

经颅磁刺激感应外电场作用下最小神经元模型 放电起始动态机理分析*

金淇涛¹⁾ 王江^{1)†} 伊国胜¹⁾ 李会艳²⁾ 邓斌¹⁾ 魏熙乐¹⁾ 车艳秋²⁾

1) (天津大学电气与自动化工程学院, 天津 300072)

2) (天津职业技术师范大学电气与自动化工程学院, 天津 300222)

(2011年8月29日收到; 2011年10月1日收到修改稿)

经颅磁刺激 (TMS) 是一种采用电磁线圈在大脑指定区域产生磁场的刺激方式. TMS 的治疗原理是通过电磁感应产生作用于神经元的外加电场进而影响神经元编码. 然而目前 TMS 感应外电场改变神经元编码的内在机理尚不清楚. 研究表明, 神经元编码由神经元的放电起始动态机理决定. 本文建立了 TMS 感应外电场作用下的最小神经元模型, 采用相平面分析和分岔分析方法, 研究了外电场作用下神经元放电起始动态的动力学机理, 并从阈下电位的不同动力学特性离子电流竞争角度揭示了 TMS 感应外电场作用下神经元放电起始动态的生理学机理.

关键词: 经颅磁刺激, 放电起始动态机理, 最小神经元模型, 阈下电流竞争

PACS: 87.50.C-, 87.85.dm, 87.19.ld

1 引言

经颅磁刺激 (TMS) 是一种无痛、无创的绿色治疗方法, 已经在临床精神病、神经疾病及康复领域获得认可 [1–3]. 不同于传统的被动记录神经电活动的方法, 例如脑电图 (EEG)、功能核磁共振成像 (fMRI) 和脑磁图 (MEG) 等, TMS 是一种主动的神经刺激方法 [4–6]. TMS 线圈放置在特定脑功能区的颅骨上方, 当变化的电流穿过线圈时产生一个电磁场 [7,8]. 根据法拉第定律, 电磁场在大脑中可以感应出作用于大脑皮层神经元的外电场 [9]. TMS 通过在大脑皮层细胞外感应的电场影响神经元的放电模式进而改变神经元编码, 从而达到治疗疾病的目的 [10,11].

虽然 TMS 已经广泛地应用于神经疾病临床治疗和大脑认知科学研究中, 然而 TMS 影响神经元编码从而治疗神经疾病的内在机理目前尚不清楚 [3–11]. 理解大脑皮层神经元对外界信息的编码方式, 即神经编码, 是大脑认知和情感研究

中的关键问题 [12–15]. 神经元通过产生具有不同放电模式的动作电位序列对由树突输入的信息进行编码 [16–19]. 根据神经元的放电频率 f_{out} 与刺激电流强度 I_{stim} 的关系曲线, Hodgkin 等 [20] 和 Izhikevich [21] 将神经元分为三类: I 类神经元的放电模式具有连续的 $f_{\text{out}}-I_{\text{stim}}$ 曲线; II 类神经元的放电模式具有不连续的 $f_{\text{out}}-I_{\text{stim}}$ 曲线; III 类神经元放电模式的 $f_{\text{out}}-I_{\text{stim}}$ 曲线还未定义.

从非线性动力学角度看, 不同的放电模式的产生原因是神经元通过不同的放电起始动态机理产生放电 [22–25]. 在 Hodgkin 定义三类神经元中, I 类神经元的放电起始动态机理是不变环上的鞍结分岔 (saddle node on invariant circle bifurcation, SNIC), II 类神经元的放电起始动态机理是亚临界 Hopf 分岔 (sub-critical hopf bifurcation), III 类神经元的放电起始动态机理是准分界线穿越 (quasi-separatrix crossing, QSC) [26–28]. 目前已有研究表明, 神经元不同放电模式产生与阈下电位处具有不同动力学特性的离子电流之间相互作用有关 [29–33]. 阈下离子电流竞争的不同结果决定神经元以不

* 国家自然科学基金 (批准号: 61072012, 61172009) 和国家自然科学基金青年科学基金 (批准号: 50907044, 60901035) 资助的课题.

† E-mail: jiangwang@tju.edu.cn

同放电起始动态机理产生放电,进而产生了不同的放电模式^[34-38].然而目前还未有研究涉及外电场作用下神经元的放电起始动态机理,并且外电场影响神经元兴奋性的生理学基础还不清楚.为了解决这一问题,本文分别从动力学和生理学角度研究 TMS 感应外电场作用下神经元的放电起始动态机理,建立神经编码与神经元生理学基础之间的桥梁,以提供一种对 TMS 感应外电场影响神经编码机理的解释.

由于神经元能够产生丰富多样的放电模式,因此建立不同的神经元模型描述神经元的各种放电模式是神经科学的主要研究手段^[39-44].目前已经建立的神经元模型中,有些模型能完美地复现神经元的各种放电模式,但由于考虑到了影响神经元放电的诸多因素,因此模型复杂,不利于采用相平面等简单方法对神经元的放电起始动态机理进行分析,例如 Hodgkin-Huxley (HH) 模型^[42].而简单的神经元模型又难以产生神经元的各种放电现象,不能对神经元放电动态机理进行全面描述,例如 FitzHugh-Nagumo (FHN) 模型^[43,44].Prescott 等^[19]提出一个能很好复现 Hodgkin 的三类神经元放电模式的二维最小神经元模型,在这个模型中,只需改变模型的一个关键参数,就能使神经元在三种不同放电起始动态机理之间转换,而且模型结构简单,在二维相平面上可以仅通过观察这两个变量的零线相交方式得到模型的不同放电起始动态机理.本文在最小模型基础上建立 TMS 感应外电场作用下的最小神经元模型,基于这个模型对 TMS 感应外电场作用下神经元放电起始动态机理进行研究.

2 最小神经元模型的放电起始动态机理分析

2.1 最小神经元模型结构

最小神经元模型如下面的方程组所示^[19]:

$$C dV/dt = I_{stim} - I_{fast} - I_{slow} - I_{leak},$$

$$I_{fast} = g_{fast} m_{\infty}(V)(V - E_{Na}),$$

$$I_{leak} = g_{leak}(V - E_{leak}),$$

$$I_{slow} = g_{slow} w(V - E_K),$$

$$dw/dt = \varphi_w \frac{w_{\infty}(V) - w}{\tau_w(V)},$$

$$m_{\infty}(V) = 0.5 \left[1 + \tanh \left(\frac{V - \beta_m}{\gamma_m} \right) \right],$$

$$w_{\infty}(V) = 0.5 \left[1 + \tanh \left(\frac{V - \beta_w}{\gamma_w} \right) \right],$$

$$\tau_w(V) = 1 / \cosh \left(\frac{V - \beta_w}{2\gamma_w} \right), \quad (1)$$

其中 V 代表神经元膜电压, C 为神经元膜电容, w 代表慢电流 I_{slow} 的激活变量, m 代表快电流 I_{fast} 的激活变量, I_{fast} 表示包含具有快动力学的电流的集合, I_{slow} 表示包含具有慢动力学的电流的集合, I_{leak} 表示其他离子电流的集合, I_{stim} 代表刺激电流, τ_w, τ_m 分别为 w, m 的时间常数, $g_{fast}, g_{slow}, g_{leak}$ 为对应离子电流的电导, $E_{fast}, E_{slow}, E_{leak}$ 为对应离子电流的反电势, $\varphi_w, \gamma_m, \gamma_w$ 为相关激活变量的系数, β_w 为模型的关键参数.

在模型中仅改变 β_w 就能复现 Hodgkin 定义的三种神经元放电模式.图 1 为三类神经元的放电模式及其对应的 f_{out} - I_{stim} 曲线.图 1(a) 中左图表示神经元的关键参数 $\beta_w = 0$ 时的放电模式,其 f_{out} - I_{stim} 曲线连续,为 Hodgkin 定义的 I 类神经元;中图表示神经元的关键参数 $\beta_w = -10$ 时的放电模式,其 f_{out} - I_{stim} 曲线不连续,为 Hodgkin 定义的 II 类神经元;右图表示神经元的关键参数 $\beta_w = -20$ 时的放电模式,其 f_{out} - I_{stim} 曲线未定义,为 Hodgkin 定义的 III 类神经元.

3 TMS 感应外电场作用下最小神经元模型建立

3.1 TMS 感应外电场作用等效

TMS 在大脑特定区域感应电场的过程为: TMS 装置产生的磁脉冲在大脑皮层感应出电场,当电场穿过神经元的细胞膜时产生跨膜电流.研究表明,相对于轴向电场刺激,神经元对横向电场刺激更加不敏感^[4].因此本文忽略垂直于细胞膜的电场刺激.当感应电场与细胞质电阻相作用时,产生的轴向电流可为

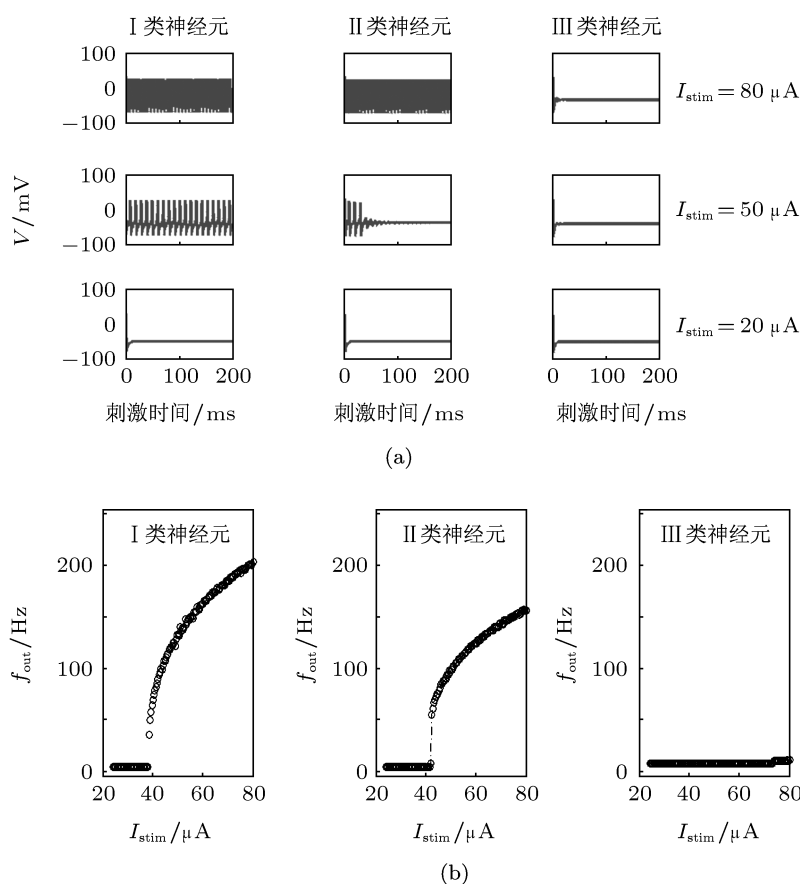
$$\tilde{I}_a = \frac{\mathbf{E} \cdot \mathbf{a}}{r_a}, \quad (2)$$

其中 r_a 为单位长度的轴向电阻, $\mathbf{E}$ 为感应电场, $\mathbf{a}$ 为轴向的单位向量.根据被动电缆理论^[4],轴向电流产生的附加细胞膜电流为

$$\tilde{i}_m = -\frac{\partial \tilde{I}_a}{\partial a}, \quad (3)$$

其中 a 为沿着纤维的方向.将 (2) 与 (3) 式合并,可得

$$\tilde{i}_m = -\frac{1}{r_a} \frac{\partial (\mathbf{E} \cdot \mathbf{a})}{\partial a}. \quad (4)$$


 图1 Hodgkin 三类放电模式及其 f_{out} - I_{stim} 曲线 (a) 三类放电模式; (b) f_{out} - I_{stim} 曲线

将 (4) 式乘以膜电阻 r_m , 可以得到 TMS 感应电场对细胞膜电位的改变量

$$V_e = -\frac{r_m}{r_a} \frac{\partial(\mathbf{E} \cdot \mathbf{a})}{\partial a}. \quad (5)$$

(5) 式表示由外电场产生的细胞膜极化效应, 可以看出, TMS 对神经元的影响强度决定于感应电场沿轴向的方向导数和细胞固有特性. 因此, TMS 感应电场作用下神经元膜电位为

$$V_m = V + V_e, \quad (6)$$

其中 V 表示 TMS 刺激加入之前神经元膜电位.

3.2 TMS 感应外电场作用下最小神经元模型结构

根据以上分析, 本文建立的外电场作用下最小神经元模型为

$$\begin{aligned} CdV_m/dt &= Cd(V + V_e)/dt \\ &= -I_{fast} - I_{slow} - I_{leak}, \\ I_{fast} &= \bar{g}_{fast} m_{\infty}(V)(V + V_e - E_{Na}), \end{aligned}$$

$$I_{leak} = g_{leak}(V + V_e - E_{leak}),$$

$$I_{slow} = \bar{g}_{slow} w(V + V_e - E_K),$$

$$dw/dt = \varphi_w \frac{w_{\infty}(V) - w}{\tau_w(V)}. \quad (7)$$

由于本文着重研究 TMS 感应外电场对神经元兴奋性的影响, 因此令模型中的外加刺激电流 $I_{stim} = 0$. 在实际应用中, 交变 TMS 在细胞膜上感应出交流外电场. 对于交变 TMS 刺激形式, 本文取感应出的交流外电场为正弦交流电场

$$V_e = \frac{A}{2\pi} \sin(2\pi ft), \quad (8)$$

其中 A 为 TMS 感应外电场幅值, f 为 TMS 感应外电场频率.

下面研究交变 TMS 感应的交流外电场作用下的神经元放电模式, 而且通过动力学和生理学机理分析揭示 TMS 感应外电场作用下神经元放电起始动态机理.

4 TMS 感应外电场作用下最小神经元模型放电起始动态机理分析

4.1 TMS 感应交流外电场作用下神经元放电模式分析

交流外电场形式如 (8) 式所示. 为研究正弦交流外电场作用下三类神经元的响应, 图 2 表示了在不同外电场幅值情况下三类神经元的输出放电频率 f_{out} 与交流外电场频率 f 之间的演化过程, 其中虚线表示输出放电频率与输入外电场频率之比 $K = f_{\text{out}}/f$. 在低频外电场范围内, 三类神经元放电频率与外电场频率都表现出 $p : 1$ 锁相现象 ($p \geq 1$), 并且随着外电场频率增加, 输出放电频率 f_{out} 沿着不同的锁相斜率 (如图 2 中虚线所示)

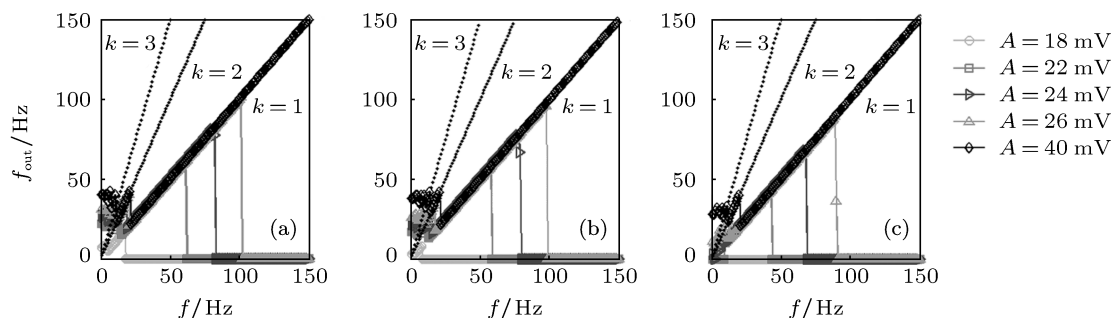


图 2 TMS 感应交流外电场作用下三类神经元放电模式 (a) I 类神经元; (b) II 类神经元; (c) III 类神经元

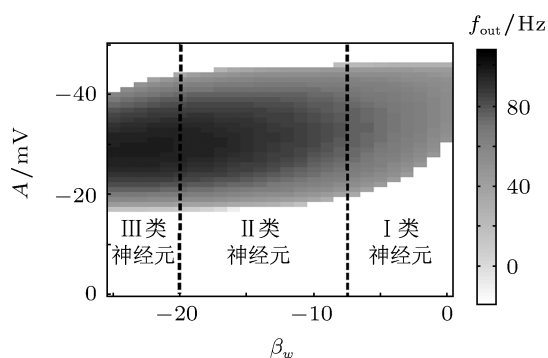


图 3 TMS 感应极低频外电场作用下三类神经元放电频率与外电场幅值关系

4.2 外电场作用下神经元放电起始动态动力学机理分析

为了揭示每一类放电模式产生所对应的放电起始动态机理, 首先分析不同放电模式产生的动力学基础. 因为模型是二维的, 神经元的放电起始动态机理可以由 V 零线和 w 零线的相交方式来解

释. 进一步增加交流外电场频率, 三类神经元放电频率与交流外电场频率呈现 $1 : 1$ 锁相比. 当增加交流外电场频率至某一特定频率后, 三类神经元均停止放电, 神经元膜电压呈现阈下振荡现象. 随着正弦交流外电场幅值增加, 三类神经元呈现的 $1 : 1$ 锁相状态的范围区间逐渐扩大.

为了更好地展示外加外电场作用下三类神经元放电模式的差异, 本文绘制了在极低频外电场 ($f = 0.01 \text{ Hz}$) 作用下, 以最小神经元模型关键参数 β_w 和外电场幅值为参数的三类神经元放电黑白图, 如图 3 所示, 其中颜色深浅代表神经元放电频率高低. 从图 3 中可以看出, I 类神经元的放电频率明显高于 II 类和 III 类神经元, II 类神经元能够在更宽的外电场幅值范围内重复放电, III 类神经元能够在更强的负向外电场作用下维持放电.

释^[30-32]. 零线是相空间中一切使变量的导数为 0 的点相互连接而成的曲线.

图 4(a1)—(a3) 为在直流外电场作用下三类神经元膜电压 V 与激活变量 w 关系的相平面分析图. 图中线形变化表示负向直流外电场强度逐渐增大的趋势, 四种线形的实线分别代表加入对应强度外电场后的 V 零线, 黑色虚线代表 w 零线. 右图分别表示对应的外电场强度 (V_e) 与神经元膜电压 (V) 的分岔分析, 图中深色实线和浅色虚线分别代表平衡点和极限环, 两个分岔点之间的平衡点为不稳定的平衡点.

从图 4(a1)—(a3) 的相平面分析可以看出, I 类神经元在直流外电场加入之前 ($V_e = 0 \text{ mV}$), V 零线 (黑色实线) 与 w 零线 (黑色虚线) 相交于三个平衡点, 从左至右分别为稳定的结点 (黑色 s)、不稳定的鞍点 (黑色 u)、不稳定的鞍点 (黑色 u). 直流外电场加入之后 V 零线逐渐上移, V 零线与 w 零线的交点中稳定的结点和中间不稳定的鞍点逐渐靠近. 当到达第一个临界值时 ($V_e = -17 \text{ mV}$), 稳

定的结点和中间不稳定的鞍点发生碰撞而消失, 形成了稳定的极限环 (浅色点划线). V 零线 (带矩形实线) 与 w 零线相交于右侧不稳定的鞍点 (黑色 u), 神经元膜电位在这个平衡点处于不稳定状态, 微小的扰动将使神经元离开这个点沿稳定的极限环做周期运动, 从而形成重复放电, 对应图 4(b1) 中的鞍结分岔. 当负向外电场幅值达到第二个临界值时 ($V_e = -40$ mV), V 零线 (带圆圈实线) 与 w 零线的交点由不稳定的鞍点 (黑色 u) 变为稳定的结点 (黑色 s), 神经元将稳定于这个平衡点, 神经元膜电位处于静息状态, 重复放电停止, 对应图 4(b1) 中的 Hopf 分岔.

类似地可以分析 II 类和 III 类神经元的放电起始动态机理, II 类神经元在外电场加入之前, 零线

间的交点为一个稳定的结点 (黑色 s). 在负向外电场强度逐渐增加到两个临界值时, 交点类型分别由稳定的结点变为不稳定的鞍点 (黑色 u) 和由不稳定的鞍点变为稳定的结点 (黑色 s). 在这两个外电场强度的临界值处, 神经元分别开始重复放电和回到静息状态, 分别对应图 4(b2), (b3) 中的两个 Hopf 分岔. III 类神经元在外电场加入之前, 零线间的交点为一个稳定的结点 (黑色 s). 在负向外电场强度逐渐增加到两个临界值时, 交点类型分别由一个稳定的结点变为一个不稳定的鞍点 (黑色 u) 和由一个不稳定的鞍点变为一个稳定的结点 (黑色 s) 和两个不稳定的鞍点 (黑色 u). 在这两个外电场强度的临界值处, 神经元分别开始重复放电和回到静息状态, 分别对应图 4 右图中的 Hopf 分岔和鞍结分岔.

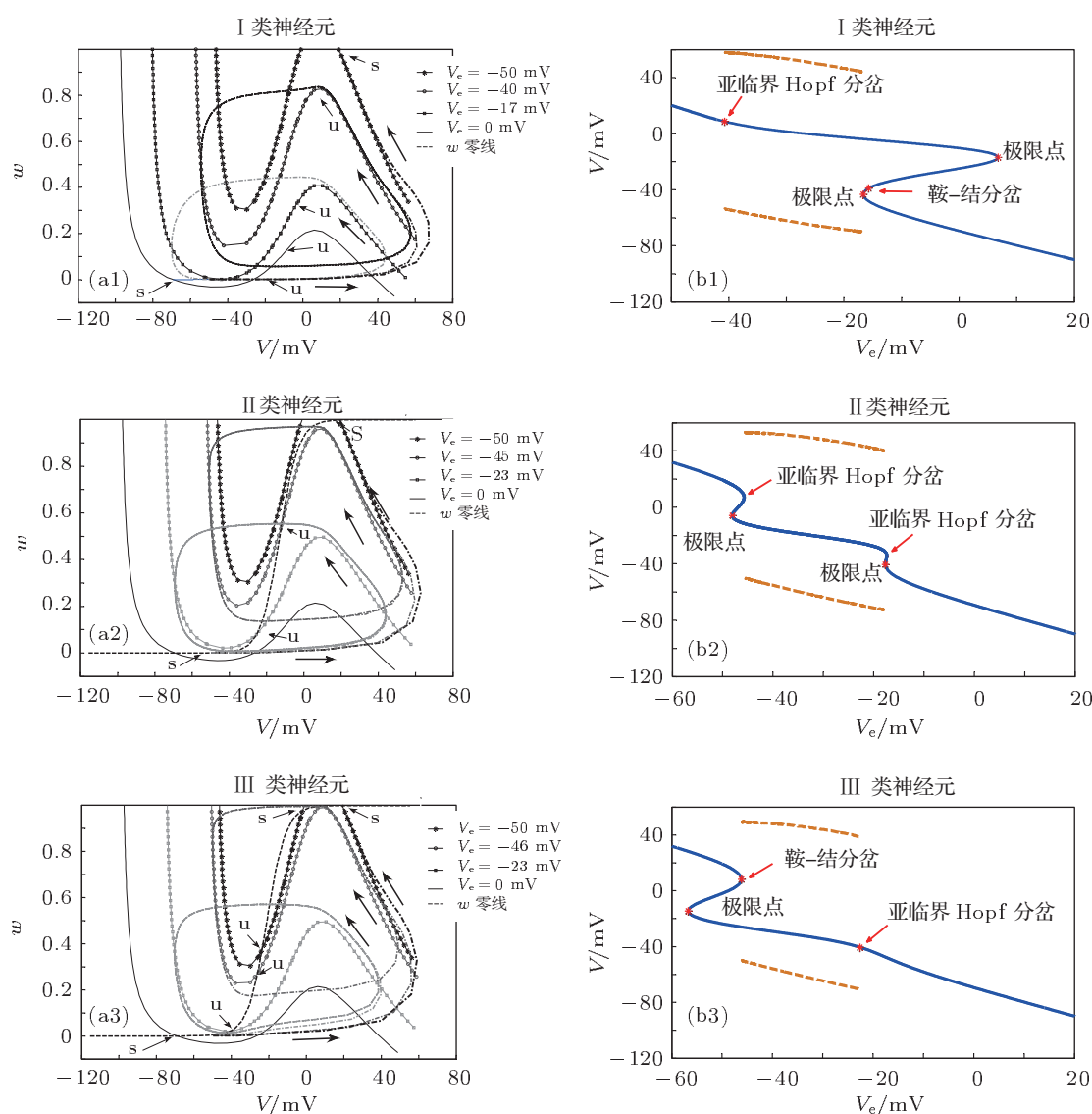


图 4 TMS 感应外电场作用下三类神经元动力学机理分析 (a1)—(a3) 相平面分析; (b1)—(b3) 神经元分岔分析

从图 4(b1)—(b3) 的分岔分析可得, 在 TMS 感应直流外电场作用下, I 类神经元的放电起始动态机理是鞍 - 结点分岔, II 类神经元的放电起始动态机理是亚临界 Hopf 分岔, III 类神经元的放电起始动态机理是亚临界 Hopf 分岔.

基于以上对放电起始动态的动力学机理分析, 可以解释交流外电场作用下神经元的放电模式. 当膜电压达到放电阈值时, 神经元膜电压静息状态的平衡点被破坏导致神经元产生动作电位, 从而形成重复放电. 在低频交流外电场作用下, 当正弦外电场波形的上升相超过放电阈值时, 三类神经元分别通过鞍结分岔或 Hopf 分岔产生动作电位, 然后正弦外电场波形的下降相驱动神经元膜电压回到静息膜电位. 当交流外电场频率上升, 在正弦外电场波形的一个周期内三类神经元都只能产生一个动作电位. 这种情况产生的原因是在膜电位的去极化阶段 (交流外电场的上升相) 没有足够的时间触发更多的放电, 随后膜电位的超极化阶段将会使神经元膜电位处于放电阈值以下, 抑制放电的产生.

4.3 外电场作用下神经元放电起始动态平衡点稳定性分析

从以上动力学基础分析得出, 神经元的重复放电是由平衡点的稳定性被破坏所产生, 而不同的放电起始动态机理破坏平衡点稳定性的途径不同 [33–35]. 因此, 可以从外电场作用破坏系统平衡点稳定性角度研究 TMS 感应外电场作用下三类神经元不同放电起始动态机理产生的原因.

为了方便研究, 将方程组 (7) 中的神经元膜电压方程写成

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{\text{ion}}(V + V_e, w), \quad (9)$$

其中 $I_{\text{ion}}(V + V_e, w) = I_{\text{slow}} + I_{\text{fast}} + I_{\text{leak}}$ 是 TMS 感应外电场作用下神经元所有离子电流的集合.

考虑一个对平衡状态的扰动 $(v(t), \omega(t))$ 的作用, 受到扰动后系统的平衡点为

$$(V(t) + V_e, w(t)) = (V_0 + v(t) + V_e, w_0 + \omega(t)).$$

经过计算可以得到

$$\begin{aligned} C \frac{dv}{dt} = & -I_{\text{ion}}(V_0 + V_e, w_0) \\ & - \frac{\partial I_{\text{inst}}}{\partial V} \Big|_{(V_0 + V_e, w_0)} v \\ & - \frac{\partial I_{\text{inst}}}{\partial w} \Big|_{(V_0 + V_e, w_0)} \omega, \end{aligned} \quad (10)$$

其中 $I_{\text{inst}} = I_{\text{ion}}(V + V_e, w_0)$ 为 TMS 感应外电场作用下神经元的瞬态电流. 对于方程组 (7) 中的 w 变量同样有

$$\frac{dw}{dt} = \phi \frac{w'_{\infty}}{\tau_w} v - \frac{\phi}{\tau_w} \omega. \quad (11)$$

则平衡点处的雅各比矩阵 $\mathbf{P}$ 为

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{C} \frac{\partial I_{\text{inst}}}{\partial V} & -\frac{1}{C} \frac{\partial I_{\text{inst}}}{\partial w} \\ \phi \frac{w'_{\infty}}{\tau_w} & -\frac{\phi}{\tau_w} \end{pmatrix} (V_0, w_0). \quad (12)$$

平衡点的稳定性由雅各比矩阵 $\mathbf{P}$ 的特征值 λ_1, λ_2 决定, λ_1, λ_2 与矩阵 $\mathbf{P}$ 的行列式 $\det \mathbf{P}$ 和迹 $\text{tr} \mathbf{P}$ 的关系为

$$\det \mathbf{P} = \lambda_1 \cdot \lambda_2, \quad (13)$$

$$\text{tr} \mathbf{P} = \lambda_1 + \lambda_2. \quad (14)$$

使平衡点失去稳定性的途径有两种: 1) λ_1, λ_2 中有一个为 0, 即 $\det \mathbf{P} = 0$, 也即发生鞍 - 结分岔; 2) $\text{Re}(\lambda_1) = \text{Re}(\lambda_2) = 0, \text{Im}(\lambda_{1,2}) \neq 0$, 即 $\text{tr} \mathbf{P} = 0$, 也即发生 Hopf 分岔.

基于平衡点稳定性分析, 本文提出一种基于 TMS 感应外电场作用下瞬态电流 I_{inst} 激活曲线的神经元放电起始动态机理判定方法, 只采用雅各比矩阵 $\mathbf{P}$ 的对角线上的元素就能判定在指定阈下电位处是否发生鞍结分岔或者 Hopf 分岔 [35–37], 计算步骤如下.

I. 判断以上的条件 1) 是否满足, 即在指定阈下电位处是否产生鞍 - 结分岔, 由于

$$\det \mathbf{P} = \frac{\phi}{\tau_w} \frac{1}{C} \frac{\partial I_{\text{ss}}}{\partial V}, \quad (15)$$

其中 $I_{\text{ss}}(V) = I_{\text{ion}}(V + V_e, w_{\infty}(V))$ 为 TMS 感应外电场作用下神经元的稳态电流. 所以有

$$\det \mathbf{P} = 0 \Leftrightarrow \frac{\partial I_{\text{ss}}}{\partial V} = 0. \quad (16)$$

因此, 如果具有非单调且在阈下电位处存在极值点的稳态电流激活曲线, 那么该类神经元将通过鞍 - 结分岔产生重复放电.

II. 如果 $\frac{\partial I_{\text{ss}}}{\partial V} \neq 0$, 即不满足条件 1) 神经元的稳态电流激活曲线是单调的, 则判断条件 2) 是否满足, 经过计算得到

$$\text{tr} \mathbf{P} = -\frac{1}{C} \left(\frac{\partial I_{\text{inst}}}{\partial V} \Big|_{(V_0, w_0)} \right) - \frac{\phi}{\tau_w} \Big|_{(V_0)}. \quad (17)$$

当 (17) 式的结果为正值时, 平衡点的稳定性通过 Hopf 分岔被破坏, 即

$$-\frac{1}{C} \left(\frac{\partial I_{\text{inst}}}{\partial V} \Big|_{(V_0, w_0)} + k_l \right) > \frac{\phi}{\tau_w} \Big|_{(V_0)}. \quad (18)$$

因此, 如果在阈下电位处具有足够陡峭的瞬态电流激活曲线, 那么该类神经元将通过 Hopf 分岔产生重复放电.

III. 当 (17) 式的结果为负值时, 平衡点保持稳定, 不发生 Hopf 分岔, 即

$$-\frac{1}{C} \left(\frac{\partial I_{\text{inst}}}{\partial V} \right) \bigg|_{(V_0, w_0) + k_l} < \frac{\phi}{\tau_w} \bigg|_{(V_0) + d}. \quad (19)$$

因此, 如果在任意阈下电位处都具有较为平缓的瞬态电流激活曲线, 那么该类神经元将处于静息状态, 不产生重复放电.

因此, 外电场作用下三类神经元的分岔类型可以由 (16)–(19) 式确定, 通过计算外电场作用下神

经元瞬态电流和稳态电流在阈下电位处的斜率, 可以揭示神经元不同放电起始动力学机理产生的生理学基础.

4.4 外电场作用下神经元放电起始动态阈下电流竞争分析

从生理角度看, 最小模型中动作电位的产生机理为, 在膜电压处于阈下电位时, 快电流依靠其快的动力学比慢电流更快被激活, 促使膜电压从阈下电位处升高, 产生动作电位的上升相; 而在阈上电位处慢电流被完全激活, 占据主导地位, 促使膜电压回到阈下电位处, 形成动作电位的下降相. 因此,

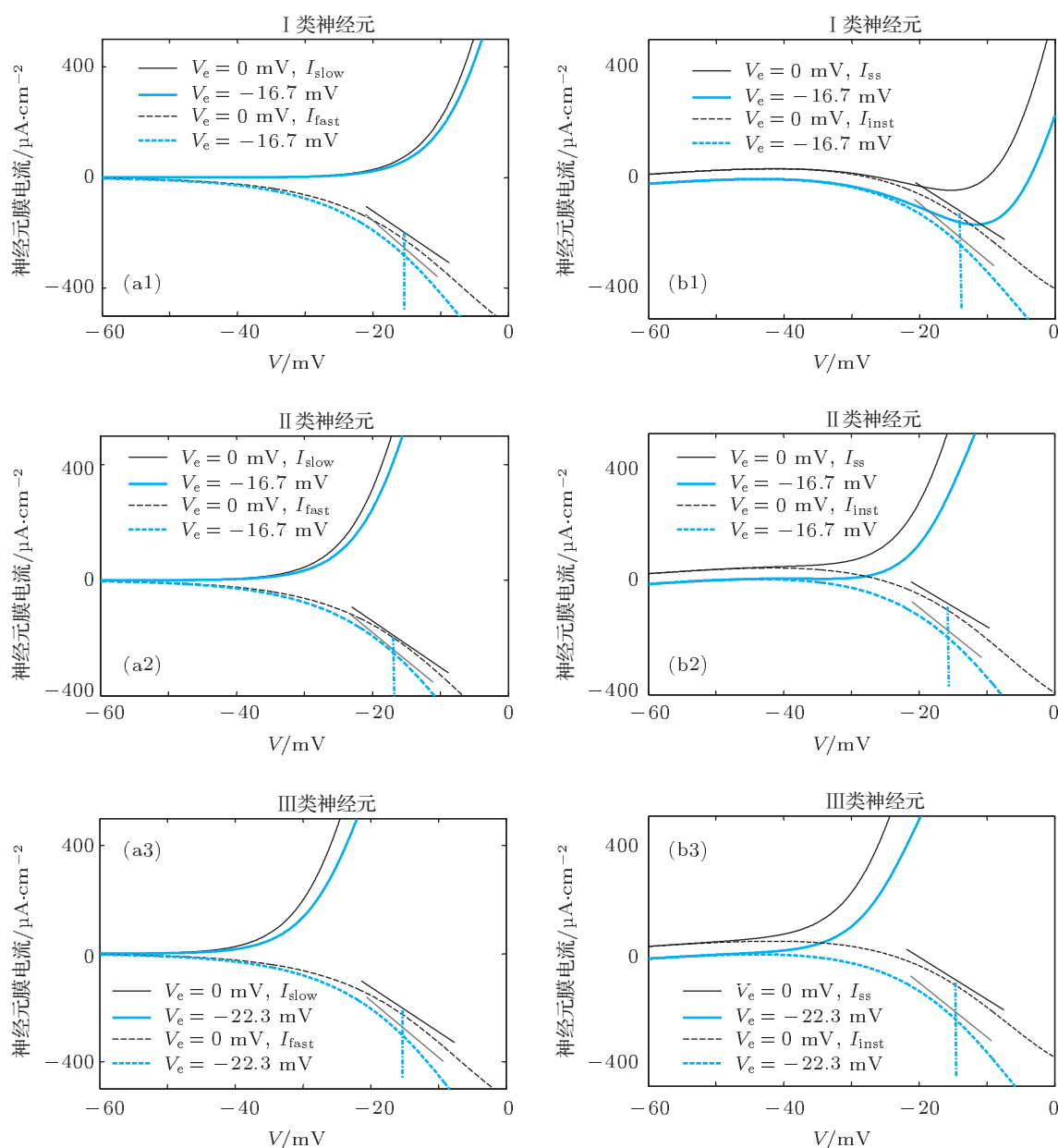


图5 TMS 感应外电场作用下三类神经元放电起始动态机理生理学基础分析 (a1)—(a3) 快、慢电流的阈下激活曲线; (b1)—(b3) 瞬态、稳态离子电流的阈下激活曲线

神经元的放电起始动态过程与阈下电位处离子电流的竞争有关^[38,39]. 由于决定神经元放电起始动态机理的稳态电流 I_{ss} 和瞬态电流 I_{inst} 都是由快慢离子电流以及漏电流组成, 因此, 快慢离子电流的激活曲线可以决定神经元放电起始动态的产生机理, 从而导致了不同的放电模式^[40-42]. 通过分析 TMS 感应外电场作用下神经元阈下离子电流竞争, 可以揭示外电场作用下不同神经元放电起始动态机理的生理学基础.

图 5 代表 TMS 感应外电场作用下三类神经元离子电流与膜电压 V 在阈下电位处的关系图. 从图 5(a1)—(a3) 可以看出, 在 TMS 感应外电场加入后, I 类神经元慢电流 I_{slow} 的激活电位向后移动, 在阈下电位处慢电流没有被激活, 因此在阈下电位处快电流无需与慢电流竞争便可引发重复放电. 这导致了对应图 5(b1)—(b3) 稳态电流 I_{ss} 的激活曲线是非单调的, 并且在阈下电压处存在极小值, 在极小值处满足 (16) 式, 发生鞍-结点分岔.

加入 TMS 感应外电场后, II 类和 III 类神经元的快电流 I_{fast} 激活曲线在阈下电位处比加入外电场之前更加陡峭, 负斜率增加, 快电流与慢电流在大致相同的阈下电位处激活, 在阈下电流的竞争中快电流占据优势, 稳态时快电流可以超过慢速负反馈产生重复放电. 这使得对应图 5(b1)—(b3) 瞬态电流 I_{inst} 的激活曲线在阈下电位处的斜率降低, 变得更加陡峭. 当 TMS 感应外电场强度增加到足够大, 以驱动膜电压到达满足 (18) 式的阈下电位处时, 产生 Hopf 分岔.

5 结 论

本文建立了 TMS 感应外电场作用下的最小神经元模型, 分析了 TMS 感应直流外电场和正弦形式交流外电场作用下神经元的放电模式. 采用相平面分析和分岔分析方法研究了不同放电模式的动力学机理, 并通过平衡点稳定性分析提出了一种基于离子电流激活曲线的神经元放电起始动态机理判定方法, 从而建立了放电动力学机理与神经元生理基础之间的联系. 通过阈下电流竞争分析, 揭示了 TMS 感应外电场作用下神经元不同放电起始动态机理的生理学机理, 即外电场在阈下电位处影响神经元离子电流竞争的不同结果导致了不同放电模式的产生.

从本文的分析结果可以看出, TMS 感应电场作用对神经编码的影响与线圈方向、TMS 波形等因素有关. 因此, 可以基于本文 TMS 感应电场影响最小神经元兴奋性的结果, 应用 fMRI 等脑成像技术和控制理论思想, 针对具体神经疾病特性寻找最优的 TMS 刺激方向和刺激波形. 本文中生理学机理研究表明, TMS 感应电场作用下对神经元编码的影响与神经元细胞生理学固有特性, 如阈下电位处离子通道动力学特性有关. 因此, 可以在 TMS 作用环境下设计生理实验, 采用膜片钳、针刺等技术改变不同离子电流的动力学特性^[45], 从而影响神经元的放电起始动态, 对本文的生理学分析结果进行验证.

- [1] Arias C O 2008 *International Archives of Medicine* **1** 2
- [2] Sewerin S, Taubert M, Vollmann H, Villringer A, Ragert P 2011 *BMC Neurosci.* **12** 45
- [3] Casali A G, Casarotto S, Rosanova M, Mariotti M, Massimini M 2010 *NeuroImage* **49** 1459
- [4] Pashut T, Wolfus S, Friedman A, Lavidor M, Bar G I, Yosef Y, Korngreen A 2011 *PLoS Comput. Biol.* **7** e1002022
- [5] Wagner T, Valero C A, Pascual L A 2007 *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **9** 1
- [6] Maki H 2011 *Ph. D. Dissertation* (Espoo: Aalto University)
- [7] Miniussi C, Ruzzoli M, Walsh V 2010 *Cortex* **46** 128
- [8] Huang Y Z, Rothwell J C, Chen R S, Lu C S, Chuang W L 2011 *Clin. Neurophysiol.* **122** 1011
- [9] Rossini P M, Rossini L, Ferreri F 2010 *IEEE Eng. Med. Biol.* **29** 84
- [10] Kobayashi M, Leone A P 2003 *Lancet Neurol.* **2** 145
- [11] Censor N, Cohen G L 2011 *J. Physiol.* **589** 21
- [12] Prescott S A, Ratté S, Koninck Y D, Sejnowski T J 2006 *J. Neurosci.* **26** 9084
- [13] Prescott S A, Ratté S, Koninck Y D, Sejnowski T J 2008 *J. Neurophysiol.* **100** 3030
- [14] Toporikova N, Tabak J, Freeman M E, Bertram R 2008 *Neural Comput.* **20** 436
- [15] Meng X Y, Lu Q S, Rinzel J 2011 *J. Comput. Neurosci.* **31** 117
- [16] Richardson M J E, Brunel N, Hakim V 2003 *J. Neurophysiol.* **89** 2538
- [17] Trocme N F, Hansel D, Vreeswijk C V, Brunel N 2003 *J. Neurosci.* **23** 11628
- [18] Zeberg H, Blomberg C, Arhem P 2010 *PLoS Comput. Biol.* **6** e1000753
- [19] Prescott S A, Koninck Y D, Sejnowski T J 2008 *PLoS Comput. Biol.* **4** e1000198
- [20] Hodgkin A, Huxley A 1952 *J. Physiol.* **117** 500
- [21] Izhikevich E M 2005 *Dynamical Systems in Neuroscience: the Geometry of Excitability and Bursting* (Cambridge: The MIT Press) p1

- [22] Coggan J S, Prescott S A, Bartol T M, Sejnowski T J 2010 *PNAS* **107** 20602
- [23] Xie Y, Aihara K, Kang Y M 2008 *Phys. Rev. E* **77** 021917
- [24] Liu Y, Xie Y 2010 *Acta Phys. Sin.* **59** 2147 (in Chinese) [刘勇, 谢勇 2010 物理学报 **59** 2147]
- [25] Wang B Y, Xu W, Xing Z C 2009 *Acta Phys. Sin.* **58** 6590 (in Chinese) [王宝燕, 徐伟, 邢真慈 2009 物理学报 **58** 6590]
- [26] Golomb D, Donner K, Shacham L, Shlosberg D, Amitai Y, Hansel D 2009 *PLoS Comput. Biol.* **3** e156
- [27] Wang J, Chen L Q, Fei X Y 2007 *Chaos Soliton. Fract.* **31** 247
- [28] Gai Y, Doiron B, Kotak V, Rinzel J 2009 *J. Neurophysiol.* **102** 3447
- [29] Wang H T, Wang L F, Yu L C, Chen Y 2011 *Phys. Rev. E* **83** 021915
- [30] Gai Y, Doiron B, Rinzel J 2010 *PLoS Comput. Biol.* **6** e1000825
- [31] Hilaire M, St Longtin A 2004 *J. Comput. Neurosci.* **16** 299
- [32] Izhikevich E M 2004 *IEEE Trans. Neural Networ.* **15** 1063
- [33] Olypher A V, Prinz A A 2010 *J. Comput. Neurosci.* **8** 20
- [34] Huber M T, Braun H A 2006 *Phys. Rev. E* **73** 1
- [35] Tateno T, Robinson H P C 2005 *J. Neurophysiol.* **95** 2650
- [36] Yang Z Q 2010 *Acta Phys. Sin.* **59** 5319 (in Chinese) [杨卓琴 2010 物理学报 **59** 5319]
- [37] Borisyuk A, Rinzel J 2005 *Models and Methods in Neurophysics* (Amsterdam: Elsevier) p29
- [38] Shi X, Lu Q S 2005 *Chin. Phys.* **14** 77
- [39] Zhao D J, Zeng S Y, Zhang Z Z 2010 *Chin. Phys. B* **19** 108701
- [40] Duan Y B, Hu S J, Xie Y, Xu J X, Kang Y M 2004 *Chin. Phys.* **13** 1396
- [41] Yang Z Q, Lu Q S 2006 *Chin. Phys.* **15** 518
- [42] Colwell L J, Brenner M P 2009 *PLoS Comput. Biol.* **5** e1000265
- [43] FitzHugh R 1961 *Biophysical. J.* **1** 445
- [44] Nagumo J, Arimoto S, Yoshizawa S 1962 *Proc. IRE.* **50** 2061
- [45] Han C X, Wang J, Che Y Q, Deng B, Guo Y, Guo Y M, Liu Y Y 2010 *Acta Phys. Sin.* **59** 5880 (in Chinese) [韩春晓, 王江, 车艳秋, 邓斌, 郭义, 郭永明, 刘阳阳 2010 物理学报 **59** 5880]

Action potential initial dynamical mechanism analysis in a minimum neuron model exposure to TMS induced electric field*

Jin Qi-Tao¹⁾ Wang Jiang^{1)†} Yi Guo-Sheng¹⁾ Li Hui-Yan²⁾
Deng Bin¹⁾ Wei Xi-Le¹⁾ Che Yan-Qiu²⁾

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

2) (School of Automation and Electrical Engineering, Tianjin University of Technology and Education, Tianjin 300222, China)

(Received 29 August 2011; revised manuscript received 1 October 2011)

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a kind of brain stimulation method of producing magnetic field at the designated area of brain employing electromagnetic coils. The principle of TMS is to apply an electric field which is generated through the electromagnetic induction to neuron, thereby influencing the excitability of neuron. Though it has been used for decades, its underlying mechanism, i.e., how TMS induction electric field changes neuronal excitability, is still unknown. To address this problem, we establish a minimum neuron model under action of TMS induced electric field, analyze the mechanism from the viewpoint of action potential initial dynamical mechanism which has been proved to be the decision factor of neural coding in previous studies. Through phase plane and bifurcation analysis, we reveal the dynamical mechanism of different firing patterns of neuron. Finally, we find that the physiological basis of different excitabilities under action of TMS induced electric field, which is the different outcomes of competition between ion currents of neuron with different kinetic behaviors in sub-threshold potential.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, action potential initial dynamic mechanism, minimum neuron model, sub-threshold current competition

PACS: 87.50.C—, 87.85.dm, 87.19.ld

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 61072012, 61172009) and the Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 50907044, 60901035).

† E-mail: jiangwang@tju.edu.cn