

УДК 621.373.1

ПЕРЕХОДНАЯ ДИНАМИКА В МАЛОМ АНСАМБЛЕ СИНАПТИЧЕСКИ СВЯЗАННЫХ НЕЙРОНОВ МОРРИСА—ЛЕКАРА

В. И. Некоржин, Д. В. Касаткин, А. С. Дмитричев

Институт прикладной физики РАН, г. Нижний Новгород, Россия

Предложена новая динамическая модель синаптической трансмиссии на основе системы Фитц-Хью—Нагумо с нелинейным восстановлением. Показано, что ансамбль нейронов Морриса—Лекара, образованный посредством таких связей, демонстрирует разнообразные структурно устойчивые режимы переходной динамики в виде последовательного переключения между различными метастабильными колебательными состояниями системы.

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы характеризуются возрастающим интересом исследователей в России и за рубежом к моделированию процессов и явлений, происходящих в нейронных системах. Сложная нейронная сеть состоит из многих взаимодействующих динамических единиц, формирующих глобальные моды в своём коллективном поведении. Это поведение зависит как от деталей индивидуальной динамики элементов, так от пространственной организации связей и типа взаимодействия. Многие нейрофизиологические эксперименты показывают, что некоторые нейронные процессы (например, связанные с выполнением когнитивных функций — память, внимание, психомоторная координация и др.) сопровождаются лишь транзитивной кратковременной активностью на уровне индивидуальных нейронов или их сравнительно небольших групп [1–3]. В результате этих процессов в нейронной сети возникает некоторая последовательность переходных фаз активности. Этот процесс не может быть описан в рамках классических моделей нелинейной динамики, базирующихся на понятии аттрактора, поскольку здесь основной эффект реализуется задолго до прихода траектории в его окрестность. Поэтому для адекватного описания транзитивных нейронных процессов требуется построение нового класса моделей, в основе которых лежит последовательная динамика переходов между метастабильными состояниями. Недавно в серии работ [4–7] было построено несколько феноменологических моделей переходных нейронных процессов. Модели оперируют переменными, описывающими усреднённый уровень активности когнитивных состояний, т. е. переменными, характеризующими активность не отдельных нейронов, а усреднённую по пространству активность сети. Для описания эволюции этих переменных использовалась либо обобщённая система Лотки—Вольтерра, либо система типа Вильсона—Кована. Главная идея моделей в терминах фазового пространства состоит в построении так называемой устойчивой гетероклинической последовательности и гетероклинического канала. В фазовом пространстве формируется набор седловых состояний равновесия, последовательно соединённых неустойчивыми сепаратрисами. Благодаря этому в фазовом пространстве образуется гетероклиническая последовательность, которая может быть устойчивой, если все седла диссипативны. Траектории из малой окрестности такой последовательности и образуют гетероклинический канал. Эти траектории последовательно обходят окрестности седловых состояний равновесия, «задерживаясь» в таких окрестностях на некоторое конечное время, формируя тем самым метастабильные состояния. При изменении параметров в определённых пределах гетероклиническая последовательность может перестать существовать, но гетероклинический канал сохраняется, его наличие — это структурно устойчивое свойство системы.

В. И. Некоржин, Д. В. Касаткин, А. С. Дмитричев

Отмеченные выше математические модели нейронных процессов наряду с достоинствами имеют и существенные ограничения. Прежде всего, это потеря динамических свойств индивидуальных нейронов. Другое ограничение моделей, оперирующих усреднёнными переменными, связано с достаточно сильным упрощением архитектуры и свойств межнейронных связей, играющих важнейшую роль в процессах хранения и передачи информации в нейронных системах. Например, согласно представлениям современной нейрофизиологии именно с динамикой межнейронных связей связано формирование долгосрочной памяти.

В настоящей работе предлагается модель, демонстрирующая разнообразную структурно устойчивую переходную динамику, учитывающая индивидуальные ключевые свойства нейронов. Модель имеет вид ансамбля, состоящего из трёх нейронов Морриса—Лекара, передача возбуждения между которыми осуществляется посредством химических синапсов. Модель Морриса—Лекара [8] является упрощённым вариантом классической модели нейрона Ходжкина—Хаксли [9]. Связь между нейронами задаётся посредством двумерных динамических систем с неединственным состоянием равновесия, моделирующих межнейронное синаптическое взаимодействие.

1. МОДЕЛЬ

Рассмотрим ансамбль из трёх синаптически связанных нейронов Морриса—Лекара, динамика которого описывается системой следующего вида:

$$C \frac{dv_i}{dt} = -g_L(v_i - v_L) - g_{Ca}M_\infty(v_i)(v_i - v_{Ca}) - g_K n_i(v_i - v_K) + I_i^{\text{ext}} - s_i g_{\text{syn}}(v_i - v_{\text{rev}}), \quad (1)$$

$$\frac{dn_i}{dt} = \frac{n_\infty(v_i) - n_i}{\tau_n(v_i)}, \quad (2)$$

$$\frac{dr_i}{dt} = f_1(r_i) - s_i - k_1, \quad (3)$$

$$\frac{ds_i}{dt} = \varepsilon [f_2(r_i) - s_i - k_2 - \mu \sum_{\substack{j=1, \\ j \neq i}}^3 H(v_j - \theta_{ji})], \quad (4)$$

где индексы i и j принимают значения 1, 2 либо 3.

Уравнения (1), (2) описывают динамику нейронов, а (3),(4) — синаптические связи между ними. В системе (1)–(4) переменные v_i и n_i характеризуют мембранный потенциал и активацию калиевого ионного канала i -го нейрона, C — электрическую ёмкость мембраны, члены в правой части уравнения (1) описывают токи, протекающие через клеточную мембрану нейрона. Первые три слагаемых определяют соответственно ток утечки, кальциевый и калиевый токи, текущие через мембрану, а I_i^{ext} — внешние токи, g_L , g_{Ca} , g_K — максимальные проводимости, а v_L , v_{Ca} , v_K — равновесные потенциалы (потенциалы реверсии) для соответствующих ионных каналов; $M_\infty(v)$, $n_\infty(v)$ и $\tau_n(v)$ — стационарные состояния уровней активации и характерное время релаксации, зависящие от величины мембранного потенциала по сигмоидному закону:

$$M_\infty(v) = \frac{1}{2} \left[1 + \text{th} \left(\frac{v - v_1}{v_2} \right) \right], \quad n_\infty(v) = \frac{1}{2} \left[1 + \text{th} \left(\frac{v - v_3}{v_4} \right) \right],$$

$$\tau_n(v) = \left[\phi \text{ch} \left(\frac{v - v_3}{2v_4} \right) \right]^{-1},$$

где $v_1 = -0,01$, $v_2 = 0,15$, $v_3 = 0$, $v_4 = 0,3$, $\phi = 1$. Последнее слагаемое в уравнении (1) определяет синаптический ток, возникающий в результате действия на i -й нейрон других нейронов

посредством химических синапсов. Параметр g_{syn} определяет максимальную синаптическую проводимость, v_{rev} – реверсивный потенциал для синаптического тока, переменная s_i характеризует зависимость проводимости мембраны i -го нейрона от пресинаптических потенциалов v_j ($j \neq i$) воздействующих на него нейронов. Для описания динамики синаптического взаимодействия между нейронами мы ввели феноменологическую модель в виде системы уравнений (3), (4), где

$$f_1(r) = r - \frac{r^3}{3}, \quad f_2(r) = \begin{cases} \alpha r, & r < 0; \\ \beta r, & r \geq 0, \end{cases} \quad H(x) = \left[1 + \exp\left(-\frac{x}{K_p}\right) \right]^{-1},$$

$K_p = 0,001$, $\alpha = 0,5$, $\beta = 2$, $\varepsilon = 0,005$, $\mu = 0,07$, $k_1 = -0,666$, $k_2 = -0,5$. Параметры θ_{ji} характеризуют начальные моменты активации синаптических процессов, вызванных входящими информационными сигналами.

Модель нейрона Морриса–Лекара (уравнения (1), (2)) будем рассматривать при общепринятых значениях параметров (см., например, [10]): $C = 1$, $g_L = 0,1$, $g_{\text{Ca}} = 1,1$, $g_K = 2$, $v_L = -0,5$, $v_{\text{Ca}} = 1$, $v_K = -0,7$, $g_{\text{syn}} = 0,0409$, $v_{\text{rev}} = 0,5$. Параметры $I_i^{\text{ext}} = 0,13$, где $i = 1; 2; 3$, выбраны так, чтобы при отсутствии действия синаптических связей нейрон находился в состоянии покоя.

2. ДИНАМИКА СИНАПТИЧЕСКОЙ СВЯЗИ

Член $s_i g_{\text{syn}} (v_i - v_{\text{rev}})$ в правой части уравнения (1) моделирует синаптический ток, протекание которого может изменить мембранный потенциал v_i . При этом переменная активации s_i показывает, как постсинаптическая проводимость зависит от пресинаптического потенциала v_j . Существует (см., например, [11]) достаточно большое число феноменологических моделей, описывающих эволюцию переменной s_i . Представим здесь две наиболее популярные из них. В простейшем случае считают, что

$$s_i = H_0(v_i - \theta_{\text{syn}}),$$

где H_0 – функция Хевисайда, а θ_{syn} – порог, выше которого один нейрон влияет на другой. Вторая модель имеет вид

$$\frac{ds_i}{dt} = \alpha (1 - s_i) H_0(v_i - \theta_{\text{syn}}) - \beta s_i,$$

где α и β – положительные параметры, а H_0 и θ_{syn} имеют тот же смысл, что и выше. Многие другие модели (см., например, [12]) представляют собой различную модификацию и развитие этих двух систем. Однако эти известные динамические модели синапса не описывают одну из их важнейших функциональных характеристик – синаптическую задержку, связанную с высвобождением нейромедиатора в пресинаптическом окончании. Здесь мы предлагаем новую феноменологическую динамическую модель, обладающую не только пороговыми свойствами и реалистической формой синаптического тока, но и синаптической задержкой.

Для описания динамики переменной s_i мы использовали систему ФитцХью–Нагумо (уравнения (3), (4) при $\mu = 0$) в области параметров, где она имеет три состояния равновесия [13]. Рассмотрим подробнее процесс активации синаптической связи в нашей модели. Если мембранные потенциалы всех нейронов $v_j < \theta_{ji}$, то функции $H(v_j - \theta_{ji}) \approx 0$ и уравнения (3), (4) могут быть переписаны в следующем виде:

$$\frac{dr_i}{dt} = f_1(r_i) - s_i - k_1, \quad \frac{ds_i}{dt} = \varepsilon [f_2(r_i) - s_i - k_2]. \quad (5)$$

При выбранных значениях параметров система (5) имеет [13] фазовый портрет, представленный на рис. 1а. В этом случае при любых начальных условиях в системе устанавливается состояние покоя, отвечающее устойчивому состоянию равновесия O_1 . Параметры k_1 и k_2 подобраны

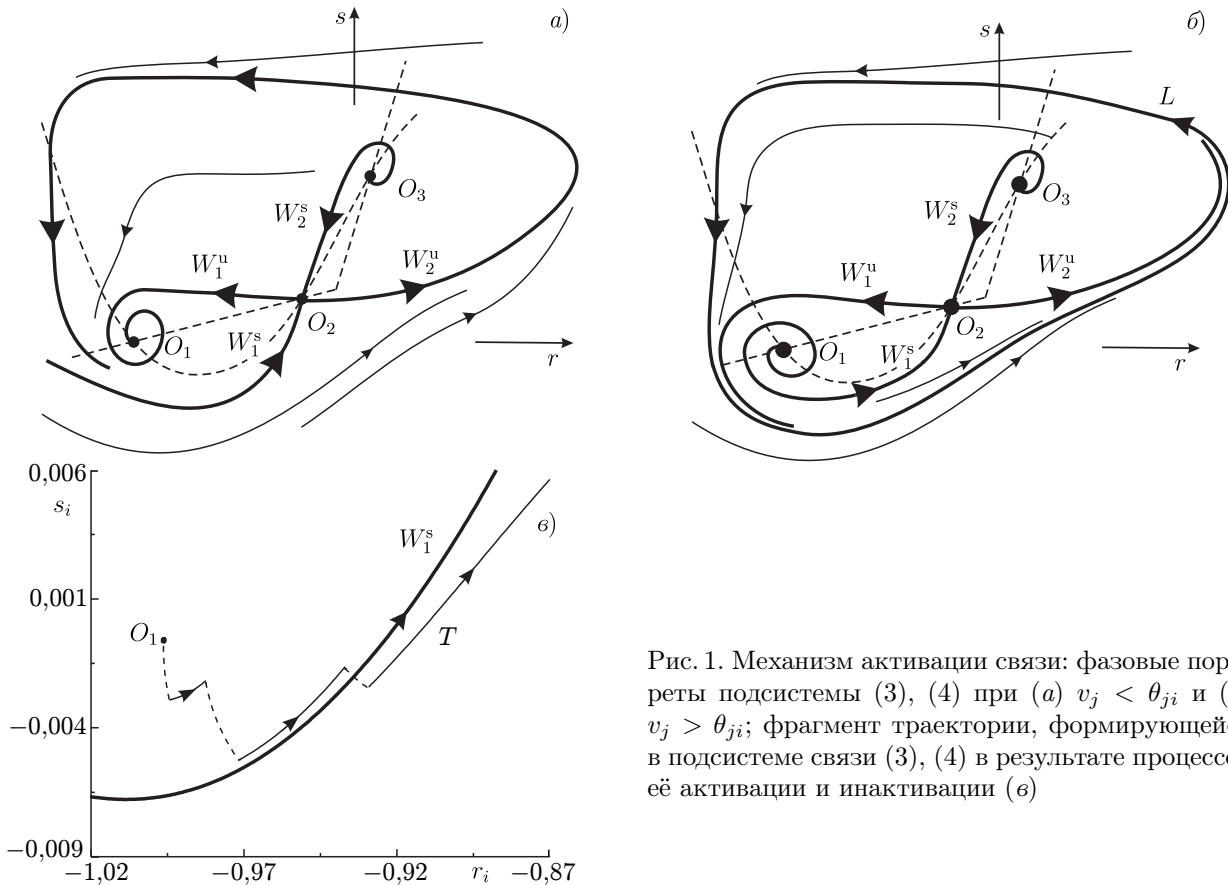


Рис. 1. Механизм активации связи: фазовые портреты подсистемы (3), (4) при (а) $v_j < \theta_{ji}$ и (б) $v_j > \theta_{ji}$; фрагмент траектории, формирующейся в подсистеме связи (3), (4) в результате процессов её активации и инактивации (в)

таким образом, что ордината этого состояния равновесия принимает значение, равное нулю. На фазовой плоскости существует также седло O_2 , устойчивые сепаратрисы которого определяют порог активации системы. Предположим, что в некоторый момент времени потенциал j -го нейрона превышает значение θ_{ji} , тогда достаточно быстро значение функции $H(v_j - \theta_{ji})$ становится близким к единице и на протяжении времени, соответствующего выполнению условия $v_j > \theta_{ji}$, уравнения (3), (4) близки к системе

$$\frac{dr_i}{dt} = f_1(r_i) - s_i - k_1, \quad \frac{ds_i}{dt} = \varepsilon [f_2(r_i) - s_i - k_2 - \mu]. \tag{6}$$

При этом начальные условия в системе (3), (4) определены динамикой предшествующей системы (5) и соответствуют её состоянию равновесия O_1 . На рис. 1б представлен фазовый портрет системы (6). В этом случае единственным аттрактором системы является устойчивый предельный цикл L . Заметим, что трансформация фазового портрета, представленного на рис. 1а, в портрет на рис. 1б происходит через бифуркации Андронова–Хопфа, петлю сепаратрис W_1^s и W_1^u и двукратного предельного цикла. Однако возникающие при этом режимы не оказывают существенного влияния на динамику системы (3), (4), поскольку функция $H(v_j - \theta_{ji})$ достаточно быстро принимает одно из двух значений, близких к нулю или единице (см. рис. 2б, пунктирная линия). Траектория системы (6), выходящая из состояния равновесия O_1 , устремляется в окрестность устойчивого предельного цикла L в соответствии с динамикой системы (6). После того, как переменная v_j становится меньше θ_{ji} , динамика системы будет описываться уравнениями (5), т. е. траектория возвращается в окрестность состояния равновесия O_1 . Следовательно, динамика синапса порождается поочерёдным действием систем (5) и (6). Если превышение потенциалом v_j

значения θ_{ji} является неоднократным, то на фазовой плоскости переменных (r_i, s_i) возникает некоторая траектория T (рис. 1б), состоящая поочередно из фрагментов траекторий системы (6) (пунктирная линия) и системы (5) (сплошная линия). В случае, если после окончания роста пресинаптического потенциала изображающая точка оказывается правее сепаратрисы W_1^s , то система возвращается в окрестность состояния равновесия O_1 в соответствии с динамикой системы (5). Этот процесс сопровождается «мощным» импульсным изменением переменной r , т. е. активацией синаптической связи. При этом эволюция переменной s имеет характерную для синаптического тока форму. Сепаратриса W_1^s задаёт порог активации синаптической связи, а время, необходимое для того, чтобы изображающая точка оказалась правее сепаратрисы W_1^s определяет в нашей системе синаптическую задержку. Таким образом, в системе (1)–(4) параметры θ_{ji} контролируют начало синаптических процессов, а синаптическая задержка определяется динамическими свойствами двух «сшитых» нелинейных систем.

3. ПЕРЕХОДНАЯ ДИНАМИКА

Рассмотрим динамику модели (1)–(4). Пусть в начальный момент времени все нейроны находятся в состоянии покоя. Предположим, что на один из нейронов (например, на второй) поступает внешний постоянный ток (информационный сигнал). Он вызывает изменения мембранного потенциала $v_2(t)$. Если значение $v_2(t)$ в некоторый момент времени t^* превысит значение θ_{2i} (рис. 2а), то между вторым и i -м нейроном активируется синаптическая связь. На фазовой плоскости системы (3), (4) возникает траектория T , которая через некоторое время τ_d преодолевает порог, соответствующий сепаратрисе W_1^s , и вызывает рост переменной s_i (рис. 2б). В свою очередь, рост переменной s_i означает возникновение синаптического тока, поступающего на i -й нейрон. Поскольку после преодоления порога траектория T возвращается в окрестность состояния равновесия в начале координат на плоскости (r_i, s_i) , то переменная s_i , достигнув своего максимального значения, также начинает медленно убывать до нуля (рис. 2б). В связи с этим происходит уменьшение до нуля и синаптического тока.

3.1. Отклик нейрона на синаптическое воздействие

При протекании синаптического тока динамическая система (1), (2), описывающая i -й нейрон, является неавтономной и задана в трёхмерном фазовом пространстве. Система (3), (4) содержит малый параметр ε , и, следовательно, изменение переменной s_i во времени является достаточно медленным по сравнению с эволюцией переменных v_i и n_i . Поэтому в первом приближении

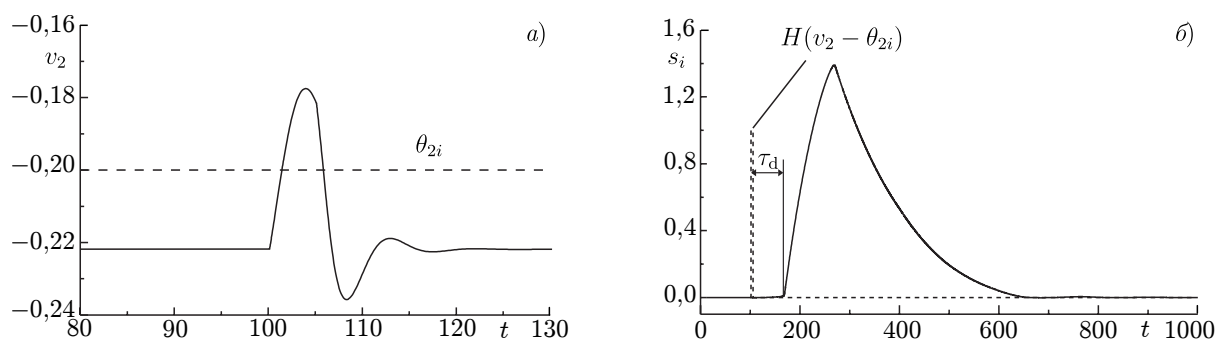


Рис. 2. Возникновение синаптического воздействия: (а) эволюция мембранного потенциала v второго нейрона при слабом возмущении его состояния покоя и (б) поведение переменной s_i , вызванное колебаниями потенциала v_2

можно считать, что в системе (1), (2) s_i является параметром, который изменяется квазистатически. На рис. 3а представлена бифуркационная диаграмма системы (1), (2), где s_i играет роль параметра. При $s_i < s_d \approx 0,724$ в системе существует единственное устойчивое состояние равновесия P_1 . Фазовый портрет в этом случае имеет вид, представленный на рис. 3б. При $s_i = s_d$ происходит бифуркация двукратного предельного цикла и на фазовой плоскости появляются два предельных цикла — устойчивый (C^s) и неустойчивый (C^u , см. рис. 3в), система становится бистабильной. Дальнейшее увеличение величины s_i приводит к тому, что неустойчивый предельный цикл стягивается к состоянию равновесия P_1 , и при значении $s_i = s_h \approx 1,092$ состояние

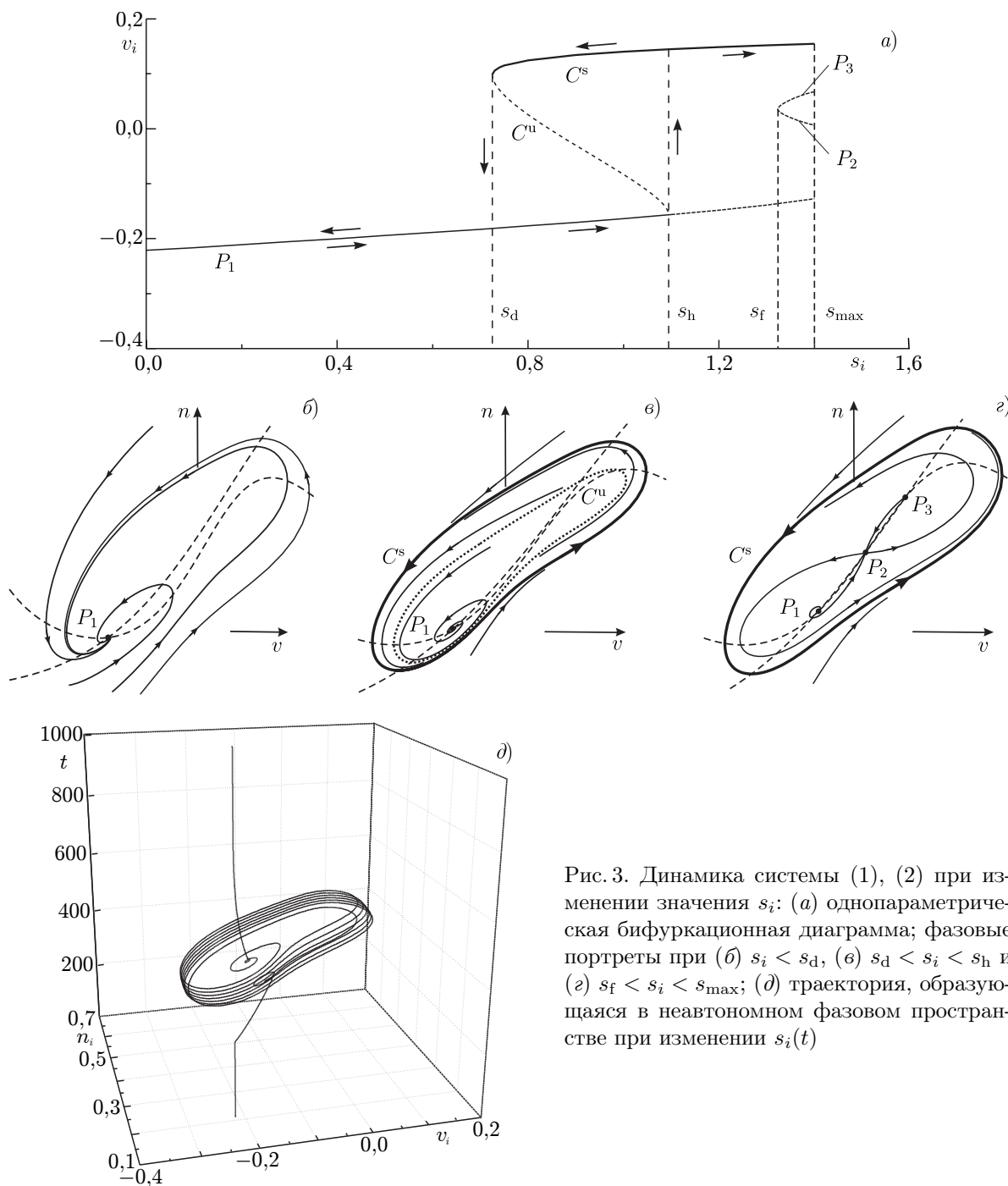


Рис. 3. Динамика системы (1), (2) при изменении значения s_i : (а) однопараметрическая бифуркационная диаграмма; фазовые портреты при (б) $s_i < s_d$, (в) $s_d < s_i < s_h$ и (з) $s_f < s_i < s_{max}$; (д) траектория, образующаяся в неавтономном фазовом пространстве при изменении $s_i(t)$

равновесия теряет устойчивость в результате субкритической бифуркации Андронова–Хопфа. При $s_i > s_f \approx 1,327$ вследствие седло-узловой бифуркации появляются ещё два состояния равновесия — седло P_2 и неустойчивый узел P_3 (рис. 3з). Таким образом, при $s_i > s_h$ единственным аттрактором системы (1), (2) является устойчивый предельный цикл C^s . В неавтономном фазовом пространстве однопараметрические s_i -семейства устойчивых состояний равновесия P_1 и предельных циклов C^s образуют устойчивое одномерное $M_{st}^s(0)$ и двумерное $M_c^s(0)$ интегральные многообразия соответственно. Согласно теореме о сохранении интегральных многообразий [14], при $0 < \varepsilon \ll 1$ в системе (1), (2) существуют интегральные многообразия $M_{st}^s(\varepsilon)$ и $M_c^s(\varepsilon)$, близкие соответственно к $M_{st}^s(0)$ и $M_c^s(0)$. На рис. 3д представлена построенная численно траектория в неавтономном фазовом пространстве, лежащая на многообразиях $M_{st}^s(\varepsilon)$ и $M_c^s(\varepsilon)$. Эта траектория содержит осцилляторный участок, которому соответствует фаза переходной колебательной активности нейрона и участка, соответствующего фазе покоя нейрона.

3.2. Переходные последовательности

Мы рассмотрели процесс активации одного нейрона и описали динамические механизмы возникновения такого процесса. Совершенно аналогично происходит активация других нейронов ансамбля. В результате в ансамбле возникает некоторая переходная последовательность колебательных фаз активности. Составим из θ_{ji} матрицу Θ , в которой $\theta_{jj} = 0$, где $j = 1, 2, 3$. Численное исследование системы (1)–(4) показало, что любой такой матрице Θ может быть поставлена в соответствие определённая последовательность («маршрут») переходных состояний активности нейронов ансамбля. Пусть для определённости θ_{ji} принимают одно из трех значений: $-0,2$; $-0,146$ и $0,2$. Рассмотрим, например, переходную динамику, отвечающую следующим двум матрицам:

$$\Theta_1 = \begin{pmatrix} 0,0 & -0,146 & 0,2 \\ -0,2 & 0,0 & -0,146 \\ 0,2 & 0,2 & 0,0 \end{pmatrix}, \quad \Theta_2 = \begin{pmatrix} 0,0 & 0,2 & -0,146 \\ -0,2 & 0,0 & 0,2 \\ 0,2 & -0,146 & 0,0 \end{pmatrix}.$$

В случае матрицы Θ_1 в ансамбле возникает последовательное возбуждение первого, второго и третьего нейронов (далее — переход 1–2–3, рис. 4а), а в случае матрицы Θ_2 — переход 1–3–2 (рис. 4б). Переходная динамика модели (1)–(4) не обязательно состоит лишь в изменении последовательности одиночной активации нейронов. Мы обнаружили, что фазы активности нейронов могут быть не однократными и происходить нерегулярно (рис. 4в, з). Заметим, что образом переходной динамики в нашей модели является траектория в двенадцатимерном фазовом пространстве системы (1)–(4), стремящаяся к устойчивому состоянию равновесия. Поскольку такое состояние равновесия является структурно устойчивым, то и переходная последовательность обладает таким свойством.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена динамическая модель синаптической связи, описывающая важнейшие функциональные свойства синапсов (порог, задержка). Синаптическая задержка не вводится искусственно извне, а порождается нетривиальной динамикой модели, длительность задержки зависит от величины внешнего стимула. На основе этой новой системы построена модель ансамбля синаптически связанных нейронов Моррисиса–Лекара, демонстрирующая разнообразную структурно устойчивую переходную динамику. В ответ на действие внешнего стимула в ансамбле, изначально находящемся в покое, возникает некоторая последовательность метастабильных (время жизни

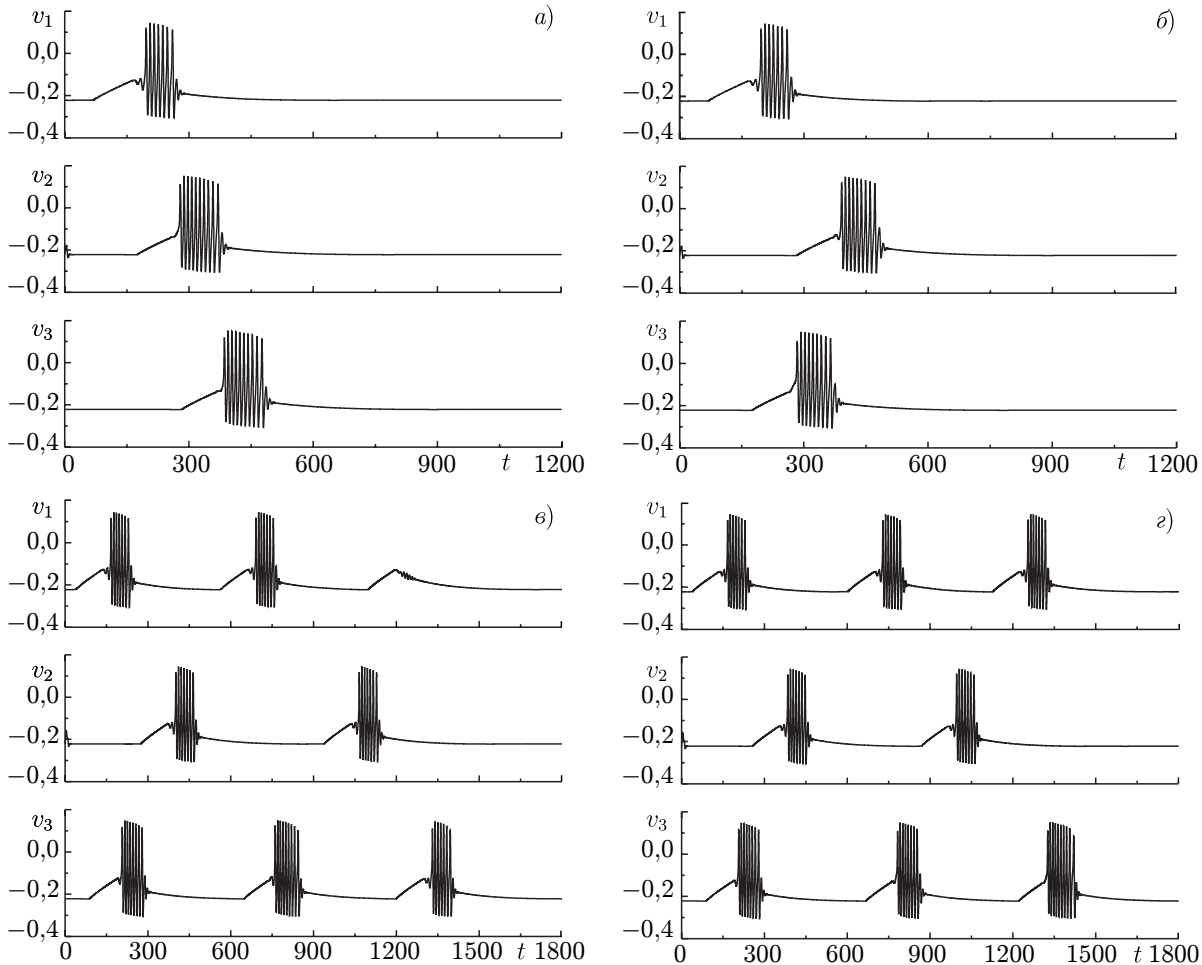


Рис. 4. Примеры переходной динамики системы (1)–(4), отвечающие различным матрицам Θ : (а) $\theta_{21} = -0,2$, $\theta_{12} = \theta_{23} = -0,146$, $\theta_{13} = \theta_{32} = \theta_{31} = 0,2$; (б) $\theta_{21} = -0,2$, $\theta_{13} = \theta_{32} = -0,146$, $\theta_{12} = \theta_{23} = \theta_{31} = 0,2$; (в) $\theta_{21} = -0,2$, $\theta_{13} = -0,1999$, $\theta_{32} = 0,08325$, $\theta_{12} = \theta_{23} = \theta_{31} = 0,2$; (г) $\theta_{21} = -0,2$, $\theta_{13} = -0,1999$, $\theta_{32} = 0,01845$, $\theta_{12} = \theta_{23} = \theta_{31} = 0,2$

таких состояний значительно превосходит время одиночного импульса действия отдельного нейрона) колебательных состояний активности. Заметим, что в предложенных ранее [4–7] моделях переходной динамики метастабильные состояния имели форму сменяющих друг друга квазиравновесных состояний.

Отметим, что увеличение числа нейронов ансамбля существенно расширяет набор возможных «маршрутов» переходной динамики и может значительно усложнить их пространственную конфигурацию. В частности, в ансамблях, образованных из большого числа нейронов, возможно возникновение пространственно-хаотических переходных последовательностей.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проекты 08–02–97035, 09–02–91061, 09–02–00719, 10–02–00643) и Федерального агентства по образованию (госконтракт П942).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mazur O., Laurent G. // *Neuron*. 2005. V. 48, No. 4. P. 661.
2. Stopfer M., Jayaraman V., Laurent G. // *Neuron*. 2003. V. 39, No. 6. P. 991.

3. Jones L. M., Fontanini A., Sadacca B. F., et al. // Proc. National Academy Sci. USA. 2007. V. 104, No. 47. P. 18 772.
4. Rabinovich M., Volkovskii A., Lecanda P., et al. // Phys. Rev. Lett. 2001. V. 87. Art. no. 068 102.
5. Afraimovich V. S., Zhigulin V. P., Rabinovich M. I. // Chaos. 2004. V. 14, No. 4. P. 1123.
6. Rabinovich M. I., Huerta R., Afraimovich V. S. // Phys. Rev. Lett. 2006. V. 97. Art. no. 188 103.
7. Rabinovich M. I., Huerta R., Varona P., et al. // Biological Cybernetics. 2006. V. 95. P. 519.
8. Morris C., Lecar H. // Biophys. J. 1981. V. 35. P. 193.
9. Hodgkin A. L., Huxley A. F. // J. Physiol. 1952. V. 117, No. 4. P. 500.
10. Shi X., Lu Q., Chen G. // Int. J. Bifurcation Chaos. 2007. V. 17, No. 12. P. 4 355.
11. Borisyuk A., Friedman A., Ermentrout B., Terman D. Tutorials in mathematical biosciences I. Berlin: Springer, 2005. P. 4 355.
12. Rabinovich M. I., Varona P., Selverston A. I., Abarbanel H. D. I. // Rev. Mod. Phys. 2006. V. 78, No. 4. P. 1 213.
13. Некоркин В. И., Дмитричев А. С., Щапин Д. С. и др. // Математическое моделирование. 2005. Т. 17, № 6. С. 75.
14. Митропольский Ю. А., Лыкова О. Б. Интегральные многообразия в нелинейной механике. М.: Наука, 1973.

Поступила в редакцию 28 октября 2009 г.; принята в печать 14 января 2010 г.

TRANSIENT DYNAMICS IN A SMALL ENSEMBLE OF SYNAPTICALLY COUPLED MORRIS–LECAR NEURONS

V. I. Nekorkin, D. V. Kasatkin, and A. S. Dmitrichev

A new model of synaptic transmission based on FitzHugh–Nagumo system with nonlinear recovery is proposed. It is shown that the Morris–Lecar neuron ensemble formed by such couplings shows various structurally stable regimes of transient dynamics in the form of sequential transitions between different metastable oscillatory states of the system.