

丘脑底核—苍白球神经元群网络模型的动力学分析*

贾洪军 王江 于海涛

(天津大学电气与自动化工程学院,天津 30072)

摘要 丘脑底核、内苍白球以及外苍白球是基底核的重要组成核团,本文建立了三者相互作用的神经元群网络模型,并研究其动力学行为. 在外部输入作用下,系统可以在低频和高频状态之间转换;增大纹状体对苍白球的抑制性输入导致系统产生低频同步振荡. 结果表明系统的这些动力学行为与基底核的功能紧密相关.

关键词 基底核, 神经元群网络模型, 动力学行为, 同步振荡

引言

基底核是由一组大脑神经核团组成的功能整体,它接受皮层的信息,并且通过丘脑将信息传递给皮质,完成对自主运动的控制、认知次序的产生和编码等功能^[1-3]. 基底核的病变可导致多种运动和认知障碍,包括帕金森氏症和亨廷顿氏症等. 丘脑底核(STN)、外苍白球(GPe)以及内苍白球(GPi)作为基底核的主要核团,三者之间是一个明显的反馈与自反馈结构,其中STN是兴奋性核团,GPe与GPi是抑制性核团. 它们之间的相互作用与基底核的功能密切相关.

生物神经系统作为多层次的超大型信息网络,具有复杂的非线性特性. 从动力学角度研究神经元及其网络的活动规律,进而探讨神经系统信息传导过程和认知、思维、控制等功能的实现是神经计算科学的主要任务之一,并取得了一定的成果^[4-6]. Gillies和Willshaw建立了STN和GPe之间的相互作用回路,并研究了该回路的动力学行为以及对基底核功能的重要影响^[7-8],但是并没有考虑GPi核团的功能. GPi作为基底核的主要输出核团,它控制着丘脑能否对皮层的刺激信息进行正常响应. 因此,本文建立了STN、GPe以及GPi核团之间相互作用的网络模型,研究了该模型的动力学行为,并试图从生理角度给出解释.

1 模型建立及其参数选择

在基底核中,STN对GPe、GPi具有兴奋性作

用,并且受自身反馈以及来自皮层的兴奋性输入;GPe对STN、GPi具有抑制性作用,并且受自身反馈以及来自纹状体的抑制性输入;GPi接受STN的兴奋性输入,自身反馈、纹状体和GPe的抑制性输入,如图1所示. 模型描述如下:

$$\tau^{STN} \frac{d}{dt}x = -x + a\sigma(x) - c\zeta(y) + I^{Cx} \quad (1)$$

$$\tau^{GPe} \frac{d}{dt}y = -y - b\zeta(y) + d\sigma(x) + I^{Sir} \quad (2)$$

$$\tau^{GPi} \frac{d}{dt}z = -z - e\gamma(z) + f\sigma(x) - g\zeta(y) + I^{Sir} \quad (3)$$

其中, x, y, z 分别表示STN、GPe和GPi核团的平均膜电位. $\tau^{STN}, \tau^{GPe}, \tau^{GPi}$ 分别为STN、GPe和GPi的时间常数. I^{Cx}, I^{Sir} 分别为来自皮层和纹状体的外界输入. a, b, c, d, e, f, g 为核团连接系数,兴奋性或抑制性关系见图1. $\sigma(x), \zeta(y), \gamma(z)$ 分别为STN、GPe和GPi的放电率函数,它们表征核团平均膜电位和放电率之间的关系. 表达式如下:

$$\sigma(x) = \frac{\sigma_{\max}}{1 + \exp(-\kappa(x - x_{th}))} \quad (4)$$

$$\zeta(y) = \frac{\zeta_{\max}}{1 + \exp(-\eta(y - y_{th}))} \quad (5)$$

$$\gamma(z) = \frac{\gamma_{\max}}{1 + \exp(-\mu(z - z_{th}))} \quad (6)$$

$\sigma_{\max}, \zeta_{\max}, \gamma_{\max}$ 代表核团可以达到的最大放电频率; κ, η, μ 表示放电率相对于膜电压的灵敏系数; x_{th}, y_{th}, z_{th} 表示驱使核团的 $\sigma(x), \zeta(y), \gamma(z)$ 达到最大放电率值的一半所需膜电压值.

模型参数的选择基于对神经元膜电位活动特

2010-12-17 收到第1稿,2011-01-05 收到修改稿.

* 国家自然科学基金资助项目(61072012, 50707020, 60901035, 50907044)

性的实验数据分析. $\tau^{STN} = 6ms$, $\tau^{GPe} = \tau^{GPi} = 14ms$; $\sigma_{max} = 500Hz$, $\kappa = 0.3mV^{-1}$, $x_{th} = 15mV$; $\zeta_{max} = 100Hz$, $\eta = 0.2mV^{-1}$, $y_{th} = 10mV$; $\gamma_{max} = 300Hz$, $\mu = 0.2mV^{-1}$, $z_{th} = 12mV^{[9-13]}$.

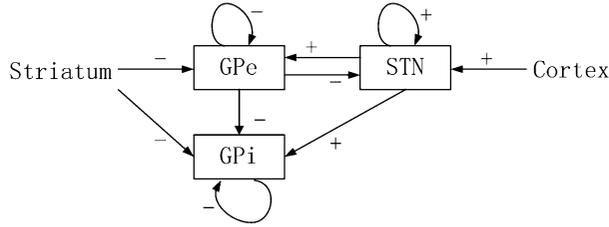


图1 丘脑底核与内、外苍白球的网络模型示意图;

+代表兴奋性连接, -代表抑制性连接

Fig.1 Schematic view of the network formed by STN, GPi and GPe;

Plus and minus signs denote excitatory and inhibitory relationships, respectively

2 动力学行为分析

2.1 仿真结果

系统存在三种不同类型的动力学行为:单稳态,双稳态,振荡状态.我们首先从仿真角度给出了这些状态的一般解释.

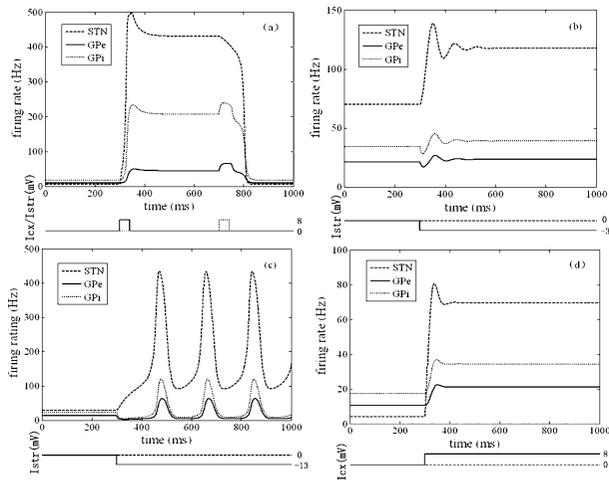


图2 STN-GP 系统的动力学特性仿真结果;(a) 双稳态行为;

(b) 对核团放电率的影响;(c) 振荡特性;(d) 对核团放电率的影响

Fig.2 Simulation results of the STN-GP system;(a) Bistable behavior;

(b) The influence of on the mean activities of three nuclei;

(c) Oscillations; (d) The influence of on the

mean activities of the three nuclei

系统的双稳态特性反映了核团兴奋性和抑制性影响的动态平衡.当系统处于低频放电的稳定状态时,皮层的兴奋性脉冲输入会增强了 STN 的活性,促使系统达到一种持续高频放电的稳定状态.

相应的,纹状体的抑制性输入会抑制核团活性,驱使系统返回低频放电状态.系统的这两种放电状态都是稳定的,它们被势阱隔离,并且在外界驱动下系统可以跨越该势阱(图 2a).振荡状态可以认为是系统放电频率围绕势阱的交互跳跃,此时高频和低频放电状态都是不能自持的,三个核团的放电频率出现了同步低频振荡行为(图 2c).增大纹状体的抑制性输入导致系统平均放电率的增大,这是由 STN、GPe、GPi 之间动力学交互作用引起的.纹状体对 GPe 的强抑制性减弱了它对 STN 的影响,使得 STN 的自耦合增强了自身活性,导致 GPe、GPi 放电率增大(图 2b).皮层的兴奋性输入也使得所有核团平均放电频率增大(图 2d).

2.2 分岔分析

根据模型(公式(1)-(6)),令 $\frac{d}{dt}x = \frac{d}{dt}y = \frac{d}{dt}z = 0$ 可得系统的平衡点 (x_0, y_0, z_0) . 系统状态 (x, y, z) 相对于平衡点的线性偏差为 $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{z})$. 在无外部输入信号的情况下,线性偏差的矩阵表达式如下:

$$\begin{bmatrix} d\hat{x}/dt \\ d\hat{y}/dt \\ d\hat{z}/dt \end{bmatrix} = M \begin{bmatrix} \hat{x} \\ \hat{y} \\ \hat{z} \end{bmatrix} \quad (7)$$

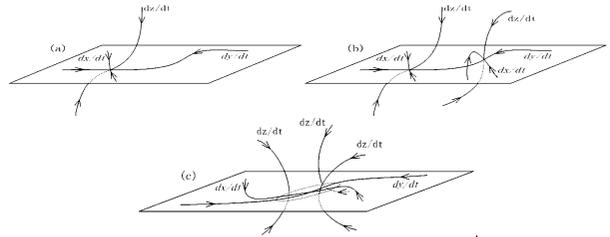


图3 系统平衡值的空间流形示意图;(a)单稳态;

(b) 双稳态;(c) 极限环

Fig.3 Schematic view of the space flows of equilibrium values;

(a) The single stable state; (b) The bistable state;

(c) limit cycles

其中,

$$M = \begin{bmatrix} -A & -C & 0 \\ D & -B & 0 \\ F & -G & -E \end{bmatrix}, A \equiv (1 - a\sigma'(x_0))/\tau^{STN},$$

$$B \equiv (1 + b\zeta'(y_0))/\tau^{GPe}, C \equiv c\zeta'(y_0)/\tau^{STN},$$

$$D \equiv d\sigma'(x_0)/\tau^{GPe}, E \equiv (1 + e\gamma'(z_0))/\tau^{GPi},$$

$$F \equiv f\sigma'(x_0)/\tau^{GPi}, G \equiv g\zeta'(y_0)/\tau^{GPi}.$$

$\sigma'(x_0), \zeta'(y_0), \gamma'(z_0)$ 是 σ, ζ, γ 在平衡点处的偏差. 偏差值 $\hat{x} \propto e^{\lambda_{1,2,3}t}$, $\lambda_{1,2,3}$ 是矩阵的特征值:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{1}{2}(A+B) \pm \frac{1}{2}\sqrt{(A+B)^2 - 4(AB+CD)} \quad (8)$$

$$\lambda_3 = -E < 0 \quad (9)$$

当 $(A+B) > 0$ 且 $(AB+CD) > 0$ 时, $\lambda_{1,2}$ 是负数或者是具有负实部的复数, 系统具有一个稳定的平衡点(图 3a). 当 $(A+B) < 0$ 且 $(AB+CD) > 0$ 时, $\lambda_{1,2}$ 是正数或者带正实部的复数, 导致系统具有不稳定的平衡点; 如果此时系统只有一个不稳定平衡点, 根据 Poincare - Bendixson 理论, 极限环(振荡)产生(图 3c). 当 $(AB+CD) < 0$ 时, $\lambda_{1,2}$ 是实数且异

$$\Delta z_0 = \frac{(BF - DG)(\Delta I^{Cx}/\tau^{STN}) - (AG + CF)(\Delta I^{Str}/\tau^{GPe}) + (AB + CD)(\Delta I^{Str}/\tau^{GPi})}{E(AB + CD)} \quad (10)$$

在 STN 自耦合水平较低, 系数较小的情况下, 来自皮层的兴奋性或者纹状体的抑制性输入都使得系统平均放电率增大(图 2b 和 d). 事实上, 如果 a 足够小, 以至于 $(A+B) > 0$ 且 $(AB+CD) > 0$, 所有的平衡点都是稳定的(图 3a).

双稳态是系统的一种正常模式, 基底核通过这种模式可以将 STN 或者 GPe 的刺激信号(如视觉刺激、运动信号)传递给输出核团 GPi, 最终完成脑皮层和丘脑之间的信息传递. 事实上, 如果 a 足够大, 使得 $(AB+CD) < 0$, (x_0, y_0, z_0) 就变成了一个不稳定的鞍节点(图 3b). 此时系统出现两种新的稳定状态, 一个高频放电状态, 一个低频放电状态.

同步低频振荡被认为是功能失调的一种病态模式, 在患帕金森病症的动物和人体内都可以观察到这种明显的病态振荡节律. 当系统产生低频振荡时:

$$A + B = (1 - a\sigma'(x_0))/\tau^{STN} + (1 + b\xi'(y_0))/\tau^{GPe} = 0 \quad (13)$$

可见, 通过增大皮层输入 I^{Cx} 或者纹状体输入($-I^{Str}$)来增大平衡点 (x_0, y_0, z_0) , 会导致偏差 $\sigma'(x_0)$ 的增大, 最终也会使得 $A+B=0$. 因此, 无论是增大皮层对丘脑底核的输入还是纹状体对苍白球的输入, 都会导致振荡现象的发生. 即随着纹状体抑制性输入($-I^{Str}$)的增大, 系统产生振荡所需的兴奋性输入(I^{Cx})逐渐减小. 这与帕金森氏症模型的模型研究结论是一致的^[14].

振荡频率 f_{osc} 可以由 $\lambda_{1,2}$ 的虚部近似得到:

$$f_{osc} \approx \sqrt{CD - (A - B)^2}/4 \quad (14)$$

表明振荡频率依赖于三个核团的连接强度、神经元的时间常数以及外部输入大小. 在依据实际生

号, 导致系统具有不稳定的鞍节点, 此时偏差会稳定在两个被隔离势阱中的一个, 系统处于双稳态状态(图 3b).

当皮层和纹状体的输入分别改变和时, 系统平衡点的改变量分别为:

$$\Delta x_0 = \frac{B(\Delta I^{Cx}/\tau^{STN}) - C(\Delta I^{Str}/\tau^{GPe})}{AB + CD} \quad (10)$$

$$\Delta y_0 = \frac{D(\Delta I^{Cx}/\tau^{STN}) + A(\Delta I^{Str}/\tau^{GPe})}{AB + CD} \quad (11)$$

物参数的仿真实验中获得的振荡频率范围是 3 - 25Hz, 这与患帕金森病症的猴子和病人中神经元簇放电频率是相吻合的^[15-16].

3 结论

本文建立了 STN、GPe 和 GPi 三者相互作用的神经网络模型, 通过数字仿真和分岔分析对其动力学行为进行了研究, 并与基底核神经系统的生理特性相结合. 结果表明, 系统存在三种不同的动力学行为: 单稳态、双稳态、振荡状态. 双稳态状态是系统的一种正常模式, 在该状态下基底核将 STN 或者 GPe 的控制信号传递给输出核团 GPi, 最终完成脑皮层和丘脑之间的信息传递. 纹状体对苍白球抑制性输入增大可以导致系统产生同步低频振荡行为, 这是导致帕金森氏症的一种病态模式. 另外, 纹状体对苍白球抑制输入的增大, 会导致系统平均放电率的增大, 而不是减小. 对该模型动力学特性的分析有助于我们理解基底核的功能实现以及帕金森疾病的致病机理, 为研究治疗这些神经系统疾病提供依据.

参 考 文 献

- Houk J, Wise S. Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cerebr. Cortex*, 1995, 2: 95 ~ 110
- Suri R, Schultz W. Learning of sequential movements by neural network model with dopamine-like reinforcement signal. *Exp. Brain Res*, 1998, 121: 350 ~ 354

- 3 Redgrave P, Prescott T, Gurney K. The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem. *Neuroscience*, 1999, 89: 1009 ~ 1023
- 4 王海侠,陆启韶,郑艳红. 神经元模型的复杂动力学:分岔与编码. *动力学与控制学报*,2009,7(4): 293 ~ 294 (Wang H X, Lu Q S, Zheng Y H. Complex dynamics of the neuronal model: Bifurcation and encoding. *Journal of Dynamics and Control*, 2009, 7(4): 293 ~ 296 (in chinese))
- 5 郜志英, 陆启韶. 神经元钙振荡的非线性动力学研究. *动力学与控制学报*,2007, 5(2): 97 ~ 104 (Gao Z Y, Lu Q S. Nonlinear dynamics of calcium oscillations in neurons. *Journal of Dynamics and Control*, 2007, 5(2): 97 ~ 104 (in chinese))
- 6 张健鹏,王如彬,沈恩华,张志康. 关于昆虫步态运动时神经控制机理的动力学分析. *动力学与控制学报*,2009, 7(1): 29 ~ 34 (Zhang J P, Wang R B, Shen E H, Zhang Z K. An exploration of dynamis on neural control mechanism of insect locomotion . *Journal of Dynamics and Control*, 2009, 7(1): 29 ~ 34 (in chinese))
- 7 Gillies A, Willshaw D, Zhaoping L. Subthalamic-pallidal interactions are critical in determining normal and abnormal functioning of the basal ganglia. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 2002, 269: 545 ~ 551
- 8 Gillies A, Willshaw D. Models of the subthalamic nucleus. The importance of intranuclear connectivity. *Medical Engineering and Physics*, 2004, 26: 723 ~ 732
- 9 Afsharpour S. Light microscopic analysis of golgiimpregnated rat subthalamic neurons. *J. Comp. Neurol*, 1985, 236: 1 ~ 13
- 10 Nakanishi H, Kita H, Kitai S. Electrical membrane properties of rat subthalamic neurons in an in vitro slice preparation. *Brain Res*, 1987,437, 35 ~ 44
- 11 Nambu A, Llinas R. Electrophysiology of globus pallidus neurons in vitro. *J. Neurophysiol*, 1994, 72, 1127 ~ 1139
- 12 Kita H, Kitai S. Intracellular study of rat globus pallidus neurons: membrane properties and response to neostriatal, subthalamic, and nigral stimulation. *Brain Res*, 1991, 564:296 ~ 305
- 13 Tsirogiannis G L, Tagaris G A, Sakas D, Nikita K S. A population level computational model of the basal ganglia that generates parkinsonian Local Field Potential activity. *Biol Cybern*, 2010, 102(2):155 ~ 176
- 14 Albin R, Young A, Penny J. Functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, 1989,12, 366 ~ 375
- 15 Nini A, Feingold A, Slovlin H, Bergman H. Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of Parkinsonism. *J. Neurophysiol*, 1995, 74: 1800 ~ 1805
- 16 Levy R, Hutchison W, Lozano A, Dostrovsky J. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of Parkinsonian patients with limb tremor. *J. Neurosci*, 2000, 20: 7766 ~ 7775

DYNAMICAL BEHAVIORS OF A NEURON POPULATION MODEL FOR SUBTHALAMIC NUCLEUS-GLOBUS PALLIDUS*

Jia Hongjun Wang Jiang Yu Haitao

(School of Electrical and Automation Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract Subthalamic nucleus, internal globus pallidus and external globus pallidus are three important nuclei of the basal ganglia. A neuron population model of their interactions was established and its complex dynamical behaviors were investigated. Under the influence of appropriate external input, the system can switch between states of high and low frequency activity. Increasing striatal inhibition of the GP induces the generation of synchronized oscillations repeated at a low rate. The results indicate these dynamical behaviours, arising from the system, have important consequences for basal ganglia function.

Key words basal ganglia, neuron population model, dynamical behaviors, synchronized oscillations

Received 17 December 2010, revised 5 January 2011.

* The project supported by the National Natural Science Foundation of China (61072012, 50707020, 60901035, 50907044)