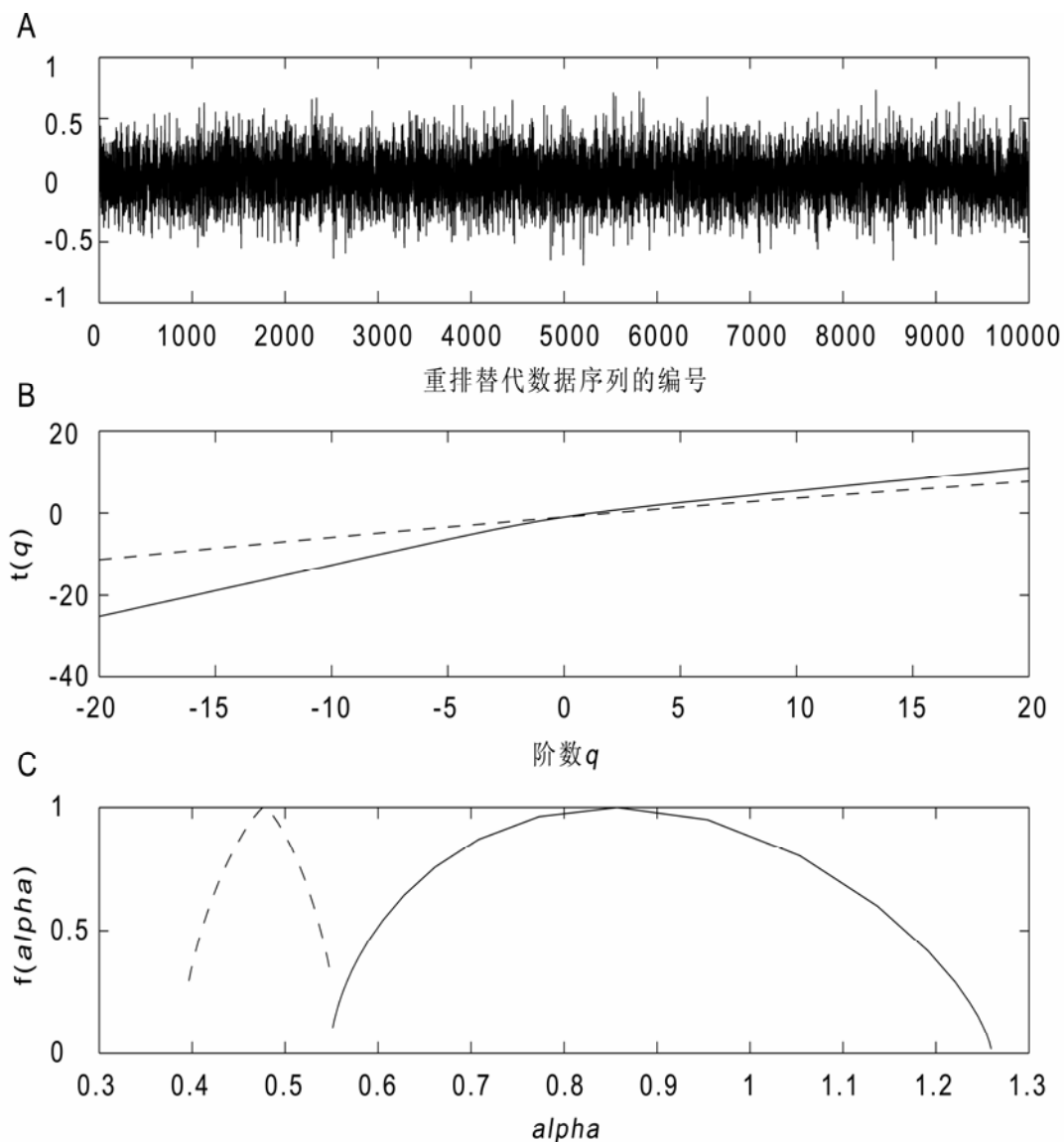


图 4.3 替代数据的多分形分析

4.3 本章小结

本文利用 MF 和 MF DFA 研究了中间神经元放电间隔序列的分形特性, 得到如下结论:

- 1) 中间神经元放电间隔序列作为小鼠海马区的输出, 是一种具有多分形特

性的序列，不能用单一的指数来描述它的分形特性。如果要描述它的分形特性，必须计算一个连续的指数谱，比如广义赫斯特指数或者奇异谱。

2) 在描述小鼠海马神经元放电间隔序列时，如果小鼠仅处于单一的行为状态，则可以用一个分形维数来描述该序列的分形特性。但是如果该段序列是在小鼠处于两个或者多个状态下获得的，那么必须用多个分形维数才能完整地刻画该序列。

参考文献

- [1]. Cross SS (1994) The application of fractal geometric analysis to microscopic images. *Micron* 25:101-13.
- [2]. Heinz-Otto P, Huttmart J, Dietmar S (1997) *Chaos and fractal-new frontiers of science*. New York: Springer Velay, Hamilton Printing Co. Rennselaser: 921-954.
- [3]. Bassingthwaighte JB, Liebovitch LS, West BJ (1994) *Fractal physiology*. Oxford: Oxford University Press, 1994
- [4]. Iannaccone PM, Khokha M (1996) *Fractal geometry in biological systems: an analytical approach*. Boca Raton, Florida: CRC Press.
- [5]. Peng CK, Buldyrev SV, Goldberger AL, Havlin S, Sciortino F, Simons M, Stanley HE (1992) Long-range correlations in nucleotide sequences. *Nature* 356:168-170.
- [6]. Hausdorff JM, Peng CK, Ladin Z, Wei JY, Goldberger AL (1995) Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. *J Appl Physiol* 78:349-358.
- [7]. Peng CK, Buldyrev SV, Havlin S, Simons M, Stanley HE, Goldberger Al (1994) Mosaic organization of DNA nucleotides. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 49: 1685-1689.
- [8]. Mandelbrot BB, Berger JM, Kahane JP, Peyriere J (1976) *Multifractals and 1/f noise: wild self-affinity in physics*, Springer.
- [9]. Mandelbrot BB (1982) *The fractal geometry of nature*. NY: W.H. Freeman.
- [10]. Mandelbrot BB (1994) Fractal lacunarity, and how it can be tuned and measured. *Fractals in Biology and Medicine*. Boston: Birkhauser Verlag:21.
- [11]. Fernandez E, Bolea JA, Ortega G, Louis E (1999) Are neuron multifractals? *Journal of Neuroscience Methods* 89:151-157.
- [12]. Ivanov PC, Amaral LAN, Goldberger AL, Havlin S, Rosenblum MB, Struzik Z, Stanley HE (1999) Multifractality in healthy heartbeat dynamics. *Nature* 399:461-465.
- [13]. Stanley HE, Meakin P (1988) Multifractal phenomena in physics and chemistry. *Nature* 335: 405-409.
- [14]. 王德佳, 朱海英 (2001)证券市场中的混沌分形现象与多分形走动, 东北大学学报: 自然科学版, 22 卷 5 期: 501-504.
- [15]. 陈彦光, 张大丽 (2006)城乡人口地域分异特征的多分形刻画, 信仰师范学院学报: 自然科学版, 19 卷 1 期: 42-46.
- [16]. 刘继生, 陈彦光 (2003)河南省城镇体系空间结构的多分形特征及其与水系分布的关系探讨, 地理科学, 23 卷 6 期: 713-720.

- [17]. 江天汉, 邓莲堂 (2004)全球气温变化的多分形谱, 热带气象学报, 20 卷 6 期: 673-678.
- [18]. 许建东, 黄建发, 危福泉, 燕云鹏, 李亚萍, 林建德 (2005)台湾地区地震活动的关联维与多分形特性研究, 地质学报, 79 卷 2 期: 287-287.
- [19]. Godano C, 赵俊猛(1996)地震目录的多分形分析, 地震地质译丛, 18 卷 3 期: 53-59.
- [20]. Kantelhardt JW, Zschiegner SA, Koscielny-Bunde E, Havlin S, Bunde A, Stanley HE (2002) Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series. Physica A 316: 87-114.

总结与展望

为了研究小鼠海马区中间神经元放电间隔序列的分形特性,本文利用四种方法对其进行研究。DFA 和 R/S 分析法揭示:中间神经元放电间隔序列是一种具有分形结构的序列。MF 和 MF DFA 的应用证明了神经元放电间隔序列具有多分形特性。本文的主要工作与 innovation 及进一步的研究展望简单总结如下:

1. 本文的主要工作与 innovation

1、利用 DFA 以及 R/S 分析法,广泛深入地分析了中间神经元放电间隔序列,证明了该序列中存在长时程相关性,并通过重排替代数据进一步验证了这一结论。

2、通过记录并分析小鼠在不同行为状态下海马区中间神经元的放电活动,证明中间神经元放电间隔序列的长时程相关性与小鼠的行为状态有关。据此推断,中间神经元放电序列的长时程依赖性与大脑神经网络在不同状态下的活动可能具有某种相关性。

3、利用多分形基本公式和多分形去势分析法,证明中间神经元放电间隔序列具有多分形特性。据此,推断需要用多个分形指数才能完全描述中间神经元的分形特性。

2. 进一步的研究展望

目前,虽然我们的研究工作取得了一定的进展,但是限于时间和现有的技术水平,需要进一步作的工作还有很多,可以概括为以下几点:

1、本文仅对具有调控作用的中间神经元进行了调查,事实上可以进一步研究锥体细胞放电间隔序列的分形特性。具体来说,我们需要研究锥体细胞的放电是否具有分形特性。如果具有分形特性,还需要进一步研究锥体细胞的放电序列是单分形还是多分形,并进一步研究可以描述锥体细胞放电间隔序列的分形维数。

2、小鼠海马包含多个子区,每一个子区都有自己特殊的结构与功能。本文针对海马 CA1 区的中间神经元开展了深入的研究。但是,了解该区神经元活动的规律尚不足以弄清楚学习和记忆的机制。因此,将在下一步工作中集中精力对海马其他子区进行深入细致的研究。

3、尽管目前研究时间序列分形特性的分形维数估计算法有很多,我们发现

其中有一些方法不适用于描述神经元放电间隔序列。最主要的原因在于，神经元放电序列中存在一些较大的放电间隔。这些大的放电间隔会引起算法的不稳定，甚至使这些算法完全失去作用。因此，下一步的工作将集中于改进目前分形维数的估计方法。比如，将结合信息论和统计物理学的方法来改进相关维和容量维的估计方法。

4、在对神经元进行了非线性动力学特性的研究之后，需要进一步对神经元的非稳定周期轨道进行研究。通过研究神经元放电间隔序列的各条非稳定周期轨道，可以从整体上把握神经元集群的全局动力学特征，并类比 BP 网络、Hopfield 网络等人工神经网络模型，构建一种新的有效的仿大脑学习和记忆的人工神经网络模型；采用标准数据和实际得到的数据分别测试这种新的人工神经网络模型的性能。

致 谢

首先，我衷心感谢尊敬的导师黄德双研究员！三年以来，黄老师在学习、工作和生活上给予我极大的关心、爱护、帮助以及支持。基于其独特的研究思路、敏锐的学术目光、渊博的专业知识、严谨的治学态度、诲人不倦的敬业精神和孜孜不倦的人生追求、忘我的工作热情、循循善诱的教导方式，黄老师给了我许许多多的启发和教导，这些使我受益匪浅。无论在研究思路、方法、还是在论文写作上，黄老师都给予我很大的支持和帮助，从文献的检索、论文框架的改动、参考文献的格式调整到文字、直至标点符号的修改，无一不包含着黄老师一丝不苟的认真治学精神。本文中的研究以及写作过程就是沿着黄老师指引的科研方向、在黄老师的悉心指导下，历时两年多时间完成的。三年以来，我从黄老师身上学到的不仅是世界前沿的专业知识和科学研究的方法，更重要的是刻苦钻研的精神和严谨治学的科研作风，这些难得的品质必将使我受益终生。在此，我对黄老师的辛勤栽培再次表示最诚挚的谢意！

感谢华东师范大学脑功能基因组学研究所林龙年老师。自从我被派到华东师范大学脑功能基因组学研究中以林老师为首的实验室，我就一直受到林老师在学习、研究和生活上的帮助。此外，我也从林老师身上看到了科学家孜孜不倦和严谨治学的态度，这必将对我以后的学术道路产生深远的影响。同时，林老师也在生活上给予大力资助。在此，我对林老师在过去 15 个月里面的指导、鼓励、帮助和支持表示最诚挚的感谢！

感谢中国科学技术大学、中国科学院合肥智能机械研究所、本人所在的智能计算实验室、华东师范大学脑功能基因组学研究所为我提供了良好、宽松的研究环境，使我得以顺利完成学业！

感谢中国科学院合肥智能机械研究所葛运建老师在学习上的支持，吴仲城老师对我毕业论文的宝贵意见，班主任陈锋老师和刘善文老师给予我的关心，感谢班级所有同学对我工作的支持和鼓励。

感谢本实验室所有同学的支持和帮助。感谢曾志刚博士后，郑春厚博士后，黄志开博士，王晓锋博士，杜吉祥博士，章军博士，贾伟博士，米建勋博士，夏小蕾博士，严兴，张国军，万圆圆，裴顺，张静茹等！

感谢上海华东师范大学脑功能基因组学研究所林龙年老师实验室所有同学的帮助和支持，感谢王莹，张栌，王东，谢坤，吴丹，高红英，李士奇等！

感谢浙江大学叶伟老师，感谢上海社会科学院石涛博士，感谢华东师范大学外语系潘旭敏，感谢其他所有老师和同学，以及所有关心、支持和帮助过我的老师、同学与朋友们！

感谢父母与家人，是他们对我一直以来默默关心，支持，帮助，鼓励，才使得我能顺利完成学业，这也正是我不断前进的动力！

郭圣波

2007年5月28日

附 录 科研成果清单

一、 发表的论文

- (1) **Sheng-Bo Guo**, Ying Wang, Longnian Lin, Joe Tsien, De-Shuang Huang, “Long-range Temporal Correlations in the Spontaneous in vivo activity of Interneuron in the Mouse Hippocampus,” Lecture Notes in Computer Science Series, Springer-Verlag, International Conference on Intelligent Computing (ICIC2007), Qingdao, Shandong, China, August 21-24, 2007.
- (2) **Sheng-Bo Guo**, Michael R. Lyu, Tat-Ming Lok, “Gene Selection on Mutual Information for the Classification of Multi-class Cancer”, International Conference on Intelligent Computing (ICIC2006), LNBI 4115, pp. 454-463, 2006(SCI 已收录).
- (3) Zhi-Kang Huang, De-Shuang Huang, Ji-Xiang Du, Zhong-Hua Quan, **Sheng-Bo Guo**, “Bark Classification Based on Gabor Filter Features Using RBPNN Neural Network,” Lectures Notes in Computer Science, Springer-Verlag, ICONIP 2006, LNCS 4233, pp. 80-87, 2006 (SCI 已收录).

二、 投出在审论文

- (1) Ying Wang, **Sheng-Bo Guo**, Hui Kuang, Kun Xie, Longnian Lin, “Firing Pattern of Hippocampus Interneurons Exhibits Long-Range Dependence,” Neuroscience (submitted).
- (2) **Sheng-Bo Guo**, Ying Wang, Longnian Lin, Joe Tsien, De-Shuang Huang, “The Nonlinear Dynamics Analysis of Inter-Spike Intervals of Interneuron in Mouse Hippocampus,” Neuroscience (submitted).

三、 参加的科研项目

(1) “蛋白质远程同源检测中的核方法研究，”国家自然科学基金面上项目，20.00万人民币，2006.1-2008.12(30570368)。

(2)“学习与记忆过程中海马神经元群体放电活动的多途径数据分析与建模”，中国科学院经济社会可持续发展研究相关片(生物)第一批(2006年)创新基地重要方向项目 100.00万人民币，2006.1-2009.12。

(3)“小鼠海马群体神经元在学习记忆中的编码规律研究，”中科院海外杰出学者合作基金项目，40.00万人民币，2005.7-2008.7。

(4)“一种新的先验信息编码的约束学习算法的研究，”国家自然科学基金面上项目，24.00万人民币，2005.1-2007.12(60472111)。

(5)“一种新的基于 RNN 簇吸引子的模式流识别方法研究，”国家自然科学基金面上项目，21.00万人民币，2005.1-2007.12(60405002)。