

偏头痛发作动力学与控制*

何畅¹ 樊登贵^{1†} 王艳¹ 王青云²

(1. 北京科技大学 数理学院, 北京 100083)

(2. 北京航空航天大学 航空科学与工程学院, 北京 100191)

摘要 偏头痛是严重致失能且全球影响广泛的复杂脑神经系统疾病,其发作预测与调节机理错综复杂,成为限制偏头痛临床诊疗规范化的一个基础性科学难题.相关的实验观测数据表明偏头痛发作过程显示出明显的多时空尺度非线性波动行为,然而目前有关偏头痛动力学的研究文献非常有限,理解偏头痛发作机理的统一理论框架仍然缺乏.本文综述了近年来偏头痛动力学建模分析与控制的研究进展,重点阐述了偏头痛先兆即皮质扩散性抑制波(CSD)传播的环路动力学行为及其分岔机理,以及偏头痛调控方案设计与疗效评估的神经计算方法,结合偏头痛理论研究现状展望了数据驱动的动力学建模分析、预测与调控策略的研究思路及其若干值得关注的问题.

关键词 偏头痛, 皮质扩散性抑制波 CSD, 神经血管耦合, 反应扩散, 神经反馈与调控

中图分类号:O313;O193

文献标志码:A

Dynamics and Control of Migraine Attack*

He Chang¹ Fan Denggui^{1†} Wang Yan¹ Wang Qingyun²

(1. School of Mathematics and Physics, University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083, China)

(2. School of Aeronautic Science and Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract Migraine is a highly disabling and complex neurological disorder with global impact. The relatively complex mechanism of migraine prediction and regulation has become a basic scientific problem restricting the standardization of clinical diagnosis and treatment of migraine. Related experimental data shows that the process of migraine exhibits significant nonlinear fluctuation behavior on multiple spatio-temporal scales. However, research literature on the dynamics of migraines is very limited and lacks a unified theoretical framework to understand the mechanisms of migraine. This article reviews the research progress in migraine dynamics modeling, analysis, and control strategies in recent years, with a focus on the neurocircuit dynamics behavior and bifurcation mechanism of cortical spreading depression (CSD) propagation, as well as the neural computing methods for the design of migraine regulation scheme and the evaluation of efficacy. Based on the current research status of migraine theory, this paper looks forward to the research ideas and issues that should be paid attention to in data-driven dynamic modeling analysis, prediction, and regulation strategies.

Key words migraine, cortical spreading depression, neurovascular coupling, reaction-diffusion, neurofeedback and regulation

引言

偏头痛是一种常见的神经系统疾病,据世界卫生组织(WHO)数据统计,当前约有 3.24 亿的偏头痛患者^[1-4].作为一种具有各种神经和非神经表现的综合征,偏头痛患者主诉除抽动性头痛外,还包括恶心、畏光、恐音等.与高患病率及严重伤害性的症状相伴随的是偏头痛每周一次到一天多次不定的发作频率,对患者的日常工作及生活均造成了严重影响.然而到目前为止,临床上偏头痛仍旧存在着诊断不足,疗效改善有限的问题,其发病机制也并未完全阐明.因此,理清偏头痛发生发展过程中的神经、血管及代谢机制,针对偏头痛发作开展关键特征挖掘及干预控制方案设计,对临床偏头痛预防及治疗效果的提升关键且必要.

偏头痛在临床上可分为多种亚型,其中最主要的两种为有先兆偏头痛(MWA)和无先兆偏头痛(MWoA),两者占比约为 1 : 3.偏头痛先兆主诉以头痛前或伴头痛出现的视觉及感觉症状,包括视野内的闪烁、暗斑等^[5].先兆在头痛前或伴头痛的不定发作时刻及较低的发作比例,引出一个当前依旧存在广泛争议的问题,即 MWoA 和 MWA 的疼痛机制是否一致,在此基础上先兆症状产生的内在神经生理机制及其与疼痛通路激活的深刻关联均是需进一步探讨和解决的科学问题.

目前的研究认为,皮质扩散性抑制波(Cortical Spreading Depression, CSD)可能是先兆出现的病理机制之一.CSD是一种起源于视觉皮质的强烈去极化波,以大概 3mm/min 的速度在皮质上缓慢传播,传播过程伴随着明显的血液动力学现象.虽然已有偏头痛先兆的血流活动成像数据作为佐证,部分学者仍旧认为 CSD 与先兆的关系存在疑点^[6].此外,典型 MWA 发作的患者时有 MWoA 发作的现象^[7],进一步引起 MWoA 中是否存在 CSD 但临床无症状的争议.目前被广泛接受的观点是,CSD 作为一种常见的机制与所有偏头痛亚型有关,并且其出现可能不会伴随明显的临床表征^[8-10].硝酸甘油等强效偏头痛诱导剂不会诱发偏头痛先兆的现象进一步表明偏头痛先兆和 CSD 的产生独立于疼痛通路^[11,12].以上研究结果引出以下开放的科学问题:CSD 是否普遍的存在于 MWoA 和 MWA 中,CSD、先兆和头痛之间的潜在关联机制,CSD 在皮

质的传播路径、传播过程中涉及的离子通道开闭、神经与血管耦合作用及其与临床表征的对应关系等,以上问题在目前的偏头痛理论中还未有令人满意的答案.

深刻挖掘偏头痛疼痛通路及先兆传播内在脑机理的目的在于设计低创高效的偏头痛发作缓解及预防复发方案.现有临床偏头痛治疗方式包括药物及非药物疗法,其中前者在预防及止疼方面具备一定的疗效,但依旧需要注意药物带来的副作用及依赖性.神经调控手段由于具有高度的靶向性、可逆性和持久性,成为近年来新兴的偏头痛治疗手段.头痛对外界刺激的高敏感性使其不适合采用侵入性疗法,经颅磁刺激(sTMS)、无创颈经皮迷走神经刺激(nVNS)等方法成为终止急性发作的优良之选,人体测试及动物实验证明了其在预防及终止疼痛方面的优秀表现,但为满足临床个性化调控要求,仍需提出更为安全有效的基于真实临床数据的物理参数选取策略.

现有的动物实验和临床证据分别在基因、离子通道等角度对上述偏头痛先兆及 CSD 相关的脑机制猜想给出了一定的可行性解释,但主要结论的获取依旧依靠对实验结果的理解及统计学分析,缺乏全面深入的规律性认识.20 世纪末,数学及计算神经科学的相关理论被引入,用来理解 CSD 产生与传播的动力学行为,2010 年左右,相关的建模工作逐渐与偏头痛病理密切相关.由于偏头痛的病理生理学涉及时间节律及时空模式的瞬时动态变迁,偏头痛被描述为一种动态性疾病.典型的是 Charles 将偏头痛的发作归因于大脑不同部分之间协调能力的丧失^[13,14].可见,偏头痛先兆病理分析、发作预测及调控等问题的解决涉及临床神经病学、应用复杂性科学及数理科学等领域知识的交叉应用.

综上,本文将介绍偏头痛先兆、疼痛相关的生理背景及现有的偏头痛神经调控策略,引入其中蕴含的动力学与控制理论.考虑到 MWoA 的疼痛突发性,借助于当前的成像设备,MWA 的先兆通常伴 CSD 出现且其传播行为相对易获得,现有研究主要将 CSD 作为偏头痛病理分析及调控的出发点,建立不同细节水平和参数尺度的数学模型.根据复杂程度可将其分为详细的生物物理模型和现

象学模型,根据所考虑的空间尺度可分为宏观模型和微观模型^[15-17].本文根据前种划分方式对后续章节进行安排,具体地,本文第 1 节主要讨论 CSD 产生及传播行为的现象学模型,第 2 节介绍 CSD 病理研究中的生物物理模型,第 3 节给出基于混沌动力学模型分析偏头痛脑状态转迁的研究工作,第 4 节讨论现有基于建模方法的偏头痛神经调控思路,最后第 5 节总结了现有未解决的问题并对未来相关工作进行展望.期望借助本文对近年偏头痛发作及控制相关动力学建模工作的梳理,指明一个临床亟需的兼具挑战与机遇的研究方向.

1 CSD 反应扩散行为的现象学模型构建

1944 年, Aristides Leão^[18,19] 利用直接电刺激的方法在兔子暴露的皮质中首次发现了广泛存在的 CSD 传播行为.目前已经明确 CSD 无差异地存在于各类动物及人的脑皮质上,其传播过程中神经元经历短暂的强烈放电后膜电位急剧降低,经历 1~3min 的短时间静默后放电活动缓慢恢复到正常放电频率.四个假说被提出用于解释上述 CSD 的产生机制及其传播过程中独特的放电活动,这其中被广泛认同的是钾和谷氨酸假说^[20] 将 CSD 的传播归因于钾或谷氨酸在细胞外空间的扩散.为给出 CSD 放电行为的直观解释,初期构建的模型以描述钾离子反应扩散行为的现象学模型为主.

最早从反应扩散角度描述 CSD 放电行为的工作出现于二十世纪末,其中代表性成果是 Tuckwell 和 Miura^[21] 基于类霍奇金-赫胥黎(Hodgkin-Huxley, HH)方程组描述了 CSD 波在一维非均质空间内的定性传播,另有 Reggia 和 Montgomery^[22] 在二维皮质上通过模拟钾离子对视觉先兆的影响支持了 CSD 作为先兆关键影响因素的假说.上述模型虽在一定程度上模拟了 CSD 的传播特性,但均未在三维空间考虑其动力学行为及物理性质,缺乏与详细电生理学信息及脑皮质结构的紧密结合.21 世纪初,更多的工作将离子稳态的破坏视为 CSD 产生及扩散现象出现的前提,相关的现象学建模也据此展开^[23].其中传播行为通常利用简单的反应扩散方程描述,神经元微观相互作用下的丰富放电行为多基于 Hodgkin-Huxley (HH) 模型^[24,25] 和 FitzHugh-Nagumo (FHN) 模型^[26-28] 进行模拟.

1.1 反应扩散模型

与其他感觉通路不同的是,在疼痛传递的环路中存在更多的中间核及一系列的下行控制机制调节个体的疼痛体验.因此疼痛感知环路的精准构建成为深入挖掘偏头痛发作及感知机制的前提.2013 年, Dahlem 团队为探讨 CSD 与 MWoA 和 MWA 两种亚型之间的关系,构建了图 1 所示的偏头痛生成网络(Migraine Generator Network, MGN),其包含调节血管舒张收缩的三叉神经血管系统和疼痛控制的下行调节脑干,丘脑在其中被当做整合偏头痛伤害性输入和疼痛感受的关键.

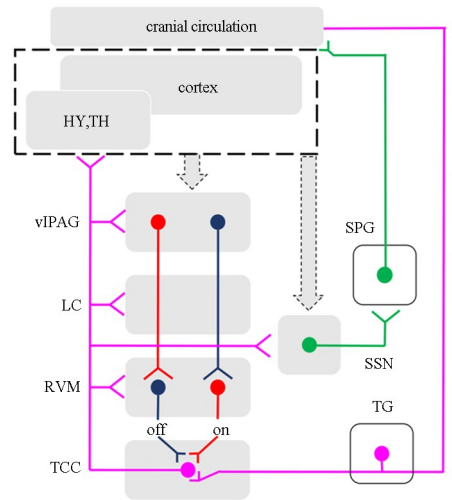


图 1 MGN 结构示意图.下丘脑(HY),丘脑(TH),中脑导水管周围灰质(vIPAG),蓝斑核(LC),延髓吻侧腹内侧核(RVM),三叉神经颈复合体(TCC),背外侧前额叶皮层(SPG),上涎核(SSN),三叉神经节(TG),详见文献[29]

Fig.1 Schematic diagram of MGN structure. Hypothalamus (HY), Thalamus (TH), Ventrolateral periaqueductal grey (vIPAG), Locus coeruleus (LC), Rostral ventromedial medulla (RVM), Trigemino-cervical complex (TCC), Sphenopalatine ganglion (SPG), Superior salivary nucleus (SSN), Trigeminal ganglion (TG), as detailed in reference[29]

CSD 可致神经活动增加及周围组织的大面积充血,使得尚未进入 CSD 状态的组织对抑制波的敏感性降低,甚至可能完全免受其影响.为模拟 CSD 在 MGN 内的传播活动及对疼痛通路的激活机制, Dahlem 等人用改进的 Grafstein-Hodgkin-Huxley(GHH)模型^[30]以抑制性平均场反馈的形式模拟了 CSD 周围组织充血所带来的神经保护作用:

$$\epsilon \frac{\partial u}{\partial t} = u - \frac{1}{3} u^3 - v + \nabla^2 u, \quad \frac{\partial v}{\partial t} = u + \beta \quad (1)$$

其中 ϵ 代表缩放激活剂和抑制剂的时间尺度参数,瞬时 CSD 波的大小 $S(t)$ 被定义为激活剂 u 超过阈值 u_0 的区域:

$$S(t) = \iint H[u(x, y, t) - u_0] dx dy \quad (2)$$

其中 H 是 Heaviside 函数, 阈值 u_0 一般取为 0. 模型(2)具有稳定的齐次解及激发状态, 吸引域的边界及不同情况下系统状态的分岔现象由图 2 所示. 为获得激发区域的解, β 的取值被设置为依赖于 S 的大小, 对其增加一个平均场控制^[31] 后则 β 有:

$$\beta = \beta(t) = \beta_0 + K \cdot S(t) \quad (3)$$

经整理, 系统(1)可被写为

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= u - \frac{1}{3}u^3 - v + D \nabla^2 u \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \epsilon [u + \beta + K \iint H(u) dx dy] \end{aligned} \quad (4)$$

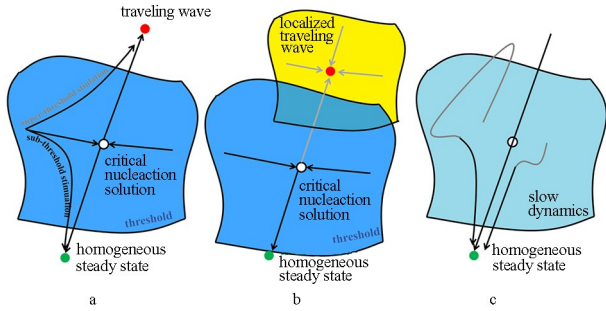


图 2 激活剂和抑制剂相空间结构示意图。(a) 具有激活剂—抑制剂动力学的可兴奋介质。(b) 具有一种激活剂和两种抑制剂的兴奋性介质。(c) 失去激活剂的介质, 详见文献[32]
Fig.2 Schematic diagram of phase spatial structure of activator and inhibitor. (a) Excitable mediators with activator-inhibitor dynamics. (b) Excitatory mediators with one activator and two inhibitors. (c) Mediator without activators, as detailed in reference [32]

基于上述模型, 在无刺激、MWOA 和 MWA 等几类情况下分别模拟了 CSD 的传播行为, 如图 3 所示, 只有当 CSD 持续时间足够长 (>5 mins) 并因此传播更远 (>1.5 cm) 时, 才会引起明显的先兆症状. 除时间因素外, 足够大的 CSD 最大瞬时影响面积 (Maximal instantaneous area, MIA) 也是三叉神经长时间持续激活进而导致疼痛的充分条件. 进一步地, 该团队于 2014 年提出临界点的概念, 并指出当大脑进入一个临界点后即使是微小触发也会导致头痛. 反之, 偏离临界区域后即使是已知的主要诱因也不会引发疼痛^[33].

基于构建的 MGN 及反应扩散模型, 上述工作在一定程度上预测了 CSD 与疼痛通道激活的关系, 并提出了可解释 MWOA 和 MWA 有/无先兆出现的 CSD 相关的关键指标. 但传播活动的分析视角仍旧停留在二维. 皮质区域的形态学和功能变化对偏头痛的发作、周期性复发和慢性化有关键影响. 于是, 近几年皮质几何形状对 CSD 传播的影响

越来越受到关注, 如 Pocci 及其合作者通过在由包含弯曲的 2D 导管组成的简化几何结构中使用反应扩散方程研究了皮质弯曲的影响^[34]. 进一步地, 结构磁共振成像 (MRI) 及扩散张量成像 (DTI) 数据的引入为脑结构因素建模提供了可能, Dahlem 等人考虑到皮质的流形属性, 创新性地将 MRI 预处理后得到的皮质高斯曲率作为传播的关键影响因素用于模拟患者个性化的 CSD 扩散行为^[35], 具体地, 模型(4)内的拉普拉斯算子 ∇^2 由 Laplace-Beltrami 算子 Δ_{LB} 替代^[36], Δ_{LB} 算子在坐标系 (α_1, α_2) 内的定义如下:

$$\Delta_{LB} = \sum_{i,j=1}^2 g^{-\frac{1}{2}} \frac{\partial}{\partial \alpha^i} (g^{\frac{1}{2}} g^{ij} \frac{\partial}{\partial \alpha^j}) \quad (5)$$

以曲率为代表的流形领域理论在反应扩散过程中的应用不仅可更为细致化地模拟去极化波在皮质裂隙和沟回的传播过程, 更是为后期皮质上调控靶点的定位打下了基础. 但上述反应扩散模型建立在钾离子假说的基础上, 并未考虑到在 CSD 扩散及疼痛感知过程中起关键作用的血液动力学变化, 神经血管耦合建模为上述因素的引入提供了途径.

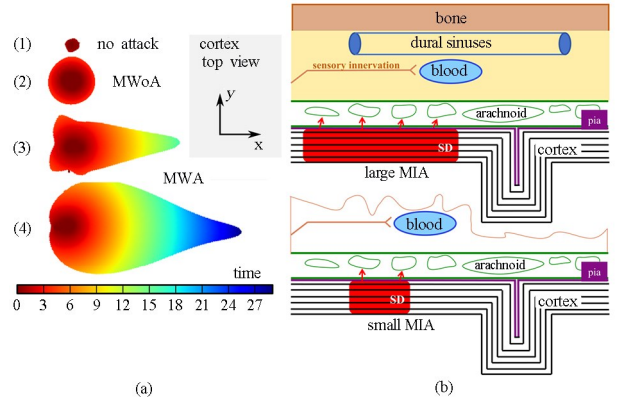


图 3 CSD 传播行为的动态模拟。(a) 从平均场耦合的反应扩散模型中获得 CSD 的时空特征:(1) 亚阈值, 无扩散过程;(2) 超阈值扰动, CSD 在几分钟内消失, 对应于无先兆偏头痛 (MWOA); (3)-(4) 超阈值扰动, 对应于先兆偏头痛 (MWA)。(b) 较大 MIA (上) 及较小 MIA (下) 的脑皮质与脑膜和颅骨的横切面示意图, 详见文献[29]

Fig.3 Dynamic simulation of CSD propagation behavior: (a) The spatio-temporal characteristics of CSD obtained from the mean field-coupled reaction-diffusion model; (1) subthreshold disturbance, no diffusion process; (2) overthreshold disturbance, CSD disappears after a few minutes, corresponding to MWOA; (3)-(4) overthreshold disturbances, corresponding to MWA. (b) Cross sectional schematic diagram of cerebral cortex, meninges, and skull, with larger MIA (upper) and smaller MIA (lower), as detailed in reference [29]

1.2 神经血管耦合模型

CSD 的强烈去极化导致葡萄糖和氧气的大量消耗, 同时出现同侧皮质多相脑血流变化和血管舒

缩反应,具体为持续约5~30s的低血流灌注,与神经元放电复极化一致的约几分钟的充血期,以及延长的低充血期^[37-39].血管舒缩反应与CSD作用机制复杂,血管直径受CSD影响,同时血流变化所致的氧气及能量变化也进一步影响其传播过程.为深入分析CSD传播所致的先兆及疼痛感知过程中神经与血液系统之间的耦合关系,神经血管耦合建模思路被引入.

已知CSD过度的神经放电介导了氧和葡萄糖的空间传递模式及神经组织局部代谢状态的改变.为定量分析CSD放电活动对全脑血流及代谢分配的影响,Verisokin团队分别将功能充血及血流再分配视为短距离及长距离耦合,基于FHN模型的变形建立了近/远距离耦合下的神经血管耦合模型^[40].将电压表示为 V ,恢复变量为 ω ,FHN的基本形式表示如下^[26,27]:

$$\frac{dV}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - \omega + I, \frac{1}{\varphi} \frac{d\omega}{dt} = V + a - b\omega \quad (6)$$

类似于反应扩散模型,Postnova团队^[41]在上述基本形式的基础上将钾离子和谷氨酸的细胞外浓度作为扩散过程中的激活及抑制剂补充了线性方程.Verisokin等人进一步扩充了神经与血流的耦合关系,设 R 为血管半径, P 为血管压强,CSD扩散下的神经血管耦合模型最终可写为:

$$\varepsilon_v \dot{v} = v - v^3/3 - \omega + z - \mu_u u^n (v+1)^3 + C(x, y, t) \quad (7)$$

$$\tau(v) \dot{\omega} = A + Bv - \omega + \mu_u (1-u)^n \quad (8)$$

$$\varepsilon_z \dot{z} = \alpha_z \psi(v) - z + \gamma \left(\frac{\partial^2 z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 z}{\partial y^2} \right) \quad (9)$$

$$\varepsilon_R \dot{R} = \sum_{x,y} \{W_{Rw}(x_0, y_0) q[z(x, y)]\} - R(x_0, y_0) \quad (10)$$

$$\varepsilon_u \dot{u} = (1-u)(p - p_v) \rho_0 R^4 - \beta_u \varphi(v) \quad (11)$$

$$\varepsilon_p \dot{p} = 1 - p - (p - p_v) \rho_0 \sum_{x,y} [W_{Pw}(x_0, y_0) R^4(x, y)] \quad (12)$$

该模型已用于分析一维及二维空间下的CSD扩散过程动力学规律^[42],其中在二维空间的模拟中,血管介导的空间耦合在局部的调节机制下发现了稳定的图灵样模式的形成.所获得的血流再分配响应的神经血管动力学耦合结果为血氧水平依赖(BOLD)信号的产生给出了更合理的解释,该机制由于建立了脑区氧气浓度变化与能量之间的关系,

可进一步将其应用于基于功能磁共振成像(fMRI)的先兆及疼痛状态的脑神经活动分析.

1.3 宏观传播模型

上述两类模型参数众多,增加了CSD模拟的计算复杂度,因此已有工作多在一维或二维平面上进行实验.但人脑皮质具备三维立体及流形特性,为解决计算量与模拟精准性之间的矛盾关系,FHN模型的另一种简化版本被引入,用来模拟患者特异性的CSD传播过程.该模型使用更具描述性的方法强调了动力学对初始值 V_0 、阈值 V_{th} 和峰值 V_p 的依赖性.系统可写成:

$$\frac{dV}{dt} = G(V - v_0) \left(1 - \frac{V}{v_{th}} \right) \left(1 - \frac{V}{v_p} \right) + \eta_1 (V - v_0) \omega + I \quad (13)$$

$$\frac{d\omega}{dt} = \eta_2 (V - v_0 - \eta_3 \omega) \quad (14)$$

该模型在保持原有激活-抑制性质的前提下简化了模型形式,为全脑尺度上的大规模CSD波段传播模拟提供了可能性^[43],与电压变化相关的参数设计为微观与宏观尺度上的耦合建立了联系.

可见,介绍的三种现象学模型旨在捕获CSD的基本动态特征,涉及的所有状态变量和控制参数都是无量纲的.虽采用浓度、电压、速率、扩散系数等参数和变量最大程度地保证了与真实生理状态下CSD的相互对应关系,但缺乏对钠、钾、氯离子转移的详细解释,忽略了CSD传播过程中氧气浓度和能量供应的时序变化,下面所述的生物物理模型则更擅长于解释微观层面的相互作用.

2 基于生物物理模型的CSD病理分析

家族性偏瘫偏头痛(FHM)是一种常染色体显性的WMA亚型,其特征是严重的先兆症状伴一定程度的偏瘫及其他神经系统先兆,表型与常见类型的偏头痛非常相似.目前FHM已鉴定出CACNA1A、ATP1A2和SCN1A三种基因突变,分别对应钙离子通道、钠钾泵及钠离子通道的功能异常,并被简称为FHM1、FHM2和FHM3型突变.有人提出,三种表型均通过破坏离子稳态提升了CSD的易感性^[44,45],然而CSD产生相关的分子机制及其与功能表现之间的联系尚不清楚.第1节所述的现象学模型定性分析的特性使其难以解决上述问题,相比之下,注重解释神经系统微观结构和

动力学行为的生物物理模型可以建立分子层面与功能表征层面的联系^[46-48],更适用于模拟 CSD 的离子稳态失衡现象,下述的 Cressman 模型和 Wei 模型是其中的典型代表。

2.1 Cressman 模型

Cressman 模型在考虑微环境因素的情况下相比 HH 模型以更详细的方式描述了神经元的尖峰放电行为,不仅涉及细胞内外空间的钠离子、钾离子、钙离子、门控钾电流和泄漏电流的变化,钠钾泵、神经胶质电流和钾离子扩散等影响因素也被考虑在内,其主要形式依旧为 HH 形式的延伸^[27,49],此处仅给出其在描述细胞内钙离子浓度 $[Ca]_i$ 和细胞外钾离子浓度 $[K]_o$ 。变化方面的关键扩展:

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -0.002g_{Ca} \frac{V - V_{Ca}}{1 + \exp[-0.4(V + 25)]} - \frac{[Ca]_i}{80} \quad (15)$$

$$\tau \frac{d[K]_o}{dt} = \gamma I_K - 2\beta I_{pump} - I_{glia} - I_{diff} \quad (16)$$

其中 β 为细胞内外体积的比值, τ 为时间转换因子, I_{pump} 为钠钾泵的离子电流,星形胶质细胞对钾的摄取以及钾在细胞外空间向附近储层的扩散项分别用 I_{glia} 、 I_{diff} 表示,细胞内钠离子浓度 $[Na]_i$ 由钠离子电流 I_{Na} 和钠钾泵的离子电流 I_{pump} 决定:

$$\tau \frac{d[Na]_i}{dt} = \gamma I_{Na} - 3I_{pump} \quad (17)$$

相比于现象学模型,Cressman 模型具备更为坚实的神经生理学理论基础,有助于在离子尺度深入理解神经元扩散性抑制放电活动的产生与传播过程.为模拟更为广泛的神经元放电活动,Wei、Ullah 和 Schiff^[50]对 Cressman 模型进行了扩展。

2.2 Wei 模型

相比于 Cressman 模型,Wei 模型可通过调整钾浴浓度 k_{bath} 和氧浴浓度 O_{bath} 的值模拟从癫痫发作到扩散性抑制、强直性放电和稳定状态的各种神经元行为(图 4)。此外,神经元和神经胶质外皮质之间物质交换导致的细胞肿胀被认为在 CSD 的传播中起着至关重要的作用^[20]。为定量分析上述现象对放电模式的影响,Wei 模型纳入了内外细胞的体积变化.相似地,仅给出区别于 Cressman 模型,引入

k_{bath} 与 O_{bath} 表征扩散电流、氧气浓度变化及细胞体积变化的动力学模型:

$$I_{diff} = \epsilon_k(\beta, O_{bath})([K]_o - k_{bath}) \quad (18)$$

$$\frac{d[O_2]_o}{dt} = \frac{1}{\sigma} \{-\alpha(I_{pump} + I_{glia,pump}) + \epsilon_o(O_{bath} - [O_2])\} \quad (19)$$

$$\dot{v}_i = v_i^0 \cdot \left[1.1029 - 0.1029 \exp\left(\frac{\pi_o - \pi_i}{20}\right) \right] \quad (20)$$

$$\frac{dv_i}{dt} = \frac{\dot{v}_i - v_i}{250} \quad (21)$$

$$v_o = \left(1 + \frac{1}{\beta_o}\right) v_i^0 - v_i \quad (22)$$

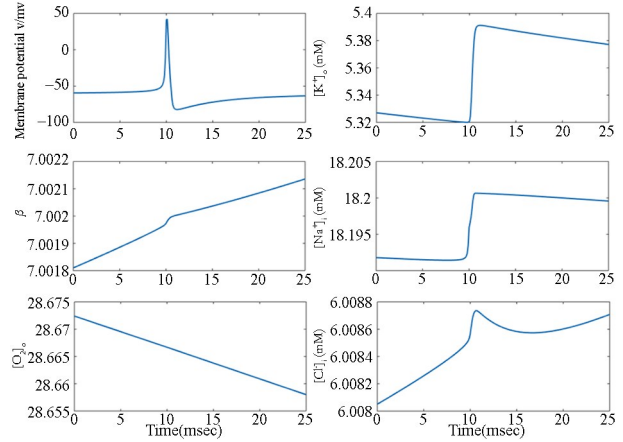


图 4 Wei 模型模拟的神经元放电动力学行为,详见文献[51]

Fig.4 The dynamic behavior of neuronal discharge simulated by the Wei model, as detailed in reference [51]

氧气的提供依赖于血液中的红细胞,Wei 模型所模拟的放电活动取决于细胞外钾浴和氧浴浓度,在一定程度上建立了神经、血液和能量之间的耦合关系,固定取值的 k_{bath} 和 O_{bath} 可满足实验环境下的需要,真实场景下则需要更为灵活的钾浴与氧浴浓度变化的动力学模型。

综上所述,生物物理模型相比现象学模型可在分子尺度对 CSD 的出现进行溯源,这也为研究 FHM 突变所关联的通道响应改变对通道功能增强或抑制的效果,以及对神经元放电的影响打下基础^[52,53]。需明确的是神经元放电活动为毫秒尺度,CSD 的传播速度为秒或者分钟尺度,单个神经元与大脑皮质的空间尺度差距使得 CSD 的传播具备多尺度特性,单纯依赖上述所提的生物物理模型很难解释所有相关机制.因此部分研究者在近几年提出了分布式模型的构建思路,将抽象的现象学模型和生物物理模型部分结合起来,典型的是 Luca 和

Kroos 等人基于 Wei 模型及式(13)、式(14)确定的宏观扩散模型建立了多尺度 PDE-ODE 模型,耦合了神经元的放电及皮质的传播行为^[54].该方案可同时捕捉微观及宏观尺度上的特征,如局部 CSD 传播路径内的神经元放电及离子活动,但模型中钾浴与氧浴浓度仍被设置为定值,恒定的环境供应满足了单点的仿真需要,在全脑层面却欠缺了一定的可解释性.该问题的解决需要多尺度模型与代谢模型更为深入地结合,在遗传因素、性别差异、精神压力等内部及外部调节因素下探究引发 CSD 产生的关键特征,以求将其应用于临床治疗方案的辅助设计.

3 基于混沌动力学的偏头痛个体脑状态变迁建模

偏头痛发作周期可分为一个正常期(间歇期)和由前驱期,先兆期,发作期和后驱期四个组成的明显的异常期.阶段之间具有各异的相关症状和持续时间,这使得近年来部分偏头痛的研究者跳出现象学与生物物理模型分类,将偏头痛发作看作大脑状态切换的过程.早在 2013 年, Marten Scheffer 团队^[55]便提出了 CSD 临界点的概念,并认为越靠近临界点,脑状态的弹性越低,微小的扰动足以引起状态变化导致 CSD 的产生及传播.为模拟大脑皮质 CSD 传播中存在的临界现象并理解其发生机制,在三种假设下提出了以神经元核团为单位的“最小模型”(图 5),其中区域神经活动 A 被认为由脉冲的产生和衰减引起,遵循如下所示的动态变化规律:

$$\frac{dA}{dt} = \left(\epsilon \cdot S + q \cdot A \frac{\epsilon^p}{\epsilon^p + \epsilon_{crit}^p} \right) (1 - A) - d \cdot A \quad (23)$$

其中 $\epsilon = \epsilon_0 + c \cdot A$ 表示神经活动对兴奋性强度的反馈效应,被设定成强度为 c 的线性关系, ϵ_0 为遗传因素和生理条件易感性所决定的兴奋性基线值, S 为外来刺激, q 衡量了区域间的耦合强度, ϵ_{crit} 代表临界兴奋性水平, 阈值响应 $\epsilon^p / (\epsilon^p + \epsilon_{crit}^p)$ 被设定为希尔函数的形式, $d \cdot A$ 代表速率为 d 的脉冲衰减.

Bayani, Jafari^[56]将偏头痛看作一种涉及功能子网络状态转移的动态疾病,将第 1 节中 Dahlem 等人提出的 MGN 视为一个包含三叉神经血管、下行调节脑干和皮质三个子网络的系统,并将子网络之间相互作用简化为模型(23)的常系数线性求和

$A_{ni} = K_{i1}A_1 + K_{i2}A_2 + K_{i3}A_3$, 局部神经活动最大值的方差被选定为偏头痛的进展指标. Borah 等人^[57]进一步将其推广,认为在生物系统中偏头痛、帕金森等疾病的特征是脑混沌状态的丧失,需要采用线性状态反馈、单状态正弦反馈和滑模反控制策略等反控制措施产生混沌现象以确保大脑的正常运作,并通过理论实验证明了以上控制策略在恢复大脑混沌特性方面的有效性.

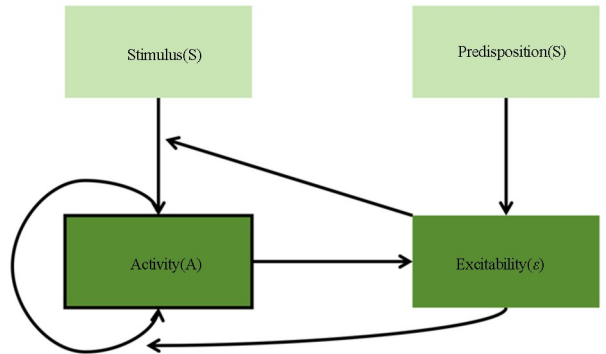


图 5 最小模型连接结构, 神经元核团活动(A), 传入刺激(S), 神经元兴奋性(ε), 详见文献^[55]

Fig.5 The minimum model connectivity structure, nucleus activity (A), afferent stimulation (S), global neuronal excitability(ε), as detailed in reference ^[55]

上述工作基于环路动力学以脑状态变迁的视角给出了偏头痛发作的解释,但其中模块之间功能耦合关系的线性简化使其难以完美拟合大脑的整合分离特性,进一步的优化可能依赖于真实数据支持下神经元核团间非线性功能耦合关系的提出,不仅可为偏头痛发作时的神经动力学系统的分岔行为提供更具合理性的解释,更是为在此基础上的偏头痛发作预测^[58]提供理论支撑.

4 基于神经计算模型的偏头痛调控方案设计及疗效评估

区别临床上现有的药物及康复疗法,神经调控因在改善大脑功能方面具备高精度及个性化而成为当前新兴的治疗方法.其中无创刺激因降低了对高度敏化偏头痛患者的刺激程度而更适用于临床应用,如 Lloyd 等人^[59,60]在评估经颅磁刺激(sTMS)的皮质治疗效果时发现其显著抑制了丘脑皮质三阶投射神经元的自发和诱发放电速率,并不改变皮质血管直径的前提下影响了 CSD 特征. Tassorelli 等人发现无创颈经皮迷走神经刺激(nVNS)治疗后的患者显示出长期的偏头痛发作减少^[61,62].可见, sTMS 和 nVNS 作为无创刺激的

典型代表可影响或抑制疼痛发作,但是实验方案参数的确定依旧依赖于医护人员的经验,难以实现对患者的个性化诊疗。

类似地,现有精准神经调控方法通过引入真实人脑的 sMRI 及 DTI 成像建立如图 6 所示的真实人脑模型,设计个性化的精准靶点定位方法^[63,64],具体为利用有限元建模(FEM)求解全脑各位点的电位分布,分析特定脑区外加电流对大脑电场的影响,参考各脑区刺激后的理论电流密度设置电流阈值,衡量调控效果确定最优控制参数^[65,66]。考虑到磁刺激影响难以量化,现有数字化刺激方案多采用电刺激,如经颅直流电刺激(tDCS)等。灵活的模块划分方式,多样的刺激调控方案策略,精准的单靶点、多靶点协同定位方案,更强解释性的效果评估策略等均是理论方案实现临床可应用化所需迈向的关键步骤。

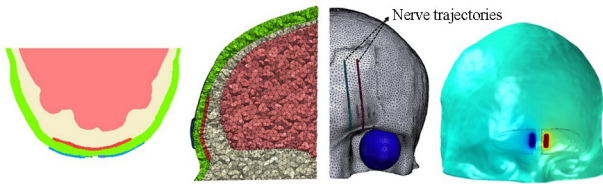


图6 不同体素分辨率的人脑模型,详见文献[66]

Fig.6 Human brain models with different voxel resolutions, as detailed in reference [66]

5 总结与展望

本文基于偏头痛的临床特征及多模态的神经成像数据,从神经动力学的角度出发,阐述了近年在偏头痛病理动力学建模分析、预测与调控策略设计等方面的研究进展,涉及数学、力学、生物、医学及计算机等领域知识的交叉融合,对偏头痛发作的非线性动力学建模和调控策略开展深入研究不仅有助于提高对偏头痛发病机理的认识,推进临床诊疗新思路、新方法的出现,更是为窥见神经血管耦合下的脑功能运行机制,启发类脑智能算法提供了切入点。

尽管偏头痛发作的动力学建模已作为研究热点在多个尺度上进行了探索,但由于大脑工作在信息处理及传递层面的复杂性,患者个体发病具有明显的异质性,对其病理挖掘、发病预测和调控等研究仍比较初步,近年已有建模工作引入了真实的脑成像数据,CSD产生及传播过程中涉及的微观、宏观动力学特征依旧难以整合。此外,曲率等参数的

引入虽为捕捉CSD传播过程中大脑的精细结构提供了方法,但难以兼顾大脑在多个功能层级上显现出的流形特征。为解决上述问题所致的在偏头痛发作预测及调控方面的瓶颈,可在下述方面进行更为广泛且深刻的探讨。

5.1 偏头痛多尺度数据驱动的神血管耦合建模

偏头痛的异质性使得没有任何一种范式和模型可以兼顾该疾病的所有特征,已有的生物物理模型可精确地模拟离子稳态失衡所致的异常CSD放电活动,但微观与宏观尺度上的耦合仍需提供更有生物可解释性的方案,兼顾全脑CSD反应扩散过程中涉及的神经血管交互、代谢及神经电信号传播过程中涉及的时滞^[67-70]等参数进行机理性建模,再基于真实数据设计多种参数优化策略实现个性化估计,可为患者的发作预测及病情调控打下基础。但如何对照临床发作特征及数据,仍旧需要实验及理论并行,谋求领域交叉所带来的方法创新。

5.2 偏头痛发作的功能整合动力学机制分析

人脑皮质网络结构在长时间内保持相对稳定,偏头痛却可在短时间内多次异质发作,提示偏头痛发作可能关联于皮质神经元放电及传播过程中涉及的功能层面的分离整合。一维二维尺度上的传播行为分析显然不足以描述其关键特征,已有工作引入皮质褶皱、沟回的流形特性推动了传播路径的精细化,功能层面的流形理论引入则可能为有无先兆的偏头痛发作动力学统一框架的建立提供新方法,进而为关键致病特征的挖掘提供理论证据。

5.3 偏头痛全脑自适应时空靶点定位策略设计

头痛的神经调控参数仍依赖于医护人员的临床经验,有限元方法虽可在仿真条件下定量分析刺激参数对全脑电流分布的影响效果,但仍局限于单点刺激,无法满足临床上对个性化调控策略的需求。因此为实现对靶点位置、刺激强度及刺激时刻等调控范式参数的最优选取,考虑大脑内外噪声及信息传播的时滞^[71,72],设计偏头痛发作机理及精准控制策略依旧是亟需解决的富有挑战性的前沿科学问题。融合临床多模态数据设计多脑区协同的动态靶点定位策略,可能是偏头痛干预方案从理论走向未来临床应用的可行途径。

参考文献

- [1] STEINER T J, STOVNER L J, JENSEN R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women; findings from GBD2019 [J]. *The Journal of Headache and Pain*, 2020, 21(1): 137.
- [2] FEIGIN V L, NICHOLS E, ALAM T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990~2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(5): 459-480.
- [3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 [R]. Geneva: WHO, 2011.
- [4] VOS T, FLAXMAN A D, NAGHAVI M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990~2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *The Lancet*, 2012, 380(9859): 2163-2196.
- [5] BOLAY H, VURALLI D, GOADSBY P J. Aura and Head pain; relationship and gaps in the translational models [J]. *The Journal of Headache and Pain*, 2019, 20(1): 94.
- [6] BORGDORFF P. Arguments against the role of cortical spreading depression in migraine [J]. *Neurological Research*, 2018, 40(3): 173-181.
- [7] ARNOLD M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211.
- [8] HANSEN J M, BACA S M, VANVALKENBURGH P, et al. Distinctive anatomical and physiological features of migraine aura revealed by 18 years of recording [J]. *Brain*, 2013, 136(12): 3589-3595.
- [9] GELMERS H J. Common migraine attacks preceded by focal hyperemia and parietal oligemia in the rCBF pattern [J]. *Cephalalgia*, 1982, 2(1): 29-32.
- [10] WOODS R P, IACOBONI M, MAZZIOTTA J C. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache [J]. *New England Journal of Medicine*, 1994, 331(25): 1689-1692.
- [11] SCHYTZ H W, SCHOONMAN G G, ASHINA M. What have we learnt from triggering migraine? [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2010, 23(3): 259-265.
- [12] AFRIDI K S, KAUBE H, GOADSBY J P. Glycerol trinitrate triggers premonitory symptoms in migraineurs [J]. *Pain*, 2004, 110(3): 675-680.
- [13] CHARLES A C, BACA S M. Cortical spreading depression and migraine [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2013, 9(11): 637-644.
- [14] CHARLES A. Migraine: a brain state [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2013, 26(3): 235-239.
- [15] BABAKORDI N, ZANGENEH H R Z. Multiple bifurcations analysis in a delayed predator-prey system with disease in prey and stage structure for predator [J]. *International Journal of Dynamics and Control*, 2020, 8(2): 370-385.
- [16] BHATTACHARYYA R, KONAR P. Modelling the influence of progressive social awareness, lockdown and anthropogenic migration on the dynamics of an epidemic [J]. *International Journal of Dynamics and Control*, 2021, 9(2): 797-806.
- [17] ZAKARY O, RACHIK M, ELMOUKI I. On the analysis of a multi-regions discrete SIR epidemic model: an optimal control approach [J]. *International Journal of Dynamics and Control*, 2017, 5(3): 917-930.
- [18] LEO A A P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex [J]. *Journal of Neurophysiology*, 1944, 7(6): 359-390.
- [19] SOMJEN G G. Aristides Leão's discovery of cortical spreading depression [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2005, 94(1): 2-4.
- [20] SOMJEN G G. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization [J]. *Physiological Reviews*, 2001, 81(3): 1065-1096.
- [21] TUCKWELL H C, MIURA R M. A mathematical model for spreading cortical depression [J]. *Biophysical Journal*, 1978, 23(2): 257-276.
- [22] REGGIA J A, MONTGOMERY D. A computational model of visual hallucinations in migraine [J]. *Computers in Biology and Medicine*, 1996, 26(2): 133-141.
- [23] ZANDT B J, TEN HAKEN B, VAN PUTTEN M J A M, et al. How does spreading depression spread? Physiology and modeling [J]. *Reviews in the Neurosciences*, 2015, 26(2): 183-198.
- [24] HODGKIN A L, HUXLEY A F. A quantitative de-

- scription of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve [J]. *Bulletin of Mathematical Biology*, 1990, 52(1): 25–71.
- [25] HODGKIN A L, HUXLEY A F. Propagation of electrical signals along giant nerve fibres [J]. *Proceedings of the Royal Society of London Series B*, 1952, 140(899): 177–183.
- [26] FITZHUGH R. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane [J]. *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, 1955, 17(4): 257–278.
- [27] BARRETO E, CRESSMAN J R. Ion concentration dynamics as a mechanism for neuronal bursting [J]. *Journal of Biological Physics*, 2011, 37(3): 361–373.
- [28] IZHIKEVICH E, FITZHUGH R. FitzHugh-Nagumo model [J]. *Scholarpedia*, 2006, 1(9): 1349.
- [29] DAHLEM M A. Migraine generator network and spreading depression dynamics as neuromodulation targets in episodic migraine [J]. *Chaos*, 2013, 23(4): 046101.
- [30] GRAFSTEIN B. Neuronal release of potassium during spreading depression [M]//*Brain Function*. Oakland, California: University of California Press, 1963: 87–124.
- [31] DAHLEM M A, ISELE T M. Transient localized wave patterns and their application to migraine [J]. *Journal of Mathematical Neuroscience*, 2013, 3(1): 7.
- [32] DAHLEM M A, RODE S, MAY A, et al. Towards dynamical network biomarkers in neuromodulation of episodic migraine [J]. *Translational Neuroscience*, 2013, 4(3): 282–294.
- [33] DAHLEM M A, KURTHS J, FERRARI M D, et al. Understanding migraine using dynamic network biomarkers [J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(7): 627–630.
- [34] SERMESANT M, CHABINIOK R, CHINCHAPATNAM P, et al. Patient-specific electromechanical models of the heart for the prediction of pacing acute effects in CRT: a preliminary clinical validation [J]. *Medical Image Analysis*, 2012, 16(1): 201–215.
- [35] DAHLEM M A, SCHMIDT B, BOJAK I, et al. Cortical hot spots and labyrinths: why cortical neuromodulation for episodic migraine with aura should be personalized [J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2015, 9: 29.
- [36] DAVYDOV V A, MOROZOV V G, DAVYDOV N V. Critical properties of autowaves propagating on deformed cylindrical surfaces [J]. *Physics Letters A*, 2003, 307(5/6): 265–268.
- [37] YUZAWA I, SAKADZIC S, SRINIVASAN V J, et al. Cortical spreading depression impairs oxygen delivery and metabolism in mice [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2012, 32(2): 376–386.
- [38] AYATA C, LAURITZEN M. Spreading depression, spreading depolarizations, and the cerebral vasculature [J]. *Physiological Reviews*, 2015, 95(3): 953–993.
- [39] AYATA C, SHIN H K, SALOMONE S, et al. Pronounced hypoperfusion during spreading depression in mouse cortex [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2004, 24(10): 1172–1182.
- [40] POSTNOV D E, POSTNOV D D, SCHIMANSKY-GEIER L. Self-terminating wave patterns and self-organized pacemakers in a phenomenological model of spreading depression [J]. *Brain Research*, 2012, 1434: 200–211.
- [41] VERISOKIN A Y, VERVEYKO D V, POSTNOV D E. Computational model of cerebral blood flow redistribution during cortical spreading depression [C]//*Saratov Fall Meeting 2015: Third International Symposium on Optics and Biophotonics and Seventh Finnish-Russian Photonics and Laser Symposium (PALS)*. Bellingham, Washington: SPIE, 2016: 9917: 491–500.
- [42] VERISOKIN A Y, VERVEYKO D V, POSTNOV D E. Turing-like structures in a functional model of cortical spreading depression [J]. *Physical Review E*, 2017, 96(6): 062409.
- [43] KROOS J M, MARINELLI I, DIEZ I, et al. Patient-specific computational modeling of cortical spreading depression via diffusion tensor imaging [J]. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 2017, 33(11): e2874.
- [44] VAN DEN MAAGDENBERG A M J M, HAAN J, TERWINDT G M, et al. Migraine: gene mutations and functional consequences [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20(3): 299–305.
- [45] PIETROBON D. Biological science of headache channels [J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2010, 97: 73–83.
- [46] 韩芳, 王青云. 神经动力学研究进展和若干思考[J].

- 力学学报, 2023, 55(4): 805–813.
- HAN F, WANG Q Y. Research advances and some thoughts on neurodynamics [J]. Chinese Journal of Theoretical and Applied Mechanics, 2023, 55(4): 805–813. (in Chinese)
- [47] 王青云, 樊登贵, 韩芳. 癫痫动力学与控制[M]. 北京: 科学出版社, 2022.
- WANG Q Y, FAN D G, HAN F. Epileptic seizure dynamics and control [M]. Beijing: Science Press, 2022. (in Chinese)
- [48] 王青云, 陆启韶. 兴奋性化学突触耦合的神经元的同步[J]. 动力学与控制学报, 2008, 6(1): 35–39.
- WANG Q Y, LU Q S. Synchronization of coupled neurons with excitory chemical synapse [J]. Journal of Dynamics and Control, 2008, 6(1): 35–39. (in Chinese)
- [49] CRESSMAN J R, ULLAH G, ZIBURKUS J, et al. The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics [J]. Journal of Computational Neuroscience, 2009, 26(2): 159–170.
- [50] WEI Y N, ULLAH G, SCHIFF S J. Unification of neuronal spikes, seizures, and spreading depression [J]. Journal of Neuroscience, 2014, 34(35): 11733–11743.
- [51] KROOS J M. Patient-specific modelling of cortical spreading depression applied to migraine studies [D]. Basque, Spain: University of the Basque Country, 2019.
- [52] VECCHIA D, PIETROBON D. Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? [J]. Trends in Neurosciences, 2012, 35(8): 507–520.
- [53] DESROCHES M, FAUGERAS O, KRUPA M, et al. Modeling cortical spreading depression induced by the hyperactivity of interneurons [J]. Journal of Computational Neuroscience, 2019, 47(2): 125–140.
- [54] GERARDO-GIORDA L, KROOS J M. A computational multiscale model of cortical spreading depression propagation [J]. Computers & Mathematics with Applications, 2017, 74(5): 1076–1090.
- [55] SCHEFFER M, VAN DEN BERG A, FERRARI M D. Migraine strikes as neuronal excitability reaches a tipping point [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72514.
- [56] BAYANI A, JAFARI S, SPROTT J C, et al. A chaotic model of migraine headache considering the dynamical transitions of this cyclic disease [J]. Europhysics Letters, 2018, 123(1): 10006.
- [57] BORAH M, DAS D, GAYAN A, et al. Control and anticontrol of chaos in fractional-order models of Diabetes, HIV, Dengue, Migraine, Parkinson's and Ebola virus diseases [J]. Chaos, Solitons & Fractals, 2021, 153(1): 111419.
- [58] 李斯卉, 吕可嘉, 潘敏, 等. 一种新的基于脑电信号相似性分析的癫痫性发作自动检测方法 [J]. 西北大学学报(自然科学版), 2019, 49(2): 309–317.
- LI S H, LV K J, PAN M, et al. A new similarity analysis of EEG signals for automatic epileptic seizure detection [J]. Journal of Northwest University (Natural Science Edition), 2019, 49(2): 309–317. (in Chinese)
- [59] LLOYD J O, CHISHOLM K I, OEHLE B, et al. Cortical mechanisms of single-pulse transcranial magnetic stimulation in migraine [J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(4): 1973–1987.
- [60] ANDREOU A P, HOLLAND P R, AKERMAN S, et al. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine [J]. Brain, 2016, 139(7): 2002–2014.
- [61] TASSORELLI C, GRAZZI L, DE TOMMASO M, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: the randomized PRESTO study [J]. Neurology, 2018, 91(4): e364–e373.
- [62] DIENER H C, GOADSBY P J, ASHINA M, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: the multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial [J]. Cephalalgia, 2019, 39(12): 1475–1487.
- [63] 韩芳, 樊登贵, 张丽媛, 等. 神经系统疾病与认知动力学(I): 癫痫发作的动力学与控制 [J]. 力学进展, 2022, 52(2): 339–396.
- HAN F, FAN D G, ZHANG L Y, et al. Neurological disease and cognitive dynamics(I): dynamics and control of epileptic seizures [J]. Advances in Mechanics, 2022, 52(2): 339–396. (in Chinese)
- [64] 韩芳, 樊登贵, 张丽媛, 等. 神经系统疾病与认知动力学(II): 神经振荡与认知动力学 [J]. 力学进展, 2022, 52(3): 587–622.
- HAN F, FAN D G, ZHANG L Y, et al. Neurological disease and cognitive dynamics(II): neural oscillations and cognitive dynamics [J]. Advances in Me-

- chanics, 2022, 52(3): 587–622. (in Chinese)
- [65] DASILVA A F, MENDONCA M E, ZAGHI S, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine [J]. *Headache*, 2012, 52(8): 1283–1295.
- [66] SALKIM E, SHIRAZ A, DEMOSTHENOUS A. Computational study on transcutaneous frontal nerve stimulation: simplification of human head model [C]//COMSOL Conference 2017 Rotterdam. [S.l.: s.n.], 2017.
- [67] MAO X C, WANG Z H. Stability, bifurcation, and synchronization of delay-coupled ring neural networks [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2016, 84(2): 1063–1078.
- [68] MAO X C, LI X Y, DING W J, et al. Dynamics of a multiplex neural network with delayed couplings [J]. *Applied Mathematics and Mechanics*, 2021, 42(3): 441–456.
- [69] MAO X C, LEI F C. Stability analysis and coexisting behaviors of a delayed multiplex network under electromagnetic radiation [J]. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2022, 32(10): 2250148.
- [70] 茅晓晨. 时滞耦合系统动力学的研究进展 [J]. *动力学与控制学报*, 2017, 15(4): 295–306.
- MAO X C. Advances in dynamics for coupled system with time delays [J]. *Journal of Dynamics and Control*, 2017, 15(4): 295–306. (in Chinese)
- [71] 严尧, 张丽, 陈龙祥. 时滞动力学与控制研究进展 [J]. *动力学与控制学报*, 2023, 21(8): 1–5.
- YAN Y, ZHANG L, CHEN L X. Progress in dynamics and control of time-delayed systems [J]. *Journal of Dynamics and Control*, 2023, 21(8): 1–5. (in Chinese)
- [72] 孙中奎, 金晨. 时滞系统非线性动力学研究进展 [J]. *动力学与控制学报*, 2023, 21(8): 6–18.
- SUN Z K, JIN C. Advances in nonlinear dynamics for delayed systems [J]. *Journal of Dynamics and Control*, 2023, 21(8): 6–18. (in Chinese)