



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 常州大学

参赛队号 21102920019

1.张勇

队员姓名 2.刘通

3.程鑫鑫

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，本文针对 Hodgkin-Huxley(H-H)神经元模拟缓解帕金森病症状的脑深部刺激(DBS)治疗方法。基于 H-H 神经元模型建立基底神经节回路理论模型、健康状态模型、帕金森病态模型以及直接回路模型、间接回路模型，分析各个模型的电位发放情况并计算特征指标，确定模型的最佳刺激靶点并优化刺激参数。通过一系列数学建模与理论分析，研究 DBS 对帕金森病态治疗的意义。

针对问题 1，本文基于 H-H 神经元模型，考虑 H-H 神经元模型在直流刺激与交流刺激情况下，分别建立强迫 H-H 模型与非强迫 H-H 模型。通过改变外界刺激的参数，主要是刺激振幅 A 与刺激频率 F ，来判断对单个 H-H 神经元的电位发放特征指标的影响。采用**四阶龙格-库塔(RK4)**算法将上述模型进行**离散化处理**，设置初始条件与约束条件，得到离散化模型。运用 MATLAB 软件编程，数值模拟单个神经元丰富的放电行为，最后给出了几组单个神经元放电行为的时域图并计算特征指标，如表 1 和表 2 所示。在交流刺激下，单个神经元放电状态有峰发放行为与簇发放行为；在直流刺激下，单个神经元放电状态只有峰发放行为。

针对问题 2，本文利用问题 1 的 H-H 神经元模型，建立**基底神经节神经回路模型**。将一个神经核团内部神经元数量简化为 8 条，8 条神经元之间通过电突触单向连接，构成一个环形神经核团。同时该基底神经节神经回路模型需要 8 个神经核团，核团与核团之间通过兴奋和抑制两种化学突触连接，从而建立一个庞大的基底神经节神经回路，采用问题 1 同样的 RK4 算法进行求解。最终，得到一组神经回路模型中的 Cor、GPe、GPi、STN 神经核团的放电时域图如图 5.6 所示。对于这 4 个神经核团而言，正常状态下都能够对来自外界的交流刺激进行正确的尖峰响应，且其幅值稳定在 50mV 左右。对于 STN 神经元来说，在外界交流刺激情况下其放电频率较小、放电状态较稀疏，具有一定规律性。而 GPe 和 GPi 的放电频率相对较高，Cor 的放电频率相对较低。

对于问题 3，本文建立正常状态和帕金森病态(PD)的基底神经节回路模型，其连接方式与问题二中的神经元内部与神经核团内部之间耦合方式相同。首先，建立正常状态的神经网络，然后在其基础上去掉 SNc 核团构建 PD 神经网络。对这两个模型进行算法求解并计算电位发放的特征指标。通过仿真得到的时域图如图 5.9 所示，观察出在健康状态下的放电行为是平稳的；在 PD 状态下的放电行为是紊乱的。

对于问题 4，本文在问题 3 中的 PD 基底神经节模型上，对刺激靶点 STN 和 GPi 添加高频电刺激，来模拟脑深部电刺激治疗帕金森病的状态。对于子问题 1，采用**最小二乘法**建立一个判断标准，它通过最小化误差的平方和寻找数据的最佳函数匹配。针对 STN 靶点和 GPi 靶点，刻画出 STN、GPe、THa、GPi 四个神经元核团中第一个神经元的电位发放情况如图 5.11 所示，计算通过交流刺激与方波刺激这两种靶点时该神经元的特征指标如表 4 与表 5 所示。通过刺激神经节靶点 STN 的品质因数远小于刺激靶点 GPi 的品质因数比较，最终得出结论：**最佳刺激靶点为 STN 靶点，最优刺激模式为交流刺激模式**。对于子

问题 2，运用**分层思想求解多目标**的方法，来达到优化电刺激强度、电刺激频率以及电刺激模式参数的目的。

对于**问题 5**，本文考虑在直接通路或间接通路中，DBS 是否存在其他最优电刺激靶点。根据要求建立直接通路的神经网络模型，采用同问题 4 一样的**最小二乘法**得到模型的最佳函数匹配。针对建立的直接神经通路模型，选取直接通路的 4 个神经核团中的一个神经元进行研究，对符合最优刺激靶点范围的 4 个靶点施加外界刺激后的电位发放情况指标如表 7 所示，并绘制柱状图如图 5.14 所示。由图表可以看出靶点 dMSN 在外界交流刺激情况下放电频率较大，品质因数 Q 较小，且与正常情况下的品质因数较为贴近。因此，最终得出结论，脑深部电刺激治疗存在其他最优电刺激靶点。

关键词：帕金森病 神经元 Hodgkin-Huxley 模型 四阶龙格-库塔 最小二乘法 多目标优化

目录

1 问题重述.....	4
1.1 问题背景.....	4
1.2 待解决的问题.....	4
2 问题的分析.....	4
3 模型假设.....	5
4 符号及变量说明.....	6
5 模型的建立与求解.....	7
5.1 问题 1 模型的建立与求解.....	7
5.1.1 问题 1 的模型分析.....	7
5.1.2 问题 1 的模型建立.....	7
5.1.3 问题 1 的模型求解.....	8
5.1.4 问题 1 的结果分析.....	11
5.2 问题 2 模型的建立与求解.....	13
5.2.1 问题 2 的模型分析.....	13
5.2.2 问题 2 的模型建立.....	14
5.2.3 问题 2 的模型求解.....	16
5.2.4 问题 2 的结果分析.....	16
5.3 问题 3 模型的建立与求解.....	17
5.3.1 问题 3 的模型分析.....	17
5.3.2 问题 3 的模型建立.....	17
5.3.3 问题 3 的模型求解.....	19
5.3.4 问题 3 的结果分析.....	19
5.4 问题 4 模型的建立与求解.....	20
5.4.1 问题 4 的模型分析.....	20
5.4.2 问题 4 的模型建立.....	20
5.4.3 问题 4 的模型求解.....	22
5.4.4 问题 4 的结果分析.....	23
5.5 问题 5 模型的建立与求解.....	25
5.5.1 问题 5 的模型分析.....	25
5.5.2 问题 5 的模型建立.....	25
5.5.3 问题 5 的模型求解.....	26
5.5.4 问题 5 的结果分析.....	27
6 模型评价.....	27
6.1 模型的优点.....	27
6.2 模型的缺点.....	28
7 参考文献.....	28
附录.....	29

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^[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]}。

Hodgkin-Huxley 神经元模型是霍奇金-赫胥黎为解决有关动作电位的产生和传播机理，在总结了大量实验事实后建立的数学模型^[4]。这一模型认为神经细胞膜除了具有膜电容和膜电导之外，还具有其电导依赖于膜电位和时间的钠离子通道和钾离子通道，由此建立起有关神经细胞膜电位变化的一个非线性微分方程组。解此方程可以产生波形和真实动作电位极为相似的脉冲，并以合理的速度进行传播^[5]。该模型及其相关理论奠定了电生理学的基础。

神经网络是神经形态电路中一个重要的分支，它可以分为两类，一类是生物神经网络，一类是人工神经网络^[6]。人工神经网络是一种模仿动物神经网络行为特征、进行分布式并行信息处理的算法数学模型。神经网络模型一般由输入神经元、输出神经元以及连接权重组成，也可以说由前突触神经元、后突触神经元以及突触组成。突触连接两个相近的神经元，突触权重的大小表示两个神经元之间的连接强度^[7]。本文基于 Hodgkin-Huxley 神经元模型，建立一系列基底神经节神经回路模型，数值模拟外界刺激下神经元的电位发放情况。

1.2 待解决的问题

问题 1：利用给出的神经元 H-H 模型，考虑外界直流刺激和交流刺激情况下，数值模拟单个神经元的电位发放情况，并给出神经元电位发放的特征指标。

问题 2：根据问题 1 的神经元 H-H 模型，结合附件所给出的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，计算出基底神经节内部神经元的电位发放，且每个神经核团至少得简化成 5-10 个神经元。

问题 3：根据问题 2 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这两种基底神经节回路电位发放的特征指标。

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

问题 5：在直接通路的神经通路中，或者间接通路的神经通路中，探讨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 问题的分析

本文对帕金森病的脑深部电刺激 (DBS) 治疗进行建模研究，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^{[2][3]}。本文根据不同的条件约束不同的目标，具体分析如下：

针对问题一：问题一在给出的神经元 H-H 模型的基础上，考虑在外界的直流刺激和交流刺激两种情况下，建立两个新的神经元模型，一个是直流刺激情况下的强迫神经元模型，一个是交流刺激情况下的非强迫神经元模型。对于所建立的神经元模型，采用四阶龙格-库塔 (RK4) 算法将其进行离散化处理，得到离散化模型，设置约束条件。运用 MATLAB 软件编程，数值模拟单个神经元丰富的放电行为，观察几组单个神经元电位发放情况的时域波形，并计算其特征指标，从而解决问题一。

针对问题二：问题二利用问题 1 的 H-H 神经元模型，建立基底神经节神经回路模型，每个神经核团内部神经元数量为 8 条，8 条神经元进行单向连接，构成一个环形小网络，核团与核团之间根据基底神经节内部神经核团连接图进行兴奋和抑制突触耦合建立一个庞大的神经网络。同样采用 RK4 算法，运用 MATLAB 软件编程，数值模拟神经网络丰富的放电行为，给出几组单个神经元电位发放情况的时域波形图，并计算其特征指标，从而解决问题二。

针对问题三：问题三在问题二建立的基底神经节回路模型基础上，建立正常状态和帕金森病态 (PD) 的基底神经节回路模型，其连接方式与问题二中的神经元内部与神经核团内部之间耦合方式相同。首先，建立正常状态的神经网络，然后在其基础上去掉 SNc 核团构建 PD 神经网络。对这两个模型进行算法求解并计算电位发放的特征指标。通过仿真得到放电情况的时域图，观察在健康状态与 PD 状态下的放电行为是平稳的还是紊乱的。

针对问题四：问题四在问题三的 PD 基底神经节模型基础上，对刺激靶点 STN 和 GPi 添加高频电刺激，来模拟脑深部电刺激治疗帕金森病的状态。对于子问题 1，采用最小二乘法建立一个判断标准，它通过最小化误差的平方和寻找数据的最佳函数匹配，求解最佳刺激靶点与最优刺激模式。对于子问题 2，运用分层思想求解多目标的方法，来达到优化电刺激强度、电刺激频率以及电刺激模式参数的目的。

针对问题五：问题五考虑在直接通路或间接通路中，DBS 是否存在其他最优电刺激靶点。根据要求建立直接通路的神经网络模型，采用同问题四一样的最小二乘方法得到模型的最佳函数匹配。最终，分析探讨脑深部电刺激治疗是否存在其他最优电刺激靶点。

3 模型假设

假设 1：每一个神经核团内部都有 8 条神经元。

假设 2：每一个神经核团内部的 8 条神经元都是单向电突触耦合连接，构成一个环形连接。

假设 3：神经元模型的初始状态均为零。

假设 4：单个神经元之间的电突触与化学突触的耦合权重保持不变。

假设 5：Cortex 为第 1 个核团，dMSN 为第 2 个核团，iMSN 为第 3 个核团，SNc 为第 4 个核团，GPe 为第 5 个核团，GPi/SNc 为第 6 个团，Thalamus 为第 7 个核团，STN 为第 8 个核团。

4 符号及变量说明

符号	定义
C	表示神经元的膜电容；
$V_i(t)$	表示神经元的膜电位；其中 $i = 1\ 2\ 3\ldots$ ；
$m_i(t), h_i(t), n_i(t)$	表示细胞膜内外离子通道的电导特性； $i = 1\ 2\ 3\ldots$ ；
g_{Na}	表示钠离子关于细胞膜的电导系数的最大值；
g_K	表示钾离子关于细胞膜的电导系数的最大值；
g_L	表示泄漏电流关于细胞膜的电导系数的最大值；
V_{Na}	表示钠离子的反向电压；
V_K	表示钾离子的反向电压；
V_L	表示泄漏电流的反向电压；
$a_{mi}\ b_{mi}\ a_{hi}\ b_{hi}\ a_{ni}\ b_{ni}$	表示模型中离子通道的开关函数，其中 $i = 1\ 2\ 3\ldots$ ；
$I_{external}$	表示外界对神经元的刺激影响；
$I_{synapse}$	表示神经元之间的化学突触电流；
I	表示外界直流刺激的大小；
A	表示外界交流刺激的振幅大小；
F	表示外界交流刺激的频率大小；
g_{AMPA}	表示最大电导；
r	表示受体开放状态的比例；
V_{pre}	表示突触前电压；
V_{post}	表示突触后电压；
E_{AMPA}	表示逆转电位；
$I_{synapseij}^{AMPA}$	表示第 i 个核团和第 j 个核团兴奋突触耦合单向连接， $i, j = 1.2.3\ldots 8$ ；
$I_{synapseij}^{GABA}$	表示第 i 个核团和第 j 个核团抑制突触耦合单向连接， $i, j = 1.2.3\ldots 8$ ；

5 模型的建立与求解

5.1 问题 1 模型的建立与求解

5.1.1 问题 1 的模型分析

问题一在给出的神经元 Hodgkin-Huxley 模型的基础上，考虑在外界的直流刺激和交流刺激两种情况下，建立两个新的神经元模型，一个是直流刺激情况下的强迫神经元模型，一个是交流刺激情况下的非强迫神经元模型。对于所建立的神经元模型，采用四阶龙格—库塔 (RK4) 算法将其进行离散化处理，得到离散化模型。运用 MATLAB 软件编程，数值模拟单个神经元的位发放情况，并计算其特征指标。

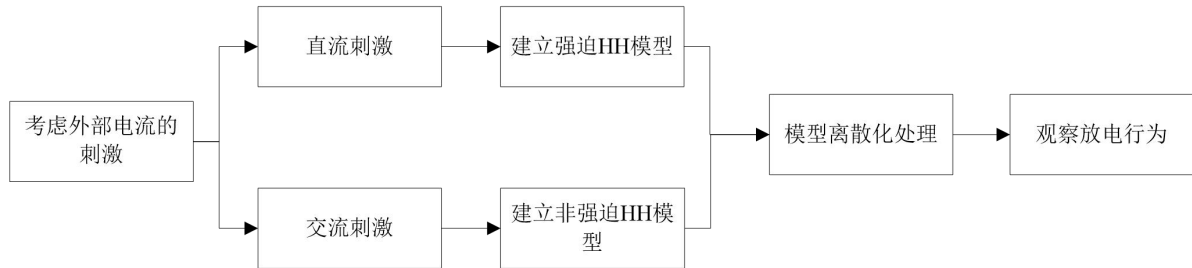


图 5.1 问题 1 的模型建立流程图

5.1.2 问题 1 的模型建立

A H-H 模型的建立

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给出的 H-H 神经元模型描述。

由于本题只考虑外界对神经元的刺激影响，因此在不考虑突触 I_{synapse} 的情况下，即 $I_{\text{synapse}} = 0$ 。基于神经元 H-H 模型外加直流刺激与交流刺激，就可以建立强迫 H-H 神经元模型与非强迫 H-H 神经元模型如下所示：

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

模型中离子通道的开关函数分别是：

$$\begin{aligned} a_m &= \frac{0.1(V+40)}{1 - e^{-0.1(V+40)}}, & a_h &= 0.07e^{-0.05(V+65)}, & a_n &= \frac{0.01(V+55)}{1 - e^{-0.1(V+55)}}, \\ b_m &= 4e^{-(V+65)/18}, & b_h &= \frac{1}{1 + e^{0.1(V+35)}}, & b_n &= 0.125e^{-(V+65)/80}. \end{aligned} \quad (2)$$

当 I_{external} 为常数时，即 $I_{\text{external}} = N$ ，模型(1)为强迫 H-H 模型；当 $I_{\text{external}} = A\sin(2\pi Ft)$ 时，模型(1)为非强迫 H-H 模型。

B 确定初始条件与约束条件

a 初始条件

采用四阶龙格-库塔 (RK4) 算法将式 (1) 的模型进行离散化处理，得到离散化模型。确定初始条件为 $V(0) = m(0) = h(0) = n(0) = 0$ 。

b 约束条件

考虑外界电流刺激的两个不同种类，当外加直流刺激时， $I_{\text{external}} = N$ (常数)；当外加交流刺激时， $I_{\text{external}} = A\sin(2\pi Ft)$ ，其中 A 代表振幅， F 代表频率。改变常数项和振幅频率，探讨单个 H-H 模型的放电行为与特征指标。由于刺激幅值与频率范围等具有一定的约束范围，综合考虑列出如下几个约束条件：

$$\begin{cases} I_{\text{external}} = N, \\ I_{\text{external}} = A\sin(2\pi Ft), \\ N > 0, \\ A > 0, \\ 0.001 < F < 0.02. \end{cases} \quad (3)$$

综上所述，最终外界刺激的 H-H 模型如下所示：

$$\begin{cases} C \frac{dV}{dt} = -g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_{\text{external}}, \\ \frac{dm}{dt} = -(a_m + b_m)m + a_m, \\ \frac{dh}{dt} = -(a_h + b_h)h + a_h, \\ \frac{dn}{dt} = -(a_n + b_n)n + a_n, \\ s.t. \begin{cases} I_{\text{external}} = N, \\ I_{\text{external}} = A\sin(2\pi Ft), \\ V(0) = m(0) = h(0) = n(0) = 0, \\ N > 0, A > 0, 0.001 < F < 0.02. \end{cases} \end{cases} \quad (4)$$

5.1.3 问题 1 的模型求解

a 求解原理

连续模型可以利用欧拉 (Euler) 算法进行离散化，Euler 方法有各种格式，低阶的 Euler 算法的精度不高，对于求解更高阶的常微分方程难以满足计算的精度要求。因此，本题采用的四阶龙格-库塔 (RK4) 方法是一种高精度的经典求解常微分方程的单步方法。

对于函数 $y = y(x)$ ，设 $y_n = y(x_n)$ ，将 $y(x_{n+1})$ 在点 x_n 处展开为泰勒 (Taylor) 级数：

$$y(x_{n+1}) = y(x_n) + hy'(\varepsilon), x_n < \varepsilon < x_{n+1} \quad (5)$$

利用 $y'(x_n) = f(x_n, y_n)$ 可得：

$$y(x_{n+1}) = y(x_n) + hf(\varepsilon, y(\varepsilon)) \quad (6)$$

其中， $f(\varepsilon, y(\varepsilon))$ 为区间 (x_n, x_{n+1}) 上的平均斜率，记为 k 。若取 x_n 点处的斜率 $k_1 = f(x_n, y_n)$ 作为 k ，就可以得到显式 Euler 格式，但这种算法只有一阶精度，显然具有一定的限制性。若取点 x_n 处的斜率 $k_1 = f(x_n, y_n)$ 与点 x_{n+1} 处的斜率 $k_2 = f(x_{n+1}, y_n + hk_1)$ ，将 k_1 、 k_2 的算数平均值作为平均斜率 $k = (k_1 + k_2)/2$ ，这样就可以得到改进的 Euler 方法，它有二阶精度，比显式 Euler 格式精度更高一些。

由此推而广之，如果设法在区间 (x_n, x_{n+1}) 内取 4 个点的斜率，然后将它们加权平均作为平均斜率，则可以构造一种具有更高精度的计算格式。这就是 RK4 方法的基本思想。

b 多步骤求解

基于上述 RK4 方法的基本思想，针对建立的非强迫 H-H 神经元模型运用该方法进行离散化处理，最终得到离散化模型。

STEP1: 计算 4 维列矢量 k_1 ，其中 $k_1 = \begin{bmatrix} k_{11} \\ k_{12} \\ k_{13} \\ k_{14} \end{bmatrix}$ 。

$$\begin{cases} k_{11} = \frac{-g_{Na}}{C} m_i^3 h_i (V_i - V_{Na}) - \frac{g_K}{C} n_i^4 (V_i - V_K) - \frac{g_L}{C} (V_i - V_L) + \frac{A}{C} \sin(2\pi Ft), \\ k_{12} = -(a_{m1} + b_{m1}) m_i + a_{m1}, \\ k_{13} = -(a_{h1} + b_{h1}) h_i + a_{h1}, \\ k_{14} = -(a_{n1} + b_{n1}) n_i + a_{n1}. \end{cases} \quad (7)$$

其中，

$$\begin{aligned} a_{m1} &= \frac{0.1(V_i + 40)}{1 - e^{-0.1(V_i + 40)}}, & a_{h1} &= 0.07e^{-0.05(V_i + 65)}, & a_{n1} &= \frac{0.01(V_i + 55)}{1 - e^{-0.1(V_i + 55)}}, \\ b_{m1} &= 4e^{-(V_i + 65)/18}, & b_{h1} &= \frac{1}{1 + e^{0.1(V_i + 35)}}, & b_{n1} &= 0.125e^{-(V_i + 65)/80}. \end{aligned} \quad (8)$$

STEP2: 计算 4 维列矢量 k_2 ，其中 $k_2 = \begin{bmatrix} k_{21} \\ k_{22} \\ k_{23} \\ k_{24} \end{bmatrix}$ 。

$$\begin{cases} k_{21} = \frac{-g_{N_a}}{C} \left(m_i + k_{11} * \frac{h}{2} \right)^3 \left(h_i + k_{11} * \frac{h}{2} \right) (V_i + k_{11} * \frac{h}{2} - V_{N_a}) - \frac{g_K}{C} n_i^4 (V_i + k_{11} * \frac{h}{2} - V_K) \\ - \frac{g_L}{C} (V_i + k_{11} * \frac{h}{2} - V_L) + \frac{A}{C} \sin \left(2\pi F \left(t + \frac{h}{2} \right) \right), \\ k_{22} = -(a_{m2} + b_{m2}) \left(m_i + k_{12} * \frac{h}{2} \right) + a_{m2}, \\ k_{23} = -(a_{h2} + b_{h2}) \left(h_i + k_{13} * \frac{h}{2} \right) + a_{h2}, \\ k_{24} = -(a_{n2} + b_{n2}) \left(n_i + k_{14} * \frac{h}{2} \right) + a_{n2}. \end{cases} \quad (9)$$

其中,

$$\begin{aligned} a_{m2} &= \frac{0.1(V_i + k_{12} * \frac{h}{2} + 40)}{1 - e^{-0.1(V_i + k_{11} * \frac{h}{2} + 40)}}, \quad a_{h2} = 0.07e^{-0.05(V_i + k_{13} * \frac{h}{2} + 65)}, \quad a_{n2} = \frac{0.01(V_i + k_{14} * \frac{h}{2} + 55)}{1 - e^{-0.1(V_i + k_{14} * \frac{h}{2} + 55)}}, \\ b_{m2} &= 4e^{-(V_i + k_{12} * \frac{h}{2} + 65)/18}, \quad b_{h2} = \frac{1}{1 + e^{0.1(V_i + k_{13} * \frac{h}{2} + 35)}}, \quad b_{n2} = 0.125e^{-(V_i + k_{14} * \frac{h}{2} + 65)/80}. \end{aligned} \quad (10)$$

STEP3: 计算 4 维列矢量 k_3 , 其中 $k_3 = \begin{bmatrix} k_{31} \\ k_{32} \\ k_{33} \\ k_{34} \end{bmatrix}$ 。

$$\begin{cases} k_{31} = \frac{-g_{N_a}}{C} \left(m_i + k_{21} * \frac{h}{2} \right)^3 \left(h_i + k_{21} * \frac{h}{2} \right) (V_i + k_{21} * \frac{h}{2} - V_{N_a}) - \frac{g_K}{C} n_i^4 (V_i + k_{21} * \frac{h}{2} - V_K) \\ - \frac{g_L}{C} (V_i + k_{21} * \frac{h}{2} - V_L) + \frac{A}{C} \sin \left(2\pi F \left(t + \frac{h}{2} \right) \right), \\ k_{32} = -(a_{m3} + b_{m3}) \left(m_i + k_{22} * \frac{h}{2} \right) + a_{m3}, \\ k_{33} = -(a_{h3} + b_{h3}) \left(h_i + k_{23} * \frac{h}{2} \right) + a_{h3}, \\ k_{34} = -(a_{n3} + b_{n3}) \left(n_i + k_{24} * \frac{h}{2} \right) + a_{n3}. \end{cases} \quad (11)$$

其中,

$$\begin{aligned} a_{m3} &= \frac{0.1(V_i + k_{22} * \frac{h}{2} + 40)}{1 - e^{-0.1(V_i + k_{22} * \frac{h}{2} + 40)}}, \quad a_{h3} = 0.07e^{-0.05(V_i + k_{23} * \frac{h}{2} + 65)}, \quad a_{n3} = \frac{0.01(V_i + k_{24} * \frac{h}{2} + 55)}{1 - e^{-0.1(V_i + k_{24} * \frac{h}{2} + 55)}}, \\ b_{m3} &= 4e^{-(V_i + k_{22} * \frac{h}{2} + 65)/18}, \quad b_{h3} = \frac{1}{1 + e^{0.1(V_i + k_{23} * \frac{h}{2} + 35)}}, \quad b_{n3} = 0.125e^{-(V_i + k_{24} * \frac{h}{2} + 65)/80}. \end{aligned} \quad (12)$$

STEP4: 计算 4 维列矢量 k_4 , 其中 $k_4 = \begin{bmatrix} k_{41} \\ k_{42} \\ k_{43} \\ k_{44} \end{bmatrix}$ 。

$$\begin{cases} k_{41} = \frac{-g_{N_a}}{C} \left(m_i + k_{31} * \frac{h}{2} \right)^3 \left(h_i + k_{31} * \frac{h}{2} \right) (V_i + k_{31} * \frac{h}{2} - V_{N_i}) - \frac{g_K}{C} n_i^4 (V_i + k_{31} * \frac{h}{2} - V_K) \\ \quad - \frac{g_L}{C} (V_i + k_{31} * \frac{h}{2} - V_L) + \frac{A}{C} \sin(2\pi Ft), \\ k_{42} = -(a_{m4} + b_{m4}) \left(m_i + k_{32} * \frac{h}{2} \right) + a_{m4}, \\ k_{43} = -(a_{h4} + b_{h4}) \left(h_i + k_{33} * \frac{h}{2} \right) + a_{h4}, \\ k_{44} = -(a_{n4} + b_{n4}) \left(n_i + k_{34} * \frac{h}{2} \right) + a_{n4}. \end{cases} \quad (13)$$

其中,

$$\begin{aligned} a_{m4} &= \frac{0.1(V_i + k_{32} * \frac{h}{2} + 40)}{1 - e^{-0.1(V_i + k_{31} * \frac{h}{2} + 40)}}, & a_{h4} &= 0.07e^{-0.05(V_i + k_{33} * \frac{h}{2} + 65)}, & a_{n4} &= \frac{0.01(V_i + k_{34} * \frac{h}{2} + 55)}{1 - e^{-0.1(V_i + k_{23} * \frac{h}{2} + 55)}}, \\ b_{m4} &= 4e^{-0.1(V_i + k_{32} * \frac{h}{2} + 65)/18}, & b_{h4} &= \frac{1}{1 + e^{0.1(V_i + k_{33} * \frac{h}{2} + 35)}}, & b_{n4} &= 0.125e^{-(V_i + k_{34} * \frac{h}{2} + 65)/80}. \end{aligned} \quad (14)$$

因此, 最终得到的非强迫 H-H 神经元模型的离散化方程可以描述为:

$$\begin{cases} V_{i+1} = V_i + \frac{h}{6}(k_{11} + 2k_{21} + 2k_{31} + k_{41}), \\ m_{i+1} = m_i + \frac{h}{6}(k_{12} + 2k_{22} + 2k_{32} + k_{42}), \\ h_{i+1} = h_i + \frac{h}{6}(k_{13} + 2k_{23} + 2k_{33} + k_{43}), \\ n_{i+1} = n_i + \frac{h}{6}(k_{14} + 2k_{24} + 2k_{34} + k_{44}). \end{cases} \quad (15)$$

同理, 可利用 RK4 方法得到离散化处理后的非强迫 H-H 神经元模型。

5.1.4 问题 1 的结果分析

对于所建立的强迫 H-H 神经元模型与非强迫 H-H 神经元模型, 采用 RK4 算法将其进行离散化处理, 得到离散化模型。分别将直流刺激的振幅 A 与交流刺激的振幅 A 、频率 F 作为可调节参数, 设置仿真步长 0.01, 时长为 1000, 初始条件为 $V(0) = m(0) = h(0) = n(0) = 0$, 观察在不同区间内的神经元的丰富的放电行为, 数值模拟几组单个神经元电位发放情况, 选取了四组参数 A 、 F , 进行 MATLAB 数值仿真与理论分析, 得到交流刺激下非强迫 H-H 神经元模型放电行为的时域图, 如图 5.2 所示。

可以看出, 当参数 $A = 20$, $F = 0.1$ 时, 非强迫 H-H 神经元模型的电位发放行为是峰发放行为; 当参数 $A = 10$, $F = 0.005$ 、 $A = 20$, $F = 0.01$ 、 $A = 20$, $F = 0.005$ 时, 非强

迫 H-H 神经元模型的电位发放行为都是簇发放行为。因此，建立的非强迫 H-H 神经元模型与强迫 H-H 神经元模型都具有丰富的放电行为。

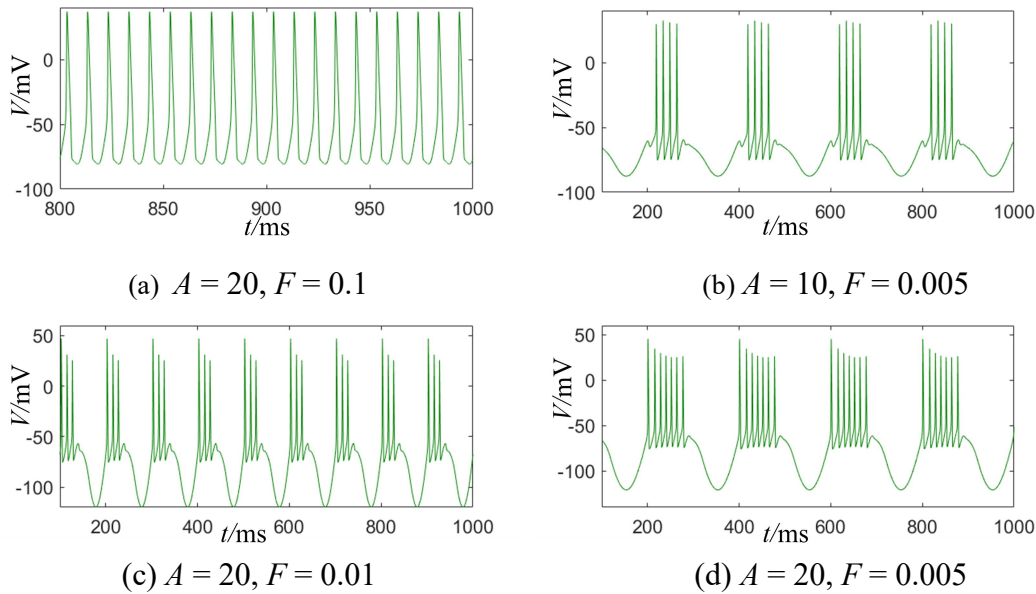


图 5.2 交流刺激下单神经元电位发放情况

针对直流刺激下神经元电位发放情况，选取了两组参数 A ，分别为 $A = 10$ 、 $A = 30$ ，进行 MATLAB 数值仿真与理论分析，得到直流刺激下非强迫 H-H 神经元模型放电行为的时域图。可以看出，在不同振幅 A 下，强迫 H-H 神经元模型的电位发放行为都是峰发放。有区别的是，峰发放行为的频率根据施加直流激励振幅的大小不同而有所不同。

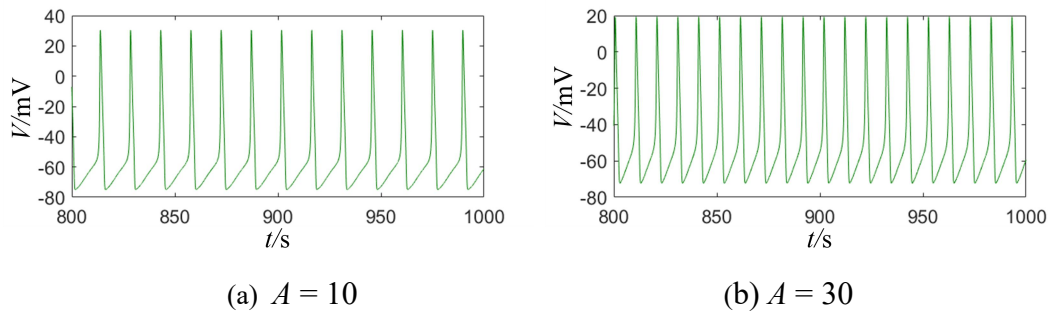


图 5.3 直流刺激下单神经元电位发放情况

根据图 5.2 与图 5.3 的时域图，分别计算在交流刺激与直流刺激下单个神经元电位发放特征指标，并列列表 1 与表 2 如下所示。

表 1 交流刺激下单神经元电位发放特征指标

交流刺激		神经元状态	特征指标					
A	F		振幅 /mV	频率 /Hz	静息间隔 /ms	激活时间 /ms	峰峰间距 /ms	簇发放周期 /ms
20	0.1	峰发放	117.59	0.1	\	\	\	\
10	0.005	簇发放	119.88	0.005	155.1	44.9	15.0	200.0
20	0.01	簇发放	166.80	0.005	75.5	24.5	12.9	100.0
20	0.005	簇发放	166.20	0.005	123.6	76.4	15.0	200.0

表 2 直流刺激下单神经元电位发放特征指标

直流刺激	神经元状态	特征指标					
		振幅 /mV	频率 /Hz	静息间隔 /ms	激活时间 /ms	峰峰间距 /ms	簇发放周期 /ms
10	峰发放	105.35	0.068	/	/	/	/
30	峰发放	91.56	0.098	/	/	/	/

由表 1 可以看出，在交流刺激下，当振幅 A 相同时，频率 F 越小，非强迫 H-H 神经元模型的簇发放行为的激活时间、峰峰间距、静息间隔越长，簇发放周期也越长。当频率 F 增大到一定值时，非强迫 H-H 神经元模型的电位发放行为会变为簇发放行为。当频率 F 相同时，振幅 A 越小，非强迫 H-H 神经元模型的簇发放行为的激活时间越短，静息间隔越长，簇发放周期相同，振幅越大。根据占空比 = 激活时间/簇发放周期，当 $A = 10, F = 0.005$ 时，簇发放的占空比为 22.45%；当 $A = 20, F = 0.01$ 时，簇发放的占空比为 75.5%；当 $A = 20, F = 0.005$ ，簇发放的占空比为 61.8%。

由表 2 可以看出，在直流刺激下，强迫 H-H 神经元模型的电位发放行为都是峰发放行为。当振幅 A 越大时，峰发放行为的振幅越小，平均频率越大。

5.2 问题 2 模型的建立与求解

5.2.1 问题 2 的模型分析

问题二要求根据问题一的神经元 H-H 模型，建立基底神经节神经回路的理论模型。根据基底神经节内部神经核连接图，首先需要将 5 到 10 个神经元连接而成一个神经核团，而每个神经元之间的连接方式可以通过单向连接、双向连接等其他电突触耦合连接方式进行连接。这里我们通过单向环形连接方式连接 8 个神经元构成 1 个神经核团，同时该基底神经节神经回路需要 8 个神经核团，然后将神经核团与神经核团之间通过化学突触连接，从而构成基底神经节神经回路的模型。最后根据建立的基底神经节神经回路理论模型利用 RK 算法进行 MATLAB 软件编程，观察神经回路模型的时域波形图，分析其电位发放情况。

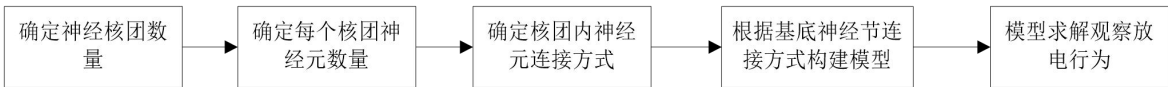


图 5.4 问题 2 的模型建立流程图

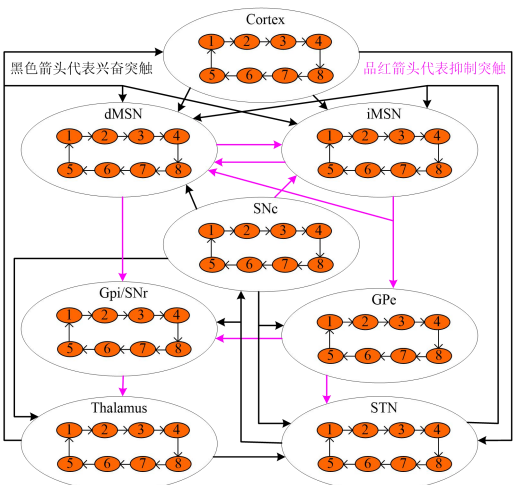


图 5.5 基底神经节网络图

问题二设定每个神经核团中的内部神经元连接方式为单向环形连接，根据基底神经节内部神经核团连接图(箭头方向代表兴奋，方块方向表示抑制，绿色路径是直接通路，红色路径是间接通路，蓝色路径是多巴胺)，绘制基底神经节网络图如图 5.5 所示。

5.2.2 问题 2 的模型建立

A 神经核团模型的建立

神经元之间的突触连接有化学突触和电突触两类，电突触比较简单，就是直接的耦合连接，化学突触主要有兴奋突触和抑制突触，考虑到基底神经节涉及到一个庞大的网络系统。首先，本文通过电突触耦合方式单向连接 8 个神经元来建立一个环形的神经核团模型，其次通过基底神经节内部神经核团连接图采用化学突触耦合方式将 8 个神经核团连接起来，最终构建一个庞大的网络基础，就是要求建立的基底神经节神经回路模型。

基于上述思想，将 8 个神经元电耦合连接成的 1 个神经核团的模型描述如下：

$$\left\{ \begin{array}{l} C \frac{dV_1}{dt} = -g_{N_a} m_1^3 h_1 (V_1 - V_{N_a}) - g_K n_1^4 (V_1 - V_K) - g_L (V_1 - V_L) + k(V_1 - V_2), \\ \frac{dm_1}{dt} = -(a_{m1} + b_{m1})m_1 + a_{m1}, \\ \frac{dh_1}{dt} = -(a_{h1} + b_{h1})h_1 + a_{h1}, \\ \frac{dn_1}{dt} = -(a_{n1} + b_{n1})n_1 + a_{n1}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_i}{dt} = -g_{N_a} m_i^3 h_i (V_i - V_{N_a}) - g_K n_i^4 (V_i - V_K) - g_L (V_i - V_L) + k(V_i - V_{i+1}), \\ \frac{dm_i}{dt} = -(a_{mi} + b_{mi})m_i + a_{mi}, \\ \frac{dh_i}{dt} = -(a_{hi} + b_{hi})h_i + a_{hi}, \\ \frac{dn_i}{dt} = -(a_{ni} + b_{ni})n_i + a_{ni}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_8}{dt} = -g_{N_a} m_8^3 h_8 (V_8 - V_{N_a}) - g_K n_8^4 (V_8 - V_K) - g_L (V_8 - V_L) + k(V_8 - V_1), \\ \frac{dm_8}{dt} = -(a_{m8} + b_{m8})m_8 + a_{m8}, \\ \frac{dh_8}{dt} = -(a_{h8} + b_{h8})h_8 + a_{h8}, \\ \frac{dn_8}{dt} = -(a_{n8} + b_{n8})n_8 + a_{n8}. \end{array} \right. \quad (16)$$

其中， $i = 1, 2, 3, \dots, 8$ ，代表了 1 个神经核团内部的 8 个 H-H 神经元。

B 确定初始条件与约束条件

a 初始条件

采用 RK4 算法将其进行离散化处理，确定初始条件为 $V_i(0) = m_i(0) = h_i(0) = n_i(0) = 0$ ，其中 $i = 1, 2, 3, \dots, 8$ 。

b 约束条件

同理于问题一，考虑外界电流刺激的种类，当外加直流刺激时， $I_{\text{external}} = N$ (常数)；当外加交流刺激时， $I_{\text{external}} = A \sin(2\pi Ft)$ ，其中 A 代表振幅， F 代表频率。改变常数项和振幅频率，探讨单个 H-H 模型的放电行为与特征指标。由于刺激幅值与频率范围等具有一定的约束范围，综合考虑列出如下几个约束条件：

$$\begin{cases} I_{\text{external}} = N, \\ I_{\text{external}} = A \sin(2\pi Ft), \\ N > 0, \\ A > 0, \\ 0.001 < F < 0.5, \\ I_{\text{synapse}}^{\text{AMPA}} = g_{\text{AMPA}} r (V_{\text{post}} - E_{\text{AMPA}}), \\ I_{\text{synapse}}^{\text{GABA}} = g_{\text{GABA}} r (V_{\text{post}} - E_{\text{GABA}}), \\ \frac{dr}{dt} = \alpha \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{\text{pre}} - V_p}{k_p}\right)} (1-r) - \beta r. \end{cases} \quad (17)$$

其次，构建基底神经节神经元回路模型还需要化学突触，化学突触分为兴奋突触和抑制突触，兴奋型突触模型的代表是 AMPA，抑制型突触模型的代表是 GABA ($I_{\text{synapse}}^{\text{AMPA}}$ 是兴奋突触电流， $I_{\text{synapse}}^{\text{GABA}}$ 是抑制突触电流)。

综上所述，通过这两种化学突触耦合 8 个神经核团，构建基底神经节神经元回路模型，最终的数学模型描述如下：

$$\begin{cases} C \frac{dV_i}{dt} = -g_{N_a} m_i^3 h_i (V_i - V_{N_a}) - g_K n_i^4 (V_i - V_K) - g_L (V_i - V_L) + I_{\text{external}}, \\ \frac{dm_i}{dt} = -(a_{m_i} + b_{m_i}) m_i + a_{m_i}, \\ \frac{dh_i}{dt} = -(a_{h_i} + b_{h_i}) h_i + a_{h_i}, \\ \frac{dn_i}{dt} = -(a_{n_i} + b_{n_i}) n_i + a_{n_i}, \\ \vdots \\ s.t. \begin{cases} \frac{dr_n}{dt} = \alpha S(V_{\text{pre}}) (1-r) - \beta r, \\ I_{\text{external}} = N / A \sin(2\pi Ft), N > 0, \\ \alpha_{\text{AMPA}} = 1.1, \beta_{\text{AMPA}} = 190, \\ \alpha_{\text{GABA}} = 5, \beta_{\text{GABA}} = 180, \\ I_{\text{synapse}}^{\text{AMPA}} = g_{\text{AMPA}} r (V_{\text{post}} - E_{\text{AMPA}}), I_{\text{synapse}}^{\text{GABA}} = g_{\text{GABA}} r (V_{\text{post}} - E_{\text{GABA}}), \\ 0.35 < g_{\text{AMPA}} < 1, \\ 0.25 < g_{\text{GABA}} < 1.2, \\ V_p = 2, K_p = 5, \\ E_{\text{AMPA}} = 0, E_{\text{GABA}} = -80. \end{cases} \end{cases} \quad (18)$$

其中， $i = 1, 2, 3, \dots, 8$ ，代表了 1 个神经核团内部的 8 个 H-H 神经元。

5.2.3 问题 2 的模型求解

a 求解原理

与问题一中的求解原理相同，在显式 Euler 格式的基础上进行推导。如果设法在区间 (x_n, x_{n+1}) 内取 4 个点的斜率，然后将它们加权平均作为平均斜率，就可以构造一种具有更高精度的计算格式。这就是四阶龙格-库塔(RK4)方法的基本思想。

b 多步骤求解

STEP1: 首先定义一个函数声明，即 `function varargout = RK4(fx,tspan,y0)`。在输入变量中，`tspan` 是一个 $N \times 1$ 的列矢量，`y0` 也是一个列矢量，设置因变量的个数，`nn = length(y0)`。

STEP2: 定义 $h = \text{tspan}(2) - \text{tspan}(1)$ ，其中，`tspan(1)` 是初始时间，`tspan(2)` 是终止时间，同时将 `tspan` 定义的时间区间等分为 N 个小区间。

STEP3: 因变量中，`t` 是一个行矢量，`t(1) = tspan(1)`；将初值 `y0` 赋给 `y` 的第一列，即 `y(1,:) = y0`。

STEP4: 通过 for 循环语句，定义 `for i=1:N, if isnan(y(i,1)), break, end`。对初值 `t0`、`y0` 进行赋值，即 `t0 = t(i)`，`y0 = transpose(y(i,:))`。

STEP5: 计算 N 维列矢量 k_1 ，其中 $k_1 = \begin{bmatrix} k_{11} \\ k_{12} \\ \vdots \\ k_{1N} \end{bmatrix}$ 。

STEP6: 计算 N 维列矢量 k_2 ，其中 $k_2 = \begin{bmatrix} k_{21} \\ k_{22} \\ \vdots \\ k_{2N} \end{bmatrix}$ 。以此类推，同理计算出其他列向量 $k_3, k_4, k_5, \dots, k_N$ 。

STEP7: 通过算法计算得到基底神经节神经元回路的离散化模型。

5.2.4 问题 2 的结果分析

针对基底神经节神经回路模型的电位发放情况，选取了一组交流刺激的参数 A 、 F ，进行 MATLAB 数值仿真与理论分析，得到一组神经回路模型中的 Cor、GPe、GPi、STN 神经核团放电行为的时域图如图 5.6 所示。

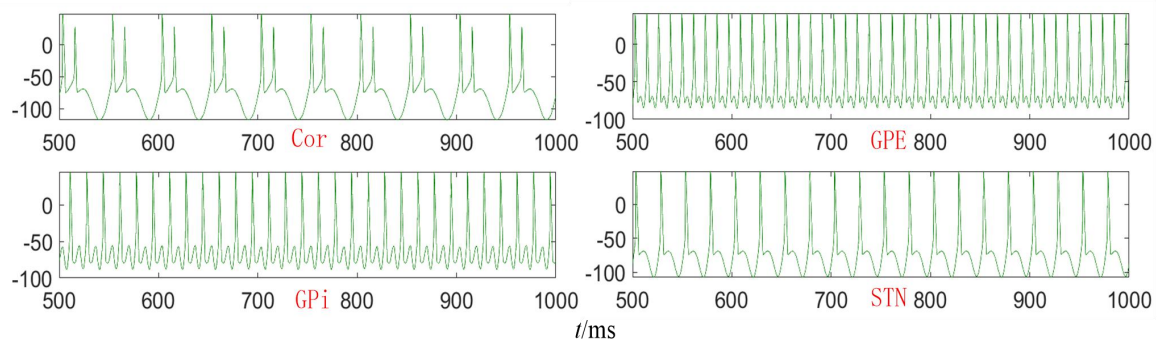


图 5.6 基底神经节神经回路中 Cor、GPe、GPi、STN 电位发放情况

从图 5.6 中可以看到，对于神经回路模型中的 Cor、GPe、GPi、STN 神经核团而言，正常状态下都能够对每一个来自外界的交流刺激进行正确的尖峰响应，且其幅值稳定在 50mV 左右。对于 STN 神经元来说，在外界交流刺激情况下其放电频率较小，且它的放电状态较为稀疏，但具有一定的规律性。而 GPe 和 GPi 的放电频率相对较高，Cor 的放电频率相对较低。

5.3 问题 3 模型的建立与求解

5.3.1 问题 3 的模型分析

本题要求在问题二建立的基底神经节回路模型基础上，分析正常状态与帕金森病态基底神经节神经回路模型的电位发放指标。显然，问题三的建模就是问题二的缩减模型，需要建立一个基底内部健康网络图与 PD 状态网络图。首先，建立正常状态的神经网络，然后在健康神经网络的基础上去掉核团 4 构建 PD 神经网络。问题三的模型建立流程图如图 5.7 所示，基底神经节内部健康状态网络图与 PD 状态网络图如图 5.8 所示。

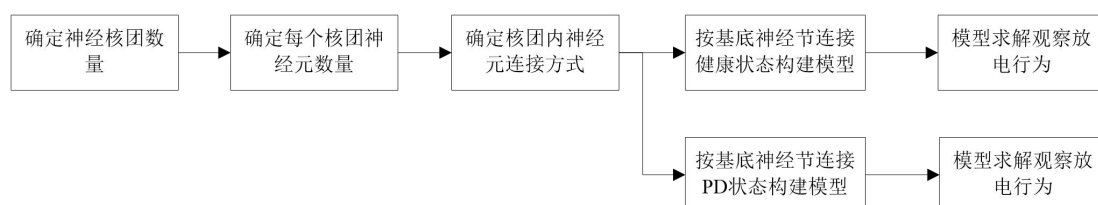


图 5.7 问题 3 的模型建立流程图

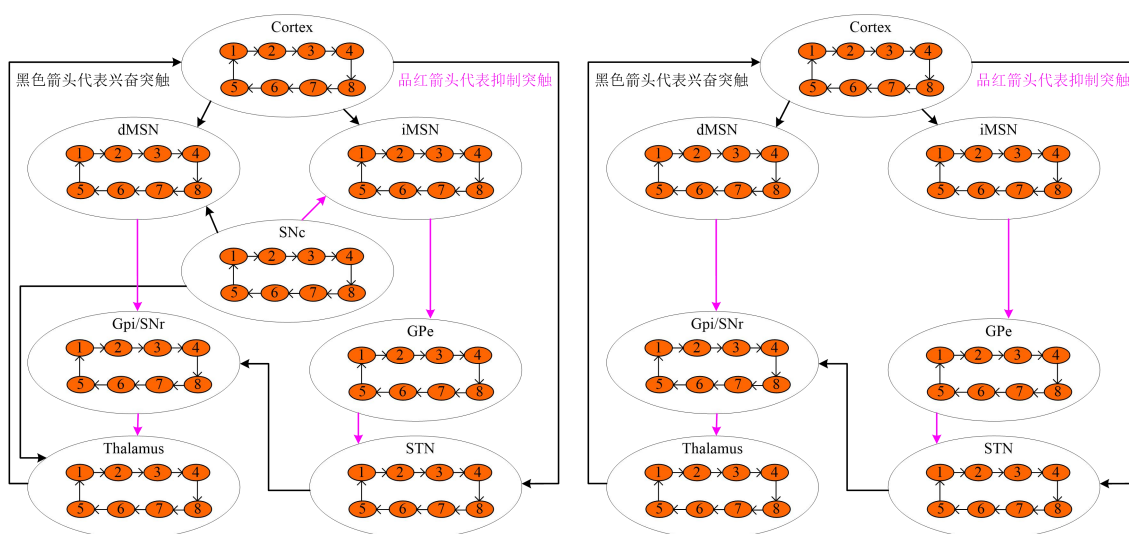


图 5.8 基底神经节内部健康状态(左)与 PD 状态(右)网络图

5.3.2 问题 3 的模型建立

A 正常状态和 PD 状态神经回路模型的建立

问题三是问题二的延伸，即在问题二的基础上建立一个基底内部健康神经网络与 PD 状态神经网络。首先，建立正常状态的神经网络，然后在健康神经网络的基础上去掉核团 4，即 SNc 核团，这样便构建了 PD 状态神经网络。

B 确定初始条件与约束条件

a 初始条件

采用 RK4 算法将其进行离散化处理，确定初始条件为 $V_i(0) = m_i(0) = h_i(0) = n_i(0) = 0$ ，其中 $i = 1, 2, 3, \dots, 8$ 。

b 约束条件

在建立的正常状态和 PD 状态神经回路模型中，施加直流刺激与交流刺激，由于刺激幅值与频率范围等具有一定的约束范围，综合考虑列出如下几个约束条件：

$$\begin{cases} I_{\text{external}} = N, \\ I_{\text{external}} = A \sin(2\pi Ft), \\ N > 0, \\ A > 0, \\ F = 1, \\ I_{\text{synapse}}^{\text{AMPA}} = g_{\text{AMPA}} r (V_{\text{post}} - E_{\text{AMPA}}), \\ I_{\text{synapse}}^{\text{GABA}} = g_{\text{GABA}} r (V_{\text{post}} - E_{\text{GABA}}), \\ \frac{dr}{dt} = \alpha \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{\text{pre}} - V_p}{k_p}\right)} (1 - r) - \beta r. \end{cases} \quad (19)$$

综上所述，最终正常状态下的神经节神经回路模型描述如下：

$$\begin{cases} C \frac{dV_1}{dt} = -g_{N_a} m_1^3 h_1 (V_1 - V_{N_a}) - g_K n_1^4 (V_1 - V_K) - g_L (V_1 - V_L) + k(V_1 - V_2) + I_{\text{synapse18}}^{\text{AMPA}} + I_{\text{synapse12}}^{\text{AMPA}} + I_{\text{synapse13}}^{\text{AMPA}} + I_{\text{external}}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_9}{dt} = -g_{N_a} m_9^3 h_9 (V_9 - V_{N_a}) - g_K n_9^4 (V_9 - V_K) - g_L (V_9 - V_L) + k(V_9 - V_{11}) + I_{\text{synapse26}}^{\text{GABA}}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_{17}}{dt} = -g_{N_a} m_{17}^3 h_{17} (V_{17} - V_{N_a}) - g_K n_{17}^4 (V_{17} - V_K) - g_L (V_{17} - V_L) + k(V_{17} - V_{18}) + I_{\text{synapse35}}^{\text{GABA}}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_{25}}{dt} = -g_{N_a} m_{25}^3 h_{25} (V_{25} - V_{N_a}) - g_K n_{25}^4 (V_{25} - V_K) - g_L (V_{25} - V_L) + k(V_{25} - V_{26}) + I_{\text{synapse43}}^{\text{GABA}} + I_{\text{synapse42}}^{\text{AMPA}}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_{33}}{dt} = -g_{N_a} m_{33}^3 h_{33} (V_{33} - V_{N_a}) - g_K n_{33}^4 (V_{33} - V_K) - g_L (V_{33} - V_L) + k(V_{33} - V_{34}) + I_{\text{synapse58}}^{\text{GABA}}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_{41}}{dt} = -g_{N_a} m_{41}^3 h_{41} (V_{41} - V_{N_a}) - g_K n_{41}^4 (V_{41} - V_K) - g_L (V_{41} - V_L) + k(V_{41} - V_{42}) + I_{\text{synapse67}}^{\text{GABA}}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_{49}}{dt} = -g_{N_a} m_{49}^3 h_{49} (V_{49} - V_{N_a}) - g_K n_{49}^4 (V_{49} - V_K) - g_L (V_{49} - V_L) + k(V_{49} - V_{50}) + I_{\text{synapse71}}^{\text{AMPA}}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_{57}}{dt} = -g_{N_a} m_{57}^3 h_{57} (V_{57} - V_{N_a}) - g_K n_{57}^4 (V_{57} - V_K) - g_L (V_{57} - V_L) + k(V_{57} - V_{58}) + I_{\text{synapse86}}^{\text{AMPA}}, \\ \vdots \\ N > 0, A > 0, \\ I_{\text{synapse}}^{\text{AMPA}} = g_{\text{AMPA}} r (V_{\text{post}} - E_{\text{AMPA}}), I_{\text{synapse}}^{\text{GABA}} = g_{\text{GABA}} r (V_{\text{post}} - E_{\text{GABA}}), \\ \frac{dr}{dt} = \alpha \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{\text{pre}} - V_p}{k_p}\right)} (1 - r) - \beta r. \end{cases} \quad (20)$$

同理，最终 PD 状态下的神经节神经回路模型描述如下：

$$\begin{cases}
 C \frac{dV_1}{dt} = -g_{N_a} m_1^3 h_1 (V_1 - V_{N_a}) - g_K n_1^4 (V_1 - V_K) - g_L (V_1 - V_L) + k(V_1 - V_2) + I_{\text{synapse18}}^{\text{AMPA}} + I_{\text{synapse12}}^{\text{AMPA}} + I_{\text{synapse13}}^{\text{AMPA}} + I_{\text{external}}, \\
 \vdots \\
 C \frac{dV_9}{dt} = -g_{N_a} m_9^3 h_9 (V_9 - V_{N_a}) - g_K n_9^4 (V_9 - V_K) - g_L (V_9 - V_L) + k(V_9 - V_{11}) + I_{\text{synapse26}}^{\text{GABA}}, \\
 \vdots \\
 C \frac{dV_{17}}{dt} = -g_{N_a} m_{17}^3 h_{17} (V_{17} - V_{N_a}) - g_K n_{17}^4 (V_{17} - V_K) - g_L (V_{17} - V_L) + k(V_{17} - V_{18}) + I_{\text{synapse35}}^{\text{GABA}}, \\
 \vdots \\
 C \frac{dV_{33}}{dt} = -g_{N_a} m_{33}^3 h_{33} (V_{33} - V_{N_a}) - g_K n_{33}^4 (V_{33} - V_K) - g_L (V_{33} - V_L) + k(V_{33} - V_{34}) + I_{\text{synapse58}}^{\text{GABA}}, \\
 \vdots \\
 st \left\{ C \frac{dV_{41}}{dt} = -g_{N_a} m_{41}^3 h_{41} (V_{41} - V_{N_a}) - g_K n_{41}^4 (V_{41} - V_K) - g_L (V_{41} - V_L) + k(V_{41} - V_{42}) + I_{\text{synapse67}}^{\text{GABA}}, \right. \\
 \vdots \\
 C \frac{dV_{49}}{dt} = -g_{N_a} m_{49}^3 h_{49} (V_{49} - V_{N_a}) - g_K n_{49}^4 (V_{49} - V_K) - g_L (V_{49} - V_L) + k(V_{49} - V_{50}) + I_{\text{synapse71}}^{\text{AMPA}}, \\
 \vdots \\
 C \frac{dV_{57}}{dt} = -g_{N_a} m_{57}^3 h_{57} (V_{57} - V_{N_a}) - g_K n_{57}^4 (V_{57} - V_K) - g_L (V_{57} - V_L) + k(V_{57} - V_{58}) + I_{\text{synapse86}}^{\text{AMPA}}, \\
 \vdots \\
 N > 0, A > 0, \\
 I_{\text{synapse}}^{\text{AMPA}} = g_{\text{AMPA}} r(V_{\text{post}} - E_{\text{AMPA}}), I_{\text{synapse}}^{\text{GABA}} = g_{\text{GABA}} r(V_{\text{post}} - E_{\text{GABA}}), \\
 \frac{dr}{dt} = \alpha \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{\text{pre}} - V_p}{k_p}\right)} (1 - r) - \beta r.
 \end{cases} \quad (21)$$

5.3.3 问题 3 的模型求解

STEP1: 首先定义一个函数声明，即 `function varargout = RK4(fx,tspan,y0)`。在输入变量中，`tspan` 是一个 $N \times 1$ 的列矢量，`y0` 也是一个列矢量，设置因变量的个数，`nn = length(y0)`。

STEP2: 定义 $h = \text{tspan}(2) - \text{tspan}(1)$ ，其中，`tspan(1)` 是初始时间，`tspan(2)` 是终止时间，同时将 `tspan` 定义的时间区间等分为 N 个小区间。

STEP3: 因变量中，`t` 是一个行矢量，`t(1) = tspan(1)`；将初值 `y0` 赋给 `y` 的第一列，即 `y(1,:) = y0`。

STEP4: 通过 for 循环语句，定义 `for i=1:N, if isnan(y(i,1)), break, end`。对初值 `t0`、`y0` 进行赋值，即 `t0 = t(i)`，`y0 = transpose(y(i,:))`。

STEP5: 计算 N 维列矢量 k_1 。

STEP6: 计算 N 维列矢量 k_2 。以此类推，同理计算出其他列向量 $k_3, k_4, k_5, \dots, k_N$ 。

STEP7: 通过计算得到基底神经节神经元回路的离散化模型。

5.3.4 问题 3 的结果分析

选取一组参数，当振幅 $A = 150$ ，频率 $F = 1$ 时，通过模型求解研究基底神经节神经元回路的电位发放情况，这里只给出了神经回路内部的某个神经元在正常状态下和 PD 病态下的时域图，如图 5.9 所示。

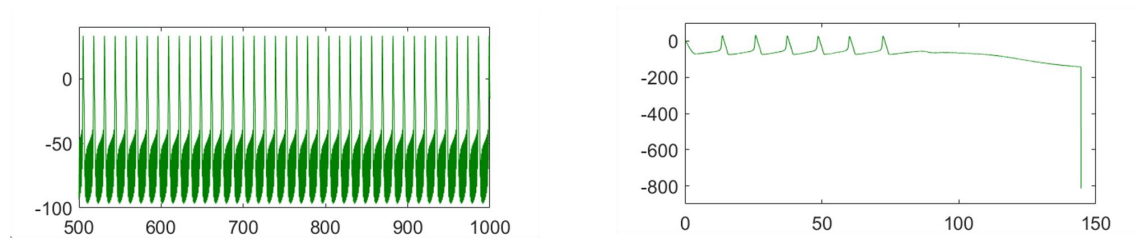


图 5.9 健康状态模型(左)与 PD 状态模型(右)的电位发放情况

表 3 健康状态模型的丘脑神经元放电特征指标

特征指标					
振幅/mV	频率/Hz	静息间隔/ms	激活时间/ms	峰峰间距/ms	簇发放周期/ms
123.5	0.007	12.76	8.23	14.2	14.2

可以看出，正常状态下的丘脑神经元模型的电位发放情况是正常的峰发放行为，PD 状态下的丘脑神经元模型的放电状态逐渐开始紊乱，说明各个神经元或神经核团之间的信息传递平衡已经被破坏了，证明了帕金森病态的出现。从而无法观测出神经元的性能指标。

5.4 问题 4 模型的建立与求解

5.4.1 问题 4 的模型分析

根据题意可知，本问题是问题 3 的延伸。要求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 STN 和靶点 GPi 添加高频电刺激，来模拟治疗帕金森病的状态，并通过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。该基底神经节回路模型的建立流程图如图 5.10 所示。

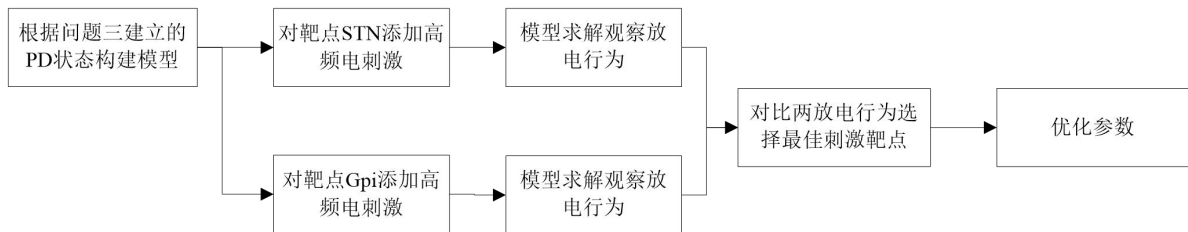


图 5.10 问题 4 的模型建立流程图

5.4.2 问题 4 的模型建立

A 子问题 1 模型的建立

a 约束条件的确定

经过查阅资料可知^[8]，一般对于神经元系统，可加入高频的方波信号或者双极性的交流信号，同时给定的刺激幅值与频率范围等具有一定的约束范围， C_v 为细胞膜电位要大于零，故综合考虑有如下的几个约束条件：

$$\begin{cases} 0 < A < 40, \\ 0.001 < F < 0.02, \\ C_v > 0. \end{cases} \quad (22)$$

其中， A 为高频的方波信号或双极性的交流信号的幅值， F 为高频的双极性的交流信号的频率， C_v 为细胞膜电位。

b 目标函数的确定

为了确定刺激靶点是否是最优的靶点，针对不同的靶点施加外界刺激，这里施加双极性的交流信号或者高频的方波信号。将刺激后的特征指标与健康状态性能特征指标作差，使得这些求得的数据与实际数据之差的平方和为最小。综上考虑，建立如下目标函数：

$$\min Q = \min \sum_i^n (y_{ic} - y_i)^2 \quad (23)$$

其中， y_{ic} 为刺激后的各项指标， y_i 为健康状态下的各项指标， Q 为品质因数。

综上所述，最终得到子问题 1 的数学模型可描述如下：

$$\min Q = \min \sum_i^n (y_{ic} - y_i)^2$$

$$s.t \begin{cases} C \frac{dV_i}{dt} = -g_{Na} m_i^3 h_i (V_i - V_{Na}) - g_K n_i^4 (V_i - V_K) - g_L (V_i - V_L) + I_{\text{external}}, \\ \frac{dm_i}{dt} = -(a_{mi} + b_{mi}) m_i + a_{mi}, \\ \frac{dh_i}{dt} = -(a_{hi} + b_{hi}) h_i + a_{hi}, \\ \frac{dn_i}{dt} = -(a_{ni} + b_{ni}) n_i + a_{ni}, \\ \vdots \\ \frac{dr_n}{dt} = \alpha S(V_{pre})(1-r) - \beta r, \\ 0 < A < 40, \\ 0.001 < F < 0.2, C_v > 0. \end{cases} \quad (24)$$

其中， A 为外加刺激的振幅， F 为外加刺激的频率， $i = 1, 2, 3, \dots, N$ 。当对 STN 刺激靶点和 GPi 刺激靶点施加高频的方波信号时， $I_{\text{external}} = \sum_{n=-\infty}^{\infty} (u(t - nT + \frac{1}{2}) - u(t - nT - \frac{1}{2}))$ ；当对 STN 刺激靶点和 GPi 刺激靶点施加高频的交流信号时， $I_{\text{external}} = A \sin(2\pi Ft)$ 。

B 子问题 2 的模型建立

a 约束条件的确定

经查阅资料，对于神经元系统，一般加入高频的方波信号或者双极性的交流信号，给定的刺激幅值与频率等具有一定范围， C_v 为细胞膜电位要大于零，故综合考虑有如下的几个约束条件：

$$\begin{cases} 0 < A < 40, \\ 0.001 < F < 0.02, \\ C_v > 0. \end{cases} \quad (25)$$

其中， A 为高频的方波信号或双极性的交流信号的幅值， F 为高频的双极性的交流信号的频率， C_v 为细胞膜电位。

b 目标函数的确定

将刺激后的特征指标与健康状态的特征指标作差，设定外加刺激的振幅和频率在正常的范围之内， Q 也在一定范围之内，考虑其他外加功耗的大小，建立如下目标函数模型：

$$\min P = I^2 R \quad (26)$$

在确定已经选好的最佳靶点和最佳激励方式的情况下，优化对应的激励参数，使得在最低的外加功耗下，取得最优的刺激效果。

综上所述，最终得到子问题 2 的数学模型可描述如下：

$$\begin{aligned} \min P &= I^2 R \\ \min Q &= \min \sum_i^n (y_{ic} - y_i)^2 \\ s.t. &\begin{cases} C \frac{dV_i}{dt} = -g_{Na} m_i^3 h_i (V_i - V_{Na}) - g_K n_i^4 (V_i - V_K) - g_L (V_i - V_L) + I_{\text{external}}, \\ \frac{dm_i}{dt} = -(a_{mi} + b_{mi}) m_i + a_{mi}, \\ \frac{dh_i}{dt} = -(a_{hi} + b_{hi}) h_i + a_{hi}, \\ \frac{dn_i}{dt} = -(a_{ni} + b_{ni}) n_i + a_{ni}, \\ \vdots \\ \frac{dr_n}{dt} = \alpha S(V_{pre})(1-r) - \beta r, \\ 0 < A < 40, \\ 0.001 < F < 0.2, C_v > 0. \end{cases} \end{aligned} \quad (27)$$

其中， A 为外加刺激的振幅， F 为外加刺激的频率， C_v 为细胞膜电容， $i = 1, 2, 3, \dots, N$ 。

5.4.3 问题 4 的模型求解

A 子问题 1 模型的求解

STEP1: 微分方程组的模型求解。本题依旧利用 RK4 算法，其核心思想就是通过算法离散化处理为微分方程组，准确解 $y(x)$ 在一系列点 x_i 处 $y(x_i)$ 的近似值 y_i 的方法。再通过不断迭代得到新的值，因此需要给定一个初始值。如前面所规定的一样，每个神经元最起始的状态为静息态，所以每个神经元的各项初始状态均为零。基于核心算法得到的模型描述如下：

$$\begin{cases} V_{i+1} = V_i + \frac{h}{6} (k_{11} + 2k_{21} + 2k_{31} + k_{41}), \\ m_{i+1} = m_i + \frac{h}{6} (k_{12} + 2k_{22} + 2k_{32} + k_{42}), \\ \vdots \\ V_{N,i+1} = V_{N,i} + \frac{h}{6} (k_{1,N-3} + 2k_{2,N-3} + 2k_{3,N-3} + k_{4,N-3}), \\ m_{N,i+1} = m_{N,i} + \frac{h}{6} (k_{1,N-2} + 2k_{2,N-2} + 2k_{3,N-2} + k_{4,N-2}), \\ \vdots \end{cases} \quad (28)$$

其中 $i = 1, 2, 3, \dots, N$ ，具体参数算法详见问题一，这里便不再赘述。

STEP2: 最小二乘法求最优解求解。设 (x, y) 为神经元的响应指标，且 $x = [x_1, x_2, x_3, \dots, x_n]^T$ ， y 满足之前所建的微分方程的解，用神经元的各项特征指标表示。

$$\min \sum_i^n (y_{ic} - y_i)^2 \quad (29)$$

这里采用 y_1 表示正常状态下响应的电压振幅, y_2 表示正常状态下的静息间隔, y_3 表示正常状态下的激活时间, y_{11} 表示对应靶点刺激后响应的电压振幅, y_{12} 表示对应靶点刺激后响应的静息间隔, y_{13} 表示对应靶点刺激后响应的激活时间, $i = 1, 2, 3, \dots, N$ 。

B 子问题 2 模型的求解

利用分层思想求解多目标。对于多目标优化模型, 直接求解多个优化目标较为困难, 故基于分层思想对模型进行求解。设定刺激效果 Q 为首要优化目标, 完成该目标优化后, 得到多组设定参数的优化结果。将该步优化结果作为约束条件, 再以约束条件为优化目标进行第二次优化, 得出最终结果。

基于子问题 1 中在刺激靶点上添加高频的方波信号或者双极性的交流信号, 第一层, 品质因数 Q 在一定的范围内, 且各项结果指标都在健康状态的正常范围内, 就认为治疗效果是可行的。第二层, 在选定的最优刺激靶点下, 找到更低功耗的刺激参数。该问题的模型与为优化之前的模型一样, 这里不再重复。

STEP1: 微分方程的模型求解。本题依旧利用 RK4 算法, 其核心思想就是通过算法离散化处理为微分方程组, 准确解 $y(x)$ 在一系列点 x_i 处 $y(x_i)$ 的近似值 y_i 的方法。再通过不断迭代得到新的值, 因此需要给定一个初始值。如前面所规定的一样, 每个神经元最起始的状态为静息态, 所以每个神经元的各项初始状态均为零。基于核心算法得到的模型描述如下:

$$\begin{cases} V_{i+1} = V_i + \frac{h}{6}(k_{11} + 2k_{21} + 2k_{31} + k_{41}), \\ m_{i+1} = m_i + \frac{h}{6}(k_{12} + 2k_{22} + 2k_{32} + k_{42}), \\ \vdots \\ V_{N,i+1} = V_{N,i} + \frac{h}{6}(k_{1,N-3} + 2k_{2,N-3} + 2k_{3,N-3} + k_{4,N-3}), \\ m_{N,i+1} = m_{N,i} + \frac{h}{6}(k_{1,N-2} + 2k_{2,N-2} + 2k_{3,N-2} + k_{4,N-2}), \\ \vdots \end{cases} \quad (30)$$

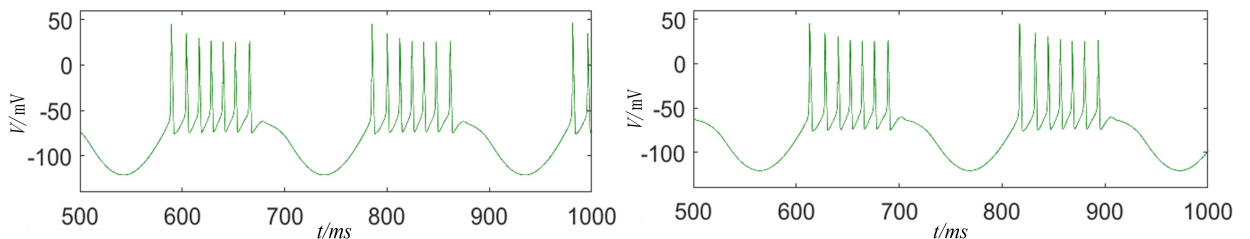
STEP2: 通过 STEP1 得到结论, 刺激效果在可控范围内;

STEP3: 在 Q 值可控范围内寻找第二层最优参数指标。

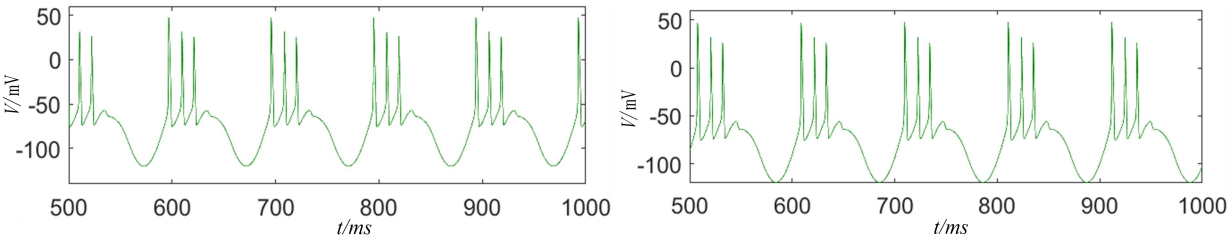
5.4.4 问题 4 的结果分析

A 子问题 1 模型的结果分析

以高频的双极性交流信号 $I_{\text{external}} = A\sin(2\pi Ft)$ 为例, 选取两组参数 $A=20$, $F=0.005$ 与 $A=20$, $F=0.01$, 针对 STN 靶点和 GPi 靶点, 刻画出 STN、GPe、THa、GPi 四个神经元核团中第一个神经元的电位发放情况, 如图 5.11 所示。计算并对比刺激这两种靶点对该神经元产生的特征指标, 特别是品质因数 Q , 比较两组数据谁更接近正常状态下的各项指标。



(a) $A = 20, F = 0.005$, STN(左) GPi(右)



(b) $A = 20, F = 0.01$, STN(左) GPi(右)

图 5.11 交流刺激下针对 STN、GPi 靶点的神经元放电情况

表 4 交流刺激下针对 STN、GPi 靶点的神经元放电特征指标

交流刺激	靶点	技术指标				
激励(A, F)		电压振幅 /mV	静息间 隔/ms	激活时 间/ms	Q_s	Q_T
(20,0.005) (20,0.01)	STN	164.9	115.6	84.5	131.30	\
		164.0	70.2	30.4	49.60	\
	GPi	167.6	135.3	64.7	\	275.74
		167.2	85.5	14.5	\	200.16

同理，施加高频的双极性方波信号，选取两组参数 $u = 20, T = 0.005$ 与 $u = 20, T = 0.01$ ，计算各项特征指标，得到表 5 如下所示。

表 5 方波刺激下针对 STN、GPi 靶点的神经元放电特征指标

方波刺激	靶点	技术指标				
激励(u, T)		电压振幅 /mV	静息间 隔/ms	激活时 间/ms	Q_s	Q_T
(20,0.5) (20,0.1)	STN	164.9	155.6	84.5	242	\
		164.0	70.2	20.8	75.24	\
	GPi	167.6	135.3	64.7	\	159.29
		167.2	85.5	14.5	\	370.08

由表 4 和表 5 的神经元放电特征指标，分别绘制对应交流与方波刺激下，针对 STN、GPi 靶点与正常状态神经元特征指标折线图，如图 5.12 所示。

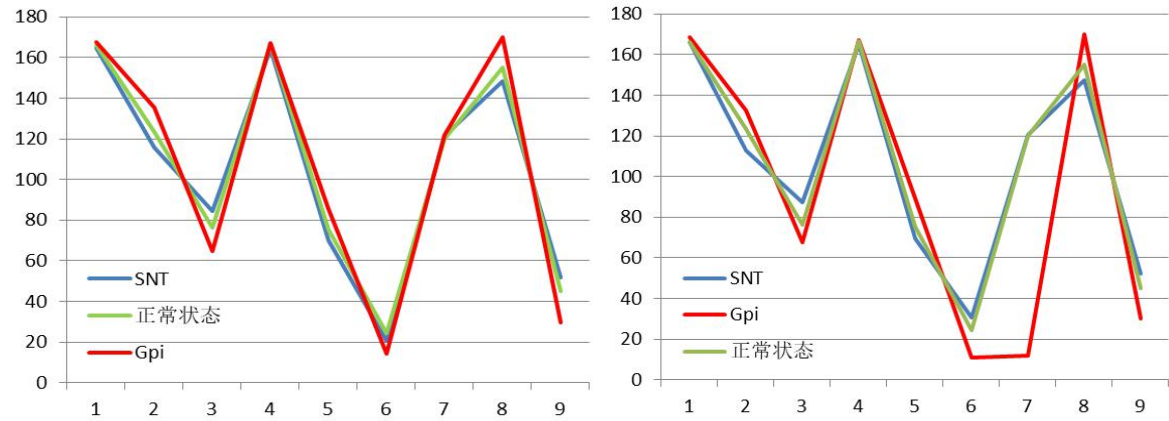


图 5.12 交流、方波刺激下针对 STN、GPi 靶点与正常状态神经元特征指标折线图

综上所述，基于 PD 病态基底神经节回路模型，通过表 4 与表 5 的数据比较，可以发现当刺激神经节靶点 STN 的品质因数远小于刺激靶点 GPi 的品质因数。同时，由图 5.12 可以看出，刺激神经节靶点 STN 与正常状态的特征指标折线重合率较高，较为贴近。因此，模型的最佳刺激靶点为 STN 靶点。

B 子问题 2 模型的结果分析

接下来只考虑对帕金森病态的基底神经节 STN 靶点添加交流电刺激，选取四组参数 A 、 F ，数值模拟电位发放情况，得出其特征指标并计算品质因数 Q 。

表 6 交流刺激下针对最优 STN 靶点的神经元放电特征指标

交流刺激	改变量	电压振幅 /mV	静息时间 /mA	激活时间 /mA	Q
A=20	0.001	166.2	649.4	350.1	351377.33
	0.008	167.8	78.6	46.4	2927.56
	0.03	170.6	20.8	33.3	12444.81
F=0.005	25	169.8	130.8	69.2	116.64
	15	168.5	128.9	71.1	61.47
	10	167.1	125.6	74.4	8.81

在上一问中，通过表 3 与表 4 的数据比较，可以看出当外界刺激为交流刺激时，刺激神经节靶点的品质因数远小于方波刺激下的品质因数。同时，折线图观察到交流刺激神经节靶点时与正常状态的特征指标折线更为贴近。综上所述，最优电刺激模式为交流刺激模式。已知在 Q 值一定的范围情况下，通过调节频率和振幅的情况下，振幅一定，则改变频率；频率一定，则改变电压。 Q 值随 A 与 F 变化趋势的相关性，若是正相关，则 A 和 F 越大越好；若是负相关，则是 A 和 F 越小越好；若是震荡，则选择中间值作为最优解。

5.5 问题 5 模型的建立与求解

5.5.1 问题 5 的模型分析

考虑在直接通路或间接通路中，DBS 是否存在其他最优电刺激靶点。根据要求建立直接通路的神经网络模型，采用同问题 4 一样的最小二乘法得到模型的最佳函数匹配，即脑深部电刺激治疗存在其最优电刺激靶点。

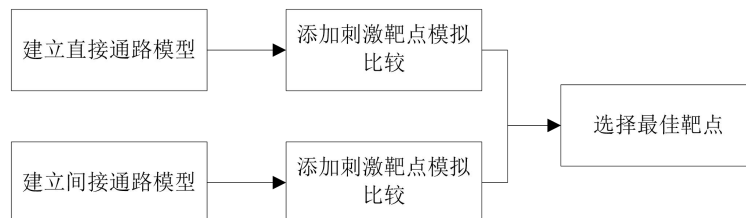


图 5.13 问题 5 的模型建立流程图

5.5.2 问题 5 的模型建立

A 直接通路靶点刺激的模型建立

a 约束条件的确定

考虑外界电流刺激的两种情况，即直流刺激和交流刺激。当施加直流刺激时， $I_{\text{external}} =$

N (常数); 当施加交流刺激时, $I_{\text{external}} = A\sin(2\pi Ft)$, 其中 A 代表振幅, F 代表频率, 对直接通路的各个神经核团中的靶点施加外界刺激。经查阅资料, 刺激幅值与频率等具有一定的约束范围, 综合考虑列出如下几个约束条件:

$$\begin{cases} N > 0, \\ 0 < A < 40, \\ 0.001 < F < 0.019. \end{cases} \quad (31)$$

b 目标函数的确定

综上考虑, 针对直接通路的 4 个神经核团中的不同靶点施加外界刺激, 以刺激后的特征指标与正常状态下的特征指标为差, 设定外加刺激的振幅和频率在正常的范围之内, 建立如下目标函数:

$$Q = \min \sum_i^n (y_{ic} - y_i)^2 \quad (32)$$

其中, Q 为品质因数, 表示刺激后的特征指标与正常状态下的特征指标的平方差和, 且 y_{ic} 为刺激后的各项特征指标, y_i 为正常状态下的特征指标, 这样便得到了问题五的实际模型。

综合考虑式(28)和式(29), 建立如下直接神经通路模型:

$$\begin{aligned} Q &= \min \sum_i^n (y_{ic} - y_i)^2 \\ \text{s.t.} \quad &\begin{cases} C \frac{dV_1}{dt} = -g_{N_a} m_1^3 h_1 (V_1 - V_{N_a}) - g_K n_1^4 (V_1 - V_K) - g_L (V_1 - V_L) + k(V_1 - V_2) + I_{\text{synapse12}}^{\text{AMPA}} + I_{\text{synapse13}}^{\text{AMPA}} + A\sin(2\pi F\tau), \\ \vdots \\ C \frac{dV_9}{dt} = -g_{N_a} m_9^3 h_9 (V_9 - V_{N_a}) - g_K n_9^4 (V_9 - V_K) - g_L (V_9 - V_L) + k(V_9 - V_{11}) + I_{\text{synapse23}}^{\text{GABA}} + I_{\text{synapse26}}^{\text{GABA}}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_{17}}{dt} = -g_{N_a} m_{17}^3 h_{17} (V_{17} - V_{N_a}) - g_K n_{17}^4 (V_{17} - V_K) - g_L (V_{17} - V_L) + k(V_{17} - V_{18}) + I_{\text{synapse32}}^{\text{GABA}}, \\ \vdots \\ C \frac{dV_{41}}{dt} = -g_{N_a} m_{41}^3 h_{41} (V_{41} - V_{N_a}) - g_K n_{41}^4 (V_{41} - V_K) - g_L (V_{41} - V_L) + k(V_{41} - V_{42}), \\ \vdots \\ N > 0, 0 < A < 40, \\ 0.001 < F < 0.019. \end{cases} \end{aligned} \quad (33)$$

5.5.3 问题 5 的模型求解

利用分层思想求解多目标, 对于多目标优化模型, 直接求解多个优化目标较为困难, 故基于分层思想对模型进行求解。

STEP1: 首先定义一个函数声明, 即 $\text{function varargout} = \text{RK4}(\text{fx}, \text{tspan}, \text{y}_0)$ 。

STEP2: 定义 $h = \text{tspan}(2) - \text{tspan}(1)$, 其中, $\text{tspan}(1)$ 是初始时间, $\text{tspan}(2)$ 是终止时间, 同时将 tspan 定义的时间区间等分为 N 个小区间。

STEP3: 因变量中, t 是一个行矢量, $t(1) = \text{tspan}(1)$; 将初值 y_0 赋给 y 的第一列, 即 $y(1,:) = y_0$ 。

STEP4: 对初值 t_0 、 y_0 进行赋值, 即 $t_0 = t(i)$, $y_0 = \text{transpose}(y(i,:))$ 。

STEP5: 计算 N 维列矢量 k_1 。

STEP6: 计算 N 维列矢量 k_2 。以此类推，同理计算出其他列向量 $k_3, k_4, k_5, \dots, k_N$ 。

STEP7: 通过计算得到基底神经节神经元回路的离散化模型。

5.5.4 问题 5 的结果分析

针对建立的直接神经通路模型，选取直接通路的 4 个神经核团中的一个神经元进行研究，选取其中的 4 个靶点施加外界刺激后的电位发放情况指标如表 7 所示。

表 7 直流刺激下针对 4 个靶点的神经元放电特征指标

靶点	振幅/mV	静息间隔/ms	激活时间/ms	Q
dMSN	169.80	123.1	76.9	97.46
iMSN	162.80	105.8	94.2	645.24
GPe	163.80	110.2	89.8	364.88
Tha	159.80	106.8	93.2	605.44

根据表 7 中各项特征指标的数据，得到柱状图如图 5.14 所示。

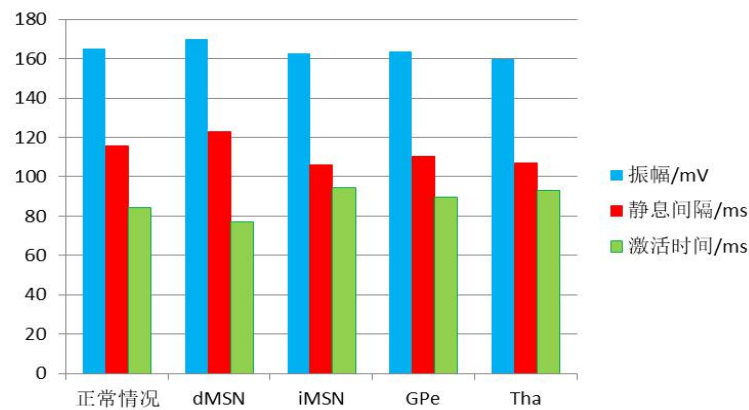


图 5.14 直流刺激下针对 4 个靶点的神经元放电特征指标柱状图

这里我们选取了一组交流刺激参数，对符合最优刺激靶点范围的 4 个靶点的电位发放情况进行研究，计算其特征指标，并绘制柱状图。由图可以看出四种神经元靶点能对来自外界刺激进行正确响应。对于靶点 dMSN，可以看出在外界交流刺激情况下放电频率较大，且根据最小二乘法优化思想，其品质因数 Q 最小，且与正常情况下的品质因数较为贴近。因此，认为在直接神经通路中存在其他最优刺激靶点。

6 模型评价

6.1 模型的优点

问题一：本题利用给出的神经元 Hodgkin-Huxley 模型，考虑直流刺激和交流刺激下单个神经元的电位发放情况。考虑交流刺激时，选取一个简单的正弦刺激信号，只将刺激的振幅 A 与频率 F 作为可调节参数，观察单个神经元的放电行为。同时，选取 RK4 方法建立离散模型，设置一系列约束条件，求解结果精度可以达到 4 阶精度，且数值稳定性好。

问题二：基于问题一给出的神经元 H-H 模型，要求构造基底神经节神经回路模型。根据附件 1 中神经元之间的突触连接理论，将一个神经核团简化为 8 个神经元。由于这 8 个神经元之间的耦合方式题目未做出要求，于是选择更为简单的电突触耦合连接方式，这大大简化了 8 个神经核团，从而得到一个相对简单的基底神经节神经回路模型。

问题三：与问题二的方法相同，选择 8 个神经元之间的电突触连接与 8 个神经核团之间化学突触连接的方式，分别建立正常状态和帕金森病态基底神经节回路。同样，采取 RK4 方法的离散模型更为精确，编程也更简单。

问题四：根据问题二的思路建立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刺激，将刺激后的特征指标与正常状态的特征指标无限逼近，建立最小二乘模型。建立以病情控制最大、电池的寿命最长、副作用最小的多目标优化模型，其中病情控制最大用刺激用的特征指标与正常状态下的特征指标作差平方和最小来刻画。

问题五：选择问题二的突触连接方式，搭建简单的直接通路和间接通路的神经通路模型，分别对神经节靶点添加高频刺激。按照问题四的思路，将刺激后与刺激前的特征指标无限逼近，建立最小二乘模型。最后，将这两组结果与刺激靶点 STN 与 GPi 的结果进行比较，来确定脑深部电刺激治疗的最优电刺激靶点。

6.2 模型的缺点

问题二的模型中，题目给出神经核团可以简化成 5—10 个神经元，为了简化构建基底神经节神经回路模型，这里只考虑了 8 个神经元。若想得到更为丰富与精确的电位发放行为，可以增加神经核团内的神经元个数。问题三、问题四、问题五的模型都是在问题二的模型基础上建立的，因此存在和问题二中说明的同样的缺点。

7 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] Rubin J E, Terman D. High Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Eliminates Pathological Thalamic Rhythmicity in a Computational Model. Journal of Computational Neuroscience, 2004, 16: 211-235.
- [5] 武璐丽, 李婕, 由金玲, 刘韞宁, 刘江美, 周脉耕, 牛丕业. 1990—2019 年北京市和上海市帕金森病的疾病负担分析[J/OL]. 疾病监测: 1-7[2021-10-18].
- [6] 陈彬. 许昌学院、清华大学等 研发金属纳米酶治疗帕金森病[N]. 中国科学报, 2021-01-20(004).
- [7] RodríguezCollado Alejandro, Rueda Cristina. A simple parametric representation of the Hodgkin-Huxley model.[J]. PloS one, 2021, 16(7).
- [8] Baysal Veli, Yılmaz Ergin. Chaotic Signal Induced Delay Decay in Hodgkin-Huxley Neuron[J]. Applied Mathematics and Computation, 2021, 411.

附录

问题一程序

交流刺激

主程序

```
format long
tspan=0:1e-2:1000;
Y0=[0 0 0 0];
[t,y]=ode45Ps(@H-H,tspan,Y0);
figure(1)
plot(t(t>200,1),y(t>200,1));
```

hold on

次程序

```
function dy=H-H(t,y)
dy=zeros(4,1);
g1=120;g2=36;g3=0.3;
V1=50;V2=-77;V3=-54.5;
a1=0.1*(y(1)+40)/(1-exp(-0.1*(y(1)+40)));
b1=4*exp(-(y(1)+65)/18);
a2=0.07*exp(-0.05*(y(1)+65));
b2=1/(1+exp(-0.1*(y(1)+35)));
a3=0.01*(y(1)+55)/(1-exp(-0.1*(y(1)+55)));
b3=0.125*exp(-(y(1)+65)/80);
A=20;
F=0.1;
dy(1)= -g1*(y(2)^3)*y(3)*(y(1)-V1)-g2*(y(4)^4)*(y(1)-V2)-g3*(y(1)-V3)+A*sin(2*pi*F*t);
dy(2)= -(a1+b1)*y(2)+a1;
dy(3)= -(a2+b2)*y(3)+a2;
dy(4)= -(a3+b3)*y(4)+a3;
```

直流刺激

主程序

```
format long
tspan=0:1e-2:1000;
Y0=[0 0 0 0];
[t,y]=ode45Ps(@H-H,tspan,Y0);
figure(1)
plot(t(t>200,1),y(t>200,1));
```

hold on

次程序

```
function dy=H-H(t,y)
dy=zeros(4,1);
```

```

g1=120;g2=36;g3=0.3;
V1=50;V2=-77;V3=-54.5;
a1=0.1*(y(1)+40)/(1-exp(-0.1*(y(1)+40)));
b1=4*exp(-(y(1)+65)/18);
a2=0.07*exp(-0.05*(y(1)+65));
b2=1/(1+exp(-0.1*(y(1)+35)));
a3=0.01*(y(1)+55)/(1-exp(-0.1*(y(1)+55)));
b3=0.125*exp(-(y(1)+65)/80);
A=10;
dy(1)= -g1*(y(2)^3)*y(3)*(y(1)-V1)-g2*(y(4)^4)*(y(1)-V2)-g3*(y(1)-V3)+A;
dy(2)= -(a1+b1)*y(2)+a1;
dy(3)= -(a2+b2)*y(3)+a2;
dy(4)= -(a3+b3)*y(4)+a3;

```

问题二程序

```

function dy=CNN(t,y)
dy=zeros(98,1);
g1=120;g2=36;g3=0.3;k=0.001;
V1=50;V2=-77;V3=-54.5;
A=10;
F=0.005;
a1=0.1*(y(1)+40)/(1-exp(-0.1*(y(1)+40)));
a2=0.07*exp(-0.05*(y(1)+65));
a3=0.01*(y(1)+55)/(1-exp(-0.1*(y(1)+55)));
a4=0.1*(y(5)+40)/(1-exp(-0.1*(y(5)+40)));
a5=0.07*exp(-0.05*(y(5)+65));
a6=0.01*(y(5)+55)/(1-exp(-0.1*(y(5)+55)));
a7=0.1*(y(9)+40)/(1-exp(-0.1*(y(9)+40)));
a8=0.07*exp(-0.05*(y(9)+65));
a9=0.01*(y(9)+55)/(1-exp(-0.1*(y(9)+55)));
a10=0.1*(y(13)+40)/(1-exp(-0.1*(y(13)+40)));
a11=0.07*exp(-0.05*(y(13)+65));
a12=0.01*(y(13)+55)/(1-exp(-0.1*(y(13)+55)));
a13=0.1*(y(17)+40)/(1-exp(-0.1*(y(17)+40)));
a14=0.07*exp(-0.05*(y(17)+65));
a15=0.01*(y(17)+55)/(1-exp(-0.1*(y(17)+55)));
a16=0.1*(y(21)+40)/(1-exp(-0.1*(y(21)+40)));
a17=0.07*exp(-0.05*(y(21)+65));
a18=0.01*(y(21)+55)/(1-exp(-0.1*(y(21)+55)));
a19=0.1*(y(25)+40)/(1-exp(-0.1*(y(25)+40)));
a20=0.07*exp(-0.05*(y(25)+65));
a21=0.01*(y(25)+55)/(1-exp(-0.1*(y(25)+55)));
a22=0.1*(y(29)+40)/(1-exp(-0.1*(y(29)+40)));
a23=0.07*exp(-0.05*(y(29)+65));
a24=0.01*(y(29)+55)/(1-exp(-0.1*(y(29)+55)));

```

```

a25=0.1*(y(33)+40)/(1-exp(-0.1*(y(33)+40)));
a26=0.07*exp(-0.05*(y(33)+65));
a27=0.01*(y(33)+55)/(1-exp(-0.1*(y(33)+55)));
a28=0.1*(y(37)+40)/(1-exp(-0.1*(y(37)+40)));
a29=0.07*exp(-0.05*(y(37)+65));
a30=0.01*(y(37)+55)/(1-exp(-0.1*(y(37)+55)));
a31=0.1*(y(41)+40)/(1-exp(-0.1*(y(41)+40)));
a32=0.07*exp(-0.05*(y(41)+65));
a33=0.01*(y(41)+55)/(1-exp(-0.1*(y(41)+55)));
a34=0.1*(y(45)+40)/(1-exp(-0.1*(y(45)+40)));
a35=0.07*exp(-0.05*(y(45)+65));
a36=0.01*(y(45)+55)/(1-exp(-0.1*(y(45)+55)));
a37=0.1*(y(49)+40)/(1-exp(-0.1*(y(49)+40)));
a38=0.07*exp(-0.05*(y(49)+65));
a39=0.01*(y(49)+55)/(1-exp(-0.1*(y(49)+55)));
a40=0.1*(y(53)+40)/(1-exp(-0.1*(y(53)+40)));
a41=0.07*exp(-0.05*(y(53)+65));
a42=0.01*(y(53)+55)/(1-exp(-0.1*(y(53)+55)));
a43=0.1*(y(57)+40)/(1-exp(-0.1*(y(57)+40)));
a44=0.07*exp(-0.05*(y(57)+65));
a45=0.01*(y(57)+55)/(1-exp(-0.1*(y(57)+55)));
a46=0.1*(y(61)+40)/(1-exp(-0.1*(y(61)+40)));
a47=0.07*exp(-0.05*(y(61)+65));
a48=0.01*(y(61)+55)/(1-exp(-0.1*(y(61)+55)));
a49=0.1*(y(65)+40)/(1-exp(-0.1*(y(65)+40)));
a50=0.07*exp(-0.05*(y(65)+65));
a51=0.01*(y(65)+55)/(1-exp(-0.1*(y(65)+55)));
a52=0.1*(y(69)+40)/(1-exp(-0.1*(y(69)+40)));
a53=0.07*exp(-0.05*(y(69)+65));
a54=0.01*(y(69)+55)/(1-exp(-0.1*(y(69)+55)));
a55=0.1*(y(73)+40)/(1-exp(-0.1*(y(73)+40)));
a56=0.07*exp(-0.05*(y(73)+65));
a57=0.01*(y(73)+55)/(1-exp(-0.1*(y(73)+55)));
a58=0.1*(y(77)+40)/(1-exp(-0.1*(y(77)+40)));
a59=0.07*exp(-0.05*(y(77)+65));
a60=0.01*(y(77)+55)/(1-exp(-0.1*(y(77)+55)));
a61=0.1*(y(81)+40)/(1-exp(-0.1*(y(81)+40)));
a62=0.07*exp(-0.05*(y(81)+65));
a63=0.01*(y(81)+55)/(1-exp(-0.1*(y(81)+55)));
a64=0.1*(y(85)+40)/(1-exp(-0.1*(y(85)+40)));
a65=0.07*exp(-0.05*(y(85)+65));
a66=0.01*(y(85)+55)/(1-exp(-0.1*(y(85)+55)));
a67=0.1*(y(89)+40)/(1-exp(-0.1*(y(89)+40)));
a68=0.07*exp(-0.05*(y(89)+65));

```



```

a69=0.01*(y(89)+55)/(1-exp(-0.1*(y(89)+55)));
a70=0.1*(y(93)+40)/(1-exp(-0.1*(y(93)+40)));
a71=0.07*exp(-0.05*(y(93)+65));
a72=0.01*(y(93)+55)/(1-exp(-0.1*(y(93)+55)));
b1=4*exp(-(y(1)+65)/18);
b2=1/(1+exp(-0.1*(y(1)+35)));
b3=0.125*exp(-(y(1)+65)/80);
b4=4*exp(-(y(5)+65)/18);
b5=1/(1+exp(-0.1*(y(5)+35)));
b6=0.125*exp(-(y(5)+65)/80);
b7=4*exp(-(y(9)+65)/18);
b8=1/(1+exp(-0.1*(y(9)+35)));
b9=0.125*exp(-(y(9)+65)/80);
b10=4*exp(-(y(13)+65)/18);
b11=1/(1+exp(-0.1*(y(13)+35)));
b12=0.125*exp(-(y(13)+65)/80);
b13=4*exp(-(y(17)+65)/18);
b14=1/(1+exp(-0.1*(y(17)+35)));
b15=0.125*exp(-(y(17)+65)/80);
b16=4*exp(-(y(21)+65)/18);
b17=1/(1+exp(-0.1*(y(21)+35)));
b18=0.125*exp(-(y(21)+65)/80);
b19=4*exp(-(y(25)+65)/18);
b20=1/(1+exp(-0.1*(y(25)+35)));
b21=0.125*exp(-(y(25)+65)/80);
b22=4*exp(-(y(29)+65)/18);
b23=1/(1+exp(-0.1*(y(29)+35)));
b24=0.125*exp(-(y(29)+65)/80);
b25=4*exp(-(y(33)+65)/18);
b26=1/(1+exp(-0.1*(y(33)+35)));
b27=0.125*exp(-(y(33)+65)/80);
b28=4*exp(-(y(37)+65)/18);
b29=1/(1+exp(-0.1*(y(37)+35)));
b30=0.125*exp(-(y(37)+65)/80);
b31=4*exp(-(y(41)+65)/18);
b32=1/(1+exp(-0.1*(y(41)+35)));
b33=0.125*exp(-(y(41)+65)/80);
b34=4*exp(-(y(45)+65)/18);
b35=1/(1+exp(-0.1*(y(45)+35)));
b36=0.125*exp(-(y(45)+65)/80);
b37=4*exp(-(y(49)+65)/18);
b38=1/(1+exp(-0.1*(y(49)+35)));
b39=0.125*exp(-(y(49)+65)/80);
b40=4*exp(-(y(53)+65)/18);

```

```

b41=1/(1+exp(-0.1*(y(53)+35)));
b42=0.125*exp(-(y(53)+65)/80);
b43=4*exp(-(y(57)+65)/18);
b44=1/(1+exp(-0.1*(y(57)+35)));
b45=0.125*exp(-(y(57)+65)/80);
b46=4*exp(-(y(61)+65)/18);
b47=1/(1+exp(-0.1*(y(61)+35)));
b48=0.125*exp(-(y(61)+65)/80);
b49=4*exp(-(y(65)+65)/18);
b50=1/(1+exp(-0.1*(y(65)+35)));
b51=0.125*exp(-(y(65)+65)/80);
b52=4*exp(-(y(69)+65)/18);
b53=1/(1+exp(-0.1*(y(69)+35)));
b54=0.125*exp(-(y(69)+65)/80);
b55=4*exp(-(y(73)+65)/18);
b56=1/(1+exp(-0.1*(y(73)+35)));
b57=0.125*exp(-(y(73)+65)/80);
b58=4*exp(-(y(77)+65)/18);
b59=1/(1+exp(-0.1*(y(77)+35)));
b60=0.125*exp(-(y(77)+65)/80);
b61=4*exp(-(y(81)+65)/18);
b62=1/(1+exp(-0.1*(y(81)+35)));
b63=0.125*exp(-(y(81)+65)/80);
b64=4*exp(-(y(85)+65)/18);
b65=1/(1+exp(-0.1*(y(85)+35)));
b66=0.125*exp(-(y(85)+65)/80);
b67=4*exp(-(y(89)+65)/18);
b68=1/(1+exp(-0.1*(y(89)+35)));
b69=0.125*exp(-(y(89)+65)/80);
b70=4*exp(-(y(93)+65)/18);
b71=1/(1+exp(-0.1*(y(93)+35)));
b72=0.125*exp(-(y(93)+65)/80);
dy(1)= -g1*(y(2)^3)*y(3)*(y(1)-V1)-g2*(y(4)^4)*(y(1)-V2)-g3*(y(1)-V3)+k*(y(1)-y(5))+0.35*y(97)*y(13)+A*sin(2*pi*F*t);
dy(2)= -(a1+b1)*y(2)+a1;
dy(3)= -(a2+b2)*y(3)+a2;
dy(4)= -(a3+b3)*y(4)+a3;
dy(5)= -g1*(y(6)^3)*y(7)*(y(5)-V1)-g2*(y(8)^4)*(y(5)-V2)-g3*(y(5)-V3)+k*(y(5)-y(9));
dy(6)= -(a4+b4)*y(6)+a4;
dy(7)= -(a5+b5)*y(7)+a5;
dy(8)= -(a6+b6)*y(8)+a6;
dy(9)= -g1*(y(10)^3)*y(11)*(y(9)-V1)-g2*(y(12)^4)*(y(9)-V2)-g3*(y(9)-V3)+k*(y(9)-y(13));
dy(10)= -(a7+b7)*y(10)+a7;
dy(11)= -(a8+b8)*y(11)+a8;
dy(12)= -(a9+b9)*y(12)+a9;

```

```

dy(13)=-g1*(y(14)^3)*y(15)*(y(13)-V1)-g2*(y(16)^4)*(y(13)-V2)-g3*(y(13)-V3)+k*(y(13)-y(17))+0.35*y(98)*y(26)+A*sin(2
*pi*F*t)
dy(14)=-(a10+b10)*y(14)+a10;
dy(15)=-(a11+b11)*y(15)+a11;
dy(16)=-(a12+b12)*y(16)+a12;
dy(17)=-g1*(y(18)^3)*y(19)*(y(17)-V1)-g2*(y(20)^4)*(y(17)-V2)-g3*(y(17)-V3)+k*(y(17)-y(21));
dy(18)=-(a13+b13)*y(18)+a13;
dy(19)=-(a14+b14)*y(19)+a14;
dy(20)=-(a15+b15)*y(20)+a15;
dy(21)=-g1*(y(22)^3)*y(23)*(y(21)-V1)-g2*(y(24)^4)*(y(21)-V2)-g3*(y(21)-V3)+k*(y(21)-y(25));
dy(22)=-(a16+b16)*y(22)+a16;
dy(23)=-(a17+b17)*y(23)+a17;
dy(24)=-(a18+b18)*y(24)+a18;
dy(25)=-g1*(y(26)^3)*y(27)*(y(25)-V1)-g2*(y(28)^4)*(y(25)-V2)-g3*(y(25)-V3)+k*(y(25)-y(29));
dy(26)=-(a19+b19)*y(26)+a19;
dy(27)=-(a20+b20)*y(27)+a20;
dy(28)=-(a21+b21)*y(28)+a21;
dy(29)=-g1*(y(30)^3)*y(31)*(y(29)-V1)-g2*(y(32)^4)*(y(29)-V2)-g3*(y(29)-V3)+k*(y(29)-y(33));
dy(30)=-(a22+b22)*y(30)+a22;
dy(31)=-(a23+b23)*y(31)+a23;
dy(32)=-(a24+b24)*y(32)+a24;
dy(33)=-g1*(y(34)^3)*y(35)*(y(33)-V1)-g2*(y(36)^4)*(y(33)-V2)-g3*(y(33)-V3)+k*(y(33)-y(37));
dy(34)=-(a25+b25)*y(34)+a25;
dy(35)=-(a26+b26)*y(35)+a26;
dy(36)=-(a27+b27)*y(36)+a27;
dy(37)=-g1*(y(38)^3)*y(39)*(y(37)-V1)-g2*(y(40)^4)*(y(37)-V2)-g3*(y(37)-V3)+k*(y(37)-y(41));
dy(38)=-(a28+b28)*y(38)+a28;
dy(39)=-(a29+b29)*y(39)+a29;
dy(40)=-(a30+b30)*y(40)+a30;
dy(41)=-g1*(y(42)^3)*y(43)*(y(41)-V1)-g2*(y(44)^4)*(y(41)-V2)-g3*(y(41)-V3)+k*(y(41)-y(45));
dy(42)=-(a31+b31)*y(42)+a31;
dy(43)=-(a32+b32)*y(43)+a32;
dy(44)=-(a33+b33)*y(44)+a33;
dy(45)=-g1*(y(46)^3)*y(47)*(y(45)-V1)-g2*(y(48)^4)*(y(45)-V2)-g3*(y(45)-V3)+k*(y(45)-y(49));
dy(46)=-(a34+b34)*y(46)+a34;
dy(47)=-(a35+b35)*y(47)+a35;
dy(48)=-(a36+b36)*y(48)+a36;
dy(49)=-g1*(y(50)^3)*y(51)*(y(49)-V1)-g2*(y(52)^4)*(y(49)-V2)-g3*(y(49)-V3)+k*(y(49)-y(53));
dy(50)=-(a37+b37)*y(50)+a37;
dy(51)=-(a38+b38)*y(51)+a38;
dy(52)=-(a39+b39)*y(52)+a39;
dy(53)=-g1*(y(54)^3)*y(55)*(y(53)-V1)-g2*(y(56)^4)*(y(53)-V2)-g3*(y(53)-V3)+k*(y(53)-y(57));
dy(54)=-(a40+b40)*y(54)+a40;
dy(55)=-(a41+b41)*y(55)+a41;

```

```

dy(56)= -(a42+b42)*y(56)+a42;
dy(57)= -g1*(y(58)^3)*y(59)*(y(57)-V1)-g2*(y(60)^4)*(y(57)-V2)-g3*(y(57)-V3)+k*(y(57)-y(61));
dy(58)= -(a43+b43)*y(58)+a43;
dy(59)= -(a44+b44)*y(59)+a44;
dy(60)= -(a45+b45)*y(60)+a45;
dy(61)= -g1*(y(62)^3)*y(63)*(y(61)-V1)-g2*(y(64)^4)*(y(61)-V2)-g3*(y(61)-V3)+k*(y(61)-y(65));
dy(62)= -(a46+b46)*y(62)+a46;
dy(63)= -(a47+b47)*y(63)+a47;
dy(64)= -(a48+b48)*y(64)+a48;
dy(65)= -g1*(y(66)^3)*y(67)*(y(65)-V1)-g2*(y(68)^4)*(y(65)-V2)-g3*(y(65)-V3)+k*(y(65)-y(69));
dy(66)= -(a49+b49)*y(66)+a49;
dy(67)= -(a50+b50)*y(67)+a50;
dy(68)= -(a51+b51)*y(68)+a51;
dy(69)= -g1*(y(70)^3)*y(71)*(y(69)-V1)-g2*(y(72)^4)*(y(69)-V2)-g3*(y(69)-V3)+k*(y(69)-y(73));
dy(70)= -(a52+b52)*y(70)+a52;
dy(71)= -(a53+b53)*y(71)+a53;
dy(72)= -(a54+b54)*y(72)+a54;
dy(73)= -g1*(y(74)^3)*y(75)*(y(73)-V1)-g2*(y(76)^4)*(y(73)-V2)-g3*(y(73)-V3)+k*(y(73)-y(77));
dy(74)= -(a55+b55)*y(74)+a55;
dy(75)= -(a56+b56)*y(75)+a56;
dy(76)= -(a57+b57)*y(76)+a57;
dy(77)= -g1*(y(78)^3)*y(79)*(y(77)-V1)-g2*(y(80)^4)*(y(77)-V2)-g3*(y(77)-V3)+k*(y(77)-y(81));
dy(78)= -(a58+b58)*y(78)+a58;
dy(79)= -(a59+b59)*y(79)+a59;
dy(80)= -(a60+b60)*y(80)+a60;
dy(81)= -g1*(y(82)^3)*y(83)*(y(81)-V1)-g2*(y(84)^4)*(y(81)-V2)-g3*(y(81)-V3)+k*(y(81)-y(85));
dy(82)= -(a61+b61)*y(82)+a61;
dy(83)= -(a62+b62)*y(83)+a62;
dy(84)= -(a63+b63)*y(84)+a63;
dy(85)= -g1*(y(86)^3)*y(87)*(y(85)-V1)-g2*(y(88)^4)*(y(85)-V2)-g3*(y(85)-V3)+k*(y(85)-y(89));
dy(86)= -(a64+b64)*y(86)+a64;
dy(87)= -(a65+b65)*y(87)+a65;
dy(88)= -(a66+b66)*y(88)+a66;
dy(89)= -g1*(y(90)^3)*y(91)*(y(89)-V1)-g2*(y(92)^4)*(y(89)-V2)-g3*(y(89)-V3)+k*(y(89)-y(93));
dy(90)= -(a67+b67)*y(90)+a67;
dy(91)= -(a68+b68)*y(91)+a68;
dy(92)= -(a69+b69)*y(92)+a69;
dy(93)= -g1*(y(94)^3)*y(95)*(y(93)-V1)-g2*(y(96)^4)*(y(93)-V2)-g3*(y(93)-V3)+k*(y(93)-y(95));
dy(94)= -(a70+b70)*y(94)+a70;
dy(95)= -(a71+b71)*y(95)+a71;
dy(96)= -(a72+b72)*y(96)+a72;
dy(97)= 1.1*(1/(1+exp((2-y(1))/5)))*(1-y(97))-190*y(97);
dy(98)= 1.1*(1/(1+exp((2-y(13))/5)))*(1-y(98))-190*y(98);

```

问题三程序

健康状态程序

```

function dy=CNN(t,y)
dy=zeros(41,1);
g1=120;g2=36;g3=0.3;k=0.01;
V1=50;V2=-77;V3=-54.5;
A=150;
F=1;
a1=0.1*(y(1)+40)/(1-exp(-0.1*(y(1)+40)));
b1=4*exp(-(y(1)+65)/18);
a2=0.07*exp(-0.05*(y(1)+65));
b2=1/(1+exp(-0.1*(y(1)+35)));
a3=0.01*(y(1)+55)/(1-exp(-0.1*(y(1)+55)));
b3=0.125*exp(-(y(1)+65)/80);
a4=0.1*(y(5)+40)/(1-exp(-0.1*(y(5)+40)));
b4=4*exp(-(y(5)+65)/18);
a5=0.07*exp(-0.05*(y(5)+65));
b5=1/(1+exp(-0.1*(y(5)+35)));
a6=0.01*(y(5)+55)/(1-exp(-0.1*(y(5)+55)));
b6=0.125*exp(-(y(5)+65)/80);
a7=0.1*(y(9)+40)/(1-exp(-0.1*(y(9)+40)));
b7=4*exp(-(y(9)+65)/18);
a8=0.07*exp(-0.05*(y(9)+65));
b8=1/(1+exp(-0.1*(y(9)+35)));
a9=0.01*(y(9)+55)/(1-exp(-0.1*(y(9)+55)));
b9=0.125*exp(-(y(9)+65)/80);
a10=0.1*(y(13)+40)/(1-exp(-0.1*(y(13)+40)));
b10=4*exp(-(y(13)+65)/18);
a11=0.07*exp(-0.05*(y(13)+65));
b11=1/(1+exp(-0.1*(y(13)+35)));
a12=0.01*(y(13)+55)/(1-exp(-0.1*(y(13)+55)));
b12=0.125*exp(-(y(13)+65)/80);
a13=0.1*(y(17)+40)/(1-exp(-0.1*(y(17)+40)));
b13=4*exp(-(y(17)+65)/18);
a14=0.07*exp(-0.05*(y(17)+65));
b14=1/(1+exp(-0.1*(y(17)+35)));
a15=0.01*(y(17)+55)/(1-exp(-0.1*(y(17)+55)));
b15=0.125*exp(-(y(17)+65)/80);
a16=0.1*(y(21)+40)/(1-exp(-0.1*(y(21)+40)));
b16=4*exp(-(y(21)+65)/18);
a17=0.07*exp(-0.05*(y(21)+65));
b17=1/(1+exp(-0.1*(y(21)+35)));
a18=0.01*(y(21)+55)/(1-exp(-0.1*(y(21)+55)));
b18=0.125*exp(-(y(21)+65)/80);
a19=0.1*(y(25)+40)/(1-exp(-0.1*(y(25)+40)));

```

```

b19=4*exp(-(y(25)+65)/18);
a20=0.07*exp(-0.05*(y(25)+65));
b20=1/(1+exp(-0.1*(y(25)+35)));
a21=0.01*(y(25)+55)/(1-exp(-0.1*(y(25)+55)));
b21=0.125*exp(-(y(25)+65)/80);
a22=0.1*(y(29)+40)/(1-exp(-0.1*(y(29)+40)));
b22=4*exp(-(y(29)+65)/18);
a23=0.07*exp(-0.05*(y(29)+65));
b23=1/(1+exp(-0.1*(y(29)+35)));
a24=0.01*(y(29)+55)/(1-exp(-0.1*(y(29)+55)));
b24=0.125*exp(-(y(29)+65)/80);
a25=0.1*(y(33)+40)/(1-exp(-0.1*(y(33)+40)));
b25=4*exp(-(y(33)+65)/18);
a26=0.07*exp(-0.05*(y(33)+65));
b26=1/(1+exp(-0.1*(y(33)+35)));
a27=0.01*(y(33)+55)/(1-exp(-0.1*(y(33)+55)));
b27=0.125*exp(-(y(33)+65)/80);
a28=0.1*(y(37)+40)/(1-exp(-0.1*(y(37)+40)));
b28=4*exp(-(y(37)+65)/18);
a29=0.07*exp(-0.05*(y(37)+65));
b29=1/(1+exp(-0.1*(y(37)+35)));
a30=0.01*(y(37)+55)/(1-exp(-0.1*(y(37)+55)));
b30=0.125*exp(-(y(37)+65)/80);
dy(1)= -g1*(y(2)^3)*y(3)*(y(1)-V1)-g2*(y(4)^4)*(y(1)-V2)-g3*(y(1)-V3)+k*(y(1)-y(5))+0.35*y(41)*y(21)+A*sin(2*pi*F*t);
dy(2)= -(a1+b1)*y(2)+a1;
dy(3)= -(a2+b2)*y(3)+a2;
dy(4)= -(a3+b3)*y(4)+a3;
dy(5)= -g1*(y(6)^3)*y(7)*(y(5)-V1)-g2*(y(8)^4)*(y(5)-V2)-g3*(y(5)-V3)+k*(y(5)-y(9));
dy(6)= -(a4+b4)*y(6)+a4;
dy(7)= -(a5+b5)*y(7)+a5;
dy(8)= -(a6+b6)*y(8)+a6;
dy(9)= -g1*(y(10)^3)*y(11)*(y(9)-V1)-g2*(y(12)^4)*(y(9)-V2)-g3*(y(9)-V3)+k*(y(9)-y(13));
dy(10)= -(a7+b7)*y(10)+a7;
dy(11)= -(a8+b8)*y(11)+a8;
dy(12)= -(a9+b9)*y(12)+a9;
dy(13)= -g1*(y(14)^3)*y(15)*(y(13)-V1)-g2*(y(16)^4)*(y(13)-V2)-g3*(y(13)-V3)+k*(y(13)-y(17));
dy(14)= -(a10+b10)*y(14)+a10;
dy(15)= -(a11+b11)*y(15)+a11;
dy(16)= -(a12+b12)*y(16)+a12;
dy(17)= -g1*(y(18)^3)*y(19)*(y(17)-V1)-g2*(y(20)^4)*(y(17)-V2)-g3*(y(17)-V3);
dy(18)= -(a13+b13)*y(18)+a13;
dy(19)= -(a14+b14)*y(19)+a14;
dy(20)= -(a15+b15)*y(20)+a15;
dy(21)= -g1*(y(22)^3)*y(23)*(y(21)-V1)-g2*(y(24)^4)*(y(21)-V2)-g3*(y(21)-V3)+k*(y(21)-y(25));

```



```

dy(22)= -(a16+b16)*y(22)+a16;
dy(23)= -(a17+b17)*y(23)+a17;
dy(24)= -(a18+b18)*y(24)+a18;
dy(25)= -g1*(y(26)^3)*y(27)*(y(25)-V1)-g2*(y(28)^4)*(y(25)-V2)-g3*(y(25)-V3)+k*(y(25)-y(29));
dy(26)= -(a19+b19)*y(26)+a19;
dy(27)= -(a20+b20)*y(27)+a20;
dy(28)= -(a21+b21)*y(28)+a21;
dy(29)= -g1*(y(30)^3)*y(31)*(y(29)-V1)-g2*(y(32)^4)*(y(29)-V2)-g3*(y(29)-V3)+k*(y(29)-y(33));
dy(30)= -(a22+b22)*y(30)+a22;
dy(31)= -(a23+b23)*y(31)+a23;
dy(32)= -(a24+b24)*y(32)+a24;
dy(33)= -g1*(y(34)^3)*y(35)*(y(33)-V1)-g2*(y(36)^4)*(y(33)-V2)-g3*(y(33)-V3)+k*(y(33)-y(37));
dy(34)= -(a25+b25)*y(34)+a25;
dy(35)= -(a26+b26)*y(35)+a26;
dy(36)= -(a27+b27)*y(36)+a27;
dy(37)= -g1*(y(38)^3)*y(39)*(y(37)-V1)-g2*(y(40)^4)*(y(37)-V2)-g3*(y(37)-V3);
dy(38)= -(a28+b28)*y(38)+a28;
dy(39)= -(a29+b29)*y(39)+a29;
dy(40)= -(a30+b30)*y(40)+a30;
dy(41)= 1.1*(1/(1+exp((5-y(1))/5)))*(1-y(41))-190*y(41);

```

PD状态程序

```

function dy=CNN(t,y)
dy=zeros(41,1);
g1=120;g2=36;g3=0.3;k=0.01;
V1=50;V2=-77;V3=-54.5;
A=150;
F=1;
a1=0.1*(y(1)+40)/(1-exp(-0.1*(y(1)+40)));
b1=4*exp(-(y(1)+65)/18);
a2=0.07*exp(-0.05*(y(1)+65));
b2=1/(1+exp(-0.1*(y(1)+35)));
a3=0.01*(y(1)+55)/(1-exp(-0.1*(y(1)+55)));
b3=0.125*exp(-(y(1)+65)/80);
a4=0.1*(y(5)+40)/(1-exp(-0.1*(y(5)+40)));
b4=4*exp(-(y(5)+65)/18);
a5=0.07*exp(-0.05*(y(5)+65));
b5=1/(1+exp(-0.1*(y(5)+35)));
a6=0.01*(y(5)+55)/(1-exp(-0.1*(y(5)+55)));
b6=0.125*exp(-(y(5)+65)/80);
a7=0.1*(y(9)+40)/(1-exp(-0.1*(y(9)+40)));
b7=4*exp(-(y(9)+65)/18);
a8=0.07*exp(-0.05*(y(9)+65));
b8=1/(1+exp(-0.1*(y(9)+35)));
a9=0.01*(y(9)+55)/(1-exp(-0.1*(y(9)+55)));

```

```

b9=0.125*exp(-(y(9)+65)/80);
a10=0.1*(y(13)+40)/(1-exp(-0.1*(y(13)+40)));
b10=4*exp(-(y(13)+65)/18);
a11=0.07*exp(-0.05*(y(13)+65));
b11=1/(1+exp(-0.1*(y(13)+35)));
a12=0.01*(y(13)+55)/(1-exp(-0.1*(y(13)+55)));
b12=0.125*exp(-(y(13)+65)/80);
a13=0.1*(y(17)+40)/(1-exp(-0.1*(y(17)+40)));
b13=4*exp(-(y(17)+65)/18);
a14=0.07*exp(-0.05*(y(17)+65));
b14=1/(1+exp(-0.1*(y(17)+35)));
a15=0.01*(y(17)+55)/(1-exp(-0.1*(y(17)+55)));
b15=0.125*exp(-(y(17)+65)/80);
a16=0.1*(y(21)+40)/(1-exp(-0.1*(y(21)+40)));
b16=4*exp(-(y(21)+65)/18);
a17=0.07*exp(-0.05*(y(21)+65));
b17=1/(1+exp(-0.1*(y(21)+35)));
a18=0.01*(y(21)+55)/(1-exp(-0.1*(y(21)+55)));
b18=0.125*exp(-(y(21)+65)/80);
a19=0.1*(y(25)+40)/(1-exp(-0.1*(y(25)+40)));
b19=4*exp(-(y(25)+65)/18);
a20=0.07*exp(-0.05*(y(25)+65));
b20=1/(1+exp(-0.1*(y(25)+35)));
a21=0.01*(y(25)+55)/(1-exp(-0.1*(y(25)+55)));
b21=0.125*exp(-(y(25)+65)/80);
a22=0.1*(y(29)+40)/(1-exp(-0.1*(y(29)+40)));
b22=4*exp(-(y(29)+65)/18);
a23=0.07*exp(-0.05*(y(29)+65));
b23=1/(1+exp(-0.1*(y(29)+35)));
a24=0.01*(y(29)+55)/(1-exp(-0.1*(y(29)+55)));
b24=0.125*exp(-(y(29)+65)/80);
a25=0.1*(y(33)+40)/(1-exp(-0.1*(y(33)+40)));
b25=4*exp(-(y(33)+65)/18);
a26=0.07*exp(-0.05*(y(33)+65));
b26=1/(1+exp(-0.1*(y(33)+35)));
a27=0.01*(y(33)+55)/(1-exp(-0.1*(y(33)+55)));
b27=0.125*exp(-(y(33)+65)/80);
a28=0.1*(y(37)+40)/(1-exp(-0.1*(y(37)+40)));
b28=4*exp(-(y(37)+65)/18);
a29=0.07*exp(-0.05*(y(37)+65));
b29=1/(1+exp(-0.1*(y(37)+35)));
a30=0.01*(y(37)+55)/(1-exp(-0.1*(y(37)+55)));
b30=0.125*exp(-(y(37)+65)/80);
dy(1)= -g1*(y(2)^3)*y(3)*(y(1)-V1)-g2*(y(4)^4)*(y(1)-V2)-g3*(y(1)-V3)+k*(y(1)-y(5))+0.35*y(41)*y(21)+A*sin(2*pi*F*t);

```

```

dy(2)= -(a1+b1)*y(2)+a1;
dy(3)= -(a2+b2)*y(3)+a2;
dy(4)= -(a3+b3)*y(4)+a3;
dy(5)= -g1*(y(6)^3)*y(7)*(y(5)-V1)-g2*(y(8)^4)*(y(5)-V2)-g3*(y(5)-V3)+k*(y(5)-y(9));
dy(6)= -(a4+b4)*y(6)+a4;
dy(7)= -(a5+b5)*y(7)+a5;
dy(8)= -(a6+b6)*y(8)+a6;
dy(9)= -g1*(y(10)^3)*y(11)*(y(9)-V1)-g2*(y(12)^4)*(y(9)-V2)-g3*(y(9)-V3)+k*(y(9)-y(13));
dy(10)= -(a7+b7)*y(10)+a7;
dy(11)= -(a8+b8)*y(11)+a8;
dy(12)= -(a9+b9)*y(12)+a9;
dy(13)= -g1*(y(14)^3)*y(15)*(y(13)-V1)-g2*(y(16)^4)*(y(13)-V2)-g3*(y(13)-V3)+k*(y(13)-y(17));
dy(14)= -(a10+b10)*y(14)+a10;
dy(15)= -(a11+b11)*y(15)+a11;
dy(16)= -(a12+b12)*y(16)+a12;
dy(17)= -g1*(y(18)^3)*y(19)*(y(17)-V1)-g2*(y(20)^4)*(y(17)-V2)-g3*(y(17)-V3);
dy(18)= -(a13+b13)*y(18)+a13;
dy(19)= -(a14+b14)*y(19)+a14;
dy(20)= -(a15+b15)*y(20)+a15;
dy(21)= -g1*(y(22)^3)*y(23)*(y(21)-V1)-g2*(y(24)^4)*(y(21)-V2)-g3*(y(21)-V3)+k*(y(21)-y(25));
dy(22)= -(a16+b16)*y(22)+a16;
dy(23)= -(a17+b17)*y(23)+a17;
dy(24)= -(a18+b18)*y(24)+a18;
dy(25)= -g1*(y(26)^3)*y(27)*(y(25)-V1)-g2*(y(28)^4)*(y(25)-V2)-g3*(y(25)-V3)+k*(y(25)-y(29));
dy(26)= -(a19+b19)*y(26)+a19;
dy(27)= -(a20+b20)*y(27)+a20;
dy(28)= -(a21+b21)*y(28)+a21;
dy(29)= -g1*(y(30)^3)*y(31)*(y(29)-V1)-g2*(y(32)^4)*(y(29)-V2)-g3*(y(29)-V3)+k*(y(29)-y(33));
dy(30)= -(a22+b22)*y(30)+a22;
dy(31)= -(a23+b23)*y(31)+a23;
dy(32)= -(a24+b24)*y(32)+a24;
dy(33)= -g1*(y(34)^3)*y(35)*(y(33)-V1)-g2*(y(36)^4)*(y(33)-V2)-g3*(y(33)-V3)+k*(y(33)-y(37));
dy(34)= -(a25+b25)*y(34)+a25;
dy(35)= -(a26+b26)*y(35)+a26;
dy(36)= -(a27+b27)*y(36)+a27;
dy(37)= -g1*(y(38)^3)*y(39)*(y(37)-V1)-g2*(y(40)^4)*(y(37)-V2)-g3*(y(37)-V3);
dy(38)= -(a28+b28)*y(38)+a28;
dy(39)= -(a29+b29)*y(39)+a29;
dy(40)= -(a30+b30)*y(40)+a30;
dy(41)= 1.1*(1/(1+exp((5-y(1))/5)))*(1-y(41))-190*y(41);

```

问题四程序

```

function dy=CNN2(t,y,A,F)
dy=zeros(43,1);
g1=120;g2=36;g3=0.3;k=0.001;

```

```

V1=50;V2=-77;V3=-54.5;
G1=0.35;
G2=0.25;
a1=0.1*(y(1)+40)/(1-exp(-0.1*(y(1)+40)));
b1=4*exp(-(y(1)+65)/18);
a2=0.07*exp(-0.05*(y(1)+65));
b2=1/(1+exp(-0.1*(y(1)+35)));
a3=0.01*(y(1)+55)/(1-exp(-0.1*(y(1)+55)));
b3=0.125*exp(-(y(1)+65)/80);
a4=0.1*(y(5)+40)/(1-exp(-0.1*(y(5)+40)));
b4=4*exp(-(y(5)+65)/18);
a5=0.07*exp(-0.05*(y(5)+65));
b5=1/(1+exp(-0.1*(y(5)+35)));
a6=0.01*(y(5)+55)/(1-exp(-0.1*(y(5)+55)));
b6=0.125*exp(-(y(5)+65)/80);
a7=0.1*(y(9)+40)/(1-exp(-0.1*(y(9)+40)));
b7=4*exp(-(y(9)+65)/18);
a8=0.07*exp(-0.05*(y(9)+65));
b8=1/(1+exp(-0.1*(y(9)+35)));
a9=0.01*(y(9)+55)/(1-exp(-0.1*(y(9)+55)));
b9=0.125*exp(-(y(9)+65)/80);
a10=0.1*(y(13)+40)/(1-exp(-0.1*(y(13)+40)));
b10=4*exp(-(y(13)+65)/18);
a11=0.07*exp(-0.05*(y(13)+65));
b11=1/(1+exp(-0.1*(y(13)+35)));
a12=0.01*(y(13)+55)/(1-exp(-0.1*(y(13)+55)));
b12=0.125*exp(-(y(13)+65)/80);
a13=0.1*(y(17)+40)/(1-exp(-0.1*(y(17)+40)));
b13=4*exp(-(y(17)+65)/18);
a14=0.07*exp(-0.05*(y(17)+65));
b14=1/(1+exp(-0.1*(y(17)+35)));
a15=0.01*(y(17)+55)/(1-exp(-0.1*(y(17)+55)));
b15=0.125*exp(-(y(17)+65)/80);
a16=0.1*(y(21)+40)/(1-exp(-0.1*(y(21)+40)));
b16=4*exp(-(y(21)+65)/18);
a17=0.07*exp(-0.05*(y(21)+65));
b17=1/(1+exp(-0.1*(y(21)+35)));
a18=0.01*(y(21)+55)/(1-exp(-0.1*(y(21)+55)));
b18=0.125*exp(-(y(21)+65)/80);
a19=0.1*(y(25)+40)/(1-exp(-0.1*(y(25)+40)));
b19=4*exp(-(y(25)+65)/18);
a20=0.07*exp(-0.05*(y(25)+65));
b20=1/(1+exp(-0.1*(y(25)+35)));
a21=0.01*(y(25)+55)/(1-exp(-0.1*(y(25)+55)));
    
```

```

b21=0.125*exp(-(y(25)+65)/80);
a22=0.1*(y(29)+40)/(1-exp(-0.1*(y(29)+40)));
b22=4*exp(-(y(29)+65)/18);
a23=0.07*exp(-0.05*(y(29)+65));
b23=1/(1+exp(-0.1*(y(29)+35)));
a24=0.01*(y(29)+55)/(1-exp(-0.1*(y(29)+55)));
b24=0.125*exp(-(y(29)+65)/80);
dy(1)=
-g1*(y(2)^3)*y(3)*(y(1)-V1)-g2*(y(4)^4)*(y(1)-V2)-g3*(y(1)-V3)+G1*y(33)*y(5)+G1*y(34)*y(9)+G2*y(39)*(y(25)+80)+A*sin(2*pi*F*t);
dy(2)= -(a1+b1)*y(2)+a1;
dy(3)= -(a2+b2)*y(3)+a2; %1号到2到3号兴奋性耦合，1到7抑制性
dy(4)= -(a3+b3)*y(4)+a3;%神经元1编号1
dy(5)= -g1*(y(6)^3)*y(7)*(y(5)-V1)-g2*(y(8)^4)*(y(5)-V2)-g3*(y(5)-V3)+G2*y(35)*(y(13)+80);
dy(6)= -(a4+b4)*y(6)+a4;
dy(7)= -(a5+b5)*y(7)+a5;%2号到4号抑制性耦合
dy(8)= -(a6+b6)*y(8)+a6;%神经元2编号5
dy(9)= -g1*(y(10)^3)*y(11)*(y(9)-V1)-g2*(y(12)^4)*(y(9)-V2)-g3*(y(9)-V3)+G2*y(38)*(y(21)+80);
dy(10)= -(a7+b7)*y(10)+a7;
dy(11)= -(a8+b8)*y(11)+a8;%3号到6号抑制性耦合
dy(12)= -(a9+b9)*y(12)+a9;%神经元3编号9
dy(13)= -g1*(y(14)^3)*y(15)*(y(13)-V1)-g2*(y(16)^4)*(y(13)-V2)-g3*(y(13)-V3)+G2*y(40)*(y(29)+80);
dy(14)= -(a10+b10)*y(14)+a10;
dy(15)= -(a11+b11)*y(15)+a11;%4号到8号抑制性耦合
dy(16)= -(a12+b12)*y(16)+a12;%神经元4编号13
dy(17)= -g1*(y(18)^3)*y(19)*(y(17)-V1)-g2*(y(20)^4)*(y(17)-V2)-g3*(y(17)-V3)+G1*y(36)*y(5)+G2*y(37)*(y(9)+80);
dy(18)= -(a13+b13)*y(18)+a13;
dy(19)= -(a14+b14)*y(19)+a14;%5号到2号兴奋性耦合%5号到3号抑制性耦合
dy(20)= -(a15+b15)*y(20)+a15;%神经元5编号17
dy(21)= -g1*(y(22)^3)*y(23)*(y(21)-V1)-g2*(y(24)^4)*(y(21)-V2)-g3*(y(21)-V3)+G2*y(42)*(y(25)+80);
dy(22)= -(a16+b16)*y(22)+a16;
dy(23)= -(a17+b17)*y(23)+a17;%6号到7号抑制性耦合
dy(24)= -(a18+b18)*y(24)+a18;%神经元6编号21
dy(25)= -g1*(y(26)^3)*y(27)*(y(25)-V1)-g2*(y(28)^4)*(y(25)-V2)-g3*(y(25)-V3)+G1*y(41)*y(13);
dy(26)= -(a19+b19)*y(26)+a19;
dy(27)= -(a20+b20)*y(27)+a20;%7号到4号兴奋性耦合
dy(28)= -(a21+b21)*y(28)+a21;%神经元7编号23
dy(29)= -g1*(y(30)^3)*y(31)*(y(29)-V1)-g2*(y(32)^4)*(y(29)-V2)-g3*(y(29)-V3)+G2*y(43)*(y(1)+80);
dy(30)= -(a22+b22)*y(30)+a22;
dy(31)= -(a23+b23)*y(31)+a23;%8号到1号兴奋性耦合
dy(32)= -(a24+b24)*y(32)+a24;%神经元8编号29
dy(33)=1.1*(1/(1+exp((2-y(1))/5)))*(1-y(33))-190*y(33);
%1号到2号兴奋性耦合
dy(34)=1.1*(1/(1+exp((2-y(1))/5)))*(1-y(34))-190*y(34);

```

%1号到3号兴奋性耦合

dy(35)=5*(1/(1+exp((2-y(5))/5)))*(1-y(35))-180*y(35);

%2号到4号抑制性耦合

dy(36)=1.1*(1/(1+exp((2-y(17))/5)))*(1-y(36))-190*y(36);

%5号到2号兴奋性耦合

dy(37)=5*(1/(1+exp((2-y(17))/5)))*(1-y(37))-180*y(37);

%5号到3号抑制性耦合

dy(38)=5*(1/(1+exp((2-y(9))/5)))*(1-y(38))-180*y(38);

%3号到6号抑制性耦合

dy(39)=5*(1/(1+exp((2-y(1))/5)))*(1-y(39))-180*y(39);

%1号到7号抑制性耦合

dy(40)=5*(1/(1+exp((2-y(13))/5)))*(1-y(40))-180*y(40);

%4号到8号抑制性耦合

dy(41)= 1.1*(1/(1+exp((2-y(25))/5)))*(1-y(41))-190*y(41);

%7号到4号兴奋性耦合

dy(42)= 5*(1/(1+exp((2-y(21))/5)))*(1-y(42))-180*y(42);

%6号到7号抑制性耦合

dy(43)= 1.1*(1/(1+exp((2-y(29))/5)))*(1-y(43))-190*y(43);

问题五程序

function dy=CNN(t,y)

dy=zeros(98,1);

g1=120;g2=36;g3=0.3;k=0.001;

V1=50;V2=-77;V3=-54.5;

A=150;

F=0.2;

a1=0.1*(y(1)+40)/(1-exp(-0.1*(y(1)+40))); a2=0.07*exp(-0.05*(y(1)+65));

a3=0.01*(y(1)+55)/(1-exp(-0.1*(y(1)+55)));

a4=0.1*(y(5)+40)/(1-exp(-0.1*(y(5)+40))); a5=0.07*exp(-0.05*(y(5)+65));

a6=0.01*(y(5)+55)/(1-exp(-0.1*(y(5)+55)));

a7=0.1*(y(9)+40)/(1-exp(-0.1*(y(9)+40))); a8=0.07*exp(-0.05*(y(9)+65));

a9=0.01*(y(9)+55)/(1-exp(-0.1*(y(9)+55)));

a10=0.1*(y(13)+40)/(1-exp(-0.1*(y(13)+40))); a11=0.07*exp(-0.05*(y(13)+65));

a12=0.01*(y(13)+55)/(1-exp(-0.1*(y(13)+55)));

a13=0.1*(y(17)+40)/(1-exp(-0.1*(y(17)+40))); a14=0.07*exp(-0.05*(y(17)+65));

a15=0.01*(y(17)+55)/(1-exp(-0.1*(y(17)+55)));

a16=0.1*(y(21)+40)/(1-exp(-0.1*(y(21)+40))); a17=0.07*exp(-0.05*(y(21)+65));

a18=0.01*(y(21)+55)/(1-exp(-0.1*(y(21)+55)));

a19=0.1*(y(25)+40)/(1-exp(-0.1*(y(25)+40))); a20=0.07*exp(-0.05*(y(25)+65));

a21=0.01*(y(25)+55)/(1-exp(-0.1*(y(25)+55)));

a22=0.1*(y(29)+40)/(1-exp(-0.1*(y(29)+40))); a23=0.07*exp(-0.05*(y(29)+65));

a24=0.01*(y(29)+55)/(1-exp(-0.1*(y(29)+55)));

a25=0.1*(y(33)+40)/(1-exp(-0.1*(y(33)+40))); a26=0.07*exp(-0.05*(y(33)+65));

a27=0.01*(y(33)+55)/(1-exp(-0.1*(y(33)+55)));

a28=0.1*(y(37)+40)/(1-exp(-0.1*(y(37)+40))); a29=0.07*exp(-0.05*(y(37)+65));


```

a30=0.01*(y(37)+55)/(1-exp(-0.1*(y(37)+55)));
a31=0.1*(y(41)+40)/(1-exp(-0.1*(y(41)+40)));    a32=0.07*exp(-0.05*(y(41)+65));
a33=0.01*(y(41)+55)/(1-exp(-0.1*(y(41)+55)));
a34=0.1*(y(45)+40)/(1-exp(-0.1*(y(45)+40)));    a35=0.07*exp(-0.05*(y(45)+65));
a36=0.01*(y(45)+55)/(1-exp(-0.1*(y(45)+55)));
a37=0.1*(y(49)+40)/(1-exp(-0.1*(y(49)+40)));    a38=0.07*exp(-0.05*(y(49)+65));
a39=0.01*(y(49)+55)/(1-exp(-0.1*(y(49)+55)));
a40=0.1*(y(53)+40)/(1-exp(-0.1*(y(53)+40)));    a41=0.07*exp(-0.05*(y(53)+65));
a42=0.01*(y(53)+55)/(1-exp(-0.1*(y(53)+55)));
a43=0.1*(y(57)+40)/(1-exp(-0.1*(y(57)+40)));    a44=0.07*exp(-0.05*(y(57)+65));
a45=0.01*(y(57)+55)/(1-exp(-0.1*(y(57)+55)));
a46=0.1*(y(61)+40)/(1-exp(-0.1*(y(61)+40)));    a47=0.07*exp(-0.05*(y(61)+65));
a48=0.01*(y(61)+55)/(1-exp(-0.1*(y(61)+55)));
a49=0.1*(y(65)+40)/(1-exp(-0.1*(y(65)+40)));    a50=0.07*exp(-0.05*(y(65)+65));
a51=0.01*(y(65)+55)/(1-exp(-0.1*(y(65)+55)));
a52=0.1*(y(69)+40)/(1-exp(-0.1*(y(69)+40)));    a53=0.07*exp(-0.05*(y(69)+65));
a54=0.01*(y(69)+55)/(1-exp(-0.1*(y(69)+55)));
a55=0.1*(y(73)+40)/(1-exp(-0.1*(y(73)+40)));    a56=0.07*exp(-0.05*(y(73)+65));
a57=0.01*(y(73)+55)/(1-exp(-0.1*(y(73)+55)));
a58=0.1*(y(77)+40)/(1-exp(-0.1*(y(77)+40)));    a59=0.07*exp(-0.05*(y(77)+65));
a60=0.01*(y(77)+55)/(1-exp(-0.1*(y(77)+55)));
a61=0.1*(y(81)+40)/(1-exp(-0.1*(y(81)+40)));    a62=0.07*exp(-0.05*(y(81)+65));
a63=0.01*(y(81)+55)/(1-exp(-0.1*(y(81)+55)));
a64=0.1*(y(85)+40)/(1-exp(-0.1*(y(85)+40)));    a65=0.07*exp(-0.05*(y(85)+65));
a66=0.01*(y(85)+55)/(1-exp(-0.1*(y(85)+55)));
a67=0.1*(y(89)+40)/(1-exp(-0.1*(y(89)+40)));    a68=0.07*exp(-0.05*(y(89)+65));
a69=0.01*(y(89)+55)/(1-exp(-0.1*(y(89)+55)));
a70=0.1*(y(93)+40)/(1-exp(-0.1*(y(93)+40)));    a71=0.07*exp(-0.05*(y(93)+65));
a72=0.01*(y(93)+55)/(1-exp(-0.1*(y(93)+55)));

b1=4*exp(-(y(1)+65)/18);    b2=1/(1+exp(-0.1*(y(1)+35)));    b3=0.125*exp(-(y(1)+65)/80);
b4=4*exp(-(y(5)+65)/18);    b5=1/(1+exp(-0.1*(y(5)+35)));    b6=0.125*exp(-(y(5)+65)/80);
b7=4*exp(-(y(9)+65)/18);    b8=1/(1+exp(-0.1*(y(9)+35)));    b9=0.125*exp(-(y(9)+65)/80);
b10=4*exp(-(y(13)+65)/18);    b11=1/(1+exp(-0.1*(y(13)+35)));    b12=0.125*exp(-(y(13)+65)/80);
b13=4*exp(-(y(17)+65)/18);    b14=1/(1+exp(-0.1*(y(17)+35)));    b15=0.125*exp(-(y(17)+65)/80);
b16=4*exp(-(y(21)+65)/18);    b17=1/(1+exp(-0.1*(y(21)+35)));    b18=0.125*exp(-(y(21)+65)/80);
b19=4*exp(-(y(25)+65)/18);    b20=1/(1+exp(-0.1*(y(25)+35)));    b21=0.125*exp(-(y(25)+65)/80);
b22=4*exp(-(y(29)+65)/18);    b23=1/(1+exp(-0.1*(y(29)+35)));    b24=0.125*exp(-(y(29)+65)/80);
b25=4*exp(-(y(33)+65)/18);    b26=1/(1+exp(-0.1*(y(33)+35)));    b27=0.125*exp(-(y(33)+65)/80);
b28=4*exp(-(y(37)+65)/18);    b29=1/(1+exp(-0.1*(y(37)+35)));    b30=0.125*exp(-(y(37)+65)/80);
b31=4*exp(-(y(41)+65)/18);    b32=1/(1+exp(-0.1*(y(41)+35)));    b33=0.125*exp(-(y(41)+65)/80);
b34=4*exp(-(y(45)+65)/18);    b35=1/(1+exp(-0.1*(y(45)+35)));    b36=0.125*exp(-(y(45)+65)/80);
b37=4*exp(-(y(49)+65)/18);    b38=1/(1+exp(-0.1*(y(49)+35)));    b39=0.125*exp(-(y(49)+65)/80);
b40=4*exp(-(y(53)+65)/18);    b41=1/(1+exp(-0.1*(y(53)+35)));    b42=0.125*exp(-(y(53)+65)/80);
b43=4*exp(-(y(57)+65)/18);    b44=1/(1+exp(-0.1*(y(57)+35)));    b45=0.125*exp(-(y(57)+65)/80);

```

$b46=4*\exp(-(y(61)+65)/18);$ $b47=1/(1+\exp(-0.1*(y(61)+35)));$ $b48=0.125*\exp(-(y(61)+65)/80);$
 $b49=4*\exp(-(y(65)+65)/18);$ $b50=1/(1+\exp(-0.1*(y(65)+35)));$ $b51=0.125*\exp(-(y(65)+65)/80);$
 $b52=4*\exp(-(y(69)+65)/18);$ $b53=1/(1+\exp(-0.1*(y(69)+35)));$ $b54=0.125*\exp(-(y(69)+65)/80);$
 $b55=4*\exp(-(y(73)+65)/18);$ $b56=1/(1+\exp(-0.1*(y(73)+35)));$ $b57=0.125*\exp(-(y(73)+65)/80);$
 $b58=4*\exp(-(y(77)+65)/18);$ $b59=1/(1+\exp(-0.1*(y(77)+35)));$ $b60=0.125*\exp(-(y(77)+65)/80);$
 $b61=4*\exp(-(y(81)+65)/18);$ $b62=1/(1+\exp(-0.1*(y(81)+35)));$ $b63=0.125*\exp(-(y(81)+65)/80);$
 $b64=4*\exp(-(y(85)+65)/18);$ $b65=1/(1+\exp(-0.1*(y(85)+35)));$ $b66=0.125*\exp(-(y(85)+65)/80);$
 $b67=4*\exp(-(y(89)+65)/18);$ $b68=1/(1+\exp(-0.1*(y(89)+35)));$ $b69=0.125*\exp(-(y(89)+65)/80);$
 $b70=4*\exp(-(y(93)+65)/18);$ $b71=1/(1+\exp(-0.1*(y(93)+35)));$ $b72=0.125*\exp(-(y(93)+65)/80);$
 $dy(1)=-g1*(y(2)^3)*y(3)*(y(1)-V1)-g2*(y(4)^4)*(y(1)-V2)-g3*(y(1)-V3)+k*(y(1)-y(5))+0.35*y(97)*y(13)+A*\sin(2*pi*F*t);$
 $dy(2)=-(a1+b1)*y(2)+a1;$ $dy(3)=-(a2+b2)*y(3)+a2;$ $dy(4)=-(a3+b3)*y(4)+a3;$
 $dy(5)=-g1*(y(6)^3)*y(7)*(y(5)-V1)-g2*(y(8)^4)*(y(5)-V2)-g3*(y(5)-V3)+k*(y(5)-y(9));$ $dy(6)=$
 $-(a4+b4)*y(6)+a4;$ $dy(7)=-(a5+b5)*y(7)+a5;$ $dy(8)=-(a6+b6)*y(8)+a6;$
 $dy(9)=-g1*(y(10)^3)*y(11)*(y(9)-V1)-g2*(y(12)^4)*(y(9)-V2)-g3*(y(9)-V3)+k*(y(9)-y(13));$ $dy(10)=$
 $-(a7+b7)*y(10)+a7;$ $dy(11)=-(a8+b8)*y(11)+a8;$ $dy(12)=-(a9+b9)*y(12)+a9;$
 $dy(13)=$
 $-g1*(y(14)^3)*y(15)*(y(13)-V1)-g2*(y(16)^4)*(y(13)-V2)-g3*(y(13)-V3)+k*(y(13)-y(17))+0.35*y(98)*y(26)+A*\sin(2*pi*F*t);$
 $dy(14)=-(a10+b10)*y(14)+a10;$ $dy(15)=-(a11+b11)*y(15)+a11;$ $dy(16)=-(a12+b12)*y(16)+a12;$
 $dy(17)=-g1*(y(18)^3)*y(19)*(y(17)-V1)-g2*(y(20)^4)*(y(17)-V2)-g3*(y(17)-V3)+k*(y(17)-y(21));$ $dy(18)=$
 $-(a13+b13)*y(18)+a13;$ $dy(19)=-(a14+b14)*y(19)+a14;$ $dy(20)=-(a15+b15)*y(20)+a15;$
 $dy(21)=-g1*(y(22)^3)*y(23)*(y(21)-V1)-g2*(y(24)^4)*(y(21)-V2)-g3*(y(21)-V3)+k*(y(21)-y(25));$ $dy(22)=$
 $-(a16+b16)*y(22)+a16;$ $dy(23)=-(a17+b17)*y(23)+a17;$ $dy(24)=-(a18+b18)*y(24)+a18;$
 $dy(25)=-g1*(y(26)^3)*y(27)*(y(25)-V1)-g2*(y(28)^4)*(y(25)-V2)-g3*(y(25)-V3)+k*(y(25)-y(29));$ $dy(26)=$
 $-(a19+b19)*y(26)+a19;$ $dy(27)=-(a20+b20)*y(27)+a20;$ $dy(28)=-(a21+b21)*y(28)+a21;$
 $dy(29)=-g1*(y(30)^3)*y(31)*(y(29)-V1)-g2*(y(32)^4)*(y(29)-V2)-g3*(y(29)-V3)+k*(y(29)-y(33));$ $dy(30)=$
 $-(a22+b22)*y(30)+a22;$ $dy(31)=-(a23+b23)*y(31)+a23;$ $dy(32)=-(a24+b24)*y(32)+a24;$
 $dy(33)=-g1*(y(34)^3)*y(35)*(y(33)-V1)-g2*(y(36)^4)*(y(33)-V2)-g3*(y(33)-V3)+k*(y(33)-y(37));$ $dy(34)=$
 $-(a25+b25)*y(34)+a25;$ $dy(35)=-(a26+b26)*y(35)+a26;$ $dy(36)=-(a27+b27)*y(36)+a27;$
 $dy(37)=-g1*(y(38)^3)*y(39)*(y(37)-V1)-g2*(y(40)^4)*(y(37)-V2)-g3*(y(37)-V3)+k*(y(37)-y(41));$ $dy(38)=$
 $-(a28+b28)*y(38)+a28;$ $dy(39)=-(a29+b29)*y(39)+a29;$ $dy(40)=-(a30+b30)*y(40)+a30;$
 $dy(41)=-g1*(y(42)^3)*y(43)*(y(41)-V1)-g2*(y(44)^4)*(y(41)-V2)-g3*(y(41)-V3)+k*(y(41)-y(45));$ $dy(42)=$
 $-(a31+b31)*y(42)+a31;$ $dy(43)=-(a32+b32)*y(43)+a32;$ $dy(44)=-(a33+b33)*y(44)+a33;$
 $dy(45)=-g1*(y(46)^3)*y(47)*(y(45)-V1)-g2*(y(48)^4)*(y(45)-V2)-g3*(y(45)-V3)+k*(y(45)-y(49));$ $dy(46)=$
 $-(a34+b34)*y(46)+a34;$ $dy(47)=-(a35+b35)*y(47)+a35;$ $dy(48)=-(a36+b36)*y(48)+a36;$
 $dy(49)=-g1*(y(50)^3)*y(51)*(y(49)-V1)-g2*(y(52)^4)*(y(49)-V2)-g3*(y(49)-V3)+k*(y(49)-y(53));$ $dy(50)=$
 $-(a37+b37)*y(50)+a37;$ $dy(51)=-(a38+b38)*y(51)+a38;$ $dy(52)=-(a39+b39)*y(52)+a39;$
 $dy(53)=-g1*(y(54)^3)*y(55)*(y(53)-V1)-g2*(y(56)^4)*(y(53)-V2)-g3*(y(53)-V3)+k*(y(53)-y(57));$ $dy(54)=$
 $-(a40+b40)*y(54)+a40;$ $dy(55)=-(a41+b41)*y(55)+a41;$ $dy(56)=-(a42+b42)*y(56)+a42;$
 $dy(57)=-g1*(y(58)^3)*y(59)*(y(57)-V1)-g2*(y(60)^4)*(y(57)-V2)-g3*(y(57)-V3)+k*(y(57)-y(61));$ $dy(58)=$
 $-(a43+b43)*y(58)+a43;$ $dy(59)=-(a44+b44)*y(59)+a44;$ $dy(60)=-(a45+b45)*y(60)+a45;$
 $dy(61)=-g1*(y(62)^3)*y(63)*(y(61)-V1)-g2*(y(64)^4)*(y(61)-V2)-g3*(y(61)-V3)+k*(y(61)-y(65));$ $dy(62)=$
 $-(a46+b46)*y(62)+a46;$ $dy(63)=-(a47+b47)*y(63)+a47;$ $dy(64)=-(a48+b48)*y(64)+a48;$
 $dy(65)=-g1*(y(66)^3)*y(67)*(y(65)-V1)-g2*(y(68)^4)*(y(65)-V2)-g3*(y(65)-V3)+k*(y(65)-y(69));$ $dy(66)=$
 $-(a49+b49)*y(66)+a49;$ $dy(67)=-(a50+b50)*y(67)+a50;$ $dy(68)=-(a51+b51)*y(68)+a51;$

```

dy(69)= -g1*(y(70)^3)*y(71)*(y(69)-V1)-g2*(y(72)^4)*(y(69)-V2)-g3*(y(69)-V3)+k*(y(69)-y(73));    dy(70)=
-(a52+b52)*y(70)+a52;    dy(71)= -(a53+b53)*y(71)+a53;    dy(72)= -(a54+b54)*y(72)+a54;
dy(73)= -g1*(y(74)^3)*y(75)*(y(73)-V1)-g2*(y(76)^4)*(y(73)-V2)-g3*(y(73)-V3)+k*(y(73)-y(77));    dy(74)=
-(a55+b55)*y(74)+a55;    dy(75)= -(a56+b56)*y(75)+a56;    dy(76)= -(a57+b57)*y(76)+a57;
dy(77)= -g1*(y(78)^3)*y(79)*(y(77)-V1)-g2*(y(80)^4)*(y(77)-V2)-g3*(y(77)-V3)+k*(y(77)-y(81));    dy(78)=
-(a58+b58)*y(78)+a58;    dy(79)= -(a59+b59)*y(79)+a59;    dy(80)= -(a60+b60)*y(80)+a60;
dy(81)= -g1*(y(82)^3)*y(83)*(y(81)-V1)-g2*(y(84)^4)*(y(81)-V2)-g3*(y(81)-V3)+k*(y(81)-y(85));    dy(82)=
-(a61+b61)*y(82)+a61;    dy(83)= -(a62+b62)*y(83)+a62;    dy(84)= -(a63+b63)*y(84)+a63;
dy(85)= -g1*(y(86)^3)*y(87)*(y(85)-V1)-g2*(y(88)^4)*(y(85)-V2)-g3*(y(85)-V3)+k*(y(85)-y(89));    dy(86)=
-(a64+b64)*y(86)+a64;    dy(87)= -(a65+b65)*y(87)+a65;    dy(88)= -(a66+b66)*y(88)+a66;
dy(89)= -g1*(y(90)^3)*y(91)*(y(89)-V1)-g2*(y(92)^4)*(y(89)-V2)-g3*(y(89)-V3)+k*(y(89)-y(93));    dy(90)=
-(a67+b67)*y(90)+a67;    dy(91)= -(a68+b68)*y(91)+a68;    dy(92)= -(a69+b69)*y(92)+a69;
dy(93)= -g1*(y(94)^3)*y(95)*(y(93)-V1)-g2*(y(96)^4)*(y(93)-V2)-g3*(y(93)-V3)+k*(y(93)-y(95));    dy(94)=
-(a70+b70)*y(94)+a70;    dy(95)= -(a71+b71)*y(95)+a71;    dy(96)= -(a72+b72)*y(96)+a72;
dy(97)= 1.1*(1/(1+exp((2-y(1))/5)))*(1-y(97))-190*y(97);
dy(98)= 1.1*(1/(1+exp((2-y(13))/5)))*(1-y(98))-190*y(98);

```