

两房室神经元模型的分岔现象

马丹 刘深泉 汪雷

摘要 目的 神经元放电模式的研究一直是计算神经科学领域的研究热点。方法 本文运用非线性动力学方法,理论分析了在不同电生理参数改变的情况下,一类两房室锥体神经元模型中可能存在的各种周期放电模式以及不同放电模式之间的转移,并对模式转移过程中出现的各种非线性分岔现象做了深入探讨。结果 数值分析结果揭示了该两房室神经元信息传导过程中的倍周期分岔现象。不仅得到复杂的放电节律序列,并且发现了分岔序列结构。结论 为进一步认识神经元模型中复杂多样的放电模式和不同模式转移中所出现的周期分岔结构提供了线索。

关键词 神经元;动作电位;峰峰间隔;放电模式;分岔

DOI:10.3969/j.issn.1002-3208.2011.06.04.

中图分类号 R318.04 **文献标志码** A **文章编号** 1002-3208(2011)06-0567-07

Bifurcation Phenomenon in a Two-Compartment Neuron Model

MA Dan, LIU Shenquan, WANG Lei

Department of Mathematics, School of Sciences, South China University of Technology, Guangzhou 510640

【Abstract】 Objective The research of neuron firing pattern is one hotspot in computational neuroscience. **Methods** In this paper, we discussed the neuronal firing sequences in different electrophysiological parameters and made a detailed analysis of the various periodic firing patterns and transitions between these patterns possibly existed in this two-compartment pyramidal neuron model with the method of nonlinear dynamics. The further discussion of the nonlinear bifurcations appeared in the process of the pattern transitions were also completed. **Results** These numerical results revealed the periodic doubling bifurcation phenomenon in the process of the information transitions in this two-compartment neuron model. Not only complicated firing patterns but also the structure of bifurcation sequences was obtained. **Conclusions** This study provides many clues in further understanding of the variety of firing patterns and the periodic bifurcation phenomenon in the transitions of different firing patterns.

【Key words】 neuron; action potential; interspike interval; firing pattern; bifurcation

0 前言

神经系统是人体生理机能的重要调节系统,是通过神经元感受外界刺激,并以神经纤维放电活动的不同(包括动作电位的产生与否、动作电位的频

率、波形、峰值的差异等)对外界刺激信息进行编码、传递和解码,从而实现神经系统信息的产生、整合和传递^[1]。不同的放电模式反映了不同外界刺激的作用下所产生的不同生理效应^[2-3]。因此,通过深刻了解不同神经纤维的放电模式以及其与外界刺激的关系,一方面有助于揭示和解释由外界刺激(如电磁场)所导致的病变的机理,另一方面也可以利用不同的外界刺激产生特定的放电模式,从而达到治疗某些疾病的目的。所以对于神经纤维放电模式的研究一直是神经电生理学领域的研究热点。

基金项目:国家自然科学基金(10872069)资助

作者单位:华南理工大学理学院数学系(广州 510640)

作者简介:马丹,女,硕士研究生,主要从事应用数学和神经动力学的研究

通信作者:刘深泉,教授,博士研究生导师。E-mail: mashqliu@scut.edu.cn

神经电生理活动具有复杂的非线性动力学行为^[4],单纯利用传统的线性观点和统计方法无法完整地解释实验现象,同时对实验结果的简单描述也无法满足神经科学研究的定量分析要求。因此,以大量的实验数据为基础,运用非线性动力学和数学的方法建立理论模型来进行研究,对认识实验现象、揭示生理机制是非常必要的。随着非线性动力学的理论和方法在生物研究领域的应用,逐渐形成了“实验—模型—理论分析、计算—实验”的全新模式,极大地促进了神经电生理研究的发展。毫无疑问,英国生理学家 Hodgkin 和 Huxley 提出的描述乌贼神经轴突电生理特性的数学模型^[5] (Hodgkin-Huxley 模型,简称 HH 模型)是神经电生理学发展的里程碑式的成果。

在研究大脑神经系统的同时,生物神经系统的研究也吸引了人们的注意。虽然实验是探讨生物机理的基本方法,但要完整地了解生物神经系统的功能,理论分析的方法更显现其优越性。随着非线性科学思想与方法的引入和计算机化的记录技术的应用,人们可以借助于动力学概念、理论和技术研究神经科学问题,对生物神经系统建立合理的理论模型,通过计算机模拟实际生物神经系统的活动和功能,进一步从动力学机理的深度研究神经细胞各种形式的放电序列的产生规律,从刺激信号对神经动力系统激励的角度深入地研究刺激变化与感觉神经放电序列之间的时变对应关系,使得人们对神经元信息编码规律的研究深入到了一个全新的层次。

目前,神经元放电序列的分岔模式已得到越来越多的研究。Rinzel 和 Terman 等^[6-7]一批神经科学家对各种理论模型进行数值仿真,发现了丰富的放电模式及其转换方式。Izhikevich 利用快慢动力学分岔分析方法对各种簇放电模式进行了详细的分类^[4]。国内陆启韶等^[8]也通过快慢动力学分析和基本分岔分析研究了外界直流电或内在参数引起的各种类型的簇放电和峰放电模式,并发现一系列的 ISIs 分岔模式。

结合前面提到的探究方法以及前人研究的基础,本文对实验已得到的一种两房室神经元模型^[9]通过计算机模拟和理论分析,从动力学机理的深度研究了在这个神经元模型中不同周期放电序列以及各种形式的放电序列的产生规律,并对放电序列中出现的非线性分岔现象做了探讨。

1 模型与方法

为了更好地探究神经元各部分在信息传递过程中的作用,在本文所采用的神经元模型中,把胞体以及其周围区域作为一个房室,树突作为另一个房室。胞体房室的电流包含了可产生动作电位的钠电流 I_{Na} 、钾电流 I_K 、M 型钾电流 I_M 以及泄漏电流 I_L ,而树突房室的电流则包含了一个持续钠电流 I_{NaP} 、一个慢变钾电流 I_{KS} 、一个钙依赖性钾电流 I_{KCa} 、一个高阈钙电流 I_{Ca} 以及泄漏电流 I_L ,如下图所示。

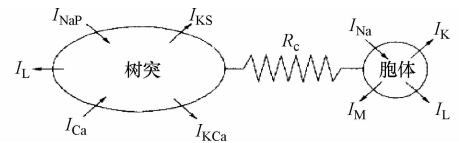


图 1 神经元的房室模型

Figure 1 Two-compartment neuron model

神经元模型的具体描述如下:

$$C_m \frac{dV_s}{dt} = - (I_L + I_{Na} + I_K + I_M) - \frac{g_c (V_s - V_d)}{p}$$

$$C_m \frac{dV_d}{dt} = - (I_L + I_{NaP} + I_{KS} + I_{Ca} + I_{KCa} + I_d) - \frac{g_c (V_d - V_s)}{1 - p}$$

式中, I_d 表示注入到树突房室的电流。电压依赖的离子电导用标准的 HH 法则来描述,因此,变量 x 满足一阶方程:

$$\frac{dx}{dt} = \phi_x [\alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x]$$

$$= \phi_x [x_\infty(V) - x] / \tau_x(V)$$

式中, ϕ_x 是温度因子。具体离子通道的表达式如下:

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}), \phi_m = \phi_h = 10$$

$$\text{且 } \alpha_m = -0.1(V + 31) / \{ \exp[-0.1(V + 31)] - 1 \}$$

$$\beta_m = 4 \exp[-(V + 56)/18]$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp[-(V + 47)/20]$$

$$\beta_h = 1 / \{ \exp[-0.1(V + 17)] + 1 \}$$

$$I_K = g_K n^4 (V - E_K), \phi_n = 4$$

$$\text{且 } \alpha_n = -0.01(V + 34) / \{ \exp[-0.1(V + 34)] - 1 \}$$

$$\beta_n = 0.125 \exp[-(V + 44)/80]$$

$$I_M = g_M m (V - E_M)$$

其中

$$m_{\infty} = 1 / \{ 1 + \exp[- (V + 44) / 6] \}$$

$$\tau_m = 100 / \{ \exp[- (V + 44) / 12] + \exp[(V + 44) / 12] \}$$

$$I_{\text{NaP}} = g_{\text{NaP}} m_{\infty}^3 (V - E_{\text{Na}})$$

其中

$$m_{\infty}(V) = 1 / \{ 1 + \exp[- (V + 57.7) / 7.7] \}$$

$$I_{\text{KS}} = g_{\text{KS}} q (V - E_{\text{KS}})$$

其中

$$q_{\infty} = 1 / \{ 1 + \exp[- (V + 35) / 6.5] \}$$

$$\tau_q = 200 / \{ \exp[- (V + 55) / 30] + \exp[(V + 55) / 30] \}$$

$$I_{\text{Ca}} = g_{\text{Ca}} m_{\infty}^2 (V - E_{\text{Ca}})$$

其中

$$m_{\infty}(V) = 1 / \{ 1 + \exp[- (V + 20) / 10] \}$$

$$I_{\text{KCa}} = g_{\text{KCa}} m_{\text{KCa}} (V - E_{\text{KCa}})$$

其中

$m_{\text{KCa}} = [\text{Ca}^{2+}]_i / ([\text{Ca}^{2+}]_i + D_{\text{K}})$, $D_{\text{K}} = 30 \mu\text{mol/L}$, 细胞内的钙浓度 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 用一阶方程表示, 如下:

$$d[\text{Ca}^{2+}]_i / dt = -\alpha I_{\text{Ca}} - [\text{Ca}^{2+}]_i / \tau_{\text{Ca}}$$

其中 $\alpha = 0.002$, $\tau_{\text{Ca}} = 200 \text{ ms}$

最后, 泄漏电流表示为: $I_{\text{L}} = g_{\text{L}} (V - E_{\text{L}})$ 。

膜电容 $C_{\text{m}} = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, 房室连接电导 g_{c} 是可以改变的, 取基本值 $g_{\text{c}} = 1 \text{ ms}/\text{cm}^2$ 。两个房室之间的电阻是不相等的, 这里把面积和电阻 R_{c} 的总值用一个参数 p 来代替, 取基本值 $p = 0.15$ 。

模型总共有 8 个微分方程组成, 其数值解都是在 MATLAB 中运用四阶 Runge-Kutta 方法求解所得。计算中只考虑在树突房室处加直流电刺激, 胞体处不加刺激来考虑胞体处丰富的发放模式。

2 模拟结果与分析

2.1 面积比例和温度因子改变对应的周期分岔研究

树突的形状、面积等的变化可以引起不同的发放模式, 如周期振荡、峰放电和簇放电等。在文中所示的神经元模型中, 由于树突和胞体的面积不对称, 通过改变神经元胞体面积占总面积的比值 p , 得到了丰富的周期发放模式和 ISIs 序列的分岔图。而温度因子的作用主要体现在对变量 m 、 h 和 n 变化的控制中, 因此, 温度因子值的改变会造成 m 、 h 和 n 的变化速率的不同, 进而影响神经元动作电位不同模式的产生^[10-11]。鉴于它们的重要性, 以下将通过

文中的神经元模型, 分析它们的改变对模型中周期发放的产生和传导的影响, 并对其中所蕴含的分岔现象做出了分析。

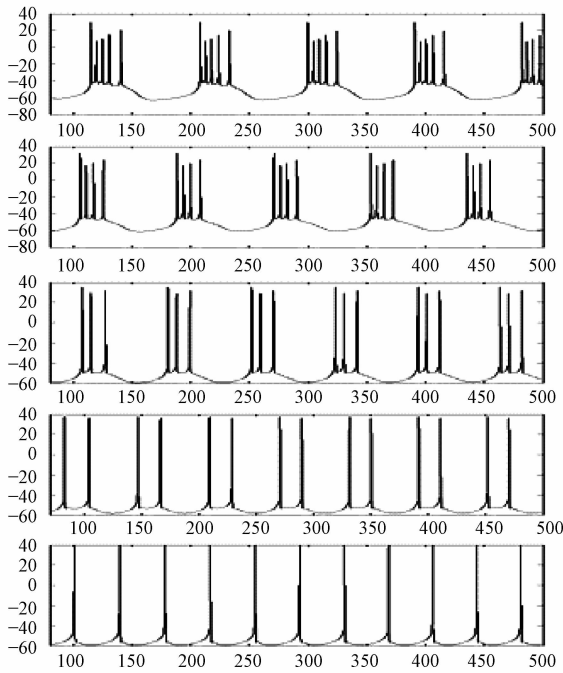
通过图 2(a) 可以看出, 随着神经元胞体面积占总面积比值 p 的增大, 神经元的放电节律从簇内有多个峰的簇放电激变为单峰放电, 并且随着簇内放电个数逐渐减少, 簇与簇之间的静息期也逐步减小, 最后静息期消失, 完全转变为峰放电。图(b)中, 随着 p 值从 0.35 逐渐减小到 0.15, ISIs 序列从周期 1 簇放电经倍周期分岔到周期 2 簇放电, 接着又经历一个倍周期分岔, 产生周期 4 簇放电, 然后通过一个复杂放电区转变到周期 3 簇放电, 而后周期个数逐步增加。其 ISIs 序列呈现很明显的倍周期分岔和加周期分岔现象。图(c)中, V_{max} 随 p 减小的变化趋势同图(b)中是类似的, 都表现出明显的倍周期分岔和加周期分岔现象。

通过对图 2(d) ~ (e) 的分析得出: 在树突上注入 3.0 nA 的直流刺激后, 神经元胞体处的 ISIs 序列随着温度因子的逐渐增加, 从周期 1 簇放电经倍周期分岔到周期 2 簇放电, 而后周期个数逐步增加。在 $\phi_{\text{h}} = \phi_{\text{n}}$ 从 3 变化到 10 的过程中都呈现出明显的加周期分岔现象。图(e)中, V_{max} 随温度因子增加的变化趋势同图(d)中是类似的, 都有明显的加周期分岔现象。

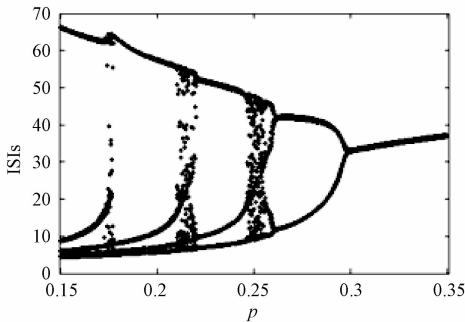
通过以上的分析可知, 树突的面积和温度因子在动作电位不同发放模式的产生和传导中扮演着非常重要的角色。表现为丰富的周期簇发放模式以及不同簇发放模式之间的规律性转变, 为探求神经元模型的更为丰富完整的放电节律模式及其相互间的转化过程提供了重要的理论指导作用。

2.2 电导系数改变对应的周期分岔研究

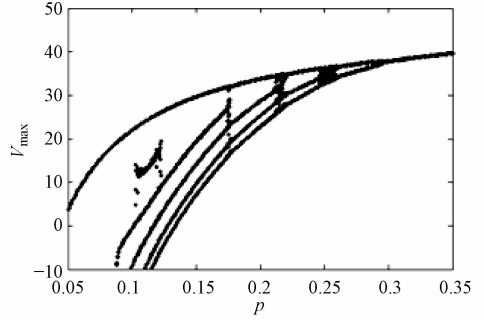
神经元所携带的信息蕴含在神经脉冲序列的时间模式之中, 这种模式复杂多变, 表现为各种各样的放电节律。通过对放电节律模式以及它们之间转化机制的认识, 能够认识真实的神经脉冲序列是由怎样的一些基本节律构成的。当前, 运用非线性动力学中的分岔、混沌等理论, 研究离子通道的电导系数对神经元放电节律的影响的文献有很多^[12-14]。对两房室锥体神经元模型, 每个房室的电位变化采用基于电导的神经元模型, 两个房室之间采用 Rall 电缆连接的模式。房室之间连接强度的变化、单个离子的浓度变化导致离子电导系数的改变等因素, 都



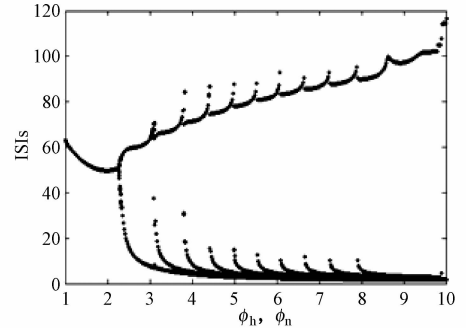
(a) 直流刺激 $I_d=3.0nA$, $p=0.15、0.18、0.23、0.28、0.35$ 时, 胞体处膜电位的加周期发放序列, 周期从5逐渐减少到1
 (a) under the DC stimulation of $I_d=3.0nA$, period adding firing sequences of somatic membrane potential from period-5 to 1 for $p=0.15, 0.18, 0.23, 0.28, 0.35$ respectively



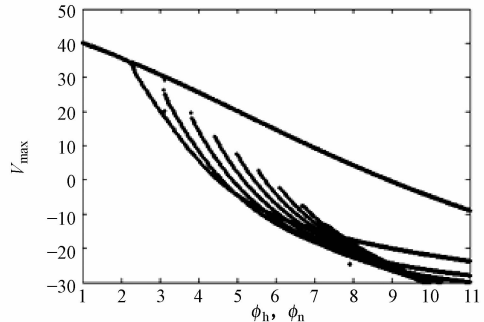
(b) 对应图(a), ISIs随p变化的分岔图
 (b) corresponds to diagram (a), the bifurcation diagram of p vs. ISIs



(c) 对应图(a), V_{max} 随p变化的分岔图
 (c) corresponds to diagram (a), the bifurcation diagram of p vs. V_{max}



(d) 直流刺激 $I_d=3.0nA$ 、 $\phi_m=10$ 时, 胞体处膜电位的ISIs随 $\phi_h、\phi_n$ ($\phi_h=\phi_n$)变化的分岔图
 (d) under the stimulation of $I_d=3.0nA$ and $\phi_m=10$, the bifurcation diagram of ϕ_h, ϕ_n ($\phi_h=\phi_n$) vs. ISIs



(e) 对应图(d), 胞体处膜电位的 V_{max} 随 $\phi_h、\phi_n$ ($\phi_h=\phi_n$)变化的分岔图
 (e) corresponds to diagram (d), the bifurcation diagram of ϕ_h, ϕ_n ($\phi_h=\phi_n$) vs. V_{max}

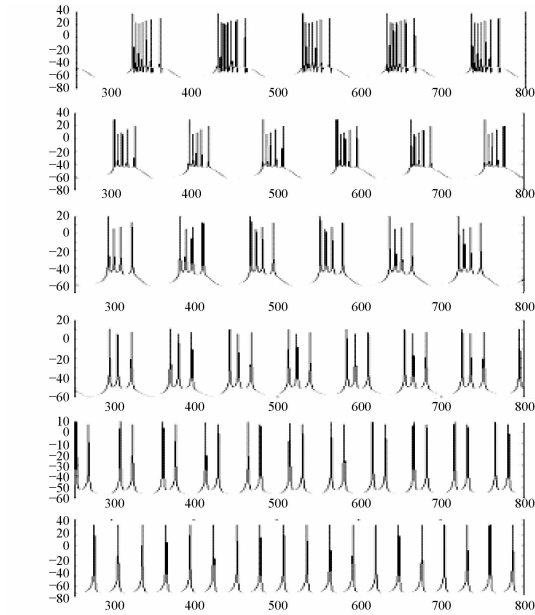
图 2 面积比例和温度因子改变时,胞体处的 ISIs 分岔图

Figure 2 The ISIs bifurcation diagrams of soma under the change of superficial proportion and temperature parameters

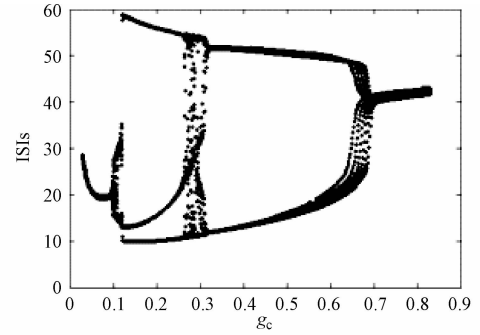
对神经元电位的发放产生影响。为了探究电导系数的改变对神经元动作电位发放序列的产生带来了怎样的影响,在本节,通过调试程序中各参数对应的变量值,得到了丰富的周期簇放电模式和多种模式之间转化所表现出来的分岔现象,有助于理解真实神经脉冲序列的基本节律。

通过图 3(a) ~ (e)得出,在其它参数给定的情况

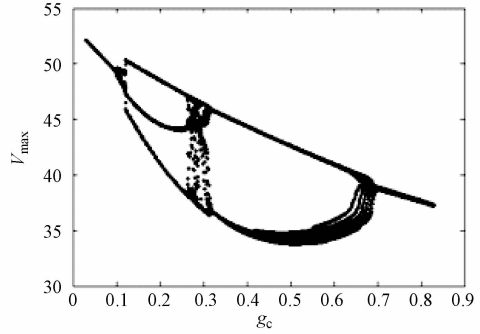
下,神经元房室间的连接强度对神经元胞体处放电模式的影响是很明显的。图 3(b)显示 g_c 从 16 减小到 0 的过程中,其 ISIs 序列从倍周期分岔经一个复杂的放电区转化成加周期分岔。而在不同的条件下,图 (d)中的 ISIs 序列随 g_c 的减小由倍周期分岔经一个复杂的放电区转化成加周期分岔,接着又转化成逆倍周期分岔,其中蕴含的分岔现象十分丰富。



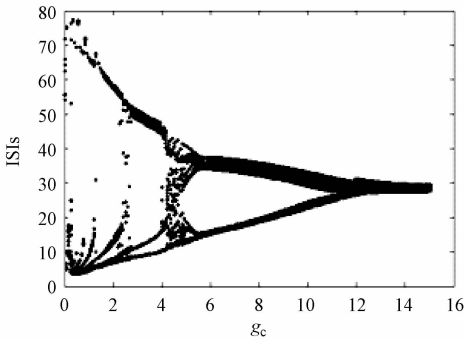
(a) $I_d=3.0\text{nA}$, $p=0.15$, $\phi_h=\phi_n=4$, g_c 依次为0.5、1、2、4、6、15 (ms/cm²)时, 胞体处膜电位的加周期发放序列, 周期从6逐渐减少到1
 (a) under the DC stimulation of $I_d=3.0\text{nA}$, $p=0.15$ and $\phi_h=\phi_n=4$, period adding firing sequences of somatic membrane potential from period-6 to 1 for $g_c=0.5, 1, 2, 4, 6, 15(\text{ms}/\text{cm}^2)$ respectively



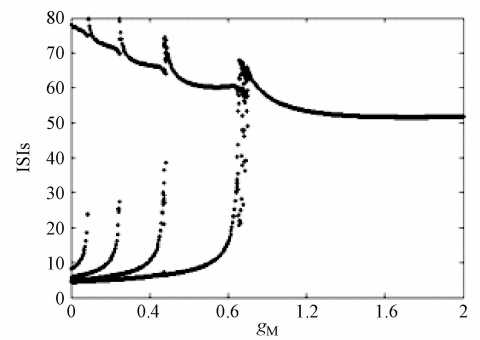
(d) $I_d=4.0\text{nA}$, $p=0.1$, $\phi_h=\phi_n=1$ 时, 胞体处膜电位的ISIs随 g_c 变化的分岔图
 (d) under the stimulation of $I_d=4.0\text{nA}$, $p=0.1$ and $\phi_h=\phi_n=1$, the bifurcation diagram of g_c vs. ISIs



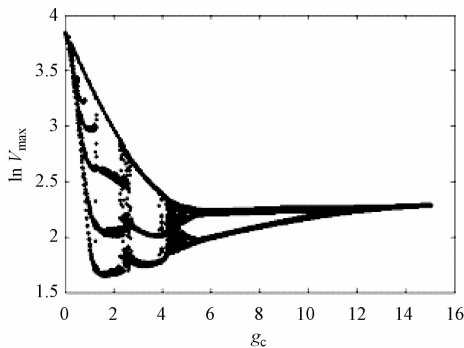
(e) 对应图(d), 胞体处膜电位的 V_{\max} 随 g_c 变化的分岔图
 (e) corresponds to diagram (d), the bifurcation diagram of g_c vs. V_{\max}



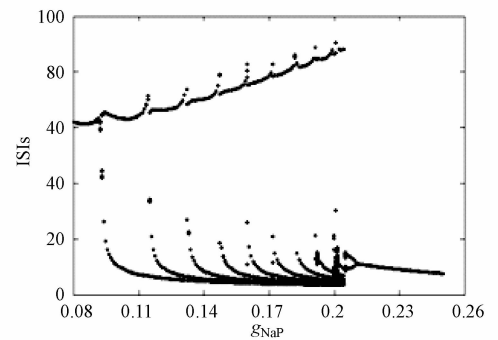
(b) 对应图(a), ISIs 随 g_c 变化的分岔图
 (b) corresponds to diagram (a), the bifurcation diagram of g_c vs. ISIs



(f) ISIs随 g_M 变化的分岔图
 (f) the bifurcation diagram of g_M vs. ISIs



(c) 对应图(a), $\ln(V_{\max})$ 随 g_c 变化的分岔图
 (c) corresponds to diagram (a), the bifurcation diagram of g_c vs. $\ln(V_{\max})$



(g) ISIs 随 g_{NaP} 变化的加周期分岔图
 (g) the period adding bifurcation diagram of g_{NaP} vs. ISIs

图 3 ISIs 随各离子通道的电导系数变化的分岔图

Figure 3 The bifurcation diagrams of different ions channel conductance vs. ISIs

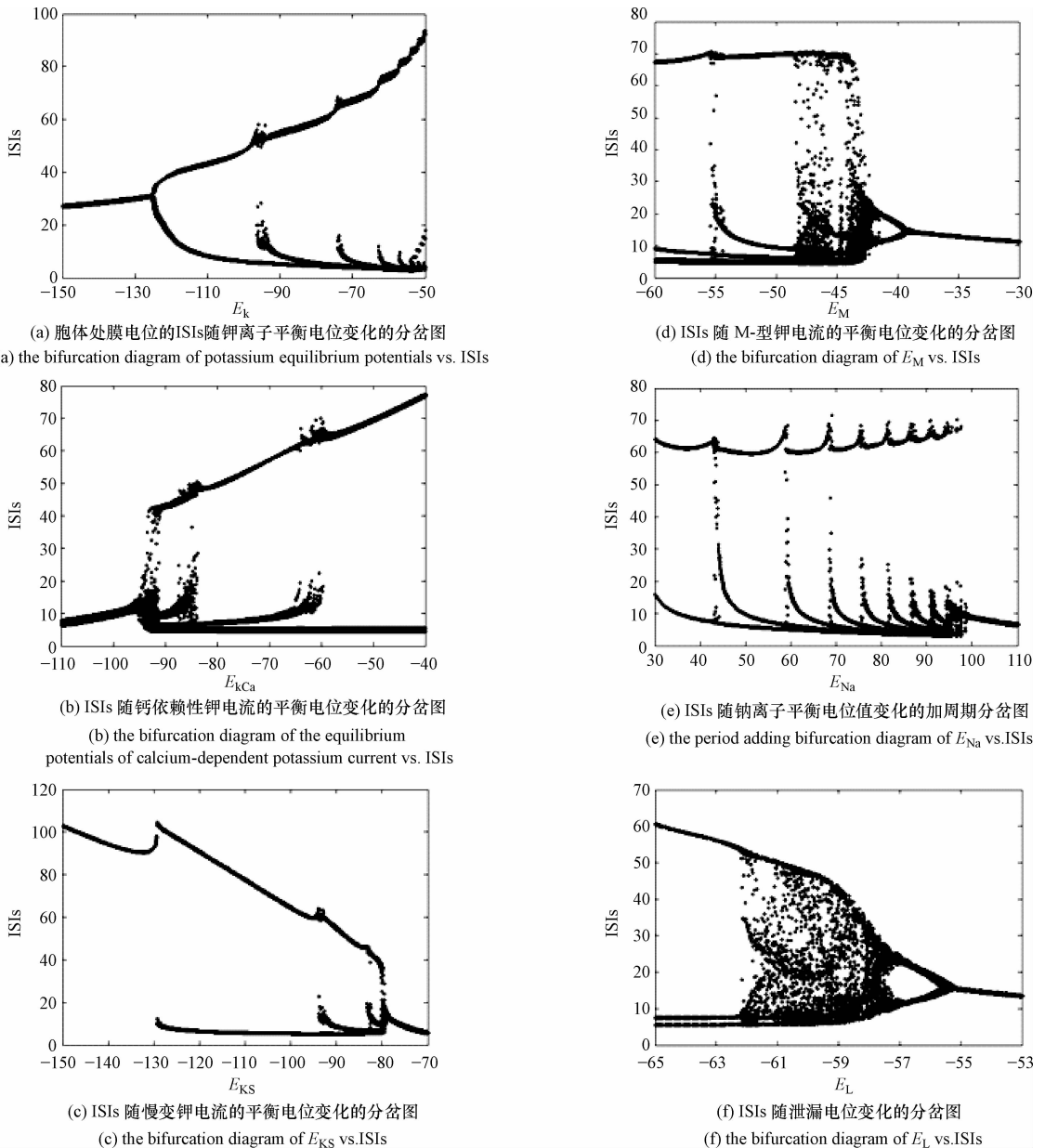


图 4 胞体处膜电位的 ISIs 随各离子平衡电位变化的分岔图

Figure 4 The bifurcation diagrams of different ions equilibrium potentials vs. ISIs

倍周期分岔和加周期分岔在神经元模型中是一种非常普遍的分岔结构^[15-16],图(f)、(g)的结果为进一步理解神经元动作电位序列的产生和传导提供了帮助。

以上分析表明,神经元胞体和树突之间的连接强度以及离子通道的电导系数对神经元的活动特性(动作电位)有明显的影响,表现为丰富的簇发放模式以及复杂节律序列之间随参数变化存在着的相互转迁的动力学规律,充分显示了模型中各种电生理参数变化对神经元动力学特性的影响。

2.3 平衡电位改变对应的周期分岔研究

离子的化学浓度梯度和细胞膜对离子的选择通透作用会影响该离子的平衡电位值^[17]。典型的离子平衡理论描述是 Nernst 电能,它刻画了细胞膜内外的离子浓度与平衡电位的关系^[4]。Nernst 电能表明离子在膜内外的浓度变化会导致离子平衡电位值的变化。以下通过本文中的模型计算,具体分析平衡电位的改变对神经元动作电位放电序列的影响,并发现了其中蕴含的模式转移现象。

由图 4 知,将四种不同钾离子的平衡电位和钠

离子的平衡电位以及泄漏电位作为参数,调节得到了丰富的周期放电模式和 ISIs 分岔图,为更进一步认识神经元模型中复杂多样的放电模式和不同模式转移中所出现的周期分岔结构提供了线索。

3 讨论和结论

在对 Chay 模型和 HR 模型的研究过程中,有些学者已经模拟出多种发放模式以及各种模式转移中出现的分岔现象^[18]。本文对一种两房室神经元模型进行了考察,同样研究了该模型中存在着的各种周期放电模式以及不同放电模式转移中出现的分岔现象,不仅得到复杂的放电节律序列,更为重要的是,发现了复杂节律序列之间随参数变化存在着相互转迁的动力学规律——分岔序列结构,如倍周期分岔、逆倍周期分岔和加周期分岔等。主要结论包括在改变胞体面积占总面积的比值、温度因子、房室间的连接强度、离子通道的电导系数以及离子的平衡电位等电生理参数下,对神经元模型中某些分岔详细的探讨和分析。

文中给出的结果只是其中的一部分,应当进一步考虑在更多的参数变化和随机因素的作用下,运用快慢动力学分岔分析方法,全面完整地探讨神经元模型中更为丰富的周期簇放电模式以及其中蕴含的某些动力学特性,为神经电生理实验和医学诊断提供重要参考依据。

总之,簇放电作为神经元放电活动的一种主要模式,由于其类型多种多样,且不同类型的簇放电的神经元计算性质是完全不同的,这充分反映了神经系统信息编码的复杂性。而神经信息的编码问题又是神经信息处理研究中的热点问题,虽然各种编码的机制不同,但是现在普遍认为节律是一种主要的编码方式。因此探求神经元模型的更为丰富完整的放电节律模式及其相互间的转化过程,对今后的实验中实际神经元放电活动的观察显得尤其重要。

参考文献

[1] Chay TR, Fan YS, Lee YS. Bursting, spiking, chaos, fractals, and universality in biological rhythms [J]. *International Journal of Bifurcation and Chaos: Applied Sciences and Engineering*, 1995, 5(3):595-635.

[2] Fan YS, Chay TR. Generation of periodic and chaotic bursting in an excitable cell model [J]. *Biological Cybernetics*, 1994, 71: 417-431.

[3] Yang MH, An SC, Gu HG, et al. Understanding of physiological neural firing patterns through dynamical bifurcation machineries [J]. *Neuroreport*, 2006, 17(10):995-999.

[4] Izhikevich EM. *Dynamical systems in neurosciences: the geometry of excitability and bursting* [M]. Cambridge, MA: MIT Press, 2007.

[5] Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve [J]. *J Physiol*, 1952, 117:500-544.

[6] Rinzel J, Lee YS. Dissection of a model for neuronal parabolic bursting [J]. *Journal of Mathematical Biology*, 1987, 25:653-675.

[7] Terman D. The transition from bursting to continuous spiking in excitable membrane models [J]. *Journal of Nonlinear Science*, 1992, 2:135-182.

[8] Yang ZQ, Lu QS, Li L. The genesis of period-adding bursting without bursting-chaos in the Chay mode [J]. *Chaos, Soliton & Fractals*, 2006, 27(1):87-95.

[9] Wang XJ. Fast burst firing and short-term synaptic plasticity: a model of neocortical chattering neurons [J]. *Neuroscience*, 1999, 89(2):347-362.

[10] Doi S, Nabetani S, Kumagai S. Complex nonlinear dynamics of the Hodgkin-Huxley equations induced by time scale changes [J]. *Biological Cybernetics*, 2001, 85:51-64.

[11] Du Y, Lu QS. Noise effects on temperature encoding of neuronal spike trains in a cold receptor [J]. *Chinese Physics Letters*, 2010, 27(2):020503-1-020503-4.

[12] Shuai JW, Bikson M, Hahn PJ, et al. Ionic mechanisms underlying spontaneous CA1 neuronal firing in Ca^{2+} -free solution [J]. *Biophysical Journal*, 2003, 84(3):2099-2111.

[13] Rubin DB, Cleland TA. Dynamical mechanisms of odor processing in olfactory bulb mitral cells [J]. *J Neurophysiol*, 2006, 96:555-568.

[14] 谢勇, 徐建学, 康艳梅, 等. 混沌放电的可兴奋性细胞对外界刺激反应敏感的动力学机制 [J]. *生物物理学报*, 2004, 20(3):209-216.

[15] Li L, Gu HG, Yang MH, et al. A series of bifurcation scenarios in the firing pattern transitions in an experimental neural pacemaker [J]. *International Journal of Bifurcation and Chaos: Applied Sciences and Engineering*, 2004, 14(5):1813-1817.

[16] Xie Y, Xu JX, Hu SJ, et al. Dynamical mechanisms for sensitive response of aperiodic firing cells to external stimulation [J]. *Chaos, Soliton & Fractals*, 2004, 22(1):151-160.

[17] 王海侠, 陆启韶, 郑艳红. 神经元模型的复杂动力学:分岔与编码 [J]. *动力学与控制学报*, 2009, 7(4):293-296.

[18] Wang RB, Gu FJ. *Advances in cognitive neurodynamics (II): proceedings of the second International Conference on Cognitive Neurodynamics-2009* [M]. Dordrecht: Springer, 2011.