

用小波熵及非稳定周期轨道测量神经放电峰峰间期复杂性

刘芳芳¹, 菅忠¹, 王举磊², 薛枫², 高国栋²

(1. 西安交通大学生物医学工程研究所, 710049, 西安; 2. 第四军医大学唐都医院, 710032, 西安)

摘要: 为了研究帕金森病理大鼠苍白球神经放电序列的复杂性, 首先对 Rose-Hindmarsh 理论神经元模型分叉数据进行了动态测量, 并结合非稳定周期轨道对模型分叉数据进行周期检测, 最后应用小波熵对正常状态下的大鼠和帕金森病理状态下的大鼠的内侧苍白球细胞放电峰峰间期进行了复杂性检测. 结果发现, 在神经元模型峰峰间期时间序列中, 小波熵能较好地地区分混沌信号和周期信号(混沌信号的小波熵为 0.04~0.21, 周期信号的小波熵为 0.007~0), 也能较好地地区分周期一节律和周期二节律的信号(周期二节律数据的小波熵为 0.007, 周期一节律数据的小波熵接近于 0). 在小白鼠内侧苍白球细胞放电峰峰间期时间序列中, 病理组小波熵明显高于正常组小波熵(正常组信号的小波熵为 0.13~0.26, 病理组信号的小波熵为 0.38~0.87). 非稳定周期轨道分析方法从周期轨道方向得出了和小波熵一致的结论. 结果证明, 小波熵可以定量反映神经元放电序列复杂性变化, 是一种有效的复杂性测度方法.

关键词: 小波熵; 非稳定周期轨道; 动作电位峰峰间期; 复杂性; 非线性

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-987X(2008)04-0487-05

Using Wavelet Entropy and Unstable Periodic Orbits to Analyse the Complexity of Interspike Interval

LIU Fangfang, JIAN Zhong, WANG Julei², XUE Feng¹, GAO Guodong¹

(1. Biomedical Engineering Research Institute, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 2. Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: To investigate the degree of complexity of interspike interval (ISI), Rose-Hindmarsh model was evaluated with wavelet entropy and detected for period orbits with unstable periodic orbits (UPOs). Then the ISI data of neuronal discharge in different parts of globus pallidus from mouse with Parkinson disease were analyzed with the wavelet entropy. It is observed that in Rose-Hindmarsh model wavelet entropy is different between irregular firing pattern and period pattern (wavelet entropy of irregular pattern is between 0.004 and 0.21, wavelet entropy of period pattern is between 0.007 and zero), and different between pattern one and pattern two (wavelet entropy of pattern two is 0.007, wavelet entropy of pattern one is nearly zero). When wavelet entropy is applied to the ISI data of neuronal discharge from mouse with Parkinson symptom, a significant increase can be found compared with healthy mouse (wavelet entropy of healthy mouse is between 0.13 and 0.26, wavelet entropy of mouse with Parkinson symptom is between 0.38 and 0.87). The conclusion of UPOs is consistent with wavelet entropy well.

Keywords: wavelet entropy; unstable periodic orbit; interspike interval; complexity; nonlinear

收稿日期: 2007-07-11. 作者简介: 刘芳芳(1982—),女,硕士生;菅忠(联系人),男,副教授. 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30571910).

生物体可视为具有特定节律的动力学系统,疾病通常导致生物体从正常生理节律到病理节律的转变^[1]. 同样,大脑亦可视为一个复杂的非线性动力学系统,神经元放电作为脑电活动反映的主要标志之一,可有效地反映出大脑生理、病理情况的变化. 神经元放电的时间序列,即动作电位的峰峰间期表示序列 $t(n)$ 被认为蕴含丰富的神经感觉信息^[1-2],反映了神经元发放动作电位在时间上的排列,其形式多样,主要有周期和非周期两种. 非线性动力学(ND)的理论表明复杂的、非周期的行为可以由具有自组织特性的低维的、确定的系统产生,这种自组织行为并非来自外界,而是系统本身具有的内在特性. 目前,对神经元放电特性的研究有很多是从频率编码的角度进行的^[3],虽对其神经元放电形式有所涉及,但仅仅停留在区分是峰放电还是爆发式放电以及放电数量的多少上,这样无法判断苍白球神经元如何携带帕金森病的确定性信息. 还有很多研究是通过刻画非线性系统特征的特征量如关联维^[4]、最大 Lyapunov 指数^[4]和基于 Lempel-Ziv 方法^[5]进行的,最近还有 Fractal 非线性方法^[6]. 但是,这些参数的传统算法存在一些数据存储和计算量上的冗余,难以满足对神经元动作电位复杂度动态特性的研究^[7].

近年发展起来的小波熵^[8]克服了以上的弊端. 首先小波变换可在时域和频域上同时定位分析非平稳时变信号^[7-9],其次小波变换将信号分解为各个不同尺度下的一系列基小波的组合,其基小波函数可以随着尺度的变化而伸缩,可以同时观察信号在任意时刻和任意频度尺度上的信息,而且小波熵的计算量小,易于实时监控.

本文借助小波熵和非稳定性周期轨道(UPOs)分析相结合的方法来测量 R-H 方程产生的峰峰间期时间序列的复杂度,最后用小波

熵分析帕金森病理大鼠苍白球内侧细胞的放电节律. 结果表明,小波熵能准确地测量峰峰间期的复杂度.

1 小波熵的计算

信息熵的引入解决了信息的定量描述问题,如果将信号源的概念扩展为一组随机事件的组合,则熵函数就可用来描述该随机事件的集合(广义信源)的不确定性^[10]. 在神经元上记录的放电多数为不规则模式,其不规则节律中包含的信息复杂度可以用小波熵来度量. Shannon 熵理论指出:对于一个不确定性系统,若用有限个值的随机变量 X 表示其状态特征,取值为 x_i 的概率 $p_i = P\{X = x_i\}$, $i = 1, 2, \dots, n$, 且 $\sum_{i=1}^n p_i = 1$, 则 X 的信息熵为 $H(X) = -\sum_{i=1}^n p_i \ln p_i$, 它可用来定量估计随机信号的复杂度. 峰峰间期经过小波变换后,映射到时间尺度平面上,在任一时间间隔里,可以在多个不同尺度下观察信号的变化. 假设每一个尺度为一个信号源,那么每个尺度上的小波系数相当于一个信号源发出的信息. 这样,根据小波变换系数,可以计算信号的小波熵.

设信号 $x(t)$ 经二进离散正交小波变换后,在第 j 分解尺度下 k 时刻的小波系数为 $C_j(k)$, 可以定义单一尺度下的小波能量为该尺度下小波系数的平方和^[8]

$$E_j = \|r_j\|^2 = \sum_k |C_j(k)|^2 \quad j = -1, \dots, -N$$

由此推算,总能量的表达式为

$$E_{\text{tot}} = \sum_j E_j = \sum_j \sum_k |C_j(k)|^2$$

设 $p_j = E_j / E_{\text{tot}}$, 则小波熵定义为 $-\sum_j p_j \ln p_j$.

2 数值仿真

2.1 数值仿真及小波熵的复杂度计算

本研究利用 Rose-Hindmarsh 理论神经元 (R-H) 模型进行了仿真研究. R-H 模型的建模思想不同于 H-H 方程. R-H 模型的建模基于这样一种考虑, 即在神经元兴奋过程中, 虽然有许多通道类型, 各种通道在动力学过程中可分为 3 种不同的动力学角色, 第一类是使膜兴奋的因子, 第二类是相应兴奋而同步抑制的因子, 第三类是变化明显慢于前两种因子, 但又与各因子有耦合关系的慢通道组因子. 因此, R-H 模型是一个三维动力学模型. 对于研究簇放电节律的普遍动力学规律来说, R-H 模型能很好地揭示出某些动力学特性 (簇放电节律的周期与非周期模式等), 又可以避免不必要的复杂性. R-H 模型是一个基于电生理实验而建立的理论神经元模型, 它不考虑细胞膜上离子通道的空间分布, 将其整体作为一个非线性振子, 其数学形式为一个三维的常微分方程组

$$dx/dt = y - ax^3 + bx^2 + I - z$$

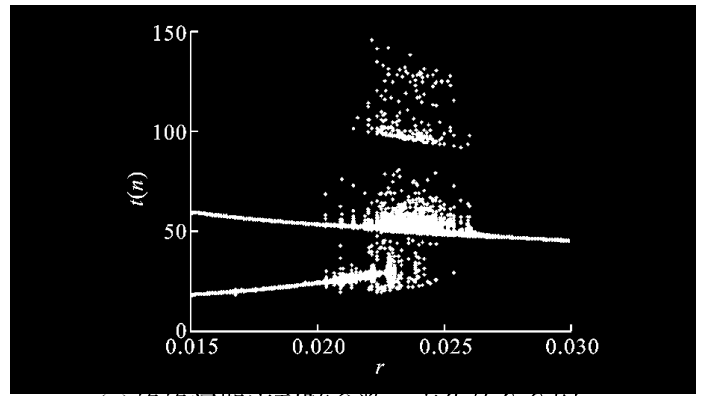
$$dy/dt = c - dx^2 - y$$

$$dz/dt = r(s(x - x_1) - z)$$

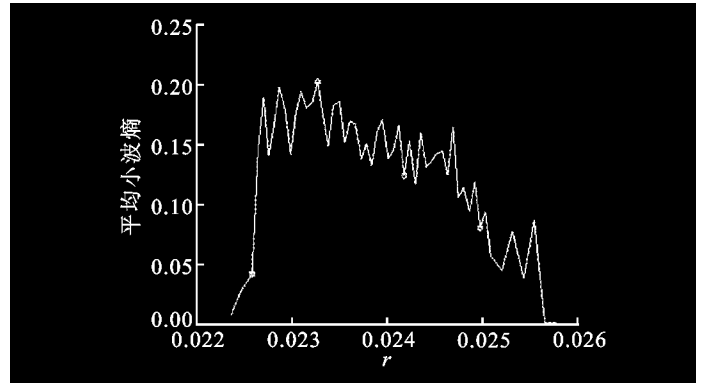
式中: x 代表膜电位; y 代表快速回复电流; z 描述慢变化的调节电流; I 对应于跨膜恒向偏置内流; r 对应于慢通道电导; a 、 b 、 c 、 d 、 s 、 x_1 均为参数. 我们取 $a=1.0$, $b=3.0$, $c=1.0$, $d=5.0$, $x_1=-1.6$, $s=4.0$. R-H 模型计算所得到的峰峰间期结果如图 1a 所示, 随着 r 从 0.015 到 0.03 的变化, 峰峰间期在 0~60 的范围内波动, 从周期二到周期一的分叉过程有明显的混沌带. 小波熵的测量结果如图 1b 所示, 经小波熵检测可明显反映出数据复杂程度的变化. 其中混沌带的小波熵基本在 0.04~0.21 之间, 周期一的小波熵接近于 0, 周期二的小波熵为 0.07.

2.2 UPOs 的检测

从 R-H 模型计算产生的峰峰间期数据中我们可以清楚地发现, 在周期一和周期二的过渡过程中存在不规则放电, 这类节律是否服从确定性混沌规律一直是研究的热点. 我们从最简单的周期一和周期二节律出发, 运用新近发展的 UPOs 检测方法^[11], 在延迟坐标嵌入相空



(a) 峰峰间期序列随参数 r 变化的分岔图



(b) 平均小波熵随参数 r 变化的曲线

图 1 R-H 神经元模型的分析结果

间重构的基础上, 利用建立在系统局部动力学特性上的算法对峰峰间期数据进行变换计算. 经过变换的数据点将集中在显著的 UPOs 周围, 通过观察辨别变换数据的分布峰寻找实验数据中存在的 UPOs. 同时, 使用替代数据多重实现和极值统计的方法, 进一步检验所得变换数据分布峰的统计显著性^[11]. 在图 1b 中选出 4 组小波熵对应的 4 组峰峰间期数据, 用 UPOs 分别计算各组值的周期一及周期二节律.

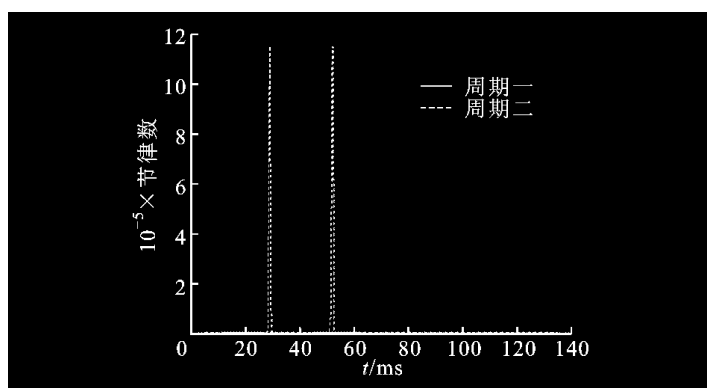
运用实验数据集 UPOs 检测, 辨别节律一及节律二存在的确定性结果, 如图 2 所示. 结果表明, 小波熵最高的一组数据中, 周期一节律和周期二节律的数量较大, 其余的 3 组随小波熵的减小逐渐趋于单一频率, r 为 0.022 5 时只存在周期二节律, r 为 0.0231、0.0239、0.0246 时随着小波熵的减小周期二节律逐渐减少, 周期一节律逐渐增多. 序列趋于单一频率复杂度小, 存在多个频率复杂度大. 可见, UPOs 是一种从微观角度分析复杂度的方法, 和小波熵的分析是一致的.

3 峰峰间期数据的测量

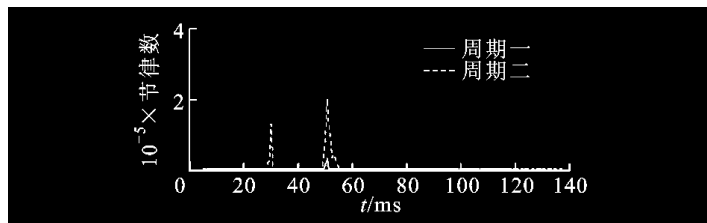
帕金森大鼠苍白球内侧细胞动作电位脉冲由第四军医大学唐都医院的王举磊博士等实验获得. 实验首先根据脑立体定位图谱确定腹侧苍白球坐标,然后将微电极植入,分别记录健康大鼠和帕金森病理大鼠苍白球内侧细胞的动作电位脉冲. 采样频率为 10 kHz. 其中,帕金森病理大鼠是通过在健康大鼠体内注入 6-羟多巴胺做成的动物模型获得,根据是否出现帕金森病症状判断模型是否成功. 由于没有方法自动从细胞的动作电位脉冲准确获得峰峰间期,所以为了更精确,手工编辑了这些数据,对于簇状放电时多个动作电位脉冲叠加时我们可认为是一个,并且根据放电电位的高低人为设定阈值,排除噪声带来的影响. 图 3a 显示的是手工处理得到的正常状态下和病理状态下的大鼠苍白球内侧细胞放电峰频率比较,接着计算峰峰之间的间隔长度序列,所得结果就是峰峰间期数据.

用 db5 小波对峰峰间期信号进行 5 尺度的分解,求移动步长为 1 个数据点、宽为 800 数据点的重叠窗的小波熵. 将所有窗口中求得的小波熵求平均,得到的就是平均小波熵. 图 3b 显示的是小波熵曲线,图 3c 显示的是平均小波熵直方图. 可见,无论是小波熵曲线还是平均小波熵值,病理组明显高于正常组,说明病理组的信号混沌度增加,小波熵是度量信号复杂度的指标.

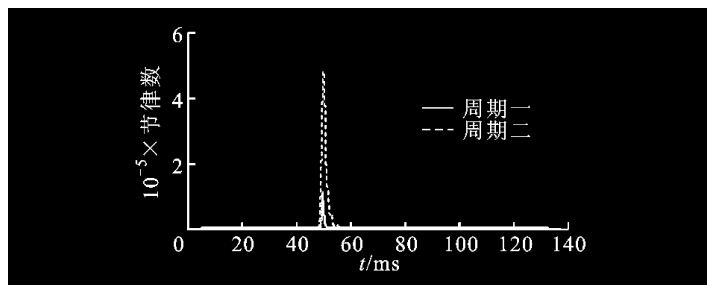
运用实验数据集 UPOs 检测,辨别大鼠正常状态下和病理状态下节律二及节律三存在的确定性,结果如图 3d、图 3e 所示(此处只给出正常状态下节律二的检测图和病理状态下节律三的检测图). 在 UPOs 检测中,设置距离前导因子为 0.01,替代次数为 50,随机化次数为 500,嵌入维数为 2. 在正常状态下,峰峰间期时间序列中只存在节律一和节律二,而在病理状态下,峰峰间期时间序列中还存在节律三. 这与 R-H 模型中所得的结果一致,即序列趋于单一频率复杂度小,存在多个频率复杂度大.



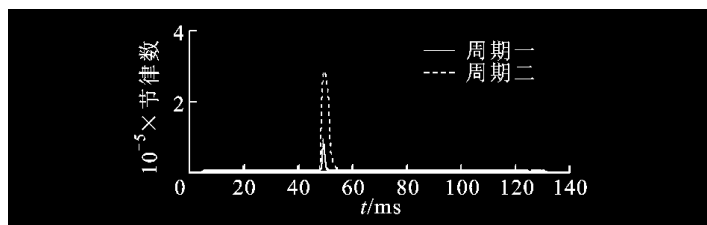
(a) $r=0.0225$, 小波熵为 0.041443



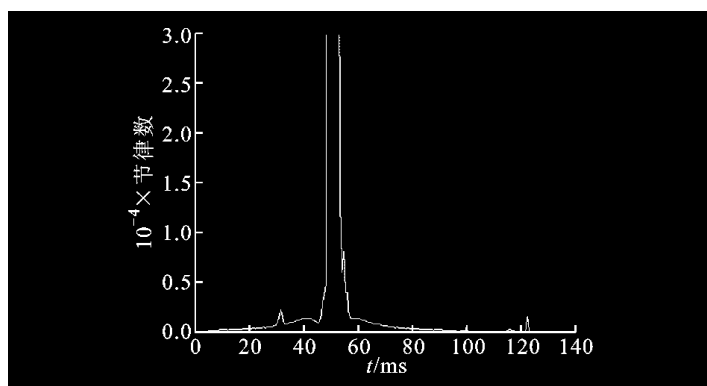
(b) $r=0.0231$, 小波熵为 0.20306



(c) $r=0.0239$, 小波熵为 0.12414



(d) $r=0.0246$, 小波熵为 0.037957



(e) $r=0.0239$ 所得曲线的放大

图 2 4 组峰峰间期时间序列周期一节律和周期二节律的分布图

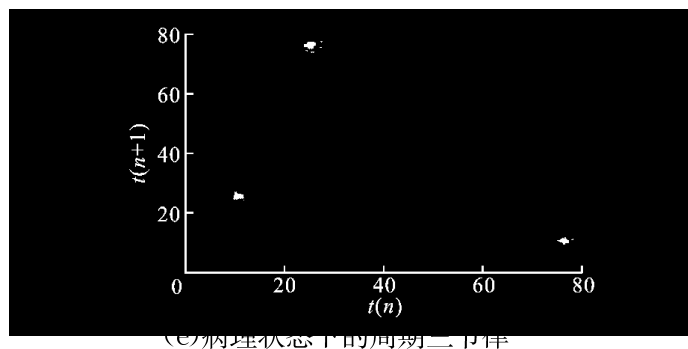
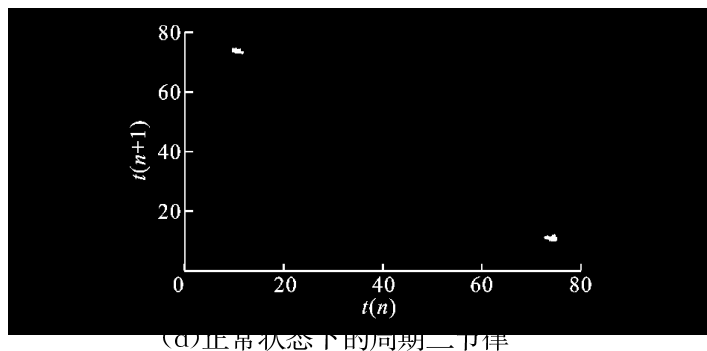
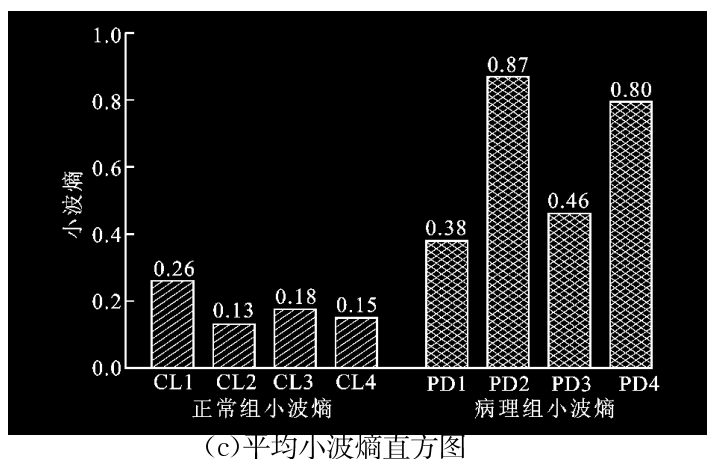
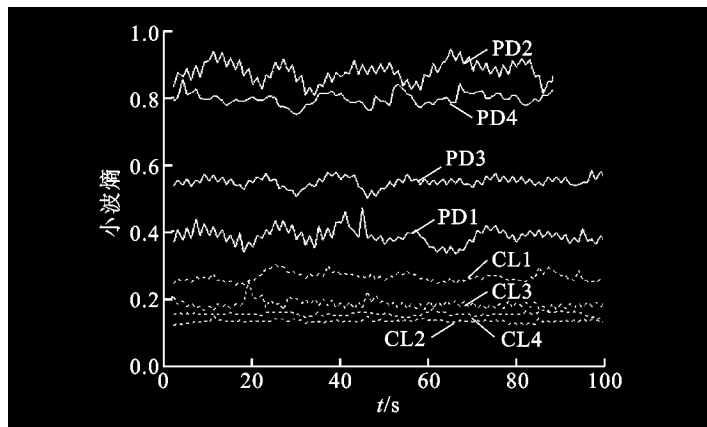
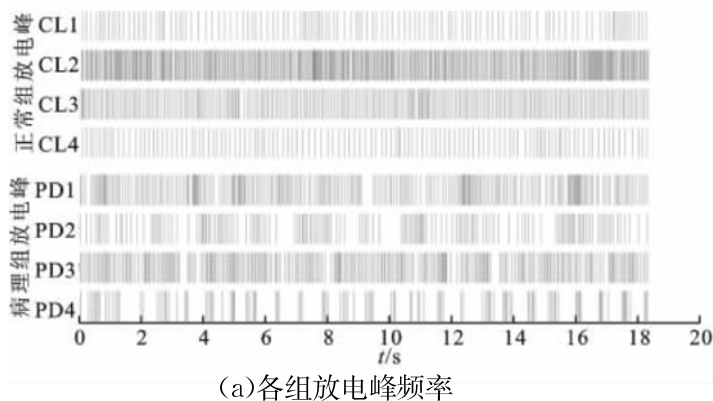


图3 正常组大鼠与病理组大鼠苍白球内侧细胞放电峰的混沌度对比

熵为 0.007~0), 并且还能很好地区分周期一节律和周期二节律的信号(周期二节律数据的小波熵为 0.007, 周期一节律数据的小波熵接近于 0), 这点近似熵是做不到的. 在研究的过程中我们还发现, 对数据进行归一化后小波熵不变.

UPOs 是近年来研究神经元动力学特性较新的一种方法, 本文选出 4 组神经元放电分叉数据, 用 UPOs 来分别计算各组值的周期一节律及周期二节律. 结果表明, 小波熵最高的一组数据中, 周期一节律和周期二节律的数量较大, 其余 3 组随小波熵的减小逐渐趋于单一频率(周期一节律或者周期二节律). 数据越趋于单一频率复杂度越小, 存在多个频率复杂度越大, 可见 UPOs 是一种从微观角度分析复杂度的方法, 和小波熵的分析是一致的.

最后, 应用小波熵对正常状态下的大鼠和帕金森病理状态下的大鼠的内侧苍白球细胞放电峰的峰峰间期进行了复杂性检测, 发现病理组和正常组有明显的差别. UPOs 检测发现病理状态下峰峰间期时间序列节律比正常状态下丰富. 可以说, 小波熵是度量信号复杂性的有效指标, 是具有较强的生物学应用前景.

参考文献:

- [1] FERSTER D, SPRUSTON N. Cracking the neuronal code [J]. Science, 1995, 270: 756-757.
- [2] SEJNOWSKI T J. Time for a new neural code [J]. Nature, 1995, 376: 21-23.
- [3] Raz A, Vaadia E, Bergman H. Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of

4 结 论

应用小波熵测量 R-H 神经元模型数值, 小波熵能很好地区分混沌信号和周期信号(混沌信号的小波熵为 0.04~0.21, 周期信号的小波

- pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-Tetrahydropyridine vervet model of Parkinsonism [J]. Neuroscience, 2000, 20(22):8559-8571.
- [4] 李维新. 苍白球神经元放电模式的非线性动力学研究 [D]. 西安:第四军医大学唐都医院, 2006.
- [5] SHAW F Z, CHEN R F, TSAO H W, et al. Algorithmic complexity as an index of cortical function in awake and pentobarbital anesthetized rats [J]. J Neurosci Methods, 1999, 93(2):101-110.
- [6] RASOULI G, RASOULI M, LENZ F A, et al. Fractal characteristics of human Parkinsonian neuronal spoke trains [J]. Neuroscience, 2006, 139:1153-1158.
- [7] UNSER M, ALDROUBI A. A review of wavelet in biomedical applications [J]. Proc IEEE, 1996, 84:626-638.
- [8] ROOSSO O A, BLANCO S, YORDANOVA J, et al. Wavelet entropy: a new tool for analysis of short duration brain electrical signals [J]. Neurosci Methods, 2001, 105(1):65-75.
- [9] MALLAT S G. A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation [J]. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 1989, 11:674-693.
- [10] 傅祖芸. 信息论——基础理论与应用 [M]. 北京: 电子工业出版社, 2001:24-25.
- [11] SO P, FRANCIS J T, NETOFF T I, et al. Periodic orbits: a new language for neuronal dynamics [J]. Biophys J, 1998, 74:2776-2785.

(编辑 杜秀杰)