



中国研究生创新实践系列大赛  
“华为杯”第十八届中国研究生  
数学建模竞赛

学 校 同济大学

---

参赛队号 21102470060

---

1. 续文龙

---

队员姓名 2. 冯 超

---

3. 吴明春

---

中国研究生创新实践系列大赛  
“华为杯”第十八届中国研究生  
数学建模竞赛

题目 基于神经元 Hodgkin-Huxley 模型的脑  
深部电刺激治疗帕金森病的建模研究

摘 要：

帕金森病作为一种全球常见的精神退行性疾病，日趋成为中老年人正常生活的一大威胁。目前缓解帕金森病症状的治疗方法主要有三种：药物治疗、手术治疗和脑深度刺激。脑深度刺激作为一种副作用小、安全性高的新方法受到越来越多患者以及研究者的重视。脑深度刺激治疗帕金森病的机理来自基底神经节。本文使用神经元 Hodgkin-Huxley 模型为基础，分别构建直接通路，间接通路，健康回路以及帕金森病回路，并对其电位发放状态进行研究。之后对脑深度刺激治疗帕金森病的影响因素进行分析，考虑了不同靶点以及刺激参数对帕金森病治疗效果的影响。最后对直接/间接通路中除 STN 和 GPi 外是否存在其他最优电刺激靶点进行讨论。

问题 1：从 Hodgkin-Huxley 模型出发，通过数值求解发现当神经细胞受到直流刺激时，如果刺激较小，产生的作用将很快衰减，细胞重回极化状态；足够大的直流电会使膜电位产生周期放电，放电波峰产生的时间、速度、高度和间隔与外界刺激的强度有直接关系；当施加交流刺激时，反应电位和刺激电流幅值、周期及信号形式均存在相关关系。

问题 2：基于单个神经元的 H-H 模型，考虑化学突触，建立了神经团模型；参考已有研究，选取了常见的神经团块信号传递关系，并对交、直流电流刺激作用下的直接通路和间接通路上的神经团块进行放电分析得到电位响应特征曲线。

问题 3：健康回路和 PD 回路之间的显著差别在于 BG 黑质核团多巴胺神经元是否可以正常工作，本问中分别建立了两种回路模型，探究了 SNc 在健康回路中的调控作用，对比发现 SNc 对于神经回路的正常工作起到重要作用。发现在 PD 回路中，SNc 作用减弱，不能发挥正常作用。

问题 4：本问对于帕金森症的 DBS 治疗靶点进行了对比研究，选取 STN 和 GPi/SNr 两个重要位置给予刺激，比较两个靶点的治疗效果，探究了治疗效果与刺激电流参数之间的相关关系。

问题 5：为了探究是否存在对帕金森症治疗效果更佳的神经刺激靶点，分析了健康回路中 SNc 的作用，并选取 GPe 作为靶点分析了 GPe 对 STN 的抑制作用，评估了刺激 GPe 靶点作为治疗手段的可行性。

**关键词：**脑深度刺激、Hodgkin-Huxley 模型、帕金森病回路、基底神经节

# 目 录

1	问题重述.....	1
	1.1 问题背景 .....	1
	1.2 问题提出 .....	2
2	模型假设.....	3
3	符号说明及中英文对照表.....	3
4	问题分析.....	4
5	问题 1 建模与求解.....	6
	5.1 基于电导的神经元 Hodgkin-Huxley 模型 .....	6
	5.2 数值方法介绍 .....	8
	5.3 结果分析 .....	9
	5.3.1 神经元电位变化曲线-直流刺激 .....	9
	5.3.2 神经元电位变化曲线-交流刺激（幅值为 $10\ \mu A$ ） .....	10
6	问题 2 建模与求解.....	11
	6.1 化学突触模型 .....	11
	6.1.1 兴奋型突触模型-谷氨酸能突触（AMPA） .....	11
	6.1.2 抑制型突触模型-氨基丁酸能突触（GABA） .....	12
	6.2 结果分析 .....	14
	6.2.1 直接通路 .....	14
	6.2.2 间接通路 .....	17
7	问题 3 建模与求解.....	22
	7.1 建模过程 .....	22
	7.2 结果分析 .....	23
	7.2.1 正常状态（交流电路刺激 幅值 $10\ \mu A$ ，频率 $\omega = 1.44$ ） .....	23
	7.2.2 PD 状态（交流电路刺激 幅值 $10\ \mu A$ ，频率 $\omega = 1.44$ ） .....	25
8	问题 4 建模与求解.....	27
	8.1 建模过程 .....	27
	8.2 结果分析 .....	28
	8.2.1 电流刺激点位 GPi（ $75\mu s+165Hz$ ） .....	28
	8.2.2 电流刺激点位 STN（S1）（ $60\mu s+150Hz$ ） .....	30
	8.2.3 电流刺激点位 STN（S2）（ $75\mu s+165Hz$ ） .....	32
	8.2.4 电流刺激点位 STN（S3）（ $90\mu s+180Hz$ ） .....	34

9	问题 5 建模与求解.....	37
9.1	建模过程.....	37
9.2	结果分析.....	38
9.2.1	电流刺激点位 GPe ( $75\mu\text{s} + 165\text{Hz}$ ).....	38
10	模型评价.....	40
11	参考文献.....	41
12	附录.....	42
12.1	问题 1 求解与绘图代码 (Matlab).....	42
12.2	完整求解代码及绘图程序见附件.....	45

# 1 问题重述

## 1.1 问题背景

帕金森病 (Parkinson disease, PD) 是仅次于阿尔茨海默病的第二常见的神经退行性疾病, PD 多发生于老年人,且随着年龄增长发病率增高。年龄 $\geq 65$ 岁的老年人 PD 发病率约 1%,年龄 $\geq 85$ 岁的老年人约 5%[1]。超过 90% 的 PD 患者是特发性的, 没有明确的病因。PD 主要病理特点为中脑黑质多巴胺能神经元严重缺失和纹状体多巴胺神经递质减少[2]。临床表现的特征是静止性震颤, 肌强直, 运动迟缓, 姿势步态障碍等运动症状。同时患者可伴有抑郁、便秘和睡眠障碍等非运动症状。帕金森病的诊断主要依靠病史、临床症状及体征, 一般的辅助检查多无异常改变。目前缓解帕金森病症状的治疗方法主要有: 药物治疗、手术治疗和脑深部刺激 (DBS) 三种[3]。药物治疗用于早期帕金森疾病, 手术治疗适用性较差且切除后不可逆。DBS 通过精确定位, 选取脑内特定的靶点植入刺激电极, 通过输入高频电刺激, 改变相应核团的兴奋性, 达到改善治疗帕金森病症状的效果。DBS 治疗帕金森病的靶点包括丘脑底核 (STN) 和苍白球内侧核 (GPi/SNc) 的脑深部电刺激等[4][5]。

脑深部电刺激治疗帕金森病的机理来自基底神经节 (Basal ganglia, BG), BG 结构和丘脑-皮层 (Thalamus-Cortex) 结构如图 1.1。与基底神经节相关的神经核团 (Cortex, Striatum/dMSN/iMSN, SNc, GPe, GPi/SNc, STN, Thalamus) 内部包括大量的神经元, 核团之间相互连接, 发生神经信息传递, 经典的基底神经节神经团块结构中, 神经信息的传导包括两条相互平行的信号传递通路[6]: 直接通路 (Cortex $\rightarrow$ Str $\rightarrow$ GPi/SNr) 和间接通路 (Cortex $\rightarrow$ Str $\rightarrow$ GPe $\rightarrow$ STN $\rightarrow$ GPi/SNr)。

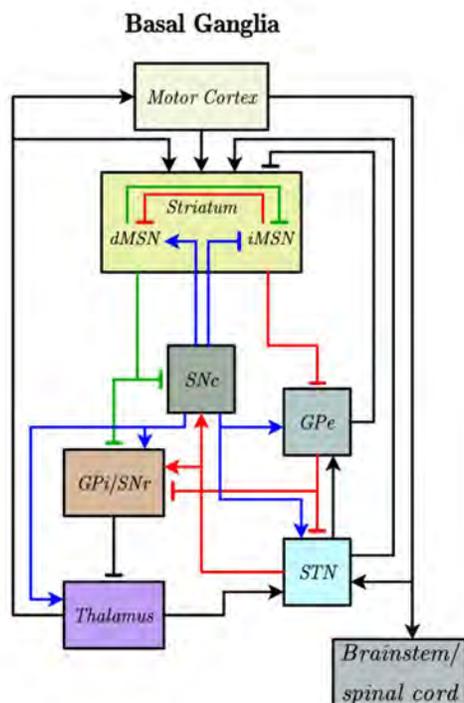


图1.1 基底神经节内部神经核团连接 (箭头方向代表兴奋, 方块方向表示抑制, 绿色路径是直接通路, 红色路径是间接通路, 蓝色路径是多巴胺)

直接通路和间接通路分别通过丘脑兴奋或抑制运动皮层（图 1.2）。虽然帕金森病的病理机制目前仍不十分清楚，但临床主流的观点是[7]：基底神经节黑质核团（SNc）多巴胺能神经元的退化，纹状体多巴胺减少，破坏直接通路和间接通路之间信息传递的平衡，导致运动控制紊乱，临床伴随帕金森症状。

STN 直接参与基底神经节中直接通路的运动发起与间接通路的运动抑制之间的平衡。STN-DBS 对改善 PD 运动障碍神经机制，优化 DBS 参数对 PD 治疗策略等具有重要意义。同样，GPi-DBS 对 PD 运动控制也产生直接影响。

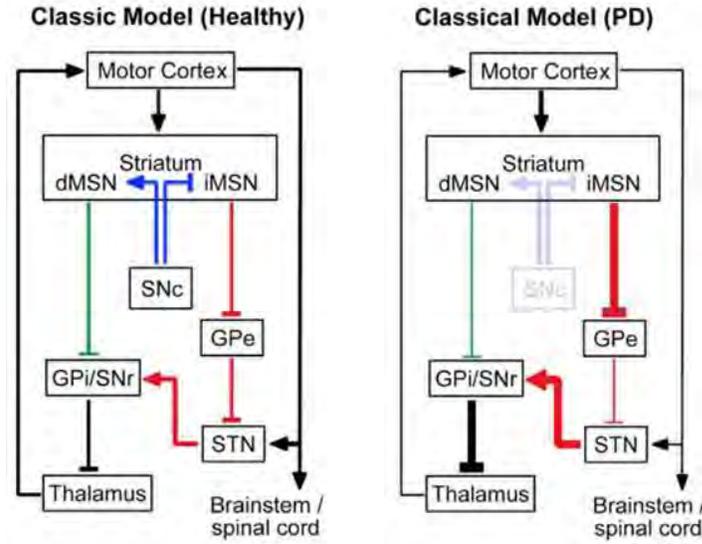


图1.2 基底神经节内部神经核团的健康状态和 PD 状态

显然，帕金森病的脑深部刺激治疗的运动控制机理十分复杂，研究脑深部电刺激治疗的最优靶点选择和 DBS 参数（刺激强度和刺激频率等）优化，可以从基底神经节黑质核团的损害入手，模型分析基底神经节中神经元电位发放的特征指标；或者研究基底神经节中直接通路和间接通路之间的信息传递平衡，也许是解决 PD 难题的突破口[8]。

## 1.2 问题提出

基于上述研究背景，本文需研究和解决以下问题：

问题 1：利用给出的神经元 Hodgkin-Huxley 模型（附件 1），数值模拟外界刺激（包括直流刺激和交流刺激）情况下，单个神经元的电位发放情况，并给出神经元电位发放的特征指标。

问题 2：根据问题 1 的神经元 Hodgkin-Huxley 模型，结合附件 1 中神经元之间的突触连接理论，建立基底神经节神经回路的理论模型，计算基底神经节内部神经元的电位发放（每个神经团块可以简化为 5-10 个神经元）。

问题 3：根据建立的基底神经节回路模型，理论分析正常状态（图 1.2 中 Healthy 回路）和帕金森病态（图 1.2 的 PD 回路中去掉黑质 SNc）基底神经节回路电位发放的特征指标。

问题 4: 利用建立的基底神经节回路模型, 对帕金森病态的基底神经节靶点添加高频电刺激, 可以模拟脑深部电刺激治疗帕金森病的状态。请模型确定最佳刺激靶点, 是刺激靶点 STN, 还是刺激靶点 GPI; 请模型优化刺激的参数, 如电刺激强度, 电刺激频率和电刺激模式等。

问题 5: 在直接通路的神经通路中, 或者间接通路的神经通路中, 模型回答脑深部电刺激治疗是否存在其它最优电刺激靶点。

## 2 模型假设

- (1) 每个神经元的特征相同, 即数学模型中每个神经元的常数都保持不变。
- (2) 神经元所处的外环境相同, 即在分析神经元之间的相互作用时, 不考虑环境造成的电位差异, 只考虑神经元产生的信号引起的电位变化。
- (3) 神经元之间只考虑兴奋与抑制两种关系, 不考虑其他关系。
- (4) 对帕金森病态的基底神经节靶点只分别施加直流刺激与交流刺激。

## 3 符号说明及中英文对照表

论文中用到的一些符号及其意义汇总如下表:

表3.1 符号说明表

符号	意义
$C$	神经元膜电容
$V$	神经元膜电位
$m$	钠离子通道特性
$h$	钾离子通道特性
$n$	泄露电流特性
$g_{Na}$	钠离子关于细胞膜的电导系数最大值
$g_K$	钾离子关于细胞膜的电导系数最大值
$g_L$	泄露电流关于细胞膜的电导系数最大值
$V_{Na}$	钠离子反向电压
$V_K$	钾离子反向电压
$V_L$	泄露电流反向电压
$a_m$ 、 $a_h$ 、 $a_n$ 、 $b_m$ 、 $b_h$ 、 $b_n$	开关函数
$I_{external}$	外界神经元的刺激影响
$I_{synapse}$	神经元之间的化学突触电流
$I_{synapse}^{AMPA}$	兴奋突触电流

$I_{synapse}^{GABA}$	抑制突触电流
$g_{AMPA} / g_{GABA}$	最大电导
$r$	受体开放状态的比例
$V_{pre}$	突触前电压
$V_{post}$	突触后电压
$E_{AMPA} / E_{GABA}$	逆转电位
$\alpha$ 、 $\beta$ 、 $V_p$ 、 $K_p$	突触模型常系数

表3.2 中英文对照表

中文术语	英文术语
帕金森病	Parkinson disease, PD
脑深度刺激	deep brainstimulation, DBS
基底神经节	basal ganglia, BG
丘脑底核	subthalamicnucleus, STN
苍白球外段	external globus pallidus, GPe
苍白球内段	globus pallidus pars interna, GPi
黑质	substantia nigra, SN
黑质致密部	substantia nigra pars compacta, SNc
纹状体	Striatum, Str.
直接通路	direct pathways
间接通路	indirect pathways
超直接通路	hyperdirect pathways
丘脑	Thalamus
皮层	cortex

## 4 问题分析

本文从单个神经元的 H-H 模型出发, 通过突触连接理论构建单神经团模型, 考虑到神经团之间的兴奋、抑制关系, 会产生相互平行的信号传递通路, 即直接通路和间接通路作用机制。对于健康回路和帕金森病态的神经回路, 会产生信号传导通路的差异, 分别构建正常回路和 PD 回路数值模型并施加直流、交流刺激作用于不同的神经团块靶点, 总结分析不同刺激条件下的特征指标 (包括但不限于动作电位-时间关系图的振幅、频率、平均频率、静息间隔、激活时间、峰峰间距、簇发放周期等)。比较刺激不同靶点时 PD 回路的特征指标, 取修正效果相对最佳的刺激靶点和电流作为治疗方案。

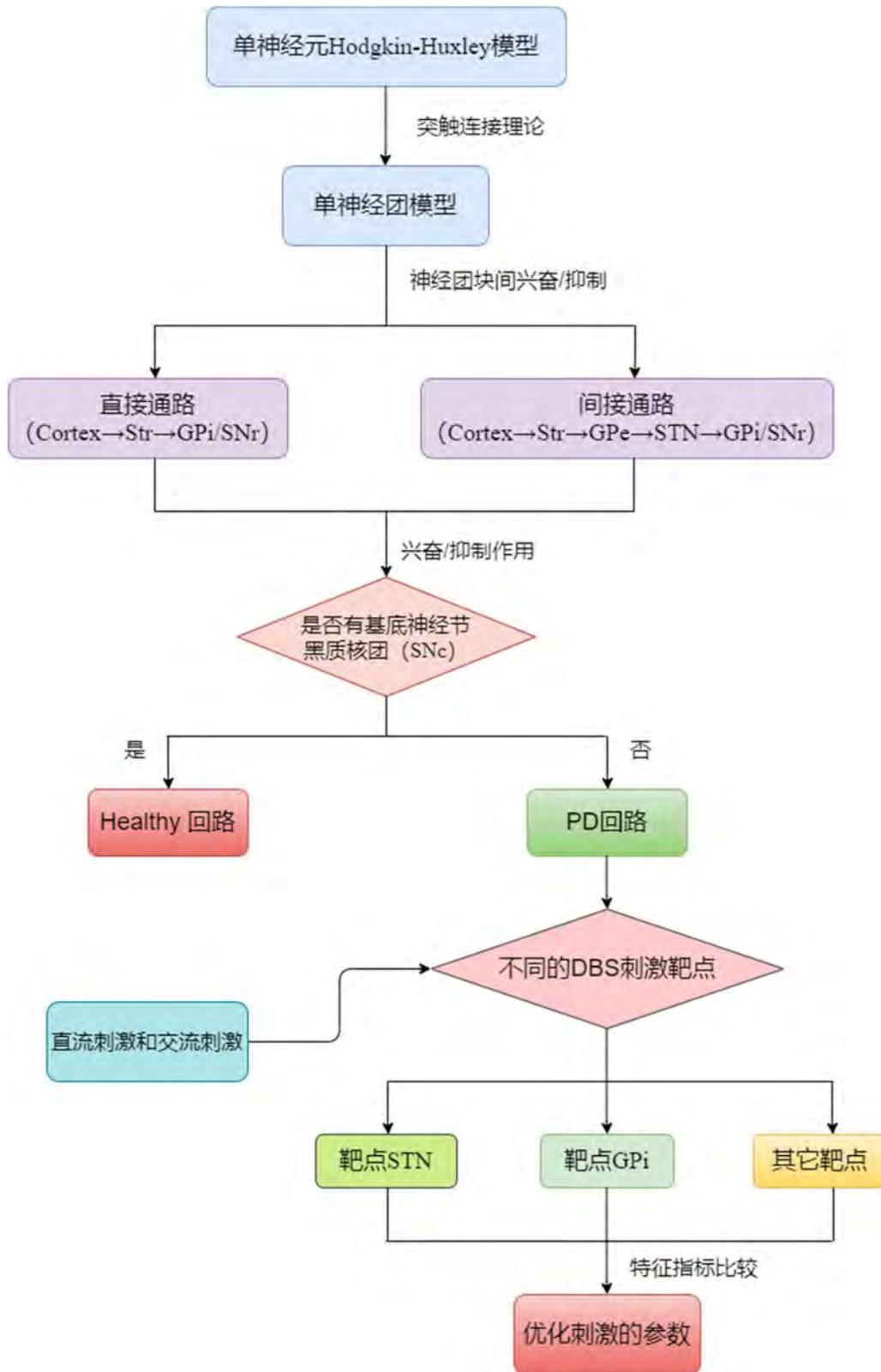


图4.1 问题求解流程图

## 5 问题 1 建模与求解

### 5.1 基于电导的神经元 Hodgkin-Huxley 模型

Hodgkin-Huxley 中的神经元模型信号作用关系如下图所示：

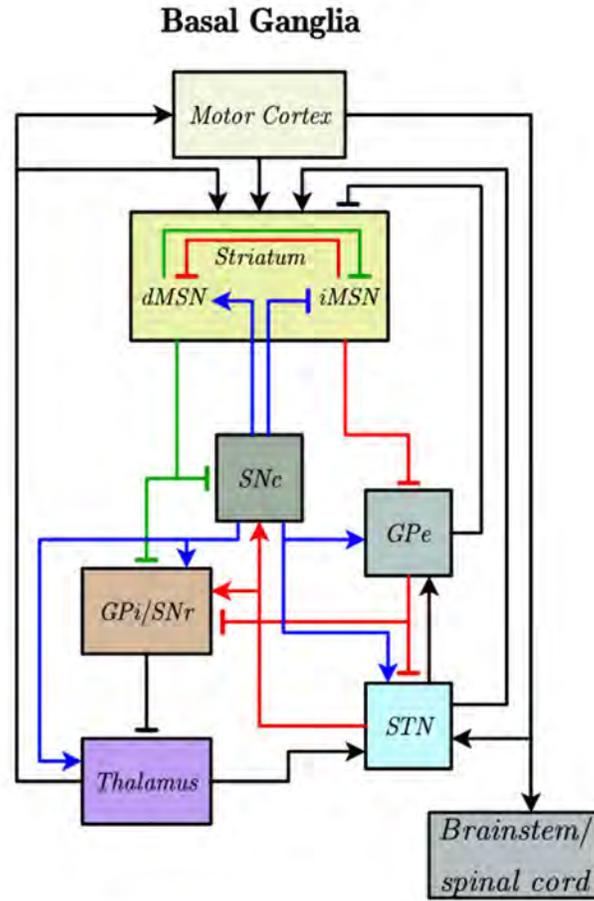


图5.1 H-H 模型信号传递关系图

神经系统中的神经细胞通过突触连接，在静息时细胞膜内外将会存在由于离子浓度不同而引起的电位差。神经系统受到外界刺激时，膜电位产生节律放电。神经元电学模型有很多种，比如 Integrate-and-Fire 模型，FitzHugh-Nagumo 模型，Rall 电缆模型，Hodgkin-Huxley 模型等，本文选用 Hodgkin-Huxley 模型[9]对神经元电位变化进行模拟。

Hodgkin-Huxley 模型控制方程如下：

$$\begin{aligned}
C \frac{dV}{dt} &= -g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_{external} + I_{synapse} \\
\frac{dm}{dt} &= -(a_m + b_m) m + a_m \\
\frac{dh}{dt} &= -(a_h + b_h) h + a_h \\
\frac{dn}{dt} &= -(a_n + b_n) n + a_n
\end{aligned}
\tag{5.1}$$

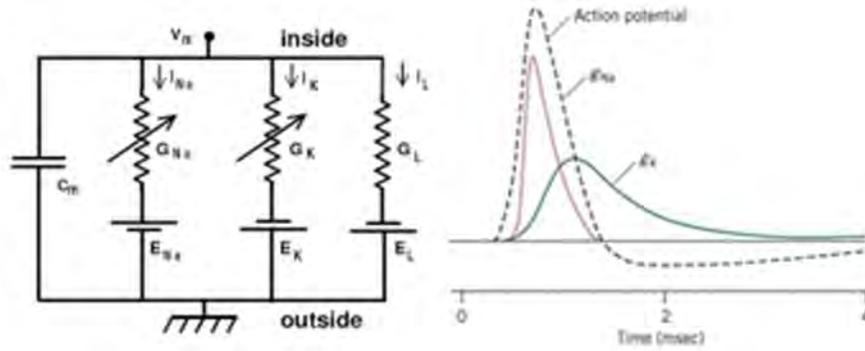


图5.2 Hodgkin-Huxley 神经元轴突的等效电路和电位发放

在 H-H 模型中，

- (1)  $C$  表示神经元膜电容， $C = 1 \mu F$ ；
- (2)  $V(t)$  表示神经元的膜电位；
- (3)  $m(t)$ ， $h(t)$ ， $n(t)$  分别描述细胞膜内外的钠离子通道、钾离子通道和泄露电流特性；
- (4) 常系数  $g_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$  对应钠离子关于细胞膜的电导系数的最大值， $g_K = 36 \text{ mS/cm}^2$  对应钾离子关于细胞膜的电导系数的最大值， $g_L = 0.3 \text{ mS/cm}^2$  对应泄露电流关于细胞膜的电导系数的最大值；
- (5)  $V_{Na} = 50 \text{ mV}$ ， $V_K = -77 \text{ mV}$ ， $V_L = -54.5 \text{ mV}$ ，分别对应钠离子、钾离子和泄露电流的反向电压；
- (6) 模型中的开关函数分别是：

$$\begin{aligned}
a_m &= \frac{0.1(V+40)}{1-e^{-0.1(V+40)}}, a_h = 0.07e^{-0.05(V+65)}, a_n = \frac{0.01(V+55)}{1-e^{-0.1(V+55)}}, \\
b_m &= 4e^{-(V+65)/18}, b_h = \frac{1}{1+e^{-0.1(V+35)}}, b_n = 0.125e^{-(V+65)/80}
\end{aligned} \tag{5.2}$$

- (7)  $I_{external}$  对应外界对神经元的刺激影响;
- (8)  $I_{synapse}$  对应神经元之间的化学突触电流, 一般包含兴奋突触和抑制突触两类;
- (9) 神经元的电位发放就是神经元的动作电位-时间关系图。

## 5.2 数值方法介绍

确定选用的神经元模型之后需要选择合适的数学方法对 H-H 模型中的常微分方程组进行求解。龙格-库塔法(Runge-Kutta)是一类求解非线性常微分方程的重要迭代算法。由于此算法精度高, 采取措施对误差进行抑制, 所以其实现原理也较复杂。该算法是构建在数学支持的基础之上的。龙格库塔方法的理论基础来源于泰勒公式和使用斜率近似表达微分, 它在积分区间多预计算出几个点的斜率, 然后进行加权平均, 用做下一点的依据, 从而构造出了精度更高的数值积分计算方法。如果预先求两个点的斜率就是二阶龙格库塔法, 如果预先取四个点就是四阶龙格库塔法。

一阶常微分方程可以写作:

$$y' = f(x, y) \tag{5.3}$$

借助差分可以表达为:

$$(Y_{n+1} - Y_n)/h = f(X_n, Y_n) \tag{5.4}$$

推出 (近似等于, 极限为  $Yn'$ )

$$Y_{n+1} = Y_n + h \cdot f(X_n, Y_n) \tag{5.5}$$

另外根据微分中值定理, 存在  $0 < t < 1$ , 使得

$$Y_{n+1} = Y_n + h \cdot f(X_{n+th}, Y(X_{n+th})) \tag{5.6}$$

其中

$$K = f(X_{n+th}, Y(X_{n+th})) \tag{5.7}$$

称为平均斜率，龙格库塔方法就是求得 $K$ 的一种算法。

在此基础上，经过复杂的数学推导，可以得出截断误差为 $O(h^5)$ 的四阶龙格库塔公式：

$$\begin{aligned}
 K_1 &= f(X_n, Y_n); \\
 K_2 &= f(X_{n+h/2}, Y_{n+(h/2) \cdot K_1}); \\
 K_3 &= f(X_{n+h/2}, Y_{n+(h/2) \cdot K_2}); \\
 K_4 &= f(X_{n+h}, Y_{n+h \cdot K_3}); \\
 Y_{n+1} &= Y_n + h(K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4) (1/6);
 \end{aligned}
 \tag{5.8}$$

在数值计算软件 Matlab 中内建有成熟的基于龙格-库塔法的数值求解函数 ode23、ode45、ode15 等，其在求解原理上并无太大差异，仅仅存在求解精度及速度上的差别。考虑到问题的复杂性，为了加快计算进度，采用 ode15s 方法进行求解，通过与相关文献 [9] 上的神经元放电曲线对比并无差异，可见精度满足使用要求，本文后续计算若非特别说明，均为 ode15s 数值求解结果。

### 5.3 结果分析

通过 Matlab 数值求解 Hodgkin-Huxley 神经元模型，在直流刺激条件下，单个神经元的电位发放情况如下图所示（以放电峰的个数为基准调整刺激电流大小，以期得到临界放电状态改变时对应的电流特征）：

#### 5.3.1 神经元电位变化曲线-直流刺激

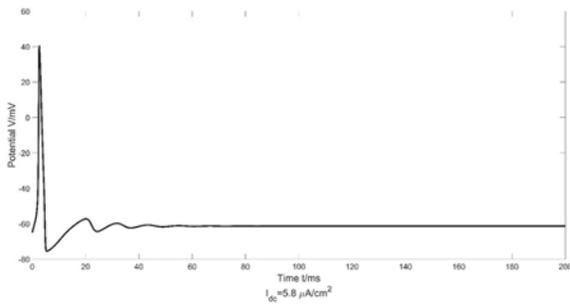


图5.3 直流刺激  $5.8 \mu A/cm^2$

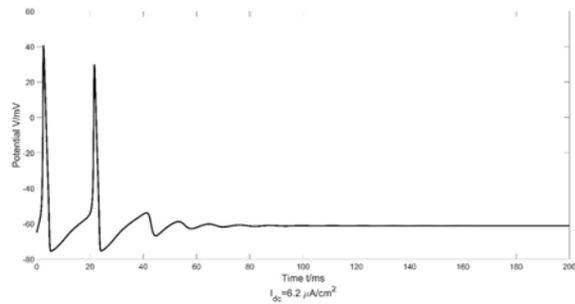


图5.4 直流刺激  $6.2 \mu A/cm^2$

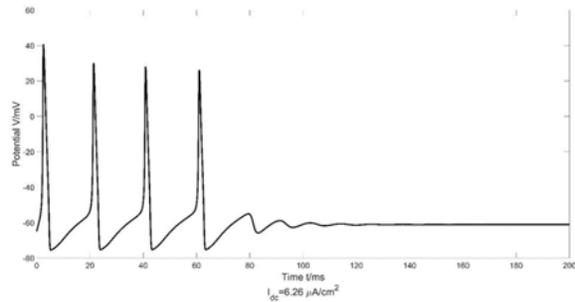
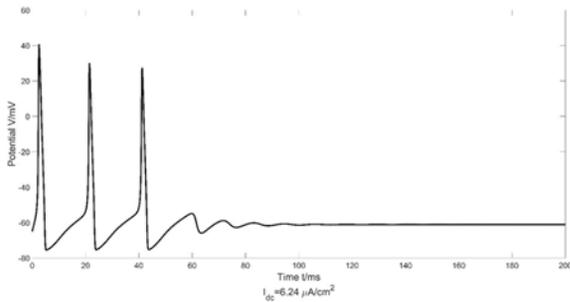


图5.5 直流刺激  $6.24 \mu A/cm^2$

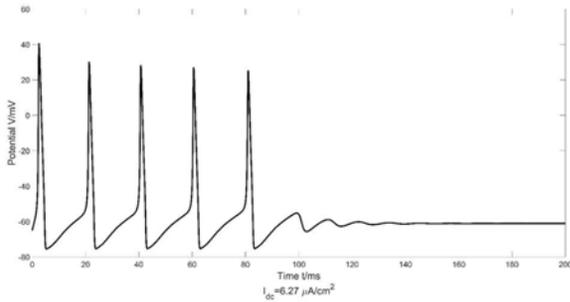


图5.6 直流刺激  $6.26 \mu A/cm^2$

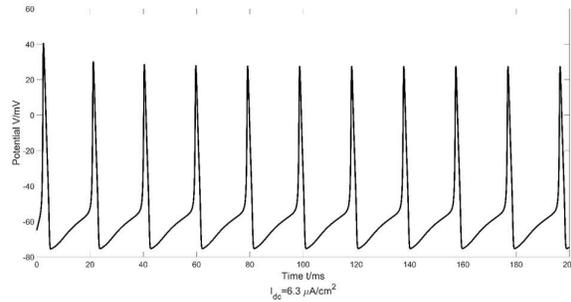


图5.7 直流刺激  $6.27 \mu A/cm^2$

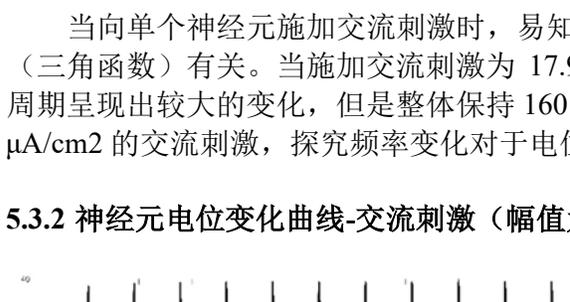
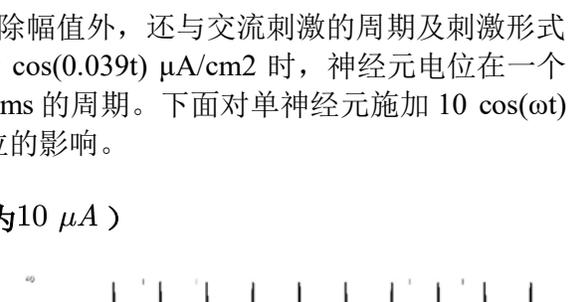


图5.8 直流刺激  $6.3 \mu A/cm^2$



当向单个神经元施加交流刺激时，易知除幅值外，还与交流刺激的周期及刺激形式（三角函数）有关。当施加交流刺激为  $17.9 \cos(0.039t) \mu A/cm^2$  时，神经元电位在一个周期呈现出较大的变化，但是整体保持 160 ms 的周期。下面对单神经元施加  $10 \cos(\omega t) \mu A/cm^2$  的交流刺激，探究频率变化对于电位的影响。

### 5.3.2 神经元电位变化曲线-交流刺激（幅值为 $10 \mu A$ ）

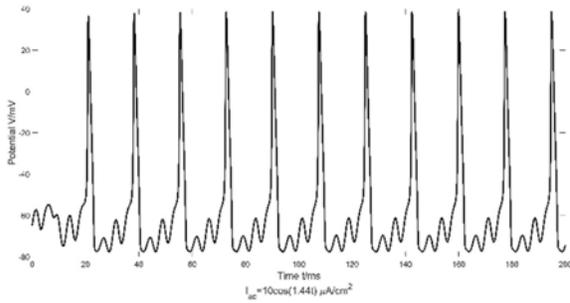


图5.9 交流刺激 ( $\omega = 1.44$ )

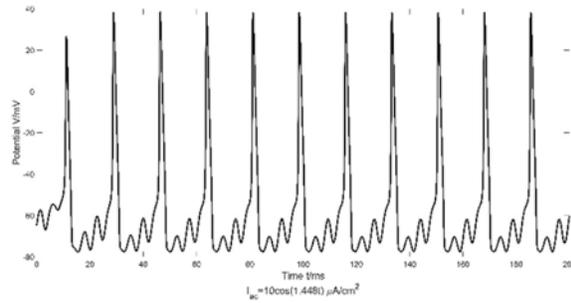


图5.10 交流刺激 ( $\omega = 1.448$ )

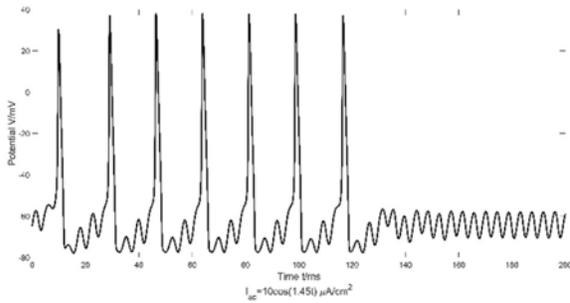


图5.11 交流刺激 ( $\omega = 1.45$ )

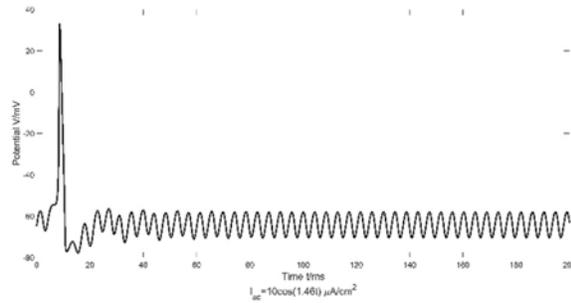


图5.12 交流刺激 ( $\omega = 1.46$ )

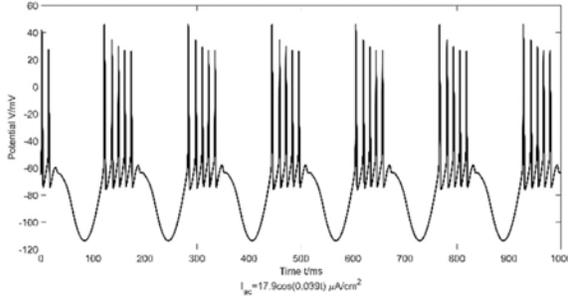


图5.13 交流刺激（幅值为  $17.9 \mu A$ ， $\omega = 0.039$ ）（左）

当具有激发性质的神经细胞受到直流电流刺激时，如果刺激较小，产生的作用将很快衰减，细胞重新回到极化状态；足够大的直流电会使膜电位产生周期放电。放电波峰产生的时间、速度、高度和间隔均与外界刺激的强度有直接关系。

从计算结果可以看出，当施加的直流刺激为  $5.8 \mu A/cm^2$  时，使用 H-H 模型计算单神经元的电位图中只有一个峰，幅值为  $40 mV$ ，在逐渐增加电流的情况下发现神经元电位逐渐呈周期性，虽然幅值略有减小，但是周期保持在大约  $20 ms$ ，在电流增加到  $6.3 \mu A/cm^2$  时，由图 5.8 可知，出第一个峰幅值达到  $40 mV$  外，其余各个峰幅值为  $29 mV$ ，周期为  $20 ms$ ，呈明显周期性。

## 6 问题 2 建模与求解

### 6.1 化学突触模型

在建立单个神经元 H-H 模型之后，通过神经元之间的突出连接组成神经团块。神经元之间的突触可以分为电突触和化学突触两种。

神经元之间的电突触比较简单，就是直接的耦合连接。化学突触分为兴奋突触和抑制突触两类，兴奋突触模型的代表是 AMPA，抑制型突触的代表是 GABA（ $I_{synapse}^{AMPA}$  是兴奋突触电流， $I_{synapse}^{GABA}$  是抑制突触电流）。

#### 6.1.1 兴奋型突触模型-谷氨酸能突触（AMPA）

$$\begin{cases} I_{synapse}^{AMPA} = g_{AMPA} \cdot r \cdot (V_{post} - E_{AMPA}) \\ \frac{dr}{dt} = \alpha \cdot S(V_{pre}) \cdot (1 - r) - \beta \cdot r \\ S(V_{pre}) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{pre} - V_p}{k_p}\right)} \end{cases} \quad (6.1)$$

式中： $g_{AMPA} = 0.35 \sim 1 nS$  是最大电导， $r$  为受体开放状态的比例， $V_{pre}$  和  $V_{post}$  是突触前和突触后电压， $E_{AMPA} = 0 mV$  是逆转电位， $\alpha = 1.1 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$ ， $\beta = 190 s^{-1}$ ， $V_p = 2 mV$ ， $K_p = 5 mV$ 。

### 6.1.2 抑制型突触模型-氨基丁酸能突触（GABA）

$$\begin{cases} I_{synapse}^{GABA} = g_{GABA} \cdot r \cdot (V_{post} - E_{GABA}) \\ \frac{dr}{dt} = \alpha \cdot S(V_{pre}) \cdot (1 - r) - \beta \cdot r \\ S(V_{pre}) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{pre} - V_p}{k_p}\right)} \end{cases} \quad (6.2)$$

式中： $g_{GABA} = 0.25 \sim 1.2 \text{ nS}$  是最大电导， $r$  为受体开放状态的比例， $V_{pre}$  和  $V_{post}$  是突触前和突触后电压， $E_{GABA} = 80 \text{ mV}$  是逆转电位， $\alpha = 5.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ， $\beta = 180 \text{ s}^{-1}$ ， $V_p = 2 \text{ mV}$ ， $K_p = 5 \text{ mV}$ 。

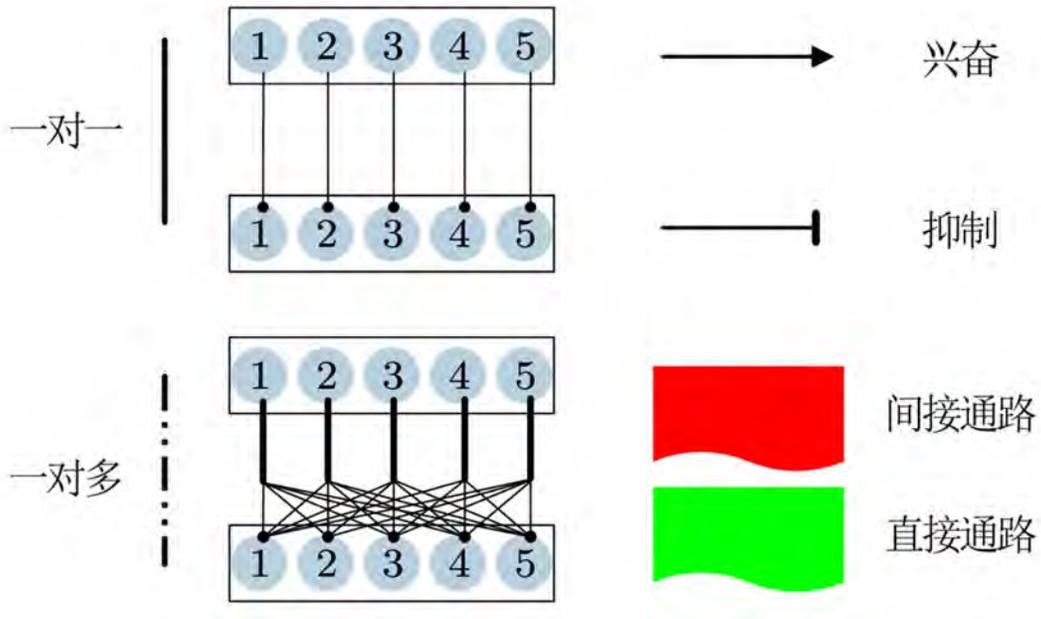


图6.1 图例说明（平滑线表示神经团块之间一对一施加影响，双点画线表示神经团块中每一个都对下一团块的神经元分别施加影响；箭头表示兴奋性作用，短线表示抑制性作用；红色表示间接通路，绿色表示直接通路，蓝色表示多巴胺影响）

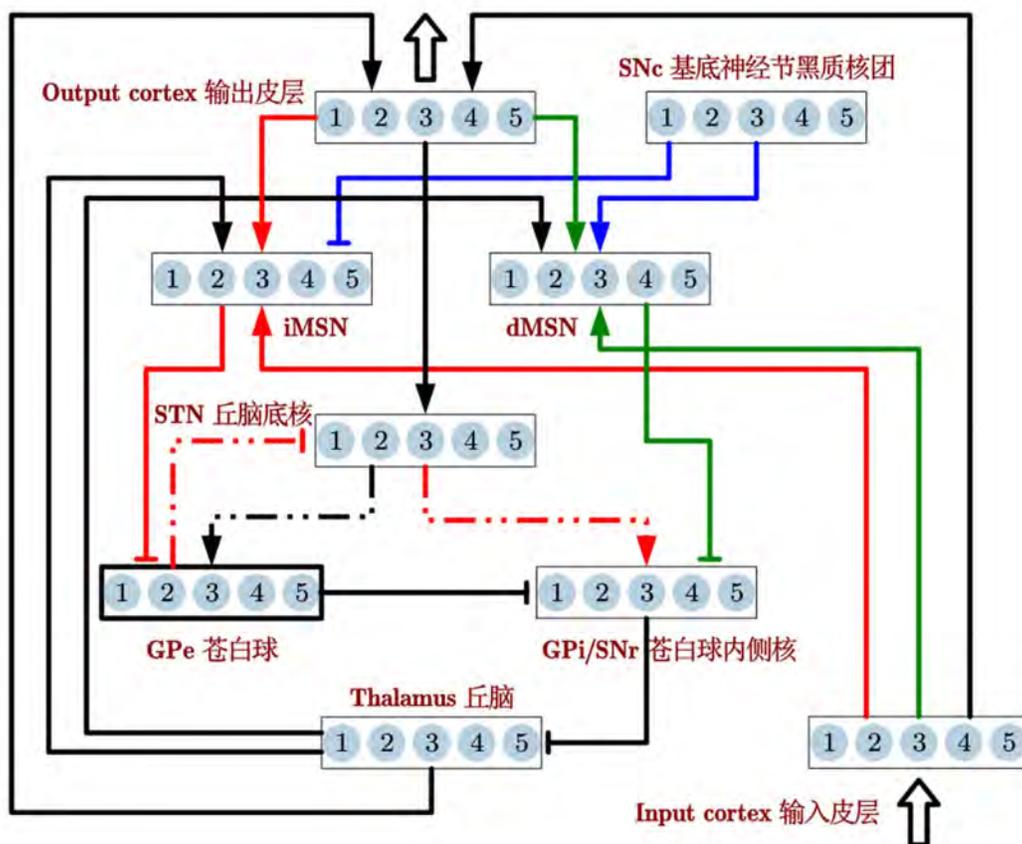


图6.2 基底神经节内部神经团块神经元信号传递模型示意图

在明确神经元之间突触传递刺激的表达关系之后就可以建立多个神经元之间相互联系的模型，即神经团块。由于本文不涉及神经团块内神经元的相互关系，将多个神经元（本文假设为5个）组成的团块视为整体，故对此不进行过多陈述。在明确神经团块，即传递刺激的基本单位，之后就可以搭建BG内部神经团块网络，如图6.2所示。每一个神经团块与其他神经团块连接，之间的刺激关系简化为或兴奋或抑制。其中比较关键的两组神经团块组成的通路称为直接通路(Cortex→Str→GPi/SNr)和间接通路(Cortex→Str→GPe→STN→GPi/SNr)。下面将对于这两种通路的电位传递特点进行研究。

在单个神经元模型中添加化学突触项以表达神经元之间的兴奋或抑制作用，这样就可以建立神经团块间相互作用模型。需要注意的一点是，本文根据文献（神经元与神经回路的模型分析）对神经团块之间的神经元相互刺激进行简化，仅在GPe-STN-GPi/SNr之间传递刺激时采用多对一形式，其他神经团块之间的刺激均采用一对一模式。



图6.3 基于单个神经元模型的神经团模型构成

## 6.2 结果分析

### 6.2.1 直接通路

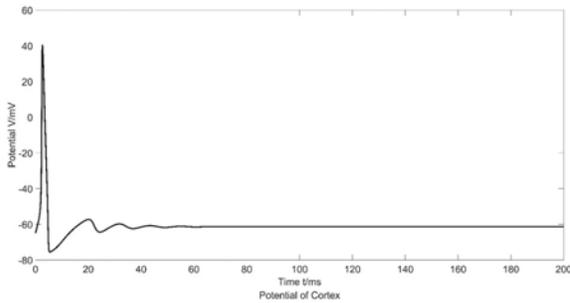


图6.4 Cortex 电位响应曲线（直流刺激电流  $5.8 \mu A$ ）

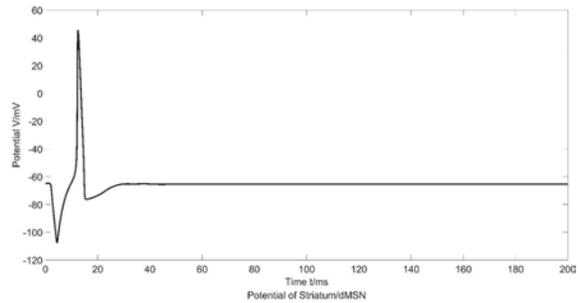


图6.5 dMSN 电位响应曲线（直流刺激电流  $5.8 \mu A$ ）

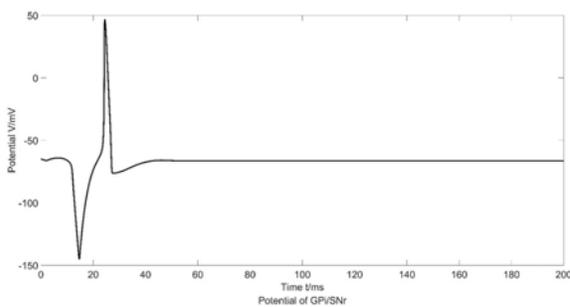


图6.6 GPi/SNr 电位响应曲线（直流刺激电流  $5.8 \mu A$ ）

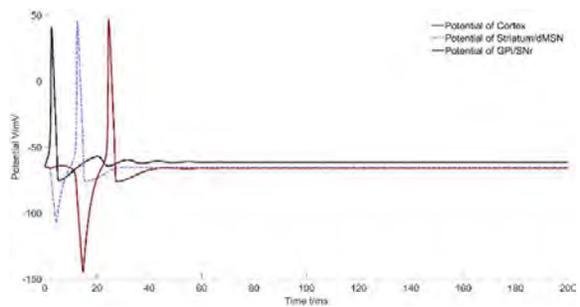


图6.7 电位响应曲线对比图（直流刺激电流  $5.8 \mu A$ ）

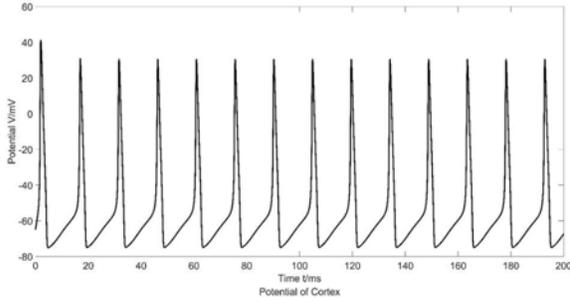


图6.8 Cortex 电位响应曲线（直流刺激电流  $10 \mu A$ ）

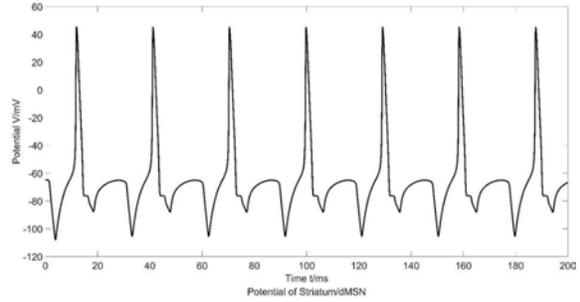


图6.9 dMSN 电位响应曲线（直流刺激电流  $10 \mu A$ ）

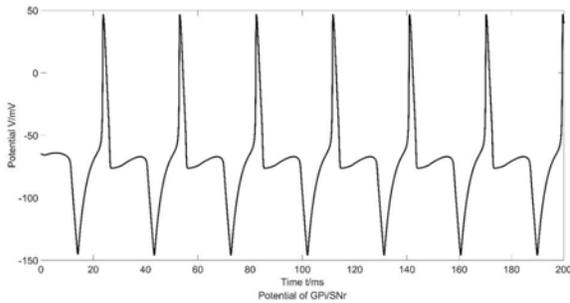


图6.10 GPi/SNr 电位响应曲线（直流刺激电流  $10 \mu A$ ）

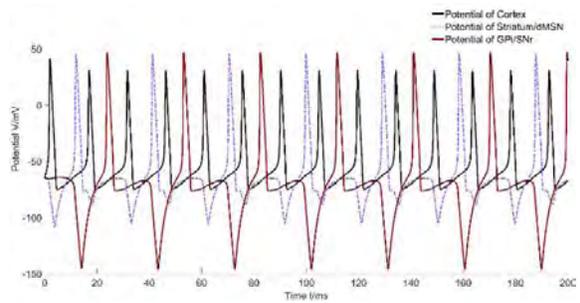


图6.11 电位响应曲线对比图（直流刺激电流  $10 \mu A$ ）

在直流电流刺激下，直接通路（Cortex→Str→GPi/SNr）中的神经元会依次响应，如果刺激较小，产生的作用将很快衰减，细胞重新回到极化状态；足够大的直流电会使膜电位产生周期放电。放电波峰产生的时间、速度、高度和间隔均与外界刺激的强度有直接关系。

从计算结果可以看出，当施加的直流刺激为  $5.8 \mu m/cm^2$  时，计算得到直接通路中的各个神经元的电位图中只有一个峰，Cortex、dMSN、GPi/SNr 的幅值分别为 40mV、48mV、45mV。在逐渐增加电流的情况下发现，当施加的直流刺激为  $10 \mu m/cm^2$  时，神经元电位逐渐呈周期性，Cortex 电位的周期大约为 23ms，虽然幅值略有减小，但稳定在 29mV，dMSN、GPi/SNr 电位的周期均为 46ms，的幅值分别为 46mV、48mV。

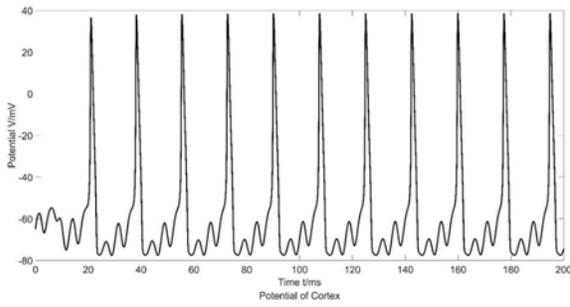


图6.12 Cortex 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

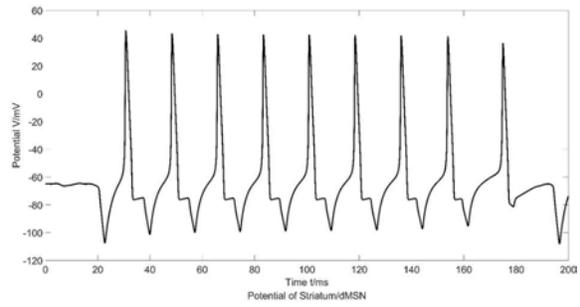


图6.13 dMSN 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

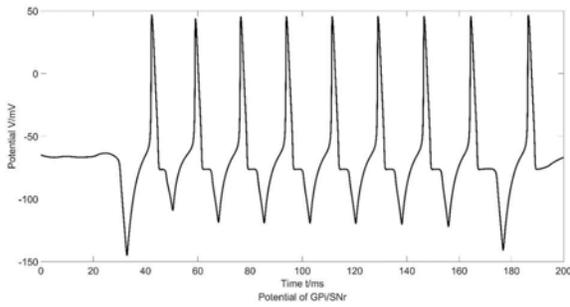


图6.14 GPi/SNr 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

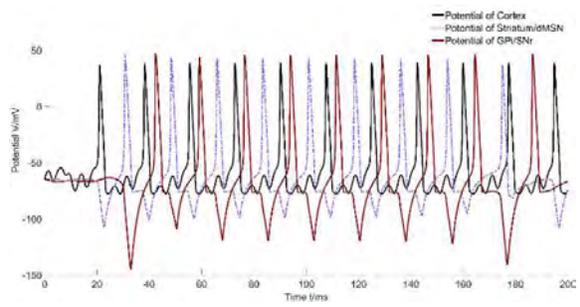


图6.15 电位响应曲线对比图（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

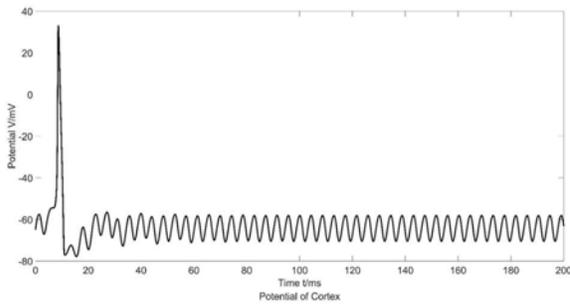


图6.16 Cortex 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.46$ ）

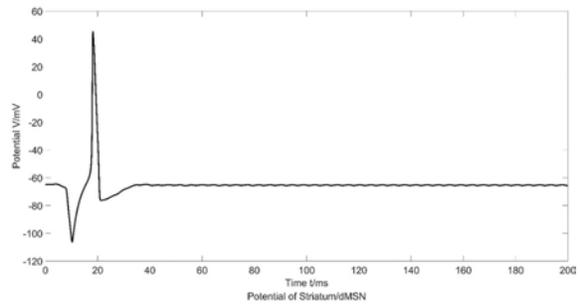


图6.17 dMSN 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.46$ ）

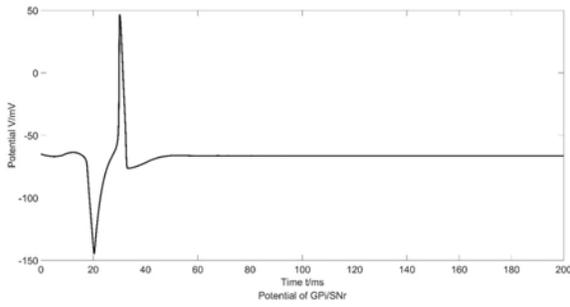


图6.18 GPi/SNr 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.46$ ）

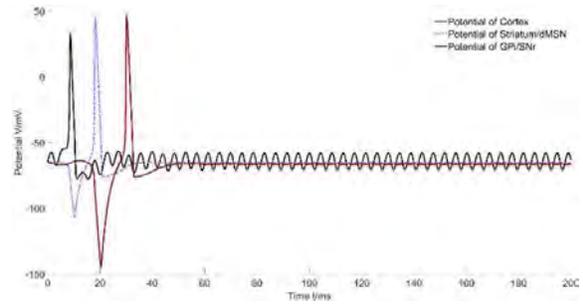


图6.19 电位响应曲线对比图（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

在交流电流刺激下，直接通路（Cortex→Str→GPi/SNr）中的神经元会依次响应。如果交流频率较小，交流会使得膜电位产生周期放电，放电波峰产生的时间、速度、高度和间隔均与外界刺激的强度有直接关系。当交流频率较大时，产生的作用将很快衰减，细胞重新回到极化状态。

从计算结果可以看出，当施加的交流电的频率 $\omega = 1.44$ 时，计算得到直流通路中的各个神经元的电位呈周期性变化，Cortex、dMSN、GPi/SNr 的周期均为 17ms，Cortex、dMSN、GPi/SNr 的幅值分别为 37mV、46mV、48mV。当施加的交流电的频率 $\omega = 1.46$ 时，各个神经元依次响应后会快速回到极化状态。Cortex、dMSN、GPi/SNr 的幅值分别为 40mV、48mV、45mV。

## 6.2.2 间接通路

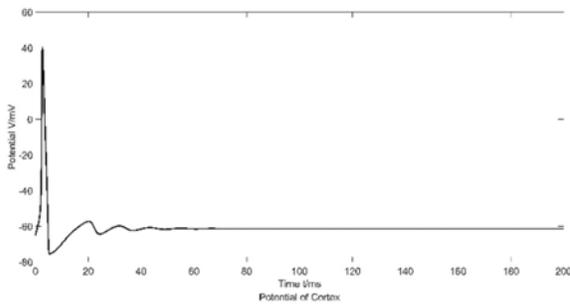


图6.20 Cortex 电位响应曲线（直流刺激电流  $5.8 \mu A$ ）

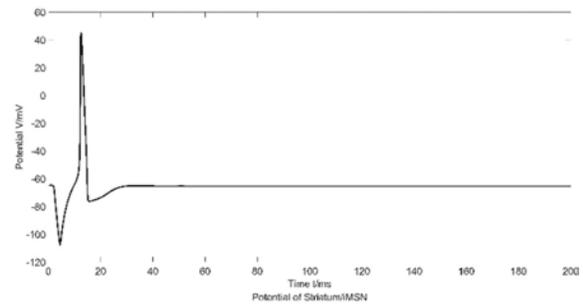


图6.21 iMSN 电位响应曲线（直流刺激电流  $5.8 \mu A$ ）

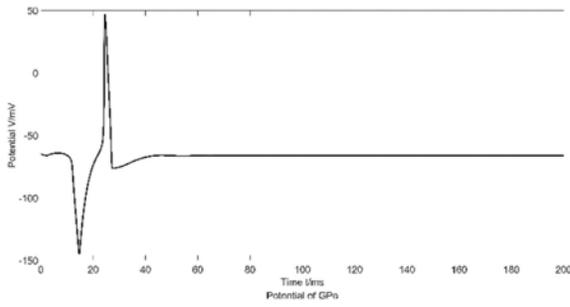


图6.22 GPe 电位响应曲线（直流刺激电流  $5.8 \mu A$ ）

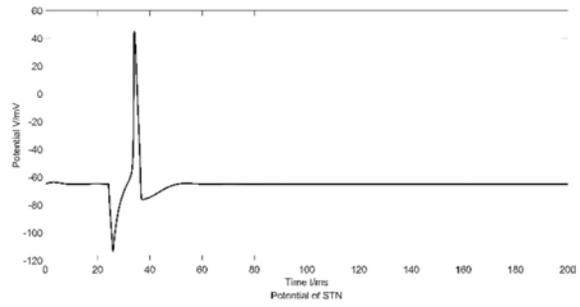


图6.23 STN 电位响应曲线（直流刺激电流  $5.8 \mu A$ ）

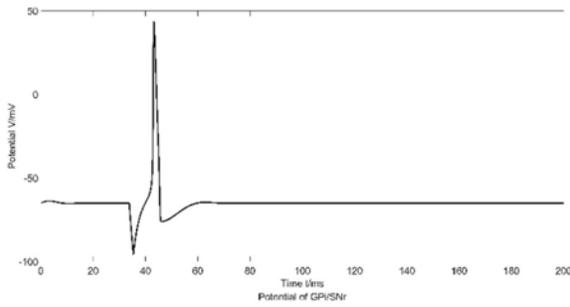


图6.24 GPi/SNr 电位响应曲线（直流刺激电流  $5.8 \mu A$ ）

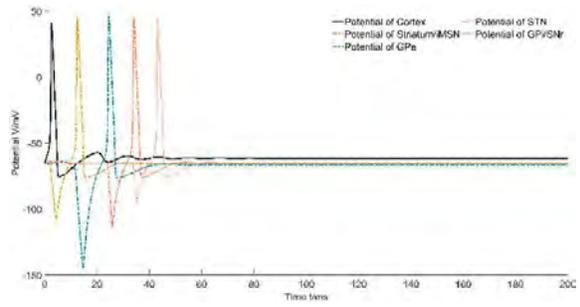


图6.25 电位响应曲线对比图（直流刺激电流  $5.8 \mu A$ ）

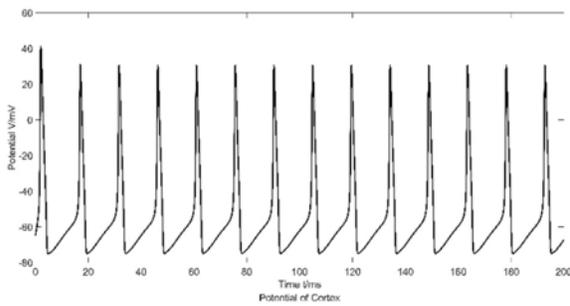


图6.26 Cortex 电位响应曲线（直流刺激电流  $10 \mu A$ ）

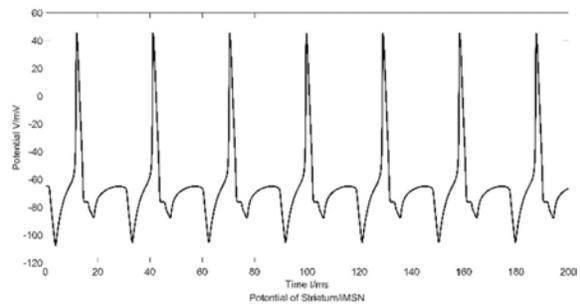


图6.27 iMSN 电位响应曲线（直流刺激电流  $10 \mu A$ ）

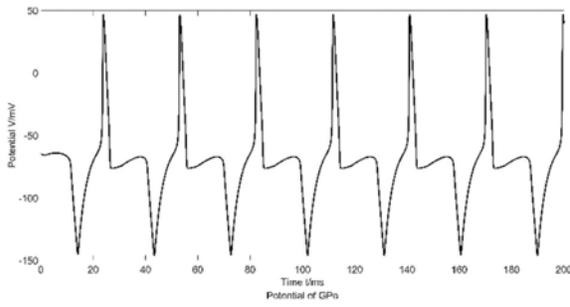


图6.28 GPe 电位响应曲线（直流刺激电流  $10 \mu A$ ）

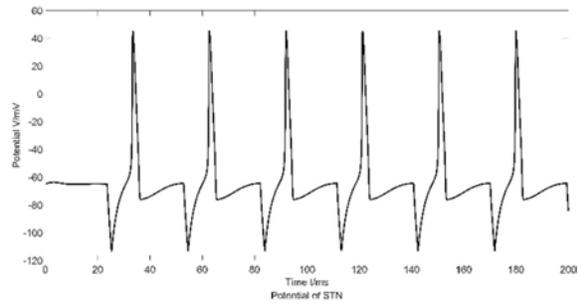


图6.29 STN 电位响应曲线（直流刺激电流  $10 \mu A$ ）

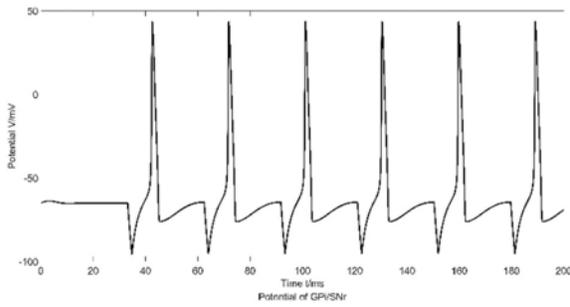


图6.30 GPi/SNr 电位响应曲线（直流刺激电流  $10 \mu A$ ）

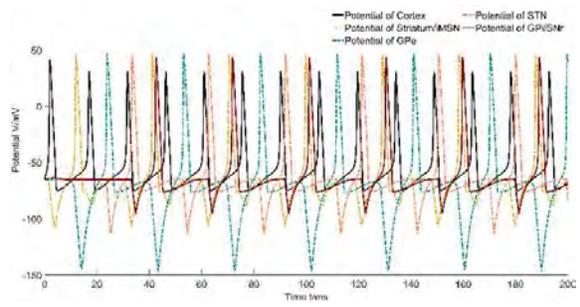


图6.31 电位响应曲线对比图（直流刺激电流  $10 \mu A$ ）

在直流电流刺激下，间接通路（Cortex→Str→GPe→STN→GPi/SNr）中的神经元会依次响应，如果刺激较小，产生的作用将很快衰减，细胞重新回到极化状态；足够大的直流电会使膜电位产生周期放电。放电波峰产生的时间、速度、高度和间隔均与外界刺激的强度有直接关系。

从计算结果可以看出，当施加的直流刺激为  $5.8 \mu m/cm^2$  时，计算得到直接通路中的各个神经元的电位图中只有一个峰，Cortex、iMSN、GPe、STN、GPi/SNr 的幅值分别为 40mV、44mV、46mV、44mV、42mV。在逐渐增加电流的情况下发现，当施加的直流刺激为  $10 \mu m/cm^2$  时，神经元电位逐渐呈周期性，Cortex 电位的周期大约为 17ms，虽然幅值略有减小，但稳定在 31mV，iMSN、GPe、STN、GPi/SNr 电位的周期均为 34ms，的幅值分别为 44mV、46mV、44mV、42mV。

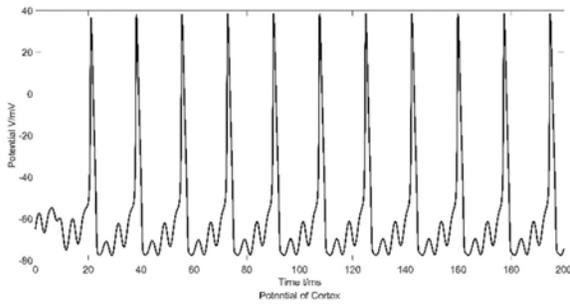


图6.32 Cortex 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

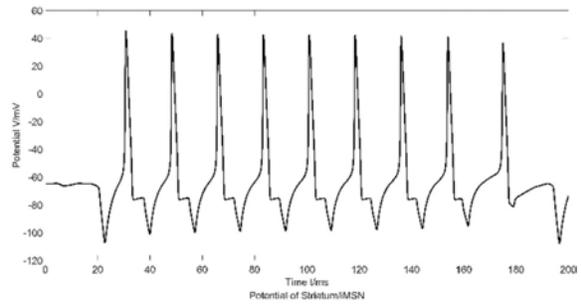


图6.33 iMSN 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

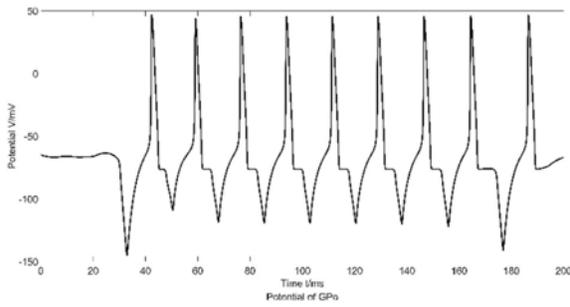


图6.34 GPe 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

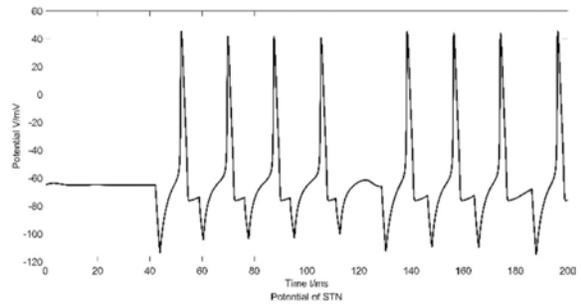


图6.35 STN 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

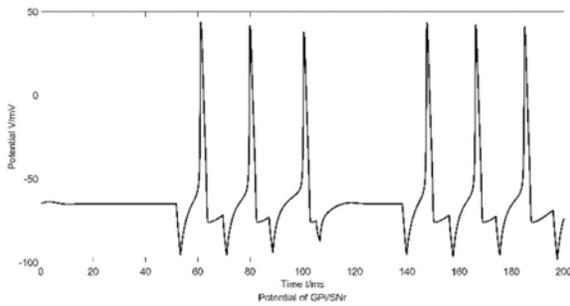


图6.36 GPi/SNr 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

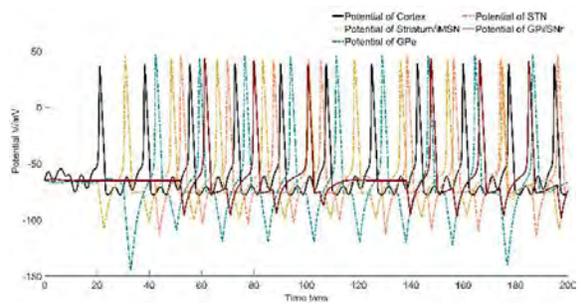


图6.37 电位响应曲线对比图（交流刺激电流频率 $\omega = 1.44$ ）

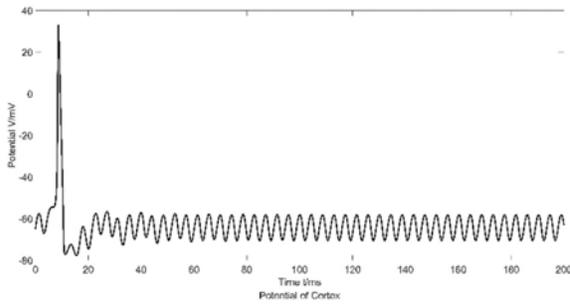


图6.38 Cortex 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.46$ ）

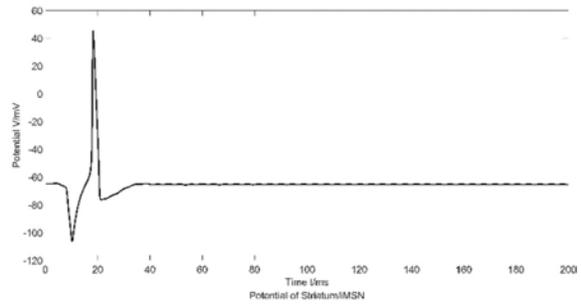


图6.39 iMSN 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.46$ ）

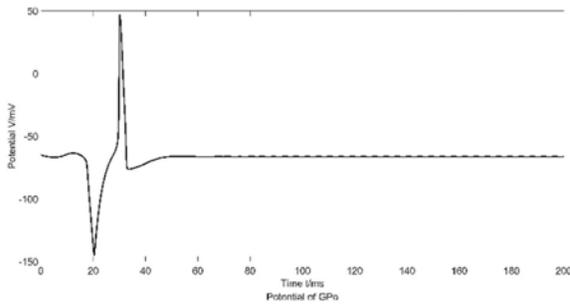


图6.40 GPe 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.46$ ）

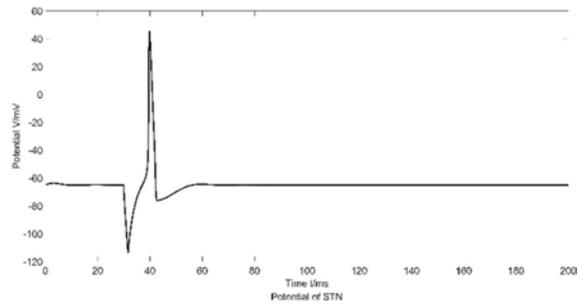


图6.41 STN 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.46$ ）

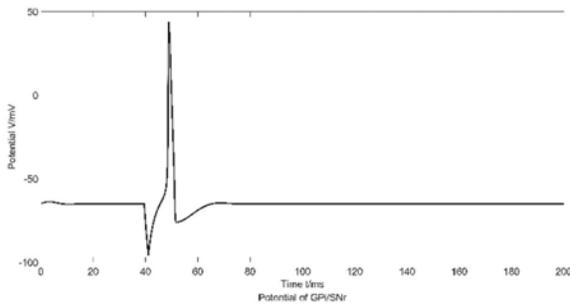


图6.42 GPi/SNr 电位响应曲线（交流刺激电流频率 $\omega = 1.46$ ）

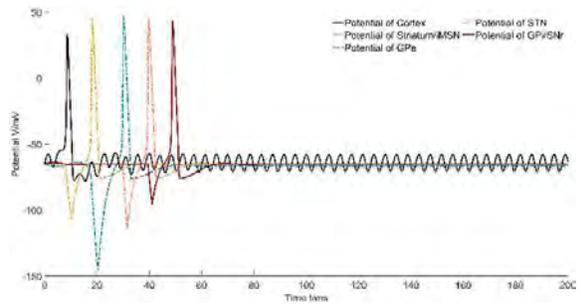


图6.43 电位响应曲线对比图（交流刺激电流频率 $\omega = 1.46$ ）

在交流电流刺激下，间接通路（Cortex→Str→GPe→STN→GPi/SNr）中的神经元会依次响应。如果交流频率较小，交流会使得膜电位产生周期放电，放电波峰产生的时间、速度、高度和间隔均与外界刺激的强度有直接关系。当交流频率较大时，产生的作用将很快衰减，细胞重新回到极化状态

从计算结果可以看出，当施加的交流电的频率 $\omega = 1.44$ 时，计算得到直流通路中的各个神经元的电位呈周期性变化，Cortex、iMSN、GPe、STN的周期均为17ms，Cortex、iMSN、GPe、STN的幅值分别为37mV、42mV、48mV、45mV。GPi电位响应曲线为神经元簇，其幅值为42mV，静息间隔为48ms，激活时间为37ms，峰峰间距为18.5ms，簇发放周期为85ms。

当施加的交流电的频率 $\omega = 1.46$ 时，各个神经元依次响应后会快速回到极化状态。Cortex、iMSN、GPe、STN、GPi的幅值分别为37mV、42mV、44mV、42mV、40mV。

## 7 问题3建模与求解

### 7.1 建模过程

在上一问的探索了解到在不同形式的刺激下直接通路和间接通路对于电位的传递情况，为接下来更加面对复杂结构的探索打好坚实基础。在已知BG神经节结构的情况，结合直接/间接通路及神经元突触连接关系，建立健康回路和帕金森(Parkinson's disease, PD)回路模型。健康回路与PD回路之间最显著的差别就在于BG黑质核团(SNc)多巴胺能神经元是否可以正常工作。本文中健康回路中SNc可以正常工作，但是对其与其他核团的交互进行简化，SNc对Striatum/dMSN只有兴奋刺激，对Striatum/iMSN只有抑制作用。但是在PD回路中，SNc不能起到任何调控作用，也正是由于其缺失产生运动机能障碍。下面对两种回路进行建模并比较其电位变化。

在上一问中神经团块之间通过神经元刺激实现的相互作用已得到明确阐述，在此基础之上，不论是健康回路还是PD回路，都需要连接更多的神经团块。团块之间的神经元的刺激对应方式分为两种，此处不再赘述。SNc作为健康回路与PD回路的标志性区别，在计算过程中需要考虑如何实现其模拟。根据文献[9]叙述可知，施加外部电流可以模拟SNc多巴胺能神经元的作用。本文计算中对SNc施加 $10\cos(1.46t)$   $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的电信号，对Cortex施加 $10\cos(1.44t)$   $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的外界刺激。

另外与直接/间接通路建模过程中不同的一点是，复杂回路中存在着同时受到两种刺激作用的神经核，比如Gpi/SNr、STN等等。在建模描述其电位变化时需要特别注意。



图7.1 健康回路与帕金森病态回路的信号传导差别示意图

## 7.2 结果分析

### 7.2.1 正常状态（交流电路刺激 幅值 $10 \mu A$ ，频率 $\omega = 1.44$ ）

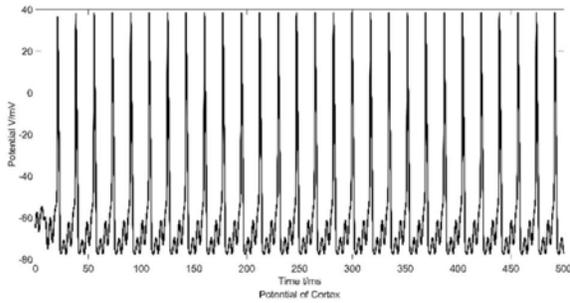


图7.2 Cortex 电位变化曲线

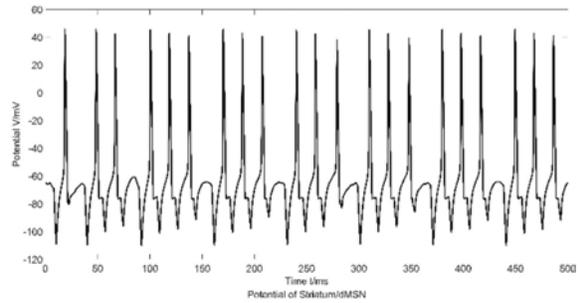


图7.3 dMSN 电位变化曲线

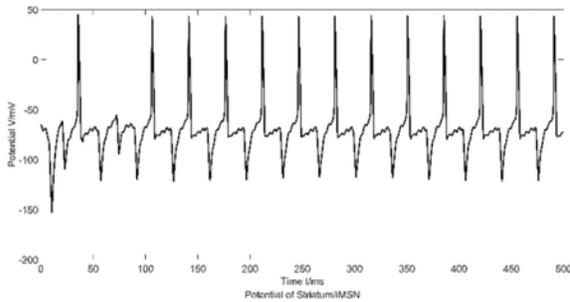


图7.4 iMSN 电位变化曲线

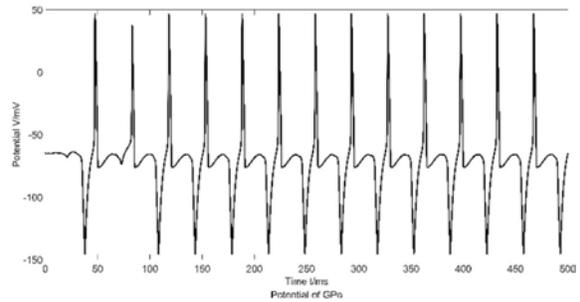


图7.5 GPe 电位变化曲线

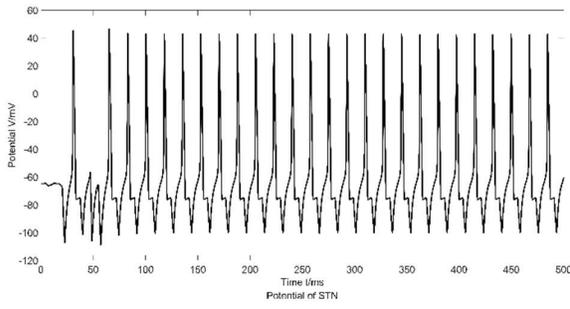


图7.6 STN 电位变化曲线

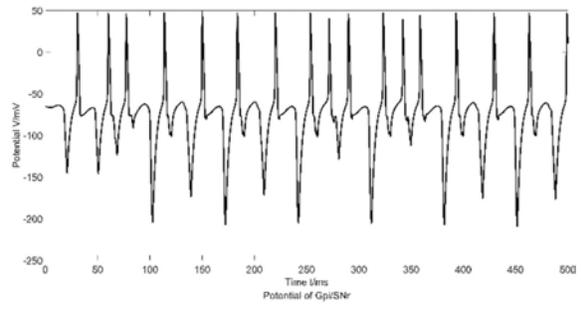


图7.7 GPi-SNr 电位变化曲线

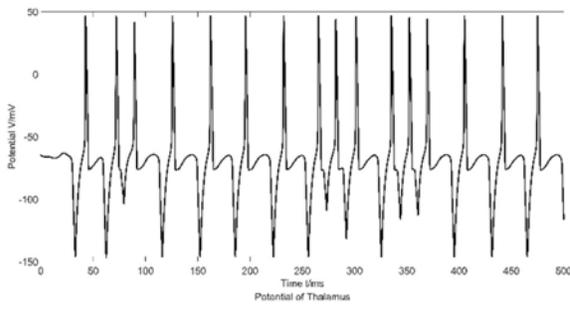


图7.8 Thalamus 电位变化曲线

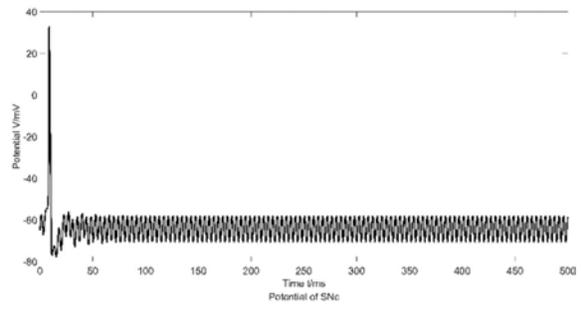


图7.9 SNc 电位变化曲线

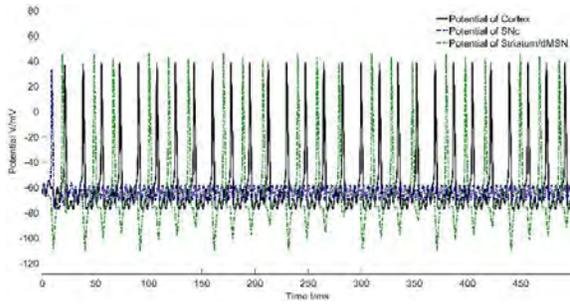


图7.10 Direct 电位变化曲线

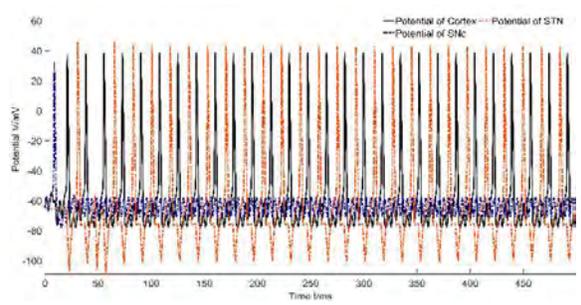


图7.11 Indirect 电位变化曲线

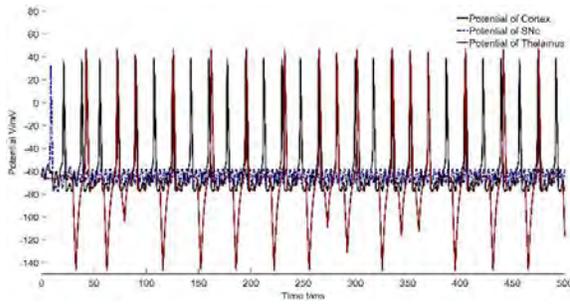


图7.12 CORTEX & THALAMUS 电位变化曲线

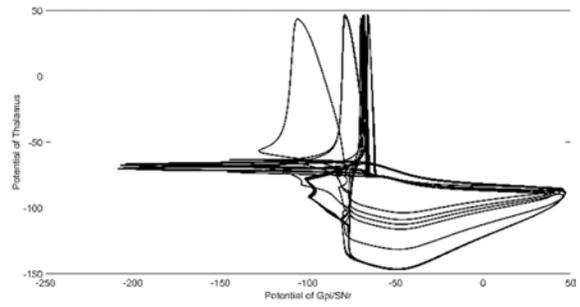


图7.13 Phase (相图)

### 7.2.2 PD 状态 (交流电路刺激 幅值 $10 \mu A$ , 频率 $\omega = 1.44$ )

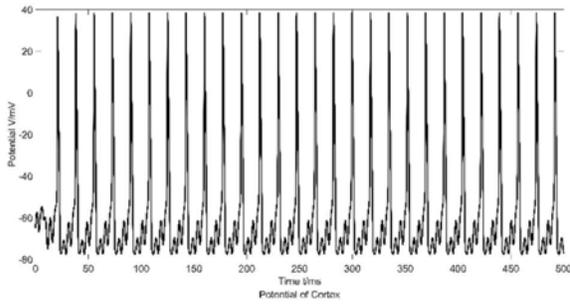


图7.14 Cortex 电位变化曲线

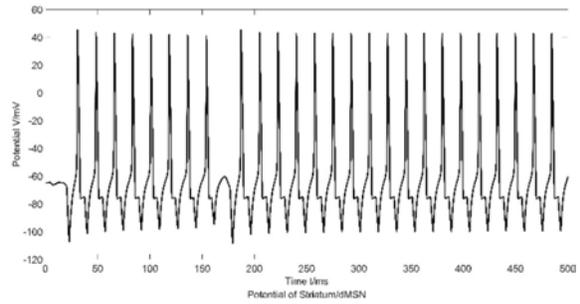


图7.15 dMSN 电位变化曲线

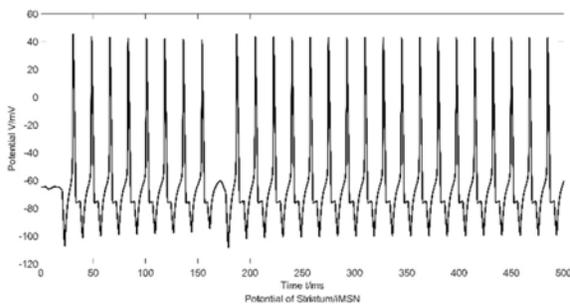


图7.16 iMSN 电位变化曲线

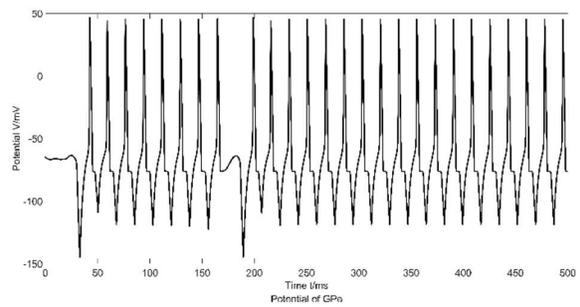


图7.17 GPe 电位变化曲线

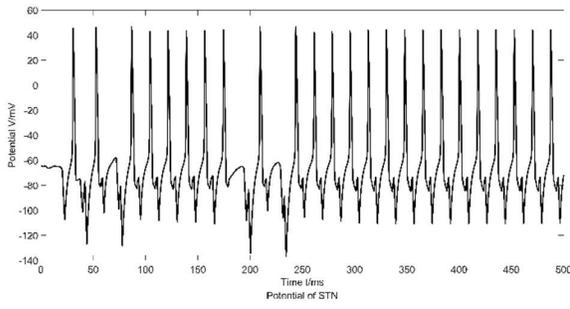


图7.18 STN 电位变化曲线

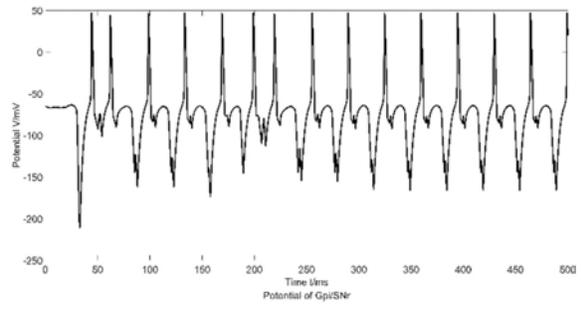


图7.19 GPi-SNr 电位变化曲线

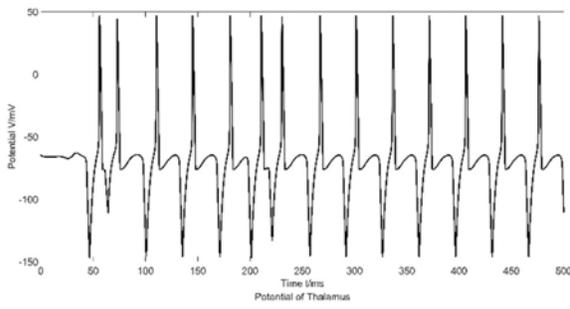


图7.20 Thalamus 电位变化曲线

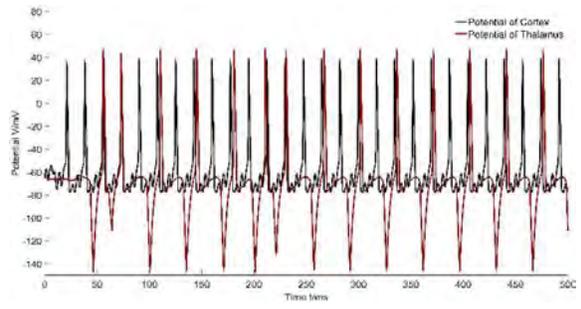


图7.21 CORTEX & THALAMUS 电位变化曲线

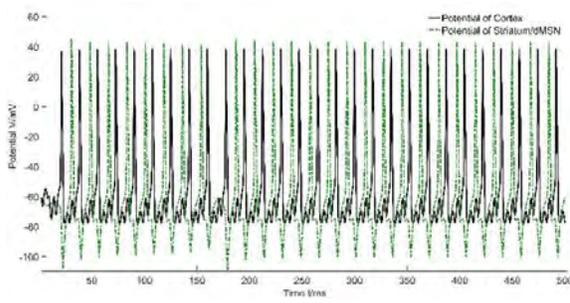


图7.22 Direct 电位变化曲线

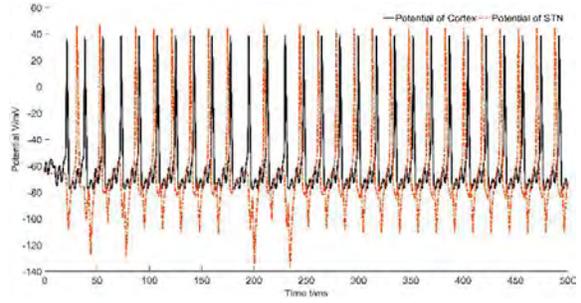


图7.23 Indirect 电位变化曲线

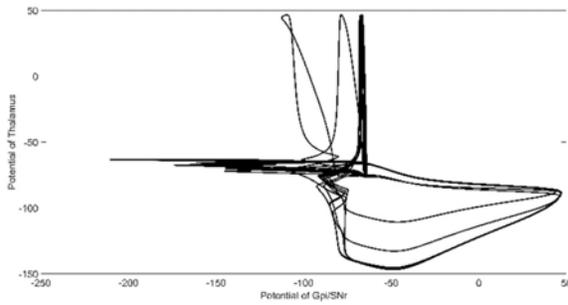


图7.24 Phase (相图左)

总结上述结果，可以得到如下特征：

表7.1 交流电路刺激（幅值 $10 \mu A$ ，频率 $\omega = 1.44$ ）下正常状态回路电位变化

神经元名称	Cortex	SNc	MSN	iMSN	GPe	STN	GPi-SNr	Thalamus	平均值
周期(ms)	17	/	71	35	35	17	35	35	29
振幅(mV)	37	/	46	46	42	42	42	46	42.5

SNc 只有一次响应，振幅为 32mV，之后在极化点附近小幅度震荡。

MSN 电位响应曲线为神经元簇，其幅值为 46mV，静息间隔为 33ms，激活时间为 38ms，峰峰间距为 19mm，簇发放周期为 71ms。

表7.2 交流电路刺激(幅值  $10 \mu A$ ，频率 $\omega = 1.44$ )下 PD 状态回路电位变化

神经元名称	Cortex	dMSN	iMSN	GPe	STN	GPi-SNr	Thalamus	平均值
周期(ms)	17	17	34	17	17	34	34	24.3
振幅(mV)	37	42	46	42	42	42	46	42.4

## 8 问题 4 建模与求解

### 8.1 建模过程

通过上一问对两个回路电位变化分析比较可以发现，健康回路和 PD 回路最后返回的电位信息相差较大，说明 SNc 对于 BG 起到至关重要的调节作用。对于失去 SNc 调节功能的 PD 患者，通过刺激靶点以模拟 SNc 与神经核之间的刺激效果的治疗方法在目前越来越受欢迎。相比于传统治疗手段，DBS 不会产生过大的副作用，同时治疗手段可逆，患者能够更加安心。DBS 治疗帕金森症的靶点主要在 STN 和 GPi/SNr 等位置。本问对这两个较为重要的靶点分别给予刺激，观察其电位变化情况，比较刺激这两个靶点的治疗效果。同时改变刺激靶点电流的参数，探索治疗效果与参数之间的关系。

使用与上一问相同的 PD 回路模型，分别在两个靶点上施加刺激以实现模拟治疗的效果。对于 DBS 治疗方法，常用刺激参数为 3V，脉宽 60~90  $\mu s$ ，频率 150~180Hz [10]。根据数据，设计三组载荷形式，分别为 60  $\mu s$ +150Hz，75  $\mu s$ +165Hz，90  $\mu s$ +180Hz，比较

参数对于治疗效果的影响，另外，分别对 STN 和 GPi/SNr 施加  $75 \mu s+165\text{Hz}$  比较不同靶点对于治疗效果的影响。对于 Cortex 受到的外接刺激保持  $10\cos(1.44t) \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。

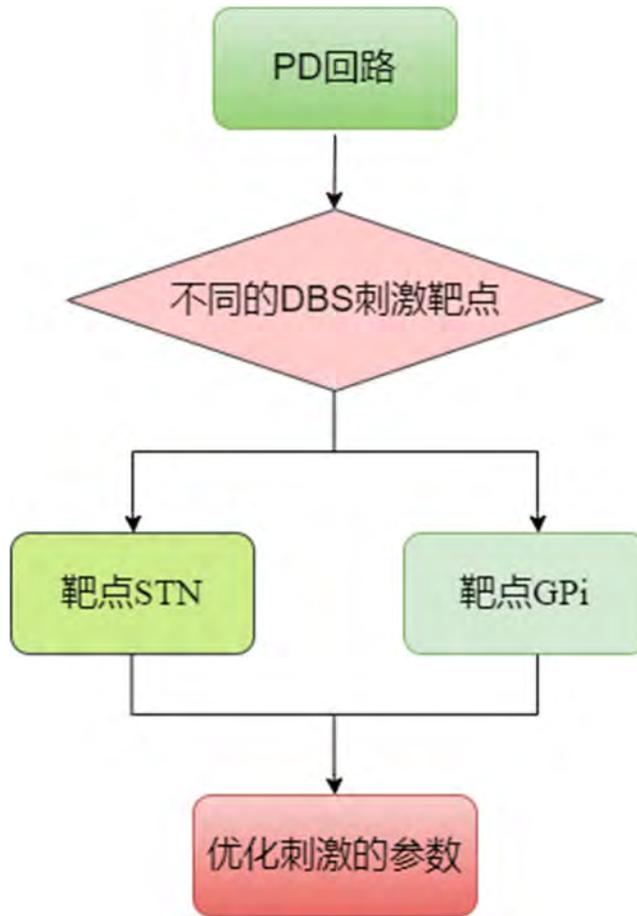


图8.1 刺激优化的靶点选择

## 8.2 结果分析

### 8.2.1 电流刺激点位 GPi ( $75 \mu s+165\text{Hz}$ )

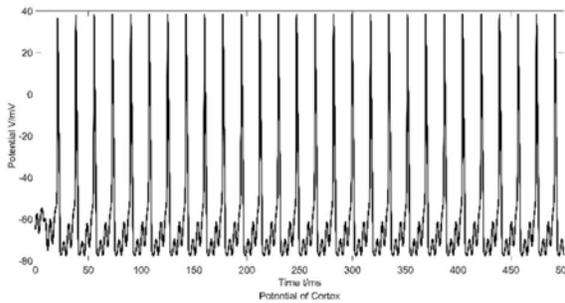


图8.2 Cortex 电位变化曲线

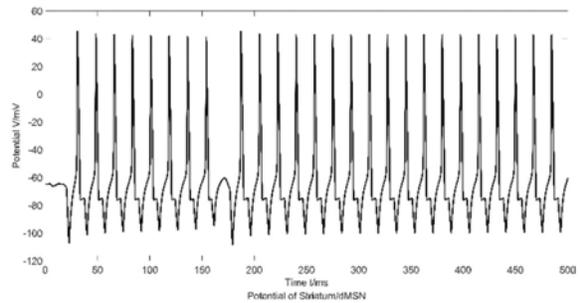


图8.3 dMSN 电位变化曲线

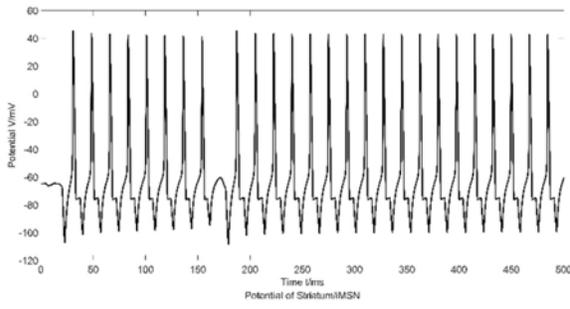


图8.4 iMSN 电位变化曲线

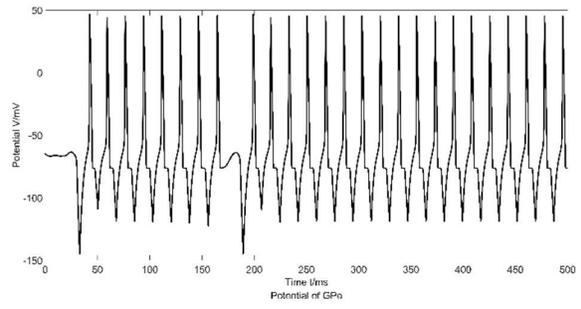


图8.5 GPe 电位变化曲线

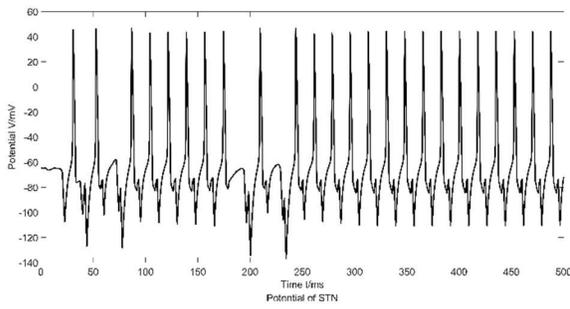


图8.6 STN 电位变化曲线

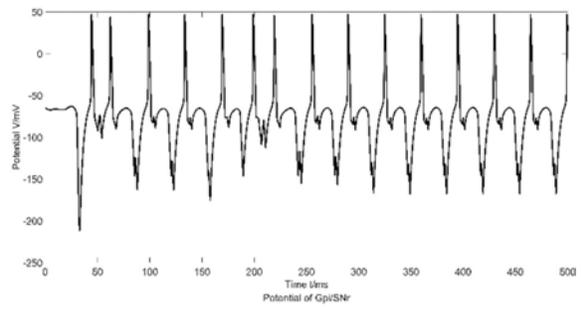


图8.7 GPi-SNr 电位变化曲线

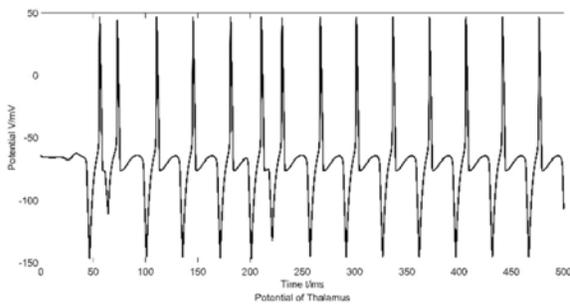


图8.8 Thalamus 电位变化曲线

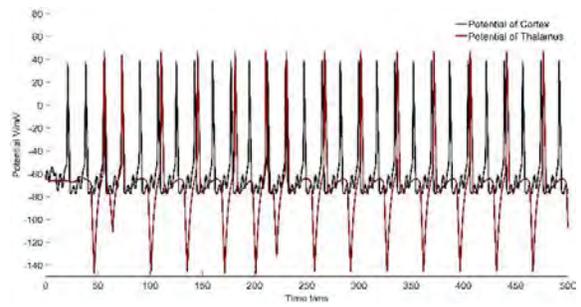


图8.9 Cortex & Thalamus 电位变化对比曲线

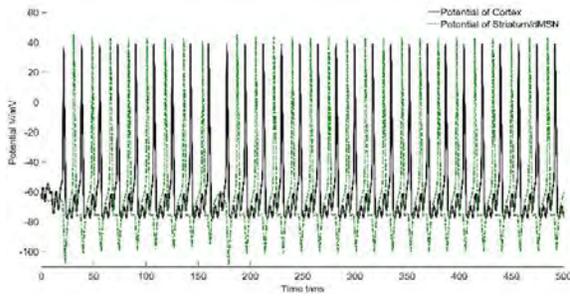


图8.10 Direct 电位变化曲线

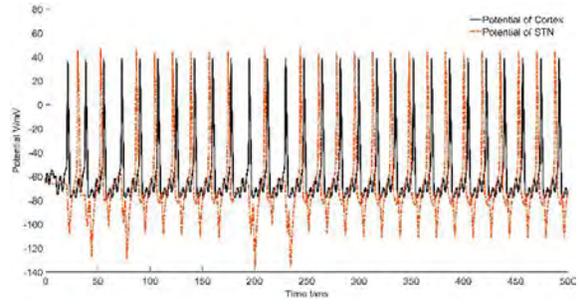


图8.11 Indirect 电位变化曲线

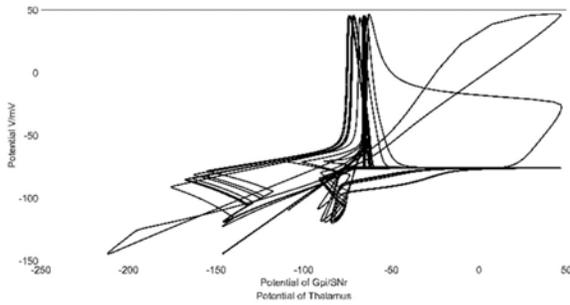


图8.12 Phase 电位变化曲线（左）

### 8.2.2 电流刺激点位 STN (S1) ( $60 \mu s + 150Hz$ )

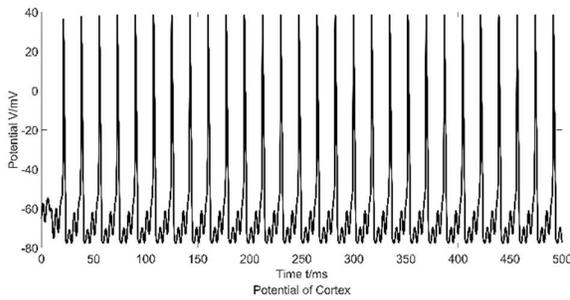


图8.13 Cortex 电位变化曲线

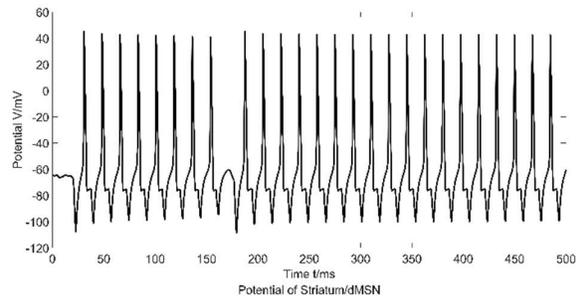


图8.14 dMSN 电位变化曲线

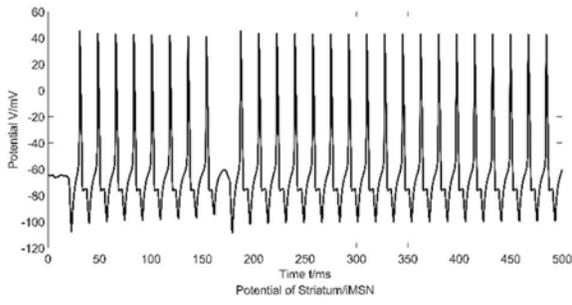


图8.15 iMSN 电位变化曲线

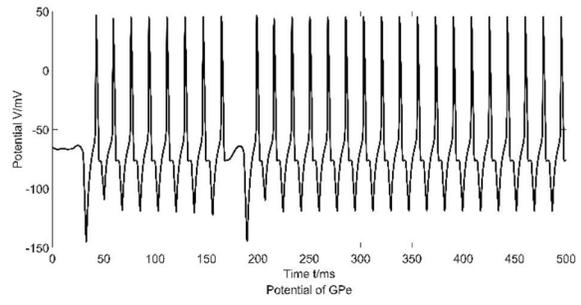


图8.16 GPe 电位变化曲线

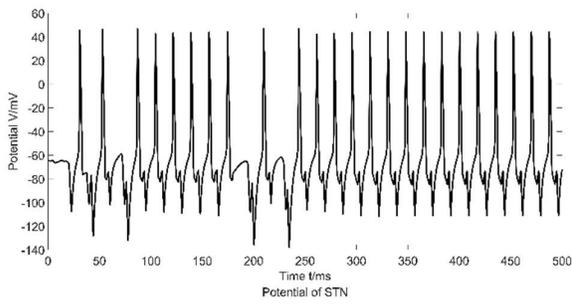


图8.17 STN 电位变化曲线

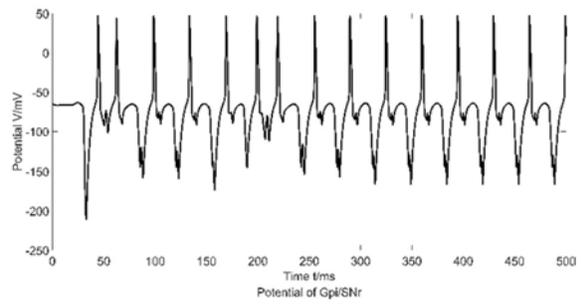


图8.18 GPi-SNr 电位变化曲线

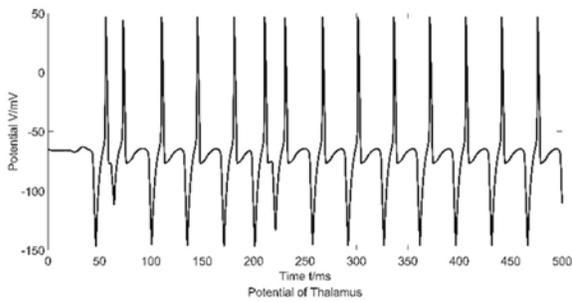


图8.19 Thalamus 电位变化曲线

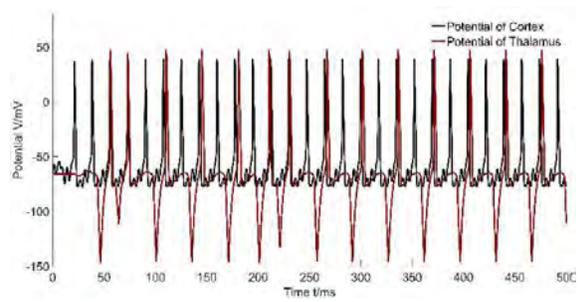


图8.20 Cortex & Thalamus 电位变化对比曲线

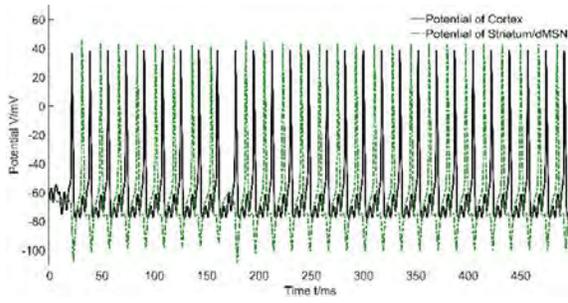


图8.21 Direct 电位变化曲线

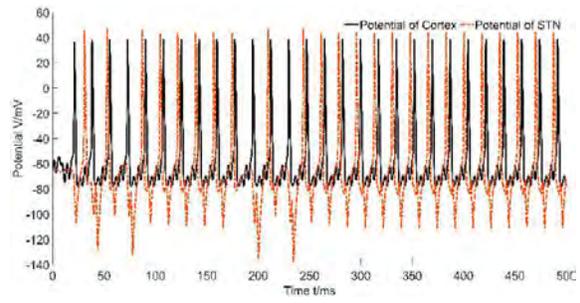


图8.22 Indirect 电位变化曲线

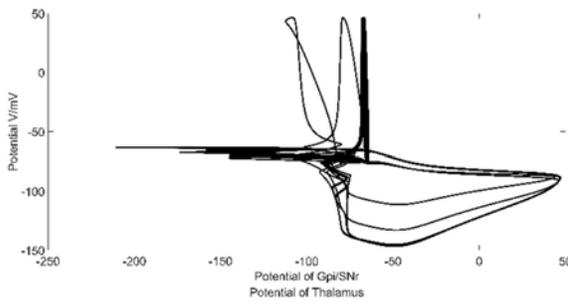


图8.23 Phase 电位变化曲线

### 8.2.3 电流刺激点位 STN (S2) ( $75 \mu s + 165\text{Hz}$ )

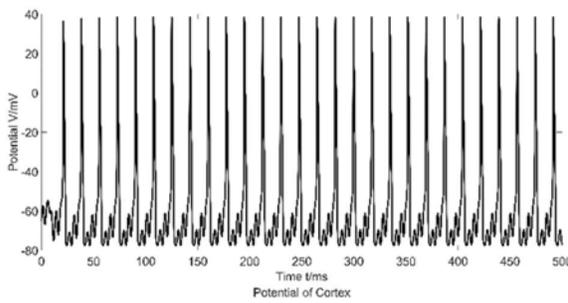


图8.24 Cortex 电位变化曲线

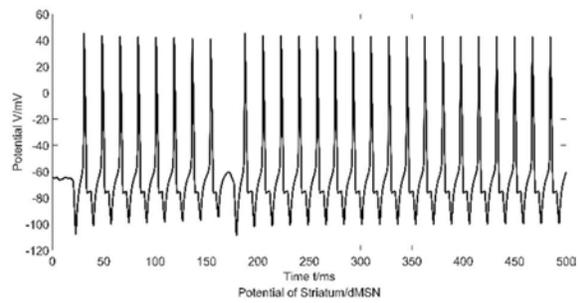


图8.25 dMSN 电位变化曲线

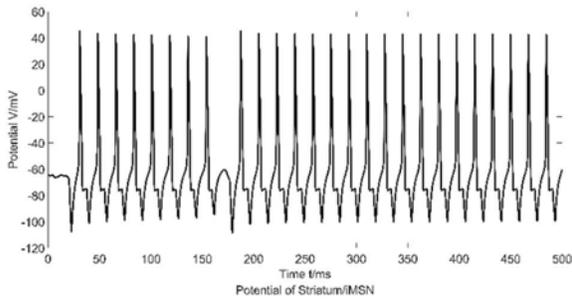


图8.26 iMSN 电位变化曲线

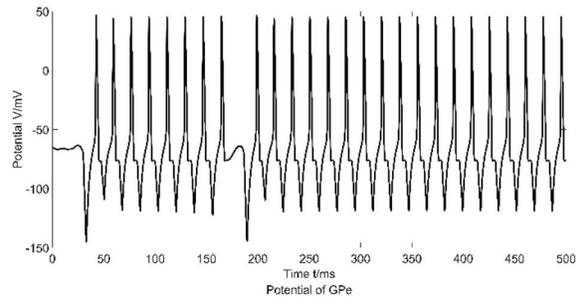


图8.27 GPe 电位变化曲线

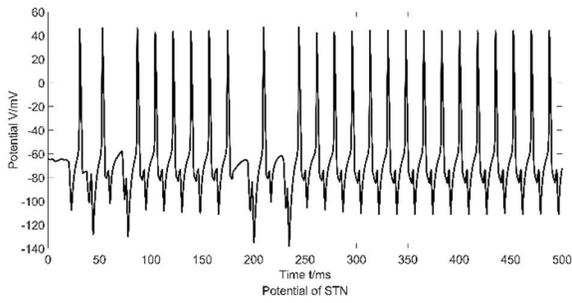


图8.28 STN 电位变化曲线

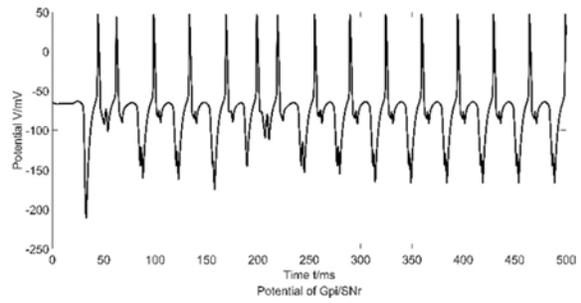


图8.29 GPi-SNr 电位变化曲线

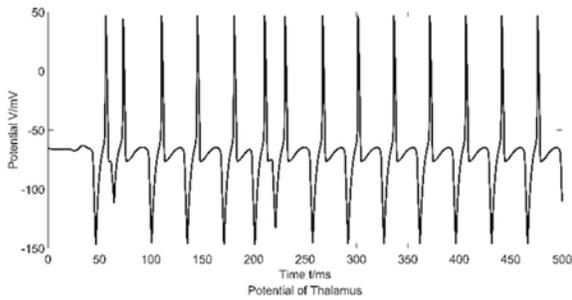


图8.30 Thalamus 电位变化曲线

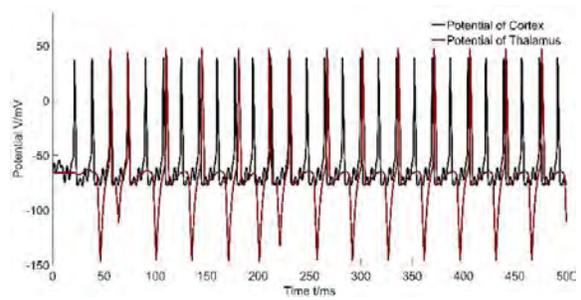


图8.31 Cortex & Thalamus 电位变化对比曲线

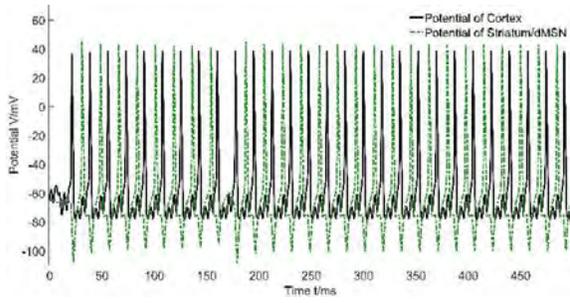


图8.32 Direct 电位变化曲线

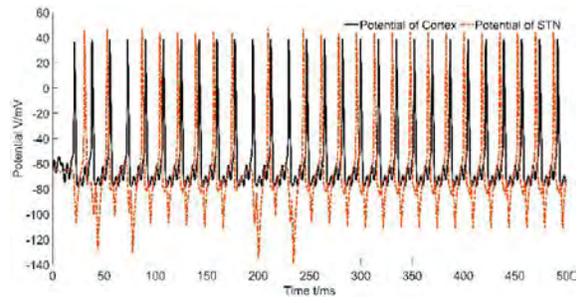


图8.33 Indirect 电位变化曲线

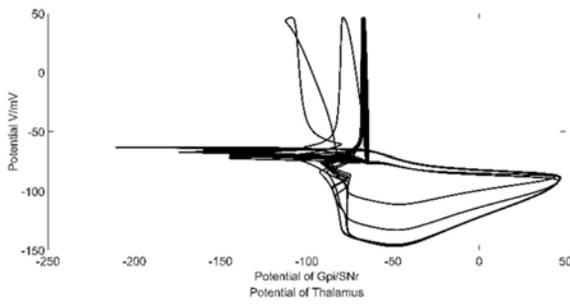


图8.34 Phase 电位变化曲线（左）

### 8.2.4 电流刺激点位 STN (S3) ( $90 \mu s + 180Hz$ )

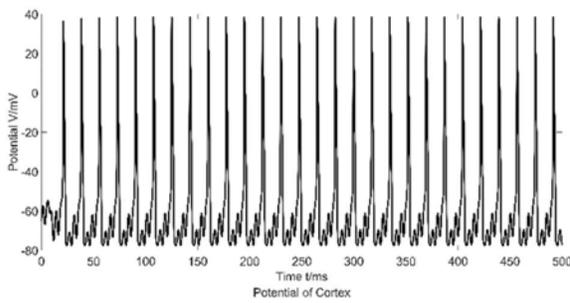


图8.35 Cortex 电位变化曲线

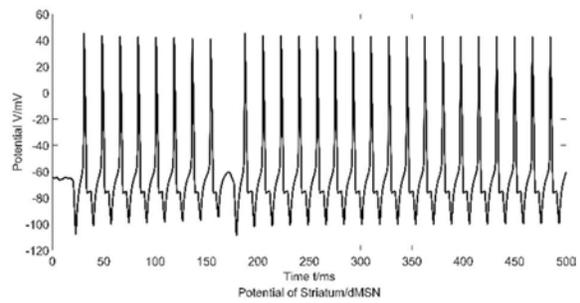


图8.36 dMSN 电位变化曲线

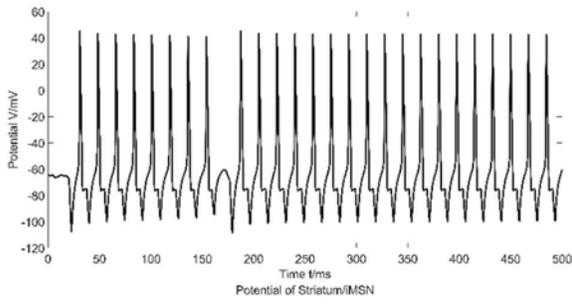


图8.37 iMSN 电位变化曲线

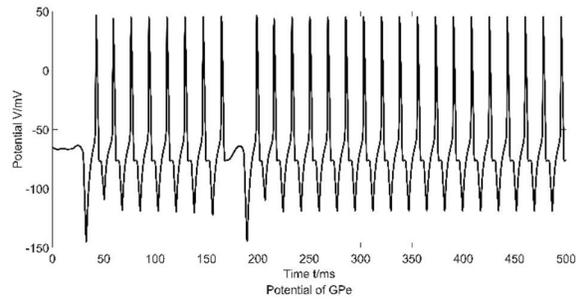


图8.38 GPe 电位变化曲线

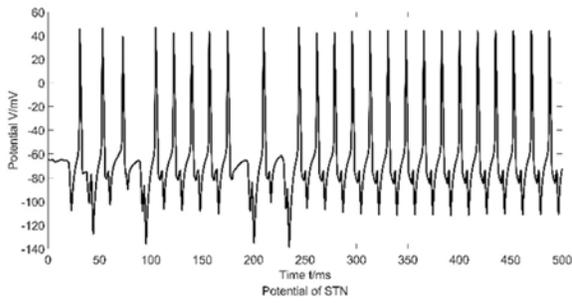


图8.39 STN 电位变化曲线

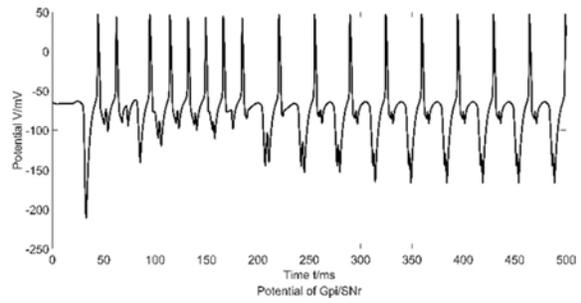


图8.40 GPi-SNr 电位变化曲线

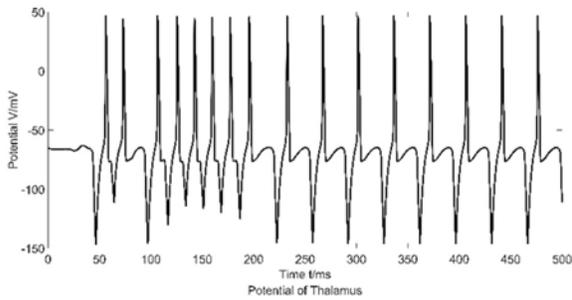


图8.41 Thalamus 电位变化曲线

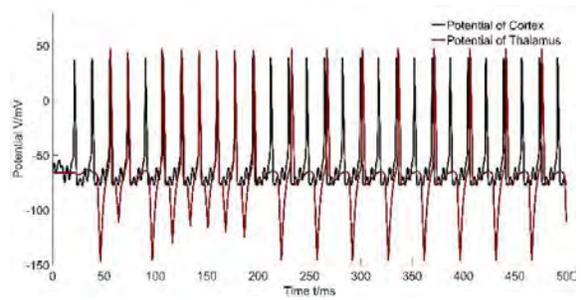


图8.42 Cortex & Thalamus 电位变化对比曲线

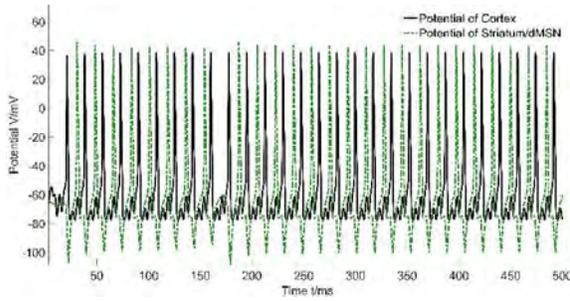


图8.43 Direct 电位变化曲线

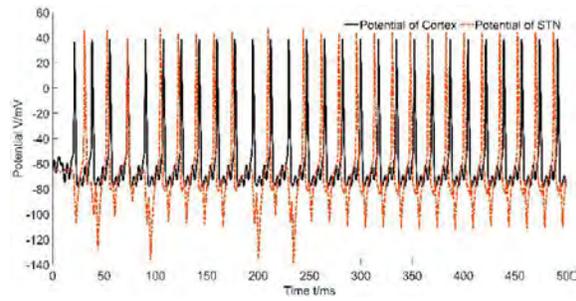


图8.44 Indirect 电位变化曲线

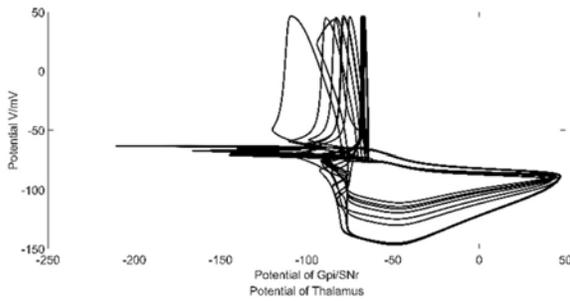


图8.45 Phase 电位变化曲线（左）

总结上述结果，可以得到如下特征：

表8.1 电流刺激电位 GPi (75  $\mu$ s+165Hz)

神经元名称	Cortex	dMSN	iMSN	GPe	STN	GPi-SNr	Thalamus	平均值
周期(ms)	17	17	17	17	17	35	17	19.6
振幅(mV)	37	42	46	42	42	42	46	42.4

Cortex 电位一直都具有周期性，周期为 17ms；dMSN、iMSN、Gpe 神经元电位在  $t > 200$ ms 后，具有明显的周期性；STN、GPi-SNr、Thalamus 神经元电位在  $t > 250$ ms 后，具有明显的周期性。

表8.2 电流刺激点位 STN (S1) (60  $\mu$ s+150Hz)

神经元名称	Cortex	dMSN	iMSN	GPe	STN	GPi-SNr	Thalamus	平均值
周期(ms)	17	17	17	17	17	35	34	19.6
振幅(mV)	37	42	46	42	42	42	46	42.4

Cortex 电位一直都具有周期性，周期为 17ms；dMSN、iMSN 神经元电位在  $t > 200\text{ms}$  后，具有明显的周期性；GPe、STN、GPi-SNr、Thalamus 神经元电位在  $t > 250\text{ms}$  后，具有明显的周期性。

表8.3 电流刺激点位 STN (S2) ( $75 \mu\text{s} + 165\text{Hz}$ )

神经元名称	Cortex	dMSN	iMSN	GPe	STN	GPi-SNr	Thalamus	平均值
周期(ms)	17	17	17	17	17	35	34	19.6
振幅(mV)	37	42	46	42	42	42	46	42.4

Cortex 电位一直都具有周期性，周期为 17ms；其余的神经元电位在  $t > 200\text{ms}$  后，具有明显的周期性。

表8.4 电流刺激点位 STN (S3) ( $90 \mu\text{s} + 180\text{Hz}$ )

神经元名称	Cortex	dMSN	iMSN	GPe	STN	GPi-SNr	Thalamus	平均值
周期(ms)	17	17	17	17	17	35	34	19.6
振幅(mV)	37	42	46	42	42	42	46	42.4

Cortex 电位一直都具有周期性，周期为 17ms；其余的神经元电位在  $t > 200\text{ms}$  后，具有明显的周期性。

## 9 问题 5 建模与求解

### 9.1 建模过程

对于 DBS 治疗帕金森的方法，靶点以及刺激参数的影响已经进行过讨论。那么除了 STN 和 GPi/SNr 这两个神经核，对直接/间接通路中其他神经核进行刺激是否能够同样达到更好的治疗效果？为了说明这个问题，需要回到健康回路中分析 SNc 的调节作用。在健康回路中首先观察直接通路，其中 SNc 对 Striatum/dMSN 有兴奋刺激。如果 SNc 无法实现自身功能，那么 Striatum/dMSN 受到的刺激减小，其对于 GPi/SNr 的抑制作用减弱。随后 GPi/SNr 对 Thalamus 的抑制作用增强，最终结果导致回路电位降低；再看间接通路中 SNc 对 Striatum/iMSN 有抑制刺激。伴随着 SNc 的失效，Striatum/iMSN 对 GPe 的抑制刺激增强，导致 GPe 对 STN 的抑制刺激减弱。在这样的条件下 STN 受到较弱的抑制从而加强对 GPi/SNr 兴奋作用。与直接通路类似，最终也会导致 GPi/SNr 加强对于 Thalamus 的抑制，回路电位降低的结果。综上所述，基于 BG 结构以及 SNc 的刺激形式，无论是直接通路和间接通路伴随着 SNc 无法发挥正常作用都会对 Thalamus 产生负面影响，降低回路刺激强度。从神经核之间的兴奋/抑制关系来看，在 STN 和 GPi/SNr 两个位置施加外部刺激最为合适，可以起到 SNc 类似的调节效果，在直接通路和间接通路中其他位置施加刺激只能起到反作用。所以在上述两种通路中没有更优靶点。下面以刺激 GPe 为例说明并不会产生治疗效果。首先是理论分析，如果外界电流刺激 GPe 加强其受到的抑制作用，那么 GPe 对于 STN 的抑制刺激将会更弱，STN 对于 GPi/SNr 的兴奋刺激更强，无法起到治疗作用。接下来使用 PD 回路模型对 GPe 受到外界刺激的治疗方法进行模拟，分析其治疗效果。

模型的载荷条件和上一问相同，Cortex 受到的外接刺激为  $10\cos(1.44t) \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ，对 GPe 施加载荷 ( $75 \mu\text{s} + 165\text{Hz}$ )。

## 9.2 结果分析

### 9.2.1 电流刺激点位 GPe ( $75 \mu\text{s} + 165\text{Hz}$ )

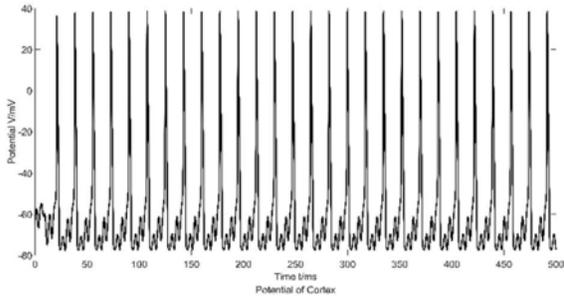


图9.1 Cortex 电位变化曲线

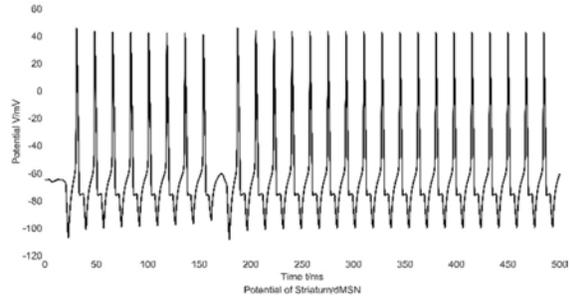


图9.2 dMSN 电位变化曲线

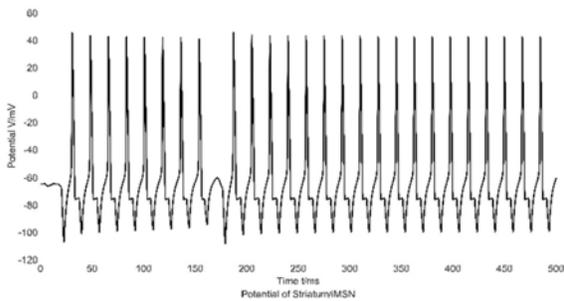


图9.3 iMSN 电位变化曲线

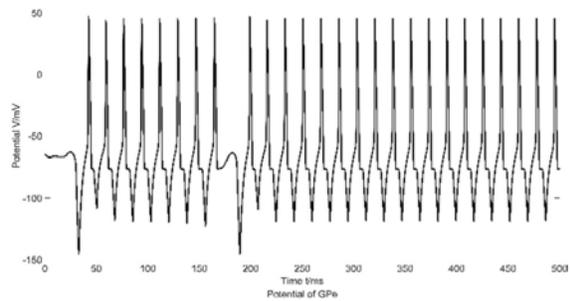


图9.4 GPe 电位变化曲线

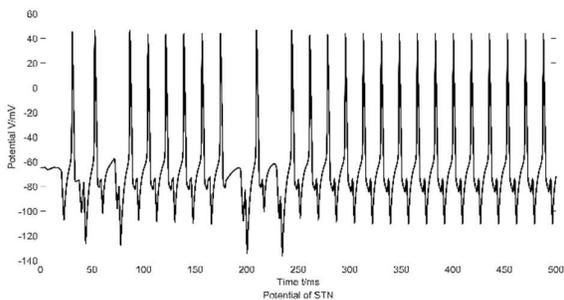


图9.5 STN 电位变化曲线

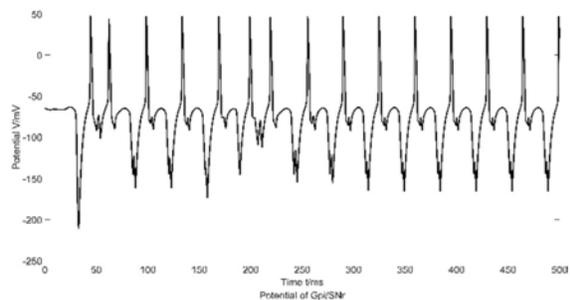


图9.6 GPi-SNr 电位变化曲线

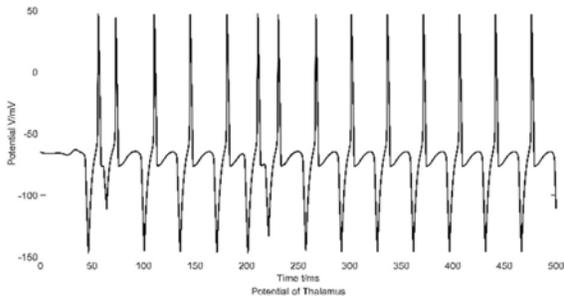


图9.7 Thalamus 电位变化曲线

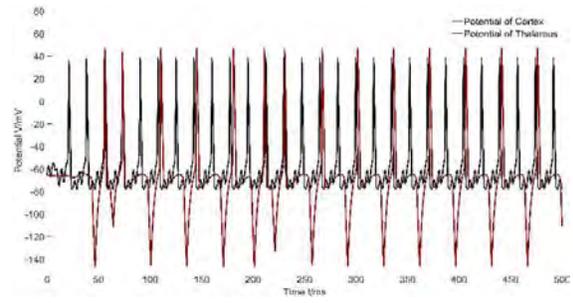


图9.8 Cortex & Thalamus 电位变化对比曲线

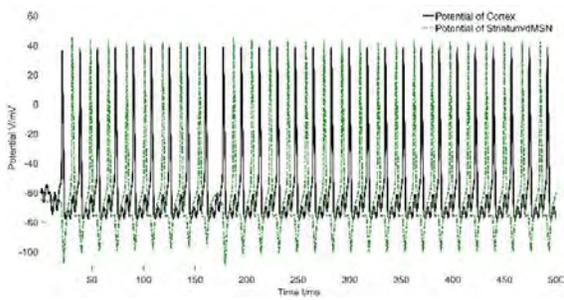


图9.9 Direct 电位变化曲线

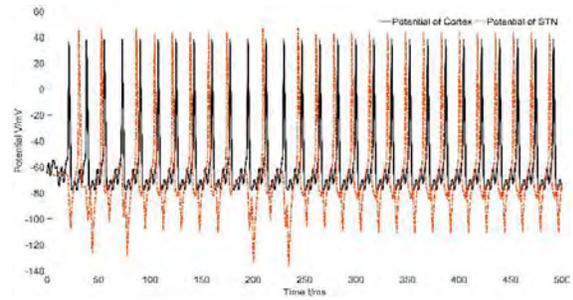


图9.10 Indirect 电位变化曲线

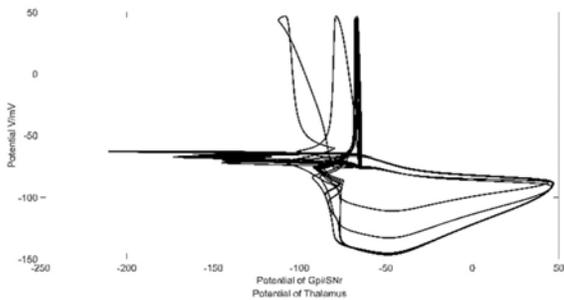


图9.11 Phase 电位变化曲线（左）

表9.1 电流刺激电位 GPe

神经元名称	Cortex	dMSN	iMSN	GPe	STN	GPi-SNr	Thalamus	平均值
周期(ms)	17	17	17	17	17	35	17	19.6
振幅(mV)	37	42	46	42	42	42	46	42.4

Cortex 电位一直都具有周期性，周期为 17ms；dMSN、iMSN、Gpe 神经元电位在  $t > 200ms$  后，具有明显的周期性；STN、GPi-SNr、Thalamus 神经元电位在  $t > 250ms$  后，具有明显的周期性。

## 10 模型评价

本文以 H-H 模型为基础，研究 BG 结构健康和 PD 状态电位状态以及不同因素对 DBS 治疗 PD 效果的影响。从单神经元电位计算出发，构建神经团块，再组成神经通路，由直接/间接神经通路加上神经团块组成神经回路，随后展开对于健康回路和 PD 回路的研究。根据 SNc 的刺激特点，确定合适的靶点并施加外部刺激模拟 SNc 的调节作用以达到治疗效果，对于靶点以及外部刺激的参数与治疗效果的相关性进行研究。

在研究探索过程中存在一定不足：

1. 单神经元，神经通路的计算结果较为清晰，健康回路、PD 回路的电位发放特征较为混乱。主要原因在于随着神经元（核）数量的增加，神经核之间的相互刺激作用愈发复杂，再加上神经元电位对于外界刺激的类型及参数十分敏感，各种因素综合起来导致回路模型中各神经核电位难以控制。对于复杂神经结构，需要充分考虑外界刺激的各种参数以探索其与神经电位发放之间的关系。

2. PD 治疗效果的评价标准未能明确。PD 的病理机制目前仍未十分明确，所以对于其治疗效果的定量评估标准也没有形成统一。本文以各神经核的电位发放，其实是 Thalamus 的电位发放为参考标准，对健康状态、PD 状态以及 DBS 治疗状态的电位发放状态进行比较以分析治疗效果的优劣。同时利用相图作为工具比较各个状态之间的差别。但是以上方法并不能清晰直观定量地评估治疗效果，可以考虑引入其他数学工具，如傅里叶变换等，对数据进行更加深入的分析。

## 11 参考文献

- [1] 刘浩,张念平,赵燕,张强,张堃慧.帕金森病发病机制的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(11):1230-1232.
- [2] 崔亚欢,陈乃耀.帕金森病的发病机制研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(01):106-110.
- [3] 李光英,庄乾兴,李斌,王建军,朱景宁.丘脑底核:从环路、功能到深部脑刺激治疗帕金森病的靶点.生理学报,2017,69(5):611-622.
- [4] Matthew M McGregor, Alexandra B Nelson. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. Neuron, 2019, 101: 1042-1056.
- [5] Alex Pavlides, S John Hogan, Rafal Bogacz. Computational Models Describing Possible Mechanisms for Generation of Excessive Beta Oscillations in Parkinson's Disease. PLoS Computational Biology, 2015, 11: 1-29.
- [6] [http://www.scholarpedia.org/article/Models\\_of\\_deep\\_brain\\_stimulation](http://www.scholarpedia.org/article/Models_of_deep_brain_stimulation).
- [7] [http://www.scholarpedia.org/article/Basal\\_ganglia](http://www.scholarpedia.org/article/Basal_ganglia).
- [8] Rubin J E, Terman D. High Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Eliminates Pathological Thalamic Rhythmicity in a Computational Model. Journal of Computational Neuroscience, 2004, 16: 211-235.
- [9] 岳园. 神经元信息传递及其能量效率的研究[D]. 兰州大学.
- [10] Vitek J L . Deep brain stimulation for Parkinson's disease[J]. Lancet Neurology, 2002, 78(3-4):119-131.

## 12 附录

### 12.1 问题 1 求解与绘图代码 (Matlab)

```
1. clc
2. clear
3. % ode15s
4.
5. % ----- Parameters -----
6. % units
7. C=1;
8. gNa=120;
9. gK=36;
10. gL=0.3;
11. VNa=50;
12. VK=-77;
13. VL=-54.5;
14.
15. % ----- Input -----
16. Terminal=200;
17. Region=[0 Terminal];
18. Origin=[-65;0.05;0.6;0.3];
19.
20. I_external=[5.8;6.2;6.24;6.26;6.27;6.3];
21. It=linspace(0,Terminal,10000);
22. I_external2=10*cos(1.55*It);
23. w=[1.44;1.448;1.45;1.46;1.468;1.48];
24. I_synapse=0;
25.
26. % ----- Parameters -----
27.
28.
29.
30. % ----- Programme -----
31.
32.
33. % ----- Solve -----
34.
35. % DC
36. opts=odeset('RelTol',1e-5,'AbsTol',1e-7);
37.
38. [rows,~]=size(I_external);
39. Time=struct('T1',{},'T2',{},'T3',{},'T4',{},'T5',{},'T6',{});
40. Potential=struct('P1',{},'P2',{},'P3',{},'P4',{},'P5',{},'P6',{});
41. for i=1:6
42.     [T,y]=ode15s(@(T,y) NeuronDC(T,y,C,gNa,gK,gL,VNa,VK,VL,I_external
        al(i),I_synapse),Region,Origin,opts);
43.     Time.Ti=T;
44.     eval(['Time(1).T',num2str(i),'=T']);
45.     Potential.Pi=y;
46.     eval(['Potential(1).P',num2str(i),'=y']);
```

```

47.
48.   % Plot
49.
50.%   single plot
51.   figure (i)
52.
53.   set(gcf,'Units','normalized','Position',[0 0 1 1]);
54.   % plot(Time.Ti,Potential(:,1).Pi,'k','LineWidth',3.5);
55.   eval(['plot(Time(1).T,num2str(i),'Potential(1).P',num2str(i),
        '(:,1),'k','LineWidth',3.5)']);
56.   set(gca,'FontSize',20);
57.   set(gca, 'LooseInset', [0,0,0,0]);
58.   xlim auto
59.   ylim auto
60.   title=strcat('I_{dc}=',num2str(I_external(i)), ' \mu A/cm^{2}');
61.   xlabel({'Time t/ms',title},'FontSize',25)
62.   ylabel('Potential V/mV','FontSize',25)
63.
64.   Picture=strcat('DC',num2str(i));
65.   print(gcf,Picture,'-dpng','-r900');
66.
67.end
68.
69.
70.
71.% AC
72.
73.[rows,~]=size(w);
74.Time=struct('T1',{},'T2',{},'T3',{},'T4',{},'T5',{},'T6',{});
75.Potential=struct('P1',{},'P2',{},'P3',{},'P4',{},'P5',{},'P6',{});
76.for i=1:6
77.
78.   I_external3=10*cos(w(i)*It);
79.   [T,y]=ode15s(@(T,y) NeuronAC(T,y,C,gNa,gK,gL,VNa,VK,VL,It,I_ext
        ernal3,I_synapse),Region,Origin,opts);
80.%   Time.Ti=T;
81.   eval(['Time(1).T',num2str(i),'=T']);
82.%   Potential.Pi=y;
83.   eval(['Potential(1).P',num2str(i),'=y']);
84.
85.   % Plot
86.
87.%   single plot
88.   figure (i)
89.   set(gcf,'Units','normalized','Position',[0 0 1 1]);
90.   % plot(Time.Ti,Potential(:,1).Pi,'k','LineWidth',3.5);
91.   eval(['plot(Time(1).T,num2str(i),'Potential(1).P',num2str(i),
        '(:,1),'k','LineWidth',3.5)']);
92.   set(gca,'FontSize',20);
93.   set(gca, 'LooseInset', [0,0,0,0]);

```

```

94.% axis equal
95.% hold on
96. xlim auto
97. ylim auto
98. title=strcat('I_{ac}=10cos(',num2str(w(i)), 't) \muA/cm^{2}');
99. xlabel({'Time t/ms',title},'FontSize',25)
100. ylabel('Potential V/mV','FontSize',25)
101.
102. Picture=strcat('AC',num2str(i));
103. print(gcf,Picture,'-dpng','-r900');
104.
105. end
106.
107. % ----- Programme -----
108.
109.
110.
111. % ----- Functions -----
112.
113. function S=NeuronDC(T,y,C,gNa,gK,gL,VNa,VK,VL,I_external,I_synap
se)
114.
115. S=[1/C*(-(gNa*y(2).^3.*y(3).*(y(1)-VNa)+gK*y(4).^4.*(y(1)-
VK)+gL*(y(1)-VL))+I_external+I_synapse);...
116. -(0.1*(y(1)+40)./(1-exp(-0.1*(y(1)+40)))+4*exp(-
(y(1)+65)/18)).*y(2)+0.1*(y(1)+40)./(1-exp(-0.1*(y(1)+40))));...
117. -(0.07*exp(-0.05*(y(1)+65))+1./(1+exp(-
0.1*(y(1)+35)))).*y(3)+0.07*exp(-0.05*(y(1)+65));...
118. -(0.01*(y(1)+55)./(1-exp(-0.1*(y(1)+55)))+0.125*exp(-
(y(1)+65)/80)).*y(4)+0.01*(y(1)+55)./(1-exp(-0.1*(y(1)+55)))]];
119.
120. end
121.
122. function S=NeuronAC(T,y,C,gNa,gK,gL,VNa,VK,VL,It,I_external,I_sy
napse)
123.
124. I_external=interp1(It,I_external,T);
125. S=[1/C*(-(gNa*y(2).^3.*y(3).*(y(1)-VNa)+gK*y(4).^4.*(y(1)-
VK)+gL*(y(1)-VL))+I_external+I_synapse);...
126. -(0.1*(y(1)+40)./(1-exp(-0.1*(y(1)+40)))+4*exp(-
(y(1)+65)/18)).*y(2)+0.1*(y(1)+40)./(1-exp(-0.1*(y(1)+40))));...
127. -(0.07*exp(-0.05*(y(1)+65))+1./(1+exp(-
0.1*(y(1)+35)))).*y(3)+0.07*exp(-0.05*(y(1)+65));...
128. -(0.01*(y(1)+55)./(1-exp(-0.1*(y(1)+55)))+0.125*exp(-
(y(1)+65)/80)).*y(4)+0.01*(y(1)+55)./(1-exp(-0.1*(y(1)+55)))]];
129.
130. end
131.
132. % ----- Functions -----

```

## 12.2 完整求解代码及绘图程序见附件