

文章编号:1000-582X(2008)12-1386-05

不同刺激条件下神经元动态模型的混沌表达

田学隆,温惠中,许佳,范志祥

(重庆大学生物工程学院,重庆 400030)

摘要:为了从神经生理学角度更好地解释混沌控制的疾病控制治疗内在本质,实验在 MATLAB/SIMULINK 环境下,使用 Chay 模型建立了合乎以上原理的神经元动态仿真模型,在验证模型正确的基础上通过叠加不同的刺激,观察神经元动作电位的动态变化及其混沌表达。实验结果表明,内外不同的刺激对于神经系统有较大的影响,提示混沌控制在疾病控制研究中的重要性和可行性。

关键词:混沌控制; Chay 模型; 动态仿真; 电刺激

中图分类号:TP319.9

文献标志码:A

Chaos expression of neuron dynamic simulation model with various stimulations

TIAN Xue-long, WEN Hui-zhong, XU Jia, Fan Zhi-xiang

(College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, P. R. China)

Abstract: Chaos control-based disease control has become a new direction for medical research. Chaos control can improve the study of nervous system diseases. To explain the inherent characteristics of such treatment with neurophysiology, a neuron dynamic simulation model, based on the Chay model, was built with MATLAB/SIMULINK. Various stimulations were inserted to analyze the dynamic change of the neuron action potential and its chaos expression. The experimental results show that different internal and external stimulations to the nervous system have great influence on membrane potential and chaos expression, indicating the importance and feasibility of chaos control in disease control.

Key words: chaos control; Chay model; dynamic simulation; electrical stimulation

美国科学家 S. Schiff 的研究表明^[1],在适当时刻向实验的海马施以精确控制的电脉冲,海马神经元的放电行为更接近于周期性或是更呈现出混沌特性,而不同于癫痫发作时的快速、不规则的放电。这一发现被看作是混沌控制应用于医学研究的标志实验。

混沌控制是混沌研究领域的重要热点,它注重于混沌系统对外加驱动信号的响应,研究这种非线性

响应规律,并考虑如何利用这种响应规律来影响和改造混沌运动,将其引向人们期待的目标^[1]。

但是 S. Schiff 以及后来的实验均是在动物实验的基础上实施的,并未从神经生物信息学的角度进行深入的研究和阐述。基于实验基础上的建模和仿真可通过量化分析帮助人们理解实验出现的问题和现象并获得一些机理性解释,并且还能很好的弥补实验中的不足。笔者就试图建立合适的神经元动态

收稿日期:2008-08-12

基金项目:重庆市重点科技攻关计划资助项目(2005AA5008-6)

作者简介:田学隆(1957-),男,重庆大学教授,硕士生导师,主要从事生物医学电子及信息处理方向研究,(Tel)023-65103812;(E-mail)xltian@cqu.edu.cn。

欢迎访问重庆大学期刊网 <http://qks.cqu.edu.cn>

仿真模型,在此模型上研究神经网络在不同刺激的作用下,神经系统的神经电动作电位的变化及混沌状态的改变规律,并尝试从另一角度来揭示这一现象。

1 实验建模

建模的关键在于找到合适的神经元表达公式,这个公式不仅能够反映一般神经元动作电位的变化,还要能对外来刺激做出适当的反应,同时又能体现脑部细胞对外部刺激的敏感性。

近年来,医学研究表明钙结合蛋白与许多的神经系统疾病的发生及发展有密切的联系,无论神经系统急性损伤(如脑卒中、癫痫发作等)或慢性变性疾病(如阿尔茨海默病、Huntington 病等),均发现受累脑区钙结合蛋白的表达有明显的改变。以上研究提示 Ca^{2+} 对于神经系统的研究有重要的指导作用^[2]。

Chay 模型^[3]主要是用来研究可兴奋神经元以及非兴奋神经元通过细胞间反馈作用产生的振荡形式中含有异常的神经节律,是描述可兴奋细胞的自生振荡模型,相对经典神经元 Hodgkin-Huxley 模型,Chay 新添加了 Ca^{2+} 通道的动力学变量,通过研究 Ca^{2+} 浓度变化对 Ca^{2+} 敏感 K^+ 通道电导的影响,反应出离子波动对神经纤维动作电位发放的慢动力作用,并利用改变模型分叉结构方法描述了由尖峰转变到放电时神经振荡经历的复杂过程,还可以很好的重建出神经元产生振荡时重复尖峰、冲动混沌、分叉状态下混沌以及奇异冲动下的振荡情况。

Chay 中有 V (膜电压)、 n (K^+ 通道开放概率)和 C (细胞内 Ca^{2+} 浓度)3 个动力学变量,模型的具体表达公式如下式

$$-C_m \frac{dV}{dt} = g_l m_\infty^3 h_\infty (V - V_l) + g_K n^4 (V - V_K) + g_{K,C} \frac{C}{1+C} (V - V_K) + g_L (V - V_L), \quad (1)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}, \quad (2)$$

$$\frac{dC}{dt} = \rho [m_\infty^3 h_\infty (V_C - V) - K_C C], \quad (3)$$

V_l, V_K, V_L 表示 Na^+ 和 $\text{Ca}^{2+}, \text{K}^+, \text{Cl}^-$ 和其它离子的静息电位, $g_l, g_K, g_{K,C}$ 和 g_L 分别为压控混合通道、压控 K^+ 离子通道、 Ca^{2+} 敏感 K^+ 通道和漏离子通道的最大电导值, V_C 代表 Ca^{2+} 的逆电位。

基于 Chay 模型的以上特点并结合实验的需求,选用动态仿真软件包 SIMULINK 建模。以下实验所有数据及图像均在 MATLAB7.1.0 软件环境下

实现。

2 实验设计及结果

由于 Chay 模型涉及很多动态变量,能够反应很多不同的电生理状态及混沌表达。很多学者进行深入的研究^[4-6],导出了该模型的具体参数状态及混沌发生的临界参数值^[7]。考虑到神经起步点对刺激的反应较远离分岔点的周期阶段敏感^[8],以及混沌放电的细胞对外界刺激的反应敏感程度比周期放电的细胞高^[9],本实验选取 $V_K = -82.39 \text{ mV}$ 为控制参数, V_l, V_K, V_L 分别取 $100 \text{ mv}, -40 \text{ mv}$ 以及 -75 mv , 而 $g_l, g_K, g_{K,C}$ 和 g_L 则取 $1800 \text{ s}, 1700 \text{ s}, 10 \text{ s}$ 以及 7 s 等^[4],此时系统为亚临界 Hopf 分岔发生临界点^[6]。考虑神经元特性及生理环境,实验从内部刺激和外部刺激两个方面进行分析。

2.1 外部刺激对模型的影响

外部刺激^[9]是最容易引起神经中枢发生改变的条件,而将其引用到医学中,则体现在脑区深部刺激疗法(DBS)的深入研究,这些研究揭示电刺激对反映在模型中则是指模型在外部环境改变的情况下,模型动力学特性所发生的改变。结合实际的神经系统,按照离子通道电荷守恒对式(1)进行修正,其中 M 代表外部叠加的刺激,可以是外加的调制电流刺激,也可以是外部电场或者磁场引起的电流强度变化,抑或是外部的随机噪声影响。

$$-C_m \frac{dV}{dt} = g_l m_\infty^3 h_\infty (V - V_l) + g_K n^4 (V - V_K) + g_{K,C} \frac{C}{1+C} (V - V_K) + g_L (V - V_L) + M. \quad (4)$$

2.1.1 恒流电刺激

外部的恒定电流刺激是神经元动作电位研究的重点,可以很直观的反应出神经元随外部刺激变化的规律^[10],由于本实验设计考虑更为直观的表现动作电位变化的尖峰电位发放规律,相应的只选取一定范围强度的刺激(神经元动作电位从重复尖峰波振荡过渡到倍周期振荡)。

图 1 为外加不同强度的恒流值时,神经元的动作电位变化趋势,可以看到在适宜的电流强度范围内($0 \sim 44 \mu\text{A}/\text{cm}^2$),神经电动作电位幅值并未产生明显的变化,但是动作电位发生的峰峰间期(ISI)随着强度的增加不断的减小(如图 2a),当强度的变化使振荡周期小到相对不应期范围之内,神经电动作电位就会产生波的叠加,进入另一种混沌状态——倍周期振荡。这与 Yang^[6]得到的结论是一致的。

近似熵(ApEn)是一个重要的非线性动力学参

数,它的大小反应系统混沌复杂性的高低^[11]。ApEn 越大,说明系统的混沌程度越强,包含频率成分越丰富;ApEn 越低,说明系统的混沌程度越弱,信号越趋于周期性,信号包含的频谱较窄。

图 2b 是实验得到的不同刺激强度下的近似熵的变化序列。可以看到随着电流刺激强度的增加,动作电位相应的近似熵的值呈现增大的趋势。说明系统的复杂度越来越高,混沌程度也越来越剧烈。但是,可以看到系统还是存在着不稳定性,近似熵还是在小范围内有小幅下降。

以上的实验表明随着电流强度的增加,相邻两个振荡区间的周期逐渐减小、而且整段运动区间近似熵的趋势却逐步增大,这个结果与 Yang^[4]中改变 $g_{K,C}$ 所得到的结果是一致的,而 $g_{K,C}$ 表示的是 Ca^{2+} 敏感 K^+ 通道的最大电导。所以可以理解当外部刺激的强度在一定范围内增加的时候,其作用相当于改变细胞内部的 Ca^{2+} 敏感 K^+ 通道的通透性,调节或者激活相应的细胞活动。进一步的研究还表明^[12],电刺激疗法对于疼痛以及肌肉收缩的治愈有着重要的恢复机制,其作用在于激活了体内的某些通道,导致神经系统传导的正常作用,从而对于整个神经的传导和工作起到调节作用,进而为某些神经系统相关疾病做出相应调控。此外电刺激对于记忆^[13]、帕金森及中风^[14]也有重要的意义。

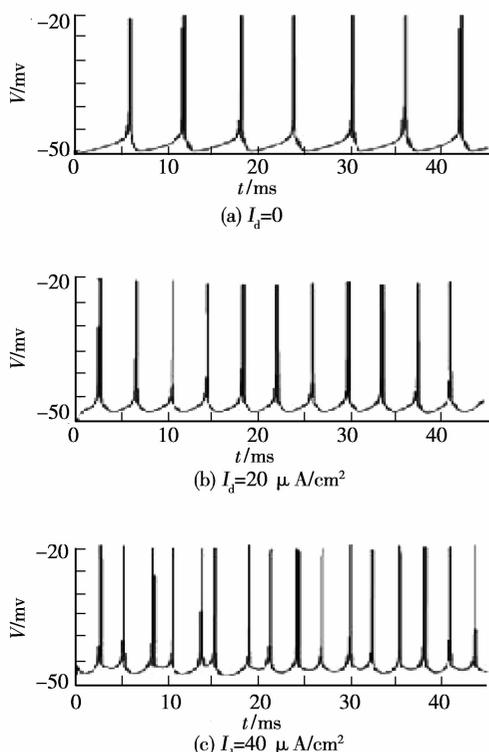


图 1 不同电流强度 (I_d) 刺激下神经元动作电位的变化

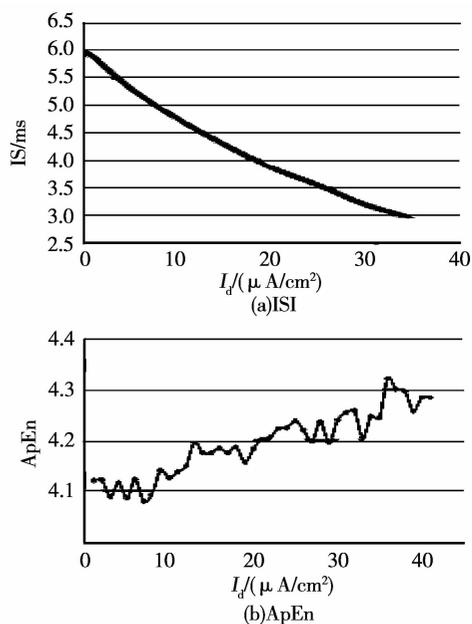


图 2 不同电流强度 (I_d) 刺激下神经元动作电位的参数变化

2.1.2 随机噪声的叠加

区别于规律性的电刺激,很多情况下外界对机体的刺激多表现为随机的噪声。实验中使用 Band-Limited White Noise 来表示式(4)中的 M ,通过调整 PSD 值,来观察不同的白噪声刺激对神经元模型的影响。如图 3a、3b、3c,其中图左为动作电位图,观察发现随着外加白噪声强度的增加,动作电位幅值及间距未发生明显改变;但是,动作电位自身发生的振荡的程度也有所增强。图 3 为三维的相位图,用来显示 $V-n-C$ 三者的空间位置,从三维相图上则可以看到,随着外加白噪声强度的增加,系统混沌的复杂度逐渐增大,且都收敛于极限环;同时还可以看到,收敛环的收敛性逐渐的减弱,系统已经逐渐远离以前的周期性的混沌变化,向非周期的混沌过度。

从以上实验可以看到在强度不同的白噪声的影响下,混沌的状态已经发生了明显的改变,随着刺激的程度的改变,神经已经由一种状态过渡到另一种状态。S. Schiff 的实验的基本思想就是监视癫痫病的不规则放电,当系统的初始条件出现微小的偏离时,及时选定和辨识系统的不稳定不动点,按每一目标点预测其下一步位置,加入刺激扰动,从而来控制系统,及时使系统接近和达到预先确定的目标。这是混沌控制应用于机体神经的大胆尝试,也为以后的研究拓展了一条新的方向。现在,通过诱导不同强度的刺激,基于混沌控制在生物学中的应用已经拓展到了诱导恢复心率失常以及睡眠波的改善。

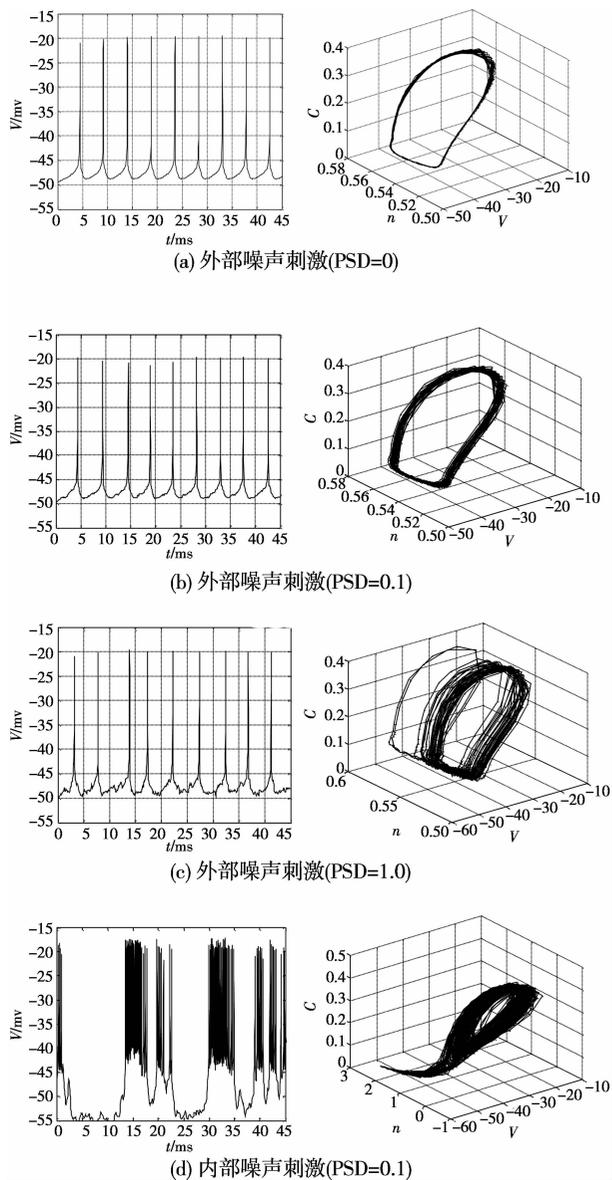


图 3 不同噪声下神经元动作电位及其三维相图的变化

2.2 内部刺激对模型的影响

外部刺激对于神经系统的影响是可以过滤波和去噪等方式,按照要求增加或减少它们对系统的作用。而内部刺激则是模拟系统内部发生的变化,这种影响只能从系统外部的变化观察得到,而不能从简单的从内部控制它。如前所述,由于 Ca^{2+} 作为重要的细胞介导信使,它的变化可导致神经细胞功能乃至结构的损伤,引起诸多神经疾病。所以,内部刺激对神经元系统的影响,将重点考虑对 Ca^{2+} 及其引导通道进行研究。

$$\frac{dC}{dt} = \rho[m^3 h_{\infty}(V_C - V) - K_C C + N], \quad (5)$$

式(5)是表达式(3)对 C 变量所作的调整,此处用 N 来表示叠加的内部刺激,可以看到,内部的变

化对于整个系统的影响已经不能简单的考虑恒流源或是频率稳定的其他刺激。所以,这里使用 Band-Limited White Noise 来模拟刺激,考虑其对系统的整体影响。

比较图 3 中的(b)和(d),发现同样加载 PSD 为 0.1 的白噪声,内外刺激就会有截然不同的结果。内部环境表现出了比外部环境对刺激更强的敏感性。系统已经不再是周期的振荡,而进入了另一种脱离混沌的无序状态。这与 Wang^[15] 得到的结论是一致的。同时这一结果也体现 Ca^{2+} 在神经调控中的重要作用,或许对钙通道拮抗剂的药理作用有重要的提示。

3 结论

1) 根据 Chay 模型改进的模型,能很好的反应神经动作电位的随内外刺激的变化,为进一步实验提供合理的模型。

2) 内外刺激的改变对于神经元模型有着很重要的影响,诱导神经系统从周期运动到非周期运动,从线性系统到非线性系统。从而揭示了混沌控制对于神经系统研究的可行性和必要性。

3) 由于内部刺激对于实验结果的敏感性明显大于外部刺激,提示混沌控制研究须从不同的重点考虑。

4) 混沌控制作为神经疾病治疗的新手段,目前也只在探索研究阶段,需要不断探索以及结合其在地震控制等其他工程方面的成功经验。而建模仿真的研究则还需要不断的结合神经生物学临床研究的结果以及临床康复学的研究不断的改进。

参考文献:

- [1] 王兴元. 复杂非线性系统中的混沌[M]. 北京: 电子工业出版社, 2003.
- [2] 董为伟. 神经保护的基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2002.
- [3] CHAY T R. Chaos in a three-variable model of an excitable cell[J]. Physica D: Nonlinear Phenomena, 1985, 16(2): 353-398.
- [4] YANG Z Q, LU Q S, LI L. The genesis of period-adding bursting without bursting-chaos in the Chay model[J]. Chaos, Solitons and Fractals, 2006, 27(3): 87-95.
- [5] DUAN L X, LU Q S. Codimension-two bifurcation analysis on firing activities in Chay neuron model[J]. Chaos, Solitons and Fractals, 2006, 30(5): 1172-1179.
- [6] YANG Z Q, LU Q S. Transitions from bursting to

- spiking due to depolarizing current in the Chay neuronal model[J]. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 2007, 12(3):357-365.
- [7] 杨晶, 段玉斌, 邢俊玲, 等. 神经放电起步电对电场刺激反应的“临界敏感”现象[J]. *生物物理学报*, 2004, 20(1):127-133.
- YANG JING, DUAN YU-BIN, XING JUN-LING, et al. “Critical sensitivity” phenomena of neural firing pacemaker to electrical field stimulus [J]. *Acta Biophysica Sinica*, 2004, 20(1):127-133.
- [8] 朱俊玲, 蒋大宗. 恒电流刺激下神经纤维的非线性行为[J]. *生物医学工程学杂志*, 2001, 18(4):534-537.
- ZHU JUN-LIN, JIANG DA-ZONG. Nonlinear behavior of nerve fibers with constant current stimulation[J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2001, 18(4):534-537.
- [9] 谢勇, 徐健学, 康艳梅, 等. 混沌放电的可兴奋性细胞对外界刺激反应敏感的动力学机制[J]. *生物物理学报*, 2004, 20(3):209-216.
- XIE YONG, XU JIAN-XUE, KANG YAN-MEI, et al. The dynamic mechanisms for the sensitive response of excitable cells with chaotic firing to external stimulation[J]. *Acta Biophysica Sinica*, 2004, 20(3):209-216.
- [10] 刘深泉, 关毅璋. 外界刺激与神经细胞电位发放的关系[J]. *华南理工大学学报:自然科学版*, 2004, 32(2):80-84.
- LIU SHEN-QUAN, GUAN YI-ZHANG. Relationship between external stimulus and the potential spike of neural cell[J]. *Journal of South China University of Technology:Natural Science*, 2004, 32(2):80-84.
- [11] 韩晟, 段玉斌, 管忠, 等. 用近似熵测量神经放电峰间期的复杂性[J]. *生物物理学报*, 2002, 18(4):448-451.
- HANG SHENG, DUAN YU-BIN, GUAN ZHONG, et al. Calculating the degree of complexity of interspike interval with the method of approximate entropy[J]. *Acta Biophysica Sinica*, 2002, 18(4):448-451.
- [12] 冯夔, 何祥. 电刺激与神经康复[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(31):6977-6979.
- FENG YAN, HE XIANG. Electrical stimulation and neurological rehabilitation [J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2004, 14(31):6977-6979.
- [13] BEKAR L, LIBIONKA W, TIAN G F, et al. Adenosine is crucial for deep brain stimulation-mediated attenuation of tremor [J]. *Nature Medicine*, 2008, 30(1):75-80.
- [14] DROUOT X, SHINO O S, JARRAYA B, et al. Functional recovery in a primate model of parkinson's disease following motor cortex Stimulation[J]. *Neuron*, 2004, 44(5):769-778.
- [15] 王青云, 陆启韶. 噪声在慢变系统中的随机 Chay 神经元模型的自共振[J]. *动力学与控制学报*, 2004, 2(3):85-89.
- WANG QING-YUN, LU QI-SHAO. Coherent resonance in the stochastic chay neuron model in slow dynamics with white noise[J]. *Journal of Dynamic and Control*, 2004, 2(3):85-89.

(编辑 侯湘)