



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 天津大学

---

参赛队号 21100560011

---

1.刘志彬

---

队员姓名 2.曹靖洺

---

3.赵康宁

---

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。脑深部刺激 (DBS)是目前治疗帕金森病的主要方法之一，优化 DBS 的靶点与参数，对提升帕金森病的治疗效果具有重要意义。本文基于 Matlab/Simulink 仿真数值计算工具，从神经元模型与突触模型入手，搭建了正常基底神经节与帕金森病基底神经节的仿真计算模型，结合现有研究的理论与模型计算结果，探究了基底神经节的功能，阐述了帕金森病的机理。最后，利用仿真计算模型深入分析了 DBS 作用于基底神经节不同神经核团时的作用效果，确定最优刺激靶点。

针对问题一，首先引入了经典的神经元 Hodgkin-Huxley 模型，利用该模型由微分方程和代数方程组成的特点，基于 Matlab/Simulink 仿真平台搭建了神经元 Hodgkin-Huxley 仿真模型；其次，为寻找其稳定平衡点作为仿真模型的初始参数，将 HH 模型转化为求函数最小值的优化问题，采用信赖域算法迭代求解，并基于神经元 Hodgkin-Huxley 仿真模型验证了解的正确性；然后，为定量评判神经元的电位发放特征，阐述了电位发放的分类与特征指标；最后，向神经元施加不同幅值的直流激励，研究膜电位振幅、频率等电位发放特征与直流激励幅值的关系，向神经元施加不同类别的交流激励，研究膜电位振幅、激活时间等电位发放特征与交流激励的关系。

针对问题二，首先对神经元间的突触进行建模，详细分析了突触中各参数的物理意义，并基于 Matlab/Simulink 仿真平台搭建了两类突触模型，模拟了兴奋型突触的去极化效应与抑制型突触的超极化效应，证明了突触模型的有效性；其次，基于基底神经节经典拓扑，以神经元 HH 模型与突触化学模型为基础，构建了基于 Matlab/Simulink 的基底神经元仿真计算模型；最后，向基底神经节模型中的丘脑神经核团分别施加不同的交直流激励，研究了基底神经节的电位发放特点，并以交流方波激励为例，结合现有研究，详细分析了基底神经节内部各关键神经核团膜电位与突触电流的特征与成因，探究了基底神经节控制人体运动机能的原理。

针对问题三，首先总结了现有研究中 PD 基底神经节与健康基底神经节的区别，以此为理论基础，将健康基底神经节模型修改为 PD 基底神经节模型；其次，基于 Matlab/Simulink 数值仿真，模拟了 PD 基底神经节在丘脑接受单次脉冲激励、直流阶跃激励与方波激励下的输出电位发放，展示了 PD 基底神经节中关键神经元膜电位、突触电流等信息因子的传递过程，深入分析了 PD 基底神经节健康基底神经节间电位发放特征区别，结果显示，PD 基底神经节无法将外界激励转化为正确的脉冲信号输入运动皮层；最后，本文结合现有的理论研究，进一步分析了 PD 基底神经节内部电位发放特征的产生机理，尤其是丘脑和运动皮层过抑制机理、STN-GPe 回路的同步震荡机理，揭示了帕金森患者运动迟缓、肌强直等症状的本质。

针对问题四，首先对 DBS 做了简要背景介绍；其次，以施加于基底神经节内 STN 神经核团的 DBS 为例，理论分析了 DBS 对基底神经节的影响，并在基于 Matlab/Simulink 的数值仿真模型上进行验证，证明了 DBS 能够激励 STN 核团以固定频率去极化，从而抑制 STN 神经核团异常兴奋，恢复 PD 状态下基底神经节的信息传递功能，且不影响正常基底神经节下的信息传递；然后，简要分析了 DBS 施加于 GPi/SNr 靶点时的作用机理，并基于模型仿真，与施加于 STN 靶点的 DBS 进行对比，结果表明，两种 DBS 在协助基底神经节响应相同参数的外界激励时，施加于 STN 靶点的 DBS 拥有更好的治疗效果，因此选择 STN 为最佳刺激靶点；最后，考虑 DBS 实际应用时的鲁棒性和低功率需求，优化确定了对 STN 靶点施加 100Hz、幅值介于 130 $\mu$ A-150 $\mu$ A 的小电流时，含 DBS 的 PD 基底神经节对外界激励参数的响应范围较广，即 DBS 的恢复效果最好；同时也可以相对较低的功率运行，从而延长 DBS 装置的工作时长。

针对问题五，首先分析了基底神经节中各个可能作为 DBS 刺激靶点的神经核团，确立了 GPe 与 Striatum 两个神经核团为新靶点；其次，一方面，在固定基底神经节激励电流的条件下，对各靶点输入不同参数的 DBS 激励电流，分析 DBS 位于不同靶点时的效果；另一方面，在固定 DBS 参数的条件下，改变基底神经节激励电流的参数，分析 DBS 位于不同靶点时，对不同激励参数的鲁棒性；结果表明，在 GPe 上施加 DBS 时，能够恢复基底神经节正常传输激励信号的功能，并对不同激励参数具有最广泛的适应范围，优于 Striatum、STN 与 GPe/SNr 靶点。

关键词：帕金森病，基底神经节，脑深部刺激，Matlab/Simulink，数值仿真

# 目 录

1 问题重述 .....	5
2 问题分析 .....	6
3 问题 1: 神经元电位发放的建模与评估 .....	7
3.1 神经元 Hodgkin-Huxley 模型 .....	7
3.2 Hodgkin-Huxley 模型的数学实现 .....	7
3.3 神经元电位发放特征指标与评估 .....	10
3.3.1 电位发放特征指标 .....	10
3.3.2 直流激励下的电位发放评估 .....	11
3.3.3 交流激励下的电位发放评估 .....	12
3.4 小结 .....	13
4 问题 2: 基底神经节神经回路模型与电位发放 .....	14
4.1 化学突触模型 .....	14
4.1.1 兴奋型突触模型-谷氨酸能突触 (AMPA) .....	14
4.1.2 抑制型突触模型-GABA 能突触 (GABA) .....	14
4.1.3 突触模型参数介绍 .....	15
4.1.4 突触模型的 Simulink 实现与仿真分析 .....	15
4.2 基底神经节模型的数学实现 .....	18
4.2.1 基底神经节的结构 .....	18
4.2.2 基底神经节模型的数学实现 .....	18
4.3 基底神经节电位发放评估 .....	20
4.3.1 直流阶跃激励下的基底神经节模型电位发放 .....	20
4.3.2 交流方波激励下的基底神经节模型电位发放 .....	20
4.4 小结 .....	22
5 问题 3: 正常状态与帕金森病态的电位发放特征指标对比 .....	23
5.1 帕金森病态下的基底神经节模型 .....	23
5.2 正常状态与帕金森病态的电位发放特征指标对比 .....	23
5.2.1 单次脉冲激励下的电位发放特征指标对比 .....	23
5.2.2 直流阶跃激励下的电位发放特征指标对比 .....	25
5.2.3 交流方波激励下的电位发放特征指标对比 .....	26
5.3 基于模型仿真数据的帕金森症状机理分析 .....	27
5.3.1 丘脑、运动皮层的过抑制机理 .....	27
5.3.2 STN-GPe 回路的同步震荡机理 .....	27
5.4 小结 .....	27
6 问题 4: 脑深部电刺激靶点优化与参数优化 .....	29
6.1 脑深部电刺激 DBS .....	29
6.2 DBS 对基底神经节的影响 .....	29
6.3 DBS 刺激靶点优化 .....	30
6.3.1 DBS 施加于 GPi/SNr 靶点 .....	30
6.3.2 DBS 刺激靶点优化 .....	30
6.4 DBS 刺激参数优化 .....	31
6.5 小结 .....	33
7 问题 5: 脑深部最优电刺激靶点的选取与分析 .....	34

7.1 DBS 最优靶点的选取目标概述 .....	34
7.2 参数设置.....	34
7.3 改变 DBS 输入下的最优靶点分析 .....	34
7.3.1 DBS Input1: A200f100P12 .....	34
7.3.2 DBS Input2: A200f100P10 .....	35
7.3.3 DBS Input3: A200f125P12 .....	36
7.3.4 DBS Input4: A300f100P12 .....	37
7.4 改变丘脑输入激励下的最优刺激靶点分析 .....	38
7.4.1 Thalamus Input2: A12f10P50 .....	38
7.4.2 Thalamus Input3: A9f8P50 .....	39
7.4.3 Thalamus Input4: A9f10P30 .....	39
7.5 小结 .....	39
参考文献: .....	41

## 1 问题重述

利用附件 1 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。

根据神经元 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）。

根据建立的基底神经节回路模型，理论分析正常状态和帕金森病态下基底神经节回路电位发放的特征指标。

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。

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 问题分析

问题 1 研究独立神经元的电位发放特征，关键在于建立准确的神经元模型，研究神经元膜电位在不同激励下的发放特征。附件 1 中的神经元 Hodgkin-Huxley 模型以微分-代数方程组(Differential Algebraic Equations, DAE 方程组)的形式给出，可利用 Matlab/Simulink 仿真平台搭建可视化仿真模块，建立神经元 Hodgkin-Huxley 模型的仿真数值计算模型。由于仿真模型中各变量默认初值为 0，不符合神经元的实际情况，仿真开始时模型参数将出现较大的数值波动，甚至无法收敛至稳定状态，因此将 Hodgkin-Huxley 模型转化为求函数最小值的优化问题，采用信赖域算法迭代求解模型的稳定平衡点，作为仿真模型的初始参数，并基于仿真模型验证解的正确性。进而在其输入端设置不同形式的输入信号，对于直流信号，设置多种不同的激励电流幅值；对于交流信号，在相关文献给出的频率范围内设置不同类别的波形。最后，在不同形式输入信号下，观察神经元膜电位发放，确定电位发放形式，依照附录 2 记录相应特征指标，总结特征指标与输入信号的内在联系。

问题 2 研究基底神经节的电位发放特征，关键在于建立准确的基底神经节模型，并通过数值计算研究输出神经元膜电位发放特征，并探究基底神经节的功能与机理。首先，基于附件 1 中给出的 AMPA 型与 GABA 型突触的化学模型，分析模型内各参数的物理意义，探究神经元对突触、突触对神经元的作用机理；进而根据突触化学模型的在 Simulink 中搭建突触模型，并简单的神经元—突触—神经元信息传递模型，在输入神经元添加不同的激励电流，模拟突触的信息传递功能，验证突触模型的有效性。进而分析基底神经节结构，确定基底神经节模型拓扑，借助 Simulink 仿真平台的模块化环境，搭建基底神经节数值仿真计算模型，并确定模型参数。通过对丘脑的施加不同的直流激励，观察各神经元的膜电位与各突触的突触电流，结合基底神经节的拓扑，总结归纳基底神经节的电位发放特征，深入分析基底神经节的功能与作用机理。

问题 3 研究基底神经节回路在正常状态和帕金森病态下的电位发放特征指标对比，关键在于构建 PD 基底神经节回路，分析其与正常回路电位发放特征的区别。首先分析帕金森患者基底神经节与健康基底神经节的区别，可将 SNc 通向 Striatum 的突触电导置零，从而模拟帕金森患者的多巴胺缺失。进而通过在丘脑施加激励信号，观察正常状态和帕金森病态下的运动皮层的膜电位的电位发放现象，记录特征指标，对比总结帕金森病态给基底神经节回路带来的影响，并结合现有理论研究，深入分析基底神经节病变导致帕金森患者出现运动迟缓与强直的机理。

问题 4 研究高频电刺激治疗帕金森病的最佳刺激靶点与最佳刺激参数的优化问题，关键在于分析高频点刺激治疗的作用机理，从而探寻最佳刺激靶点与刺激参数。该问题已限定刺激靶点在现代医学常用的 STN 和 GPi 两处，因此在两处施加强度、频率和电刺激模式各异的高频电刺激，观察记录其电位发放波形与特征指标，通过特征指标的对比，选择最佳刺激靶点、刺激强度、频率与电刺激模式，以达到最优治疗效果。

问题 5 放松了问题 4 的约束限制，将最优电刺激靶点的范围扩大到直接通路和间接通路的全体神经元，可选神经元主要有 GPe 与 Str 两个神经核团。根据问题 2 中归纳得到的电位发放规律，结合基底神经节的拓扑，对最优电刺激靶点采取先猜测，后验证的方法。验证方法与问题 4 相同，即在相应靶点的输入端施加不同强度，频率和电刺激模式的激励信号，比对其特征指标。

### 3 问题 1：神经元电位发放的建模与评估

#### 3.1 神经元 Hodgkin-Huxley 模型

在静息状态下，神经元膜内外的离子浓度不同形成神经细胞的膜电位。当神经系统受到外界刺激时，膜电位产生的动作电位可以形成电位发放。这些动作电位的峰发放和簇发放形成神经系统的信息传递编码，典型的神经元膜电位可由 Hodgkin-Huxley 模型描述如下：

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_{\text{external}} + I_{\text{synapse}} \quad (3-1)$$

$$\frac{dm}{dt} = -(a_m + b_m)m + a_m \quad (3-2)$$

$$\frac{dh}{dt} = -(a_h + b_h)h + a_h \quad (3-3)$$

$$\frac{dn}{dt} = -(a_n + b_n)n + a_n \quad (3-4)$$

$$a_m = \frac{0.1(V + 40)}{1 - e^{-0.1(V + 40)}} \quad (3-5)$$

$$a_h = 0.07e^{-0.05(V + 65)} \quad (3-6)$$

$$a_n = \frac{0.01(V + 55)}{1 - e^{-0.1(V + 55)}} \quad (3-7)$$

$$b_m = 4e^{-(V + 65)/18} \quad (3-8)$$

$$b_h = \frac{1}{1 + e^{0.1(V + 35)}} \quad (3-9)$$

$$b_n = 0.125e^{-(V + 65)/80} \quad (3-10)$$

其中  $C$  表示神经元的膜电容，本文取值为  $1\mu\text{F}$ 。 $V(t)$  为神经元的膜电位。 $m(t)$ ,  $h(t)$ ,  $n(t)$  描述细胞膜内外离子通道的电导特性。 $g_{Na}=120\text{mS}/\text{cm}^2$ ,  $g_K=36\text{mS}/\text{cm}^2$ ,  $g_L=0.3\text{mS}/\text{cm}^2$  分别对应钠离子、钾离子和泄漏电流关于细胞膜的电导系数的最大值,  $V_{Na}=50\text{mV}$ ,  $V_K=-77\text{mV}$ ,  $V_L=-54.5\text{mV}$  分别对应分别对应钠离子、钾离子和泄漏电流的反向电压。 $a_m$ ,  $a_h$ ,  $a_n$ ,  $b_m$ ,  $b_h$  和  $b_n$  对应的六个代数方程为离子通道的开关函数。 $I_{\text{external}}$  对应外界对神经元的刺激影响。 $I_{\text{synapse}}$  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。

该模型的四个微分方程和六个代数方程组成了 DAE 方程组，可以使用数值仿真的手段对其电位发放进行测试与评估。

#### 3.2 Hodgkin-Huxley 模型的数学实现

Simulink 是美国 Mathworks 公司推出的 MATLAB 中的一种可视化仿真工具。利用其模块化的特点，容易组合相应内部元件，模块化实现神经元 Hodgkin-Huxley 模型。该模型的 Simulink 缩略图如图 3.1 所示，被分为三个主要模块，分别是：



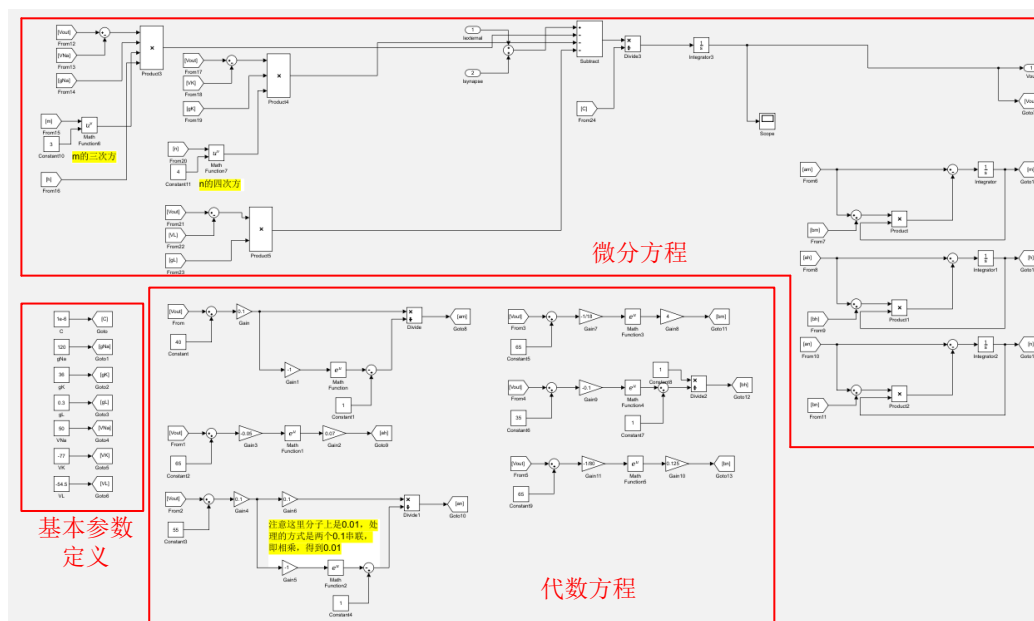


图 3.1 神经元 Simulink 仿真模型缩略示意图

1.基本参数的定义。实现图如图 3.2，图中的 constant 模块可以恒定输出预先给定的常数；而具有相同名称的 goto 模块和 from 模块可以实现数值信号的传递，比如图 3.2 中的 goto 模块的输入为 50，则该模型中任意名称为“VNa”的 from 模块的输出均为 50。借助 constant 模块和 goto/from 模块，在 Simulink 环境中全局定义了  $g_{Na}$ ,  $g_K$  等参数，通过改变 constant 模块中的数值即可实现基本参数的变化。

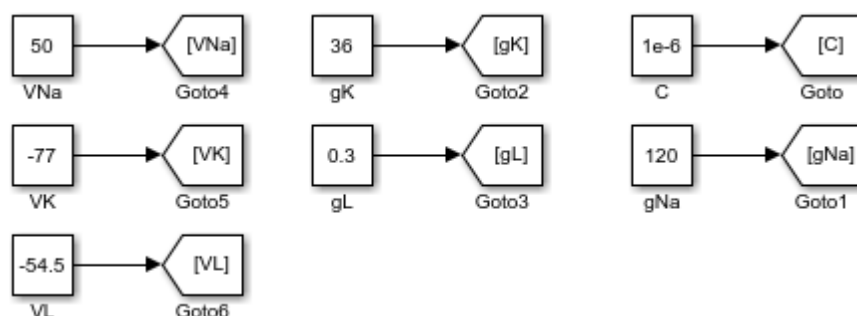


图 3.2 基本参数定义模块实现示意图

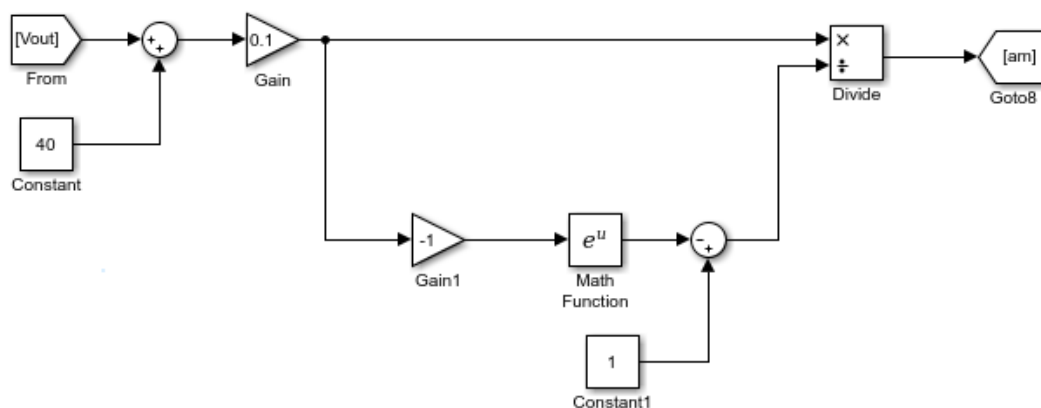


图 3.3 代数方程模块实现示意图

2.代数方程的实现。以  $a_m$  为例，实现图如图 3.3，图中的 Math Function 模块可以实现诸如二次函数，指数函数，对数函数等基本函数运算，这里我们利用该模块得到指数函数。利用四则运算相应模块和 Math Function 模块实现了  $a_m, a_h, a_n, b_m, b_h$  和  $b_n$  对应的六个代数方程。

3.微分方程的实现。以式(4)为例，将其转化到  $s$  域为：

$$sn = -(a_n + b_n)n + a_n \quad (3-11)$$

即  $n = [-(a_n + b_n)n + a_n]/s$ 。因此利用四则运算相应模块，Math Function 模块以及 Simulink 中的积分器模块(数学表达即为  $1/s$ )，即可实现四个微分方程的动态，以  $m$  为例，实现图如图 3.4。

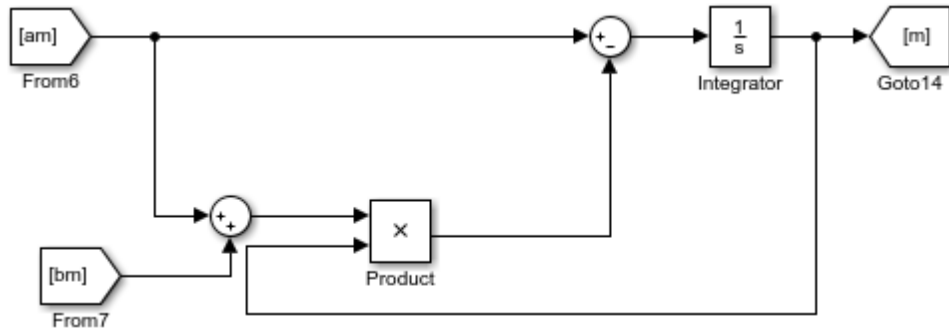


图 3.4 微分方程模块实现示意图

此外，Hodgkin-Huxley 模型作为一个 DAE 方程组，我们需要找到它运行的稳定平衡点，来作为研究的场景，同时也作为仿真的起始点。

DAE 方程组的平衡点满足各微分方程的导数项为 0，同时所有方程成立。因此“求上述 DAE 方程组平衡点”的问题等效为“求代数方程组(3-12)的解”的问题。

为了求解形如上式的  $f(x)=0$  的解，我们将其转化为求  $|f(x)|$  最小值的问题，因此我们应用信赖域算法 (Trust-region algorithm) 对  $|f(x)|$  进行优化，求解平衡点，具体操作步骤如下：

①建模并确定计算精度。

②转换问题，即上述将求平衡点问题转化为优化问题  $\min |f(x)|$  的过程。

③优化求解，上式通过泰勒展开可以化为  $\min \{s^T G + 0.5s^T Hs\}$ ，其中  $G$  为梯度方向， $H$  为海赛矩阵， $s$  为算法的迭代步长向量。

④搜索并迭代更新。在步长  $s$  与上一次迭代结果  $f(x)$  确定的区域内搜索某个使目标函数值更为优化的点。如果满足  $f(x+s) < f(x)$ ，则迭代结果被更新为  $f(x+s)$ ，否则将在上述区域内重新搜索。

⑤当当前迭代结果满足精度要求时，计算结束，输出结果。

在 MATLAB 中编写相应程序，得到对应平衡点数值如表 3.1 所示。

$$\left\{ \begin{array}{l} 0 = -g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_{\text{external}} + I_{\text{synapse}} \\ 0 = -(a_m + b_m) m + a_m \\ 0 = -(a_h + b_h) h + a_h \\ 0 = -(a_n + b_n) n + a_n \\ 0 = a_m - \frac{0.1(V + 40)}{1 - e^{-0.1(V + 40)}} \\ 0 = a_h - 0.07e^{-0.05(V + 65)} \\ 0 = a_n - \frac{0.01(V + 55)}{1 - e^{-0.1(V + 55)}} \\ 0 = b_m - 4e^{-(V + 65)/18} \\ 0 = b_h - \frac{1}{1 + e^{0.1(V + 35)}} \\ 0 = b_n - 0.125e^{-(V + 65)/80} \end{array} \right. \quad (3-12)$$

表 3.1 神经元模型平衡点数值

变量名称	$V$	$m$	$h$	$n$	$a_m$
数值	-65.0255	0.0528	0.5970	0.3173	0.2232
变量名称	$a_h$	$a_n$	$b_m$	$b_h$	$b_n$
数值	0.0701	0.0581	4.0057	0.0473	0.1250

我们将微分方程对应的四个状态变量的平衡点数值代入对应积分器的初值在零输入条件(即神经元输入  $I_{\text{external}}$  和  $I_{\text{synapse}}$  均为 0)下, 观察到图 3.5 中神经元膜电位保持常值, 即静息状态, 验证了算法结果的正确性, 同时可以将其作为测试电位发放特性的初值。

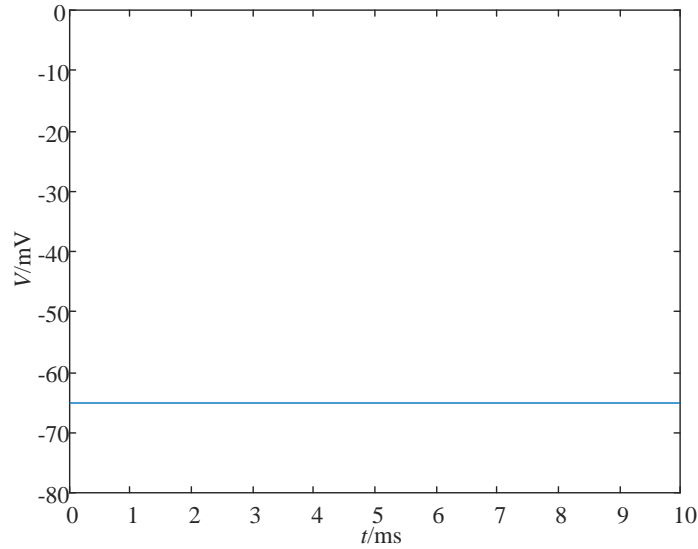


图 3.5 神经元膜电位零输入响应波形图

### 3.3 神经元电位发放特征指标与评估

#### 3.3.1 电位发放特征指标

神经元膜电位的电位发放有峰发放和簇发放两类, 如图 3.6 所示, 峰发放是只有一个

重复的峰值，簇发放是有几个重复的一簇峰值。

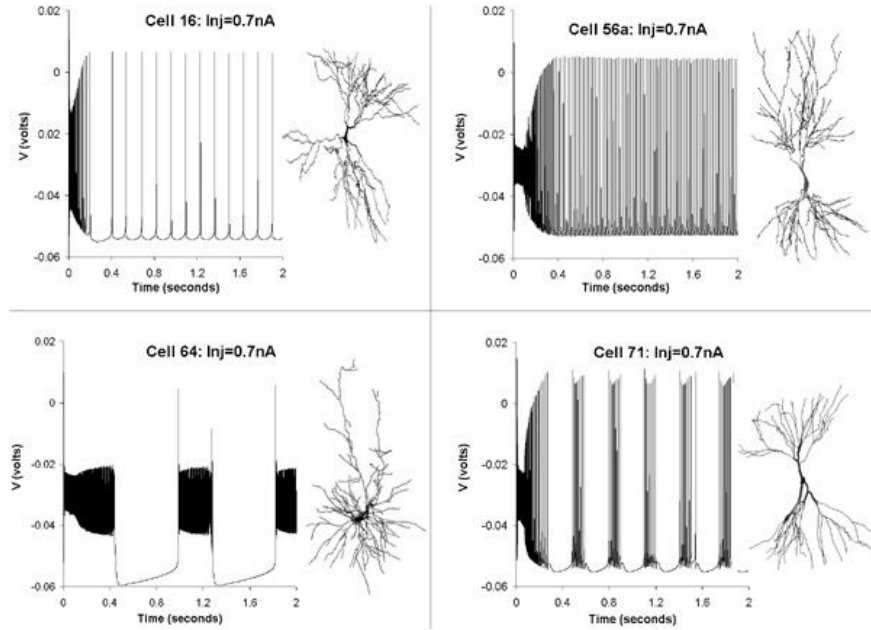


图 3.6 神经元电位发放分类示意图

对应于不同的发放形式，我们使用不同的特征指标来进行描述。对于峰发放，其性能指标包括振幅和频率；对于簇发放，其性能指标包括振幅和平均频率(或静息间隔，激活时间，峰峰间距，簇发放周期)。

利用前两节实现的神经元 Hodgkin-Huxley Simulink 模型，在  $I_{\text{external}}$  输入端施加不同形式的直流和交流激励，观察其电位发放情况。

### 3.3.2 直流激励下的电位发放评估

时间  $t=5\text{ms}$  时，在  $I_{\text{external}}$  输入端施加阶跃信号，观察电位发放现象，图 3.7 给出了不同幅值直流激励下的电位发放波形图。容易发现激励幅值过小时无法神经元无法电位发放。在一定激励幅值范围内，直流激励下的电位发放是峰发放，且随着直流激励幅值的增大，电位发放的频率不断增大同时振幅减小。

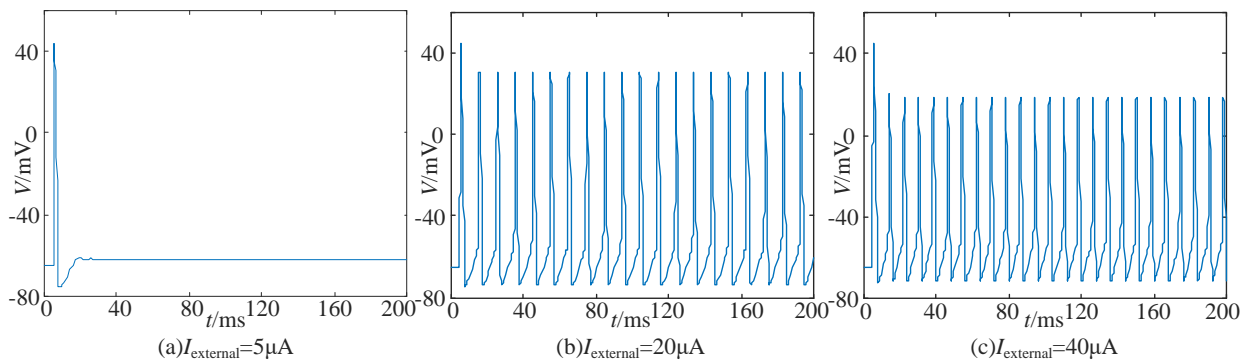


图 3.7 不同幅值直流激励下的电位发放波形图

为了进一步验证观察到的现象，在一定激励幅值范围内进行多次实验，汇总得到表 3.2 的特征指标数据，通过观察容易得到：

1. 过小的直流激励幅值无法引起电位发放；
2. 在一定激励幅值范围内，直流激励下的电位发放是峰发放；
3. 在一定激励幅值范围内，电位发放的频率随激励幅值的增大而增大，电位发放的振幅随激励幅值的增大而减小。

表 3.2 不同直流激励幅值下的特征指标数据

激励幅值	10	15	20	25	30
频率/Hz	82.7208	93.6067	101.8	108.6366	114.6132
振幅/mV	111.01	107.68	104.12	100.32	96.33
激励幅值	35	40	45	50	
频率/Hz	120.1346	125.1	129.9376	134.1202	
振幅/mV	93.23	89.73	85.15	82.16	

### 3.3.3 交流激励下的电位发放评估

相关文献指出<sup>[1]</sup>, 神经元受到的交流激励的频率在 13-30Hz 之间。因此我们选取 20Hz, 幅值为 10 $\mu$ A 的正弦波与方波作为激励, 观察并记录神经元的电位发放情况。相关结果见图 3.8 和表 3.3。可以看出, 交流激励下的电位发放为簇发放。该频率的正弦波激励下一簇有 2 个波峰, 而同频率的方波激励下一簇有 3 个波峰。而二者的峰峰间距几乎相同, 这便导致方波激励响应的激活时间更长。同时二者的簇发放周期也与各自的激励信号的周期相一致, 因为方波激励响应的激活时间更长, 因此正弦波激励响应的静息间隔更长。总结得到:

1. 交流激励下的电位发放是簇发放;
2. 簇发放周期与交流激励信号的周期相同;
3. 不同形式的交流激励得到的振幅和峰峰间距近似相同;
4. 即使频率和幅值相同, 不同形式的交流激励得到的一簇的波峰个数会不同, 进而导致其某些特征指标的不同;
5. 相比于正弦波, 方波激励响应拥有更多的波峰, 更长的激活时间和更短的静息间隔。

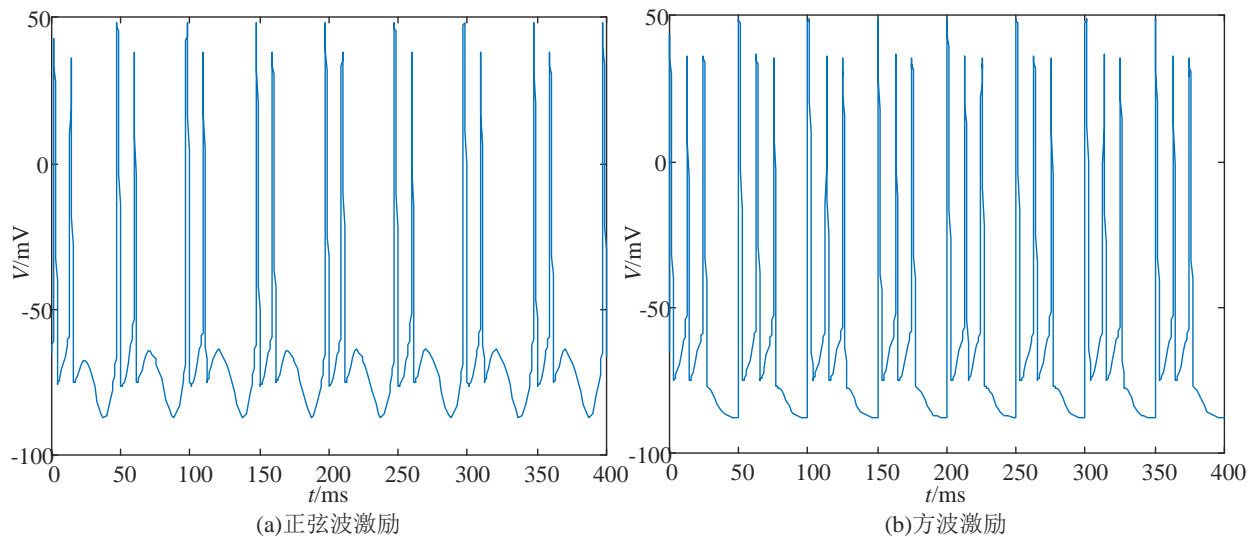


图 3.8 不同形式交流激励下的电位发放波形图

表 3.3 不同交流激励下的特征指标数据

激励形式	振幅/mV	静息间隔/ms	激活时间/ms	峰峰间距/ms	簇发放周期/ms
正弦波	113.29	38	12	12	50
方波	111.64	25.1	24.9	12.4	50

### 3.4 小结

为定量评估神经元的电位发放，本章首先引入了经典的神经元 Hodgkin-Huxley 模型，利用该模型由微分方程和代数方程组成的特点，基于 Matlab/Simulink 仿真平台搭建了神经元 Hodgkin-Huxley 仿真模型；其次，为寻找其稳定平衡点作为仿真模型的初始参数，将 HH 模型转化为求函数最小值的优化问题，采用基于信赖域算法迭代求解，并基于神经元 Hodgkin-Huxley 仿真模型验证了解的正确性；然后，为定量评判神经元的电位发放特征，简要介绍了电位发放的分类与特征指标；最后，向神经元施加不同幅值的直流激励，研究膜电位振幅、频率等电位发放特征与直流激励幅值的关系，向神经元施加不同类别的交流激励，研究膜电位振幅、激活时间等电位发放特征与交流激励幅值的关系。

## 4 问题 2：基底神经节神经回路模型与电位发放

### 4.1 化学突触模型

基底神经节由多个神经元组成，神经元与神经元之间通过突触相连。在神经系统中，突触作为神经元之间以及神经元与感应器、效应器传递信息的纽带，是兴奋传递的必经之路，因此，突触是神经系统的重要结构<sup>[2]</sup>。依照突触传递信息方式的不同，可分为电突触和化学突触。电突触主要存在于较低等的动物体内，两个神经元之间通过电突触以电流形式直接进行信息传递。电突触的传递速度快，且传递没有方向之分，可实现突触之间的双向传递。相较而言，化学突触的传递过程更为复杂。刺激信号输入后，该信号在神经元之间的传递形式为电信号→化学信号→电信号，即当刺激信号到达突触前膜后，突触小泡释放神经递质，并快速扩散至突触后膜与对应受体结合，使突触后膜的电位发生改变，从而实现刺激信号在神经元之间的传递。化学突触的传递方式保证了信号的单方向传递，更适应如哺乳动物等高等生物神经系统的活动<sup>[2-3]</sup>。

化学突触分为兴奋型突触和抑制型突触两类，兴奋型突触模型的代表是 AMPA，抑制型突触模型的代表是 GABA。基于第 3 章所提出的神经元 Hodgkin-Huxley 模型，自上世纪 90 年代起，学者通过分析化学突触的生理特性与信号传递过程，建立了不同的化学突触的数学模型。文献<sup>[4]</sup>中首先回顾了多种化学突触模型的建立，并对其中的 5 种化学突出模型的性能进行了比较。文献仿真结果指出，所提 5 种化学突触模型均可在实现量神经元间高精度神经元动作电位的传递。基于此，本文拟采用文中所提化学突触模型 3，也即 Wang 等人在文献<sup>[5]</sup>所提出的化学突触模型作为本文基底神经节神经回路的突触连接模型。

#### 4.1.1 兴奋型突触模型-谷氨酸能突触（AMPA）

AMPA 的数学模型如下：

$$I_{synapse}^{AMPA} = g_{AMPA} * r * (V_{post} - E_{AMPA}) \quad (4-1)$$

$$\frac{dr}{dt} = \alpha * S(V_{pre}) * (1 - r) - \beta * r \quad (4-2)$$

$$S(V_{pre}) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{pre} - V_p}{k_p}\right)} \quad (4-3)$$

其中  $I_{synapse}^{AMPA}$  为兴奋突触电流， $g_{AMPA}$  是最大电导，取值范围为 0.1nS-1 nS。 $r$  为受体开放状态的比例。 $V_{pre}$  和  $V_{post}$  是突触前的节点和突触后的节点的电位， $E_{AMPA}=0$  mV 是逆转电位。 $\alpha$  取值为 12， $\beta$  取值范围为 0.03-0.1， $V_p=0$  mV， $k_p=2$  mV。

#### 4.1.2 抑制型突触模型-GABA 能突触（GABA）

GABA 的数学模型如下：

$$I_{synapse}^{GABA} = g_{GABA} * r * (V_{post} - E_{GABA}) \quad (4-4)$$

$$\frac{dr}{dt} = \alpha * S(V_{pre}) * (1 - r) - \beta * r \quad (4-5)$$

$$S(V_{pre}) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{pre} - V_p}{k_p}\right)} \quad (4-6)$$

其中  $I_{synapse}^{GABA}$  为抑制突触电流,  $g_{GABA}$  是最大电导, 取值范围为 0.1nS-1.2 nS。  $r$  为受体开放状态的比例。  $V_{pre}$  和  $V_{post}$  是突触前的节点和突触后的节点的电位,  $E_{GABA}=-75$  mV 是逆转电位。  $\alpha$  取值为 12,  $\beta$  取值范围为 0.03-0.1,  $V_p=0$  mV,  $k_p=2$  mV。

#### 4.1.3 突触模型参数介绍

为便于理解突触模型中各参数的作用与特点, 本节详细介绍突触模型中各参数的物理意义, 并分析两种突触的区别。

- 1)  $g_{AMPA}$  与  $g_{GABA}$  分别为兴奋型突触与抑制型突触的最大电导, 即受体完全开放状态下的突触电导。该参数代表了突触内部神经递质的总数, 与神经元种类、突触数量、突触的连接方式有关。
- 2)  $V_{pre}$  是突触前的神经元膜电位。主要影响突触神经递质的结合速率。突触前神经元处于极化状态 (-65mV) 时, 由式(4-5)与式(4-6)可得, 突触神经递质与神经元结合结合速率接近于 0, 无法传递信息;  $V_{pre}$  越大, 则突触神经递质结合的速率越快; 突触前神经元处于动作电位 (+20mV~+50mV) 时,  $S(V_{pre})$  接近于 1, 即突触被激活。
- 3)  $V_{post}$  是突触后的神经元膜电位。主要影响突触对下一级神经元输入电流的方向。
- 4)  $E_{AMPA}$  与  $E_{GABA}$  分别是兴奋性突触与抑制型突触的逆转电位, 是两种突触的核心区别。兴奋型突触的逆转电位通常为 0 mV, 当突触后神经元处于极化状态 (-65mV) 时, 突触将输出能够刺激下级神经元的电流; 当突触后神经元处于去极化状态 (+20mV~+50mV) 时, 突触将输出能够抑制下级神经元的电流。抑制型突触的逆转电位通常为 -75mV, 突触总是输出抑制下级神经元的电流。其取值一般固定。
- 5)  $r$  为受体开放状态的比例, 即神经递质结合的比例。根据上一级神经元膜电位及各参数实时变化。
- 6)  $\alpha$  与  $\beta$  分别是突触神经递质的结合速率与分离速率,  $\alpha$  决定了突触激活时受体开放比例的增加速度,  $\beta$  决定了受体开放比例的降低速度。其取值与突触类型有关。
- 7)  $V_p$  与  $k_p$  共同影响突触激活时, 突触前神经元膜电位要求, 一般取固定值。
- 8)  $I_{synapse}^{AMPA}$  与  $I_{synapse}^{GABA}$  分别为兴奋性突触与抑制型突触的突触电流。从式(3-1)与式(4-4)中

可以看出, 输入下级的兴奋型突触电流将使神经元去极化, 产生动作电位; 输入下级的抑制型突触电流将使神经元超极化, 神经元更难以产生动作电位。

#### 4.1.4 突触模型的 Simulink 实现与仿真分析

观察式(4-1)-(4-6)容易发现, AMPA 和 GABA 的数学模型类似, 故以 AMPA 为例, 介绍 Simulink 下实现的突触数学模型。其搭建过程同 3.2 节介绍的 Hodgkin-Huxley 模型搭建过程类似, 同样是完成了参数定义和各个方程的依次实现, 缩略图如图 4.1 所示。



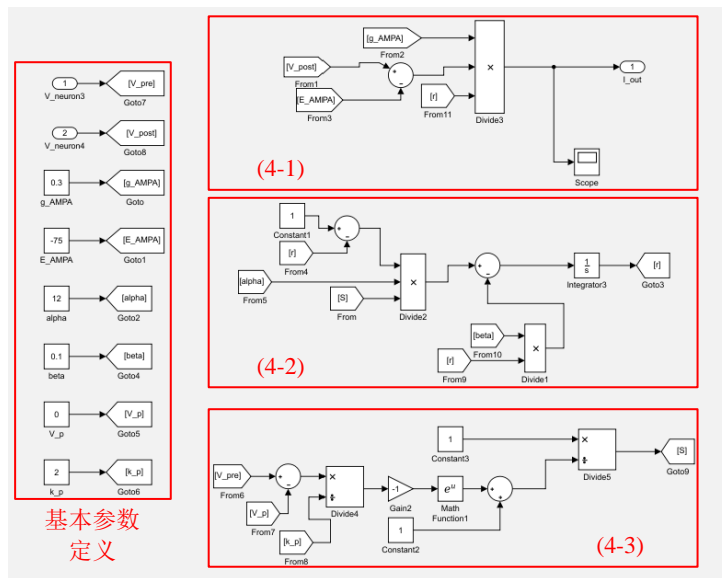


图 4.1 AMPA 突触 Simulink 仿真模型缩略示意图

以神经元-突触-神经元的简单结构为例，验证该突触仿真模型的效果，AMPA 突触与 GABA 突触的 Simulink 仿真模型示意图如下图 4.2 所示，图中左侧部分模拟了 Motor Cortex 神经核团经 AMPA 突触向 iMSN 神经核团传递信息的过程，右侧部分模拟了 GPe 神经核团经 GABA 突触向 STN 神经核团传递信息的过程。

在突触前神经元施加  $10\mu\text{A}$  的单次脉冲信号作为激励，两种神经元-突触-神经元结构中突触前神经元膜电位、突触电流、突触后神经元膜电位的示意图如下图 4.3 与图 4.4 所示。

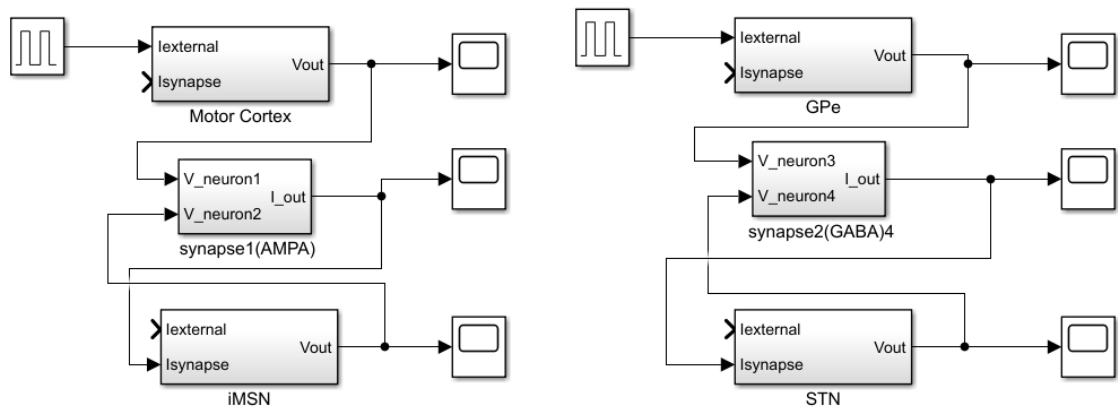


图 4.2 神经元-突触-神经元结构 Simulink 仿真模型示意图

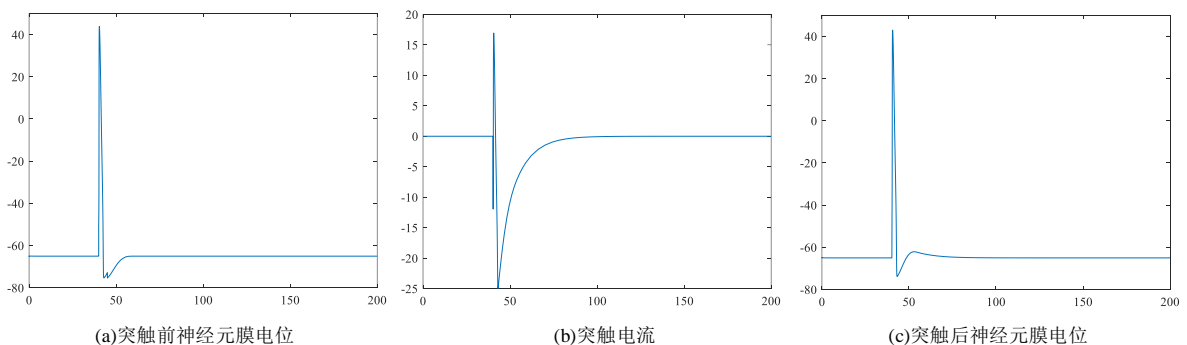


图 4.3 AMPA 型突触的单次脉冲信号传递结果

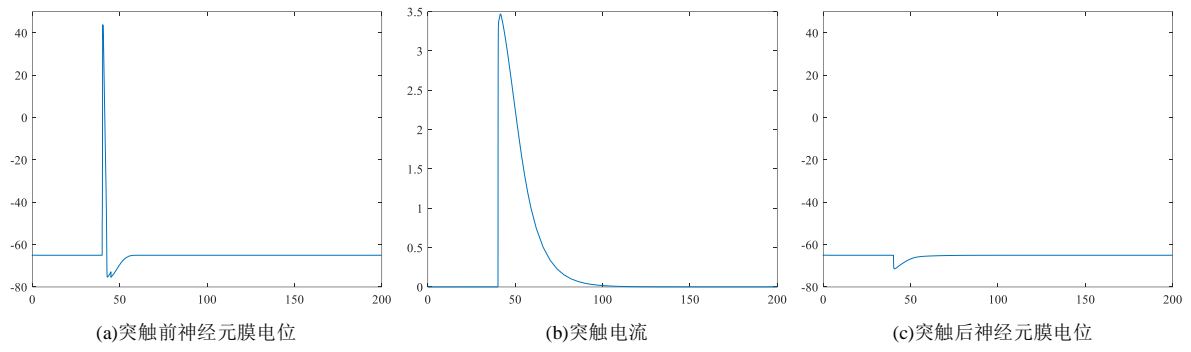


图 4.4 GABA 型突触的单次脉冲信号传递结果

从仿真结果可以看出，在施加单次脉冲电流的瞬间，突触前神经元膜电位被激励，产生动作电位，AMPA 型突触内的神经递质快速结合，从而产生负向电流，表现为图 4.3(b)中突触电流的突然负向变化。由公式(3-1)可得，该负向电流将刺激突触后神经元去极化，产生动作电位。当突触后神经元膜电位处于动作电位后，由公式(4-1)可得，AMPA 型突触将产生正向电流，表现为图 4.3(b)中突触电流的突然正向变化。该电流使得突触后神经元恢复极化，并产生超极化效应，在未来一段时间内将更难以去极化。之后，随着 AMPA 型突触内部神经递质逐渐分离，突触电流将逐渐恢复至 0，突触后的神经元膜电位也将逐渐恢复至极化稳定状态(-65mV)。

而在施加单次脉冲电流的瞬间，GABA 型突触内的神经递质快速结合，产生正向电流，表现为图 4.4(b)中突触电流的突然正向变化，该电流使得突触后神经元超极化(<-65mV)。之后，随着 GABA 型突触内部神经递质逐渐分离，突触电流将逐渐恢复至 0，突触后的神经元膜电位也将逐渐恢复至极化稳定状态(-65mV)。

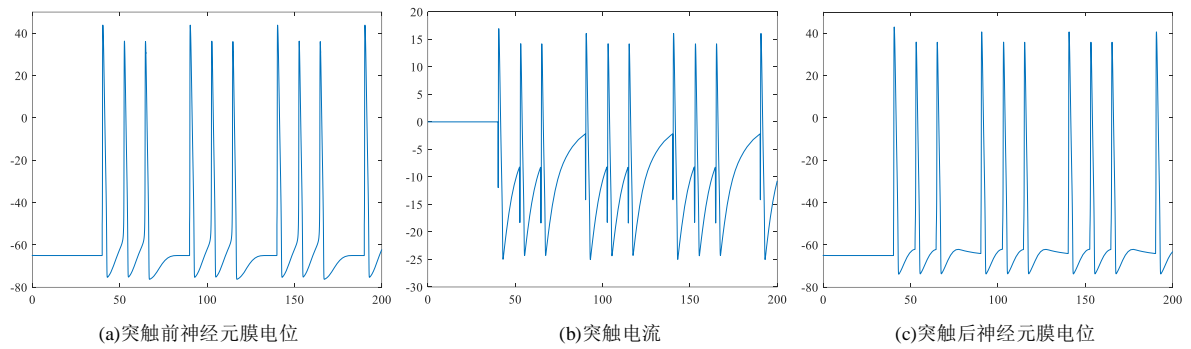


图 4.5 AMPA 突触的方波信号传递结果

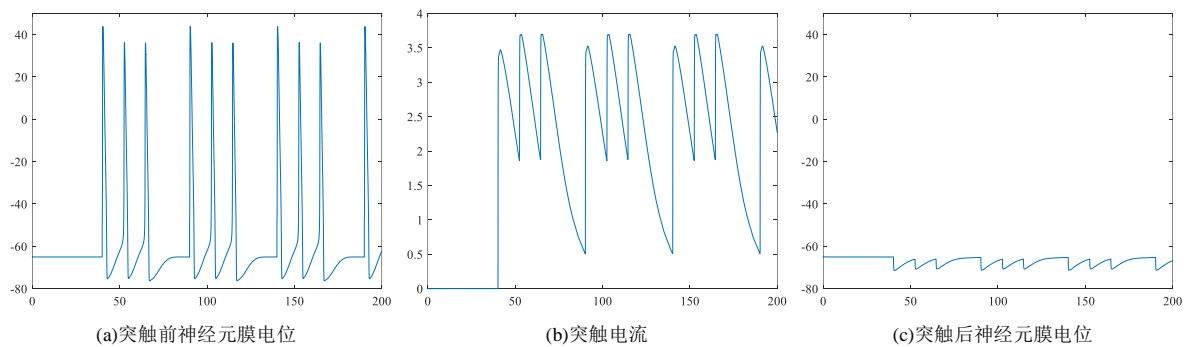


图 4.6 GABA 突触的方波信号传递结果

在突触前神经元施加 20Hz，幅值为  $10\mu\text{A}$ ，占空比为 0.5 的方波作为激励，两种神经元-突触-神经元结构中突触前神经元膜电位、突触电流、突触后神经元膜电位的示意图如

图 4.5 与图 4.6 所示。

在施加该方波电流后，突触前神经元被激活，进行 3 个波峰的簇发放，神经元膜电位大小、突触电流大小均与施加单次脉冲电流类似。不同的是，簇发放的第一个波峰明显高于其他波峰。该现象是由于，突触前神经元第一次与第二次去极化的时间间隔较短，第一次去极化过程中结合的神经递质未能完全分离，受体通道未能完全关闭，因此突触电流与突触后神经元膜电位未能完全恢复到稳定状态，导致第二次及以后的去极化过程中，突触电流、神经元膜电位均与第一次去极化过程不同。

因此，基于 Matlab/Simulink 的突触模型与现有研究的数值模拟结果相同，能够正确模拟兴奋型突触与抑制型突触的化学特性，可用于构建基底神经节模型。

## 4.2 基底神经节模型的数学实现

### 4.2.1 基底神经节的结构

基底神经节(Basal ganglia, BG)的结构和丘脑-皮层(Thalamus-Cortex)结构如图 4.7 所示。与基底神经节相关的神经核团包括 Cortex 皮层, Striatum/dMSN/iMSN, SNc, GPe, GPi/SNr, STN 和 Thalamus 下丘脑，其数学模型可以等效为神经元模型，核团之间通过突触相互连接，发生神经信息传递，其中箭头方向代表二者由兴奋型突触 AMPA 相连，方块方向代表二者由抑制型突触 GABA 相连，蓝色路径为多巴胺的信号传播路径。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<sup>[6]</sup>：直接通路 Cortex→Str→GPi/SNr (图中的绿色路径)和间接通路 Cortex→Str→GPe→STN→GPi/SNr (图中的红色路径)。相较于传统基底神经节模型，经典模型 (Classic Model) 采用了间接通路 (颜色)、直接通路 (颜色) 与超直接通路进行简化描述。简化的依据一方面来自于学术界普遍认为间接通路与直接通路二者活动的平衡决定了基底神经节的正常运作；另一方面，有研究表明，超直接通路在随意运动的发起、执行与中止上起重要作用，本文采用经典模型对基底神经节进行建模。

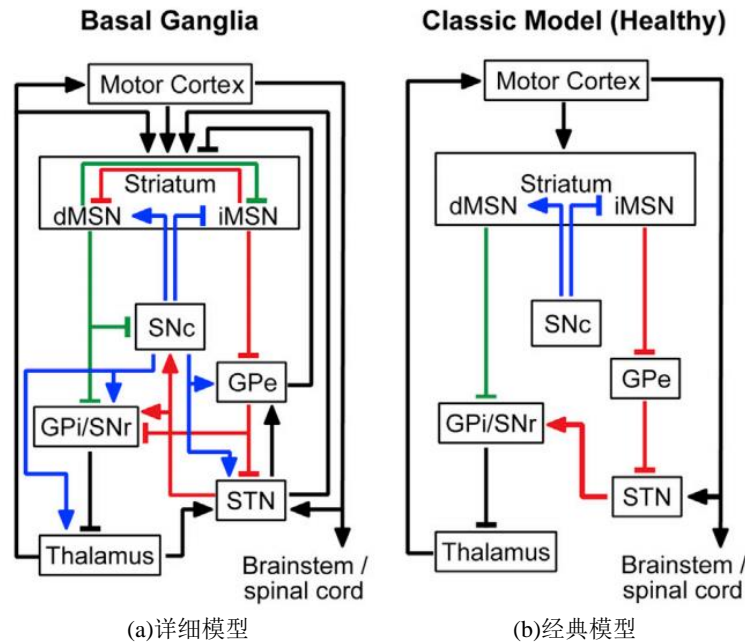


图 4.7 基底神经节内部神经核团连接示意图

### 4.2.2 基底神经节模型的数学实现

前面章节已经基于 Simulink 分别实现了神经元仿真模型与突触仿真模型，本节进一步借助 Simulink 的子系统模块，神经元和突触的模型可以各自被包装成只需要输入和输出端

口，同时内部内容全部被保留的子系统，如图 4.8 所示。由图 4.8 可知，神经元需要输入与之相连的电流，输出其膜电位；而突触需要输入其前后相连的神经元的膜电位，同时输出传导的电流。因此我们图 4.7 中的经典模型，每个神经核团采用一个神经元子系统模拟，神经元与神经元间的连接采用突触子系统模拟，连接相应神经元子系统和突触子系统，最终得到整体的基底神经节模型，如图 4.9 所示。

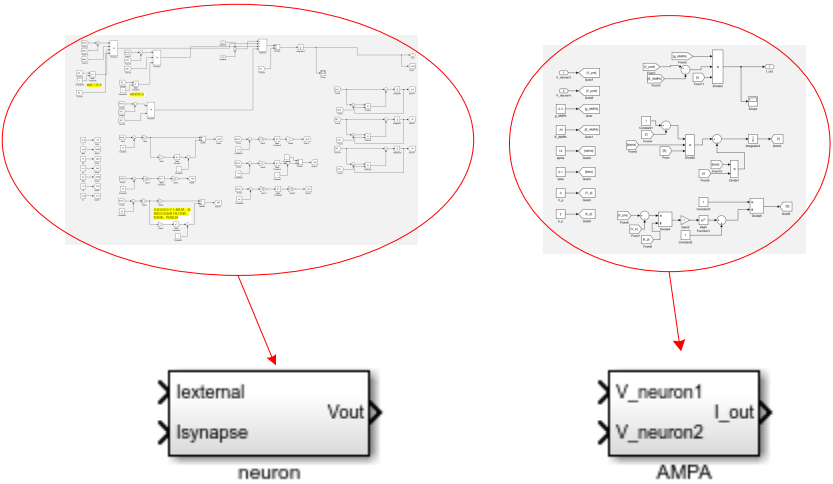


图 4.8 Simulink 子系统封装示意图

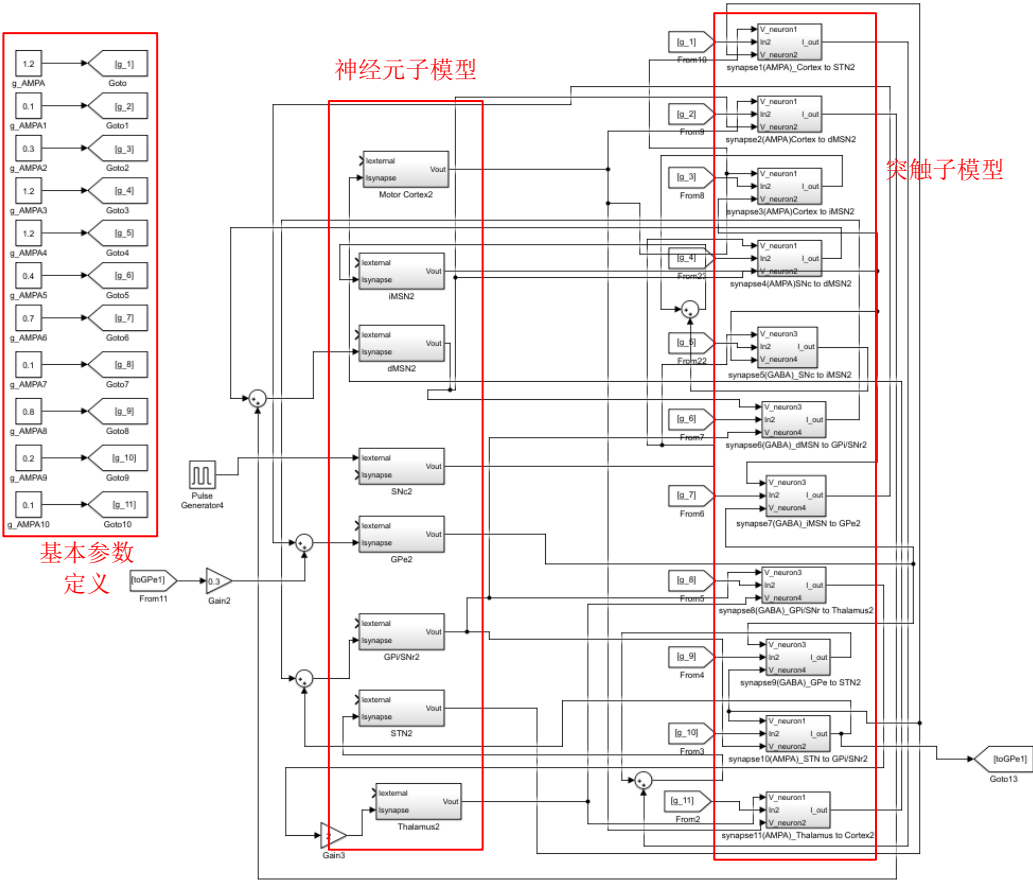


图 4.9 基底神经节 Simulink 仿真模型缩略示意图

### 4.3 基底神经节电位发放评估

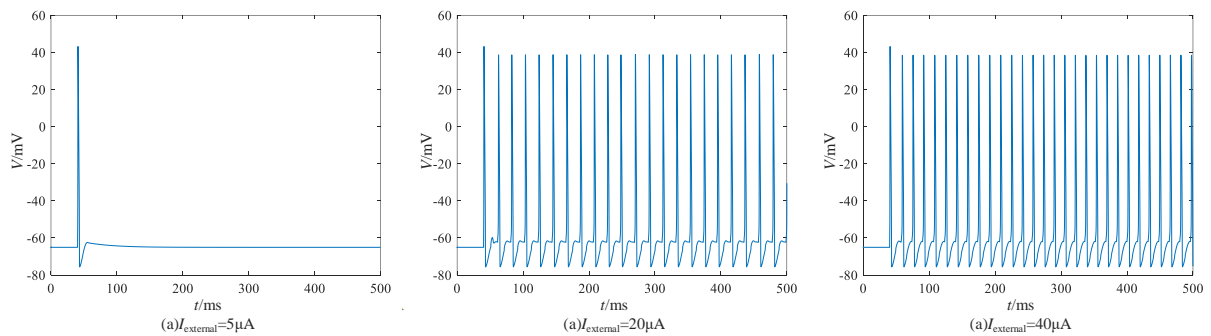
在 Matlab/Simulink 中搭建基底神经节仿真模型，各神经元参数见 3.1 节。根据现有研究，各突触的最大电导参数见下表 4.1，与 STN 连接的突触中  $\beta$  取 0.03，其他突触中  $\beta$  取 0.03，其他参数见 4.1 节。

**表 4.1 突触最大电导参数**

最大突触电导 $g$ 设置 (单位: $\text{mS}/\text{cm}^2$ )					
From	To	$g$	From	To	$g$
Cortex	STN	1.2	iMSN	GPe	0.2
Cortex	dMSN	0.1	GPe/SNr	Thalamus	0.1
Cortex	iMSN	0.3	GPe	STN	0.8
SNc	dMSN	1.2	STN	GPe/SNr	0.2
SNc	iMSN	1.2	Thalamus	Cortex	0.1
dMSN	GPe/SNr	0.4			

#### 4.3.1 直流阶跃激励下的基底神经节模型电位发放

分别对输入点 Thalamus 神经核团施加不同幅值的阶跃信号，观察输出点 Motor Cortex 的电位发放现象，结果如下图 4.10，电位发放特征指标如下表 4.2 所示。



**图 4.10 基底神经节 Motor Cortex 神经核团对直流阶跃的响应**

**表 4.2 不同直流激励幅值下的特征指标数据**

激励幅值/ $\mu\text{A}$	10	20	30	40
频率/Hz	77.5	40.1	53.9	59.2
振幅/mV	39.09	38.98	38.93	38.90

可以看出，与单神经元子系统类似，过小的直流激励幅值无法引起 Motor Cortex 的电位发放。不同的是，不同的激励幅值下，Motor Cortex 电位发放的振幅大致相同，证明了基底神经节反馈调节系统对输入的鲁棒性；在  $10\mu\text{A}$  下，Motor Cortex 电位发放的频率最高，该现象可能是由于高幅值激励下，抑制型突触使得部分神经元的超极化效应更严重，恢复至静息电位的时间更长，导致电位发放幅值降低。

#### 4.3.2 交流方波激励下的基底神经节模型电位发放

为研究基底神经节对变化激励的电位发放，揭示基底神经节的原理与功能，对输入点 Thalamus 神经核团施加幅值为  $10\mu\text{A}$ ，周期为  $1000\text{ms}$ ，占空比为 0.5 的方波信号。部分神经元膜电位如下图 4.11 所示，部分突触电流如下图 4.12 所示。

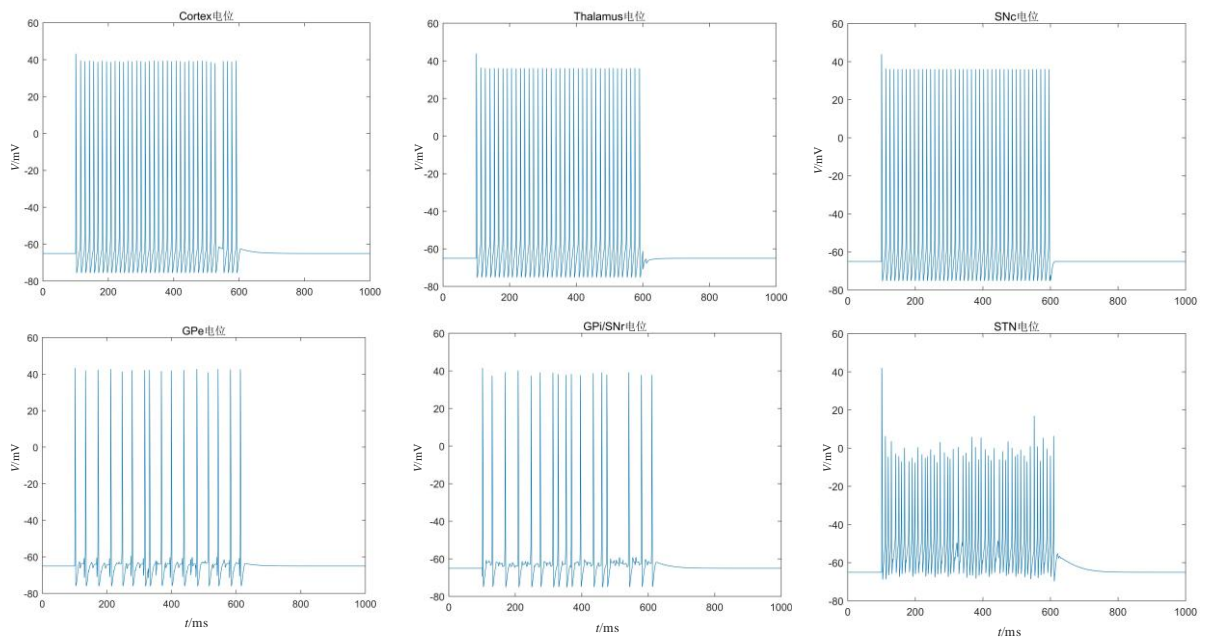


图 4.11 交流方波激励下的基底神经节模型电位发放

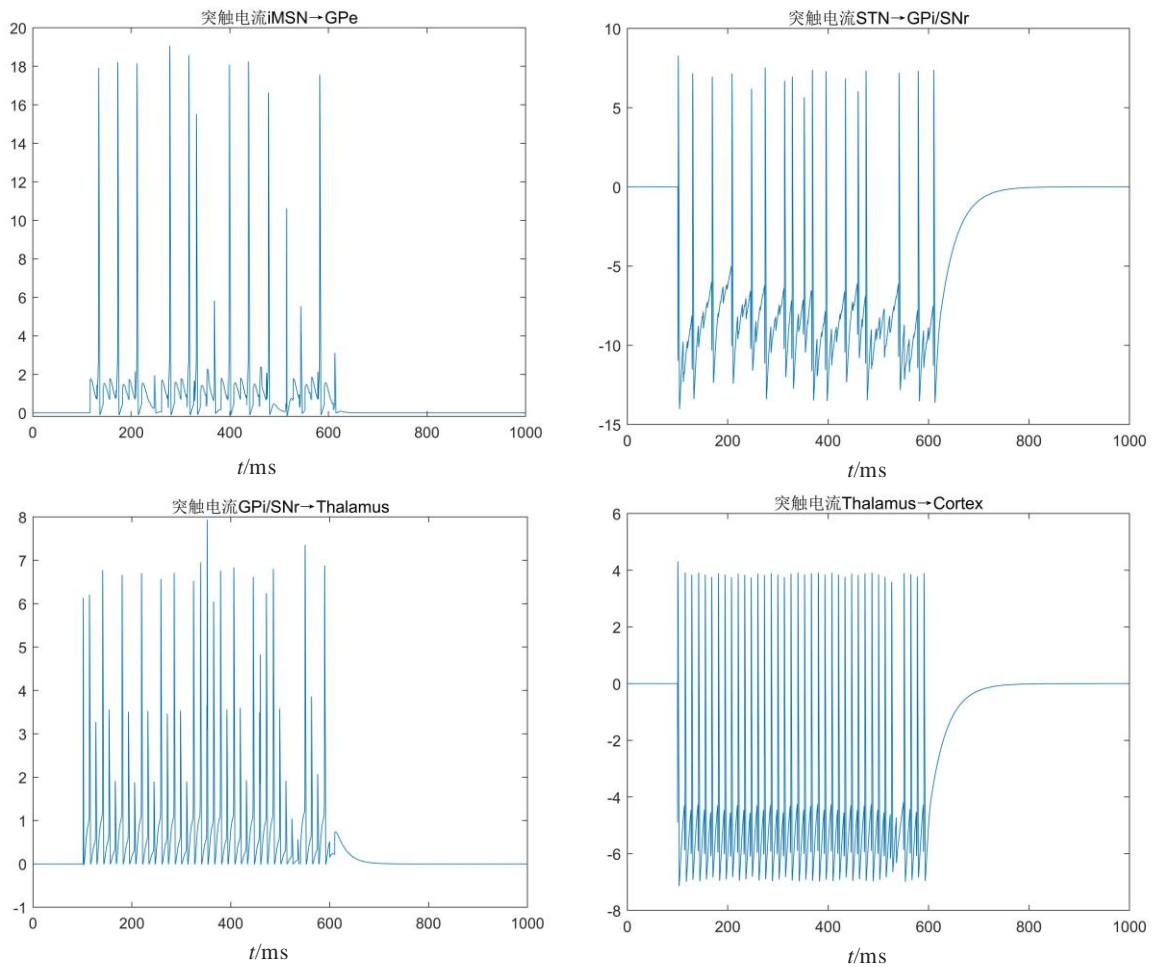


图 4.12 交流方波激励下的基底神经节突触电流

现有研究认为，在任何主观运动中，必须抑制多种可能相互竞争的运动机制，以防止各神经元相互干扰所需的运动。当运动开始时，用于抑制丘脑的 GPi/SNr 神经元降低放电

速率，降低其对丘脑的抑制，从而加强适当的运动皮层活性，促进人类做出所需的运动行为。同时，通过间接通路，由 STN 通向 GPi/SNr 的兴奋性突触增加了 GPi/SNr 的活性，从而抑制了非预期运动。

由图 4.11 与图 4.12 可以看出，在基于 Matlab/Simulink 的基底神经节模型中，当运动开始时，外界刺激输入丘脑，使得 Motor Cortex、iMSN 与 dMSN 神经核团处于兴奋状态，通过直接通路与间接通路的作用，使得 GPi/SNr 处于较低的放电频率。当图中 600ms 时，外界激励消失，从图中可以看出，GPi/SNr 细胞膜电位在 600ms 后仍然出现了一次去极化，促使丘脑出现超极化，从而抑制非预期运动。

#### 4.4 小结

为研究基底神经节的电位发放特征，本章首先对神经元间的突触进行建模，详细阐述了突触中各参数的物理意义，并基于 Matlab/Simulink 仿真平台搭建了两类突触模型，模拟了兴奋型突触的去极化效应与抑制型突触的超极化效应；其次，基于基底神经节经典模型，以 3.1 节中的神经元 HH 模型与 4.1 节中的突触模型为基础，构建了基于 Matlab/Simulink 的基底神经元仿真计算模型；最后，向基底神经节中的丘脑神经核团分别施加不同的交直流激励，研究了基底神经节的电位发放特点，并以交流方波激励的各神经核团膜电位与突触电流为例，结合现有研究，分析了基底神经节控制人体动作的机理。



## 5 问题 3：正常状态与帕金森病态的电位发放特征指标对比

### 5.1 帕金森病态下的基底神经节模型

如图 5.1(a)所示，4.3 节中已介绍正常基底神经节的工作机理，而现有研究对 PD 的机理解释如下。PD 通常被认为由基底神经节内神经核团的平均放电率异常引起。具体而言，PD 病人的运动迟缓可解释为抑制性 GPi 神经元的异常兴奋，其对丘脑的抑制增强，使其无法实现动作意愿。GPi 活性的增加可能是由于多巴胺对直接通路（图 5.1(a)绿色路径）和间接通路（图 5.1(a)红色路径）的不同影响所致，在 PD 大鼠（6-羟基多巴胺诱发 PD）中证实了多巴胺耗竭会导致两条通路的不平衡。

由 4.1 节中突触模型及其作用分析的结论可得，多巴胺作为蓝色通道神经递质的减少或消失时，SNc 神经核团通往的 dMSN 神经核团的 AMPA 型突触、SNc 神经核团通往 iMSN 神经核团的 GABA 型突触内部的最大电导将趋近于 0，表现为信息无法通过 SNc 传递至 dMSN 与 iMSN 神经核团，如下图 5.1(b)所示。在经典模型中的结果为，用于抑制 GPi/SNr 的直接通路活性降低，用于刺激 GPi/SNr 的间接通路活动上升，使得 GPi/SNr 对丘脑的抑制增强，符合上述研究结果。

基于上述分析，本节将健康基底神经节模型的参数进行调整，将 SNc—dMSN 突触、SNc—iMSN 突触的最大电导置 0，以此模拟 PD 基底神经节内多巴胺缺失。所得模型即基于 Matlab/Simulink 的 PD 基底神经节模型。

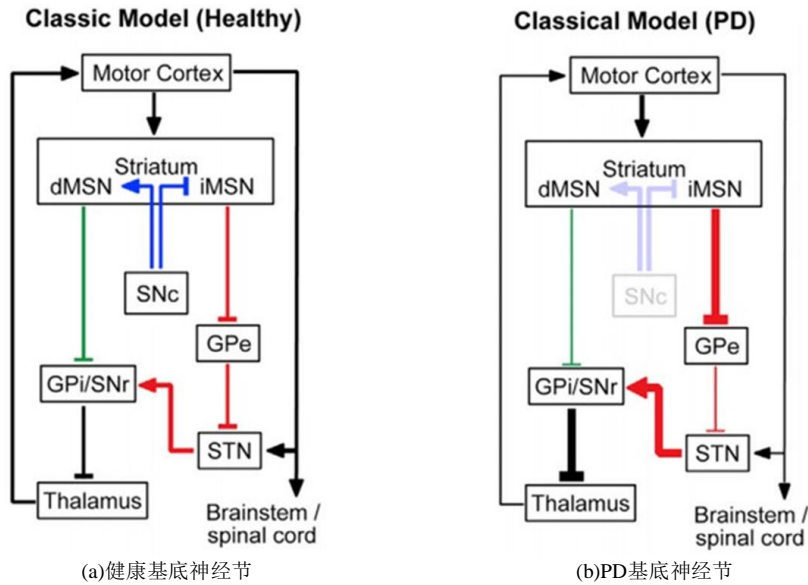


图 5.1 PD 基底神经节经典模型

### 5.2 正常状态与帕金森病态的电位发放特征指标对比

#### 5.2.1 单次脉冲激励下的电位发放特征指标对比

为探究 PD 基底神经节对脉冲信号的响应特征，在两种基底神经节的丘脑(Thalamus)神经元施加  $10\mu\text{A}$  的单次脉冲信号作为激励，健康基底神经节与 PD 基底神经节的 Motor Cortex 膜电位、STN 膜电位、GPi/SNr 膜电位的示意图如下图 5.2 所示；由 STN 通向 GPi/SNr 的突触电流、由 dMSN 通向 GPi/SNr 的突触电流、GPi/SNr 的总输入电流如下图 5.3 所示。



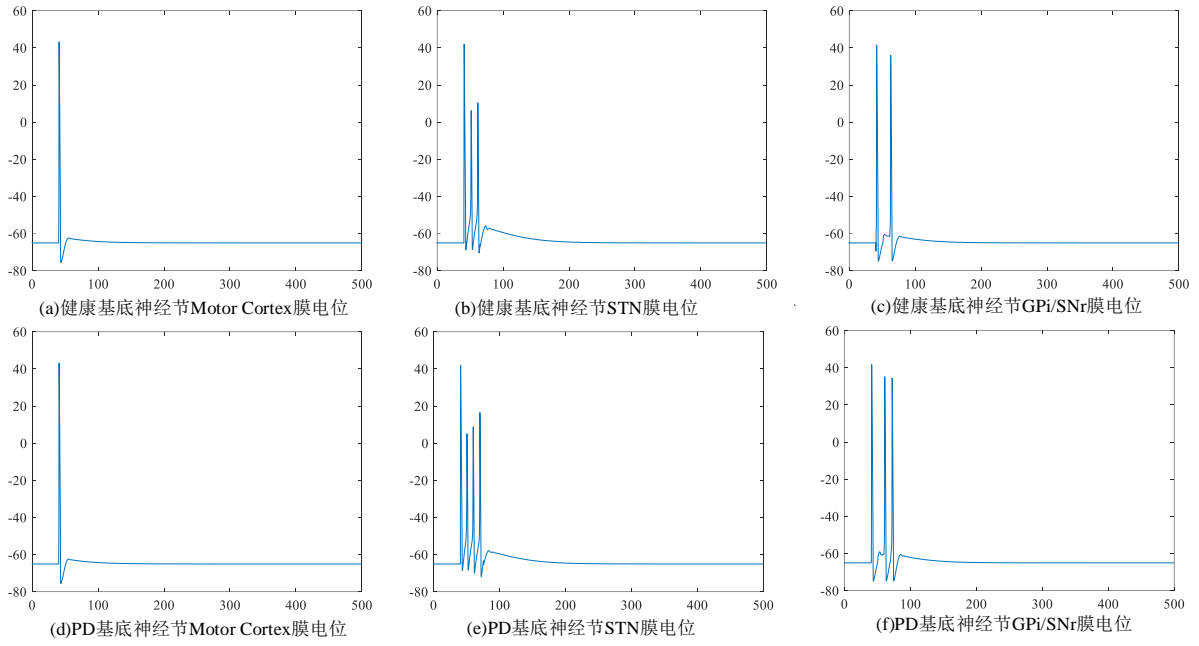


图 5.2 单次脉冲激励下的基底神经节细胞核团膜电压对比图

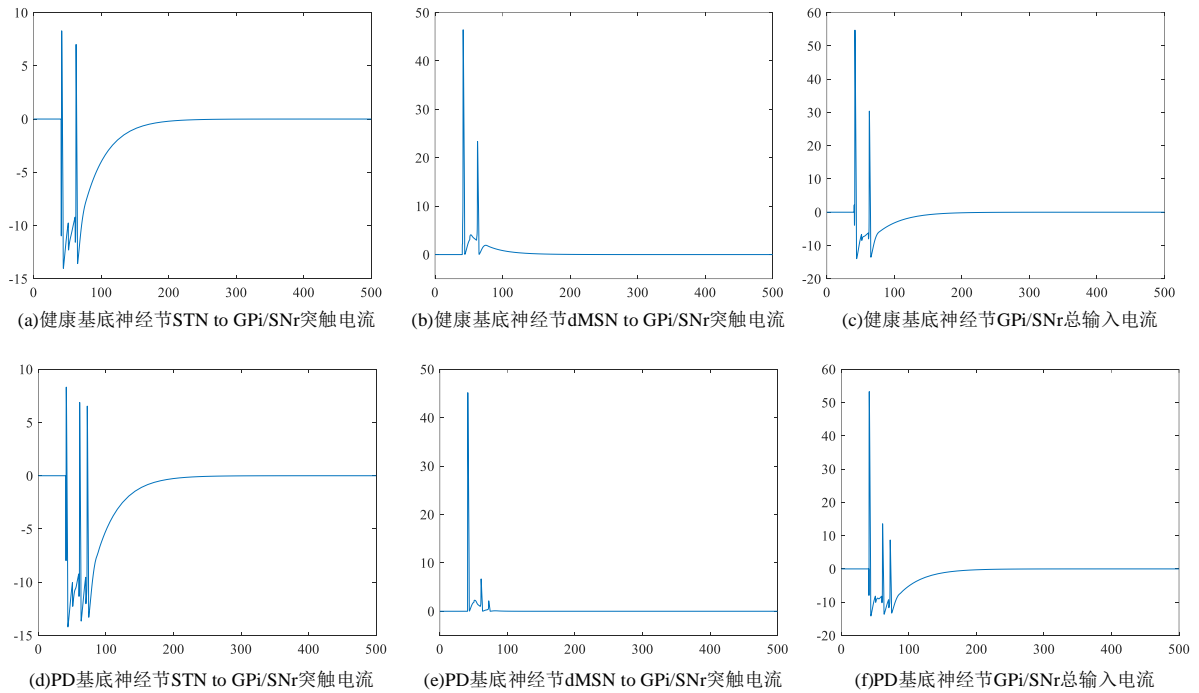


图 5.3 单次脉冲激励下的基底神经节细胞核团突触电流对比图

由图 5.2 可以看出，在 Motor Cortex 输出环节，健康基底神经节与 PD 基底神经节对单次脉冲的响应相同。然而，PD 状态下，STN 膜电位与 GPi/SNr 膜电位比健康状态时具有更多的波峰。其中，在健康基底神经节中，STN 的膜电位在接受刺激后第 22ms 完成最后一次去极化，而 PD 基底神经节中，STN 膜电位在接受刺激后 31ms 完成最后一次去极化，证明 PD 基底神经节中的 STN-GPe 震荡远强于正常状态。

对比图 5.3(a)与图 5.3(d)可以看出，PD 基底神经节中 GPi/SNr 受到来自 STN 的兴奋型突触电流增强；对比图 5.3(b)与图 5.3(e)可以看出，PD 基底神经节中 GPi/SNr 受到来自 dMSN 的抑制型突触电流减弱。该现象使得健康基底神经节的 GPi/SNr 输入电流平衡受到影响，

最终体现为图 5.3(f)中 GPi/SNr 总输入电流出现更多的波峰。

### 5.2.2 直流阶跃激励下的电位发放特征指标对比

为探究 PD 基底神经节响应阶跃电流的电位发放特征，在两种基底神经节的丘脑 (Thalamus) 神经元施加  $9.2\mu\text{A}$  的阶跃信号作为激励，健康基底神经节与 PD 基底神经节的 Motor Cortex 膜电位、STN 膜电位、GPi/SNr 膜电位的示意图如下图 5.4 所示；由 STN 通向 GPi/SNr 的突触电流、由 dMSN 通向 GPi/SNr 的突触电流、GPi/SNr 的总输入电流如下图 5.5 所示。

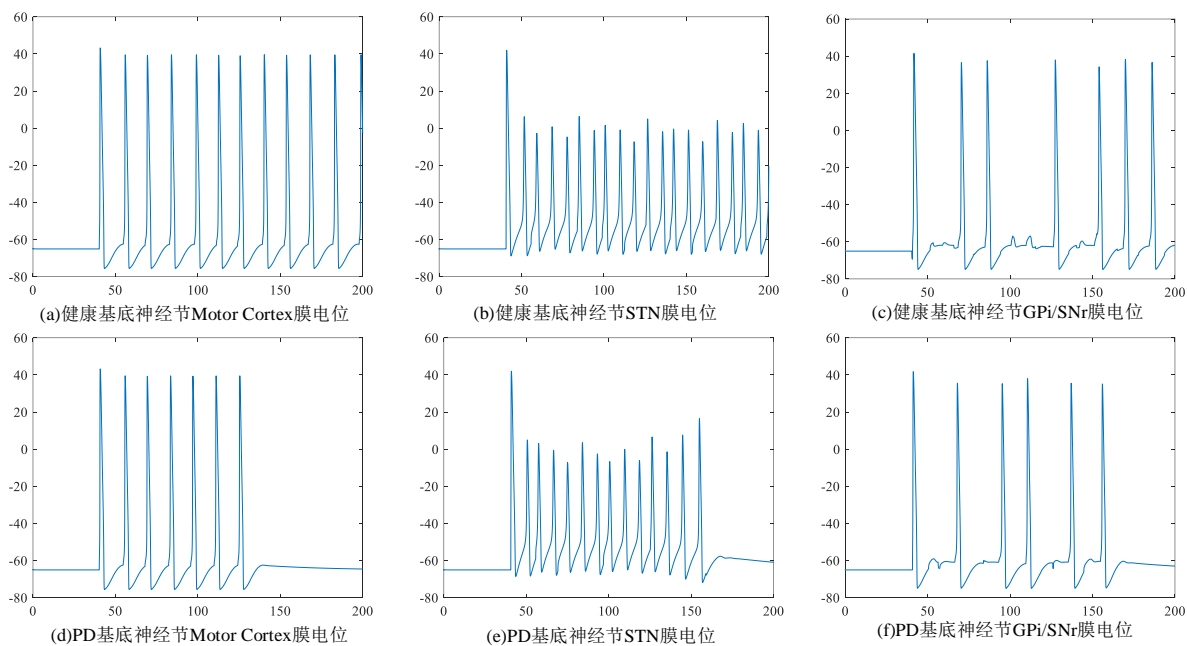


图 5.4 直流阶跃激励下的基底神经节细胞核团膜电压对比图

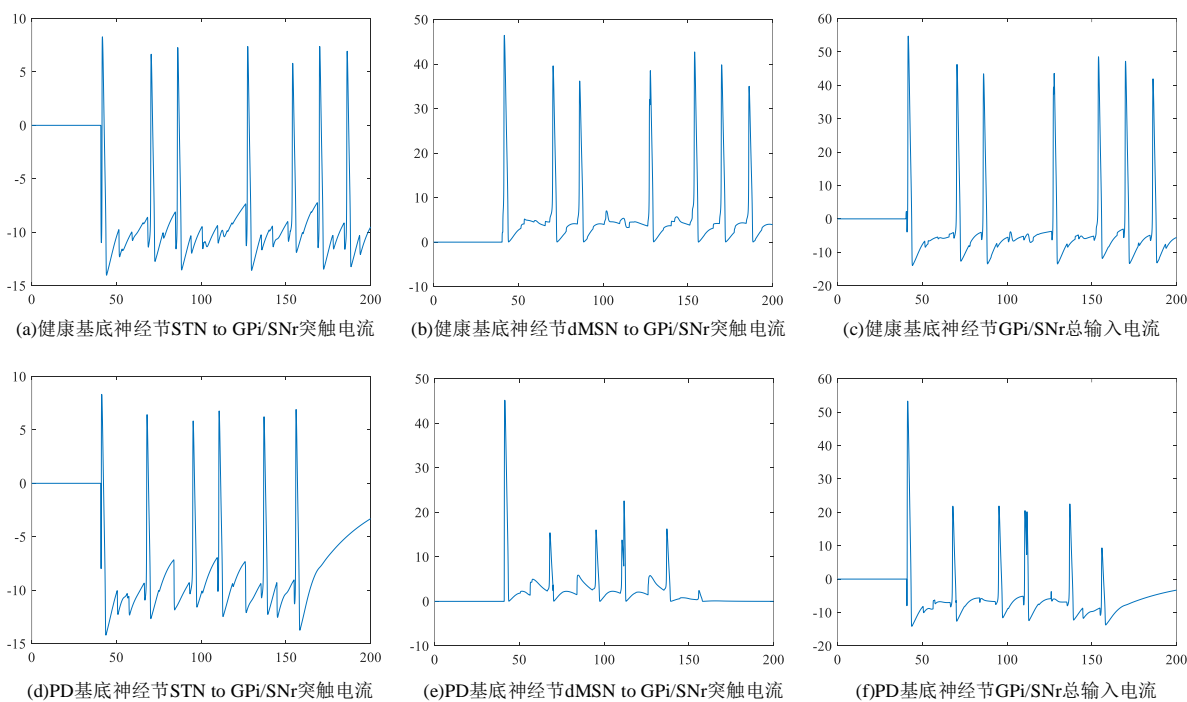


图 5.5 直流阶跃激励下的基底神经节细胞核团突触电流对比图

由图 5.4 可以看出，在阶跃激励输入后的 100ms 内，健康基底神经节与 PD 基底神经

节的输出环节 **Motor Cortex** 细胞核团输出大致相同，具有类似的膜电位振幅与频率。然而，对比 40ms~140ms 范围内图 5.4(c)与图 5.4(f)，结合图 5.5(c)与图 5.5(f)可以看出,由于 PD 基底神经节的 **GPI/SNr** 细胞核团的输入电流失去平衡，**GPI/SNr** 持续向丘脑发送抑制脉冲，其出现了 5 个波峰，而正常基底神经节仅出现了 4 个波峰。过多的波峰导致丘脑被过度超极化，最终无法在恢复正常电位前响应后续信号，使得约 140ms 后，PD 基底神经节反馈环节失效，证明了 PD 基底神经节无法有效传递输入丘脑的阶跃信号。

### 5.2.3 交流方波激励下的电位发放特征指标对比

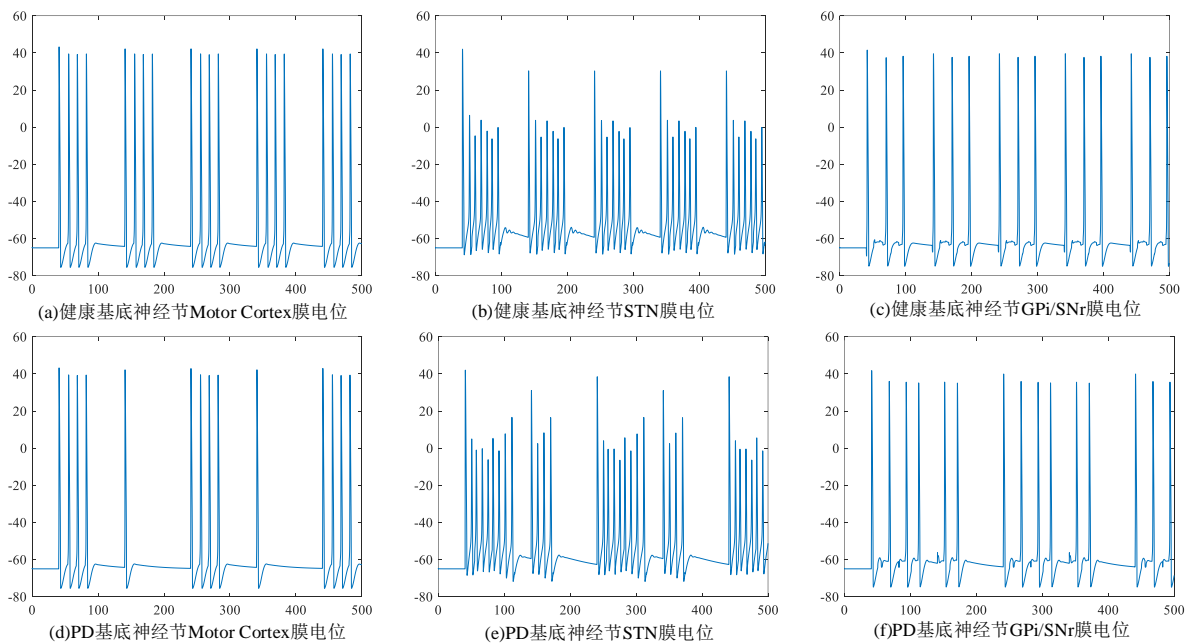


图 5.6 交流方波激励下的基底神经节细胞核团膜电压对比图

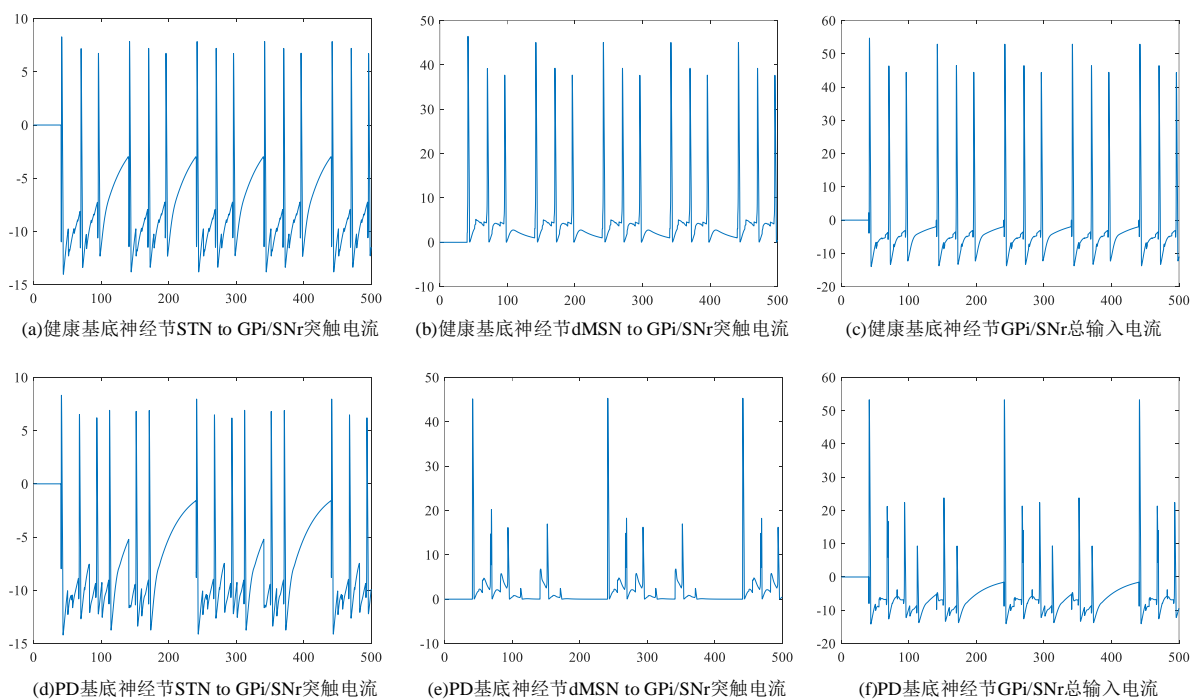


图 5.7 交流方波激励下的基底神经节细胞核团突触电流对比图

为探究 PD 基底神经节响应方波时的电位发放特征，在两种基底神经节的丘脑

(Thalamus)神经元施加幅值为  $10\mu\text{A}$ 、频率为  $10\text{Hz}$ 、占空比为  $0.5$  的方波电流作为激励，健康基底神经节与 PD 基底神经节的 Motor Cortex 膜电位、STN 膜电位、GPi/SNr 膜电位的示意图如上图 5.6 所示；由 STN 通向 GPi/SNr 的突触电流、由 dMSN 通向 GPi/SNr 的突触电流、GPi/SNr 的总输入电流如上图 5.7 所示。

在交流方波激励位于幅值电位时，PD 基底神经节的电位特性类似于直流阶跃激励，在某些时段 Motor Cortex 细胞核团的膜电位信号与健康基底神经节中相同，而在某些时段则完全丧失信息传递的功能；在交流方波激励位于零电位时，健康基底神经节中的各细胞核团膜电位与突触电流迅速恢复至极化状态，而 PD 基底神经节中 STN 与 GPi/SNr 的膜电位则出现继续震荡的现象，未能及时恢复至极化状态。综上所述，PD 基底神经节无法有效传递输入丘脑的方波信号。

### 5.3 基于模型仿真数据的帕金森症状机理分析

#### 5.3.1 丘脑、运动皮层的过抑制机理

现有研究表明，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。从上一节的模型仿真数据中可以看出，由于多巴胺缺失，多巴胺能神经元退化，导致 SNc 无法向 iMSN 与 dMSN 传递信息。图 5.3、图 5.5 与图 5.7 均能反映出，在 PD 基底神经节中，由于缺少 SNc 通向 iMSN 与 dMSN 通道，STN 对 GPi/SNr 的刺激效应增强，而 dMSN 对 GPi/SNr 的抑制效应减弱，使得 GPi/SNr 出现不同于健康基底神经节的过兴奋状态。根据基底神经节模型，丘脑直接受到 GPi/SNr 的抑制作用，因此最终导致丘脑出现过抑制状态。该过抑制状态将直接被传递至运动皮层，使得帕金森患者出现运动迟缓等运动控制紊乱的病症。

#### 5.3.2 STN-GPe 回路的同步震荡机理

现有研究表明，在帕金森病动物实验体和帕金森病患者中，除上述 PD 基底神经节的运动皮层输出被减弱，且基底神经节内部神经元的放电模式也发生了改变，包括 GPe、GPi 和 STN 中的神经元呈现脉冲放电的趋势。此外，BG 核内和核间出现同步震荡，尤其是 STN-GPe 回路中。上述仿真结果表明，PD 基底神经节的 STN 在外界刺激停止后，仍然保持震荡。该现象是由于在相同的刺激下，由于缺少 SNc 通向 iMSN 的抑制通道，iMSN 处于过兴奋状态，根据基底神经节经典模型，GPe 将处于过抑制状态，使得 STN 处于过兴奋状态。然而，从基底神经节全连接模型可以看出，当 STN 处于过兴奋状态时，其通往 GPe 的兴奋型突触电流将增强，从而激活 GPe，使得 GPe 对 STN 的抑制加强，促使 STN 降低活性，进而 GPe 的活性也随之降低，对 STN 的抑制减弱，STN 将重新恢复过兴奋状态，因此产生循环的同步震荡。在健康状态时，STN 受 Motor Cortex、Thalamus、SNc 的激励达到平衡，对 GPe 的激励效应较小，因此该同步震荡的影响较小，在外界激励电流消失后将迅速消失。而 PD 状态下，STN 处于过兴奋状态，其对 GPe 的激励效应较大，该反馈环节将成为影响 STN 所受激励的主要环节，因此产生同步震荡，使得帕金森患者出现强直等病症。

### 5.4 小结

为深入研究 PD 基底神经节的结构，分析 PD 基底神经节内部的电位发放特征及其产生机理，揭示 PD 患者运动迟缓等病症的本质，本小节首先总结了现有研究中 PD 基底神经节与健康基底神经节的区别，以此为理论基础，将健康基底神经节模型修改为 PD 基底神经节模型；其次，基于 Matlab/Simulink 数值仿真，模拟了 PD 基底神经节在丘脑接受单次脉冲激励、直流阶跃激励与方波激励下的输出电位发放，展示了 PD 基底神经节中神经元膜电位、突触电流等信息因子的传递过程，分析了 PD 基底神经节健康基底神经节间电位发放特征区别，结果显示，PD 基底神经节无法将外界激励转化为正确的脉冲信号输入运

动皮层；最后，本文结合现有的理论研究，进一步分析了 PD 基底神经节内部电位发放特征的产生机理，尤其是丘脑和运动皮层过抑制机理、STN-GPe 回路的同步震荡机理，揭示了帕金森患者运动迟缓、肌强直等症状的本质。

## 6 问题 4：脑深部电刺激靶点优化与参数优化

### 6.1 脑深部电刺激 DBS

脑深部电刺激(Deep Brain Stimulation, DBS) 是一种神经外科治疗方法。这种疗法的操作过程为：将尖端与多个电极接触的薄铅长期植入深层大脑结构中，并通过一个或多个电极接触组合，向周围的脑组织提供高频电脉冲(持续时间为 60-200  $\mu\text{s}$ ，振幅为 1-5 V)。这些脉冲将干扰相应病理神经元的活动模式，减轻疾病的症状。人们发现 DBS 是运动障碍的有效治疗方法(特别是帕金森病 PD，全世界有超过 10 万名患者植入了 DBS 设备，但对于震颤、肌张力障碍等疾病也十分有效)。目前正在研究 DBS 的合理应用是否适用于各种其他耐药性疾病，如癫痫、抑郁症、强迫症、慢性疼痛、成瘾和阿尔茨海默氏症。然而，由于 DBS 机制仍存在很大的未知性，其治疗参数仍主要通过反复试验得出，DBS 的潜力尚不能充分开发。解构 DBS 内在机理的第一步是深入了解在生理和病理条件下所涉及的特定大脑回路的活动模式和功能。为了解决这个问题，应用各层次的生物模型(从细胞到大型大脑网络)的计算建模是一种很有必要应用的方法<sup>[7]</sup>。

### 6.2 DBS 对基底神经节的影响

DBS 常被施加在基底神经节的 STN 神经元或是 GPi 神经元来治疗帕金森病 PD。以施加于基底神经节内 STN 神经核团的 DBS 为例，Rubin and Terman<sup>[8]</sup> 开发了一个计算模型来调查 STN DBS 如何调节下丘脑神经元的传递能力。结果表明，GPi 模型神经元以 3-8 Hz（即 PD 静息震颤频率范围）的频率产生电位发放，在 GPi 神经元的子群中同步爆发。这导致下丘脑细胞的阶段性抑制，这些细胞不再能够高效地传输皮质输入。将高频 DBS 作为对所有 STN 神经元的激发输入，导致 GPi 神经元以高频同步电位发放，从而消除了下丘脑细胞抑制的振荡性质，并恢复了其中继感官运动输入的能力。

为了验证上述结论，并观察 DBS 对基底神经节产生的实际影响，我们在 PD 状态下的基底神经节 Simulink 模型中的 STN 神经元的  $I_{\text{external}}$  输入端施加适当高频脉冲信号，进行仿真验证其皮层膜电位输出信号，同时与健康状态和 PD 状态的基底神经节模型的皮层膜电位信号对比。基底神经节的输入信号参数与 DBS 刺激信号参数如表 6.1 所示，结果如图 6.1 和表 6.2。

表 6.1 输入信号与 DBS 刺激信号参数

输入信号	形式	幅值	频率	占空比
参数	方波	9 $\mu\text{A}$	10Hz	50
DBS 刺激	形式	幅值	频率	占空比
信号参数	方波	200 $\mu\text{A}$	100Hz	12

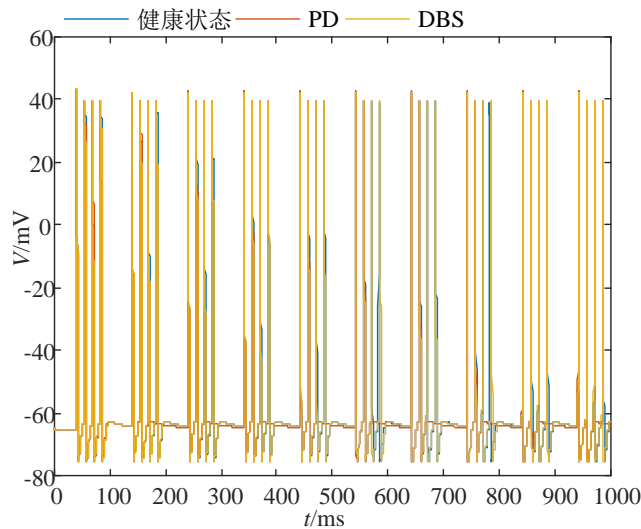


图 6.1 健康状态，PD 和 DBS 刺激下的皮层膜电位示意图

表 6.2 健康状态，PD 和 DBS 刺激下的皮层电位发放特征指标数据

状态	振幅/mV	静息间隔/ms	激活时间/ms	峰峰间距/ms	簇发放周期/ms
健康状态	114.94	56	44	14.7	100
PD	114.09	84.7	15.3	15.3	100
DBS	115.07	56.3	43.7	14.6	100

由图 6.1 和表 6.2 给出的结果可知,PD 状态因为膜电位波形每一簇的峰的个数减少了,因此激活时间和静息间隔相比健康状态相差许多,而在 PD 状态的基底神经节模型中的 STN 神经元上施加 DBS 刺激让膜电位的电位发放的激活时间和静息间隔等恢复到了健康状态的水平。即 DBS 能够激励 STN 核团以固定频率去极化,从而抑制 STN 神经核团异常兴奋,恢复 PD 状态下基底神经节的信息传递功能,且不影响正常基底神经节下的信息传递。

### 6.3 DBS 刺激靶点优化

#### 6.3.1 DBS 施加于 GPi/SNr 靶点

除了 STN 神经元外, GPi/SNr 靶点也是 DBS 治疗帕金森病常常选取的靶点。DBS 刺激 STN 神经元的机理过程本身就与 GPi/SNr 的活动密切相关,而从基底神经节的拓扑结构也容易发现 GPi/SNr 也容易对 PD 运动控制产生直接影响。Pirini 等<sup>[9]</sup>也在文献<sup>[8]</sup>模型的基础上改编,用于测试 STN、GPi 和 GPe 的不同刺激目标的 DBS 网络效应。GPi DBS 则分别根据实验和临床证据,也会强烈影响下丘脑传递活动的功能,且相较于 STN DBS 而言,对震颤控制更为有效<sup>[10]</sup>。因此有必要研究 DBS 施加于 GPi/SNr 靶点时的情况。

#### 6.3.2 DBS 刺激靶点优化

已知 STN 和 GPi/SNr 都是 DBS 疗法里常用的刺激靶点,为了最大化 DBS 治疗的收益,我们需要确定最佳刺激靶点是 STN 还是 GPi/SNr。利用基底神经节的 Simulink 模型,对比 DBS 施加于 STN 和施加于 GPi/SNr 两种情况的电位发放。基底神经节的输入信号参数与 DBS 刺激信号参数同表 6.1,最终得到了图 6.2 和表 6.3 的结果。

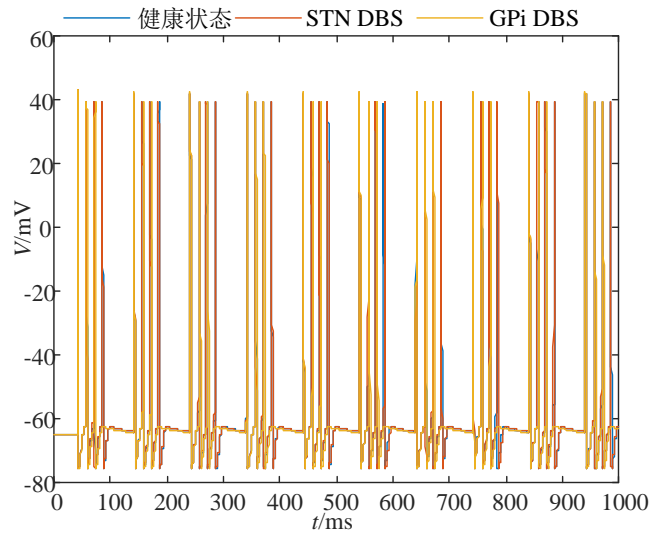


图 6.2 不同刺激靶点下的皮层膜电位对比图

表 6.3 不同刺激靶点下的皮层电位发放特征指标数据

状态	振幅/mV	静息间隔/ms	激活时间/ms	峰峰间距/ms	簇发放周期/ms
健康状态	114.94	56	44	14.7	100
STN DBS	115.07	56.3	43.7	14.6	100
GPi DBS	114.62	69.2	30.8	15.4	100
PD	114.09	84.7	15.3	15.3	100

综合图 6.1，图 6.2 和表 6.3 可知，相较于 PD 状态膜电位波形每一簇只有 2 个峰，将 DBS 施加在 STN 上让膜电位波形每一簇变成 4 个峰和 DBS 施加在 GPi 上让膜电位波形每一簇变成 3 个峰均起到了一定的治疗恢复效果。但是将 DBS 施加在 STN 上时恢复效果更好，每一簇的峰的个数与健康状态一致，因此其特征指标基本与健康状态一致；而 DBS 施加在 GPi 上的特征指标恢复效果存在很大误差。由此表明，两种 DBS 在协助基底神经节响应相同参数的外界激励时，施加于 STN 靶点的 DBS 治疗效果更好，因此选择 STN 为最佳刺激靶点。

#### 6.4 DBS 刺激参数优化

实际进行 DBS 治疗时还需要考虑许多其它因素。比如患者体质因人而异，由此基底神经节的实际参数肯定有所不同，为了避免对特定患者反复调校 DBS 刺激的参数，要优化 DBS 刺激参数的鲁棒性，使得相关参数能保证系统参数在一定范围内波动时，治疗效果几乎不受影响；又比如施加相同能量的治疗时，较小的功率输出可以在保证治疗效果的同时获得更长的治疗时长，进而带来更好的治疗增益。因此有必要以鲁棒性和低功率为优化目标，对 DBS 刺激强度进行优化，刺激靶点选取上节得到的最佳靶点 STN。

从低功率的优化目标出发，利用 DBS 施加于 STN 上的 PD 状态基底神经节模型进行仿真验证，不断改变 DBS 刺激强度并观察记录皮层输出电压情况。选取部分典型场景波形如图 6.3，特征指标如表 6.4。我们发现当刺激电流幅值大于  $130\mu\text{A}$  时，治疗效果极好且几乎不受强度的影响；而刺激电流幅值小于  $130\mu\text{A}$  时无法起到治疗效果。考虑到强度与功率成正比，应使用  $130\mu\text{A}$ - $150\mu\text{A}$  的小电流以满足低功率的需求。



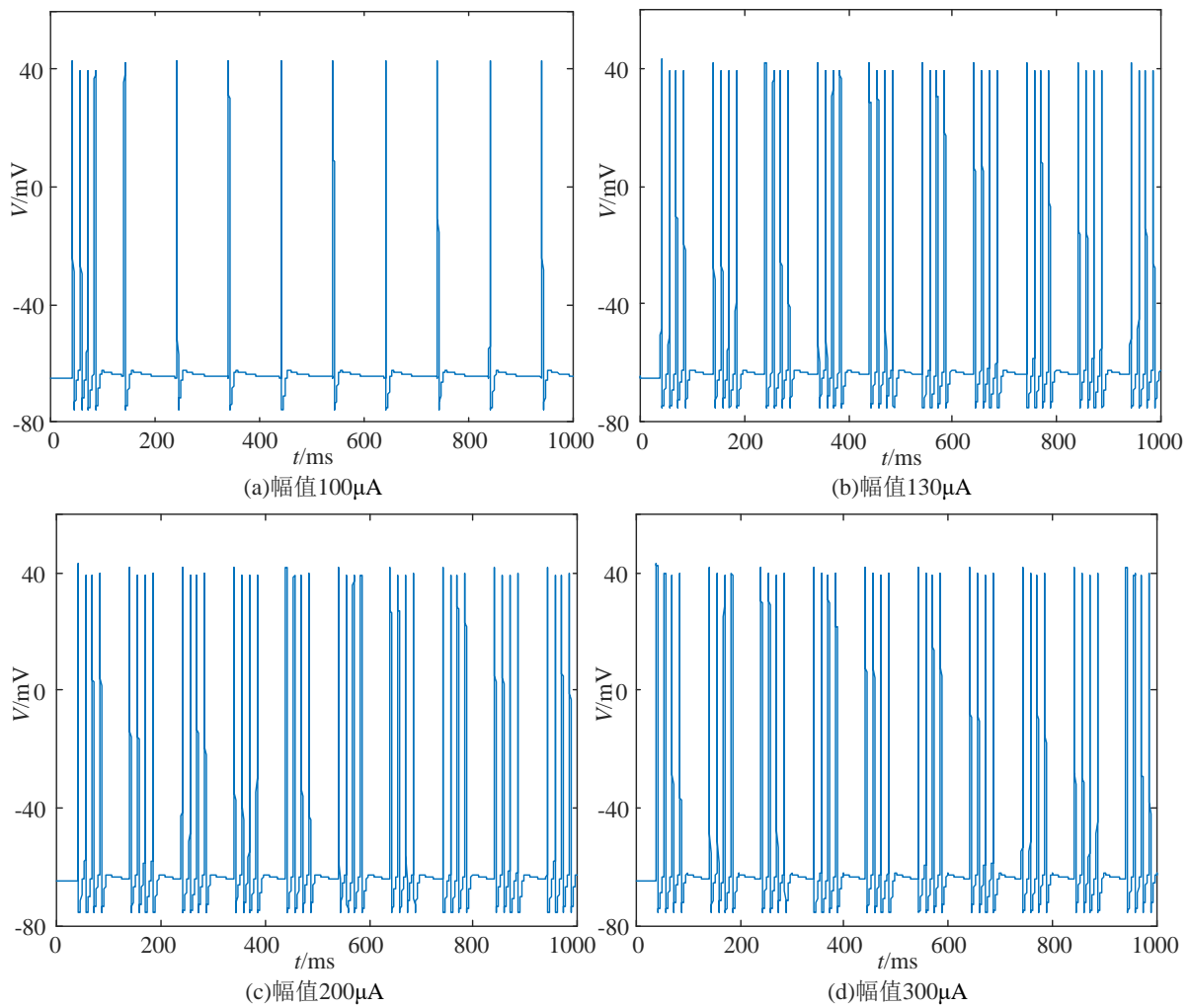


图 6.3 不同刺激电流幅值下的皮层膜电位对比图

表 6.4 不同刺激电流幅值下的皮层电位发放特征指标数据

刺激幅值/ $\mu$ A	振幅/mV	静息间隔/ms	激活时间/ms	峰峰间距/ms	簇发放周期/ms
100	114.99	-	-	-	100
130	114.89	56.3	43.7	14.6	100
200	115.07	56.3	43.7	14.6	100
300	115.09	56.2	43.8	14.6	100

进一步，考虑 DBS 参数的鲁棒性，我们利用 Simulink 模型，观察不同 DBS 参数在输入下丘脑的激励强度增强 10% 的情况下的治疗效果是否稳定。选取部分典型场景列于图 6.4，结果表明当刺激幅值较小的场景在输入参数变化时仍可保持较好治疗效果，具有一定鲁棒性；而刺激幅值较大的场景在输入参数变化的情况下无法保持治疗效果，鲁棒性较差。

综上可知，130 $\mu$ A-150 $\mu$ A 的小电流可以同时最优化 DBS 刺激的鲁棒性和低功率优化目标。

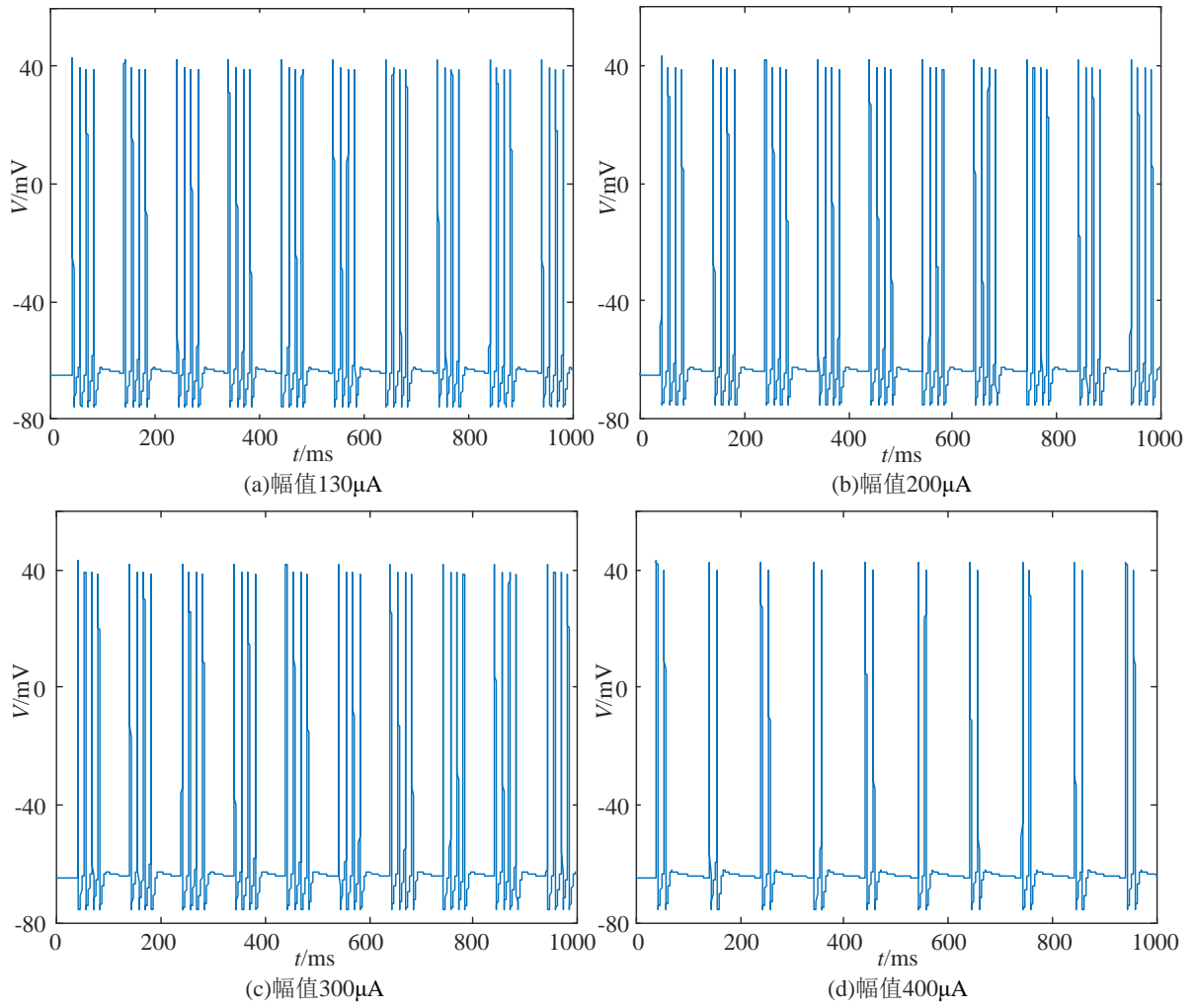


图 6.4 增强输入后，不同刺激电流幅值下的皮层膜电位对比图

## 6.5 小结

为深入研究 DBS 在基底神经节内部的作用机理，确定 DBS 的最佳刺激点与刺激参数，本章首先对 DBS 做了简要背景介绍；其次，以施加于基底神经节内 STN 神经核团的 DBS 为例，理论分析了 DBS 对基底神经节的影响，并在基于 Matlab/Simulink 的数值仿真模型上进行验证，证明了 DBS 能够激励 STN 核团以固定频率去极化，从而抑制 STN 神经核团异常兴奋，恢复 PD 状态下基底神经节的信息传递功能，且不影响正常基底神经节下的信息传递；然后，简要分析了 DBS 施加于 GPi/SNr 靶点时的作用机理，并基于模型仿真，与施加于 STN 靶点的 DBS 进行对比，结果表明，两种 DBS 在协助基底神经节响应相同参数的外界激励时，施加于 STN 靶点的 DBS 拥有更好的治疗效果，因此选择 STN 为最佳刺激靶点；最后，考虑 DBS 实际应用时的鲁棒性和低功率需求，优化确定了对 STN 靶点施加幅值介于 130 $\mu$ A-150 $\mu$ A 的小电流时，含 DBS 的 PD 基底神经节对外界激励参数的响应范围较广，即 DBS 的恢复效果最好；同时也可以较低的功率运行，从而延长 DBS 装置的工作时长。

## 7 问题 5：脑深部最优电刺激靶点的选取与分析

### 7.1 DBS 最优靶点的选取目标概述

在基底神经节经典模型中，包含有运动皮层(Motor Cortex)，纹状体(Str，其中认为 Str 可分为 iMSN 与 dMSN 两独立的神经元结构)，黑质(SN，其中认为 SN 可分为黑质致密部(SNc)和黑质网状部(SNr)两个独立的神经元结构)，丘脑(Thalamus)，以及苍白球(GP，其中认为 GP 可分为苍白球内段(GPi)和苍白球外段(GPe))，共计 8 个神经元结构(其中，GPi 与 SNr 在模型中被认为由同一个神经元控制)。丘脑作为刺激信号的输入端口，运动皮层作为控住运动生成的结构，二者无法再次叠加 DBS 信号，因此在第 6 问的基础上，除 STN 于 GPi/SNr 外，仍有 GPe 与 Str 两结构可作为 DBS 靶点选择(在此认为对 Str 施加高频信号相当于对 iMSN 与 dMSN 同时施加信号)。本节将对 STN，GPi/SNr，GPe 与 Str 四部分分别施加相同的 DBS 信号，并与健康状态的基底神经节输出信号作对比，选定出最适合作为 DBS 信号靶点的神经元结构。

### 7.2 参数设置

为统一本章节参数格式，在此对参数进行简化定义。

对于丘脑与 DBS 输入信号，共有幅值、周期、占空比三个参数。如第 6 章所选取的丘脑输入信号为幅值  $9\mu\text{A}$ ，频率 10Hz，占空比 50% 的方波，现定义该输入信号为“A9f10P50”，即幅值(Amplitude)、频率(frequency)与占空比(Percentage of period)。

### 7.3 改变 DBS 输入下的最优靶点分析

对丘脑施加 A9f10P50 的激励，在健康基底神经节下，运动皮层 Cortex 输出电位结果如图 7.1 所示。该图可作为评价 DBS 效果的标准图。

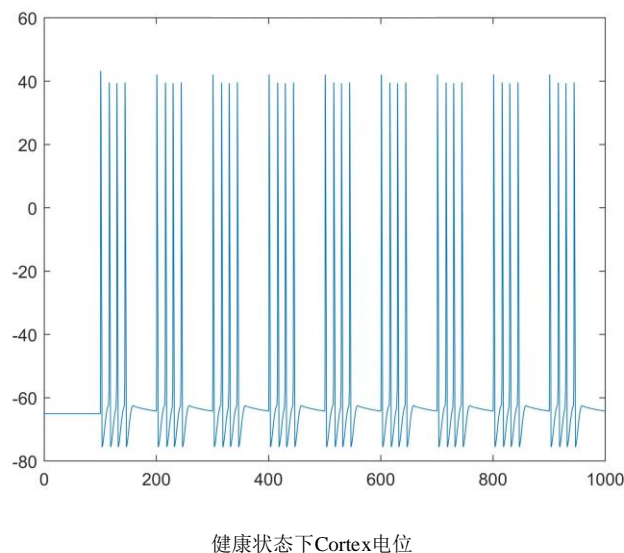
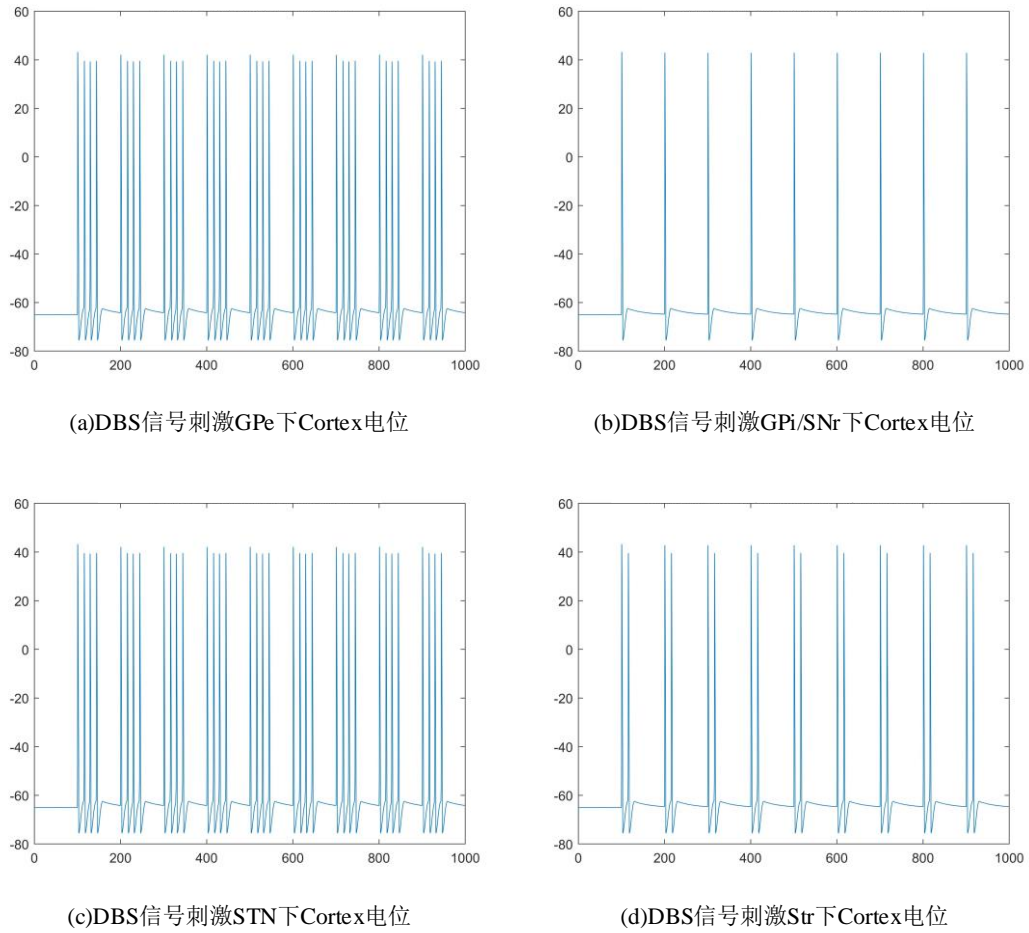


图 7.1 健康状态下皮层膜电位

#### 7.3.1 DBS Input1: A200f100P12

将两个输入信号载入 DBS 治疗模型中，运行仿真模型，采用 DBS 信号刺激不同神经元的电位输出结果如图 7.2 所示。



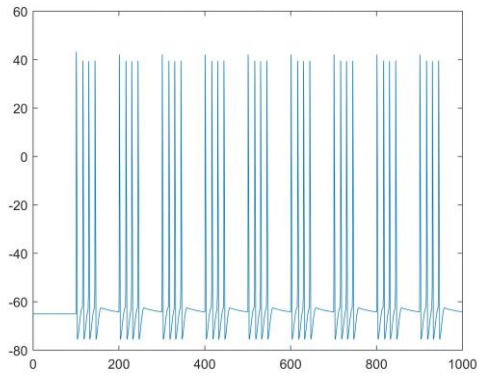
**图 7.2 DBS Input1: A200f100P12 下不同刺激靶点下的皮层膜电位对比图**

从图 7.2 中可以看出，当 DBS 加在 GPe 与 STN 上时，Cortex 的输出电位与健康状况下波形上保持一致(一个周期内均拥有四个正的动作电位)，而 DBS 信号加在 Str 与 GPi/SNr 上时表现较差，其动作电位持续时间分别为健康状况下的约 50% 与 25%。以此信号为基准，分别改变 DBS 输入信号的幅值、频率与占空比，在此比较 DBS 信号刺激 STN，GPi/SNr，GPe 与 Str 时的治疗效果。

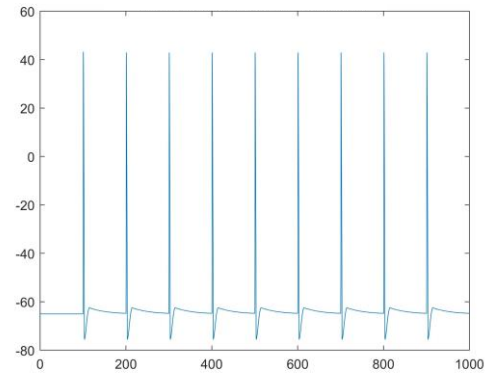
### 7.3.2 DBS Input2: A200f100P10

与 DBS Input1 相比，适度降低了 DBS 信号的占空比。再次将输入信号给到模型，得到如图 7.3 所示的输出结果。

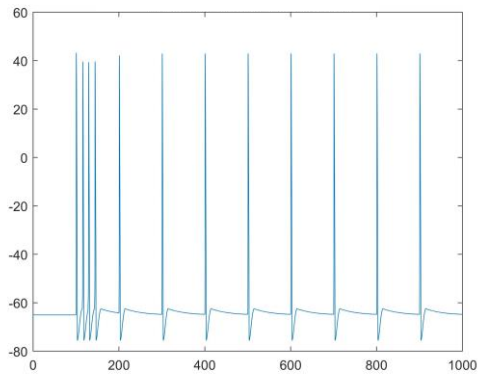
在适度降低了 DBS 信号的占空比后，除对 GPe 的刺激治疗效果较好外，其余 3 个靶点的治疗效果均欠佳，而在对 STN 刺激后，除第一周期维持较好状态外，后续周期的有效动作电位持续时间下降至健康状况下的 25%。



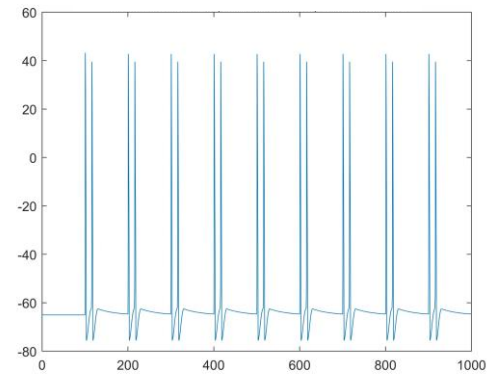
(a)DBS信号刺激GPe下Cortex电位



(b)DBS信号刺激GPi/SNr下Cortex电位



(c)DBS信号刺激STN下Cortex电位

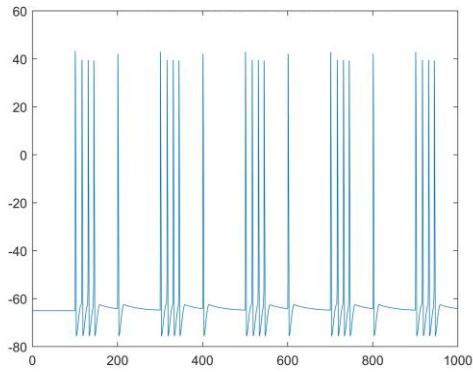


(d)DBS信号刺激Str下Cortex电位

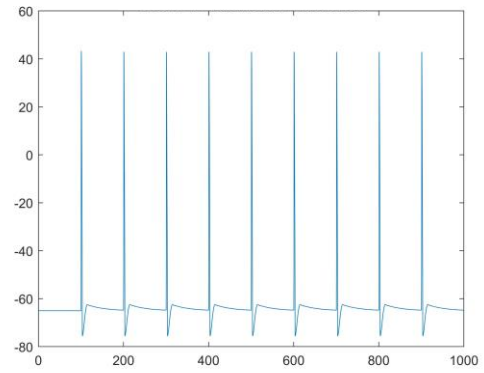
图 7.3 DBS Input2: A200f100P10 下不同刺激靶点下的皮层膜电位对比图

### 7.3.3 DBS Input3: A200f125P12

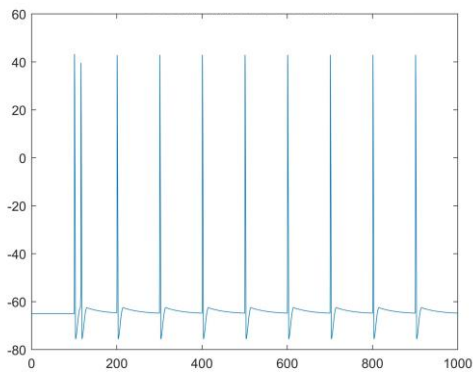
与 DBS Input1 相比，适度提高了 DBS 信号输入的频率至 125Hz。再次将输入信号给到模型，得到如图 7.4 所示的输出结果。



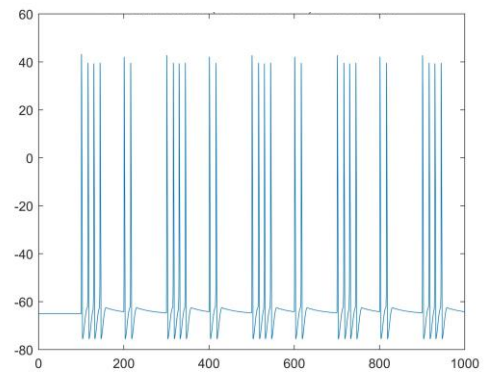
(a)DBS信号刺激GPe下Cortex电位



(b)DBS信号刺激GPi/SNr下Cortex电位



(c)DBS信号刺激STN下Cortex电位



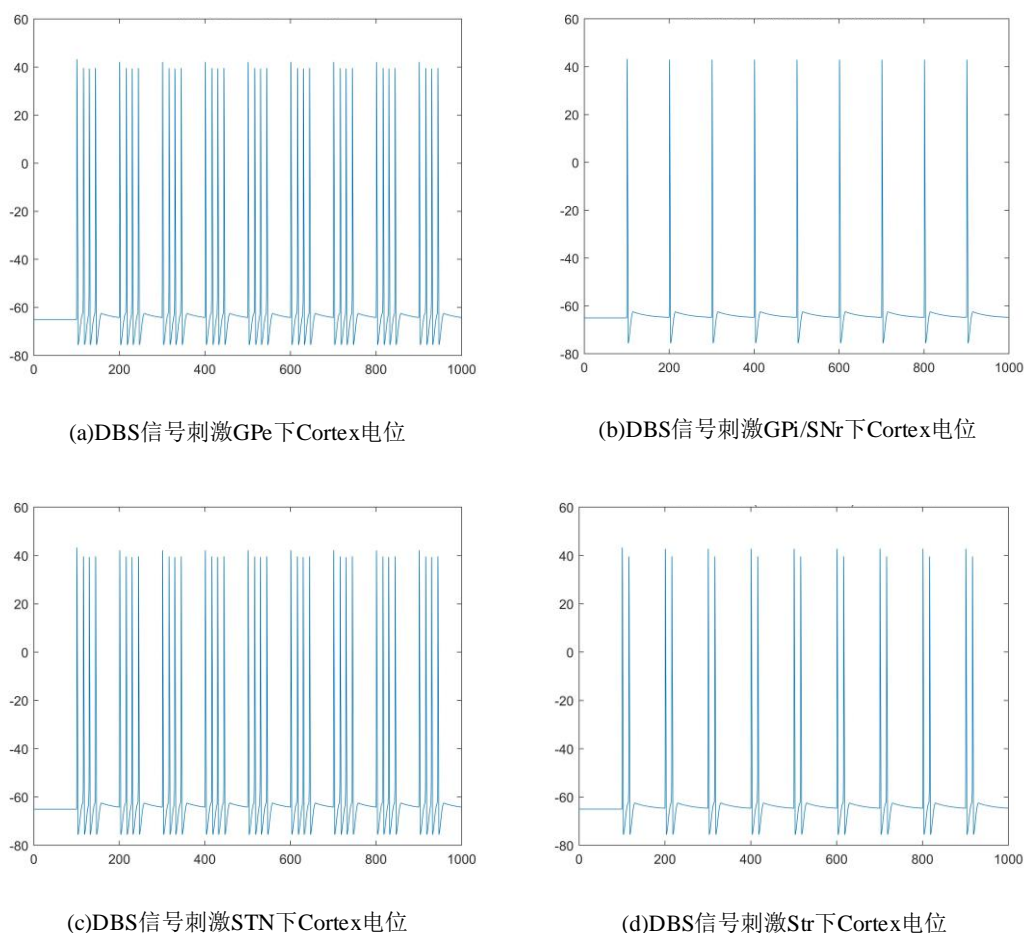
(d)DBS信号刺激Str下Cortex电位

**图 7.4 DBS Input3: A200f125P12 下不同刺激靶点下的皮层膜电位对比图**

从图中可以看出，当提高 DBS 输入的频率后，所有的四个靶点所产生的治疗效果都有了不同程度的下降，均无法达到健康状态，其中当 DBS 施加在 GPe 与 Str 上时，皮层的动作电位均呈现周期性变化，且存在和健康状态相同的动作电位周期，占比约 50%，情况较其余两种刺激方式有优势。

#### 7.3.4 DBS Input4: A300f100P12

与 DBS Input1 相比，适度提高了 DBS 信号输入的幅值至 300 $\mu$ A。再次将输入信号给到模型，得到如图 7.5 所示的输出结果。



**图 7.5 DBS Input4: A300f100P12 下不同刺激靶点下的皮层膜电位对比图**

通过提高 DBS 输入刺激的幅值，并未发现与原有 A200 情况有明显变化，对比四个输出结果，DBS 的靶点选择 GPe 与 STN 效果最为理想。

#### 7.4 改变丘脑输入激励下的最优刺激靶点分析

本节改变来自丘脑的输入信号，从而验证 DBS 对四个神经元施加高频刺激情况下的治疗效果。为简化处理，结果将以表格的形式展示，其中表格内容的数字表征对应一个周期内运动皮层发生有效动作电位的次数，如在 7.2.4 中当 DBS 对 GPe 施加高频信号后，一个周期内运动皮层的有效动作电位为四个，则对应表格中记为 4，并采用最小循环节表示。若在一个周期内存在未完全动作的电位（即存在某一个波峰电位未完全达到动作电位阈值，但在一个周期内仍完成 4 个完整的动作电位），则添加“（略差）”作为标记。

其中与健康状态一致的数据用绿色底板表示，即治疗效果良好。

##### 7.4.1 Thalamus Input2: A12f10P50

健康状态下一周期内有效动作电位次数：4

从表格 7.1 中可以看出，当丘脑输入信号的幅值提高后，除 DBS 对 STN 刺激表现欠佳外，对 GPe 与 Str 两个靶点的刺激均取得了较好的治疗效果，而对 GPi/SNr 除了提高频率至 125Hz 外，也达到了预期的治疗效果。



**表 7.1 Thalamus Input2: A12f10P50 下多种 DBS 刺激多靶点下的皮层膜电位对比图**

刺激补位/ DBS 参数	STN	GPe	GPi/SNr	(Str) dMSN&iMSN
A200f100P10	4 (略差)	4	4	4
A200f100P12	4 (略差)	4	4	4
A200f125P12	3/4/3/4	4	3	4
A300f100P12	4 (略差)	4	4	4

#### 7.4.2 Thalamus Input3: A9f8P50

健康状态下一周期内有效动作电位次数: 5/4/4/5/5/4

**表 7.2 Thalamus Input3: A9f8P50 下多种 DBS 刺激多靶点下的皮层膜电位对比图**

刺激补位/ DBS 参数	STN	GPe	GPi/SNr	(Str) dMSN&iMSN
A200f100P10	4	4/1	1	2
A200f100P12	4	4/1	1	2
A200f125P12	2/1/4/1/3/1	4/4/1/3/1/1	1	5/2/2/4/2/2
A300f100P12	5/5/1/5/1/5	4/1	1	2

从表格 7.2 中可以看出, 当丘脑输入信号的频率降低后, 所有 DBS 对 S 四个靶点的刺激均没能取得了较好的治疗效果。

#### 7.4.3 Thalamus Input4: A9f10P30

健康状态下一周期内有效动作电位次数: 3

**表 7.3 Thalamus Input4: A9f10P30 下多种 DBS 刺激多靶点下的皮层膜电位对比图**

刺激补位/ DBS 参数	STN	GPe	GPi/SNr	(Str) dMSN&iMSN
A200f100P10	3/1/1/1/1/1	3	1	2
A200f100P12	3/1/1/1/1/1	3	1	2
A200f125P12	2/1/1/1/1/1	3/1	1	3/2
A300f100P12	3/1/1/1/1/1	3	1	2

从表格 7.3 中可以看出, 当丘脑输入信号的占空比降低后, 除 GPe 外, 其余的三个靶点的治疗效果均有所降低, 而对 GPe 的刺激仅在提高了 DBS 频率后效果稍降。

综上所述, 相较于对其余三个靶点的 DBS 刺激, 当 DBS 高频刺激信号刺激 GPe 时, 所产生的治疗效果在不同 DBS 输入效果下更佳, 且适应不同频率的丘脑信号输入的能力显著强与其余三个靶点, 拟可被选为最优电刺激靶点, 最佳刺激参数为幅值 200 $\mu$ A、频率 100Hz、占空比 10% 的高频方波电流刺激。

### 7.5 小结

为进一步研究 DBS 的最佳刺激点与刺激参数, 本节首先分析了基底神经节中各个可能作为 DBS 刺激靶点的神经核团, 确立了 GPe 与 Striatum 两个神经核团为新靶点; 其次, 一方面, 在固定基底神经节激励电流的条件下, 对各靶点输入不同参数的 DBS 激励电流,



分析 DBS 位于不同靶点时的效果；另一方面，在固定 DBS 参数的条件下，改变基底神经节激励电流的参数，分析 DBS 位于不同靶点时，对不同激励参数的鲁棒性；结果表明，在 GPe 上施加 DBS 时，能够恢复基底神经节正常传输激励信号的功能，并对不同激励参数具有最广泛的适应范围，优于 Striatum、STN 与 GPe/SNr 靶点。

## 参考文献:

- [1] 刘学廷.突触相关知识的认识误区[J].中学生物教学,(1):102-103,2017.
- [2] 陈凯,逯迈,闻佳. 多种化学突触性能比较的数值模拟[J]: 中国医学物理学杂志, 34(9),933-940,2017.
- [3] 阮云迪. 神经生物学[M]. 合肥: 中国科学技术大学出版社, 2008:110-111.
- [4] WANG X J, BUZSÁKI G. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal inter neuronal network model [J] . J Neurosci, 16(20): 6402-6413, 1996.
- [5] Buhl EH, Cobb SR, Halasy K, Somogyi P. Properties of unitary IPSPs evoked by anatomically identified basket cells in the rat hippocampus[J]. Eur J Neurosci 7:1989 –2004, 1995.
- [6] Koch E , Destexhe A , Mainen Z F , et al. CHAPTER 1 KINETIC MODELS OF SYNAPTIC TRANSMISSION. 2012.
- [7] Tjitske Heida and Julien Modolo, Models of deep brain stimulation, [http://www.scholarpedia.org/article/Models\\_of\\_deep\\_brain\\_stimulation](http://www.scholarpedia.org/article/Models_of_deep_brain_stimulation), 2021.10.18.
- [8] Rubin, J E and Terman, D. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus eliminates pathological thalamic rhythmicity in a computer model[J]. Journal of Computational Neuroscience 16: 211–235, 2004.
- [9] Pirini, M, Rocchi, L, Sensi, M and Chiari, L. A computational modeling approach to investigate different targets in deep brain stimulation for Parkinson’s disease[J]. Journal of Computational Neuroscience 26: 91-107, 2009.
- [10] Wong JK, Cauraugh JH, Ho KWD, et al. STN vs GPi deep brain stimulation for tremor suppression in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Park Relat Disord, 58:56–62, 2019.