



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

山东科技大学

参赛队号

21104240047

队员姓名

1.

贾晖

2.

巩德华

3.

王军辉

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：

本文使用基于神经元 Hodgkin-Huxley 模型，基底神经节神经回路的理论模型，SVM 算法，FPGA 仿真，以较高的分类准确度，完成了对帕金森病脑深部电刺激发电特征和最优靶点的分析和判别。

针对问题一，利用数值方法和神经细胞膜电位的 Hodgkin-Huxley 方程，研究了直、交流电和噪声刺激对神经细胞膜电位发放的影响。通过分析刺激后神经细胞膜电位发放的振幅、频率和峰间距离等特征，得到了当直流电流刺激增加时，放电波峰的平均高度在 $I_{dc}=7.8\mu A/cm^2$ 处达到最大值，然后逐渐减小，而振荡的频率却逐渐增加；对直流电流刺激数值分析结果表明在 $I_{dc}\approx 6.3\mu A/cm^2$ 处，会产生极限环；而在 $I_{dc}\approx 9.8\mu A/cm^2$ 处，由于周期轨道的不稳定部分会通过反向 Hopf 分叉而消失，因而在两者之间会出现稳态和周期轨道共存的情形。交流电流刺激的强度和振幅对应出现复杂的振幅窗口和频率窗口，当 $I_{dc}=0$ ， $D=0$ ， $I_p=17.9\cos(0.039t)\mu A/cm^2$ 时，电位发放出现大幅振荡和小幅摆动，在频率窗口 $[1.44, 1.48]$ 两边都为周期运动，但右边是小幅摆动，膜电位处于极化状态；左边是大幅振动，包含去极化过程。

针对问题二，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，建立了皮质-基底神经节-丘脑-皮质闭合回路系统的双振子神经质量模型，在双振子模型中，不同的细胞核之间有 26 种不同的突触连接，分别是 $C_{FSI\rightarrow D1}$ 、 $C_{GPe\rightarrow FSI}$ 、 $C_{GPe\rightarrow GPi}$ 、 $C_{GPe\rightarrow GPe}$ 、 $C_{GPe\rightarrow STN}$ 、 $C_{STN\rightarrow GPi}$ 、 $C_{STN\rightarrow GPe}$ 、 $C_{PY\rightarrow FSI}$ 、 $C_{PY\rightarrow D2}$ 、 $C_{PY\rightarrow D1}$ 、 $C_{PY\rightarrow STN}$ 、 $C_{Th\rightarrow EI}$ 、 $C_{FSI\rightarrow D2}$ 、 $C_{FSI\rightarrow FSI}$ 、 $C_{D1\rightarrow D1}$ 、 $C_{D1\rightarrow D2}$ 、 $C_{D1\rightarrow GPi}$ 、 $C_{D2\rightarrow D2}$ 、 $C_{D2\rightarrow D1}$ 、 $C_{D2\rightarrow GPe}$ 、 $C_{GPi\rightarrow Th}$ 、 $C_{PY\rightarrow EI}$ 、 $C_{PY\rightarrow II}$ 、 $C_{EI\rightarrow PY}$ 、 $C_{II\rightarrow PY}$ 和 $C_{II\rightarrow II}$ ，探讨了并探讨多巴胺耗竭引起的两个振子内部或之间耦合连接的变化对回路内神经活动的影响。

针对问题三，在问题一数据处理和问题二模型设计选择的基础上，对基底神经节回路电位发放的特征指标进行研究，通过建立的正常与 PD 状态下基底神经节回路模型，分析各种神经元放电正常和 PD 状态的序列图。研究相应的响应 PY、D1、D2、DA、GPe、STN、GPi 和 TH 神经元。设置刺激在 0.05 水平上，通过检验 Tukey 和 Levene 的结果，可得正常情况下 TH 神经元的水平和方差水平状态与 TH 显着不同处于 PD 状态的神经元（相应的 p 值小于 0.05）。这些结果在与我们模型的结果一致。

针对问题四，对 STN、GPi 共 2 种神经元核团在正常状态和帕金森病状态等两种状态下的生物放电特性进行研究与分析，通过问题二、三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，模拟脑深部电刺激治疗帕金森病的状态。确定刺激靶点 STN，还是刺激靶点 GPi，将仿真结果与模型的软件仿真结果进行比较，验证了多 FPGA 仿真平台实现基底核等复杂神经网络的可行性。解决步骤：(i) 根据 Hodgkin-Huxley 数学模型，对不同频率电刺激下的靶点进行放电特性分析；(ii) 基于 FPGA

仿真平台验证正常状态和帕金森病状态下的生物动力学特性。并将硬件仿真结果与软件仿真结果进行比较；

针对问题五，根据问题四所模拟的数据进一步的研究，评估三种不同的 DBS 期间和持续时间的变化 TH 神经元放电特性的目标。假设定了刺激期和持续时间分别为 6 和 0.6 毫秒。目标 STN，平均发射频率和平均传出神经元的振幅非常接近数值在正常状态。对于目标 GPi 和 GPe，不同于 STN，几乎没有变化指标。

综上所述，本文建立的基底神经节神经回路的理论模型分析和判别了帕金森病态下单个神经元的电位发放情况以及基底神经节回路电位发放的特征指标。通过模型的模拟确定靶点的最优位置，解决了最优靶点较难获得的问题。建立模型实现了对帕金森病脑部电刺激的分析，有望成为帕金森病脑部诊断和治疗的重要辅助工具。

关键字：基底神经节回路 SVM 算法 FPGA 仿真 STN GPi 放电特征 刺激靶点

目录

1.问题重述	5
1.1 问题背景.....	5
1.2 问题提出.....	5
2.模型假设	6
3.符号说明	6
4.问题一的分析与求解	7
4.1 问题一的分析.....	7
4.2 Hodgkin-Huxley 等效电路和电位发放.....	7
4.3 外界刺激的影响.....	8
4.3.1 直流电流的影响.....	8
4.3.2 交流电流的影响.....	9
4.4 结果讨论.....	12
5.问题二的分析与求解	12
5.1 问题二的分析.....	12
5.2 模型与方法.....	12
5.2.1 双振子系统的结构.....	12
5.2.2 双振子系统的神经质量模型.....	13
5.3 BG-Th 和皮质振荡器内部和之间的耦合强度.....	14
5.4 数值模拟.....	15
6.问题三的分析与求解	16
6.1 问题三的分析.....	16
6.2 正常和帕金森病态基底神经节运动分析.....	16
6.2.1 正常和帕金森病态基底神经节回路模型建立.....	16
6.2.2 正常和帕金森病态基本理论模型建立.....	17
6.3 丘脑底核与黑质损伤.....	19
6.4 正常与帕金森状态下基底神经节回路电位发放的特征.....	19
7.问题四的分析与求解	21
7.1 问题四的分析.....	21
7.2 不同频率电刺激下靶点放电特性分析.....	21
7.2.1 不同频率电刺激下靶点 GPi 放电节律分析.....	21
7.2.2 不同频率电刺激下靶点 STN 放电节律分析	23
7.3 基于 FPGA 的帕金森状态分析	25
7.4 最佳刺激靶点的确定.....	28
7.4.1 帕金森病综合评价量表(MDS-UPDRS)	28
7.4.2 Hoehn&Yahr 分期 (H-Y 分期)	28
7.4.3 数据处理.....	29
7.4.4 结果分析.....	30
8.问题五的分析与求解	31
8.1 问题五的分析.....	31
8.2 STN、GPe 的高频刺激和 GPi 神经元	32
8.3 直接和间接途径对丘脑的影响.....	33
8.4 分析	35

9.参考文献	37
附录 A 程序代码.....	38

1.问题重述

1.1 问题背景

帕金森病是一种常见的神经退行性疾病，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。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。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。

1.2 问题提出

问题一：利用给出的神经元 Hodgkin-Huxley 模型，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。

问题二：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）。

问题三：根据建立的基底神经节回路模型，理论分析正常状态（图 2 中 Healthy 回路）和帕金森病态（图 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。

问题四：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。

问题五：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. 假设题目提供的公式数据的采集准确，大部分神经元模型一致无误；
2. 假设只有在受到正确刺激后才会出现电信号；
3. 假设建立的模型在刺激反应时间信号只出现在受到刺激后的 2500ms 内。

3.符号说明

符号	意义
$m(t)$	细胞膜内外的钠离子
$h(t)$	细胞膜内外的钾离子
$n(t)$	细胞膜内外的泄露电流
I_{dc}	直流电流刺激
I_p	交流电流刺激
$\Gamma(t)$	随机因素
$V(t)$	刺激后膜电位
ω	刺激频率
A	固定振幅
x_i	平均脉冲密度
y_i	平均膜电位
τ_i	被动膜的时间常数
i	突触前核
j	突触后核
N	每个突触后核的突触前核总数
C	细胞膜电容
$x=x(V)$	各种离子通道的开放状态
x_∞	离子通道的变化率
τ_x	变化率
$I(t)$	外部刺激电流
I_{syn}	厌恶突触电流
τ_{on}	突触上升时间
τ_{off}	突触衰减时间
I_{syn}	反转电位
g_{syn}	最大突触连接强度兴奋性/抑制性突触。
H	Heaviside 阶跃函数
i_M	刺激幅度
ρ_H	刺激期
δ_H	持续时间每一个冲动

4.问题一的分析与求解

4.1 问题一的分析

神经传导是生命运动的基本现象，它通过神经细胞间的物理化学活动表达外界刺激的信息，并反馈给大脑经大脑分析后再作出反应，从而达到了解外部世界的目的。在细胞水平，神经元突触的信息传递分为电传递和化学传递两大类。无论哪种形式的传导都伴随着神经细胞的极化和去极化过程，而这种极化的表现就是神经细胞膜内外的动作电位。我们采用直接分析神经细胞膜的电位变化的方法研究神经传导的编码；而细胞的动作电位用 Hodgkin-Huxley 方程来描述神经传导的编码包含在刺激后的放电节律内。其中波峰的速度变化称为速度编码，其原因是刺激的强度直接影响刺激后波峰的波速。不同强度的刺激产生放电波峰的时间也有区别，此表明传导的编码与刺激后产生波峰的时间也有关，即传导信息的时间编码。实际上，信息传导的编码包含速度和时间两个因素。

本文中利用 Hodgkin-Huxley 模型，用数值分析的方法研究外界刺激下单个神经细胞电位发放的变化。

4.2 Hodgkin-Huxley 等效电路和电位发放

神经系统中的神经细胞通过突触相连接在静息状态下神经细胞膜内外存在由离子浓度不同而形成的电位差^[1]。如图 4-1 所示，当神经系统受到外界刺激时，膜电位可以产生电位发放节律发放形成的波峰包含神经系统的编码。

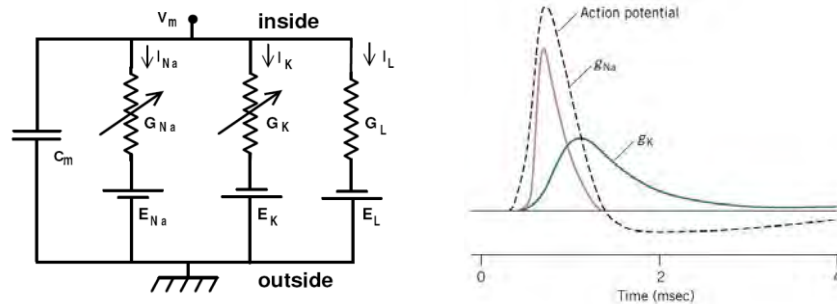


图 4-1 Hodgkin-Huxley 神经元轴突的等效电路和电位发放

由于细胞膜电位的离子变化可以由 Hodgkin-Huxley 方程来描述若想完全理解神经传导的编码就必须研究外界刺激对细胞膜电位的影响了解神经元之间的相互连接作用通过细胞电位的发放模式理解确定神经系统传导的编码过程。在外界刺激的条件下 Hodgkin-Huxley 模型可用下面的方程来刻画：

$$\begin{aligned}
 C \frac{dV}{dt} &= -g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_{ext} + I_{syn} \\
 \frac{dm}{dt} &= -(a_m + b_m)m + a_m, \\
 \frac{dh}{dt} &= -(a_h + b_h)h + a_h, \\
 \frac{dn}{dt} &= -(a_n + b_n)n + a_n
 \end{aligned} \tag{1}$$

式中，

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

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

其中 $V(t)$ 表示膜电位，对应神经细胞的电位发放。 $m(t)$, $h(t)$, $n(t)$ 分别描述细胞膜内外的钠离子、钾离子和泄露电流。 $g_{Na}=120\text{ms/cm}^2$, $g_K=36\text{ms/cm}^2$, $g_L=0.3\text{ms/cm}^2$, 分别对应钠离子、钾离子和泄露电流关于细胞膜的电导系数的最大值。参数电位 $V_{Na}=50\text{mV}$, $V_K=-77\text{mV}$, $V_L=-54.5\text{mV}$ 分别对应模型(1)中的反向电压。

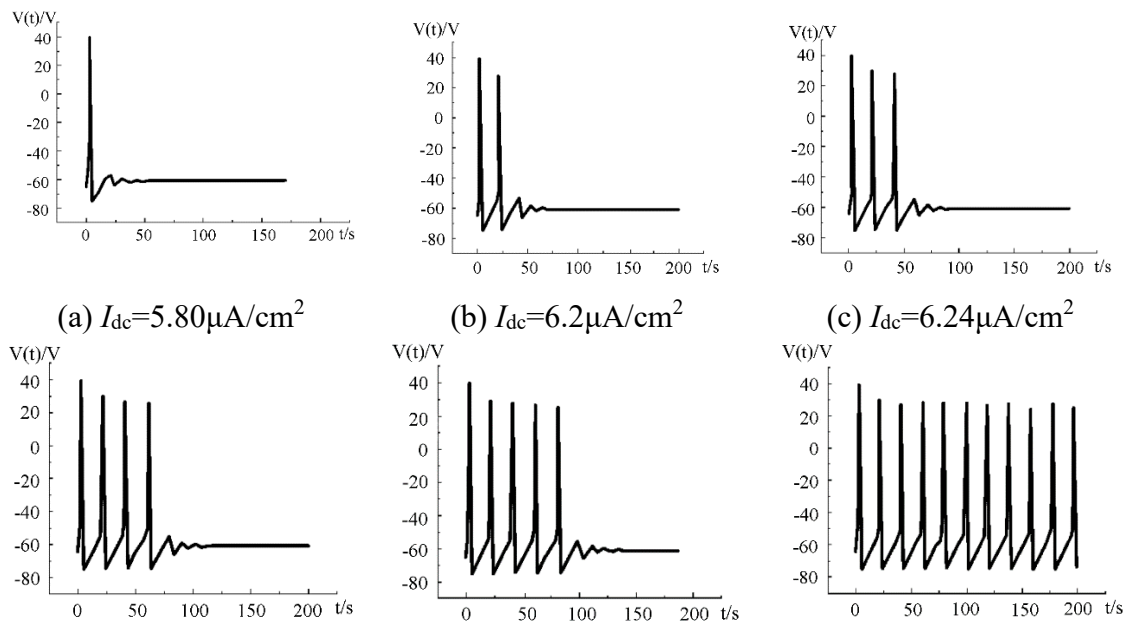
外界对神经细胞的刺激包括直流电流影响 I_{dc} 、交流电流刺激 I_p 和随机因素 $\Gamma(t)$ 。随机影响常假设为满足关系 $\langle \Gamma(t) \rangle = 0$, $\langle \Gamma(t), \Gamma(t+\tau) \rangle = \delta(\tau)$ 的高斯白噪声。对方程(1)，直流电流刺激 I_{dc} 有一个临界值，若超过该临界值，则膜电位 $V(t)$ 出现周期振动。周期刺激 $I=A\cos(\omega t)$ 。随着 A , ω 的变化，刺激后膜电位 $V(t)$ 的频率与刺激频率 ω 的比率，在几个分离的舌形区域保持稳定。在研究神经传导的编码时，由于刺激后的电位发放出现节律，而振荡中波峰出现的时间、高度和数目等特征包含神经传导的信息，从而可以期望通过分析放电波峰的性质，理解神经传导的编码。本文中用数值方法分析了外界刺激对放电节律的影响，研究了细胞放电波峰的平均高度、平均峰间隔等与外界刺激的关系。

4.3 外界刺激的影响

4.3.1 直流电流的影响

当具有激发性质的神经细胞受到直流电流刺激时，若刺激较小，刺激很快就被淹没掉细胞又回到原来的极化状态；足够大的直流电流影响，膜电位可产生周期放电现象。这些放电波峰产生的时间、速度、高度和峰间隔与外界刺激的强度有直接关系。利用放电波峰的特征研究神经信息的传递规律是目前神经物理研究的热门问题。

对直流电流刺激数值分析结果表明在 $I_{dc} \approx 6.3\mu\text{A/cm}^2$ 处，由于鞍结分歧会产生极限环；而在 $I_{dc} \approx 9.8\mu\text{A/cm}^2$ 处，由于周期轨道的不稳定部分会通过反向 Hopf 分叉而消失因而在两者之间会出现稳态和周期轨道共存的情形。这里分析直流电流刺激的强度与刺激后放电波峰的数目、高度和峰间距离等特征的关系。首先观察膜电位 $V(t)$ 波峰数目的变化与外界刺激的关系，见图 4-2。



(d) $I_{dc}=6.26\mu A/cm^2$ (e) $I_{dc}=6.27\mu A/cm^2$ (f) $I_{dc}=6.3\mu A/cm^2$

图 4-2 外界直流电流刺激与电位发放数目的关系

从图 4-2 中可看到，当 I_{dc} 接近临界值 $I_{cr}=6.3\mu A/cm^2$ 时，膜电位的波峰数目逐渐增加，最后出现周期运动。这些结果和神经细胞受到外界扰动的性质完全一致，即小的刺激很快衰减掉而刺激超过某一临界值时会立刻产生长时间的振荡。对电位发放的波峰与刺激的关系可通过外界刺激的强度与刺激后波峰的平均高度来确定，见图 4-3 (a)。

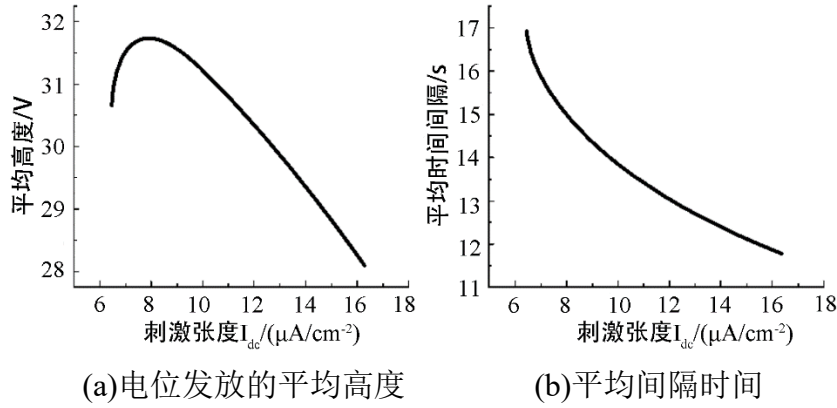
图 4-3 电位 $V(t)$ 发放的平均高度和平均 ISI 之间与外界刺激强度的关系

图 4-3 中外界刺激强度 I_{dc} 从 $6.5\mu A/cm^2$ 变化到 $16.5\mu A/cm^2$ ， $I_p=0$ ， $D=0$ 。从图 4-3 (a) 中可看到，随着刺激强度的增加，电位 $V(t)$ 发放的平均高度在 $I_{dc}=7.8\mu A/cm^2$ 处达到最大值，然后逐渐下降。这表明在 $I_{dc}=7.8\mu A/cm^2$ 处，直流电流刺激对峰高的影响最大。从图 4-3 (b) 可看出，对于电位振荡中两个相邻波峰之间的平均时间间隔 (ISI)，随着刺激强度的增加，电位 $V(t)$ 发放的 ISI 成递减规律。这表明当刺激增加时，放电节律加快。由图 4-3 还可以看出，当直流电流刺激增加时，放电波峰的平均高度在 $I_{dc}=7.8\mu A/cm^2$ 处达到最大值，然后逐渐减小，而振荡的频率却逐渐增加。

4.3.2 交流电流的影响

下面分析外界交流电流刺激对电位 $V(t)$ 发放的影响，重点分析交流电流刺激的振幅和频率与电位振荡的关系 (见图 4-4)。由图 4-4 可以看到，在周期扰动下，放电节律变化较大，图形中有大幅振荡和小幅摆动同时出现的情形。当 $I_{dc}=0$ ， $D=0$ ，交流电流刺激 $I_p=17.9\cos(0.039t)\mu A/cm^2$ 时，电位发放出现大幅振荡和小幅摆动对 $I_p=A\cos(\omega t)$ 的影响。文献^[2]在数值上分析了 $V(t)$ 振荡的频率与参数 A 和 ω 的关系，根据扰动频率与刺激频率的不同比率，可得到平面 (A, ω) 上相互分开的舌形区域。在舌形区域内节律变化比较稳定，而在舌形区域外，振荡规律十分复杂。这里的数值结果显示，当刺激振幅固定时，波形变化有一个频率参数窗口；当频率值通过该窗口时，放电波峰出现由大振幅高峰振荡到小振幅低峰摆动的变化。当固定振幅 $A=10.0cm$ 时，刺激频率 ω 逐渐增加与电位发放数目的变化见表 1。

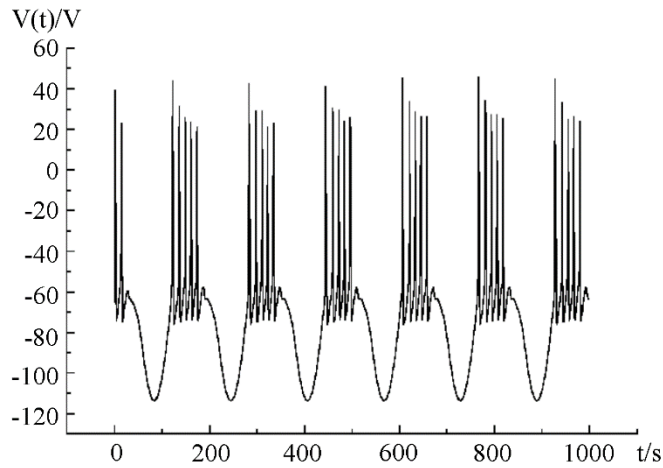


图 4-4 外界交流电流刺激对电位 $V(t)$ 发放的影响

表 1 外界刺激的频率与电位发放数目的关系

刺激频率/ s^{-1}	1.44	1.448	1.45	1.46	1.468	1.48
发放数目	无穷(周期)	3	2	1	2	无

在频率窗口 $[1.44, 1.48]$ 两边都为周期运动，但右边是小幅摆动，膜电位处于极化状态；左边是大幅振动，包含去极化过程。对应表 1 的电位变化得到图 4-5。进一步的分析表明，这类窗口对不同振幅都会出现，但窗口内的规律比较复杂。

对应图 4-5 频率窗口内的变化，可以进一步分析电位振荡的平均波峰高度和波峰间隔与外界刺激频率之间的关系，见图 4-6。在频率窗口两侧，刺激频率的增加，刺激后的电位 $V(t)$ 的平均 ISI 递减，对应刺激后膜电位的频率增加，表明小幅摆动的频率高于大幅振荡。平均高度当然减小，原因是高峰消失，显然窗口内的变化十分复杂。

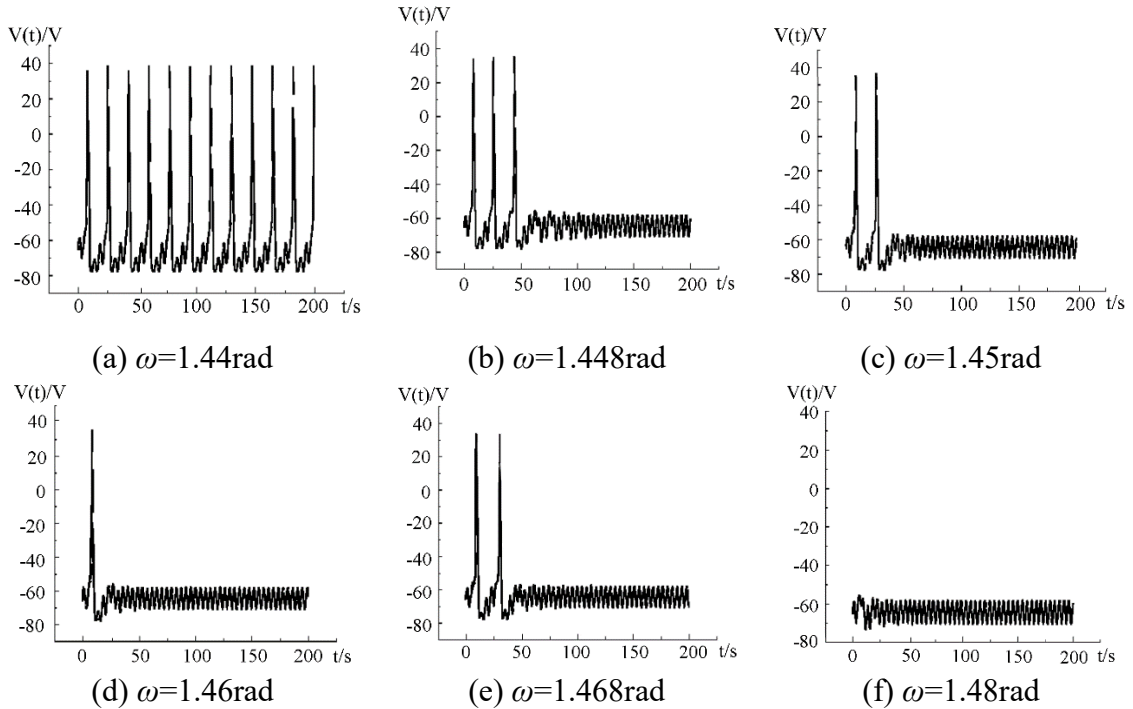


图 4-5 与表 1 参数对应的电位发放变化

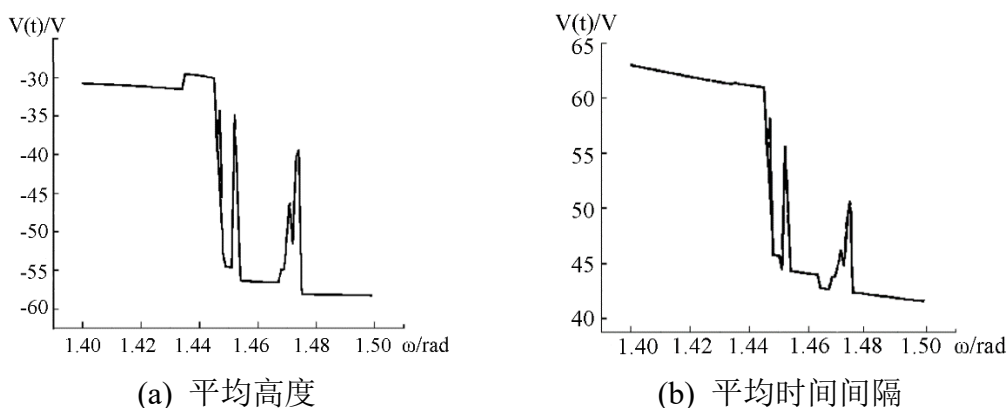


图 4-6 平均波峰高度和波峰间隔与外界刺激频率之间的关系

若考虑更复杂的随机因素，如高斯白噪声，其变化更加复杂。从图 4-7 中看到，随着噪声强度的增加，对电位发放的影响越明显。图中 $I_{dc}=9.0\mu A/cm^2$, $I_p=0$ 。

图 4-4 中，刺激 $I_p=10\cos(\omega t)\mu A/cm^2$, $I_{dc}=0$, $D=0$ 。频率 ω 从 1.4rad 变化到 1.5rad。完全类似，若固定外界刺激频率，对应有振幅窗口，电位 $V(t)$ 同样出现小幅摆动到大幅振荡的变化，见图 4-8。图中， $I_{dc}=0$, $D=0$ 。振幅窗口和频率窗口的规律和意义值得深入研究。

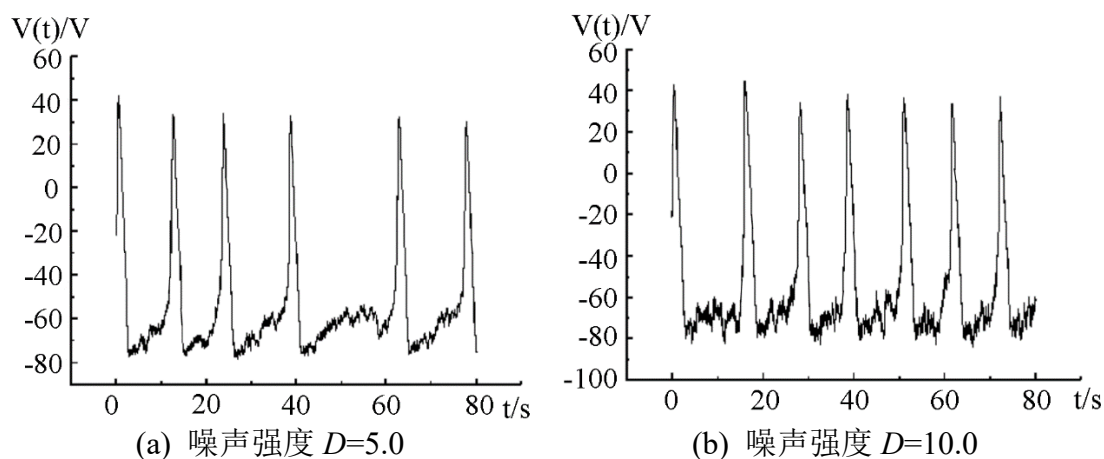


图 4-7 Gauss 白噪声对电位发放的影响

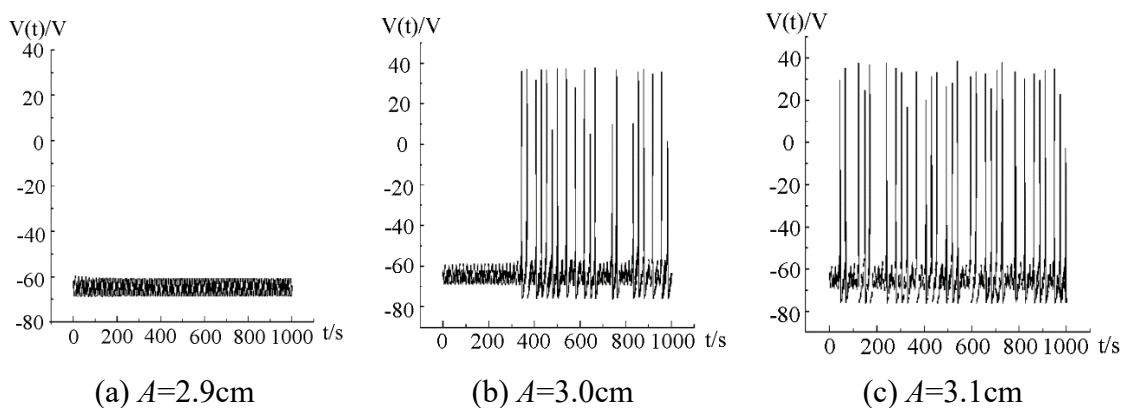


图 4-8 在 I_p , I_{dc} , D 外部刺激下电位发放的变化

4.4 结果讨论

用数值方法研究了直流、交流型电流刺激对神经细胞放电节律的影响分析了刺激后振荡节律的平均高度、平均波峰间等数字特征与外界刺激的关系。对于直流电流刺激，当刺激强度增加时，电位波峰的数目逐渐增加。当电流刺激强度 I_{dc} 超过临界值 ($6.3\mu A/cm^2$) 时，放电会出现周期振荡。在周期振荡的参数范围内，随着刺激强度的增加，放电波峰的平均高度在 $I_{dc}=7.8\mu A/cm^2$ 附近达到最大值，然后逐渐减小。波峰的平均 ISI 成递减变化，表明波峰的振荡频率逐渐加快。

对于交流电流刺激，出现舌型结构的参数之外，刺激振幅固定时，有对应的频率窗口，通过此窗口，刺激后的放电波峰出现大幅振荡和小幅摆动的转化。当刺激频率固定时，有对应的振幅窗口，在窗口两侧同样显示大幅振荡和小幅摆动的转化。这类窗口很特殊，其规律和意义有待进一步研究。当出现噪声影响时放电节律的变化更加复杂。

上面的外界刺激，在数值上反映了神经细胞的基本特性，直流电流刺激可以看到动作电位的发放存在临界值，交流电流刺激可得到动作电位发放的全有全无特性，具体得到脉冲和爆发形式的发放。这些结论和神经细胞的实验结果完全一致，从而在理论上解释了单个神经细胞动作电位的发放特性。但神经系统中神经元通过突触之间的兴奋、抑制等关系相连接，神经传导的编码由神经系统中神经元的发放所确定。单个神经元的发放规律和神经系统的编码有很大区别，从神经细胞的电位发放特性研究神经系统信息传导的编码仍有待于进一步地研究。

5.问题二的分析与求解

5.1 问题二的分析

基底神经节 (BG) 和相关的皮质-基底神经节-丘脑皮质环中出现的 β 频带 (12–35Hz) 内的过度节律被认为与帕金森病症状有关，尤其是与强直和运动迟缓有关。以往的研究表明，电刺激，特别是脑深部刺激 (DBS)，在抑制异常的神经节律活动方面起着积极的作用。

本文介绍了一个包含 BG-Th 网络和皮层的双振荡器系统，从而探讨皮质-基底神经节-丘脑皮质神经环路连通性的改变对病理性 β 节律的影响。我们提出了一个假设，即帕金森病状态下 BG-Th 网络中核之间耦合的增加可能促进低 β 范围内的过度 β 节律。基于我们提出的双振子系统模型，我们讨论了两个振子 (即 BG-Th 网络和 cortex) 之间的耦合作用，并确定了当每个振子的固有特性发生变化时，耦合的不同之处。每个振荡器的固有特性构成了振荡器的正常或病态状态，这由上述假设的每个振荡器内的耦合强度决定。

5.2 模型与方法

5.2.1 双振子系统的结构

采用双振荡器结构来描述皮质-基底神经节-丘脑皮质回路。如图 5-1 (a) 中所示，两个振荡器之间的兴奋性投射构成一个闭环。一个振荡器被称为皮层振荡器，包括三个主要核团 (抑制性中间神经元 (II)、锥体神经元 (PY) 和兴奋性中间神经元 (EI))，另一个是 BG-Th 振荡器，包括六个核团，具有 D1 和 D2 类型的中等棘突神经元 (MSN) (即 MSND1、MSND2)、快闪中间神经元 (FSI)、苍白球外段 (GPe)、苍白球内段 (GPi) 和丘脑底核 (STN)。

在皮层振荡器中，PY 核是与 EI 核相互作用的兴奋-兴奋闭环网络的一部分，与 II 核相互作用的兴奋-抑制闭环网络的一部分^[3]。作为皮质振荡器的输出，PY 核向 BG-Th 振荡器投射兴奋性突触连接，以启动直接和间接通路，并形成促进或调节 BG 中信息流的直接通路。

在 BG 振荡器中,考虑到纹状体的重要作用(以及纹状体子网络与 GPe/GPi 之间的复杂连接结构,纹状体在提出的模型结构中具有重要作用进一步单独考虑包含 MSN 和 FSI。根据多巴胺受体,MSN 进一步分为 MSND1 和 MSND2 亚群。除了这两种 MSN 之间的相互抑制作用外,它们还接受 FSI 的抑制投射。纹状体的三个抑制核都有自我抑制联系。间接途径开始时的 MSND2 核(即 $MSND2 \rightarrow GPe \leftrightarrow STN \rightarrow GPi$)通过相互兴奋-抑制闭环 STN 和 GPe 网络调节 BG (GPi) 输出核的动力学行为;直接通路开始时的 MSND1 核(即 $MSND1 \rightarrow GPi$),对 GPi 有直接影响。此外,根据生物物理细节, GPe 对 MSN 和 FSI 也有抑制性预测。然而,已经证明 $GPe \rightarrow MSN$ 突触不足以影响多巴胺耗竭回路功能障碍,因此我们的模型中省略了 $GPe \rightarrow MSN$ 。除了由 MSND1、MSND2、FSI 和 GPe 组成的局部回路外, GPe 还包括在另一个重要的神经回路 $STN \rightarrow GPe$ 网络中。 GPe 接收来自 STN 的兴奋性投射,并将抑制性连接投射回 STN 和 GPe。 GPi 作为 BG 的输出,除了通过直接通路从 MSND1 接收抑制性投射外,还接收来自 STN 的兴奋性投射和来自 GPe 的抑制性投射。最后,丘脑通过接收来自 BG 的抑制性突触投射,并将兴奋性突触投射发送回皮质的 EI 核,从而关闭皮质-基底神经节-丘脑-皮质神经回路。图 5-1 (b) 给出了该双振荡器系统的简化描述。

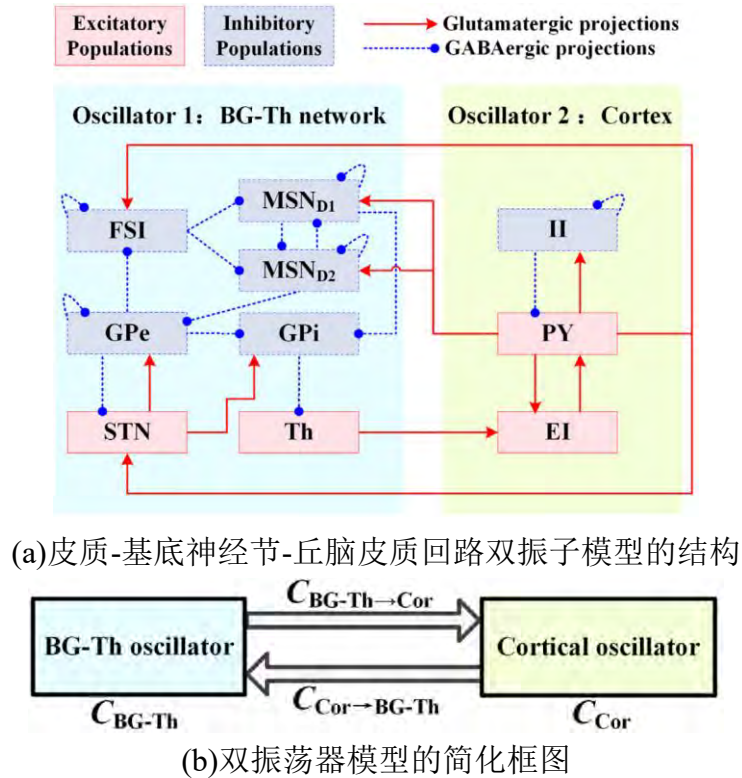


图 5-1 双振荡器模型

5.2.2 双振子系统的神经质量模型

使用神经质量模型,我们根据神经元群体的平均神经生理状态来描述神经元动力学。双振子系统每个节点都由一个由线性块和非线性块组成的神经块来描述。如图 5-2 所示,线性块由函数 T_i 表示,非线性块由函数 S_i 表示,其中 $i \in \{PY, EI, II, MSND1, MSND2, FSI, STN, GPe, GPi, Th\}$ 。 T_i 将从其他神经块接收到的平均脉冲密度 (x_i) 转换为平均突触后膜电位 (y_i), S_i 将平均膜电位 (y_i) 转换为神经元激发的动作电位的平均脉冲密度 (x_i),并通过兴奋性或抑制性投射发送给其他神经块^[4]。图 5-2 中未显示 x_i 变量,但绿色的 y_i 变量表示每个核的平均膜电位,对应于实验中可测量的局部场电位。

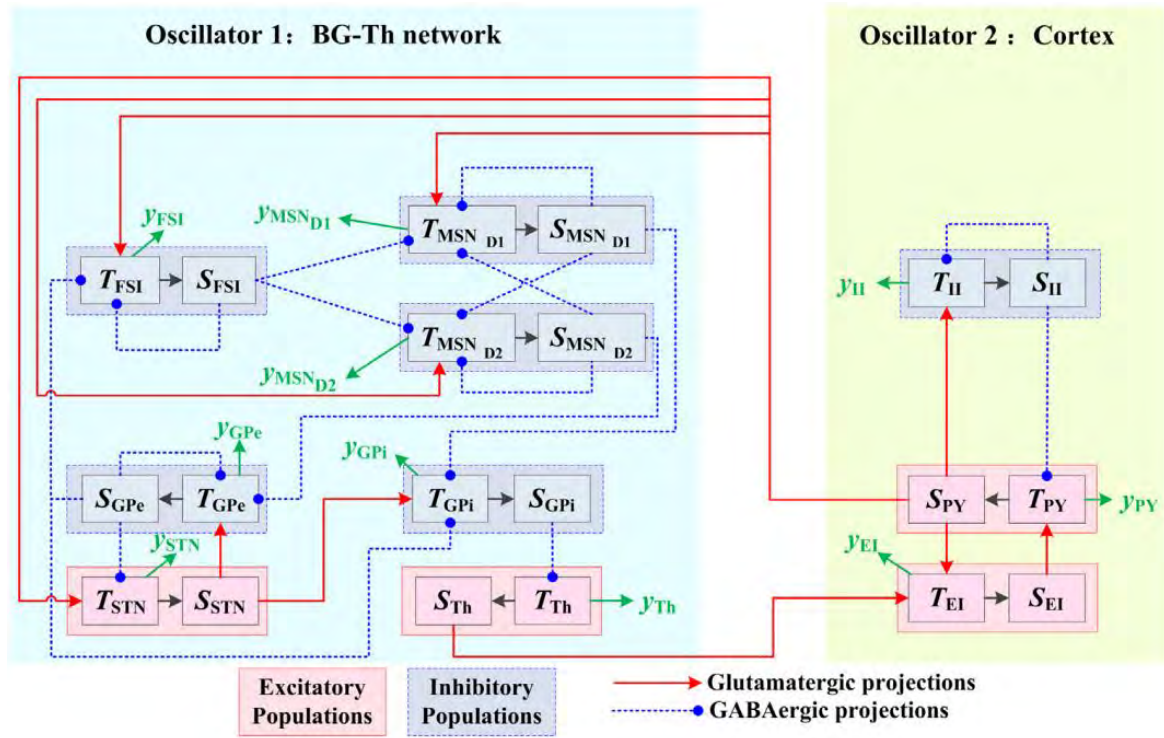


图 5-2 双振荡器系统详细模型

为了描述每个的动态特性皮质-基底节-丘脑皮质神经环中的细胞核，二阶传递函数和 sigmoid 函数用于每个原子核 i 的模型 T_i 和 S_i ，具体来说，传递函数 T_i 的形式为 $T_i(s) = \frac{Y(s)}{X(s)} = \frac{H_i \tau_i}{(\tau_i s + 1)^2}$ 来模拟突触后电位 (PSP) 函数，其中 s 是拉普拉斯变量 ($s = \sigma + j\omega$)； $X(s)$ 和 $Y(s)$ 是变量 x_i 和 y_i 的拉普拉斯变换； H_i 和 τ_i 是线性块的参数。 H_i 确定每个核 i 的突触增益的最大振幅，它参数化相应的可兴奋或抑制神经群体的兴奋性或抑制。 τ_i 表示被动膜的时间常数。对于非线性元件， S_i 由 $S_i(y_i) = x_i = \frac{a_i}{1 + e^{-r_i y_i}}$ 表示，其中 a_i 和 r_i 是参数。 a_i 确定了核 i 的最大放电率， r_i 描述了原点处 S 形函数的斜率。为了便于建模，表 2 中选择并列出了一组参数值，旨在适应我们模型结构的变化。当与多巴胺耗竭相关的耦合参数发生变化时，参数值的设置使我们的模型能够产生正常和帕金森状态。

表 2 皮质-基底神经节-丘脑皮质神经环路模型中的参数值

	P	E	I	MSD _{D1}	MSD _{D2}	FSI	STN	GPe	GPi	Th
H_i	20	20	60	20	20	20	20	20	20	10
τ_i	0.001	0.01	2	0.0022	0.0022	0.0022	0.01	0.014	0.014	0.002
a_i	5	5	5	300	300	300	500	400	400	20
r_i	0.15	5	5	0.3	0.3	0.3	0.1	0.1	0.1	5

5.3 BG-Th 和皮质振荡器内部和之间的耦合强度

如图 5-1 和 5-2 所示，在双振子模型中，不同的细胞核之间有 26 种不同的突触连接。参数 $C_{i \rightarrow j}$ 用于表征突触前核 i 和突触后核 j 的每个耦合强度。为了清楚起见，所有的突触连接进一步分为两种类型。一种是振子内突触连接，其强度用 C_{in} 表示，另一种是振子间突触连接，其强度用 C_{ex} 表示。更具体地说， C_{in} 包括 C_{BG-Th} 和 C_{cor} ；而 C_{ex} 包括 $C_{BG-Th \rightarrow Cor}$

和 $C_{Cor \rightarrow BG-Th}$ ，如图 5-1 (b) 所示，其中， C_{BG-Th} 和 C_{cor} 表示 BG-Th 和皮质振荡器内部耦合强度， $C_{BG-Th \rightarrow Cor}$ 和 $C_{Cor \rightarrow BG-Th}$ 指它们之间的相互耦合强度。当双振子系统的状态从正常变为帕金森时，内部耦合强度增加，相互耦合强度降低。因此，四个耦合参数（ C_{BG-Th} 、 C_{cor} 、 $C_{BG-Th \rightarrow Cor}$ 和 $C_{Cor \rightarrow BG-Th}$ ）反映了当神经状态改变时系统内部或相互耦合强度的趋势。在我们的模型中，所有 26 种不同的突触连接强度都是以四个基本参数之一的比率固定的，如表 3 所示。如果 C_{BG-Th} 、 C_{cor} 、 $C_{BG-Th \rightarrow Cor}$ 和 $C_{Cor \rightarrow BG-Th}$ 的值的组合以及由不同耦合强度之间的不同系数建立的关系可以对两种不同的操作状态进行建模，则认为它们是有效的，但值得注意的是，所有突触耦合都存在于突触前核的非线性 (S) 元和突触后核的线性 (T) 元如图 5-2 所示。

表 3 BG-Th 和皮层振荡器内部或相互耦合强度参数

从 BG-TH 到皮层振荡器的相互耦合参数		$C_{FSI \rightarrow D2}$	$0.5C_{BG-Th}$
$C_{Th \rightarrow EI}$	$C_{BG-Th \rightarrow Cor}$	$C_{FSI \rightarrow FSI}$	$0.5C_{BG-Th}$
从皮层振荡器到 BG-TH 的相互耦合参数		$C_{D1 \rightarrow D1}$	$0.5C_{BG-Th}$
$C_{PY \rightarrow STN}$	$C_{Cor \rightarrow BG-Th}$	$C_{D1 \rightarrow D2}$	$0.5C_{BG-Th}$
$C_{PY \rightarrow D1}$	$C_{Cor \rightarrow BG-Th}$	$C_{D1 \rightarrow GPi}$	$0.5C_{BG-Th}$
$C_{PY \rightarrow D2}$	$C_{Cor \rightarrow BG-Th}$	$C_{D2 \rightarrow D2}$	$0.5C_{BG-Th}$
$C_{PY \rightarrow FSI}$	$C_{Cor \rightarrow BG-Th}$	$C_{D2 \rightarrow D1}$	$0.5C_{BG-Th}$
BG-TH 振荡器中的相互耦合参数		$C_{D2 \rightarrow GPe}$	$0.5C_{BG-Th}$
$C_{STN \rightarrow GPe}$	C_{BG-Th}	$C_{GPi \rightarrow Th}$	$0.5C_{BG-Th}$
$C_{STN \rightarrow GPi}$	C_{BG-Th}	皮层振荡器中的相互耦合参数	
$C_{GPe \rightarrow STN}$	$0.5C_{BG-Th}$	$C_{PY \rightarrow EI}$	$6C_{Cor}$
$C_{GPe \rightarrow GPe}$	$0.5C_{BG-Th}$	$C_{PY \rightarrow II}$	$1.5C_{Cor}$
$C_{GPe \rightarrow GPi}$	$0.5C_{BG-Th}$	$C_{EI \rightarrow PY}$	$4.8C_{Cor}$
$C_{GPe \rightarrow FSI}$	$0.5C_{BG-Th}$	$C_{II \rightarrow PY}$	$1.5C_{Cor}$
$C_{FSI \rightarrow D1}$	$0.5C_{BG-Th}$	$C_{II \rightarrow II}$	$3.3C_{Cor}$

5.4 数值模拟

对于数值模拟，基于控制系统的概念，导出了模型的直观表达式。传递函数作为描述线性元件 T 的输入-输出关系的数学表示，可以转化为微分方程，以获得时域中的动力学。

传递函数 $T_i(s) = \frac{Y_i(s)}{X_i(s)} = \frac{H_i \tau_i}{(\tau_i s + 1)^2}$ 可写为 $\tau_i^2 s^2 Y_i(s) + 2\tau_i s Y_i(s) + Y_i(s) = H_i \tau_i X_i(s)$ ，时域表达式

通过用微分算子 d/dt 代替拉普拉斯算子 s 得到： $\tau_i^2 \frac{d^2 y_i}{dt^2} + 2\tau_i \frac{dy_i}{dt} + y_i = H_i \tau_i x_i$ 。这里 dy/dt

可改写为 $\dot{y}$ ， $d^2 y / dt^2$ 可改写为 $\ddot{y}$ 。因此，我们得到 $\tau_i^2 \ddot{y}_i + 2\tau_i \dot{y}_i + y_i = H_i \tau_i x_i$ ，进一步得到

$\ddot{y}_i = \frac{H_i}{\tau_i} x_i - \frac{2}{\tau_i} \dot{y}_i - \frac{1}{\tau_i^2} y_i$ 。结合 x_i 的表达式和耦合参数 $C_{i \rightarrow j}$ ，一组微分方程定义了 y_i 和 x_i 之间的

关系，它们可以通过数值求解得到每个核的动力学。

$$\begin{cases} \ddot{y}_j = \frac{H_j}{\tau_j} * C_{i \rightarrow j} * \frac{a_i}{1 + e^{-r_i y_i}} - \frac{2}{\tau_j} \dot{y}_j - \frac{1}{\tau_j^2} y_j \\ y_j = \sum_{n=1}^N \lambda y_j^{i,n} \end{cases} \quad (2)$$

其中 i 表示突触前核， j 表示突触后核。 $\lambda=1$ 和 $\lambda=-1$ 分别代表从 i 到 j 的兴奋和抑制耦合。

N 代表每个突触后核的突触前核总数。

6.问题三的分析与求解

6.1 问题三的分析

针对问题三，考虑到根据问题二建立的基底神经节回路模型，基底核的深部脑刺激神经节可以有效刺激神经帕金森患者运动机能。然而，其背后的机制疗效尚不清楚。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。同样，GPi-DBS 对 PD 运动控制也产生直接影响。

已知的基底神经节的两个主要通路对丘脑可以提供有关最佳目标的信息，为进一步探索和研究，模拟高频对帕金森病不同靶点的频率刺激疾病，皮质-基底-丘脑网络模型是基于解剖学的生物学原理构建基于电导模型的结构和利用。以三个不同的核区域为目标，我们模拟对不同刺激的多样性进行了整理和分析持续时间和周期，以及刺激效果，对于三个目标。然后，通过采用不同的刺激幅度对三个目标的作用，比较分析不同刺激幅度和目标的影响用于治疗帕金森病。到确定最优目标，两者效果不同计算了丘脑上的主要通路。这计算结果表明，皮质-基底-丘脑网络是可靠的，并且通过使用可行的模型，三个靶点的高频刺激可以改善病理性丘脑节律性。

6.2 正常和帕金森病态基底神经节运动分析

在正常的情况下，基底神经节并行的神经网络将基底神经节各核团、大脑皮层多个区域（运动，动眼和肢体）以及丘脑等多个区域的功能连接和整合，其中运动回路和帕金森的病理生理有着紧密的联系。在此运动回路中，运动皮层区域首先以一种有规律的模式投射到壳核的后外侧部，随后通过兴奋性谷氨酸能神经元投射到纹状体棘状神经元。纹状体神经元利用主神经递质 GABA 和联合神经递质 P 物质或脑啡肽来控制直接回路（通路）和间接回路（通路）。其中直接回路将纹状体和 GPi 核及 SNr 核连接起来^[5,8]。GPi 和 SNr 被称作基底神经节的 GPi/SNr 输出核团，发出神经纤维投射到脑干、丘脑以及运动皮层。GPi/SNr 输出核团输出抑制丘脑，而丘脑则是兴奋皮层，这样 GPi/SNr 则是间接的抑制了皮层。

间接回路也是将纹状体和 GPi/SNr 基底节输出核团联系起来，不过不是直接的，而是神经纤维首先通过 GPe 核，然后是 STN 核，这样 STN 通过谷氨酸兴奋性输出作用 GPi/SNr 核团。经典理论认为这些复杂的通路通过纹状体多巴胺能受体的神经调控作用来实现运动功能的整合。而直接通路纹状体神经元主要接受多巴胺 D1 受体的作用，间接通路则通过多巴胺 D2 来实现调节。所以简单的讲就是直接通路的纹状体神经元的 D1 受体的激活将导致 GPi 核的抑制，进而促进皮层的谷氨酸能兴奋和运动增加。与之相反，间接通路的纹状体 D2 受体的激活则增加了 GPe 核的抑制，从而导致了 STN 核的兴奋，进而激活了 GPi/SNr 输出核团，所以增加了丘脑的抑制，降低了运动皮层的谷氨酸能的兴奋，抑制了运动。

6.2.1 正常和帕金森病态基底神经节回路模型建立

如图 6-1 所示。由此可见，直接通路和间接通路作用相反，在正常情况下，两者达到动态的平衡，从而完成了运动的发起、停止等活动。

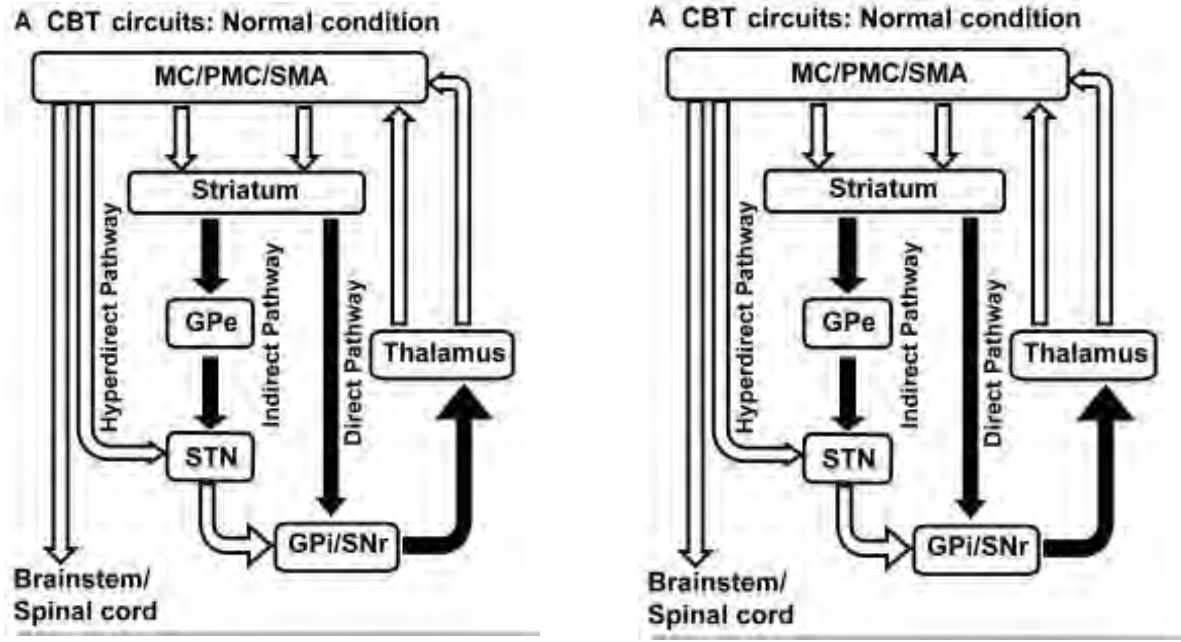


图 6-1 正常情况下基底神经节运动回路示意图 图 6-2 帕金森情况下基底神经节运动回路示意图

帕金森状态下在间接通路中，如图 6-2 所示，因 SNC 至纹状体的 DA 能通路变性，引起纹状体神经元 D2 受体的抑制减弱，于是自纹状体至 GPe 的 GABA 能作用加强，GPe 处的 GABA 神经元受到过分抑制，自 GPe 至 STN 的 GABA 能通路的抑制作用减弱，从而导致 STN 的作用过强，又因 STN 作用过强就转而引起 GPi。SNr 复合体对丘脑抑制性作用加强。在直接通路中，因 SNC 至纹状体通路变性导致纹状体神经元 D1 受体的兴奋性作用减弱，结果自纹状体至 GPi。SNr 复合体的 GABA 能作用减弱。总之 GPi、SNr 复合体经间接通路接受到过强的兴奋作用，又经直接通路接受到减弱的抑制作用。两种改变都会使 GPi。SNr 复合体神经元的抑制作用显著加强，继而过分抑制丘脑神经元，导致丘脑对皮质运动区的兴奋作用减弱，故帕金森患者运动减少、肌强直、平衡障碍、姿势异常和语音低沉^[6]。因此 STN 的过度活性和其传出靶区的过度兴奋现在已被认为是帕金森的病理生理标志。

6.2.2 正常和帕金森病态基本理论模型建立

皮质-基底-丘脑网络示意图模型如图 6-3 所示。箭头/圆圈表示兴奋性/抑制性突触连接帕金森氏病的高频刺激和效应。神经元内的电信号传输基于 Rall 的电缆模型及其离散格式是一个神经元隔间模型。一个类的表征可以将其比作附着在其上的膜结构不同的离子通道。通过综合所有这些共同行动，我们确定了潜在的活动不同的神经元。具体的参数和神经元方程为：

$$\begin{cases} C \frac{dV}{dt} = -I_{ion} + I(t) + I_{syn} \\ \frac{dx}{dt} = \frac{(x_{\infty} - x)}{\tau_x} \end{cases} \quad (3)$$

其中 C 代表细胞膜电容，即我们假设在所有神经元模型中都是一致的，并且 $x=x(V)$ 代表各种离子通道的开放状态， x_{∞} 和 τ_x 描述离子通道的变化率， $I(t)$ 代表外部刺激电流，

I_{syn} 代表厌恶突触电流($syn=GABA$, $AMPA$, 和 $NMDA$)。交流电 (AC) 的强度刺激表示为 $B+A\sin(\omega t)$ 。

在本研究中, NMDA、AMPA 和 GABA 的特点是来自一个双态突触方程为:

$$\begin{cases} I_{syn} = g_{syn} \times (h-m)(V-E_{syn}) \\ m' = \frac{-m}{\tau_{on}}, h' = \frac{-h}{\tau_{off}} \end{cases} \quad (4)$$

其中 τ_{on} 和 τ_{off} 表示上升时间和衰减时间突触, I_{syn} 是反转电位。 g_{syn} 表示最大突触连接强度兴奋性/抑制性突触。在网络模型中特定的突触连接强度是特征由激发/抑制的强度决定, 如表 4 中所列, 同时在表 5 中列出了突触电流的其它参数。

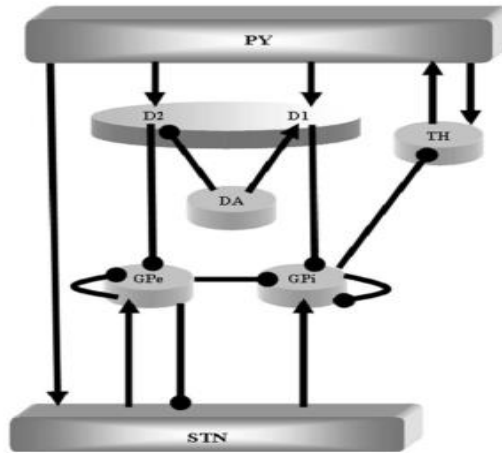


图 6-3 皮质-基底-丘脑网络示意图模型

表 4 突触电流的参数

Synaptic current	$E_{syn} \text{ (mV)}$	τ_{on}	τ_{off}
AMPA	0	2.2	5.75
GABA	-80	0.5	3.75
NMDA	0	5.63	160

表 5 正常状态下神经元与外部刺激(nA)之间的突触连接强度(uS)

Neuron	PY	D1	D2	DA	GPe	GPi	STN	TH
PY	-	AMPA: 0.00075	AMPA: 0.075	-	-	-	AMPA: 0.06	AMPA: 0.0003
		NMDA: 0.0018	NMDA: 0.018	-			NMDA: 0.25	NMDA: 0.001
D1	-	-	-	-	-	GABA: 2.85	-	-
D2	-	AMPA: 0.0005	GABA: 0.007		GABA:2.8	-	-	-
DA	-	NMDA: 0.001		-	-	-	-	-
		-	-	-				

GPe	-	-	-	-	GABA:0.5	GABA: 0.45	GABA: 1.2	-
GPi	-	-	-	-	-	GABA: 0.2	-	GABA: 0.01
STN	-			-	AMPA: 0.008	AMPA: 0.05	-	
		-	-	-	NMDA: 0.025	NMDA: 0.1		-
TH	AMPA: 0.008	-	-	-	-	-	-	
	NMDA: 0.02			-				-
External	0.25			0.3	1.6	-0.4	-	

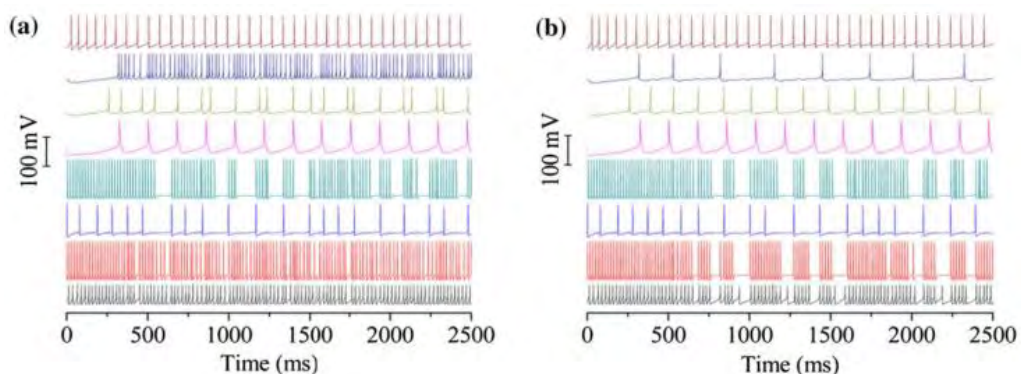
6.3 丘脑底核与黑质损伤

STN 谷氨酸能神经元的过度兴奋加重了 SNc 中 DA 能神经元的损伤。SNc 损伤后 STN 失其抑制，促使谷氨酸能兴奋性输出增强，这会加重其对 SNc 残存的 DA 能神经元的损伤，最终形成一个正反馈的恶性循环，即 SNc 损伤导致 STN 过度兴奋，STN 的过度兴奋又反过来加重 SNc 的损伤，如此反复，最终导致 PD 病情的不断地恶化。但实际上，机体对此会做出自发保护的反应，体现在兴奋性神经递质和抑制性神经递质之间发生相互的转化上。帕金森状态下 STN 中谷氨酸能神经元内的谷氨酸脱羧酶会催化谷氨酸转变成 GABA，

这种表型的改变对于 SN 中 DA 能神经元具有保护的作用，但这种作用只是降低了 STN 过度兴奋对 DA 的毒性损伤，目前很多治疗策略都是通过抑制 STN 的病理活动、重建基底节的正常活动模式来实现^[7]。这些措施包括服用多巴胺激动剂和谷氨酸阻滞剂、局部应用神经营养因子、改变 STN 神经元的表型以及毁损或高频电刺激 STN 等。成为目前帕金森临床外科治疗的最佳手段使 STN 不但是 DBS 和毁损术等临床应用的理想靶点。

6.4 正常与帕金森状态下基底神经节回路电位发放的特征

GPe 中的神经元表现出增加的水平的爆发和同步活动。通过分析，利用皮质的解剖结构基底丘脑回路，我们构建了一个皮质基底层 Lamic 网络模型，代表正常状态。黑质坏死是主要因素导致帕金森。因此，代表帕金森的模型状态利用回路的生理结构和假设所有黑质多巴胺能神经元已经退化或死亡。通过研究去除黑质纹状体通路获得一个新的模型，代表发送 PD 状态。相对于正常状态，如表 6 所示，PD 状态的参数保持不变，除了 DA 到 D1 和 D2 的突触连接都变空值。这里为了便于比较，PD 状态下的 DA 为也表示（图 6-4b）。



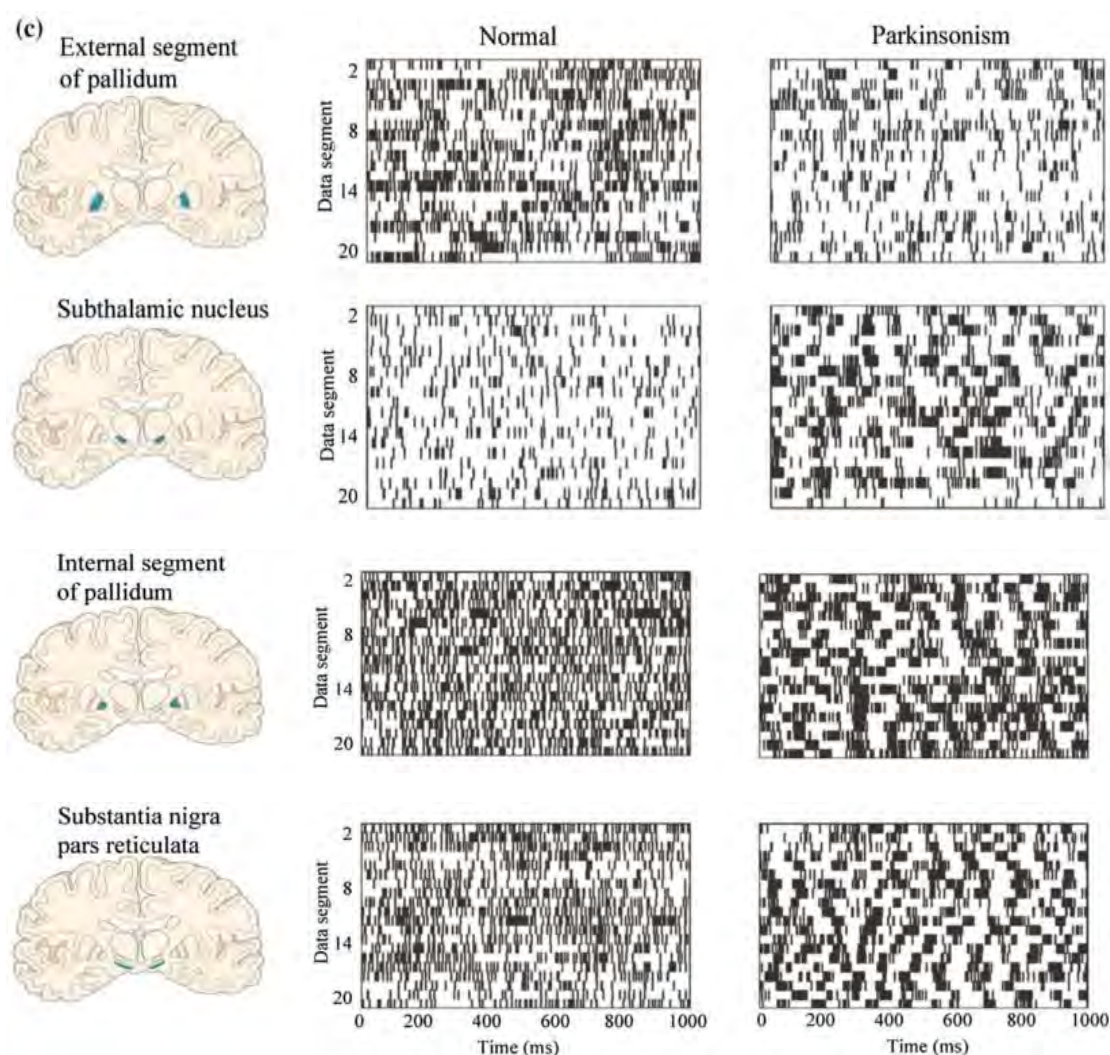


图 6-4 a 正常和 b PD 状态下网络中八个神经元的动作电位，c PD 基底节神经元放电特征

在研究中，分析各种神经元放电正常和 PD 状态的序列图。在图 6-4 中，从上到下，我们显示了相应的响应 PY、D1、D2、DA、GPe、STN、GPi 和 TH 神经元。在正常状态下（图 6-4a），可以观察到 D1 和 D2 神经元表现出不规则的爆发、GPe、STN 和 GPi 神经元产生不规则的爆裂，TH 神经元有一个相对规则的尖峰模式。在 PD 状态（图 6-4b），D1 和 D2 神经元都有规律的尖峰，GPe、STN、GPi 神经元呈现不规则爆裂；然而，这种放电行为显著与正常状态不同，其中有更多 TH 神经元放电期间的不规则爆裂行为。在 0.05 显著性水平上，Tukey 检验的结果和 Levene 的检验，如表 6 所示，表明均值正常情况下 TH 神经元的水平和方差水平状态与 TH 显著不同处于 PD 状态的神经元（相应的 p 值小于 0.05）。pm 和 pv 是对应的 p 值，来自用于均值比较的 Tukey 检验和 Levene 检验和方差齐性检验。西米-基本上，GPi 的序列有显著不同差异。显示出明显的射击模式异常（图 6-4c）。在图 6-4c 中，“苍白球”是 Gpe，“下丘脑核”是 STN，和“苍白球内段”是 GPi。光栅图显示来自所选典型的连续数据记录位于左侧代表的区域中的神经元。那里是整个神经元的畸形突发放电帕金森病的电路，这些现象在与我们模型的结果一致。

表 6 ISI 的单向方差分析和方差齐性检验

靶点	Mean(NM)	Mean(PD)	Pm	Pv
TH	23.78548	28.28929	0.00332	1.65949*10-9
GPI	19.982	24.29878	0.05133	2.29491*10-6
STN	131.03036	139.72885	0.52178	0.93004
GPe	11866	28.20326	0.98433	0.79459

7.问题四的分析与求解

7.1 问题四的分析

基底核又称基底神经节，是大脑皮质底下一系列神经元核团构成的一个功能整体。目前研究表明，基底核的病变将导致多种运动障碍和认知障碍，包括帕金森病等神经疾病。人脑基底核主要包含 STN、GPe、GPi 和 TC 等各种神经元核团。

问题 4 的解决以基底核为研究对象，对 STN、GPi 共 2 种神经元核团在正常状态和帕金森病状态等两种状态下的生物放电特性进行研究分析，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。确定最佳刺激靶点，是刺激靶点 STN，还是刺激靶点 GPi，最后将基底核生物动力学特性的硬件仿真结果与模型的软件仿真结果进行比较，验证了多 FPGA 仿真平台实现基底核等复杂神经网络的可行性。问题 4 的求解主要包括一下步骤：

- (1) 根据 Hodgkin-Huxley 数学模型，对不同频率电刺激下的靶点进行放电特性分析；
- (2) 基于 FPGA 仿真平台验证正常状态和帕金森病状态下的生物动力学特性。并将硬件仿真结果与软件仿真结果进行比较；
- (3) 根据数学模型和统计归纳真实数据，确定最佳刺激靶点。

7.2 不同频率电刺激下靶点放电特性分析

7.2.1 不同频率电刺激下靶点 GPi 放电节律分析

GPi 是基底核的主要输出结构，它主要接受来自纹状体和 GPe 的 GABA 能、以及来自 STN 的 Glu 能；然后，根据接收到的信息能释放出 GABA 能，并投射到 TC 神经元核团。GPi 对僵直和运动迟缓等病症具有明显的改善作用^[8,9]。本文采用 Hodgkin-Huxley 神经元数学模型实现 GPi 神经元，研究表明，当 Hodgkin-Huxley 神经元数学模型的四个常量参数 a、b、c、d 分别为 a=0.006、b=0.585、c=-65、d=4，并且当外部刺激电流 I=10pA 时，GPi 处于正常放电状态，放电频率为 45.3Hz，放电特性如图 7-1 所示。

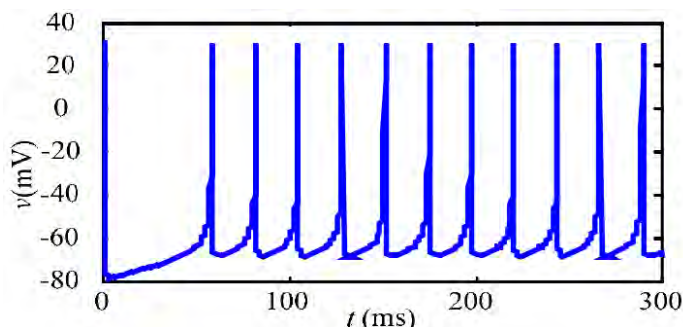


图 7-1 GPi 正常状态放电特性

实验表明，正常放电状态时，逐渐改变神经元恢复变量 u 的复位值 d，GPi 的放电周期会发生相应变化，图 7-2 所示为 a=0.006、b=0.585、c=-65、d=4、I=10pA 时，不同 d 值

所对应的放电特性图。图(a)表示 $d=4$ 时的放电状态, 此时 GPi 呈规则放电, 放电频率为 45.3Hz; 图(b)表示保持其他参数不变, $d=3$ 时 GPi 的放电状态, 由图可知, 此时的放电频率相对于正常放电状态时的放电频率有所增加; 图(c)表示 $d=2$ 时的放电状态, 此时 GPi 的放电周期更短, 放电频率更快; 图(d)表示 $d=1$ 时 GPi 的放电特性, 此时放电周期为 8.33ms, 放电频率达到 120Hz, 呈现快速放电现象。实验表明, 保持其它参数不变, 在一定范围内逐渐减小 d 值, GPi 会逐渐呈现快速放电现象。

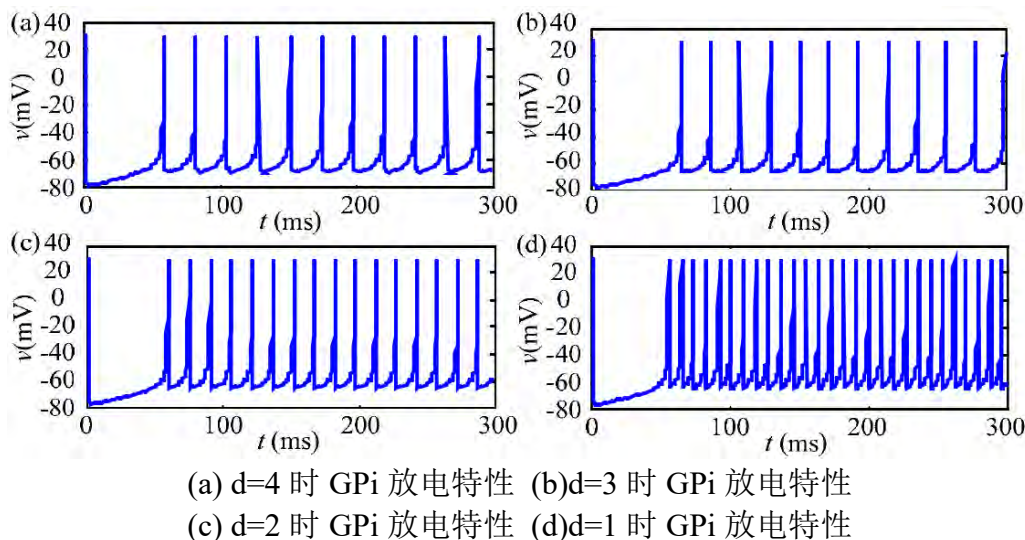
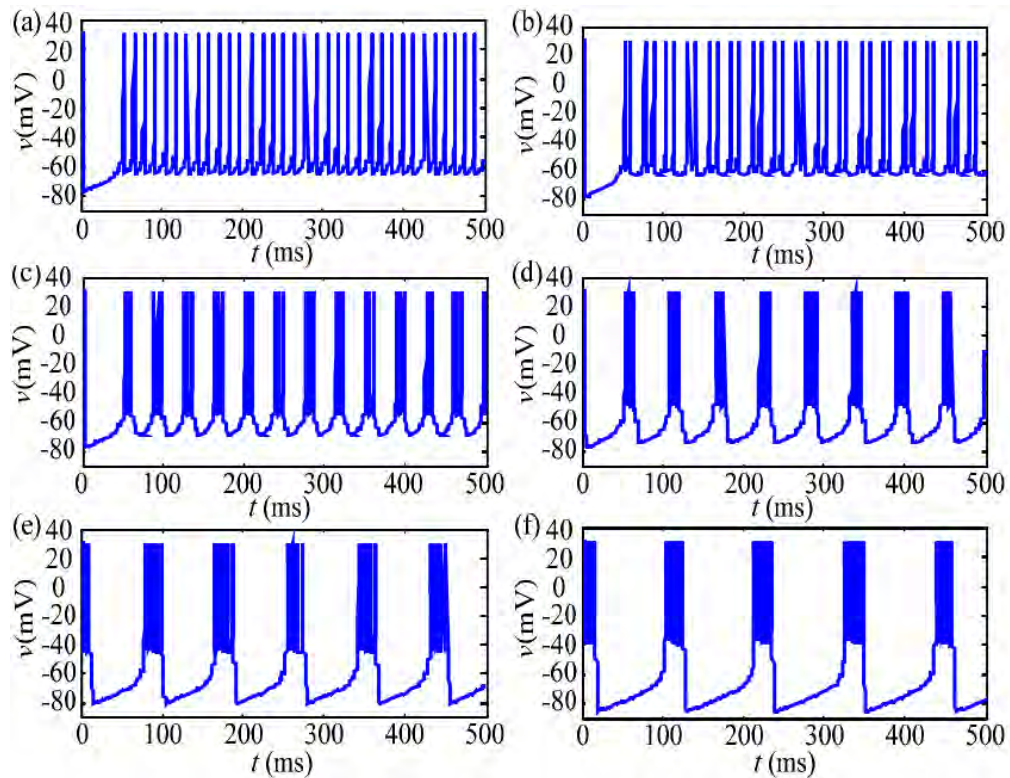


图 7-2 不同恢复变量复位值 d 时 GPi 的放电特性

图 7-3 表示保持参数 $a=0.006$ 、 $b=0.585$ 、 $d=2$ 、 $I=10\text{pA}$ 不变, 而参数 c 逐渐变化时 GPi 的放电特性。图(a)~图(f)表示常量参数 c 分别为 -65、-60、-55、-50、-45、-40 时, GPi 的生物动力学放电特性图。从图可以看出, 随着参数 c 的变化, GPi 会由正常的规则放电状态逐渐变为快速放电, 甚至在达到一定阈值后出现簇放电现象。实验表明, 在一定范围内逐渐增大 GPi 膜电位 v 的复位值 c , 并且保持其它参数不变时, 神经元的放电周期会逐渐增大, 当达到一定的阈值时, GPi 会呈现簇放电现象。



(a) $c=-65$ 时 GPi 放电特性 (b) $c=-60$ 时 GPi 放电特性 (c) $c=-55$ 时 GPi 放电特性
(d) $c=-50$ 时 GPi 放电特性 (e) $c=-45$ 时 GPi 放电特性 (f) $c=-40$ 时 GPi 放电特性

图 7-3 不同膜电位复位值 c 时 GPi 的放电特性

7.2.2 不同频率电刺激下靶点 STN 放电节律分析

STN 神经元核团是基底核的重要组成部分，主要接受来自于皮质系统和苍白球外侧部神经元的信息流，从而控制神经元释放具有兴奋作用的谷氨酸神经递质。研究表明，STN 的损毁或病变会使人体出现震颤等帕金森病症^[10]。本文采用 Hodgkin-Huxley 数学模型实现 STN 神经元核团，当数学模型参数为 $a=0.006$ 、 $b=0.262$ 、 $c=-65$ 、 $d=2$ ，并且外部刺激电流 $I=5\text{pA}$ 时，STN 处于正常放电状态，放电频率为 18.2HZ ，其放电特性如图 7-4 所示。

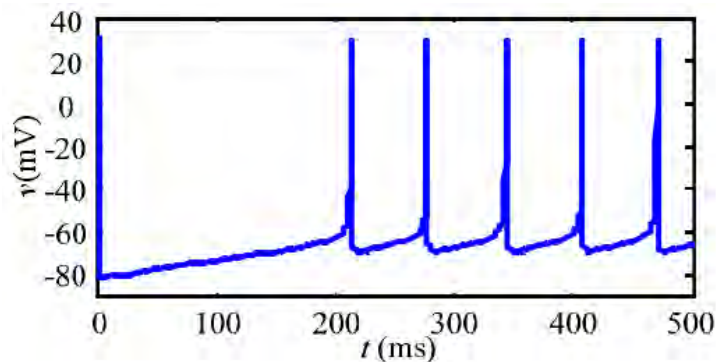
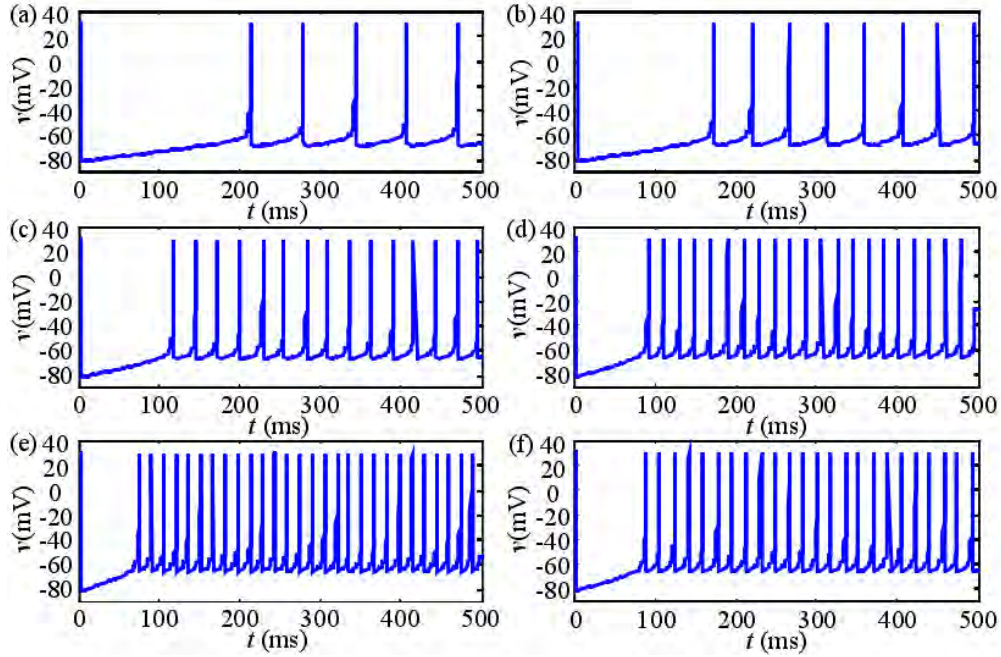


图 7-4 STN 正常状态放电特性

改变 STN 的放电参数 b ，神经元的放电频率会随之改变。如图 7-5 所示，在保持其它神经元核团参数不变的情况下，当 STN 放电参数 b 逐渐增大时，神经元核团的放电频率也会逐渐增大。图(a)~图(f)分别是参数 $a=0.006$ 、 $c=-65$ 、 $d=2$ 、 $I=5\text{pA}$ ，而参数 b 依次为 0.262 、 0.300 、 0.400 、 0.500 、 0.600 、 0.700 时 STN 的生物动力学特性图。由图可知，随着参数 b

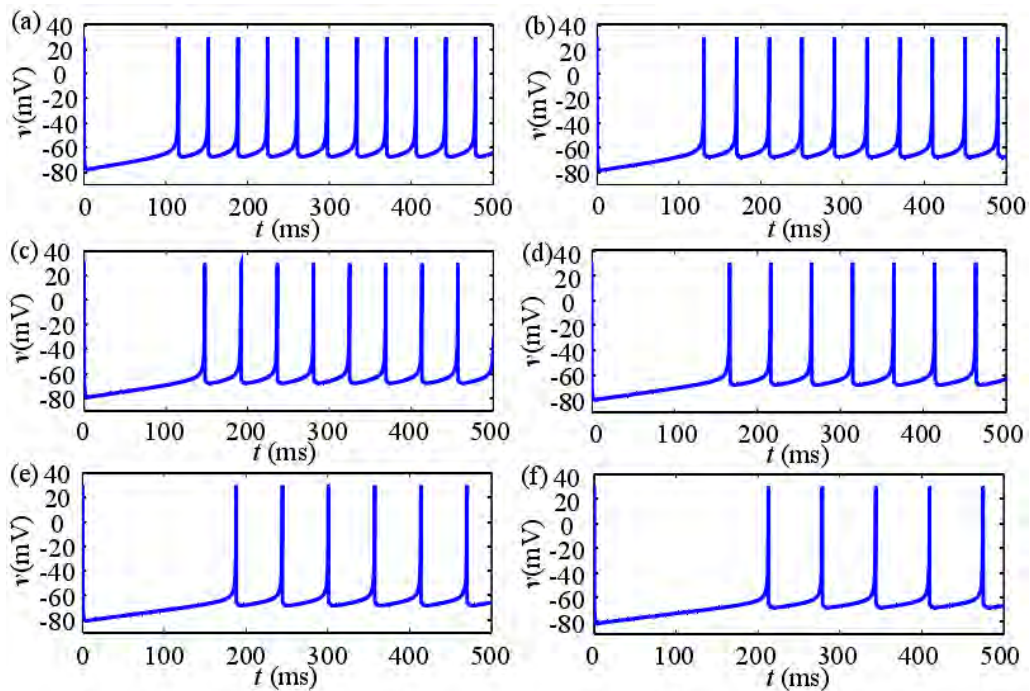
逐渐增加，STN 的放电频率从正常放电逐渐呈现快速放电现象。



(a) $b=0.262$ 时 STN 放电特性 (b) $b=0.3$ 时 STN 放电特性 (c) $b=0.4$ 时 STN 放电特性
(d) $b=0.5$ 时 STN 放电特性 (e) $b=0.6$ 时 STN 放电特性 (f) $b=0.7$ 时 STN 放电特性

图 7-5 不同放电参数 b 时 STN 放电特性

外部刺激输入电流对神经元的放电频率起决定性的作用，当神经元的外部刺激输入电流 I 越大时，会使生物神经元的放电频率越快^[11]。图 7-6 是参数 $a=0.006$ 、 $b=0.262$ 、 $c=-65$ 、 $d=2$ 时，STN 在不同外部刺激电流下的生物动力学特性图。图(a)~图(f)分别为外部刺激电流 I 为 10、9、8、7、6、5 时 STN 的生物动力学特性图。由图可知，当 $I=10$ 时，STN 的放电频率为 26.9Hz；逐渐减小外部刺激电流时，STN 的放电频率也随之减小，当 $I=5$ 时，STN 的放电频率趋于正常，为 18.2Hz。



(a)I=10pA, STN 放电特性(b) I=9pA, STN 放电特性 (c) I=8pA, STN 放电特性
(d) I=7pA, STN 放电特性(e) I=6pA, STN 放电特性 (f) I=5pA, STN 放电特性

图 7-6 不同外部刺激电流 I 时 STN 放电特性

7.3 基于 FPGA 的帕金森状态分析

基底核是由大脑皮质底下多种神经元组成的一个功能整体，能够与大脑和小脑一起实现对随意运动、肌张力等自主运动的控制，对保持机体姿势平衡具有重要作用。研究表明，基底核病变是导致帕金森病的重要原因。

本文采用 Hodgkin-Huxley 神经元数学模型来实现基底核神经网络。研究结果显示，当给 Hodgkin-Huxley 神经元数学模型中的 a、b、c、d 四个参数设置不同参数值时，Hodgkin-Huxley 模型会分别呈现 GPi 和 STN 两种放电模式。当人体处于正常状态时 GPi、STN 亮种放电模式会呈现规则放电，其参数赋值说明如表 7 所示。

表 7 Hodgkin-Huxley 神经元模型正常放电状态参数说明表

状态	a	b	c	d	I(pA)
GPi	0.006	0.585	-65	4	10
STN	0.006	0.262	-65	2	5

图 7-7 所示为基底核中 GPi 和 STN 神经元核团在正常状态下的生物动力学放电特性图。图(a)是 GPi 在正常状态下的生物动力学特性图，放电频率为 45.3Hz；图(b)是 STN 在正常状态下的生物动力学特性图，放电频率为 18.2Hz。

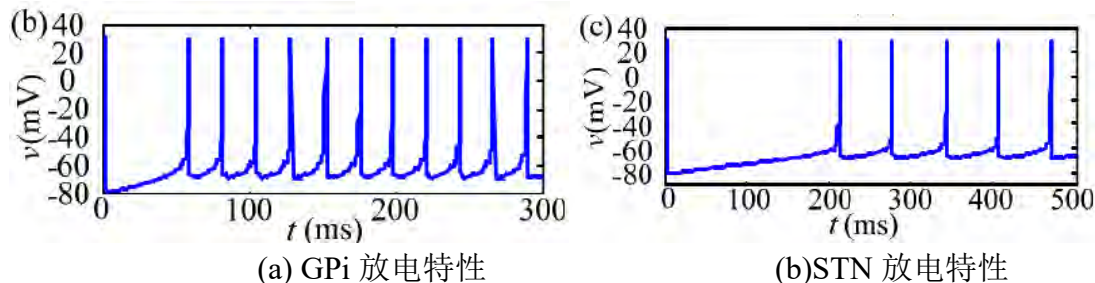


图 7-7 基底核神经元核团正常状态下的生物动力学放电特性图

研究表明，基底核中的 GPi 或 STN 神经元核团出现快速放电或簇放电现象时，会使人体出现僵直、颤振等帕金森病症。表 7 所示是 GPi 或 STN 神经元出现快速放电或簇放电现象时，Hodgkin-Huxley 神经元模型中的四个模型参数 a、b、c、d 和外部输入电流 I 的赋值情况。

表 8 Hodgkin-Huxley 神经元模型帕金森病状态参数说明表

状态	a	b	c	d	I(pA)
GPi	0.006	0.585	-40	4.00	10
STN	0.005	0.600	-65	2.00	5

图 7-8 为基底核中 GPi 和 STN 神经元核团在帕金森病态下的生物动力学放电特性图。图(a)是 GPi 在帕金森病态下的生物动力学特性图，放电频率为 11.2Hz；图(b)是 STN 在帕金森病态下的生物动力学特性图，放电频率为 71.4Hz。

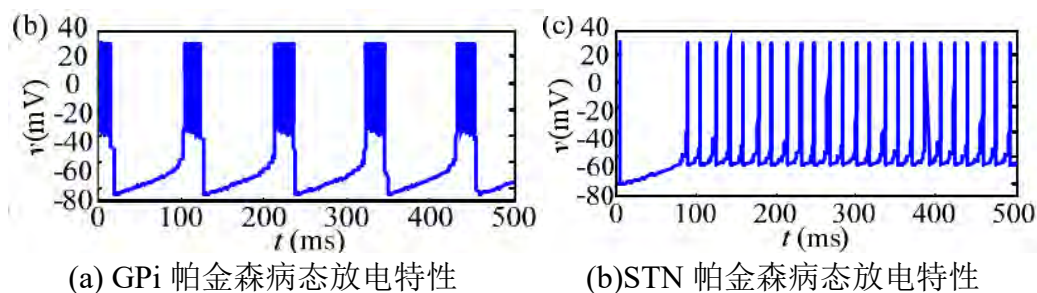


图 7-8 GPi 和 STN 神经元核团帕金森病状态下的生物动力学放电特性图

为了进一步说明基底核神经网络对帕金森病状态的影响，本文对基底核四种放电模式的同步放电特性进行分析。基底核在正常放电状态下的同步放电特性如图 7-9 所示，图(a)为 GPi 神经元的同步放电特性图，图(b)为 STN 神经元的同步放电特性图。由图 7-8 可知，在正常放电状态下，基底核神经网络中各神经元之间的相关性较弱，GPi 和 STN 都呈现非同步特性或微同步特性，丘脑能够有效地传递机体传送过来的神经信号。

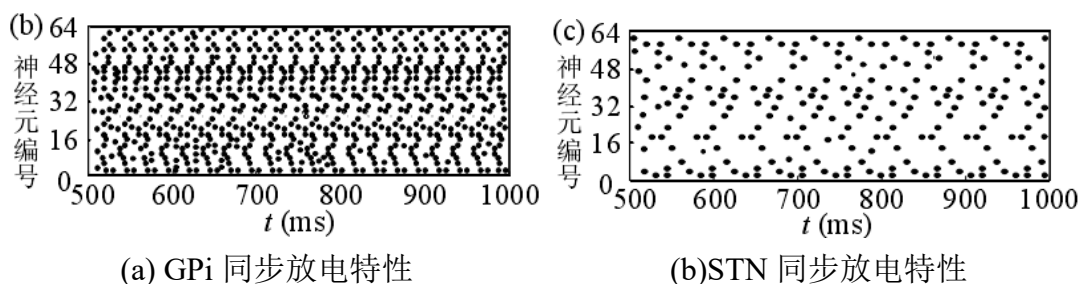


图 7-9 基底核正常放电状态同步放电特性图

基底核在帕金森病态下的同步放电特性如图 7-10 所示，图(a)为 GPi 神经元的同步放电特性图，图(b)为 STN 神经元的同步放电特性图，根据图 7-9 可知，在帕金森病态下，基底核神经网络开始呈现同步放电特性，特别是 GPi 的同步放电特性显著增强，这种同步放电特性将使丘脑的中继能力减弱，这与临床医学中观察到帕金森病患者基底核神经网络呈现同步振荡的研究保持一致。

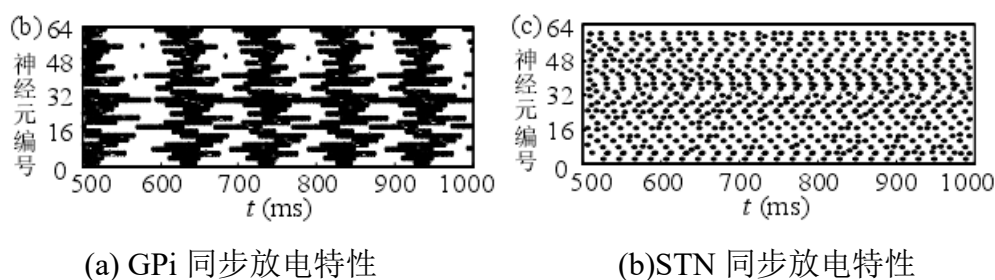


图 7-10 基底核帕金森病状态同步放电特性图

本文采用由四片 EP4CE22E22C8N 芯片构成的多 FPGA 仿真平台对基底核神经网络的生物动力学特性进行硬件仿真分析。首先采用 Matlab 和 DSP Builder 搭建基底核数学网络模型并进行软件仿真，然后将图形化数学模型转换为 Quartus II 能够识别的 VHDL 语言文件，并通过编程对该程序文件进行逻辑分割，最后将程序下载到多 FPGA 仿真平台中，仿真结果如图 7-11 和图 7-12 所示。



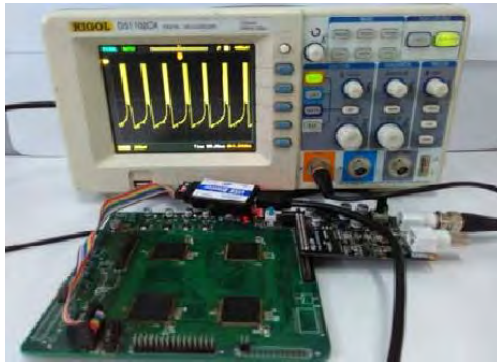
(a) GPi 放电特性



(b) STN 放电特性

图 7-11 正常状态下基底核的生物放电特性图

图 7-11 为基底核在正常状态下基于 FPGA 的硬件仿真图。图(a)是 GPi 在正常状态下的生物动力学特性硬件仿真图，图(b)是 STN 在正常状态下的生物动力学特性硬件仿真图，动力学特性硬件仿真图。研究表明，采用多 FPGA 仿真平台实现的硬件仿真结果，与采用 Matlab 和 Modelsim 仿真软件实现的软件仿真结果完全一致。



(a)GPi 帕金森病态放电特性



(b)STN 帕金森病态放电特性

图 7-12 帕金森病态下基底核的生物放电特性图

图 7-12 为基底核在帕金森病态下基于 FPGA 的硬件仿真图。图(a)是 GPi 在帕金森病态下的生物动力学特性硬件仿真图，图(b)是 STN 在帕金森病态下的生物动力学特性硬件仿真图，研究表明，采用 FPGA 仿真平台实现的硬件仿真结果，与采用 Matlab 和 Modelsim 仿真软件实现的软件仿真结果完全一致，这说明采用 FPGA 实现基底核神经网络是可行的。

研究表明，在一定范围内改变基底核神经元网络参数，会使基底核中不同神经元核团发生不同放电现象。在一定范围内逐渐减小基底核 GPi 神经元核团模型参数 d ，GPi 神经元核团的放电周期会随之减小，放电频率变快，甚至出现快速放电现象；在一定范围内逐渐增加基底核中 GPi 神经元核团模型参数 c ，GPi 神经元核团的放电周期逐渐加大，放电频率变慢，并有可能出现簇放电现象。在一定范围内逐渐增加基底核中 STN 神经元核团模型参数 b ，STN 神经元核团的放电周期会随之减小，放电频率加快，出现快速放电现象；在一定范围内逐渐增加基底核中 STN 神经元核团模型的外部刺激电流，STN 神经元核团的放电周期会随之减小，放电频率变快。由此可知，在多 FPGA 仿真平台上改变基底核神经元网络的模型参数，所得到的仿真结果与真实生理环境下的生物动力学特性保持一致。

7.4 最佳刺激靶点的确定

帕金森病作为一种常见神经系统疾病，目前主要治疗方案仍为药物治疗，DBS是目前治疗PD的有效且可行的方法，因此，术前准确的病情评估、术中精确的电极植入、术后合理的程控及药物调整对DBS手术病人尤为重要^[12]。不同手术靶点的选择对病人的临床症状改善效果不同，不同病人应选择最佳刺激靶点以实现最佳治疗；DBS治疗需要整个神经外科手术团队及辅助检查科室的协调配合。GPi和STN-DBS都能同样地改善运动功能，但STN-DBS与多巴胺药物的显著减少有关，而GPi-DBS提供了更大的认知、精神症状缓解。因此，在临床实践中，更多地选择STN靶点进行手术治疗；对存在一定认知、精神缺陷的病人，选择GPi靶点的可能性更大。

7.4.1 帕金森病综合评价量表(MDS-UPDRS)

MDS-UPDRS是一个比较综合的评分量表，从各个方面对病人主观和客观表现进行较为详细的评估，进而了解病情，协助诊断。共50项，共四部分。MDR-UPDRS的评分标准为正常、轻微、轻度、中度、重度。第一部分非运动症状评分，总共13项（0-52分），包括认知功能受损、幻觉和精神症状、抑郁情绪、焦虑情绪、淡漠、多巴胺失调症、睡眠问题、白天嗜睡、疼痛和其他感觉、排尿问题、便秘问题、站立时头晕、疲劳感；第二部分日常生活活动评分，共13项（0-52分），包括言语、唾液分泌和流口水、咀嚼与吞咽、进食能力、穿衣、卫生清洁、写字、嗜好和其他活动、翻身、震颤、起床离开车或从较低的椅子起身、走路与平衡、冻结；第三部分运动检查评分，共16类18项（0-132分），发音、面部表情、强直（脖子、四肢）、手指拍打（双侧）、手掌运动（双侧）、前臂回旋运动（双侧）、脚趾拍地运动（双侧）、两脚灵敏度测试（双侧）、起立、步态、步态冻结的评估、姿势平稳度、姿势、全身自发性的动作评估（身体动作迟缓）、双手姿势性震颤（双侧）、双手动作性震颤（双侧）、静止型震颤幅度（四肢、嘴唇/下巴）、静止型震颤持续性；第四部分，运动并发症评分，共3类6项（0-24分），出现异动症的时间、异动症对生活功能造成的影响、处于“关期”的时间、药效波动对生活功能造成的影响、药效波动的复杂性、伴有疼痛的关期肌张力障碍。

7.4.2 Hoehn&Yahr分期（H-Y分期）

较MDS-UPDRS而言，H-Y分期较简单，主要运用几个标志性节点对病人的总体病情进行评估，进而大体划分病人所处的疾病阶段，1.0-2.5分为疾病早期，3.0-5.0为疾病中晚期，是一个比较笼统的评估方法。

表9 H-Y分期量表

评分	评分标准
0	无体征
1.0	单侧患病
1.5	单侧患病，并影响到躯干中轴的肌肉，或另一侧肢体可疑受累
2.0	双侧患病，未损害平衡
2.5	轻度双侧患病，姿势反射稍差但能自己纠正
3.0	侧患病，有姿势平衡障碍，后拉试验阳性
4.0	严重的残疾，但是能自己站立或行走

7.4.3 数据处理

采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行统计分析,找出不同靶点手术方式对患者术后症状改善的效果。非正态分布的计量资料采用 M (P25,P75) 描述, Mann-WhitneyU 检验进行比较;计数资料采用率描述,采用 X² 检验; $\alpha=0.05$ 作为检验标准, $p<0.05$ 为差异有统计学意义。

入选患者共 30 例,年龄 62 岁-80 岁,其中男性 13 例 (43.33%), 平均年龄 66.3 ± 13.7 岁;女性 17 例 (56.67%), 平均年龄 69 ± 9 岁。21 例患者选择 STN 手术靶点治疗; 9 例患者选择 GPi 手术靶点治疗。术后影像学证实电极植入精准, 研究中未出现死亡病例。

(1) STN 组

表 10 STN 组病人资料

病例资料	性别	年龄	帕金森病史	DBS 电极放置位置	术前 HY 分期	术前一周 MDS-UPDRS 评分				术前一周 MDS-UPDRS 评分			
						PART I	PART II	PART III	PART IV	PART I	PART II	PART III	PART IV
1	男	72	6	双侧	4.0	30	39	78	24	16	19	41	12
2	女	68	5	右侧	1.5	19	33	68	12	7	20	34	0
3	女	75	7.5	右侧	2.0	26	28	60	8	15	15	28	4
4	女	80	11	左侧	3.0	34	37	67	12	21	30	31	4
5	男	80	11	左侧	3.0	34	32	94	20	27	18	45	13
6	男	70	8	右侧	2.5	35	34	74	16	24	21	39	8
7	女	70	6	右侧	4.0	31	28	58	8	16	20	26	0
8	女	64	2	左侧	1.5	27	24	34	4	16	9	12	0
9	男	69	3	左侧	1.0	31	21	36	4	13	11	12	0
10	女	67	5	右侧	1.5	42	32	43	12	22	14	23	4
11	男	66	4	右侧	2.0	34	23	78	0	12	25	13	32
12	男	72	7	左侧	3.0	30	25	74	8	18	15	46	0
13	女	62	2.5	左侧	1.0	14	17	36	0	7	7	14	0
14	女	78	13	双侧	4.0	46	48	112	20	34	39	67	8
15	女	73	9	右侧	3.0	43	46	93	16	32	34	55	8
16	女	69	7	右侧	3.0	36	37	76	16	24	28	46	4
17	男	77	8	左侧	3.0	42	41	95	20	34	39	67	8
18	女	64	3	左侧	2.0	32	14	41	4	15	8	19	0

19	女	64	6	左侧	2.0	24	29	36	0	10	13	18	0
20	女	68	5	右侧	2.5	36	21	43	4	24	17	26	0
21	女	74	5	双侧	4.0	47	42	107	24	34	24	78	112

(2) GPi 组

表 11 GPi 组病人资料

病例资料	性别	年龄	帕金森病史	DBS 电极放置位置	术前 HY 分期	术前一周 MDS-UPDRS 评分				术前一周 MDS-UPDRS 评分			
						PART	PART	PART	PART	PART	PART	PART	PART
						I	II	III	IV	I	II	III	IV
1	男	70	7	左侧	2.5	43	39	89	12	16	37	44	4
2	女	65	3	右侧	1.0	26	24	41	4	9	12	20	0
3	男	66	4	右侧	1.5	32	26	43	4	13	15	21	0
4	女	75	10	左侧	3.0	49	37	96	20	26	26	54	12
5	男	76	11	双侧	4.0	51	43	95	24	29	25	49	12
6	男	71	9	右侧	3.0	44	42	88	20	27	27	51	4
7	女	70	5	左侧	1.5	34	37	49	8	19	24	20	0
8	男	64	2	右侧	1.0	21	25	39	0	7	11	19	0
9	男	69	6	右侧	2.0	34	29	69	14	14	16	36	4

7.4.4 结果分析

在立体定向手术治疗帕金森病的历史中，苍白球-丘脑径路上的许多位置都曾被选为靶点进行毁损，如苍白球前背部、豆状核、丘脑腹外侧核、苍白球的中间部、未定带、福雷氏区等，由于毁损上述靶点的临床效果不确定，加之极易造成对毗邻重要结构如内囊、视束等的损害而被逐渐放弃。而目前对靶点的手术处理有两种方法：一种方法是靶点的射频毁损，另一种是通过置入电极进行深部脑电刺激术，后者的作用是具有可调节性的。

如前所述，在帕金森病状态下，基底节-丘脑-皮层环路中的丘脑底核（STN）过度活跃，由于丘脑底核（STN）至内侧苍白球(GPi)的投射纤维为兴奋性纤维，毁损丘脑底核（STN），阻断丘脑底核（STN）至内侧苍白球(GPi)的纤维投射，可纠正内侧苍白球（GPi）的过度活跃，产生与内侧苍白球（GPi）毁损术相同的结果。从理论上讲，对于缓解帕金森病症状，丘脑底核（STN）靶点可能比内侧苍白球（GPi）靶点更有可开发利用的价值和潜力，因为丘脑底核（STN）对基底节的两个传出核（内侧苍白球 GPi 和黑质网状部 SNr）均有影响，阻断丘脑底核（STN）的活动比单纯阻断内侧苍白球(GPi)能更多地改善运动异常。在猴帕金森病模型上已经证实毁损丘脑底核（STN）可减少内侧苍白球（GPi）神经元自发及运动诱发的放电，并减轻帕金森病症状。在有些病例，不仅震颤、僵直及运动不能等能够明显减轻，全身僵硬、姿势异常，弯腰驼背等中轴症状也可得到改善。

而且有证据表明，在大鼠帕金森病模型上，阻断丘脑底核（STN）的活动，可保护黑

质致密部(SNc)免于发生进一步变性,推测可能与减少了黑质网状部(SNr)兴奋性氨基酸的释放有关,而黑质网状部(SNr)是来自丘脑底核(STN)谷氨酸能神经纤维投射的主要靶点。但也必须考虑到毁损丘脑底核(STN)潜在的危险性。

众所周知,在非帕金森病患者,丘脑底核(STN)及其周围结构的自发性损害(通常由梗塞或出血所致)可引起偏身投掷。在正常猴丘脑底核(STN)毁损实验中,虽然将毁损范围限制在丘脑底核(STN)的运动区,似乎很少有可能发生永久性的半侧投掷/舞蹈症,但其结果与人体表现相同。有数例帕金森病患者发生自发性丘脑底核(STN)损害使其症状明显缓解的报告,虽然其中部分患者出现了永久性偏侧投掷/舞蹈症,但有些患者仅表现轻度的或一过性的偏侧投掷/舞蹈症。以往在毁损丘脑运动核治疗帕金森病时,有时毁损范围向下扩展,包括了部分丘脑底核(STN),偶尔亦可见到发生于该类手术后的偏侧投掷/舞蹈症的报告。

毁损丘脑底核(STN)潜在的危险性降低了毁损该结构治疗帕金森病的热情,目前仍不清楚毁损丘脑底核(STN)后,是否能达到既减轻了帕金森病症状,又不至于引起严重的永久性偏侧投掷/舞蹈症的效果。而刺激丘脑底核(STN)似乎可获得与毁损丘脑底核(STN)相同的运动功能方面的效应,并且增加了可调节性这一安全因素。刺激丘脑底核(STN)产生作用的确切机制尚不清楚,一种可能是对丘脑底核(STN)神经元的直接抑制,此外,由于苍白球—丘脑束和黑质—丘脑束靠近丘脑底核(STN),刺激丘脑底核(STN)所在区域可对这两个传导束产生直接作用。

内侧苍白球腹后部(GPi)、丘脑 vim 核及丘脑底核(STN)的定位方法进展较快,可用于确定靶点位置的方法有三种类型,即:影像学引导的立体定向定位法,微电极针道图及电极刺激法。前一种方法属解剖学定位,后两种方法属生理学定位。经典的影像学定位法的基础是对颅内解剖结构的识别,通常为前联合(AC)与后联合(PC),通过脑室造影、CT、MRI 可观察到前、后联合,再通过测量与前、后联合的距离,可间接确定内侧苍白球腹后部(Gpi)、丘脑 vim 核及丘脑底核(STN)的位置,但是,在前、后联合坐标系中,这些靶点的空间坐标存在着明显的个体变异。MRI 定位的优点是至少可以看清楚这些核团的某些边界,进行直接定位。其缺点在于空间漂移。

不论影像学方法如何,任何立体定向系统的精确度受定向仪框架机械特性的限制,CT 或 MRI 定向系统还受扫描层厚的限制,当 CT 扫描层厚为 1mm 时,标准的立体定向系统的最大理论精确度可达 1.5mm,其可信限度为 95%,即单纯应用影像学方法引导的立体定向法可将电极放置在数毫米范围内的靶点,因此,电生理学对调整和最后确认靶点是十分重要的,而且,由于电生理方法是在手术过程中应用的,所以它可以调整因头位变动或打开硬脑膜使脑移位而发生的靶点位置变化。

内侧苍白球腹后部(GPi)的靶点坐标范围为:AC—PC 中点前方 2~3mm, AC—PC 线下方 3~8mm,三脑室正中中线旁开 17~25mm;丘脑 vim 核的靶点坐标范围一般为:大脑原点后 4mm(或 PC 向前 AC—PC 全长的 1/3), AC—PC 平面或此平面上 1mm,旁开中线 8~14mm;丘脑底核(STN)的靶点坐标范围一般为:大脑原点, AC-PC 线下 6mm,中线旁开 12mm。

8.问题五的分析与求解

8.1 问题五的分析

BG 有两个主要途径(直接和间接),这是皮质基底层的主要部分丘脑环,产生兴奋和抑制作用分别在丘脑上。在直接通路的神经通路中,或者间接通路的神经通路中,通过建立的模型分析在脑深部电刺激治疗直接和间接过程中作用的电刺激靶点。

为了解决找出一个最优解，研究三种不同的 DBS 期间和持续时间的变化 TH 神经元放电特性的目标。

8.2 STN、GPe 的高频刺激和 GPi 神经元

随着 DBS 在 PD 手术治疗中的广泛应用，人们对其作用机制的研究越来越多。这 DBS 对 BG 和脑循环的影响皮层有抑制和兴奋作用；也就是说，本地刺激是抑制性的，而远程刺激有兴奋作用。进一步研究 HFS 应用于三个 PD 模型中丘脑上的不同目标，即 GPe、GPi 和 STN 神经元形成。Rubin 等人给出的 HFS 模型：

$$I_{HFS} = i_M H(\sin(2\pi t / \rho_H)) \times [1 - H(\sin(2\pi(t + \delta_H) / \rho_H))]$$

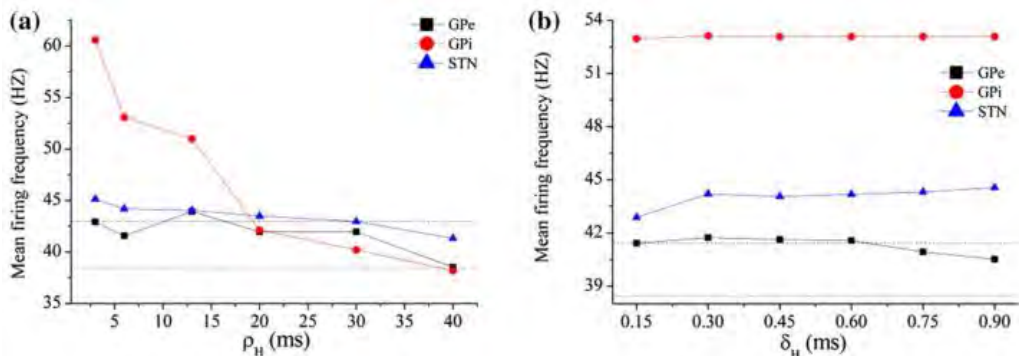
其中 H 是 Heaviside 阶跃函数，因此 $H(x)=1$ 如果 $x<0$ 和 $H(x)=0$ ，如果 $x>0$ 。 i_M 是刺激幅度， ρ_H 是刺激期， δ_H 是持续时间每一个冲动。

图 8-1 显示了三者的高频刺激不同的目标，表明平均发射频率和刺激周期为 ρ_H 的 TH 神经元的振幅或持续时间 δ_H 。虚线和虚线分别对应平均触发频率或 TH 的平均幅度分别处于正常和 PD 状态的神经元。在这部分平均发射频率和平均振幅指的是丘脑网络的放电性质 DBS。

幅度 $i_M=10\text{nA}$ 和持续时间 $\delta_H=0.6\text{ms}$ ，高频刺激 ρ_H 的周期不同阶段；即 3、6、13、20、30 和 40 毫秒。在图 8-1a 中，当刺激 GPe 或 STN 神经元，平均放电频率非常接近正常状态的值；然而，相应的值却大不相同与目标为 GPi 时的正常值不同神经元。对于所有三个目标，局部平均射击频率差异显著；作为刺激期逐渐增加，整体平均射击频率呈逐渐下降趋势，当目标是 GPe 或 GPi 神经元，值逐渐增加接近 PD 状态。平均振幅与 δ_H 如图 8-1c 所示。可以看出，刺激 STN 接近正常状态值，并且刺激 GPi 偏离了它。期间是逐渐增加到 40ms，刺激 GPi 值为接近正常值，而平均振幅受激 GPe 中的值大约等于在 PD 状态下。

在研究的下一阶段，保留了刺激振幅和周期固定，而刺激持续时间取不同的值；即 0.15、0.3、0.45、0.6、0.75 和 0.9 毫秒。平均刺激频率和平均振幅，连同持续时间，分别如图 7-1b、d 所示。当刺激目标是 GPe 神经元时，均值刺激频率接近正常状态值，并且当目标是 STN 或 GPi 神经元时，值高于正常状态值，并且后者远高于前者。此外，对于所有三个目标，使用 DBS，平均发射频率为 TH 神经元远高于 PD 状态。相比之下，均值差异明显三者之间的振幅与刺激持续时间应用 DBS 时的不同目标；这就对了当目标是接近正常状态值时 STN 神经元，小于或接近 PD 状态值当目标是 GPe 神经元时大于目标时的正常状态值 GPi 神经元。总体而言，平均刺激频率和平均振幅与刺激期显示显著当目标是 GPi 神经元时发生变化，然而两个指数在刺激方面几乎没有变化期间。

当目标是 GPe 或 STN 神经元时，平均发射频率和平均值的变化趋势振幅与刺激期相对稳定。在一般而言，对于后一个目标，无论刺激期和持续时间，两项指数均维持在大约是正常状态。



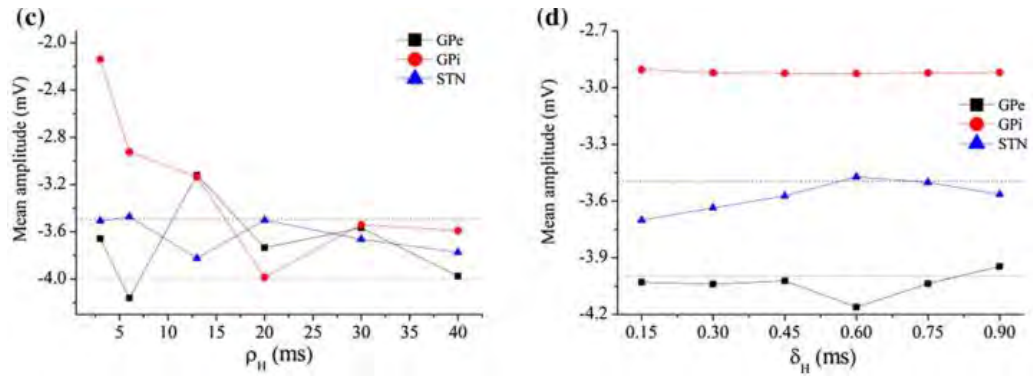


图 8-1 (a, b) HFS 网络中 TH 神经元的平均放电频率和(c, d)平均振幅

评估三种不同的 DBS 期间和持续时间的变化 TH 神经元放电特性的目标。在这部分，我们进一步描述了当前刺激点的影响不同焦距上高频刺激的数量内的 TH 神经元放电行为网络。在这里，我们假设定了刺激期和持续时间分别为 6 和 0.6 毫秒。

一个比较对 TH 神经元在五种状态下的放电特性进行了分析，旨在概述任何当 HFS 的当前震级为 1 时的差异 3、6 或 10nA。在图 8-2 中，当电流幅度为 6 或 10nA 时，对于目标 STN，平均发射频率和平均传出神经元的振幅非常接近数值在正常状态。然而，这种刺激的情况确实不符合。当刺激强度为 3nA 时，平均刺激频率与 PD 状态，而其他指标大于 PD 状态。对于目标 GPi 和 GPe，不同于 STN，上面两个几乎没有变化指标，尽管上述三个当前发生显著变化。考虑到之前的目标，这两个指数绝对大于正常状态值。考虑到后一个目标，均值刺激频率小于正常状态值，但平均振幅小于 PD 状态值。

从以上两个指标的分析来看，我们建议 PD 的刺激点是最佳的，当前幅度为 6 或 10nA，目标是 STN。那里当靶点是 GPe 神经元时几乎没有治疗效果。刺激时没有最佳目标 UL 强度为 3nA。关于 1nA 的电流幅度，对于目标 GPi 神经元，平均激发频率和平均值幅度较大且接近正常状态值，分别对于目标神经元，两个数值分别是非常接近或低于正常状态值。然而，对于目标 STN，这两个指标远低于正常状态值。

因此，可以得出结论当电流幅度为 1nA 时，治疗 DBS 对目标 GPi 和 GPe 神经元的影响是比以 STN 神经元为目标时要好得多。基于以上分析，我们得出结论：改变电流大小导致不同的反应和不同的敏感性不同的目标。因此，治疗上存在差异有效性基于 HFS 选择的目标。

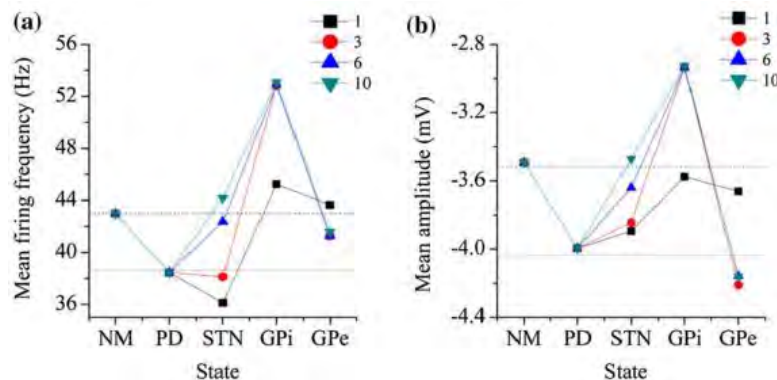


图 8-2 平均刺激频率 a 和平均振幅电流大小 b

8.3 直接和间接途径对丘脑的影响

BG 有两个主要途径（直接和间接），这是皮质基底层的主要部分丘脑环，产生

兴奋和抑制作用分别在丘脑上。直接和丘脑中的间接通路，构建单未形成环的直肠通路模型。这直接通路的网络连接方式如图 8-3a 的顶部。突触连接强度网络在附录中给出。

研究皮层的对丘脑的影响，三个刺激中的两个是固定的在恒定的值，并且只改变外部刺激允许 PY 神经元。因此，我们可以考察 TH 神经元的放电顺序改变。相似地，间接通路的网络连接方式为如图 8-3b 所示。三种外围刺激固定在恒定值，并且采用的外围设备 PY 神经元的刺激与直接途径。在这种情况下，我们分析了间接通路对 TH 神经元的影响。同时通路，多巴胺能神经元仅次于 0.3nA 的外部刺激完全不受其他条件的影响。因此，不刺激情况是完全同质的。

个人多巴胺能神经元放电模式显示在图 8-3a 的底部。此后，神经元的放电网络都是非多巴胺能神经元。如图 8-3 左图所示，当刺激电流为 0.2nA，PY 神经元表现出规律的低频，但它的多巴胺能神经元的相关兴奋功能不足以诱导 D1 神经元尖峰，而 GPi 神经元表现出规律的高频和 TH 神经元表现比较有规律的低频尖峰。当刺激电流为 0.25nA，PY 神经元仍显示规则的低频频率峰值，频率比之前更高，这可以导致 D1 神经元放电的时间具有相对规律的尖峰。

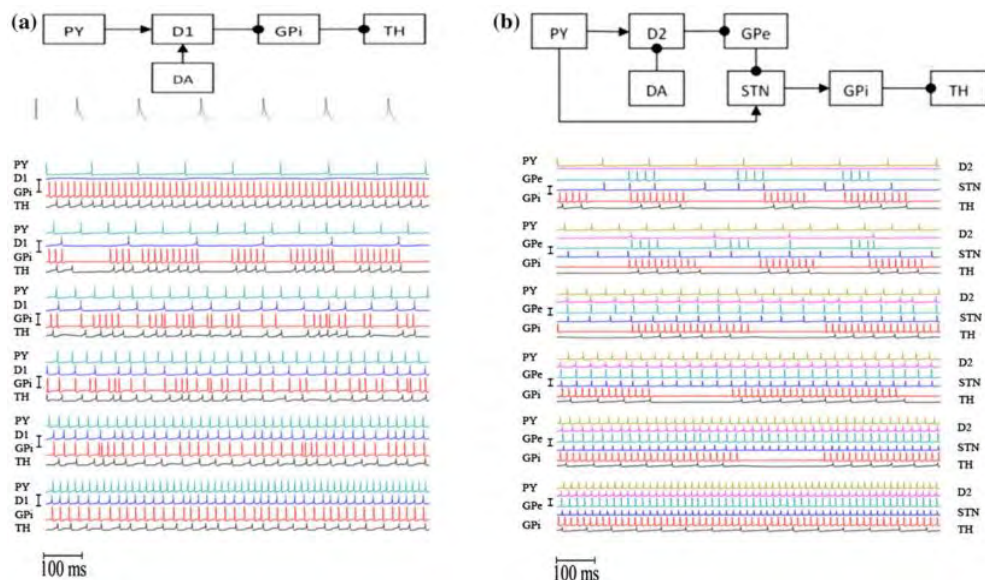


图 8-3 直接和间接途径

GPi 神经元展示由于 D1 的抑制功能导致的不规则爆裂神经元，每次 D1 神经元放电，它诱导 GPi 神经元进入静止状态一段时间，之后出现激增。TH 神经元由于 GPi 神经元的抑制功能而反弹跟随峰值并表现出不规则的爆裂。作为刺激电流逐渐增大，发现 PY 神经元表现出规律的尖峰频率。D1 神经元原本有不规则的爆发，然后过渡到不规则尖峰；它的发射频率表现出逐渐增加的趋势（图 8-4a）。多数情况在这种情况下，GPi 神经元表现出不规则爆发，并且在最后，表现出不规则的高频尖峰。相同 TH 神经元中出现了变化，频率为趋于显著增加。

间接途径结果与情况相同当刺激电流为 PY 神经元为 0.2nA，因为该神经元表现出低频率频率峰值。D2 神经元没有表现出放电行为与 DA 的抑制功能。虽然 GPe 神经元表现出规律的爆发，但 STN 神经元表现出不规则尖峰和其他两个神经元表现出不规则的爆裂行为。当刺激电流增加到 0.25nA，放电行为 PY 神经元仍然显示出规律的尖峰信号，但频率更高。D2 神经元产生相对规则的尖峰与 D1 神经元的尖峰相比，在直接通路，它们的频率较低，因为多巴胺能神经元的抑制功能。

当 GPe 神经元转变为不规则爆发，放电模式 STN 神经元没有改变，它的发射频率明

显增加（图 8-4b）。其他两个神经元继续表现出爆发，以及爆发信号中的峰值数量显著增加。随着刺激电流的增加，PY 神经元的放电模式保持不变。高频率尖峰和放电频率增加。D2, STN 和 GPe 神经元总是表现出比较定期加标和他们的放电频率是一致的持续变大，而 STN 的放电幅度神经元有明显的变窄趋势。GPi 和 TH 神经元首先表现出爆发式分布；的数量爆发逐渐增加，然后射击模式渐变均表现出相当规律的尖峰。

放电频率也呈上升趋势。然而，通过仔细观察，在更大的外部刺激下，爆裂放电 TH 神经元的频率保持不变。唯一的变化是每个爆发期的持续时间；即突发中的尖峰数量。我们得出结论，间接通路在丘脑中具有调节作用。

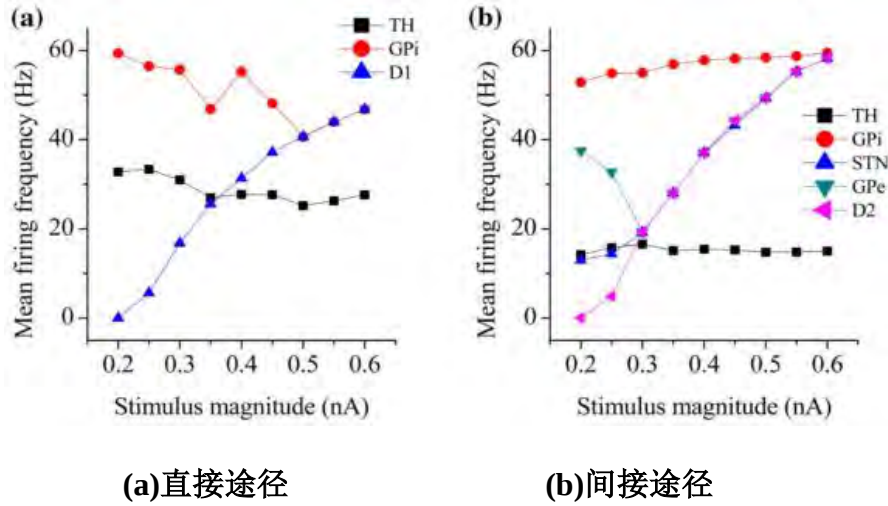
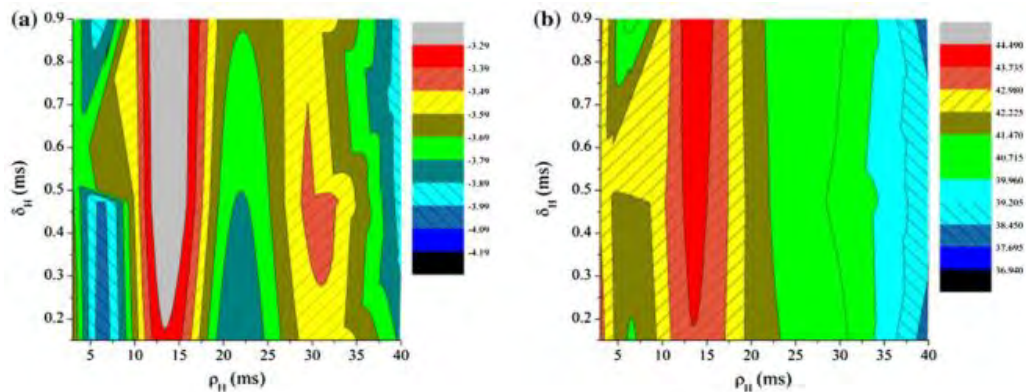


图 8-4 平均刺激频率神经元相对于不同的电流幅度

8.4 分析

HFS 单参数变化的影响电流对 TH 神经元放电特性的影响网络进行了分析，参数根据实际实验或根据实际情况经过多次调整后确定。我们的研究进行了简单的分析二进制参数的影响，TH 神经元的平均放电频率正常状态和 PD 状态分别为 42.98Hz 和 38.45Hz，分别平均振幅为-3.49mV 和分别为-3.99mV。



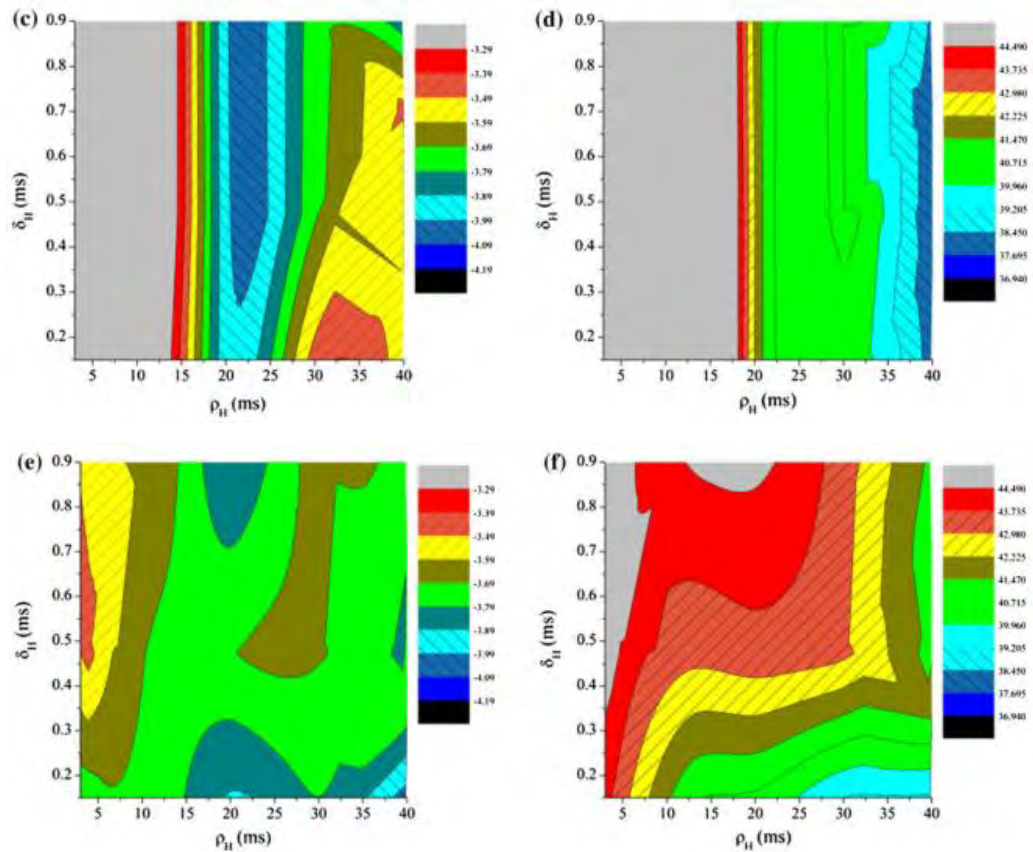


图 8-5 HFS 为(a, b) GPe, (c, d) GPi, (e, f) STN 网络中 TH 神经元平均放电频率和平均振幅的等值线图

在本研究中，由于数值模拟中的误差，我们设置误差范围为频率和幅度在 $\pm 0.755\text{Hz}$ 和 $\pm 0.1\text{mV}$ ，如图 8-5 所示，频率或幅度在正常和 PD 状态下的误差容限显示为分别为左右对角线。可以在图 8-5a-d 中观察到，当靶点是 GPe 或 GPi 神经元，主要影响放电的参数 TH 神经元的特点是刺激期 HFS 电流。刺激持续时间对传出神经元的放电作用相对较小。当目标是 STN 神经元时，周期或持续时间对 TH 神经元的影响表现为显著的相互作用（图 8-4e, f）。影响机制传出器放电特性的研究神经元作为 STN 神经元反应的原因与 HFS 不同，其他两个目标都不是完全清楚。此结果仅基于图像分析。图像分析背后的确切机制结果还有待探索。PD 的一个特征，一种进行性神经退行性疾病紊乱，是大脑中产生多巴胺的神经元的丧失大量黑质。

9.参考文献

- [1] Nikitin Oleg,Lukyanova Olga,Kunin Alex. Constrained plasticity reserve as a natural way to control frequency and weights in spiking neural networks.[J]. Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society,2021,143:
- [2] Baysal Veli,Yılmaz Ergin. Chaotic Signal Induced Delay Decay in Hodgkin-Huxley Neuron[J]. Applied Mathematics and Computation,2021,411:
- [3] Stiles P J,Gray C G. Improved Hodgkin-Huxley type model for neural action potentials.[J]. European biophysics journal : EBJ,2021:
- [4] Park R.. A comparison of six numerical methods for integrating a compartmental Hodgkin-Huxley type model[J]. Applied Numerical Mathematics,2021,168:
- [5] Sun Bo,Guo Chunbing,Cui Chengqiang,Zhang Guohao. A reliability assessment approach for a Hodgkin-Huxley neuron circuit[J]. Microelectronics Reliability,2021,121:
- [6] Stiles P J,Gray C G. Improved Hodgkin-Huxley type model for neural action potentials.[J]. European biophysics journal : EBJ,2021:
- [7] Zhao Yuanying,Gu Changgui,Yang Huijie. Visibility-graphlet approach to the output series of a Hodgkin-Huxley neuron.[J]. Chaos (Woodbury, N.Y.),2021,31(4):
- [8] Ding Xueli,Jia Bing,Li Yuye,Gu Huaguang. Enhancement of coherence resonance induced by inhibitory autapse in Hodgkin-Huxley model[J]. International Journal of Modern Physics B,2021,35(07):
- [9] RodríguezCollado Alejandro,Rueda Cristina. A simple parametric representation of the Hodgkin-Huxley model.[J]. PloS one,2021,16(7):
- [10]Hafez Omar A.,Gottschalk Allan. Altered neuronal excitability in a Hodgkin-Huxley model incorporating channelopathies of the delayed rectifier potassium channel[J]. Journal of Computational Neuroscience,2020,48(4):
- [11]Zhong-qi Kyle Tian,Jennifer Crodelle,Douglas Zhou. A Combined Offline-Online Algorithm for Hodgkin-Huxley Neural Networks[J]. Journal of Scientific Computing,2020,84(2):
- [12]Yanmei Kang,Yaqian Chen,Yuxuan Fu,Zuolei Wang,Guanrong Chen. Formation of spiral wave in Hodgkin-Huxley neuron networks with Gamma-distributed synaptic input[J]. Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation,2020,83:

附录 A 程序代码

(1) 主函数代码

```
%1、设置参数，包括平衡电势、电容、电阻、静息电位、最大电导

% Function name: run_model
% Inputs (2): -I_inj, the injection current array in uA/cm^2
%             -dt, the time step in ms
% Function description:
% This function runs the Hodgkin Huxley model for a given injection current
% and time step over 100 ms. The membrane voltage, K+ conductance, and Na+
% conductance are plotted afterwards.
function run_model(I_inj, dt)
global num_spike
num_spike = 0;
% Initialize time vector and time step
t = 0:dt:100; %Time (ms)

% Initialize m, n, and h, which represent K+ channel activation, Na+
% channel activation, and Na+ channel inactivation, respectively.
m = zeros(1, length(t));
n = zeros(1, length(t));
h = zeros(1, length(t));

% Initialize alphas and betas, the rate constants
alpha_m = zeros(1,length(t));
beta_m = zeros(1,length(t));
alpha_n = zeros(1,length(t));
beta_n = zeros(1,length(t));
alpha_h = zeros(1,length(t));
beta_h = zeros(1,length(t));

% Initialize membrane voltage and conductance vectors
V_m = zeros(1,length(t));
g_K = zeros(1,length(t));
g_Na = zeros(1, length(t));

% Constants
g_K_max = 36;           %K+ channel max conductance (mS/cm^2)
g_Na_max = 120;         %Na+ channel max conductance (mS/cm^2)
g_L = 0.3;              %Leakage current conductance (mS/cm^2)
E_K = -12;              %K+ channel Nernst potential (mV)
E_Na = 115;             %Na+ channel Nernst potential (mV)
```

```

E_L = 10.6;      %Leakage channel Nernst potential (mV)
V_rest = -70;    %Resting voltage (mV)
C_m = 1.0;      %Membrane capacitance (uF/cm^2)

for i = 1:(length(t)-1)
    %      V_m(1) = 60;
    % Calculate all alpha and beta values
    alpha_m(i) = 0.1*((25 - V_m(i))/(exp((25-V_m(i))/10)-1));
    beta_m(i) = 4*exp(-1*V_m(i)/18);
    alpha_n(i) = 0.01*((10-V_m(i))/(exp((10-V_m(i))/10)-1));
    beta_n(i) = 0.125*exp(-1*V_m(i)/80);
    alpha_h(i) = 0.07*exp(-1*V_m(i)/20);
    beta_h(i) = 1/(exp((30-V_m(i))/10)+1);

    % Initial conditions
    if(i == 1)
        m(i) = alpha_m(i)/(alpha_m(i) + beta_m(i));
        n(i) = alpha_n(i)/(alpha_n(i) + beta_n(i));
        h(i) = alpha_h(i)/(alpha_h(i) + beta_h(i));
    end

    % Calculate conductances
    g_Na(i) = m(i)^3*g_Na_max*h(i);
    g_K(i) = n(i)^4*g_K_max;

    % Calculate currents
    I_Na = g_Na(i)*(V_m(i) - E_Na);
    I_K = g_K(i)*(V_m(i) - E_K);
    I_L = g_L*(V_m(i) - E_L);
    I_ion = I_inj(i) - I_K - I_Na - I_L;

    % Calculate membrane voltage, m, n, and h using Euler's method
    V_m(i+1) = V_m(i) + I_ion/C_m*dt;
    m(i+1) = m(i) + (alpha_m(i)*(1-m(i))-beta_m(i)*m(i))*dt;
    n(i+1) = n(i) + (alpha_n(i)*(1-n(i))-beta_n(i)*n(i))*dt;
    h(i+1) = h(i) + (alpha_h(i)*(1-h(i))-beta_h(i)*h(i))*dt;
    %check spike
    if V_m(i) > 0 - V_rest
        if (V_m(i)>V_m(i-1)) && (V_m(i)>V_m(i+1))
            num_spike = num_spike + 1;
        end
    end
end
end

```

(2) 参数设定

```

% Excitatory neurons Inhibitory neurons
Ne=800;
Ni=200;
re=rand(Ne,1);
ri=rand(Ni,1);
a=[0.02*ones(Ne,1); 0.02+0.08*ri];
b=[0.2*ones(Ne,1); 0.25-0.05*ri];
c=[-65+15*re.^2; -65*ones(Ni,1)];
d=[8-6*re.^2; 2*ones(Ni,1)];
S=[0.5*rand(Ne+Ni,Ne), -rand(Ne+Ni,Ni)];
v=-65*ones(Ne+Ni,1); % Initial values of v
u=b.*v; % Initial values of u
firings=[]; % spike timings
for t=1:1000 % simulation of 1000 ms
    I=[5*randn(Ne,1);2*randn(Ni,1)]; % thalamic input
    fired=find(v>=30); % indices of spikes
    firings=[firings; t+0*fired,fired];
    v(fired)=c(fired);
    u(fired)=u(fired)+d(fired);
    I=I+sum(S(:,fired),2);
    v=v+0.5*(0.04*v.^2+5*v+140-u+I); % step 0.5 ms
    v=v+0.5*(0.04*v.^2+5*v+140-u+I); % for numerical
    u=u+a.*(b.*v-u); % stability
end
plot(firings(:,1),firings(:,2),'!');
% Excitatory neurons Inhibitory neurons
Ne=800;
Ni=200;
re=rand(Ne,1);
ri=rand(Ni,1);
a=[0.02*ones(Ne,1); 0.02+0.08*ri];
b=[0.2*ones(Ne,1); 0.25-0.05*ri];
c=[-65+15*re.^2; -65*ones(Ni,1)];
d=[8-6*re.^2; 2*ones(Ni,1)];
S=[0.5*rand(Ne+Ni,Ne), -rand(Ne+Ni,Ni)];
v=-65*ones(Ne+Ni,1); % Initial values of v
u=b.*v; % Initial values of u
firings=[]; % spike timings
for t=1:1000 % simulation of 1000 ms
    I=[5*randn(Ne,1);2*randn(Ni,1)]; % thalamic input
    fired=find(v>=30); % indices of spikes
    firings=[firings; t+0*fired,fired];
    v(fired)=c(fired);
    u(fired)=u(fired)+d(fired);

```

```

I=I+sum(S(:,fired),2);
v=v+0.5*(0.04*v.^2+5*v+140-u+I); % step 0.5 ms
v=v+0.5*(0.04*v.^2+5*v+140-u+I); % for numerical
u=u+a.*(b.*v-u); % stability
end
plot(firings(:,1),firings(:,2),'!');
% Excitatory neurons Inhibitory neurons
Ne=800;
Ni=200;
re=rand(Ne,1);
ri=rand(Ni,1);
a=[0.02*ones(Ne,1); 0.02+0.08*ri];
b=[0.2*ones(Ne,1); 0.25-0.05*ri];
c=[-65+15*re.^2; -65*ones(Ni,1)];
d=[8-6*re.^2; 2*ones(Ni,1)];
S=[0.5*rand(Ne+Ni,Ne), -rand(Ne+Ni,Ni)];
v=-65*ones(Ne+Ni,1); % Initial values of v
u=b.*v; % Initial values of u
firings=[]; % spike timings
for t=1:1000 % simulation of 1000 ms
    I=[5*randn(Ne,1);2*randn(Ni,1)]; % thalamic input
    fired=find(v>=30); % indices of spikes
    firings=[firings; t+0*fired,fired];
    v(fired)=c(fired);
    u(fired)=u(fired)+d(fired);
    I=I+sum(S(:,fired),2);
    v=v+0.5*(0.04*v.^2+5*v+140-u+I); % step 0.5 ms
    v=v+0.5*(0.04*v.^2+5*v+140-u+I); % for numerical
    u=u+a.*(b.*v-u); % stability
end
plot(firings(:,1),firings(:,2),'!');

```