



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 东南大学

参赛队号 21102860153

1.陈舒琪

队员姓名 2.丁昊

3.杨鹏飞

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 帕金森病的脑深部电刺激治疗建模研究

摘 要：

帕金森氏症是一种中老年常见的神经性退行性疾病，以震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍的运动症状和嗅觉减退、便秘、睡眠行为异常和抑郁等非运动症和临床表现为显著特征。帕金森病的主要病是中脑黑质多巴胺能神经元的变性死亡而引起纹状体多巴胺含量显著减少而致病，导致这一病理的确切病因尚不清楚，而且目前尚无能有效治愈帕金森病的手段，只能进行一定程度的缓解，恢复病人的行动能力。在有望治愈帕金森病的神经干细胞移植手段还处于试验阶段的当下，脑深部电刺激疗法仍是缓解帕金森病状的一种主要手段，而且与药物治疗、手术切除相比，脑深部电刺激疗法因相对无创、安全和可调控性被认为是当今缓解帕金森病的首要选择。它通过植入大脑中的电极，发放弱电脉冲，刺激脑内控制运动的相关神经核团，抑制引起帕金森病症状的异常脑神经信号，从而消除帕金森病的症状，使病人恢复原有活动能力和自理能力。

本文从脑深部电刺激疗法的机理出发，基于神经元的 Hodgkin-Huxley 模型，搭建基底神经节神经回路的理论模型，分析基底神经节内部神经元的电位发放情况，将健康情况和帕金森患病情况下的电位发放情况对比，并对基底神经节靶点进行刺激，模拟模拟脑深部电刺激疗法，并寻找合适的刺激参数与靶点。

(1) 针对第一问，问题一的主要要求是搭建单个的神经元 Hodgkin-Huxley 模型为之后的题目作基础，并分析单个神经元的电位发放情况。根据 Hodgkin-Huxley 的模型描述，在 matlab/simulink 上搭建了它的数学模型，分析了单个神经元在不同的交流、直流刺激下产生的峰发放或簇发放，并总结了它们的频率、振幅、峰峰间距、占空比等特征指标。

(2) 针对第二问，主要根据问题一中的 Hodgkin-Huxley 模型进行扩充，结合神经元间的突触连接理论，建立了基底神经节神经回路的理论模型，神经核团外根据要求进行兴奋或抑制，核团内部存在数个神经元并随机进行内部兴奋或抑制连接。

(3) 针对第三问，在第二问建立的模型基础上先分析了健康状况下各神经核团的电位发放情况，在去除黑质模拟帕金森病的状况中，选择如中继可靠性指标等指标来分析。

(4) 针对第四问，分别对 STN 和 GPi 刺激靶点添加直流或者交流刺激，在交流刺激中采用了如正弦、方波和三角波等不同波形。在优化刺激参数时，首先用参数扫描的方法分别对频率和振幅进行扫描确定较优范围，根据实际治疗中需要考虑的电池使用情况等因素构建损失函数，结合贪心算法以及变步长搜索法，在较优的小范围中对频率和振幅进一步优化得到了很好的脑深部电刺激疗法刺激参数，确定 STN 为最佳刺激靶点。

(5) 针对第五问，同第四问方法对直接通路和间接通路中的其他靶点进行刺激和优化，同 GPi 靶点和 STN 靶点效果作对比，认为 STn 仍为最优刺激靶点。

关键词：帕金森病；脑深部电刺激疗法；Hodgkin-Huxley 模型；参数扫描；贪心算法；变步长搜索法。

目录

一 问题背景与重述.....	3
1.1 问题背景	3
1.2 问题重述	3
二 基本假设和符号说明	4
2.1 基本假设	4
2.2 符号说明	4
三 问题一：神经元电位发放情况	5
3.1 问题分析	5
3.2 数值求解	6
3.3 模型搭建	6
3.4 数值模拟刺激	7
3.4.1 直流刺激下神经元电位发放情况.....	7
3.4.2 交流刺激下神经元电位发放情况.....	9
四 问题二：基底神经回路理论模型构建	12
4.1 问题分析	12
4.2 问题求解	12
4.2.2 建立基底神经回路连接模型.....	13
4.2.3 计算基底神经节内部神经元电位发放情况.....	14
五 问题三：不同患病情况下的电位发放指标	17
5.1 问题分析	17
5.2 问题求解	17
5.2.1 构建病态评价体系模型	17
5.2.2 正常状态下基底神经节回路电位发放特征指标.....	17
5.2.3 帕金森病态下基底神经节回路电位发放特征指标.....	19
六 问题四：电刺激治疗的模型优化	24
6.1 问题分析	24
6.2 问题求解	24
6.2.1 优化模型构建	25
6.2.2 选择 STN 靶点	26
6.2.3 选择 GPi 靶点	29
七 问题五：最优电刺激靶点的选择	37
7.1 问题分析	37
7.2 问题求解	37
7.2.1 选择 STr 靶点	37
7.2.2 选择 GPe 靶点	41
参考文献	44
附录	45

一 问题背景与重述

1.1 问题背景

帕金森病（Parkinson disease, PD）是一种常见的神经退行性疾病，目前我国已有超 800 万帕金森病患者。其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。帕金森病突出的病理改变是中脑黑质多巴胺（dopamine, DA）能神经元的变性死亡、纹状体 DA 含量显著性减少以及黑质残存神经元胞质内出现嗜酸性包涵体，即路易小体（Lewy body）。出现临床症状时黑质多巴胺能神经元死亡至少在 50% 以上，纹状体 DA 含量减少在 80% 以上。除多巴胺能系统外，帕金森病患者的非多巴胺能系统也有明显的受损。如 Meynert 基底核的胆碱能神经元，蓝斑的去甲肾上腺素能神经元，脑中缝核的 5-羟色胺能神经元，以及大脑皮质、脑干、脊髓、以及外周自主神经系统的神经元。纹状体多巴胺含量显著下降与帕金森病运动症状的出现密切相关。中脑-边缘系统和 中脑-皮质系统多巴胺浓度的显著降低与帕金森病患者出现智能减退、情感障碍等密切相关。

有一种神经干细胞移植的疗法从病因层面改善帕金森病，干细胞可以通过旁分泌、免疫调节、诱导内源性神经干细胞再生以及改善脑内微环境等机制发挥神经保护作用。但目前这种方法仍处于临床实验阶段。缓解帕金森病症状的治疗方法仍然是当下的主要治疗手段有，而缓解帕金森病症状的方法目前有三种：药物治疗、手术治疗和脑深部刺激（DBS）三种^[1]。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^{[2][3]}。靶点的选择直接影响了该手术的治疗效果和术后恢复条件，因此分析靶点选择和刺激参数优化对于治疗帕金森病有着重要意义。

1.2 问题重述

问题一：根据神经元 Hodgkin-Huxley 模型描述搭建数学模型，给予不同交直流信号刺激分析单个神经元的电位发放情况及其特征指标。

问题二：结合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，每个神经团块包含数个神经元，要确定不同神经元间的连接情况，并计算神经节内部神经元电位发放。

问题三：在基底神经节回路模型中，分析健康状态和帕金森病态状况下基底神经节回路电位发放的特征指标，重点关注健康状况下特征，以便判断刺激效果是不足、合适还是过度。

问题四：在基底神经节回路模型中对靶点 STN 和 GPi 分别进行不同波形的交直流刺激，分析刺激效果，寻找可以评价刺激效果的指标，确定最优刺激靶点，并对刺激参数进行优化。

问题五：对直接通路和间接通路中的其他靶点进行刺激，与 STN 和 GPi 刺激效果进行对比，判断是否存在更优靶点。

二 基本假设和符号说明

2.1 基本假设

(1) 每个神经团块中包含 1-3 个神经元，且团块内神经元的连接和兴奋/抑制情况如下文所述；

(2) 基底神经节回路模型中模型部分参数的修改合理有效；

(3) PD 状况下在加入刺激后只有当丘脑的电位发放情况和正常情况下相同（频率、幅值一致）才认为该刺激正确；

(4) 电位波形图中 RI 指标能对健康和病态患者进行区分；

(5) 附录中给出的神经元模型和化学突触模型可模拟神经元之间的信号传播；

(6) 实际医疗过程中 DBS 电池使用寿命作为一个选择因素，在本文中刺激的振幅一定程度上会影响电池能耗，故作为一个判断标准构建损失函数合理有效。

2.2 符号说明

符号	符号说明
RI	帕金森状态评价指标
I	电流 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$
V	电位/mV
f	频率 Hz
g	电导 mS/cm^2
C	电容 μF

三 问题一：神经元电位发放情况

3.1 问题分析

题目要求根据所给 Hodgkin-Huxley 模型描述搭建单个神经元的数学模型并用数值模拟外界的刺激，分析对应电位发放情况。搭建神经元模型，首先需要理解 Hodgkin-Huxley 模型原理，如图 1 所示，为附录所给出的神经元 Hodgkin-Huxley 模型的等效电路图，它将神经元膜电位等效为由钠离子通道、钾离子通道和漏通道三个离子通道以及膜电容组成的并联电路。其中漏通道是对如氯离子等无机盐离子有控制作用的通道。每个离子通道包含各自通道的反转电势以及电导。其中钠离子通道电导和钾离子通道电导包含门控变量，会随着膜电位的变化而变化。漏通道电导则是固定值，与膜电位的值无关。离子通道电导以及门控变量，可以理解为附着在离子通道上的门控蛋白，门控蛋白控制着离子通道的开闭状态。因此，离子通道电流取决于各离子通道的电导以及反转电势，各离子通道电流汇聚构成了总电流。【文献 1】

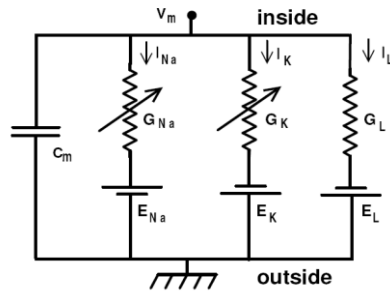


图 3-1 Hodgkin-Huxley 神经元轴突的等效电路

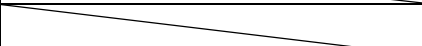
Hodgkin-Huxley 神经元模型是由 4 个一阶微分方程和 6 个代数方程组成的非线性方程组，如式 3.1 所示：

$$\begin{aligned}
 C \frac{dV}{dt} &= -g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_{\text{external}} + I_{\text{synapse}} \\
 \frac{dm}{dt} &= -(a_m + b_m)m + a_m, \\
 \frac{dh}{dt} &= -(a_h + b_h)h + a_h, \\
 \frac{dn}{dt} &= -(a_n + b_n)n + a_n
 \end{aligned}
 \tag{3.1}$$

模型中基础参数取值如下表所示：

表 3.1 Hodgkin-Huxley 模型基础参数取值表

变量	变量名称	变量函数/变量值
C	膜电容	$C = 1 \mu F$
g_{Na}	钠离子电导系数的最大值	$g_{Na} = 120 mS / cm^2$
g_K	钾离子电导系数的最大值	$g_K = 36 mS / cm^2$
g_L	泄漏电流电导系数的最大值	$g_L = 0.3 mS / cm^2$
V_{Na}	钠离子反向电压	$V_{Na} = 50 mV$

V_K	钾离子反向电压	$V_K = -77mV$
V_L	泄漏电流反向电压	$V_L = -54.5mV$
$V(t)$	膜电位	
$m(t)$ 、 $h(t)$ 、 $n(t)$	细胞膜内外离子通道的电导特性	
I_{external}	外界对神经元的刺激影响	
I_{synapse}	神经元之间的化学突触电流	

模型中离子通道的开关函数分别是：

$$a_m = \frac{0.1(V+40)}{1-e^{-0.1(V+40)}}, \quad a_h = 0.07e^{-0.05(V+65)}, \quad a_n = \frac{0.01(V+55)}{1-e^{-0.1(V+55)}}$$

$$b_m = 4e^{-(V+65)/18}, \quad b_h = \frac{1}{1+e^{0.1(V+35)}}, \quad b_n = 0.125e^{-(V+65)/80} \quad (3.2)$$

对于此类非线性微分方程组，可以采用模型仿真和数值模拟仿真方法对 Hodgkin-Huxley 神经元模型进行研究，模型仿真可以较为形象的模拟神经元运行方式，而数值模拟仿真能够展现 Hodgkin-Huxley 神经元模型在某一参数点时膜电位以及门控变量的变化情况，能够具体展示神经元在该参数下动作电位发放的具体情况[1]。

3.2 数值求解

依据上述分析,对于 4 个一阶微分方程,可以通过数值方法进行近似求解。设 $I_{\text{synapse}} = 0$, $I_{\text{external}} = 0$, 设其平衡点为 (V_p, m_p, h_p, n_p) 令方程右端等于 0, 可得:

$$\begin{aligned} -g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_{\text{external}} + I_{\text{synapse}} &= 0 \\ -(a_m + b_m)m + a_m &= 0 \\ -(a_h + b_h)h + a_h &= 0 \\ -(a_n + b_n)n + a_n &= 0 \end{aligned} \quad (3.3)$$

通过数值计算可得，方程有唯一解：

$$(V_p, m_p, h_p, n_p) = (-65.0255, 0.0528, 0.5970, 0.3173)$$

此平衡点的生物学含义是神经元的静息状态，即稳定状态，此稳定状态的电位约为 -65mV，而门控变量 m、h、n 对应着钠离子、钾离子通道在神经元静息状态下的开闭程度。此平衡点将作为下述模型仿真的初始条件。

神经元在外界刺激下可以编码成为不同信息，在不同的外界刺激下，神经元会产生不同种类的动作电位。以 Hodgkin-Huxley 神经元模型为例分析在直流刺激和交流刺激下，神经元模型的动力学性质。

在搭建完模型后，选择不同的数值类型进行刺激，选择的刺激类型分为直流和交流，在直流刺激中，改变刺激幅值，分析电位发放情况，而在交流刺激中要改变刺激的幅值和频率，分析不同参数对电位发放情况和特征指标的影响，在分析特征指标的时候要兼顾峰发放和簇发放两种情况。

3.3 模型搭建

单个神经元的 Hodgkin-Huxley 数学模型框架如图 3-2 所示。

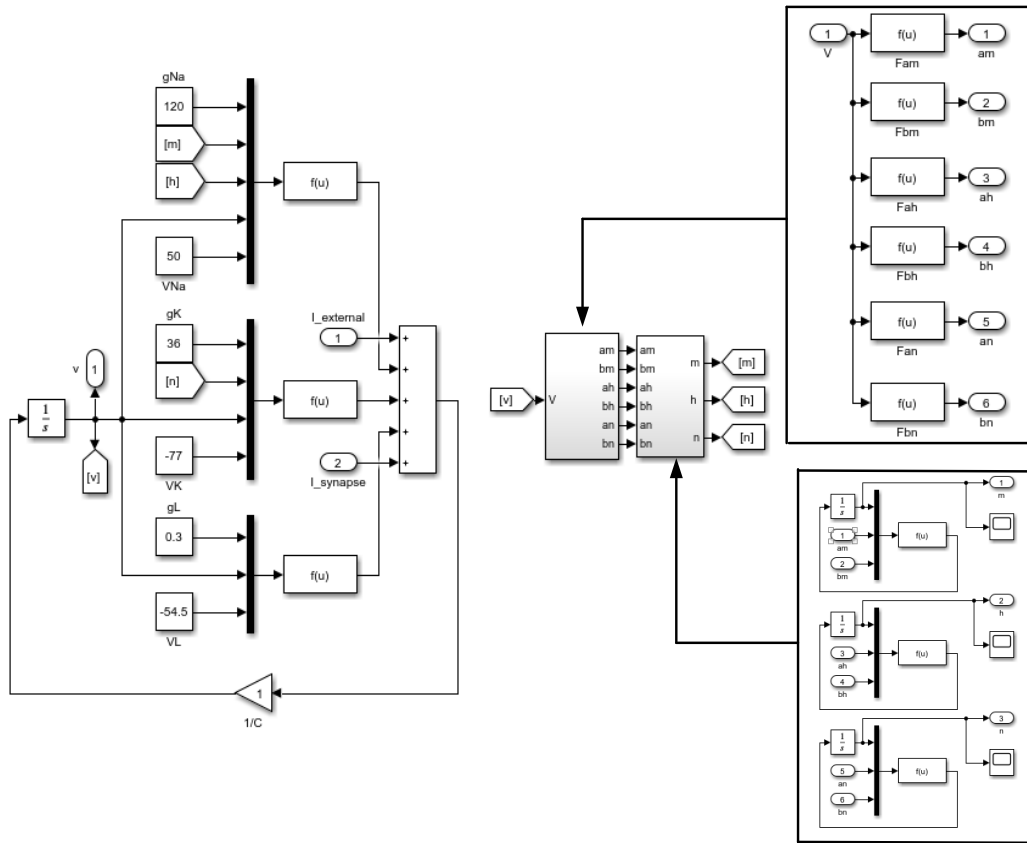


图 3-2 单神经元的 Simulink 仿真模型搭建图

本文中模型搭建在 matlab/simulink 中实现，具体根据式 3.1 进行搭建，上下方框内分别为模型中离子通道的开关函数计算和神经元静息状态下各通道的开闭程度计算，参数如上文所述。经仿真验证该模型有效实现了神经元的动作模拟，具体的仿真和刺激情况将在下一小节具体阐述。

3.4 数值模拟刺激

3.4.1 直流刺激下神经元电位发放情况

首先研究直流刺激对单个神经元产生的动力学性质的影响，在不同大小的直流刺激的作用下，神经元的动态过程如图 3.2 所示：

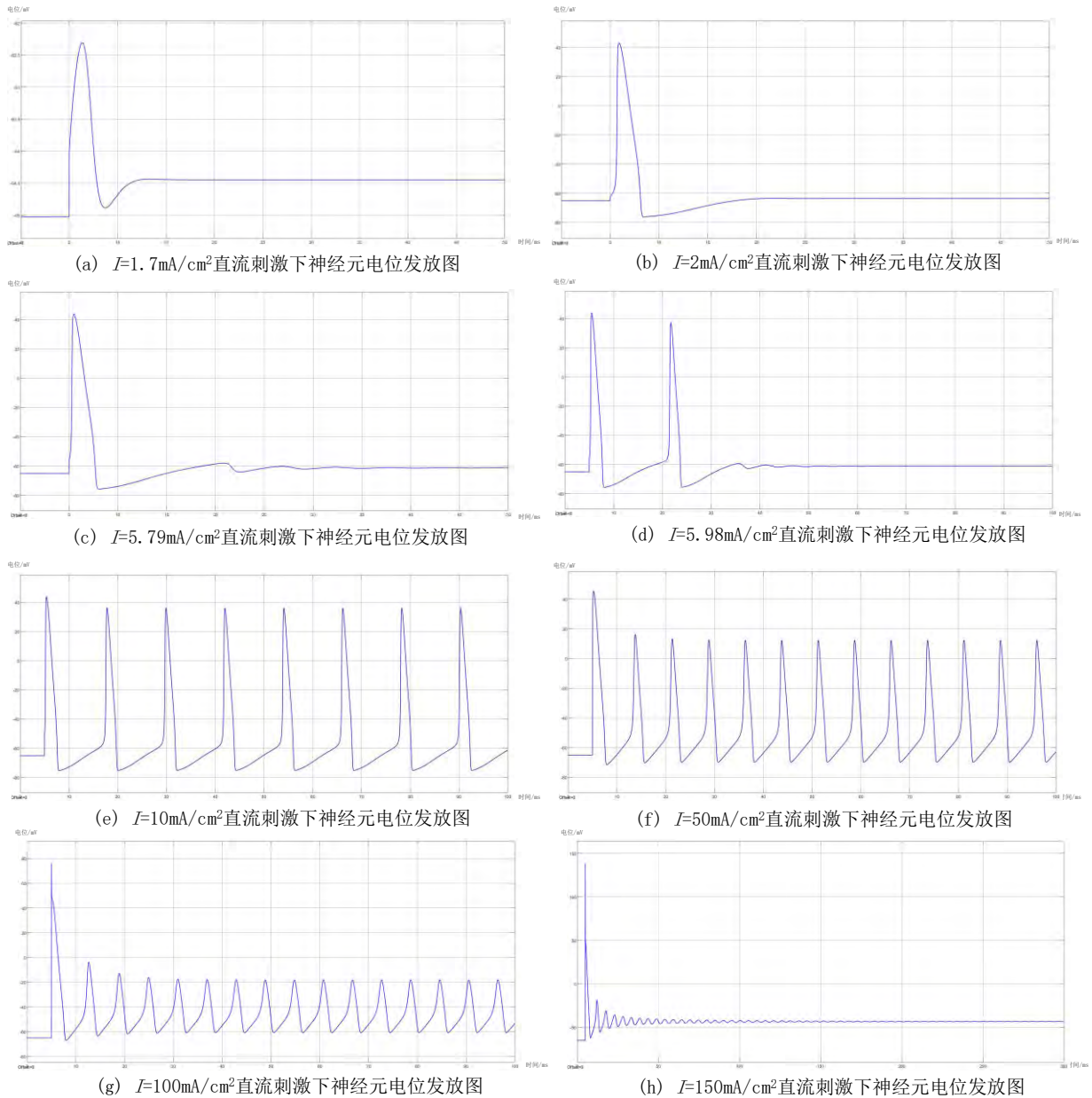


图 3-3 不同直流刺激对应的神经元电位发放图

如图所示，为神经元在不同的直流刺激下对应的神经元膜电位发放，其中横轴代表时间，单位取 ms；纵轴代表膜电位，单位为 mV，在第 5ms 加入直流刺激信号。

当神经元受到 $I=1.7\text{uA}/\text{cm}^2$ 直流刺激时，此时由于刺激电流过小，在激励后仅产生阈值下的局部电位达 -62.31mV ，且经过一段时间的震荡后稳定与略高于静息电位的稳定值，约为 -64.45mV ，如图 3-3 (a) 所示。

当神经元受到 $I=2\text{uA}/\text{cm}^2$ 直流刺激时，可以产生单个动作电位，幅值达到 43.29mV ，后经过振荡稳定与 -63.50mV 电位，接近静息电位，如图 3-3 (b) 所示。

当神经元受到直流刺激达到 $I=5.97\text{mA}/\text{cm}^2$ 时，达到产生单个动作电位的临界处，此时产生单个电位幅值为 43.50mV ，如图 3-3 (c) 所示。继续增大刺激电流，神经元动作电位个数将逐渐增加。

当神经元受到 $I=5.98\text{uA}/\text{cm}^2$ 直流刺激时，神经元产生动作电位增加为两个，其中第一个动作电位幅值为 43.39mV ，第二个动作电位幅值为 37.12mV ，如图 3-3 (d) 所示。继续增大刺激电流，将产生连续周期性的动作电位。

当神经元受到 $I=10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 直流刺激时, 神经元产生连续周期的动作电位, 其电位发放幅值为 35.76mV , 对应频率为 82.166mHz , 如图 3-3 (e) 所示。

当神经元受到 $I=50\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 直流刺激时, 神经元持续周期性放电, 动作电位幅值为 13.20mV , 频率为 134.765mHz , 如图 3-3 (f) 所示。由此可见, 随着刺激电流的增大, 放电频率逐渐增大, 但产生的膜电位幅值逐渐减小,

当神经元受到 $I=100\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 直流刺激时, 动作电位幅值为 -17.55 , 频率为 165.261mHz , 如图 3-3 (g) 所示。随之刺激电流的增大, 频率仍逐渐升高, 动作电位从较大的周期性电位, 逐渐降为阈下的周期性局部电位。

当神经元受到的直流刺激达到 $150\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时, 神经元仅发放一个动作电位, 如图 3-3 (h) 所示, 幅值为 138.5mV , 经过一定数量的局部放电后, 膜电位稳定与某略高于静息电位的固定值。

通过上述分析可知, 随着直流刺激电流 I 的逐渐增大, 神经元膜电位的响应情况也随之变化。当 I 过大或者过小, 神经元都无法持续的发放周期性的动作电位, 其膜电位会在有限次数的振荡之后趋于稳定。当加入的直流刺激在合适大小时, 神经元膜电位会响应连续的周期性的动作电位, 随着直流刺激的增大, 周期性动作电位峰值逐渐减小和频率逐渐增大。

3.4.2 交流刺激下神经元电位发放情况

引入交流刺激形式为 $I = I_0 + I_1 \cos(2\pi ft)$, 其中 I_1 为交流刺激的幅值, 单位 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, f 为交流刺激的频率, 单位 Hz 。取 $I_0=0.5\mu\text{A}/\text{cm}^2$, 在不同幅值和不同频率的交流信号刺激下, 对神经元膜电位的特征指标进行分析, 其特征有如下几个指标: 神经元峰发放的特征指标有振幅, 平均频率簇发放特征指标有振幅, 静息间隔, 激活时间, 峰峰间距, 簇发放周期。

(1) 不同振幅交流刺激下的特征指标

取频率 $f=5\text{Hz}$, 振幅在一定范围内进行取值时, 可以引起神经元膜电位产生簇发放电位。不同取值情况下电位发放结果如下图所示:

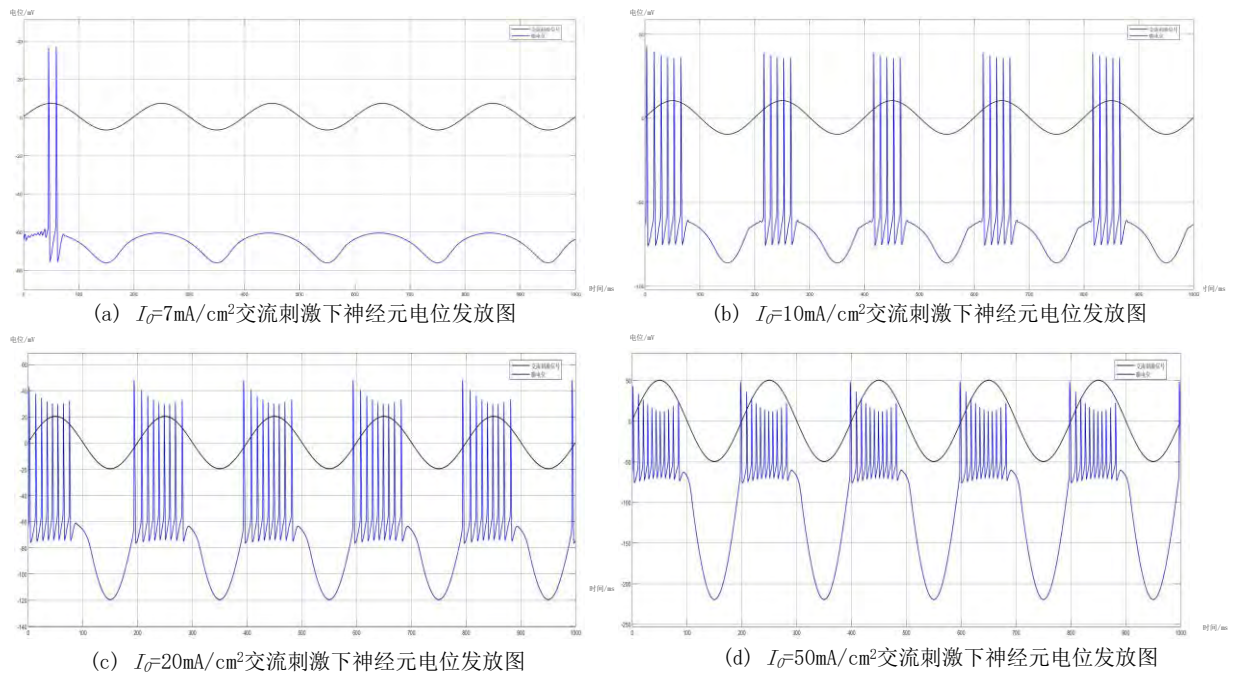


图 3-4 不同幅值的交流刺激下神经元电位发放图

从 0 开始逐渐增大电流幅值, 当 $I_0=7\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时, 在刺激信号开始在第一个波峰处产生

两个动作电位，动作电位的振幅 36.73mV，峰峰间距 13.840ms。

当幅值增加到 $I_0=10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时，产生簇发放电位，每簇产生 5 个动作电位，其幅值约为 38.84mV，静息间隔 139.130ms，激活时间 60.895ms，峰峰间距 13.419ms，簇发放周期 5Hz。占空比=激活时间/簇发放周期，约为 30%。

当幅值 $I_0=20\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时，产生簇发放电位，每簇产生动作电位个数增加到 9 个，其幅值呈现两边大中间小的形式，从 47.84mV 递减至 28.66mV 再增加为 33.22mV，静息间隔 102.077ms，激活时间 98.360ms，每个簇的峰峰间距约为 10.916ms，簇发放周期 5Hz 与刺激信号同步恒定不变。约为 49.68%。

当幅值 $I_0=50\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时，产生簇发放电位，每簇产生动作电位个数增加到 11 个，其幅值呈现两边大中间小的形式，从 48.66mV 递减至 11.93mV 再增加为 22.47mV，静息间隔 101.287ms，激活时间 99.894ms，每个簇的峰峰间距约为 8.371ms，簇发放周期 5Hz 与刺激信号同步恒定不变。约为 49.95%。

总体来说，随着幅值的增大，神经元放电簇中动作电位个数逐渐增多，域下产生的后电位值逐渐减小。每个簇中的动作电位之间相差较小，但随着幅值增大，动作电位最大值逐渐呈现出两边大中间小的趋势，最小值逐渐呈现出两边小中间大的趋势，即动作电位的极值为两边大中间小。同时，随着幅值的增大，激活时间呈现出先增大，后区域稳定的趋势，激活时间在周期中的占空比逐渐增大，无限趋近于 50%。

(2) 不同频率交流刺激下的特征指标

引入交流刺激形式为 $I = I_0 + I_1 \cos(2\pi ft)$ ，其中 I_1 为交流刺激的幅值，单位 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ， f 为交流刺激的频率，单位 Hz。取 $I_0=0.5\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ，幅值 $I_1=10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时，不同频率的交流信号刺激下，对神经元膜电位的特征指标进行分析，如下图所示：

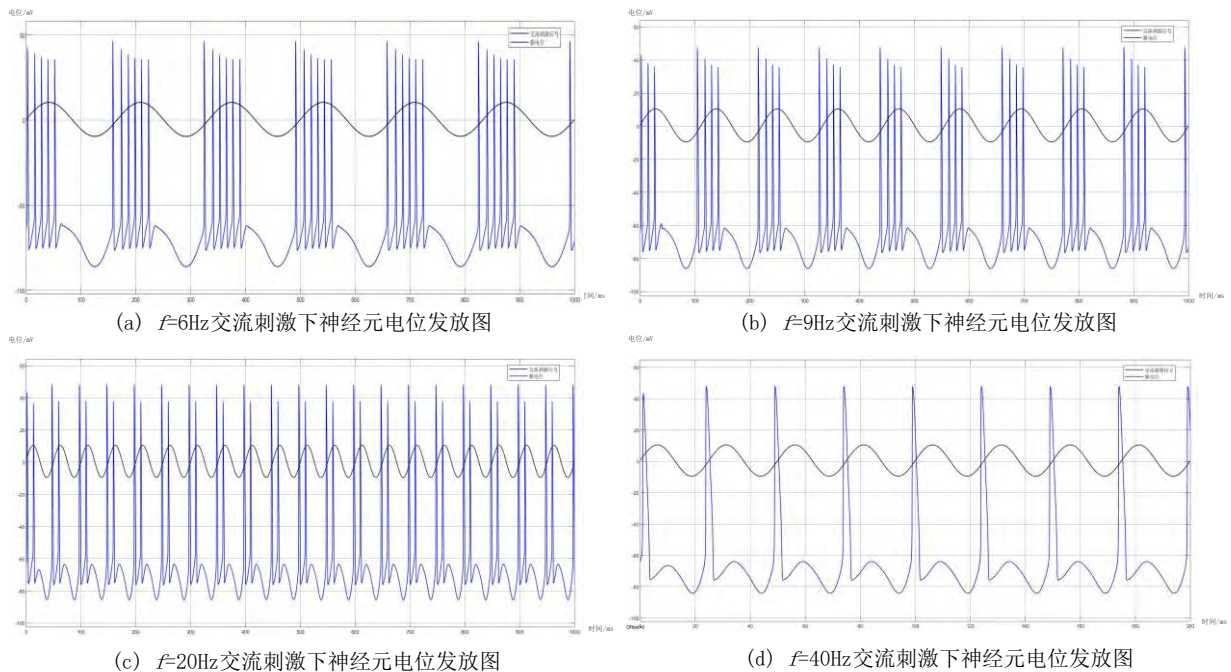


图 3-5 不同频率的的交流刺激下神经元电位发放图

当 $f=6\text{Hz}$ 时产生簇发放电位，每簇产生 6 个动作电位，其幅值约为 46.52mV，静息间隔 86.186ms，激活时间 80.474ms，峰峰间距 13.016ms，簇发放周期 6Hz。占空比=激活时间/簇发放周期，约为 48.29%。

当 $f=10\text{Hz}$ 时产生簇发放电位，每簇产生 4 个动作电位，其幅值约为 47.49mV，静息间

隔 55.215ms，激活时间 55.566ms，峰峰间距 12.67ms，簇发放周期 9Hz。占空比=激活时间/簇发放周期，约为 49.96%。

当 $f=20\text{Hz}$ 时产生簇发放电位，每簇产生 2 个动作电位，其幅值约为 47.84mV，静息间隔 25.215ms，激活时间 25.267ms，峰峰间距 11.96ms，簇发放周期 20Hz。占空比=激活时间/簇发放周期，约为 51.96%。

当 $f=4\text{Hz}$ 时产生峰发放电位，其幅值约为 47.26mV，频率为 40Hz。

由上述分析可知，幅值受频率影响较小，但随着频率的增大，逐渐产生簇放电，簇与簇之间的距离逐渐减小，神经元放电数目、逐渐减少，当频率增大足够大时，簇放电峰峰间距 $<$ 交流刺激信号的波峰时间差时，还未来得及产生簇放电，被下一组交流信号刺激覆盖，继续产生峰放电。

四 问题二：基底神经回路理论模型构建

4.1 问题分析

根据问题一所示，对神经元施加合适的刺激信号，可以产生动作电位，以此来产生神经信息。对神经信息进行传递，要连接不同的神经元，通过附件 1 中神经元之间的突触连接理论，将神经元通过化学突触的形式进行连接。其神经核团之间的突触连接可用模型代表，化学突触模型分为兴奋型 AMPA 和抑制型 GABA，其中，兴奋型突触模型表示公式如下所示：

$$\begin{cases} I_{synapse}^{AMPA} = g_{AMPA} * r * (V_{post} - E_{AMPA}), \\ \frac{dr}{dt} = \alpha * S(V_{pre}) * (1 - r) - \beta * r, \\ S(V_{pre}) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{pre} - V_p}{k_p}\right)}. \end{cases} \quad (4-1)$$

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

同理，抑制型突触模型为：

$$\begin{cases} I_{synapse}^{GABA} = g_{GABA} * r * (V_{post} - E_{GABA}), \\ \frac{dr}{dt} = \alpha * S(V_{pre}) * (1 - r) - \beta * r, \\ S(V_{pre}) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{pre} - V_p}{k_p}\right)}. \end{cases} \quad (4-2)$$

其中： $I_{synapse}^{GABA}$ 是抑制突触电流， $g_{GABA}=0.25 \sim 1.2 \text{ nS}$ 是最大电导， r 是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， $\alpha=5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ， $\beta=180 \text{ s}^{-1}$ ， $V_p=2 \text{ mV}$ ， $K_p=5 \text{ mV}$ 。

4.2 问题求解

如图 4-1 所示，通过电压信号对两个神经元进行化学连接，电流信号作为兴奋/抑制突触电流进行传递。

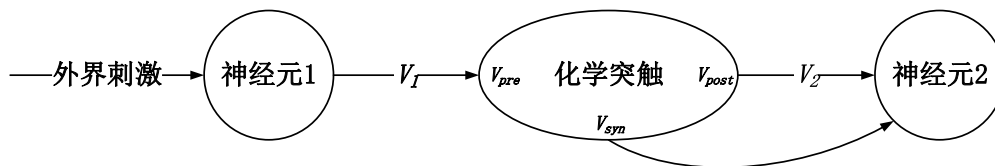


图 4-1 化学突触对 2 个神经元的连接方式

根据上述公式及示意图，采用 matlab 中 simulink 对神经元之间的化学突触进行模型搭建，

结果如下图所示。

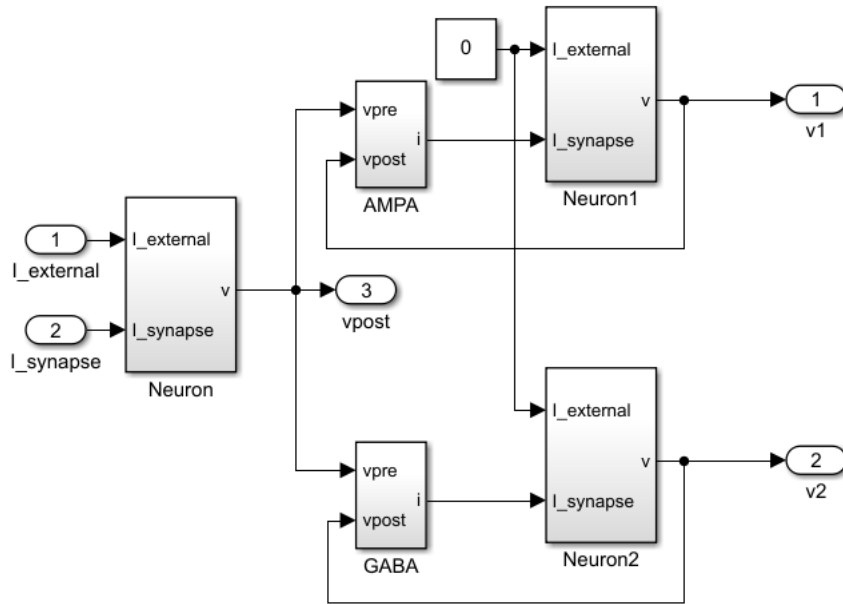


图 4-2 通过兴奋/抑制化学突触连接的神经元 simulink 模型

4.2.2 建立基底神经回路连接模型

设基底核-丘脑(BG-TH)网络连接如图所示,由 5 个初级神经元核团组成,包括 Cortex、Str、GPe、STN、GPi/SNr 每个神经元核团均有 5 个神经元组成,神经元之间通过兴奋型或抑制型突触相连接,神经元突触之间的连接方式为随机连接。神经核团之间的兴奋/抑制作用方式如图 4-2 所示,由图可知,神经信息的传导包括两条相互平行的信号传递通路:直接通路 (Cortex→Str→GPi/SNr) 和间接通路 (Cortex→Str→GPe→STN→GPi/SNr)。

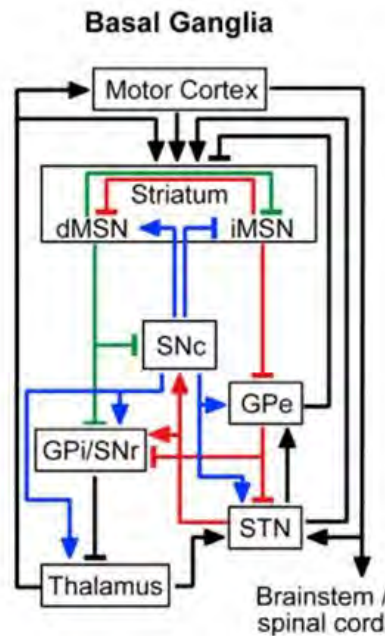


图 4-3 基底神经节内部神经核团连接

参考 4-3 基底神经节内部神经核团连接方式,通过兴奋/抑制化学突触,连接问题一所搭建的神经元模型。设四种神经元之间的连接方式如下:其中,基底神经回路中每个神经团中都包含 5 个神经元。模型中,一个 Cor 神经元 cell_Cor1 会抑制 1 个 Cor 内部神经

元 cell_Cor2、兴奋 1 个 Cor 内部神经元 cell_Cor3。cell_Cor2 神经元会释放兴奋性突触信号，输入给两个 Str 神经元 cell_Str1、cell_Str2；cell_Cor3 神经元会释放兴奋性突触信号，输入给 1 个 STN 神经元 cell_STN1，cell_STN1 神经元抑制 1 个 STN 内部神经元，cell_STN3，1 个 Str 神经元 cell_Str1 抑制 Gpi/SNr 神经元 cell_Gpi/SNr1；cell_Gpi/SNr1 神经元兴奋 1 个 Gpi/SNr 内部神经元 cell_Gpi/SNr3；1 个 Str 神经元抑制 1 个 GPe 神经元 cell_GPe，1 个 GPe 神经元抑制 1 个 STN 神经元 cell_STN2，cell_STN2 神经元兴奋 STN 内部神经元 cell_STN3，cell_STN3 神经元兴奋 1 个 Gpi/SNr 神经元 cell_Gpi/SNr2，cell_Gpi/SNr2 神经元兴奋 1 个 Gpi/SNr 内部神经元 cell_Gpi/SNr3；cell_Gpi/SNr3 神经元兴奋 1 个 Cor 神经元 cell_Cor1。具体连接方式如下图 4-4 所示。

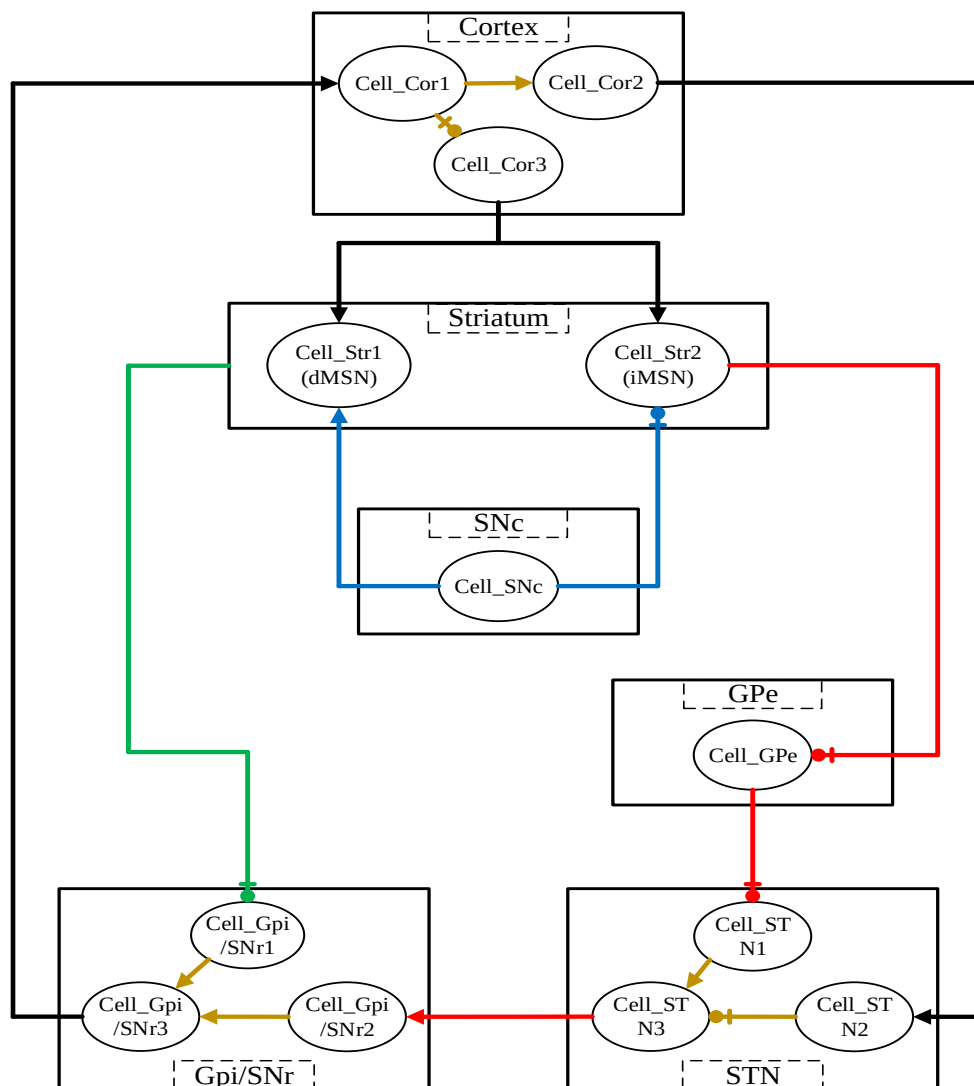


图 4-4 基底神经回路中神经元连接方式

4. 2. 3 计算基底神经节内部神经元电位发放情况

基于 4. 2. 2 构建的基底神经节内部模型，模拟基底神经节结构和丘脑-皮层结构。在 50ms 时，对 Cell_Cor1 输入 $I=20\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的直流刺激，使 Cor 神经核团产生一系列脉冲信号模拟来自大脑皮层作用于丘脑的兴奋性输入，如图 4-5 所示，其电位波动幅值为 42.57mV，频率为 43.356Hz。

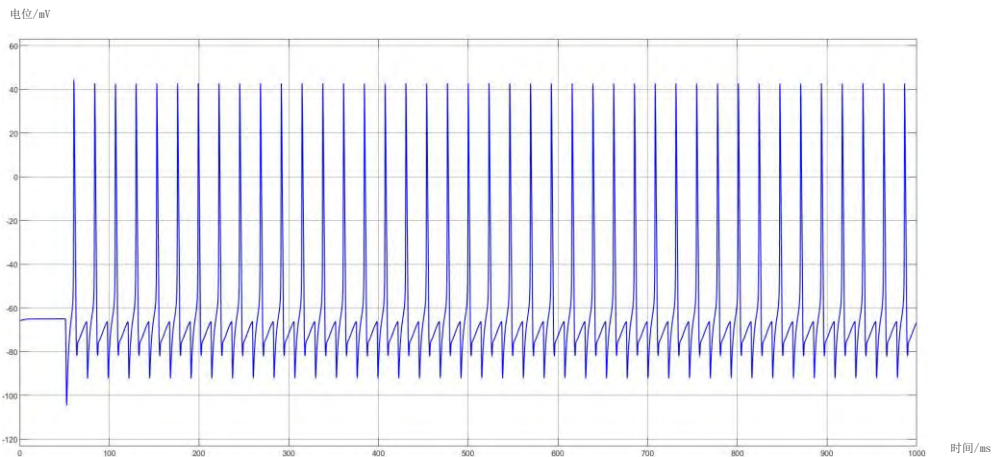


图 4-5 Cor 神经核团电位发放图

Str 神经核团中有 2 个神经元接收来自 Cortex 中的兴奋信号，同时接受来自 SNc 的 1 个兴奋和 1 个抑制信号，其电位发放情况如图 4-6 所示，电位幅值为 45.57mV，频率为 44.886Hz 与模拟来自大脑皮层作用于丘脑兴奋性输入的脉冲信号频率相近。

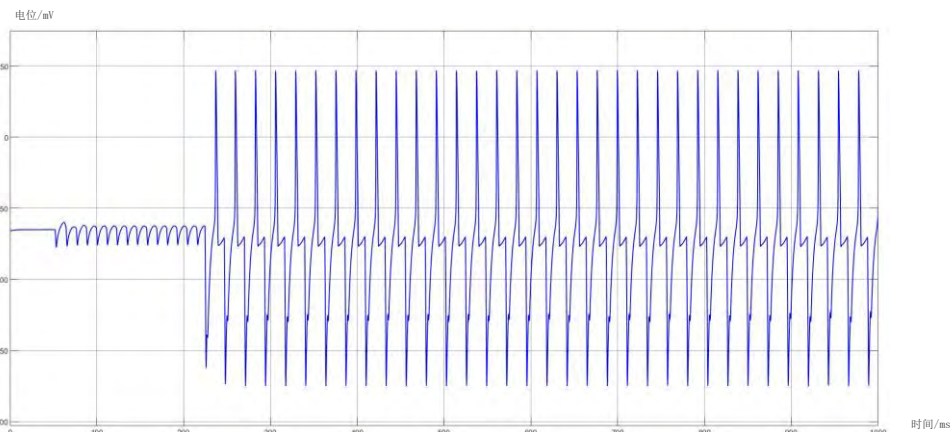


图 4-6 Str 神经核团电位发放图

GPe 神经核团中有 1 和神经元接收来自 Str 的抑制信号，GPe 神经核团电位发放情况如图 4-7 所示，其幅值为 41.37 mV 频率为 44.654 Hz，于与模拟来自大脑皮层作用于丘脑兴奋性输入的脉冲信号频率相近。

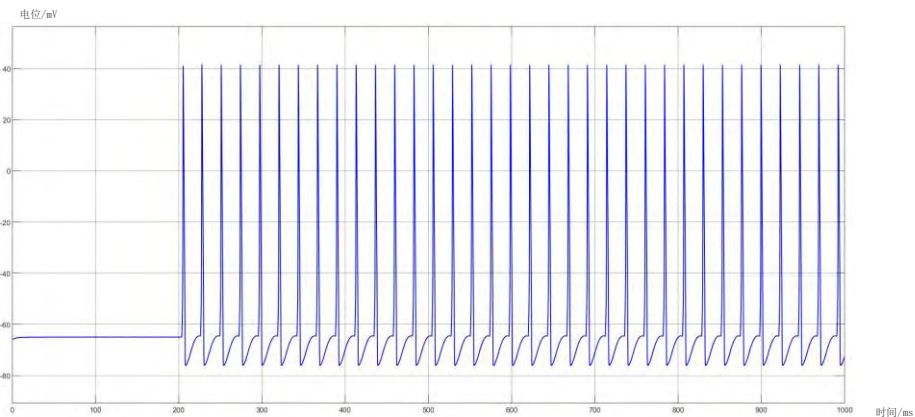


图 4-7 GPe 神经核团电位发放图

STN 神经核团有 1 个神经元接收来自于 GPe 的抑制型信号，有 1 个神经元接收来自于

Cor 的兴奋型信号，STN 神经核团产生电位为周期性的峰值信号，如图 4-8 所示，其幅值 44.26 mV，频率 43.890 Hz 与模拟来自大脑皮层作用于丘脑兴奋性输入的脉冲信号频率相近。

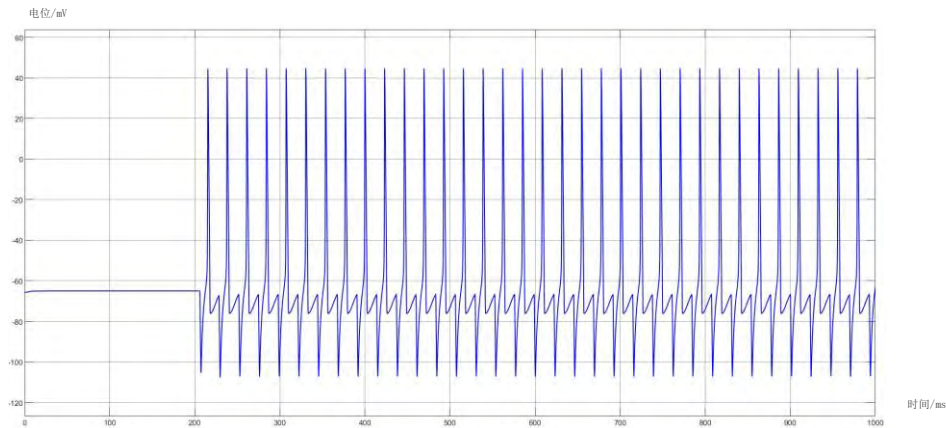


图 4-8 STN 神经核团电位发放图

GPi/SNr 神经核团中，有 1 个神经元接收来自 Str 的抑制信号，有 1 个神经元接收来自 STN 的兴奋信号，有 1 个神经元接收来自核团内部的 2 个兴奋信号，其电位发放如图 4-9 所示，为周期性的峰值发放，幅值为 44.64mV，频率 43.659 Hz，于与模拟来自大脑皮层作用于丘脑兴奋性输入的脉冲信号频率相近。

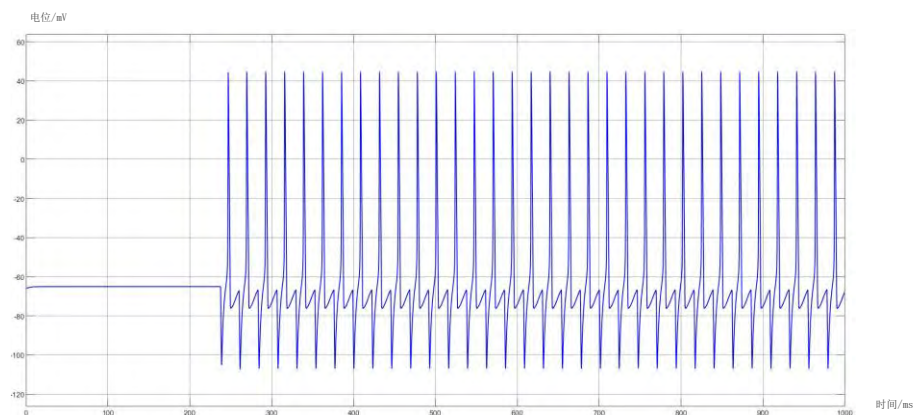


图 4-9 GPi/SNr 神经核团电位发放图

综合不同神经核团的电位发放情况，分析可知，在正常情况下，各神经核团的电位发放频率相近且于输入的脉冲信号相同步，幅值有轻微浮动。

五 问题三：不同患病情况下的电位发放指标

5.1 问题分析

由问题二分析可知，该模型仿真存在一定的延时情况，系统稳定性和仿真模块存在的延时，从 200ms 后开始对模型进行统计分析。

该题目要求分析健康状态和帕金森病态的基底神经节回路电位发放的特征指标，要对比两种情况下的电位发放情况，首先要找到能衡量其动作的指标，一方面可以将健康状态下的电位发放作为标准，具体是幅值和频率，在频率至这一点上可以通过固定时长内的峰数来判断，如果峰数大于健康状态下的峰数可以认为该情况下电位发放刺激过度，反之则属于刺激不足或抑制过度；另一方面可以通过另外寻找指标来衡量帕金森病的病态程度，如下文中找到的一个评价指标。以下是对该问题的具体解答。

5.2 问题求解

5.2.1 构建病态评价体系模型

为通过波形效果定量衡量不同的病态程度，对此构建波形的病态评价体系，对不同病态状态下的特征进行分析。

杨双鸣等^[4]和 Terman 等^[5]在研究中提出一种针对丘脑神经元对皮层运动信号响应的中继可靠性指标(Reliability Index, RI)，是评价帕金森状态的一个重要指标^[4, 5]。公式如下，

$$RI = 1 - \frac{N_{errors}}{N_{SM}} \quad (5-1)$$

其中， N_{errors} 表示丘脑没有准确响应皮层运动信号的脉冲个数， N_{SM} 表示皮层运动信号脉冲的总个数，当 $RI > 0.9$ 时，表示正常状态， $RI < 0.6$ 时，表示帕金森状态，其中 $0.4 < RI < 0.6$ ，为轻度帕金森患病状态； $0.2 < RI < 0.4$ ，为中度帕金森患病状态； $0 < RI < 0.2$ ，为重度帕金森患病状态。

5.2.2 正常状态下基底神经节回路电位发放特征指标

如图 5-1 所示，正常情况下 SNc 神经核团正常工作，直接通路(Cortex→Str→GPi/SNr)和间接通路(Cortex→Str→GPe→STN→GPi/SNr)分别通过丘脑兴奋或抑制运动皮层，保持直接通路和间接通路之间的信息平衡，人体运动控制功能正常。

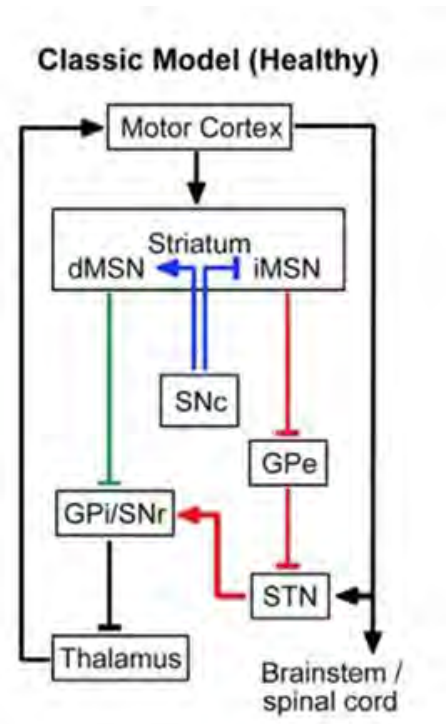


图 5-1 基底神经节内部神经核团的健康状态
在健康的状况下各神经核团电位发放均为周期性峰值发放，电位发放情况如图 5-2 所示。

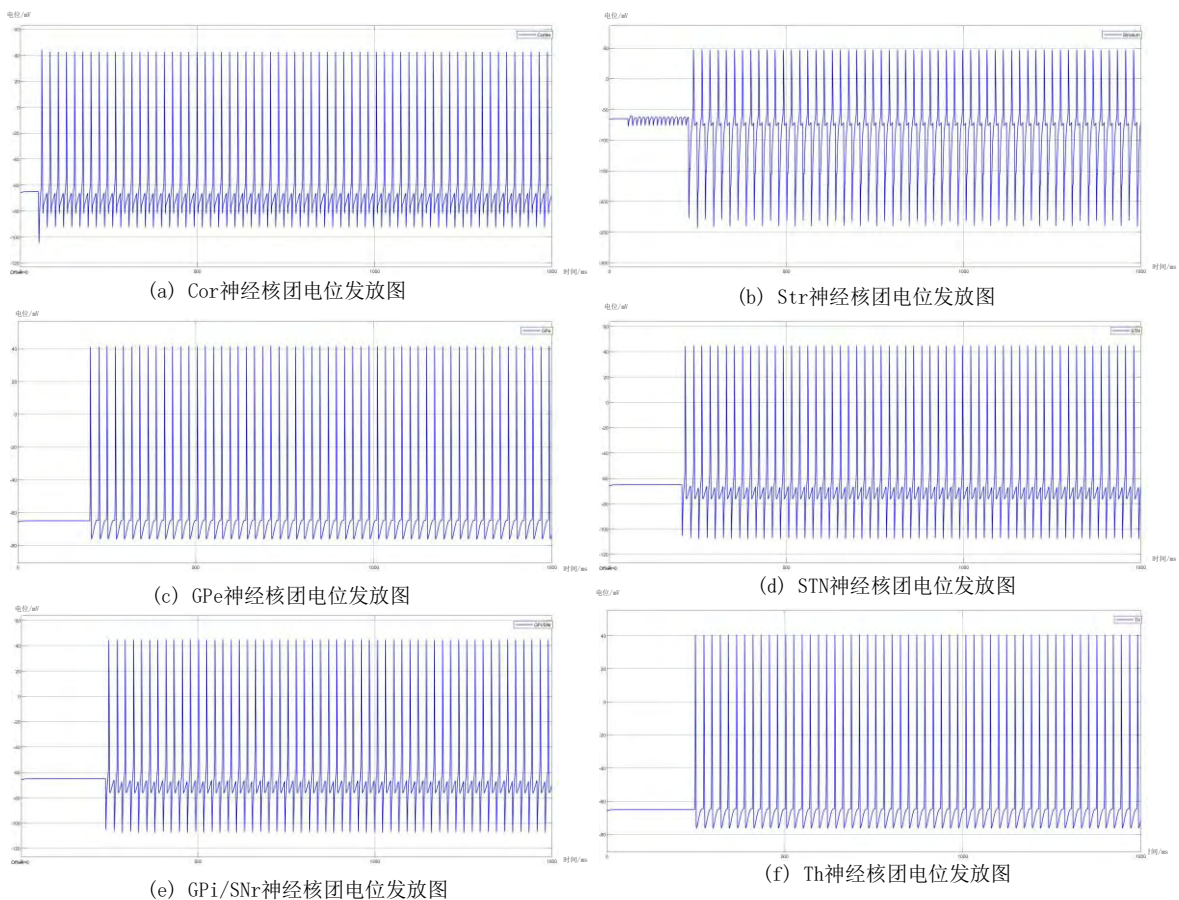


图 5-2 健康情况下各神经核团的电位发放时序图

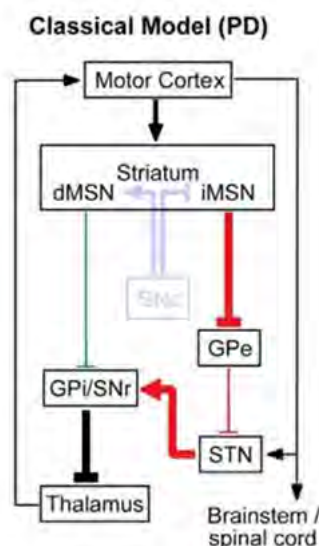
对波形图进行分析可知，神经元产生的动作电位波形与所模拟的来自大脑皮层兴奋性输入的脉冲信号相近似，各神经核团之间的电位变化具有同步化特征，电位发放指标中，放电幅值与放电频率如表 5-1 所示，由表可知，其幅值和频率均较为稳定。

表 5-1 健康情况下各神经核团的电位发放特征指标

神经核团	幅值/mV	频率/Hz
Cor	42.78	43.147
Str	47.35	42.331
GPe	41.78	44.348
STN	44.77	44.280
GPi/SNr	44.67	42.647
Th	40.54	42.502

5.2.3 帕金森病态下基底神经节回路电位发放特征指标

参考图 5-3 构建帕金森患病状态下的基底神经节回路模型，其模型特征在于由于 SNc 的缺失，导致 Str 传递给 GPi/SNr 神经核团与 Str 传递给 GPe 神经核团的抑制效果比例不同。参考此推论通过 simulink 仿真构建基底神经节回路模型。



5-3 基底神经节内部神经核团的 PD 状态

参考上述构建的不同程度的帕金森患病状态进一步进行分析：

1) 轻度帕金森患病电位特征分析

由波形图分析可知，该情况下 $RI=1-30/60=0.5 < 0.6$ ，诊断为轻度帕金森患者。其各个神经核团的电位发放情况如图 5-4 所示。

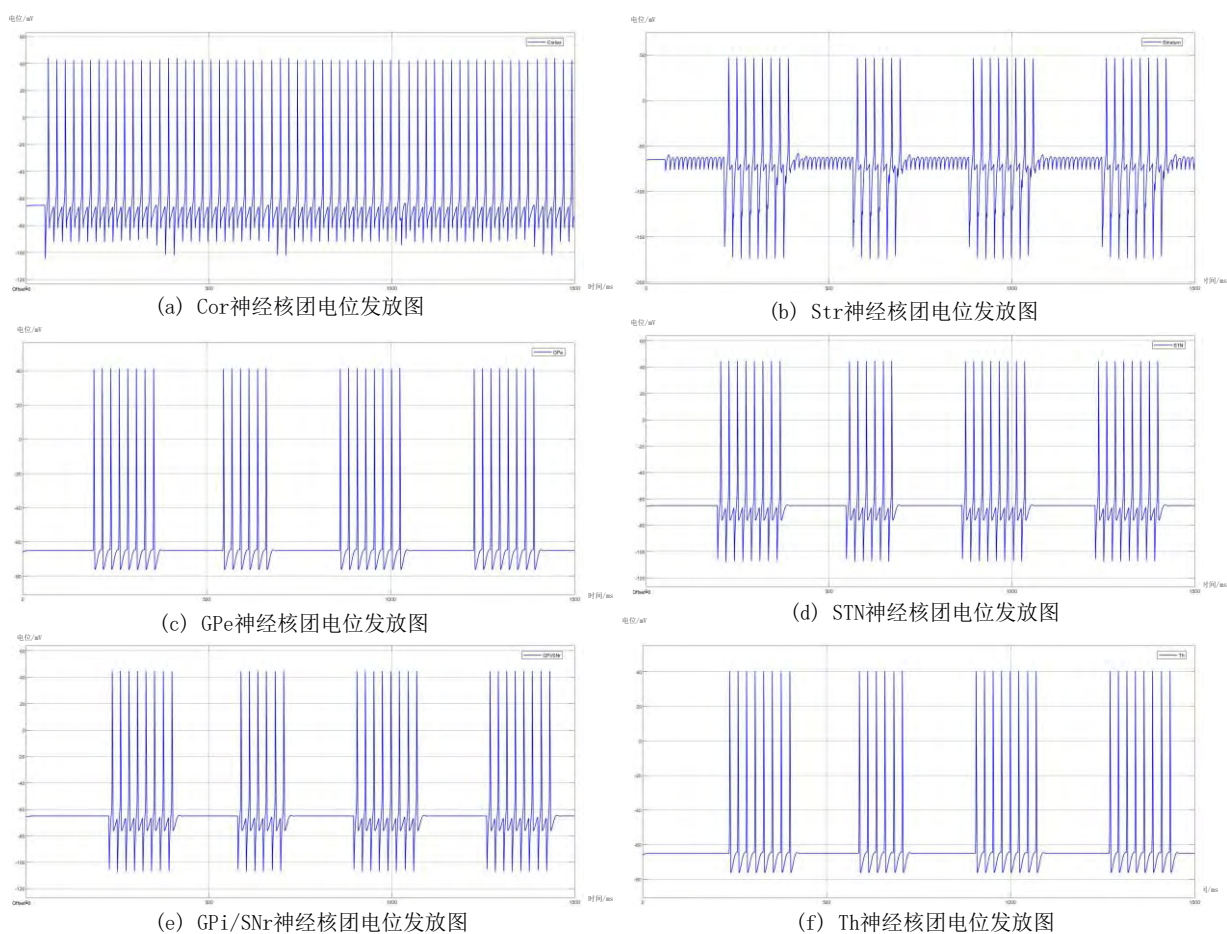


图 5-4 轻度患病情况下各神经核团的电位发放时序图

表 5-2 轻度患病情况下各神经核团的电位发放特征指标

神经核团	电位类型	幅值/mV	频率/簇发放周期/Hz	静息间隔/ms	激活时间/ms	峰峰间距/ms
Cor	峰发放	44.17	43.637	/	/	22.715
Str	簇发放	46.81	2.749			23.274
GPe	簇发放	41.74	2.749			22.718
STN	簇发放	44.73	2.749			22.716
GPi/SNr	簇发放	44.79	2.749			22.717
Th	簇发放	40.55	2.749			22.716

由图 5-4 可知，显然该患者神经核团中存在对动作电位缺失现象，Str、GPe、STN、GPi/SNr、Th 的电位发放波形具有同步现象，由表 5-2 电位发放特征可知，其峰峰间距相近均为 22-24ms，激活时间相近均在 192 左右波动，簇发放周期相同，各神经元电位发放同步进行。

2) 中度帕金森患者电位特征分析

该情况下 $RI=1-35/60=0.417<0.6$ ，诊断为中度帕金森患者。其各个神经核团的电位发放情况如图 5-5 所示。

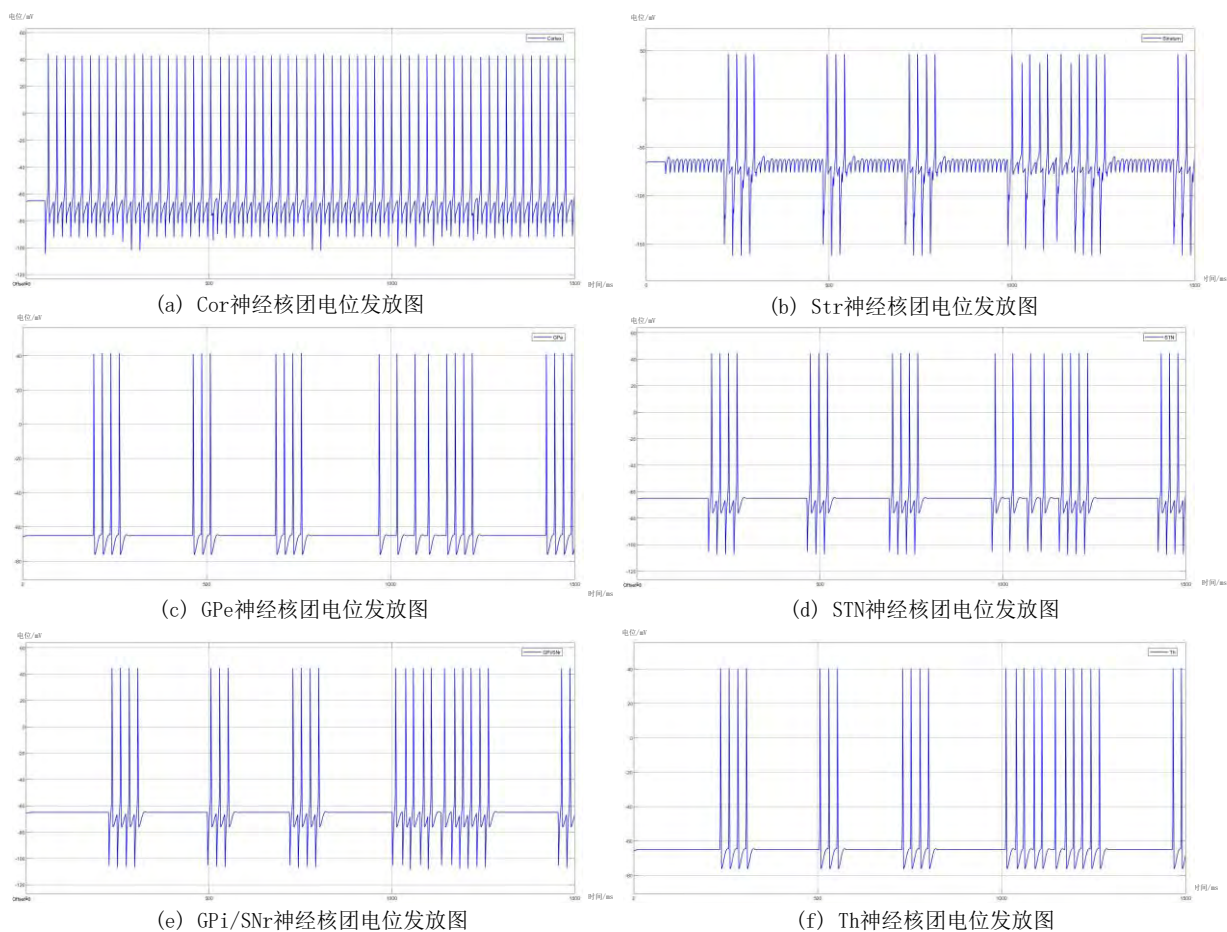


图 5-5 中度患病情况下各神经核团的电位发放时序图

表 5-3 中度患病情况下各神经核团的电位发放特征指标

神经核团	电位类型	幅值/mV	频率/簇发放周期/Hz	激活时间/ms	峰峰间距/ms
Cor	峰发放	44.37	43.123		23.189
Str	非周期性峰发放	46.72		191.541	22.717
GPe	非周期性峰发放	41.67		191.534	22.213
STN	非周期性峰发放	44.78		192.534	22.816
GPi/SNr	非周期性峰发放	44.76		192.534	22.824
Th	非周期性峰发放	40.76		192.534	22.912

由图 5-5 可知，Cor 周期性峰发放与模拟大脑皮层作用于丘脑的兴奋性输入波形相同，而 Str、GPe、STN、GPi/SNr、Th 神经核团呈现出非周期性的放电状态，由表 5-3 可知其峰峰距离仍保持 22-23 与输入波形相接近。由此可见，中度患者存在部分动作电位无法传递，从而导致人体无法对输入信号做出反应。

3) 较为严重的中度帕金森患者特征分析

该情况下 $RI=1-44/60=0.267<0.6$ ，诊断为中度帕金森患者。其各个神经核团的电位发放情况如图 5-6 所示。

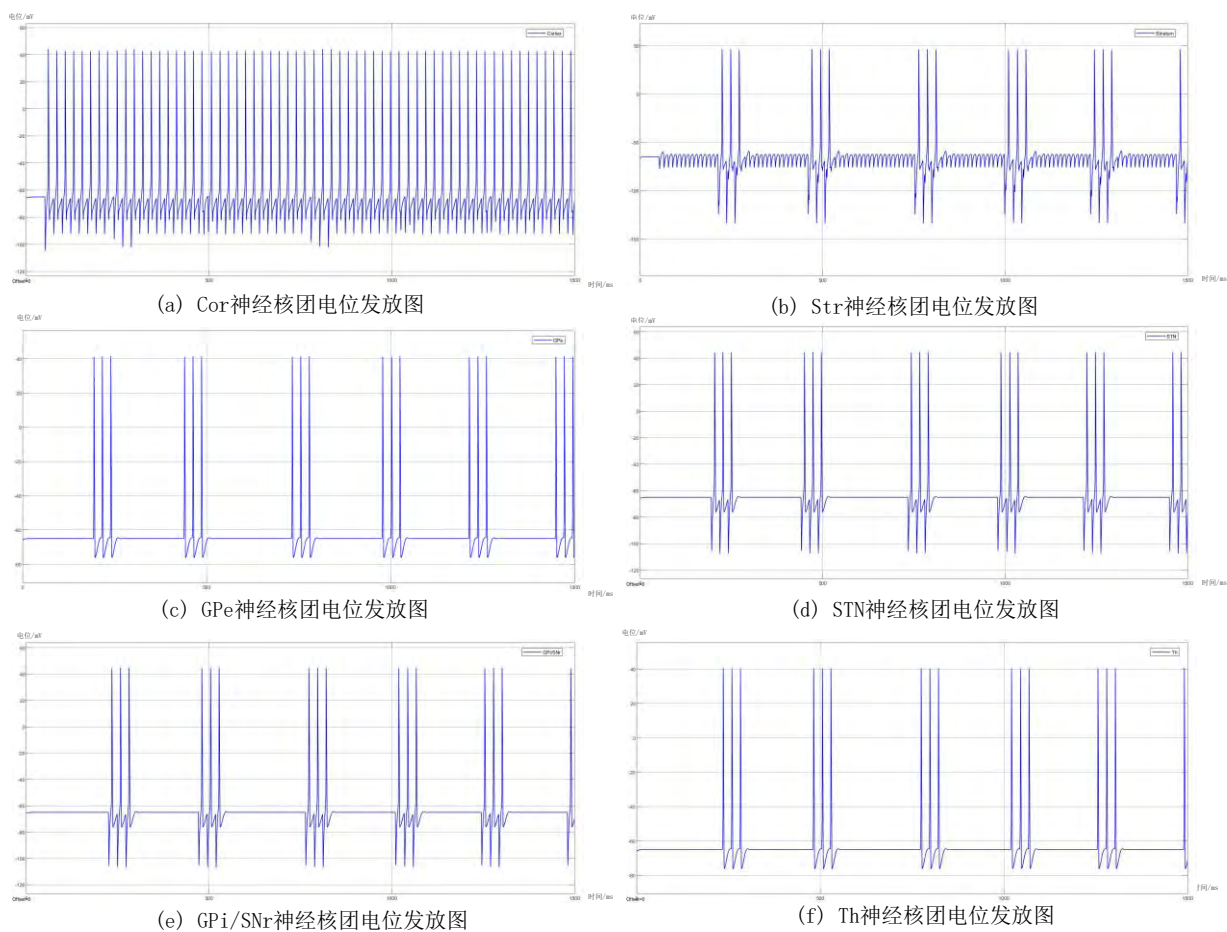


图 5-6 中度患病情况下各神经核团的电位发放时序图

表 5-4 中度患病情况下各神经核团的电位发放特征指标

神经核团	电位发放类型	幅值/mV	频率/簇发放周期/Hz	静息间隔/ms	激活时间/ms	峰峰间距/ms
Cor	峰发放	44.19	43.170			23.164
Str	簇发放	46.38	4.062	171.728	74.854	23.341
GPe	簇发放	41.60	4.062	171.728	74.854	23.352
STN	簇发放	44.79	4.062	171.728	74.854	23.346
GPi/SNr	簇发放	44.76	4.062	171.728	74.854	23.351
Th	簇发放	40.44	4.062	171.728	74.854	23.342

由图 5-6 可知，该中度患者比上述中度患者患病严重，Cor 周期性峰发放与模拟大脑皮层作用于丘脑的兴奋性输入波形相同，但 Str、GPe、STN、GPi/SNr、Th 神经核团呈现出周期性的放电状态，由表 5-4 可知其峰峰距离仍保持 22-23 与输入波形相接近，但其动作电位传递时的缺失电位过多，该患者患病情况比上述患者严重。

4) 重度帕金森患者特征分析

该情况下 $RI=1-50/60=0.167<0.6$ ，诊断为重度帕金森患者，其各个神经核团的电位发放情况如图 5-7 所示。

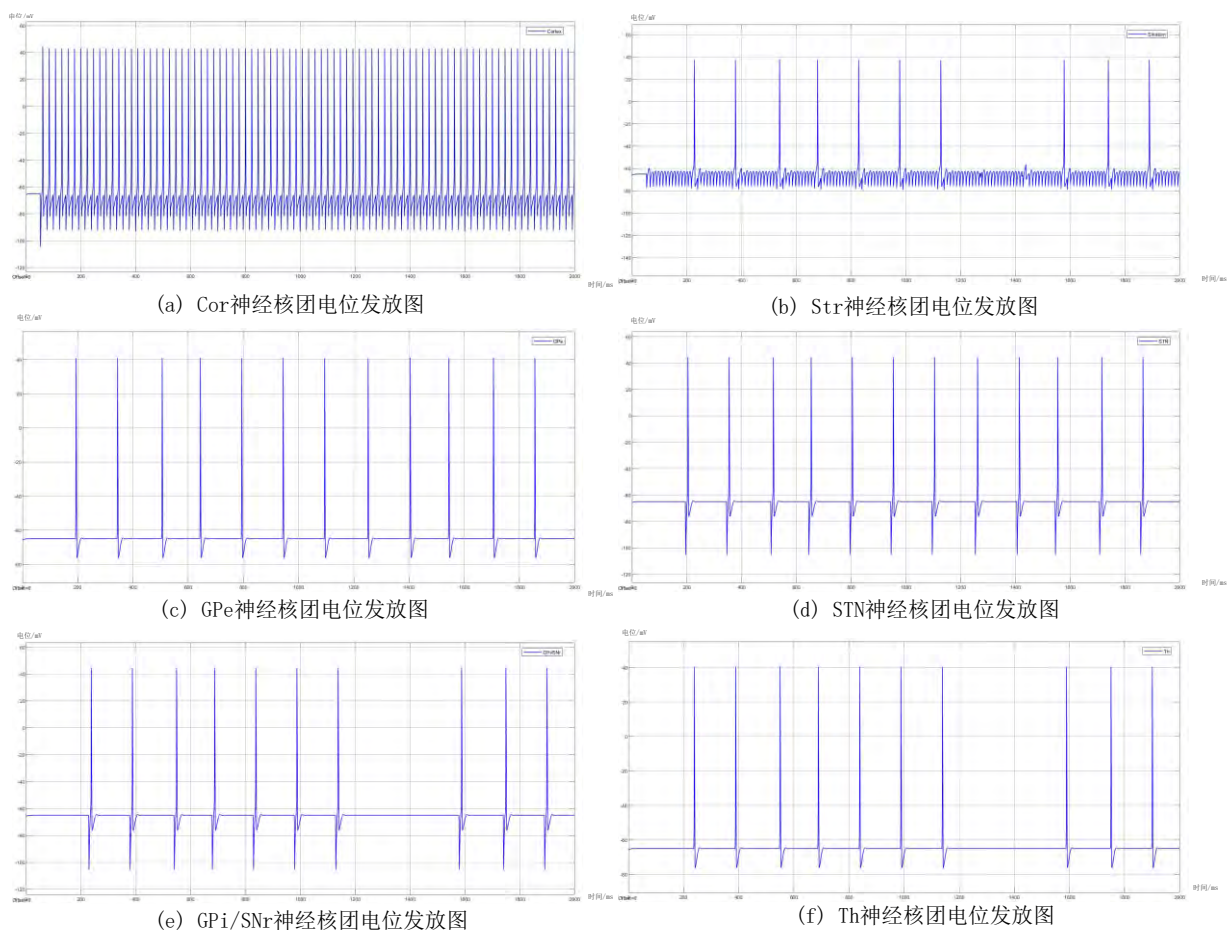


图 5-7 重度患病情况下各神经核团的电位发放时序图

表 5-5 重度患病情况下各神经核团的电位发放特征指标

神经核团	电位发放类型	幅值/mV	频率/簇发放周期/Hz
Cor	峰发放	42.85	43.679
Str	峰发放	37.79	6.613
GPe	峰发放	41.07	6.613
STN	峰发放	44.79	6.613
GPi/SNr	峰发放	44.52	6.613
Th	峰发放	40.40	6.613

由图 5-7 可知，该重度患者患病较为严重，Cor 周期性峰发放与模拟大脑皮层作用于丘脑的兴奋性输入波形相同，但 Str、GPe、STN、GPi/SNr、Th 神经核团呈现出周期性的放电状态，由表 5-5 可知，神经核团频率 $6 \ll 43$ 的兴奋输入波形，其动作电位仅保留了少部分进行传递。

综合上述分析，神经元传导编码-电位发放特征具有良好的传递效果，对轻度、中度、重度帕金森患者可以进行神经信号的传递，但由于部分传递受化学物质的影响，导致传递过程重存在电位丢失问题，从而导致帕金森患病的呈现。

六 问题四：电刺激治疗的模型优化

6.1 问题分析

该题目要求对基底神经节靶点添加高频电刺激，首先这个刺激可以分为直流、交流两种刺激，而后在直流中刺激又可以分为单值的不变刺激如在问题一中所描述，也可以分为带有周期性变化的直流刺激，在本节描述中将加入三角波和方波两种直流刺激类型，在交流刺激中同样选择三角波和方波两种刺激类型；在优化刺激参数的时候要同时考虑振幅和频率的变化带来的影响，同时在现实的医疗过程中，电池的使用寿命和情况往往会被纳入考量的一个范围，尽量要选择一个振幅较小的参数，可以考虑先一步缩小范围，然后在小范围中进行精确的参数优化，为此可以选择先进行参数扫描，分析频率和振幅的变化情况对刺激效果的影响，先确定一个小范围。在确定的小范围中，可以采取变步长搜索算法，结合贪婪算法，希望能找到一个最优解。

6.2 问题求解

采用变步长贪婪搜索算法进行求解，其中贪心算法步骤如下：

- 1) 建立数学模型来描述问题。
- 2) 把求解的问题分成若干个子问题。
- 3) 对每个子问题求解，得到子问题的局部最优解。
- 4) 把子问题的解局部最优解合成原来解问题的一个解。

贪心算法是一种对某些求最优解问题的更简单、更迅速的设计技术。贪心算法的特点是一步一步地进行，常以当前情况为基础根据某个优化测度作最优选择，而不考虑各种可能的整体情况，省去了为找最优解要穷尽所有可能而必须耗费的大量时间。贪心算法采用自顶向下，以迭代的方法做出相继的贪心选择，每做一次贪心选择，就将所求问题简化为一个规模更小的子问题，通过每一步贪心选择，可得到问题的一个最优解。虽然每一步上都要保证能获得局部最优解，但由此产生的全局解有时不一定是最优的，所以贪心算法不要回溯。

变步长搜索算法流程图如图所示：

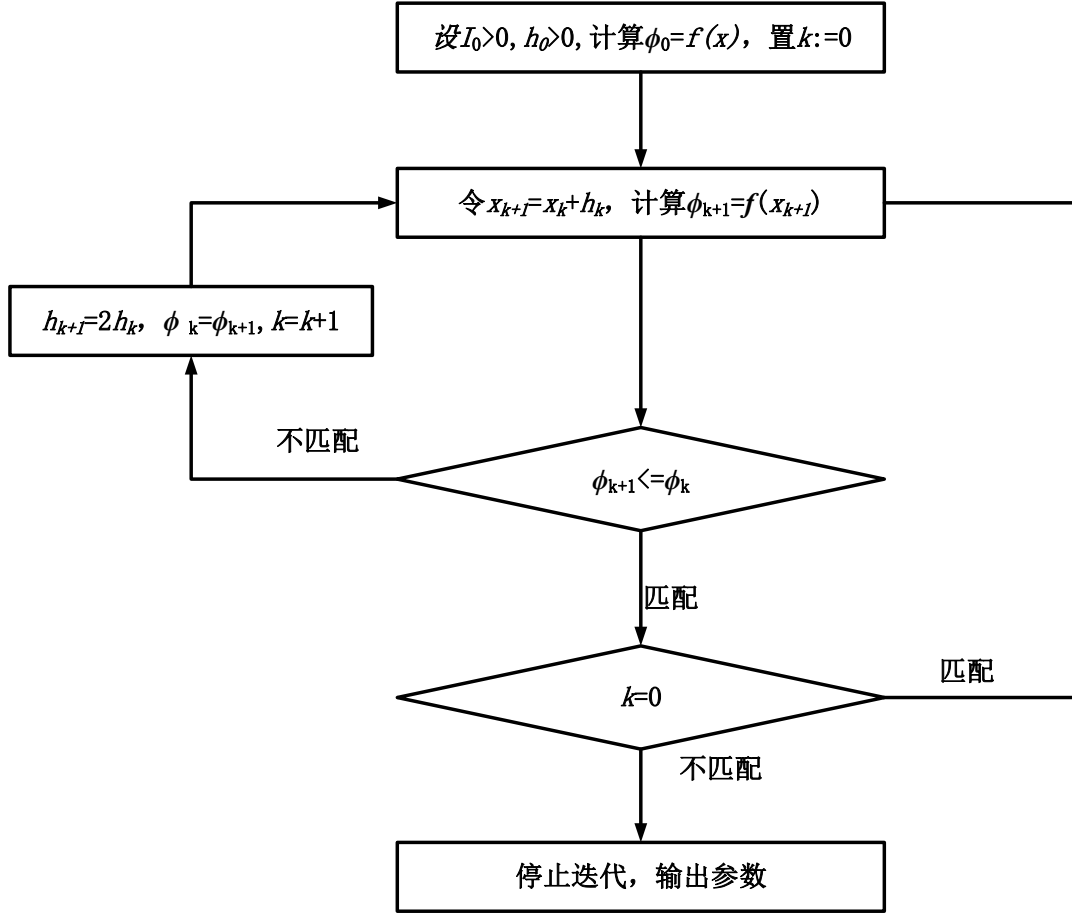


图 6-1 变步长搜索算法流程示意图

由图 6-1 可知，进退搜索算法可进行对离散型数据的局部最优点进行求解，步骤如下所示：

- 1) 选取搜索的起点 $I_0 > 0$, 初始步长 $h_0 > 0$, 计算 $\phi_0 = f(x)$, 置 $k := 0$;
- 2) 令 $x_{k+l} = x_k + h_k$, 计算 $\phi_{k+1} = f(x_{k+l})$;
- 3) 若 $\phi_{k+1} \leq \phi_k$, 搜索成功, 转步骤 4, 否则搜索失败, 转步骤 5;
- 4) 加大步长 $h_{k+l} = 2h_k$, $\phi_k = \phi_{k+1}, k = k+1$, 转步骤 2;
- 5) 反向搜索或输出, 若 $k=0$, 令 $h = -h$, 转步骤 2, 否则停止迭代。

6.2.1 优化模型构建

根据上述提出的变步长进退贪婪搜索算法，设置目标函数：

$$f(i) = \alpha |60 - m| + \beta P^2 \quad (6-1)$$

其中， m 为规定时间段内产生动作电位的个数，用来衡量电刺激治疗后的效果， P^2 为电刺激信号的能耗代价，用来衡量电刺激耗费的能量。该目标函数旨在耗费最少的能量实现对帕金森患者进行康复治疗。

设置约束函数：

$$|60 - m| < 60 * 10\% \quad (6-2)$$

结合目标函数和约束条件，在贪婪算法的基础上采用变步长搜索方式，寻找模型的最优参数解。其搜索算法公式如下所示：

$$\begin{cases} I(i+1) = I(i) + k(i)g(i) \\ f(i) = \alpha |60 - m| + \beta P^2 \\ k(i+1) = k(i), g(i+1) = g(i), f(i) < f(i-1) \\ k(i+1) = -k(i), g(i+1) = \lambda g(i), f(i) > f(i-1) \end{cases} \quad (6-3)$$

6.2.2 选择 STN 靶点

1) 直流电刺激信号的参数选取及治疗效果

①先对 0-10uA/cm² 大小的直流电刺激进行粗扫描，统计不同大小直流电刺激下，帕金森患者 Th 核团产生的动作电位个数如图 6-2 所示。

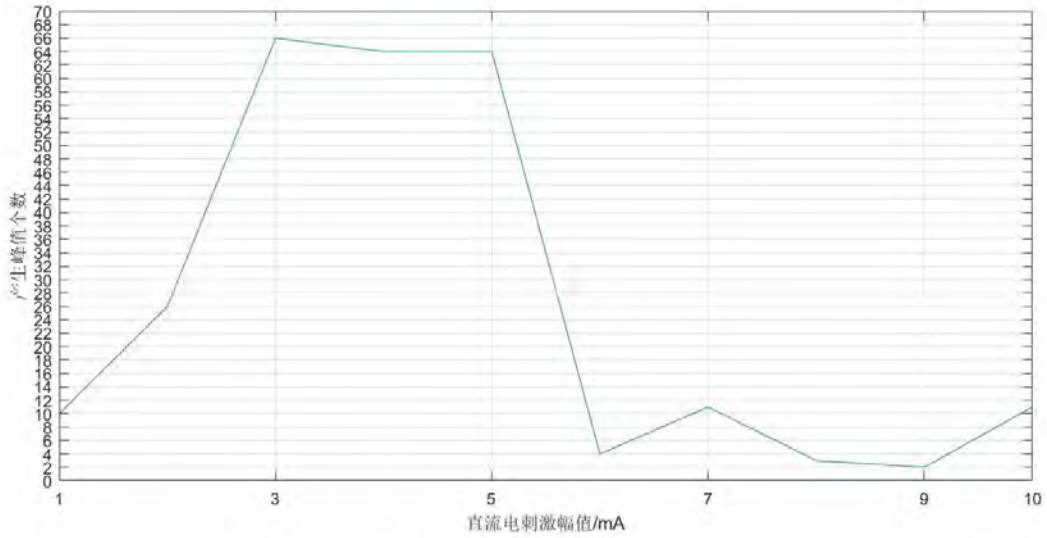


图 6-2 不同幅值直流电刺激治疗下产生的动作电位个数

计算 RI 指数，选取 RI 在 0.9-1.1 范围内使患者康复，即满足约束条件，产生动作电位个数在 $60 \pm 10\%$ 的范围内选择最小的电流幅值大小作为下一步的初始值进行迭代，对应的幅值为 $I_0=3$ 。

②根据①的结果选取初始值为：

$$\begin{cases} I(0) = 3 \\ k(0) = 0.8 \\ \lambda = 0.5 \end{cases} \quad (6-4)$$

通过变步长搜索算法求解目标函数： $f(m, P) = \alpha |60 - m| + \beta P^2$ 最小时，对应的电流幅值参数，搜索过程如下图所示，横轴表示搜索步数，纵轴表示该步下对应检测的电流幅值大小，由图可知，从 3 正向搜索 1 步后， f 增加，模型进行反向搜索，直到第 5 步幅值降为负数再反向搜索，以此类推，最后在第 19 次收敛时达到最优解，最优的电流幅值为 2.225，此时目标函数 $f=24.9506$ 达到最小。

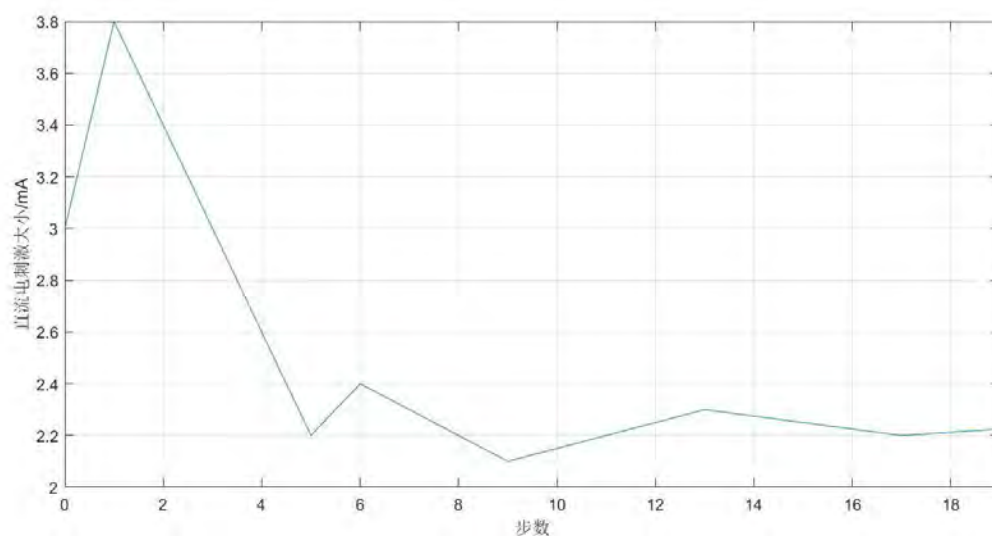
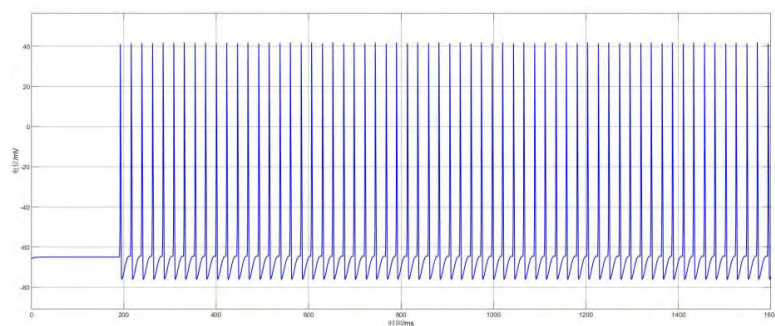
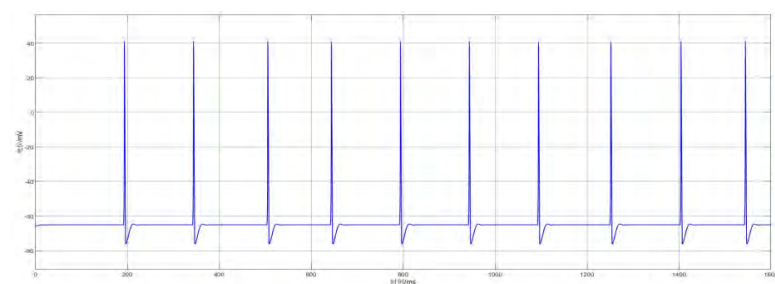


图 6-3 变步长搜索算法过程图

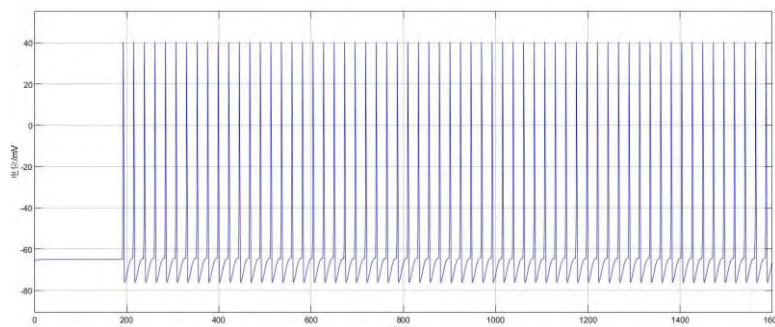
治疗前后的电位变化效果对比如下图 6-4 所示。



(a) 健康人员的电位发放图



(b) 帕金森重病患者的电位发放图



(c) 电刺激治疗后患者的电位发放图

图 6-4 电刺激治疗前后的电位发放图

由图 6-4 可知，电刺激治疗前 $RI=0.161$ ，电刺激治疗后 $RI=1$ ，治疗效果良好。

2) 方波交流电刺激信号的参数选取及治疗效果

对 STN 靶点添加 0.5 倍, 1 倍, 2 倍频率下 2-80 幅值方波, 其产生的动作电位脉冲数如下图所示, 由图可知, 在此情况下均无法到达 $60 \pm 10\%$ 个动作电位, 不满足约束条件, 在此数据范围内无法对患者进行康复治疗。

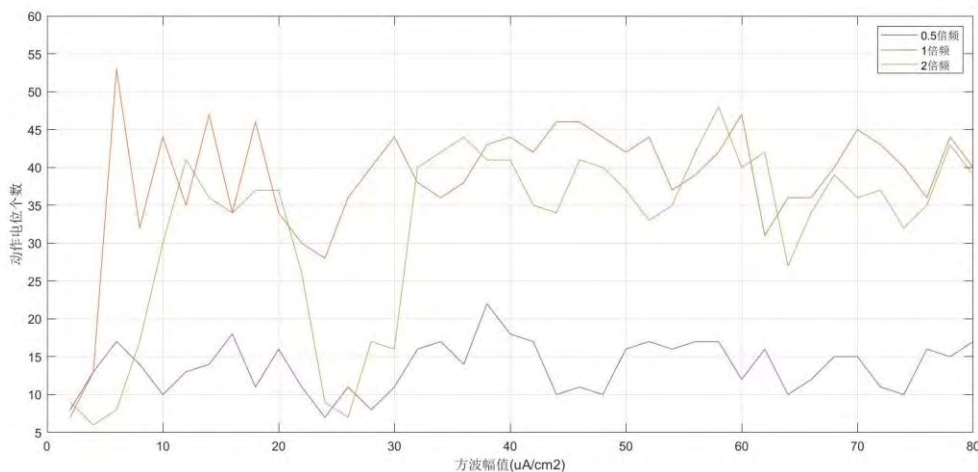


图 6-5 不同倍频及幅值的方波刺激下产生动作电位个数

以 1 倍频下幅值为 20, 40, 60, 80 下的波形为例, 由于其波形存在明显的非周期缺波现象, 动作电位个数无法达到 $60 \pm 10\%$, 不满足约束条件, 所以无法达到治疗要求。

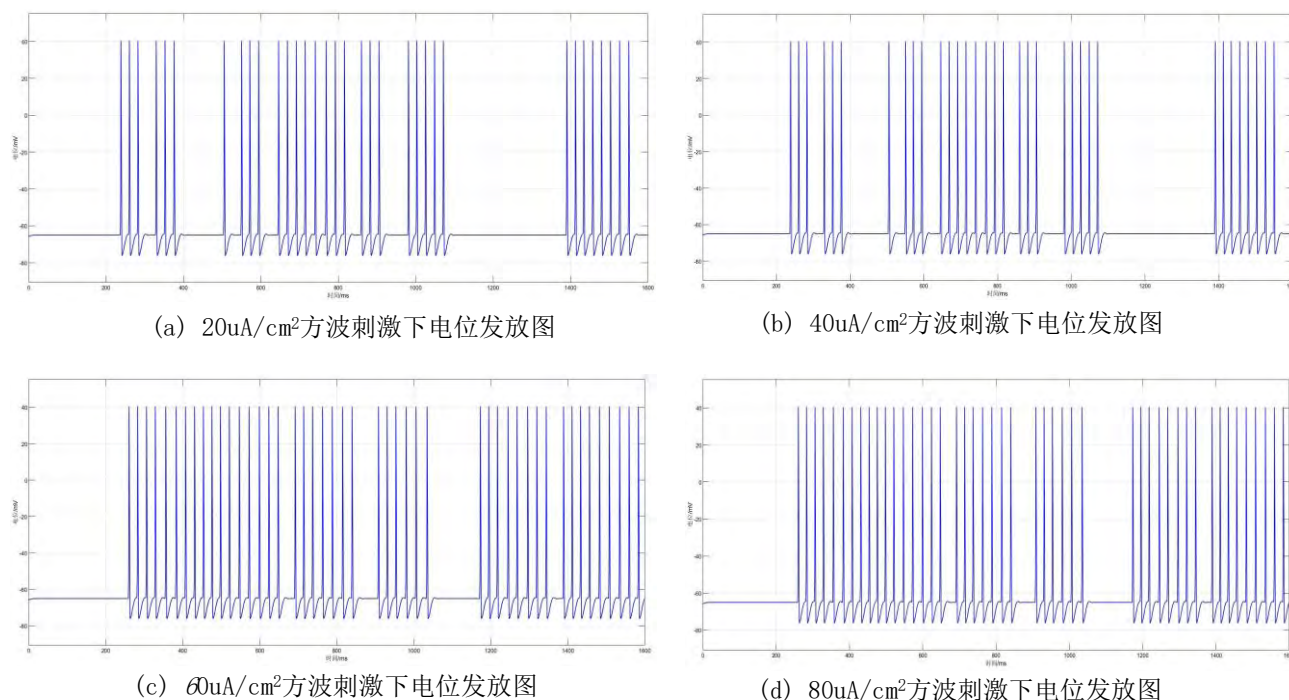


图 6-6 1 倍频下不同幅值的动作电位发放图

3) 三角波交流电刺激信号的参数选取

对 STN 靶点添加 0.5 倍, 1 倍, 2 倍频率下不同峰值大小的三角波, 其 2-80mA/cm² 峰值的三角波其产生的动作电位脉冲数如下图所示, 由图可知, 在此情况下均无法到达 $60 \pm 10\%$ 个动作电位, 不满足约束条件, 在此数据范围内无法对患者进行康复治疗。

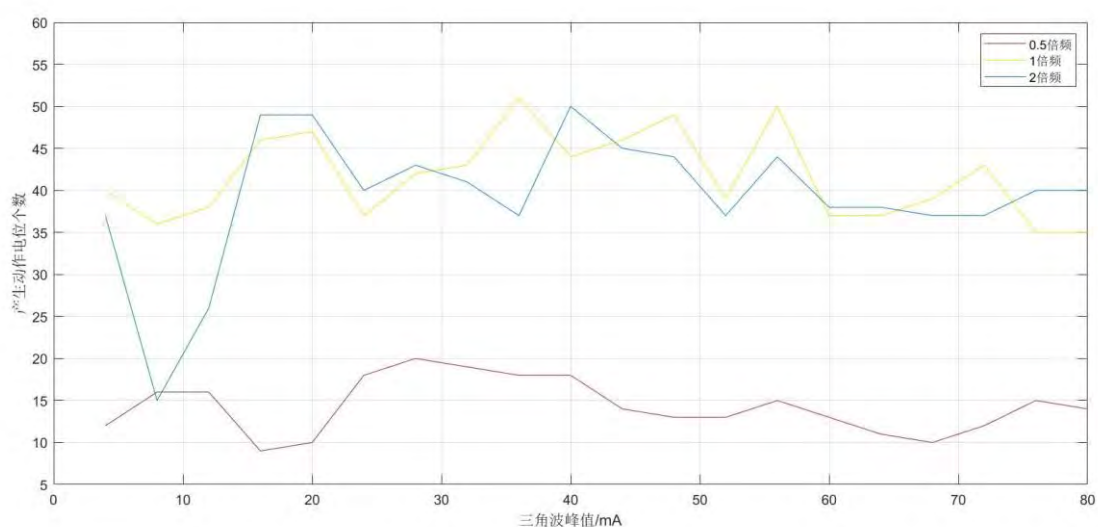


图 6-7 不同幅值不同频率下电刺激治疗产生的动作电位个数

以 1 倍频下幅值为 20 uA/cm^2 , 60 uA/cm^2 下的波形为例，由于其波形存在明显的非周期缺波现象，动作电位个数无法达到 $60 \pm 10\%$ ，不满足约束条件，所以无法满足治疗要求。

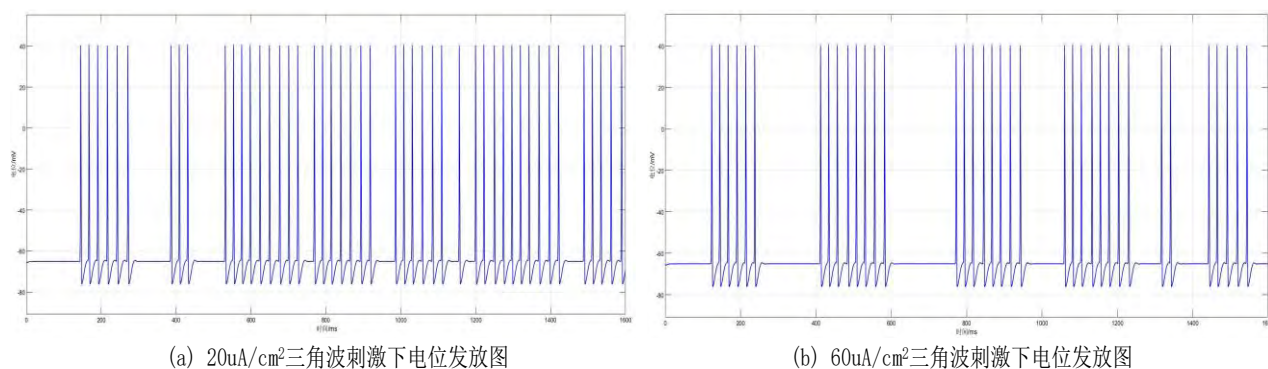


图 6-8 1 倍频下不同幅值的电位发放图

6.2.3 选择 GPi 靶点

1) 直流电刺激信号的参数选取

①先对 $0-80 \text{ uA/cm}^2$ 大小的直流电刺激进行粗扫描，统计不同大小直流电刺激下，帕金森患者 Th 核团产生的动作电位个数如图 6-9 所示。

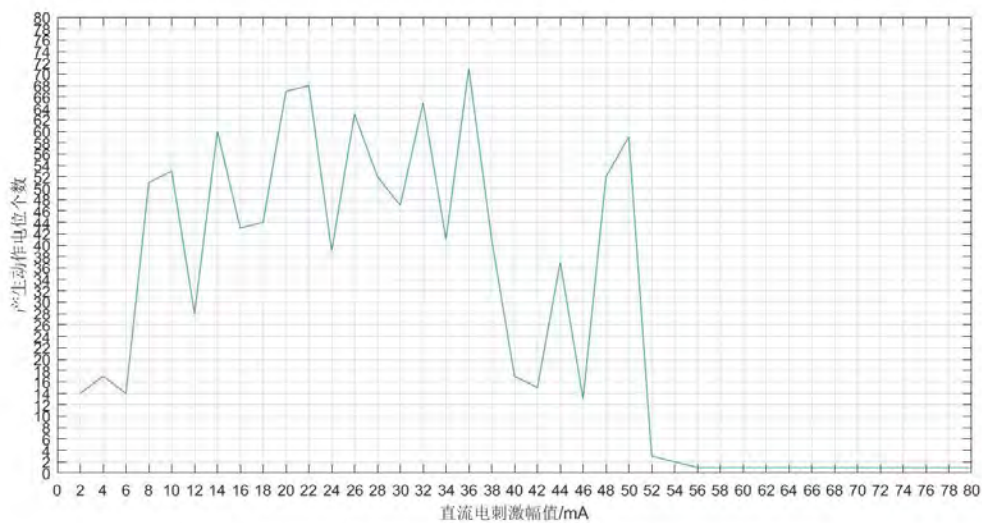


图 6-9 不同幅值直流电刺激治疗下产生的动作电位个数

计算 RI 指数，选取 RI 在 $(0.9-1.1)$ 范围内使患者康复，即产生动作电位个数在 $60 \pm 10\%$ 的范围内选择最小的电流幅值大小作为下一步的初始值进行迭代，对应的幅值为 $I_0=14$ 。

②根据①的结果选取初始值为：

$$\begin{cases} I(0)=14 \\ k(0)=0.8 \\ \lambda=0.5 \end{cases} \quad (6-5)$$

通过变步长搜索算法求解目标函数： $f(m, P) = \alpha |60 - m| + \beta P^2$ 最小时，对应的电流幅值参数，搜索过程如下图所示，横轴表示搜索步数，纵轴表示该步下对应检测的电流幅值大小，由图可知，从 $I=14$ 正向搜索 1 步后， f 增加，模型进行反向搜索，直到第 5 步幅值降为 13.2 再反向搜索，以此类推，最后在第 16 次收敛时达到最优解，最优的电流幅值为 13.525 uA/cm^2 ，此时目标函数 $f=192.9256$ 达到最小。

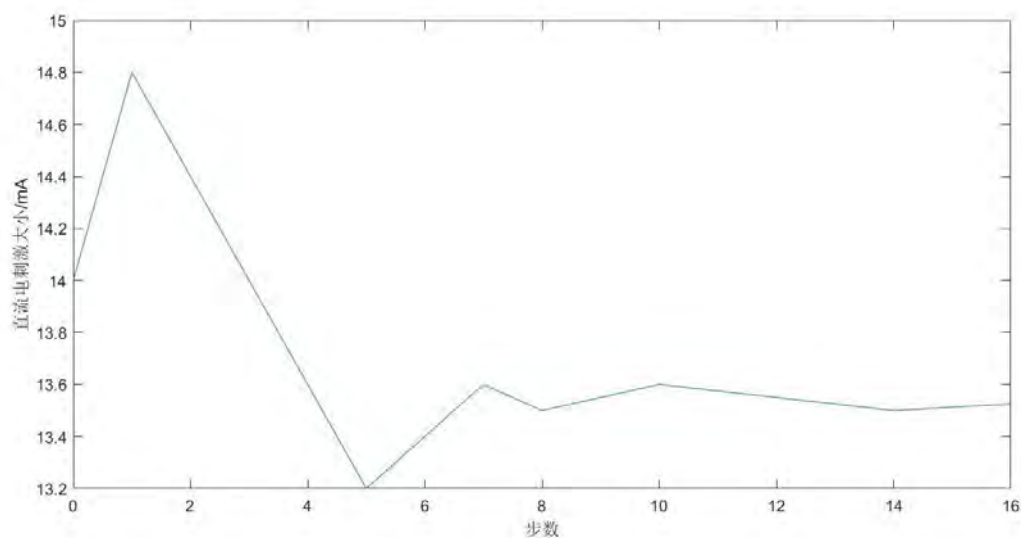
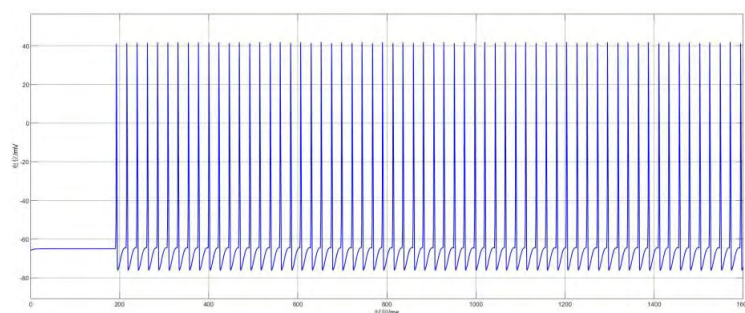
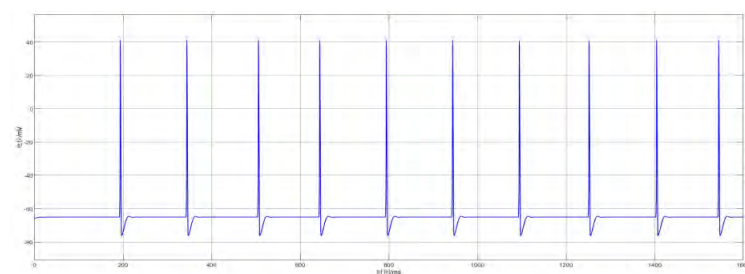


图 6-10 变步长搜索算法过程图

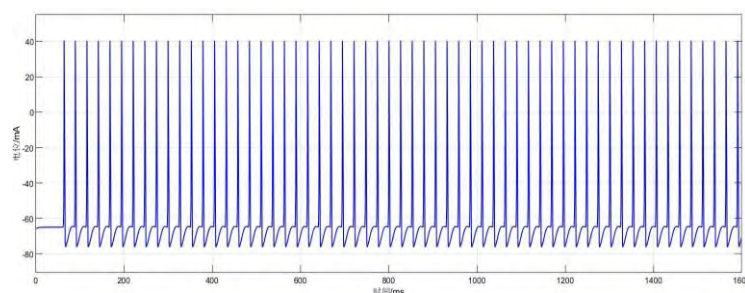
治疗前后的电位变化效果对比如下图所示。



(a) 健康人员的电位发放图



(b) 帕金森重病患者的电位发放图



(c) 电刺激治疗后患者的电位发放图

图 6-11 电刺激治疗前后的电位发放图

由图可知，电刺激治疗前 $RI=0.161$ ，电刺激治疗后 $RI=1$ ，治疗效果良好。

2) 三角交流电刺激信号的参数选取

基于变步长搜索法的贪婪算法,对 GPi 靶点添加 0.5 倍, 1 倍, 2 倍频率下不同峰值大小的三角波,其 2-80 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 峰值的三角波其产生的动作电位脉冲数如下图所示,由图可知,当刺激频率为正常脉冲频率的 1~2 倍之间时,脉冲个数与正常情况较为接近,且在峰值为 4 μA 时出现明显的转折点,由上升到趋于平缓。因此可以将 1 倍频,幅值 4 μA 作为初始值进行变步长搜索,具体搜索策略为:先搜索峰值,在该峰值下搜索频率,按此规律不断循环直至收敛,得到最优的峰值与频率。

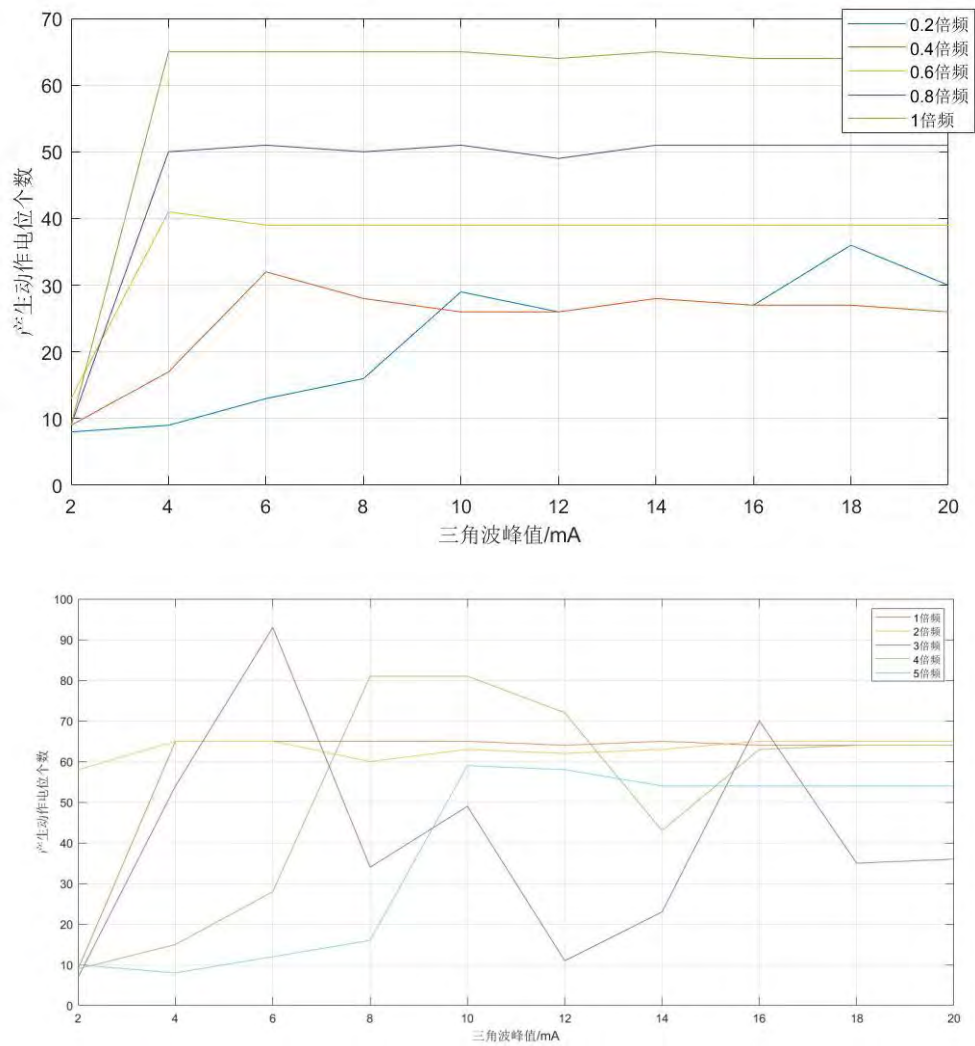
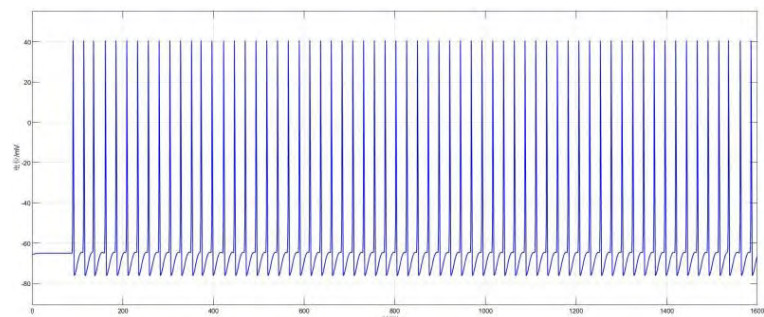
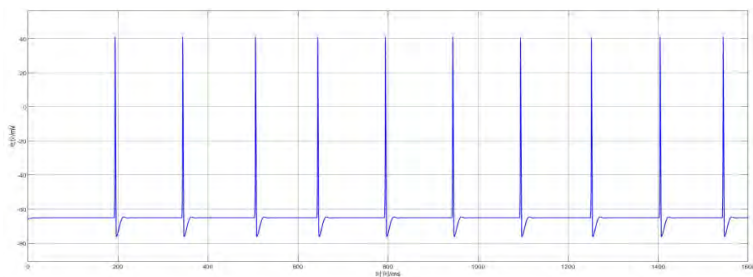


图 6-12 不同幅值不同频率下电刺激治疗产生的动作电位个数

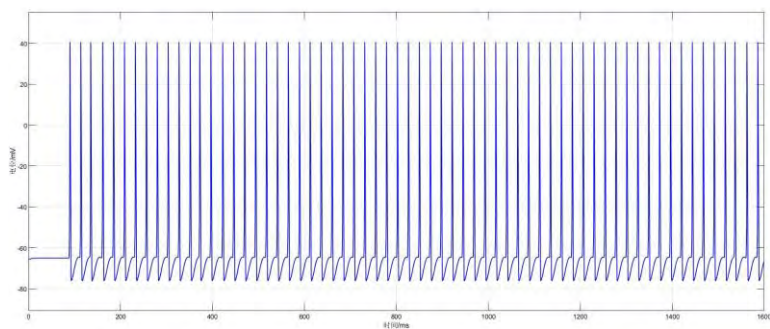
基于变步长搜索法的贪婪算法结果为 42.1043Hz 的频率, 2.6500uA/cm² 的峰值, 目标函数值为 47.0225, 治疗后 $RI=1.067$ 。其治疗前后波形对比如下图所示, 由图可知, 治疗效果良好。



(a) 健康人员的电位发放图



(b) 帕金森重病患者的电位发放图



(c) 电刺激治疗后患者的电位发放图

图 6-13 电刺激治疗前后的电位发放图

3) 方波交流电刺激信号的参数选取

①首先采用局部区域定位对方波交流电刺激信号的参数进行选取。

频率为 41.698Hz 时，即 1 倍脉冲平均频率时，幅值取 2-40 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的动作电位的统计如下图所示，动作电位呈现先增后平趋势，暂不考虑该区间的数据。

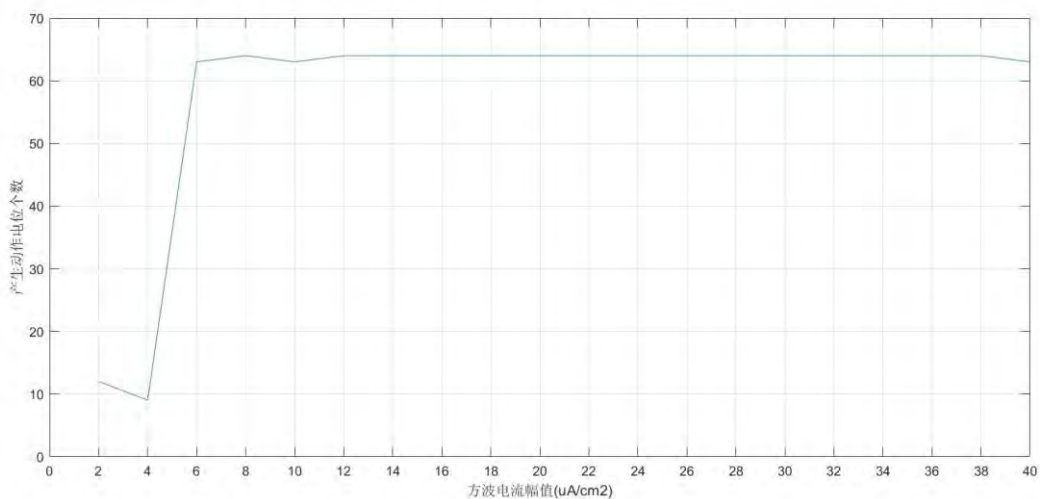


图 6-14 不同幅值方波刺激治疗下产生的动作电位个数

方波幅值为 $6\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 时，频率在 2-80Hz 区间内的动作电位统计如下图所示，呈现先增后减趋势，暂不考虑该区间数据。

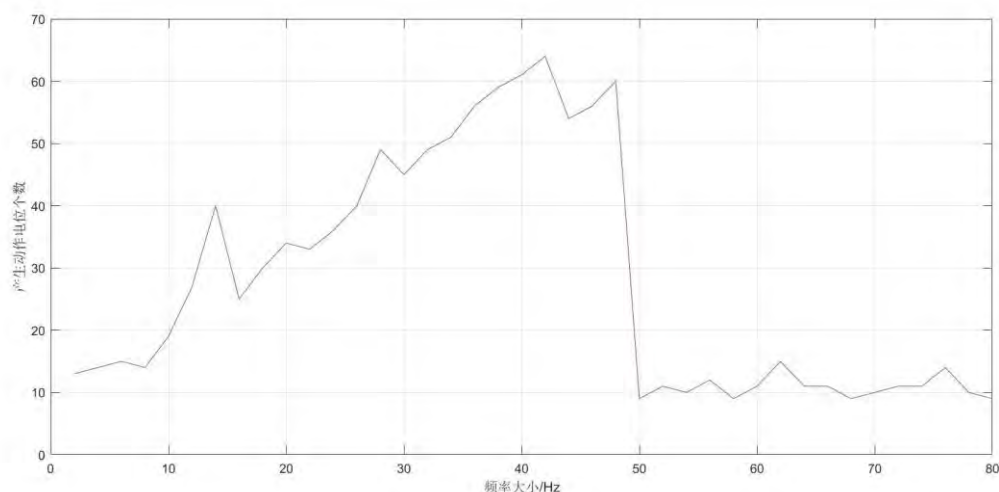


图 6-15 不同频率电刺激治疗下产生的动作电位个数

②基于变步长搜索法的贪婪算法进行计算搜索

如下图所示，记录了 0.1-1 倍正常脉冲频率，1-5 倍正常脉冲频率，不同频率不同幅值下方波信号对脉冲数的影响。由图可知，当脉冲频率靠近 1 倍的正常脉冲频率时，所需要的电流幅值最小大约为 $6\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ，故取 1 倍正常脉冲频率为初始频率， $6\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 为初始幅值，进行变步长搜索，即先搜索幅值，在该幅值下搜索频率，按此规律不断循环直至收敛，得到最优的幅值与频率。

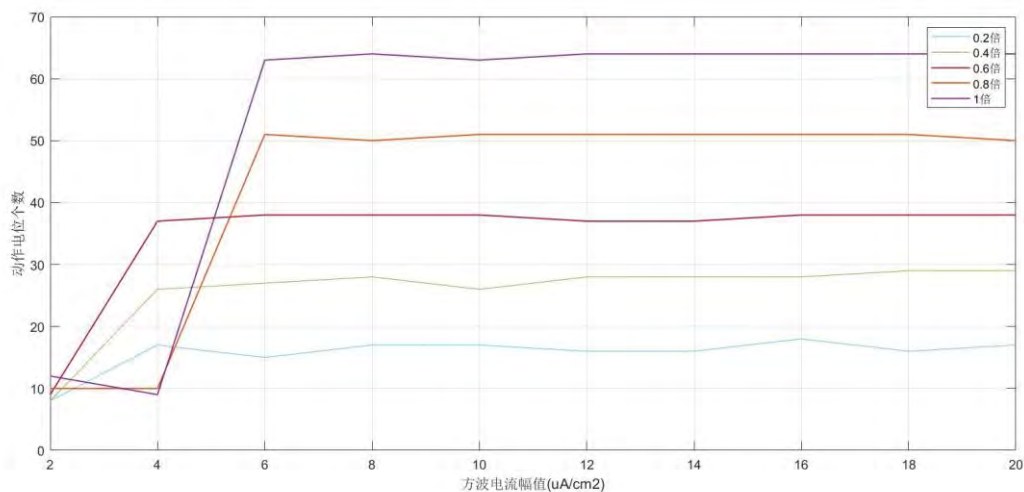


图 6-16 不同幅值不同频率下电刺激治疗产生的动作电位个数

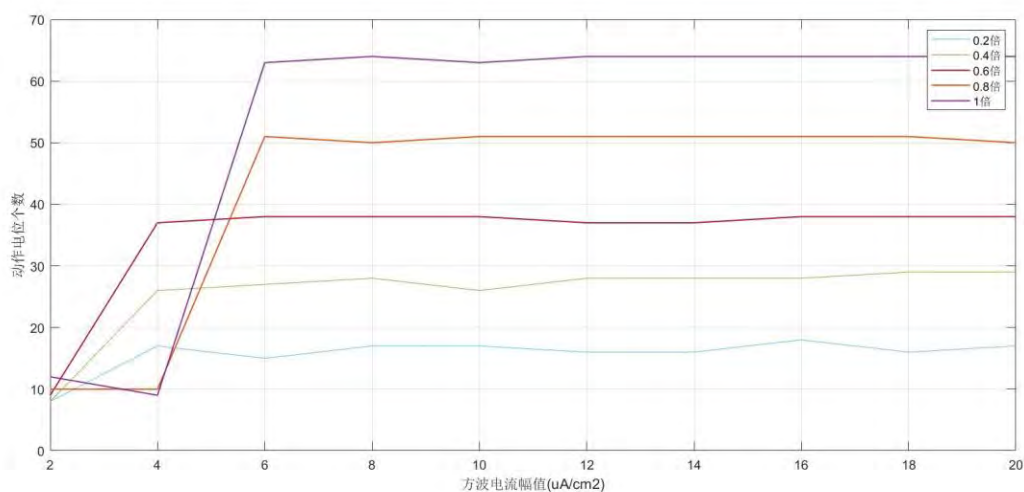
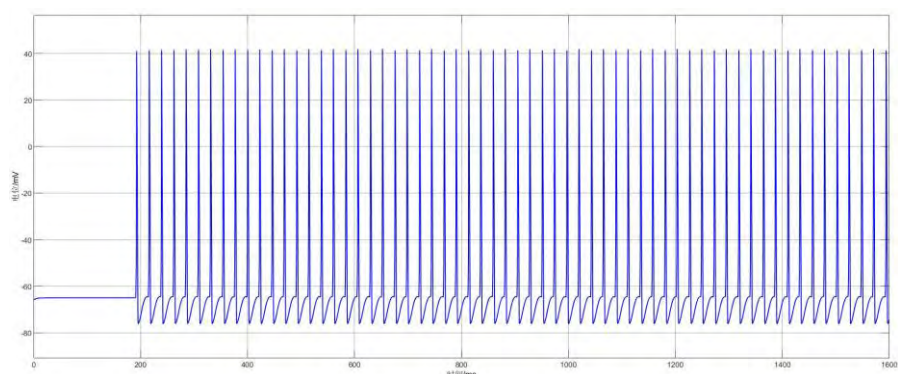
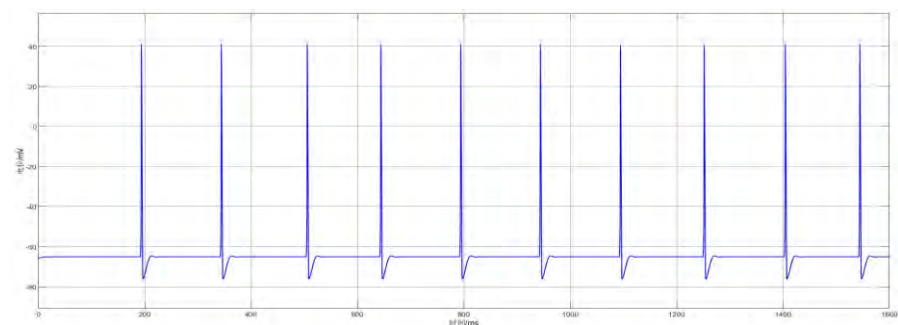


图 6-17 不同幅值不同频率下电刺激治疗产生的动作电位个数

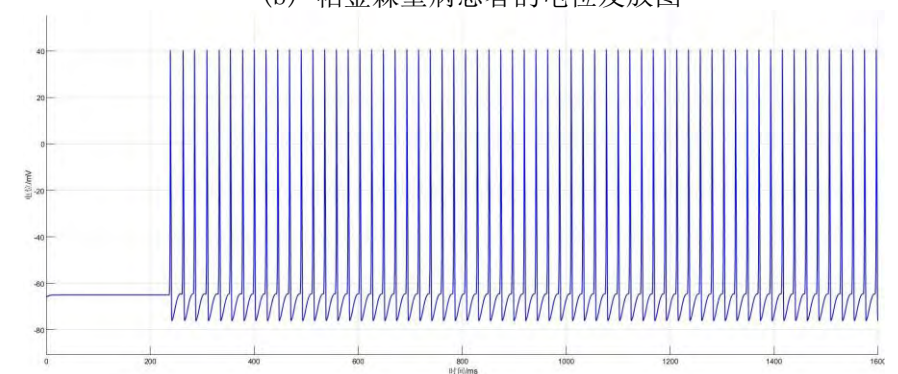
由实验可知，循环两次可得到计算结果，最优点为 44.0374Hz 频率，5.9125uA/cm² 幅值的方波电流时最优。此时产生的动作电位脉冲数为 59，目标函数值为 35.4577。此时修复的电位如下图所示，对比可知，治疗后 RI 可达 0.968。



(a) 健康人员的电位发放图



(b) 帕金森重病患者的电位发放图



(c) 电刺激治疗后患者的电位发放图

图 6-18 电刺激治疗前后的电位发放图

综合电刺激治疗后的电位发放图和目标函数值，可以选择直流电刺激 **STN** 靶点、直流电刺激 **GPI** 靶点、三角波交流电刺激 **GPI** 靶点、方波交流电刺激 **GPI** 靶点进行帕金森患者的康复治疗。综合考虑电能损耗、治疗效果等因素，选取幅值为 $2.2225\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 直流电刺激作用于 **STN** 靶点的效果最佳。

七 问题五：最优电刺激靶点的选择

7.1 问题分析

该题目在题目四的基础上进行，将在题目四上使用的刺激方法和参数优化方法移用到回路中的其他靶点上，然后对照 STN，GPi 刺激效果进行分析。

7.2 问题求解

7.2.1 选择 STr 靶点

1) 直流电刺激

①先对 $0-40\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 大小的直流电刺激进行粗扫描，统计不同大小直流电刺激下，帕金森患者 Th 核团产生的动作电位个数如图 7-1 所示。在电流较小时，脉冲个数基本可以稳定在正常范围内，当电流逐渐变大 ($>25\mu\text{A}/\text{cm}^2$) 时反而出现不稳定情况，先是急剧减小，后又极速上升。

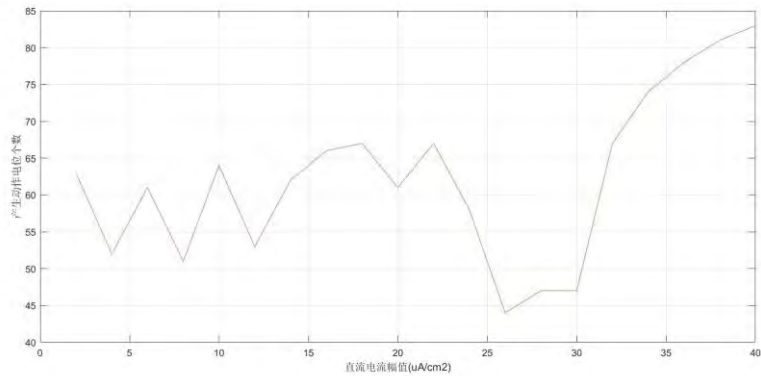


图 7-1 不同幅值直流电刺激治疗下产生的动作电位个数

缩小步长进一步仿真发现，如下图所示，脉冲数的转折点在 1 附近，故取幅值为 1 为初始值，进行变步长搜索。

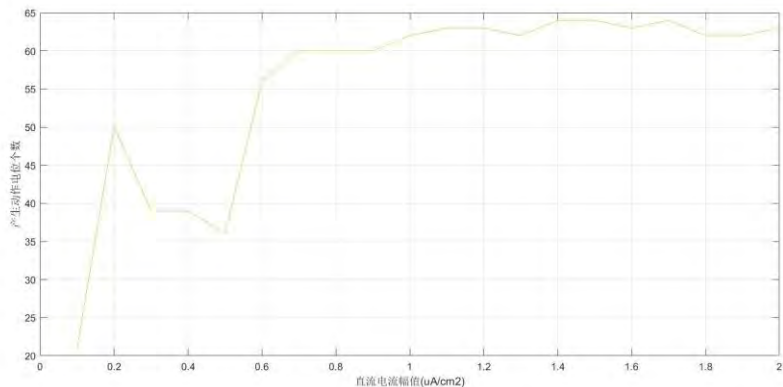


图 7-2 不同幅值直流电刺激治疗下产生的动作电位个数

②根据①的结果选取初始值为：

$$\begin{cases} I(0) = 0.6 \\ k(0) = 0.4 \\ \lambda = 0.5 \end{cases} \quad (8-1)$$

通过变步长搜索算法求解目标函数： $f(m, P) = \alpha |60 - m| + \beta P^2$ 最小时，对应的电流幅值参数，搜索过程如下图所示，横轴表示搜索步数，纵轴表示该步下对应检测的电流幅值大小，由图可知，从 $I=0.6 \text{ uA/cm}^2$ 正向搜索 2 步后， f 增加，模型进行反向搜索，直到第 6 步幅值降为 0.6 uA/cm^2 再反向搜索，以此类推，最后在第 14 次收敛时达到最优解，最优的电流幅值为 0.7625 ，此时目标函数 $f=10.5814$ 达到最小。

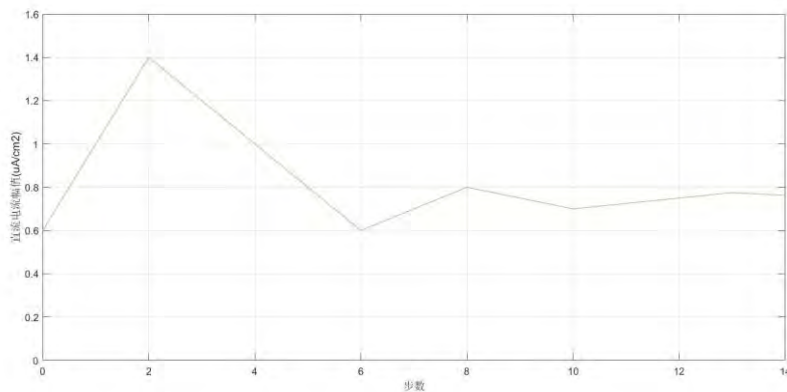
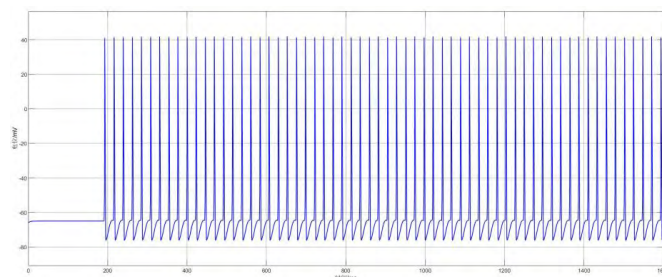
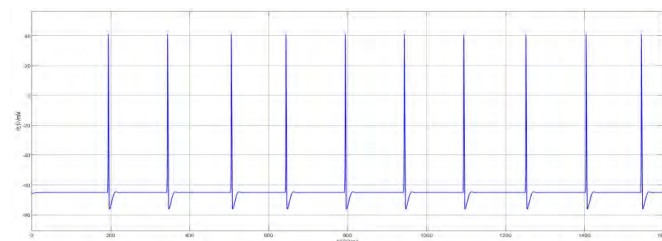


图 7-3 变步长搜索算法过程图

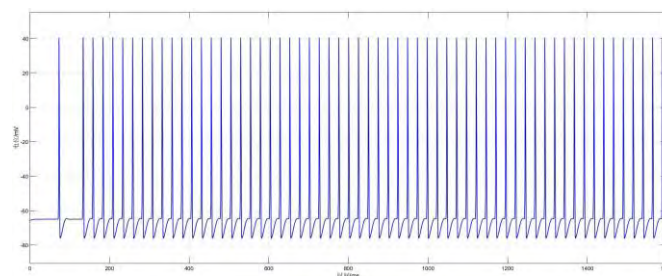
治疗前后的电位变化效果对比如下图所示，由图可知，电刺激治疗前 $RI=0.161$ ，电刺激治疗后 $RI=1.02$ ，治疗效果良好。



(a) 健康人员的电位发放图



(b) 帕金森病患者的电位发放图



(c) 电刺激治疗后患者的电位发放图

图 7-4 电刺激治疗前后的电位发放图

2) 三角波交流电刺激

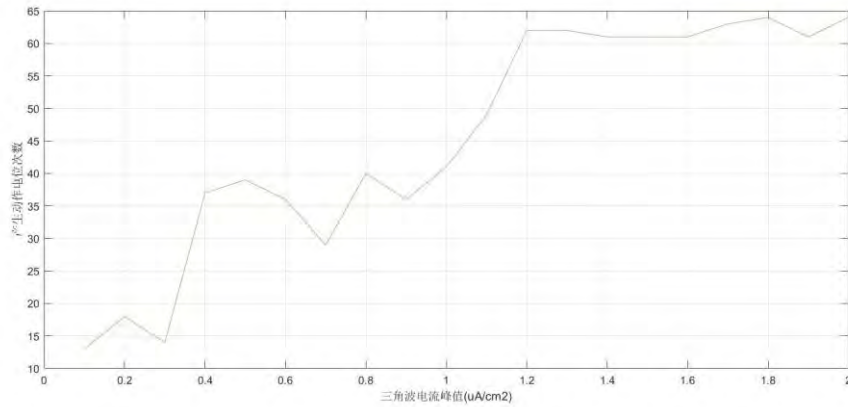


图 7-5 不同峰值三角波电刺激治疗下产生的动作电位个数

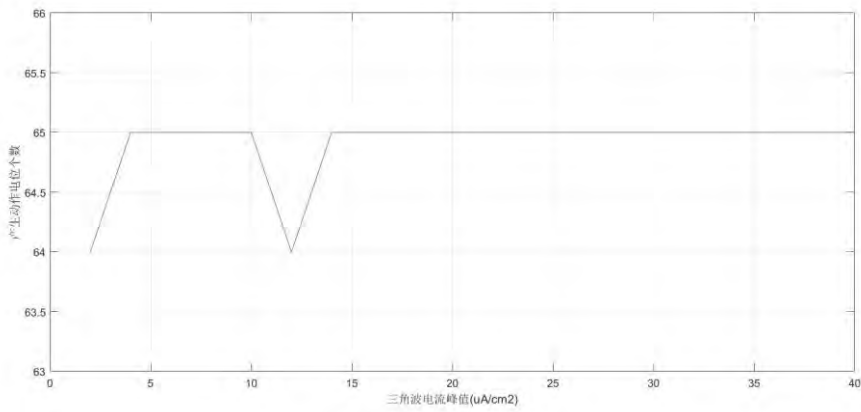
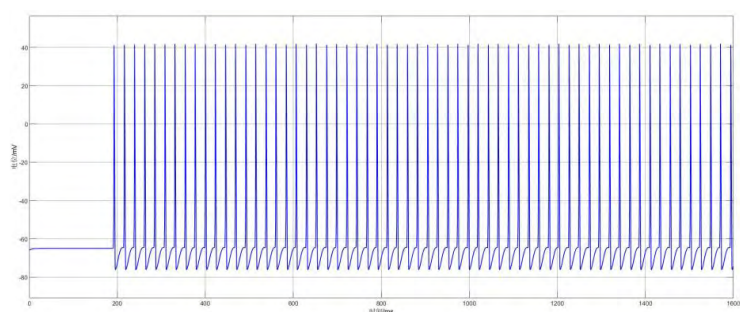


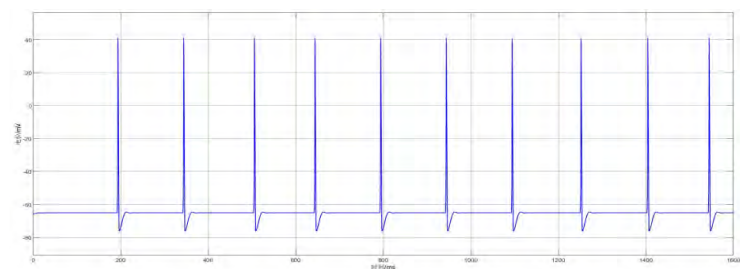
图 7-6 不同峰值三角波电刺激治疗下产生的动作电位个数

基于变步长搜索法的贪婪算法结果，三角波峰值为 1.5500uA/cm^2 ，频率为 45.4324Hz ，目标函数值为 3.9025 。

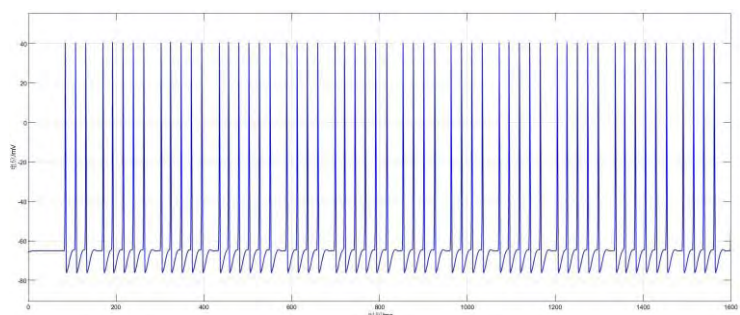
治疗前后的电位变化效果对比如下图所示，由图可知，电刺激治疗前 $RI=0.161$ ，电刺激治疗后 $RI=0.967$ ，但治疗后波形频率不稳定，不建议选择该靶点进行电刺激作为治疗方法。



(a) 健康人员的电位发放图



(b) 帕金森重病患者的电位发放图



(c) 电刺激治疗后患者的电位发放图

图 7-7 电刺激治疗前后的电位发放图

3) 方波交流电刺激

基于变步长搜索法的贪婪算法结果为脉冲数为 65，满足约束条件。幅值为 $6.1375\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ，频率为 42.526Hz 。优化后的目标函数值为 40.1689。

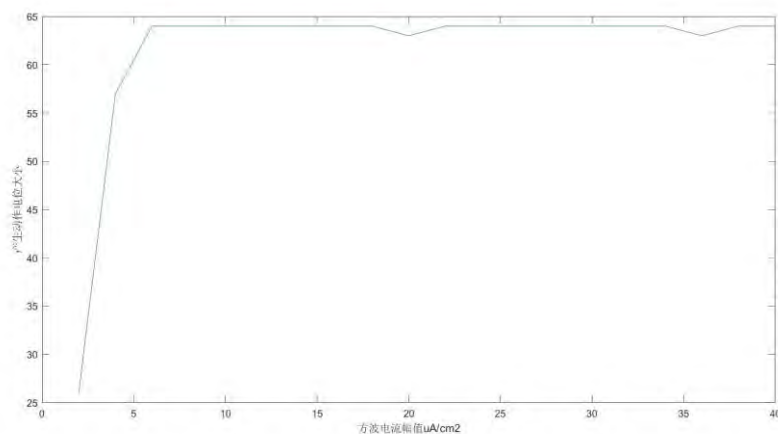
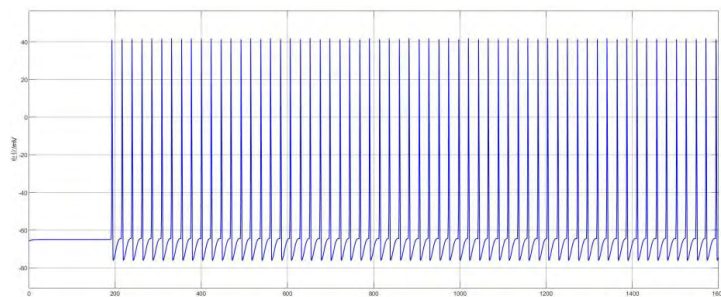


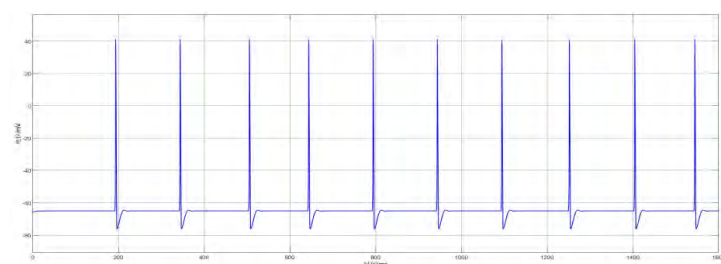
图 7-8 不同幅值方波电刺激治疗下产生的动作电位个数

如下图所示为刺激治疗前后的电位发放图，由图可知，电刺激治疗前 $RI=0.161$ ，电刺

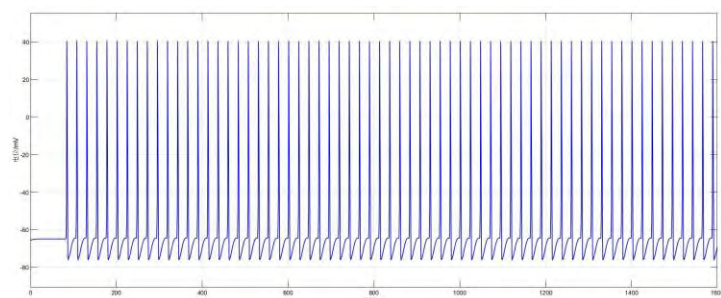
激治疗后 $RI=0.967$ ，治疗后波形频率较为稳定，可以考虑选择该靶点进行电刺激作为治疗方法。



(a) 健康人员的电位发放图



(b) 帕金森重病患者的电位发放图



(c) 电刺激治疗后患者的电位发放图

图 7-9 电刺激治疗前后的电位发放图

7.2.2 选择 GPe 靶点

1) 直流电刺激

①先对 $0-80 \text{ uA/cm}^2$ 大小的直流电刺激进行粗扫描，统计不同大小直流电刺激下，帕金森患者 Th 核团产生的动作电位个数如图 7-10 所示，随着刺激电流幅值增大，脉冲数总体呈现出先增大后减小的趋势，但脉冲数的最大值均未达到 $60 \pm 10\%$ 的脉冲数允许的范围，因此不考虑该情形。

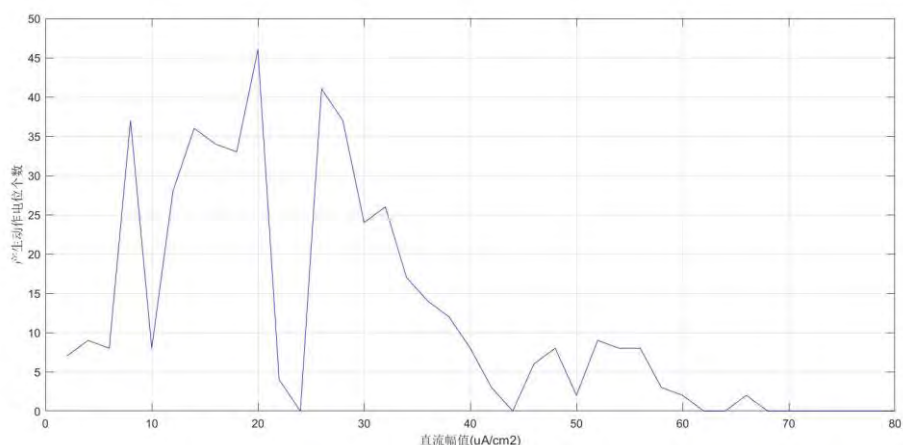


图 7-10 不同幅值直流电刺激治疗下产生的动作电位个数

2) 三角波交流电刺激

由下图 7-11 可知，三角波刺激 GPe 时，动作电位个数无法达到 $60 \pm 10\%$ 的约束条件，分析可知，纵使电流不断加大，脉冲数也无法满足要求，故不采用此方法进行电刺激治疗。

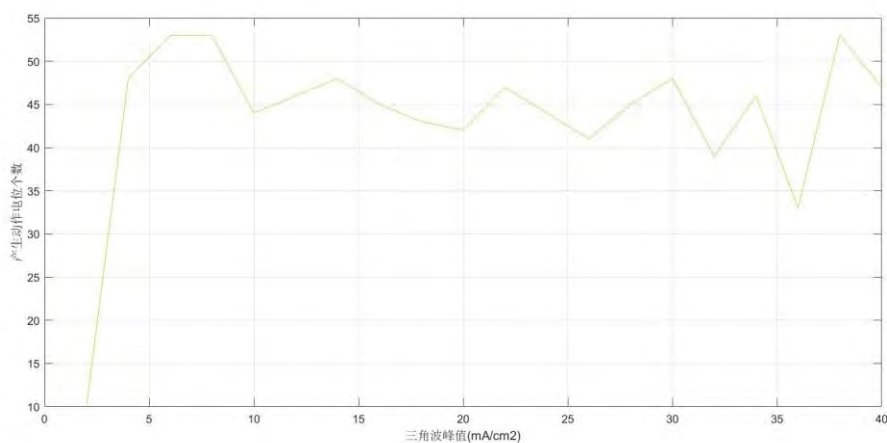


图 7-11 不同幅值三角波电刺激治疗下产生的动作电位个数

3) 方波交流电刺激

由下图 7-12 可知，方波刺激 GPe 下，动作电位个数无法达到 $60 \pm 10\%$ 的约束条件，分析可知，由于脉冲中普遍存在“缺波”现象，故即使电流不断加大，脉冲数也无法满足要求，因此不采用此方法进行电刺激治疗。

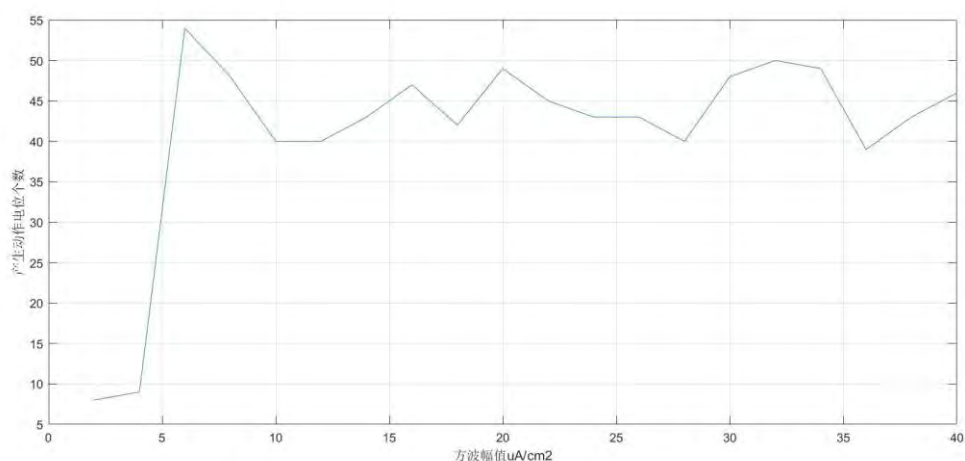


图 7-12 不同幅值方波电刺激治疗下产生的动作电位个数

综合电刺激治疗后的电位发放图和目标函数值，可以选择直流电刺激 ST_r 靶点、三角波电刺激 ST_r 靶点、方波交流电刺激 ST_r 靶点的方式进行帕金森患者的康复治疗。综合考虑电能损耗、治疗效果等因素，选取幅值为 $1.5500uA/cm^2$ ，频率为 $45.4324Hz$ 三角交流波电刺激作用于 ST_r 靶点的效果最佳。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Matthew M McGregor, Alexandra B Nelson. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. Neuron, 2019, 101: 1042-1056.
- [3] 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.
- [4] YANG S, WANG J, LI S, et al. Cost-efficient FPGA implementation of basal ganglia and their Parkinsonian analysis[J]. Neural Networks, 2015, 71: 62-75.
- [5] RUBIN J E, TERMAN D. High Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Eliminates Pathological Thalamic Rhythmicity in a Computational Model[J]. Journal of Computational Neuroscience, 2004, 16(3): 211-235.

附录

单个神经元模拟程序（matlab 实现）

```
function [V,m,h,n,t] = hhrun(I,tspan, v, mi, hi, ni,Plot)

    dt = 0.001;                % time step for forward euler method
    loop = ceil(tspan/dt);    % no. of iterations of euler
    gNa = 120;
    eNa=50;
    gK = 36;
    eK=-77;
    gL=0.3;
    eL=-54.5;

    % Initializing variable vectors
    t = (1:loop)*dt;
    V = zeros(loop,1);
    m = zeros(loop,1);
    h = zeros(loop,1);
    n = zeros(loop,1);

    % Set initial values for the variables
    V(1)=v;
    m(1)=mi;
    h(1)=hi;
    n(1)=ni;

    % Euler method
    for i=1:loop-1
        V(i+1) = V(i) + dt*(gNa*m(i)^3*h(i)*(eNa-(V(i))) + gK*n(i)^4*(eK-(V(i))) + gL*(eL-(V(i))) + I);
        m(i+1) = m(i) + dt*(alphaM(V(i))*(1-m(i)) - betaM(V(i))*m(i));
        h(i+1) = h(i) + dt*(alphaH(V(i))*(1-h(i)) - betaH(V(i))*h(i));
        n(i+1) = n(i) + dt*(alphaN(V(i))*(1-n(i)) - betaN(V(i))*n(i));
    end

    if Plot == 1
        figure
        plot(t,V);
        xlabel('Time/ms');
        ylabel('Membrane Potential/mV');
        title('Voltage time series');
```

```

    end
end

% alpha and beta functions for the gating variables
function aM = alphaM(V)
aM = (0.1*(V+40)) ./ (1-exp(-0.1*(V+40)));
end

function bM = betaM(V)
bM = 4*exp(-(V+65)/18);
end

function aH = alphaH(V)
aH = 0.07*exp(-(V+65)/20);
end

function bH = betaH(V)
bH = 1./(exp(-0.1*(V+35))+1);
end

function aN = alphaN(V)
aN = (0.01*(V+55)) ./ (1-exp(-0.1*(V+55)));
end

function bN = betaN(V)
bN = 0.125*exp(-(V+65)/80);
end

%% 直流
I=1;
time=50;
[V,m,h,n,t] = hhrun(I, time, -65.0255, 0.0528, 0.5970, 0.3173,1)

%%交流（python）
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
import nerve

t = np.linspace(0, 10, 10000)
I = np.sin(5*t)
a = nerve.neure(I)
v=[]
v.append(-60)
for i in range(1, len(t)):

```


<pre> v,n,m,h=a.transfer_am(i,v[i-1],v[i-1],v[i-1]) print(v) </pre>
优化模型参数选择程序_直流 <pre> % 变步长搜索法 vs=[cdm(1,1),cdm(2,1)]; w=10*vs(1)+vs(2)^2; vsk=1;vsg=0.4;vsf=0;rip(1)=cdm(2,1); while vsg>=1e-2 vs(2)=vs(2)+vsk*vsg; stna1=vs(2); [t, x, y] = sim('C2_2', 1600); vsm=1; vsr=zeros(100,1); for i=1:length(th.time) if abs(th.signals.values(i))<=1; vsm=vsm+1; vsr(vsm)=th.time(i); if vsr(vsm)-vsr(vsm-1)<5 vsr(vsm)=0; vsm=vsm-1; end end end end for i=1:vsm vsr(i)=vsr(i+1); end vsm=vsm-1; vs(1)=abs(60-vsm); vsw=10*vs(1)+vs(2)^2; if vsw>=w vsk=-vsk;vsg=0.5*vsg; end w=vsw; vsf=vsf+1; rip(vsf+1)=vs(2); end plot(0:vsf,rip); </pre>
优化模型参数选择程序_三角波

```

%基于变步长搜索法的贪婪算法
vs=[cdm(1,1),cdm(2,1),1000/gpit4];
w=0.5*vs(1)+1*vs(2)^2;
vsf=0;w1=0;
while vsf<2&&abs(w1-w)>=0.01
    w1=w;
    vsk=1;vsg=0.4;
while vsg>=1e-2
    vs(2)=vs(2)+vsk*vsg;
    stna3=vs(2)*[0 1 -1 0];
    [ t, x, y ] = sim( 'C2_2', 1600);
    vsm=1;
    vsr=zeros(100,1);
for i=1:length(th.time)
    if abs(th.signals.values(i))<=1;
        vsm=vsm+1;
        vsr(vsm)=th.time(i);
        if vsr(vsm)-vsr(vsm-1)<5
            vsr(vsm)=0;
            vsm=vsm-1;
        end
    end
end
for i=1:vsm
    vsr(i)=vsr(i+1);
end
vsm=vsm-1;
vs(1)=abs(60-vsm);
vsw=0.5*vs(1)+1*vs(2)^2;
if vsw>=w
    vsk=-vsk;vsg=0.5*vsg;
end
w=vsw;
end
vsk=1;vsg=2;
while vsg>=1e-2
    vs(3)=vs(3)+vsk*vsg;
    stnt3=(1000/vs(3))*[0 0.25 0.75 1];
    [ t, x, y ] = sim( 'C2_2', 1600);
    vsm=1;
    vsr=zeros(100,1);
for i=1:length(th.time)
    if abs(th.signals.values(i))<=1;
        vsm=vsm+1;

```

```

vsr(vsm)=th.time(i);
if vsr(vsm)-vsr(vsm-1)<5
    vsr(vsm)=0;
    vsm=vsm-1;
end
end
end
for i=1:vsm
    vsr(i)=vsr(i+1);
end
vsm=vsm-1;
vs(1)=abs(60-vsm);
vsw=0.5*vs(1)+1*vs(2)^2;
if vsw>=w
    vsk=-vsk;vsg=0.5*vsg;
end
w=vsw;
end
vsf=vsf+1;
end

```

优化模型参数选择程序_方波

s=4; %信号通道选择

%GPI/SNr 参数初始化

gpia1=20; gpia2=10; gpia3=[0 10 0]; gpia4=6; %GPI/SNr 中 4 种刺激信号幅值（1-直流；2-交流正弦波；3-单极性三角波；4-方波）

gpif2=41.698*2*pi/1000; gpit3=[0 500/41.698 1000/41.698]; gpit4=1000/41.698; %GPI 中 4 种刺激信号的频率或周期

gpia4=5; %方波占空比（单位：%）

gpik=0; %GPI 刺激信号开关

%STN 参数初始化

stna1=5; stna2=200; stna3=[0 10 0]; stna4=10; %STN 中 4 种刺激信号幅值（1-直流；2-交流正弦波；3-单极性三角波；4-方波）

stnf2=41.698*2*pi/1000; stnt3=[0 500/41.698 1000/41.698]; stnt4=1000/(1*41.698); %STN 中 4 种刺激信号的频率或周期

stnd4=5; %方波占空比（单位：%）

stnk=1; %STN 刺激信号开关

%参数扫描确定变步长法初始值

m=ones(1,20);

f=ones(1,length(m));

r=zeros(100,length(m));

n=60*ones(1,length(m));

```

ip=2*(1:length(m));
for j=1:length(m)
stna4=2*j;
[ t, x, y ] = sim( 'C2_2', 1600);

for i=1:length(th.time)
    if abs(th.signals.values(i))<=1;
        m(1,j)=m(1,j)+1;
        r(m(1,j),j)=th.time(i);
        if r(m(1,j),j)-r(m(1,j)-1,j)<5
            r(m(1,j),j)=0;
            m(1,j)=m(1,j)-1;
        end
    end
end
for i=1:m(1,j)
    r(i,j)=r(i+1,j);
end
m(1,j)=m(1,j)-1;
f(1,j)=1000*m(1,j)/(1600-r(1,j));
end

plot(ip,m);
hold on;

dm=abs(m-n);
cdm=zeros(1,length(m));
fdm=0;
for i=1:length(m)
    if dm(i)<=6
        fdm=fdm+1;
        cdm(1,fdm)=dm(i);
        cdm(2,fdm)=ip(i);
    end
end
end

```