

文章编号: 1004-4353(2023)03-0230-06

一类具有时滞的帕金森病模型 异常振荡的分岔分析

曾巧云, 郑艳红, 易丹

(福建师范大学 数学与统计学院; 福建省分析数学及应用重点实验室; 福州 350117)

摘要: 研究了一个拓展的具有时滞的丘脑底核-苍白球网络模型存在振荡的理论条件, 并利用 Routh-Hurwitz 定理推导了该模型在平衡点的稳定性. 数值模拟验证表明, 所得的理论条件成立, 且该模型产生分岔的临界点与理论的分岔点吻合度较高. 当神经元集群间的传输时滞较小时, 系统处于健康状态; 当时滞较大时, 系统会发生过度的 beta 振荡, 即系统会处于帕金森病状态; 神经元集群间的连接权值也可对系统的振荡产生影响.

关键词: 帕金森病模型; 振荡; Hopf 分岔; 时滞; 连接权值; STN-GP 网络

中图分类号: O175; O322

文献标志码: A

Bifurcation analysis of abnormal oscillations in a class of Parkinson's disease model with time delay

ZENG Qiaoyun, ZHENG Yanhong, YI Dan

(College of Mathematics and Statistics, Fujian Normal University;

Fujian Key Laboratory of Mathematical Analysis and Applications; Fuzhou 350117, China)

Abstract: In this paper, the theoretical conditions of oscillations in an extended subthalamic nucleus-globus pallidus network (STN-GP) model with time delay were studied. And the stability of the model at equilibrium point was deduced by Routh-Hurwitz theorem. Numerical simulation results show that the theoretical conditions are valid, and the critical points of bifurcation generated by the model are in good agreement with the theoretical bifurcation points. The system is in a healthy state when the transmission delay between neuron clusters is small. The larger time delay makes the system have excessive beta oscillation, that is, the system is in a Parkinson's state. The connection weights between clusters of neurons can also affect the oscillation of the system.

Keywords: Parkinson's disease model; oscillation; Hopf bifurcation; time delay; connection weight; subthalamic nucleus-globus pallidus network

0 引言

帕金森病(PD)是一种运动功能障碍疾病, 其主要是由基底神经节中的丘脑底核(STN)和苍白球(GP)之间的神经元因产生过度的 beta 振荡而引起的. 为了研究该疾病, 学者们提出了多种与 PD 密切

收稿日期: 2023-05-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(11672074); 福建省自然科学基金(2022J01657)

第一作者: 曾巧云(1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为非线性神经动力学.

通信作者: 郑艳红(1977—), 女, 博士, 教授, 研究方向为非线性神经动力学.

相关的神经元振荡模型. 例如: Terman 等^[1]提出了一种 STN-苍白球外侧(GPe)神经网络模型, 并对模型的不同活动模式进行了研究. Holgado 等^[2]提出了一个平均放电率模型, 并推导了该模型发生振荡的边界条件; 其探究还发现, 改变连接权值可以使系统处于 PD 状态和出现 Hopf 分岔. Hu 等^[3-4]对 STN-GPe 网络的振荡频带进行了分析, 研究显示连接权值和时滞都是系统产生振荡的关键因素, 且选取不同的连接权值还会使系统产生双向 Hopf 分岔现象. 赵静仪^[5]将 GP 分为内侧(GPi)和 GPe, 并由此构建了一个新的 PD 模型, 研究显示该模型中的连接权值和时滞与 PD 振荡密切相关. 由于神经元集群具有异质性, 因此一些学者对 GPe 进行了进一步分类, 如 Gast 等^[6]将 GPe 分为典型细胞(GPe-p)和烷基苍白球细胞(GPe-a). 此外, 研究还显示大脑中的其他核团(如脚桥核)^[7]也可对 STN-GP 网络的振荡产生影响. 基于上述研究, 本文使用参数较少的平均放电率模型(将时滞作为分岔参数)研究了扩展的 STN-GP 网络模型发生 Hopf 分岔的动力学机制.

1 模型及其平衡点的稳定性

扩展的 STN-GP 网络模型如图 1 所示, 其中实线箭头表示集群接收的兴奋性刺激, 虚线箭头表示集群受到的抑制性刺激. STN1 和 STN2 表示 STN 在不同环境下的两个核团, 其膜时间常数为 τ_S .

基于模型本身固有的复杂性, 本文将神经元集群间的传输时滞 T_{ij} 和膜时间常数 τ_i 设为相同(即令 $T_{ij} = T$, $\tau_i = \tau$), 其中 $i, j = S, G$. 图 1 中系统的动力学行为用平均放电率方程可表示为:

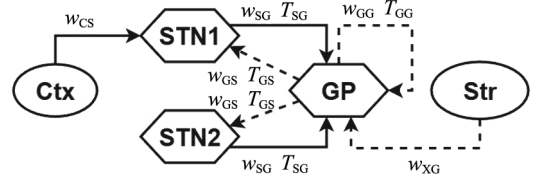


图 1 扩展的 STN-GP 网络模型示意图

$$\begin{cases} \frac{dS_1}{dt} = \frac{1}{\tau} (F_S(-w_{GS}G(t-T) + w_{CS}C) - S_1(t)), \\ \frac{dS_2}{dt} = \frac{1}{\tau} (F_S(-w_{GS}G(t-T)) - S_2(t)), \\ \frac{dG}{dt} = \frac{1}{\tau} (F_G(w_{SG}S_1(t-T) + w_{SG}S_2(t-T) - w_{GG}G(t-T) - w_{XG}X) - G(t)). \end{cases} \quad (1)$$

其中: $S_1(t)$ 、 $S_2(t)$ 和 $G(t)$ 分别为 STN1、STN2 和 GP 的放电率; w_{ij} 为神经元集群 i 到 j 的连接权值; w_{CS} 和 w_{XG} 分别表示皮层(Ctx)对集群 STN1 和纹状体(Str)对 GP 的输入强度; X 和 C 分别表示纹状体和大脑皮层的输入常数; $F_i(x)$ ($F_i(x) \geq 0$) 为神经元集群 i 的激活函数, 其表达式为

$$F_i(x) = \frac{M_i}{1 + \frac{M_i - B_i}{B_i} \exp(-4x/M_i)}, \quad (2)$$

其中 B_i 表示无外部输入时神经元集群 i 的放电率, M_i 表示神经元集群 i 的最大放电率.

假设系统的平衡点为 (S_1^0, S_2^0, G^0) . 下面讨论系统在该点的稳定性, 即讨论系统存在 Hopf 分岔的条件. 首先, 对平衡点进行线性变换($\tilde{S}_1 = S_1 - S_1^0$, $\tilde{S}_2 = S_2 - S_2^0$, $\tilde{G} = G - G^0$), 使系统的平衡点 (S_1^0, S_2^0, G^0) 平移到原点 $(0, 0, 0)$ 处, 则系统(1)在平衡点处可线性化为如下矩阵形式:

$$\begin{pmatrix} \tilde{S}'_1(t) \\ \tilde{S}'_2(t) \\ \tilde{G}'(t) \end{pmatrix} = \mathbf{B}_1 \begin{pmatrix} \tilde{S}_1(t) \\ \tilde{S}_2(t) \\ \tilde{G}(t) \end{pmatrix} + \mathbf{B}_2 \begin{pmatrix} \tilde{S}_1(t-T) \\ \tilde{S}_2(t-T) \\ \tilde{G}(t-T) \end{pmatrix}. \quad (3)$$

其中:

$$\mathbf{B}_1 = \begin{pmatrix} -1/\tau & 0 & 0 \\ 0 & -1/\tau & 0 \\ 0 & 0 & -1/\tau \end{pmatrix}, \quad \mathbf{B}_2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -a_{13} \\ 0 & 0 & -a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & -a_{33} \end{pmatrix},$$

$$a_{13} = 4 \cdot w_{GS}/\tau \cdot (S_1^0/M_S - (S_1^0/M_S)^2), a_{23} = 4 \cdot w_{GS}/\tau \cdot (S_2^0/M_S - (S_2^0/M_S)^2),$$

$$a_{31} = a_{32} = 4 \cdot w_{SG}/\tau \cdot (G^0/M_G - (G^0/M_G)^2), a_{33} = 4 \cdot w_{GG}/\tau \cdot (G^0/M_G - (G^0/M_G)^2).$$

由拉普拉斯变换可知,系统(3)对应的特征方程为:

$$|\lambda I - B_1 - B_2 e^{-\lambda T}| = (\lambda + \frac{1}{\tau})[(\lambda + \frac{1}{\tau})^2 + a_{33}(\lambda + \frac{1}{\tau})e^{-\lambda T} + (a_{13}a_{31} + a_{23}a_{32})e^{-2\lambda T}] = 0. \quad (4)$$

由式(4)和稳定性定理^[9]可知,当系统的特征多项式的特征根都有负实部时,该系统是稳定的.另外,由于式(4)有一个特征根($\lambda_1 = -1/\tau$)为负根,因此判断系统(1)是否稳定只需考虑如下方程(5)即可:

$$(\lambda + \frac{1}{\tau})^2 + a_{33}(\lambda + \frac{1}{\tau})e^{-\lambda T} + (a_{13}a_{31} + a_{23}a_{32})e^{-2\lambda T} = 0. \quad (5)$$

令 $M = a_{13}a_{31} + a_{23}a_{32}$, 于是方程(5)可改写为:

$$\lambda^2 + \frac{2}{\tau}\lambda + \frac{1}{\tau^2} + a_{33}(\lambda + \frac{1}{\tau})e^{-\lambda T} + Me^{-2\lambda T} = 0. \quad (6)$$

当 $T=0$ 时,式(6)变为:

$$\lambda^2 + (\frac{2}{\tau} + a_{33})\lambda + (\frac{1}{\tau^2} + \frac{a_{33}}{\tau} + M) = 0. \quad (7)$$

由 Routh-Hurwitz 定理^[9]可知,如果式(7)满足条件 H1 ($2/\tau + a_{33} > 0, 1/\tau^2 + a_{33}/\tau + M > 0$),则式(7)的根都有负实部,故系统(1)在平衡点(S_1^0, S_2^0, G^0)处是渐进稳定的.若条件 H1 不成立,则式(7)至少有一个根没有负实部,此时系统(1)在平衡点(S_1^0, S_2^0, G^0)处是不稳定的.

当 $T > 0$ 时,假定式(6)有一对复共轭纯虚根 $\lambda = \pm i\omega$ ($\omega > 0$).将这对复共轭纯虚根代入式(6)中可得:

$$\begin{cases} (M - \omega^2 + \frac{1}{\tau^2})\cos(\omega T) - \frac{2\omega}{\tau}\sin(\omega T) = -\frac{a_{33}}{\tau}, \\ \frac{2\omega}{\tau}\cos(\omega T) + (-M - \omega^2 + \frac{1}{\tau^2})\sin(\omega T) = -a_{33}\omega. \end{cases} \quad (8)$$

情形 1 当方程组(8)的系数行列式为 0,即

$$\begin{vmatrix} M - \omega^2 + \frac{1}{\tau^2} & -\frac{2\omega}{\tau} \\ \frac{2\omega}{\tau} & -M - \omega^2 + \frac{1}{\tau^2} \end{vmatrix} = 0 \quad (9)$$

时,如果条件 H2 ($M - 1/\tau^2 > 0$) 成立,则由式(9)可得 $\omega_1 = \sqrt{M - 1/\tau^2}$. 由于方程组(8)中的 2 个式子是线性相关的,因此只需将 ω_1 代入方程组(8)中的任一个式子即可.本文选取第 1 个式子.将第 1 个式子与 $\cos^2(\omega_1 T) + \sin^2(\omega_1 T) = 1$ 进行联立和整理可得:

$$(\tau^2 \omega_1^2 + 1)\cos^2(\omega_1 T) + a_{33}\tau \cos(\omega_1 T) + (\frac{a_{33}^2 \tau^2}{4} - \tau^2 \omega_1^2) = 0. \quad (10)$$

由于 $\omega_1 = \sqrt{M - 1/\tau^2}$ 为实数,且 $\cos(\omega_1 T)$ 为实值,因此式(10)须满足条件 H3 ($4(\tau^2 \omega_1^2 + 1) - a_{33}^2 \tau^2 > 0$).此时,对式(10)进行求解可得:

$$\cos(\omega_1 T) = \frac{-a_{33}\tau \pm \tau \omega_1 \sqrt{4(\tau^2 \omega_1^2 + 1) - a_{33}^2 \tau^2}}{2(\tau^2 \omega_1^2 + 1)}. \quad (11)$$

再由式(11)可知 $T_{1,2}^k = \frac{1}{\omega_1} \arccos(\frac{-a_{33}\tau \pm \tau \omega_1 \sqrt{4(\tau^2 \omega_1^2 + 1) - a_{33}^2 \tau^2}}{2(\tau^2 \omega_1^2 + 1)}) + \frac{2k\pi}{\omega_1}$, $k=0,1,\dots,n$. 由上述可知,当方程组(8)的系数行列式为 0 时,系统(1)产生 Hopf 分岔的临界时滞为 $T_0 = \min\{T_l^k \mid l=1,2;$

$k=0,1,\dots,n\}$, 且此时式(6)对应的纯虚根为 $\pm i\omega_0$.

情形2 当方程组(8)的系数行列式不为0时,对其求解可得:

$$\begin{cases} \cos(\omega T) = \frac{-a_{33}\tau}{1+M\tau^2+\omega^2\tau^2}, \\ \sin(\omega T) = \frac{a_{33}\tau^2\omega}{1+M\tau^2+\omega^2\tau^2}. \end{cases} \quad (12)$$

将式(12)代入 $\cos^2(\omega T) + \sin^2(\omega T) = 1$ 中可得:

$$\omega^4 + (2M - a_{33}^2 + \frac{2}{\tau^2})\omega^2 + (M^2 + \frac{2M - a_{33}^2}{\tau^2} + \frac{1}{\tau^4}) = 0. \quad (13)$$

令 $p = \omega^2$, 则式(13)可变为:

$$p^2 + (2M - a_{33}^2 + \frac{2}{\tau^2})p + (M^2 + \frac{2M - a_{33}^2}{\tau^2} + \frac{1}{\tau^4}) = 0. \quad (14)$$

假设条件 H4 $((\tau M + 1/\tau)^2 > a_{33}^2 \geq 4M$ 且 $|M| - 1/\tau^2 < 0$) 成立, 则根据一元二次方程的解法可得式(14)有2个正根, 为 $p_{1,2} = (a_{33}^2 - 2M \pm a_{33}\sqrt{a_{33}^2 - 4M})/2 - 1/\tau^2$. 于是由 $p = \omega^2 (\omega > 0)$ 可得:

$$\omega_{2,3} = \sqrt{\frac{(a_{33}^2 - 2M)\tau^2 \pm a_{33}\tau^2\sqrt{a_{33}^2 - 4M} - 2}{2\tau^2}}. \quad (15)$$

再由式(12)可知 $T_{j+1}^k = \frac{1}{\omega_j} \arccos(\frac{-a_{33}\tau}{1+M\tau^2+\omega^2\tau^2}) + \frac{2k\pi}{\omega_j}$, $k=0,1,\dots,n; j=2,3$. 由上述可知, 当方程组(8)的系数行列式不为0时, 系统(1)产生 Hopf 分岔的临界时滞为 $T_0 = \min\{T_l^k \mid l=3,4; k=0,1,\dots,n\}$, 且方程(6)对应的纯虚根为 $\pm i\omega_0$.

下面对参数 T 的横截条件进行验证. 将隐函数 $\lambda(T)$ 代入式(6)中后对 T 进行求导可得:

$$\left(\frac{d\lambda}{dT}\right)^{-1} = \frac{(2\lambda\tau^2 + 2\tau)e^{\lambda T} + a_{33}\tau^2}{\lambda M\tau^2 e^{-\lambda T} - (\lambda^3\tau^2 + 2\lambda^2\tau + \lambda)e^{\lambda T}} - \frac{T}{\lambda}.$$

由上式及横截条件的定义可知, 如果条件 H5 $(\text{Re}\left[\left(\frac{d\lambda}{dT}\right)^{-1}\right]_{\lambda=i\omega_0} \neq 0)$ 成立, 则参数 T 的横截条件成立.

定理1 当系统(1)满足情形1时, 若条件 H1—H3、H5 成立(或当系统(1)满足情形2时, 若条件 H1、H4、H5 成立), 则系统(1)在平衡点 (S_1^0, S_2^0, G^0) 处有如下结论:

- 1) 当 $T \in [0, T_0)$ 时, 系统(1)在平衡点 (S_1^0, S_2^0, G^0) 处是渐近稳定的;
- 2) 当 $T > T_0$ 时, 系统(1)在平衡点 (S_1^0, S_2^0, G^0) 处是不稳定的;
- 3) 当 $T = T_0$ 时, 系统(1)在平衡点 (S_1^0, S_2^0, G^0) 处产生 Hopf 分岔.

2 数值模拟

取系统(1)的参数为: $M_s = 300$ spk/s, $M_G = 400$ spk/s, $B_s = 17$ spk/s, $B_G = 75$ spk/s, $C = 27$ spk/s, $X = 2$ spk/s, $\tau = 0.006$ s, $w_{SG} = 19$, $w_{GS} = 1.12$, $w_{GG} = 6.6$, $w_{CS} = 2.42$, $w_{XG} = 15.1$. 对系统(1)进行计算可得: 当 $T = 0$ 时, 条件 H1 成立; 当 $T > 0$ 时, 方程组(8)的系数行列式为0, 且情形1中的条件 H2、H3、H5 都成立. 由此可得系统(1)在理论上产生 Hopf 分岔的临界时滞为 $T_0 = 0.0076$ s.

2.1 时滞对系统振荡的影响

图2为 GP 放电率与时滞 T 的关系. 由图2可以看出: 当 T 逐渐增大到 0.0074 s 时, GP 的放电率开始发生分岔, 且该临界点(0.0074 s)与理论上发生分岔的临界点高度吻合. 当神经元集群间的传输时滞未达到临界点时, 系统处于稳定状态(SS); 当时滞大于产生分岔的临界点时, 系统处于振荡状态(OS), 且时滞越大系统的振幅也越大.

图 3 为神经元集群 GP 的主峰频率(DF)与 T 的关系. 由图 3 可以看出, 当 $T \in [0, T_0)$ 时, 系统对应的主峰频率为 0; 当 $T > T_0$ 时, 系统的振荡频率主要发生在 13 ~ 30 Hz 的范围内. 由此可知, 该现象为典型的 beta 振荡.

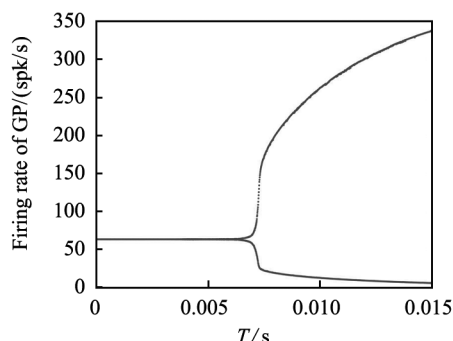


图 2 GP 放电率与时滞 T 的关系

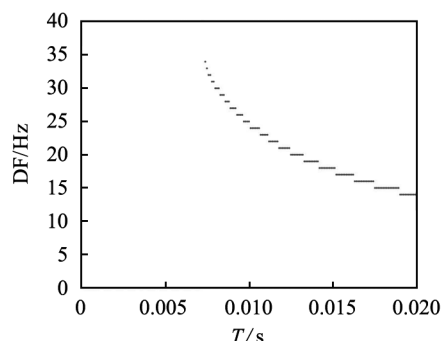


图 3 GP 的主峰频率与 T 的关系

图 4 为不同传输时滞 T 所对应的时间序列. 由图 4(a) 可以看出, 当 $T = 0.005$ s 时, 系统(1) 在初始阶段产生了轻微振荡, 随后逐渐进入了稳定状态, 这表明系统的正平衡点是一个渐近稳定点. 由图 4(b) 可以看出, 当 $T = 0.008$ s 时, 系统出现了高频的周期振荡, 这表明此时系统处于 PD 状态. 由图 4(c) 可以看出, 当 $T = 0.015$ s 时, 系统出现了低频的周期振荡, 且振幅较大, 这表明增大神经核团间的传输时滞会增加 PD 的振荡程度.

2.2 连接权值对系统振荡的影响

图 5 为不同的 w_{GG} 对系统发生振荡的影响. 由图 5(a) 可以看出, 当 w_{GG} 取值在 $[1.3, 6.9]$ 范围内时, w_{GG} 值越大系统发生振荡所需的时滞越大, 即此时 w_{GG} 值越大系统的稳定区间越大. 由图 5(b) 可以看出, 当取 $T = 0.008$ s 和 $w_{GG} < 1.3$ 时, GP 的振幅随 w_{GG} 值的增大而增大; 但当 w_{GG} 值到达 1.3 时, GP 的振幅出现减小趋势. 这说明, 较小或较大的 w_{GG} 值有助于降低系统的 PD 振荡程度.

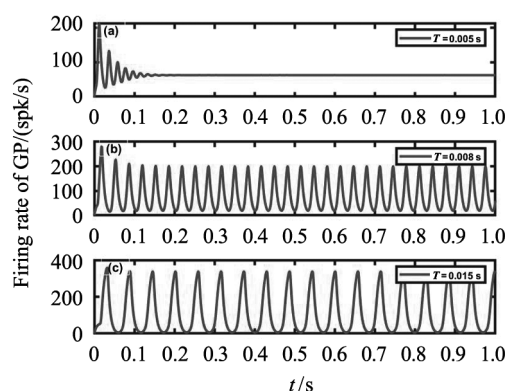
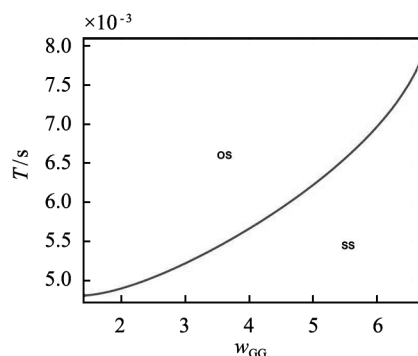
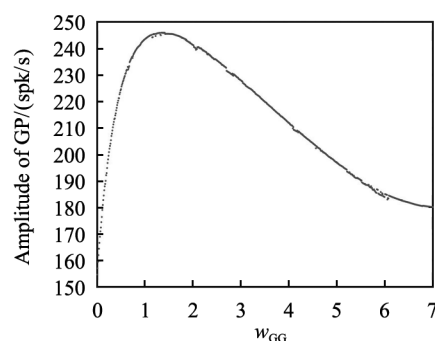


图 4 不同传输时滞 T 所对应的时间序列



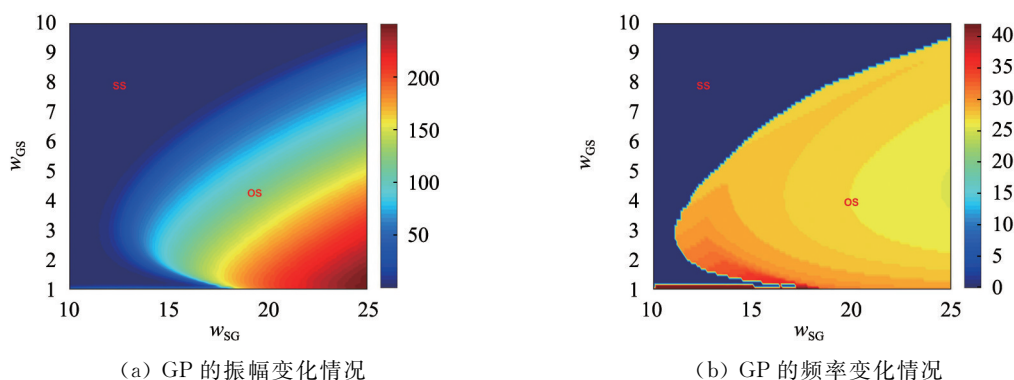
(a) 振荡边界



(b) 振荡振幅

图 5 不同的 w_{GG} 对系统振荡的影响

图 6 为 GP 的振幅和频率在 w_{SG} 和 w_{GS} 共同作用下的变化情况. 由图 6(a) 可以看出: 当 w_{GS} 较大、 w_{SG} 较小时, GP 的振幅很小, 且其放电率几乎保持不变, 即此时系统基本处于稳定状态; 当 w_{GS} 越小、 w_{SG} 越大时, GP 的振幅越大, 即此时系统处于振荡不断加强的状态. 由图 6(b) 可以看出, 系统在 w_{SG} 和 w_{GS} 的共同作用下, 其发生的振荡主要为 25 ~ 30 Hz 的 beta 振荡.

图6 GP 的振幅和频率在 w_{SG} 和 w_{GS} 共同作用下的变化情况

3 结论

本文研究了一个扩展的具有传输时滞的 STN-GP 网络模型,给出了该模型正平衡点稳定性的判别方法和模型发生 PD 振荡的临界条件.研究表明,时滞会影响系统的稳定性.当时滞 T 在 $[0, T_0)$ 范围内变化时,系统处于稳态;当 $T = T_0$ 时,系统产生 Hopf 分岔,即此时模型开始从健康状态转变为帕金森状态.通过调优神经元集群间的连接权值可以减小系统的振荡振幅,即可以改善系统的 PD 振荡程度.本文研究结果有助于人们更好地了解 PD 振荡的发病机制,并可为临床诊断提供参考.在今后的研究中,我们将考虑具有不同时滞的神经元集群对系统 PD 振荡的影响.

参考文献:

- [1] TERMAN D, RUBIN J E, YEW A C, et al. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia[J]. The Journal of Neuroscience, 2002, 22(7): 2963-2976.
- [2] HOLGADO A J N, TERRY J R, BOGACZ R. Conditions for the generation of beta oscillations in the subthalamic nucleus-globus pallidus network[J]. The Journal of Neuroscience, 2010, 30(37): 12340-12352.
- [3] HU B, XU M B, WANG Z Z, et al. The theoretical mechanism of Parkinson's oscillation frequency bands: a computational model study[J]. Cognitive Neurodynamics, 2021, 15(4): 721-731.
- [4] HU B, XU M B, ZHU L Y, et al. A bidirectional Hopf bifurcation analysis of Parkinson's oscillation in a simplified basal ganglia model[J]. Journal of Theoretical Biology, 2022, 536: 110979.
- [5] 赵静仪. 帕金森病的基底神经节网络动力学研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2020.
- [6] GAST R, GONG R, SCHMIDT H, et al. On the role of arkypallidal and prototypical neurons for phase transitions in the external pallidum[J]. The Journal of Neuroscience, 2021, 41(31): 6673-6683.
- [7] WANG X M, YU Y, HAN F, et al. Beta-band bursting activity in computational model of heterogeneous external globus pallidus circuits[J]. Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 2022, 110: 106388.
- [8] 陈国泰, 郑艳红. 丘脑底核-苍白球外侧-脚桥核网络的振荡动力学分析[J]. 福建师范大学学报(自然科学版), 2022, 38(3): 11-16.
- [9] 马知恩, 周义仓, 李承治. 常微分方程定性稳定性方法[M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 2015: 74-81.