



## GABA<sub>B</sub>受体的慢动力学特性对癫痫样放电的影响

王智慧

引用本文:

王智慧. GABA<sub>B</sub>受体的慢动力学特性对癫痫样放电的影响[J]. 信阳师范学院学报自然科学版, 2023, 36(3): 408–414. doi: 10.3969/j.issn.1003–0972.2023.03.011

WANG Zhihui. Effect of Slow Kinetics of GABA<sub>B</sub> Receptors on Epileptic Discharges[J]. *Journal of Xinyang Normal University (Natural Science Edition)*, 2023, 36(3): 408–414. doi: 10.3969/j.issn.1003–0972.2023.03.011

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003–0972.2023.03.011>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 一类带有生理时滞与状态反馈脉冲控制的胰岛素治疗模型研究

Studies on a Insulin Therapy Model with Physiological Delays and State Feedback Impulsive Control  
信阳师范学院学报自然科学版, 2018, 31(4): 520–524. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003–0972.2018.04.002>

#### 变压器典型局部放电信号辨识研究

Recognition Research of Typical Partial Discharge Signal of Transformer  
信阳师范学院学报自然科学版, 2023, 36(2): 280–286. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003–0972.2023.02.020>

#### 不同NiCo<sub>2</sub>O<sub>4</sub>晶体形貌对其超电容性能的影响

Influence of Different Morphologies on the Supercapacitive Performance of NiCo<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Particles  
信阳师范学院学报自然科学版, 2021, 34(1): 99–104. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003–0972.2021.01.016>

#### 锡酸钠添加剂改善镁合金腐蚀及放电性能的研究

Improving Corrosion and Discharge Performance of Magnesium Alloy via Sodium Stannate Additive  
信阳师范学院学报自然科学版, 2021, 34(1): 93–98. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003–0972.2021.01.015>

#### 一类具有恐惧和避难效应的时滞捕食模型的图灵不稳定性

Turing Instability in a Delayed Predator–prey Model with Fear Effect and Prey Refuge  
信阳师范学院学报自然科学版, 2022, 35(4): 517–522. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003–0972.2022.04.001>


# GABA<sub>B</sub>受体的慢动力学特性对癫痫样放电的影响

王智慧\*

(北方工业大学 理学院,北京 100144)

**摘要:**利用单向流动的双室皮质丘脑平均场模型,以丘脑网状核向中继核的抑制性投射以及投射产生的时滞为病理因素,探究丘脑网状核 GABA<sub>B</sub> 受体的慢动力学对癫痫发作的影响。一方面,改变丘脑网状核向中继核的抑制性耦合强度,当时滞足够大时,室 I 和室 II 均产生棘慢波及 2-棘慢波放电状态,室 I 动力学状态种类更多,室 II 的癫痫样放电区域更少。另一方面,通过探究以上两个病理因素的状态分析,发现时滞与癫痫样放电关联性更强,且当时滞足够大时,无论在室 I 还是室 II 中,均更容易诱导棘慢波及多棘慢波放电状态。

**关键词:**丘脑网状核;平均场模型;棘慢波放电;2-棘慢波放电

**中图分类号:**Q424; R338; R742.1 **文献标识码:** A **开放科学(资源服务)标识码(OSID):** 

## Effect of Slow Kinetics of GABA<sub>B</sub> Receptors on Epileptic Discharges

WANG Zhihui\*

(College of Science, North China University of Technology, Beijing 100144, China)

**Abstract:** Based on a coupled thalamocortical mean field model, the inhibitory projection of thalamic reticular nucleus to the relay nucleus and time delay resulting from the projection are used as pathological factors to investigate the effect of the slow dynamics of GABA<sub>B</sub> receptors in the thalamic reticular nucleus on epileptic discharges. On the one hand, with the change of inhibitory coupling strength from the thalamic reticular nucleus to the relay nucleus, when the time delay is large enough, the spike and wave discharges and 2-spike and wave discharges are generated in both compartments I and II. There are more types of dynamical states in compartment I and fewer epilepsy areas in compartment II. On the other hand, by exploring the state analysis of the above two pathological factors, it is concluded that the correlation between time delay and epilepsy is stronger. When the time delay is large enough, it is easier to induce the spike and wave discharges and poly-spike and wave discharges in both compartments I and II.

**Key words:** thalamic reticular nucleus; mean field model; the spike and wave discharges; 2-spike and wave discharges

## 0 引言

癫痫是一种由神经元群异常超同步放电引起的慢性神经系统疾病<sup>[1]</sup>,根据癫痫发作的特点可分为局灶性癫痫发作和全身性癫痫发作。失神发作是全身性癫痫的一种,以慢性、反复发作作为特征,表现为短暂的意识障碍,严重影响患者的健康和生活质量<sup>[2-3]</sup>。在脑电图(EEG)记录中,典型的失神发作以 2~4 Hz 的棘慢波(SWD)为特征<sup>[4-5]</sup>,而非典型的失神发作频率约为 1~2 Hz<sup>[6]</sup>。虽然有研究表明失神癫痫发作的解剖学原因包含皮质丘脑

环路异常的相互作用<sup>[7]</sup>,但是其发病机制不完全清楚。失神发作的病理特征为拟合生理实验建模提供了可能,因而从动力学角度详细描述癫痫发作过程中癫痫样放电的演变过程是必要的,可以为临床提供理论指导。

为了探究癫痫的病因和发病机制,人们提出了很多基于电生理实验的数学模型,其中平均场模型是最受欢迎的模型之一。平均场模型比神经网络模型的优势在于,其可以预测神经元集群的大规模属性,并估计神经元集群间的连接强度。此外,由于平均场模型表达简单,数值和分析结果更容易

收稿日期:2022-07-06;修回日期:2023-03-30;\*.通信联系人,E-mail:wangzhihui@ncut.edu.cn

基金项目:国家自然科学基金项目(12002001)

作者简介:王智慧(1992—),女,内蒙古赤峰人,讲师,博士,主要从事神经动力学研究。

得到,更有利于揭示癫痫发作相关的内在机制。针对失神发作,ROBINSON 等<sup>[8]</sup>提出了具有一定生理基础的皮质丘脑平均场模型,可以再现临床观察到的棘慢波。MARTEN 等<sup>[4]</sup>和 DEEBA 等<sup>[9]</sup>基于平均场模型,复现出更为复杂的多棘慢波(m-SWD)。近年来,改进的平均场模型层出不穷,关于癫痫发作动态性质的研究也在不断推进。例如,加入从丘脑网状核到丘脑中继核通路的时滞<sup>[10]</sup>,将抑制性神经元集群分为两类<sup>[11]</sup>等。而揭示改进模型中的内在机理对于理解真正的癫痫发作起着重要作用。BREAKSPEAR 等<sup>[12]</sup>将皮层作为电活动波传播的媒介,通过大脑平均场非线性模型的动力学分岔,结合关键的生理过程,解释了全身性癫痫发作的重要特征。CHEN 等<sup>[13]</sup>证明丘脑中的前馈抑制,可能参与控制失神发作,特别是增加前馈抑制的兴奋性输入,可以显著抑制失神发作期间的放电活动。FAN 等<sup>[14]</sup>改进皮质丘脑平均场模型,提出一种单脉冲交替复位刺激,通过计算神经元集群的平均放电率,给出刺激减弱癫痫发作的动力学解释。

生理学研究证实,丘脑网状核(TRN)向中继核(SRN)的抑制性投射被认为是引起失神发作的重要病理因素<sup>[15-16]</sup>。一些学者已经开始利用这个因素来进行癫痫的理论研究。例如:FAN 等<sup>[17]</sup>通过改进皮质丘脑环路网络模型,针对中继核所在递归兴奋性环路,发现丘脑如果不能有效地中继兴奋性皮层传递的信息,会导致 2~4 Hz 棘慢波放电的产生。CHEN 等<sup>[10]</sup>利用平均场模型,证实 GABA<sub>B</sub> 受体在 TRN 中的慢突触动力学可以诱导失神发作,表明皮质丘脑系统内的异常改变会引发失神性癫痫。WANG 等<sup>[18]</sup>针对丘脑中继核团,探究其关联的前馈抑制和反馈抑制微环路,发现两个微环路可以同时调控失神发作,而在抑制失神发作方面,丘脑反馈抑制强于前馈抑制。大脑皮层与丘脑之间相互连接构成复杂网络,而丘脑网状核是丘脑中重要的神经核团,其参与癫痫的发生和发展过程。分析丘脑网状核与丘脑中继核的相互关系对癫痫的影响机制,阐述癫痫发作及动力学转迁机理,是现在亟须解决的问题。

空间拓展多室耦合模型,是模拟宏观失神发作的良好模型,且应用广泛。TAYLOR 等<sup>[19]</sup>和 SINHA 等<sup>[20]</sup>基于空间扩展神经场模型,发现棘慢波放电是由兴奋性皮质区域内的局部活动引起,并通过皮质丘脑网络快速传播。CAO 等<sup>[21]</sup>通过建

立单向流动的耦合神经场模型,阐述了系统随某一参数变化的动力学转迁行为,发现双室不同于单室,其动力学更丰富。WANG 等<sup>[22]</sup>基于单向流动的耦合神经场模型,在病态区域丘脑网状核中加入不同的刺激脉冲,通过定性分析,找到控制失神发作的最优控制策略。AHMADIZADEH 等<sup>[23]</sup>利用双室耦合的 Jansen-Rit 神经质量模型,通过改变系统输入、耦合强度和网络结构,得到棘慢波放电状态。双室耦合模型是最基本的皮质丘脑网络模型,结构简单却更具生理意义,并能对更大的网络提供理论支撑。以上研究虽然是基于神经场或神经质量模型,但对研究癫痫的发病机制具有重要的参考意义。因此,本文将建立单向流动的双室皮质丘脑平均场模型,通过改变 GABA<sub>B</sub> 受体的慢动力学特性,探究系统放电模式的动态转迁。

## 1 耦合平均场理论模型描述

在 ROBINSON 等<sup>[8]</sup>提出的确定性模型的基础上,建立单向流动的双室皮质丘脑平均场模型。如图 1 所示,此模型可以描述丘脑和皮质神经元集群的动态变化,其中皮层子系统包括兴奋性锥体神经元群体(EPN)和抑制性中间神经元群体(IIN),丘脑子系统由特异性中继核(SRN)和丘脑网状核(TRN)组成。黑色直线箭头代表 GABA<sub>A</sub> 受体调控的快抑制性投射,黑色虚线箭头代表 GABA<sub>B</sub> 受体调控的慢抑制性投射,紫色箭头线代表谷氨酸受体调控的兴奋性投射。失神发作是一种典型的全身性癫痫,其动态活动被认为是在整个大脑同时发生的,因此神经元集群的动力学变量只与时间有关。

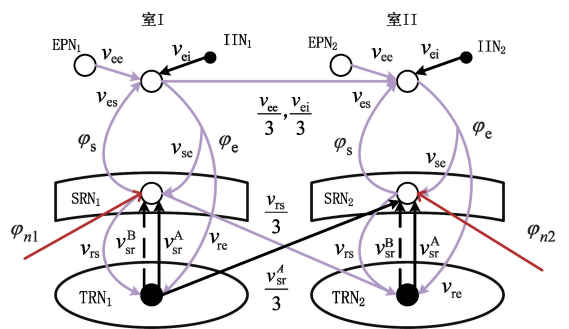


图 1 双室耦合平均场模型结构示意图

Fig. 1 Structure diagram of two-compartment coupled mean field model

一般来说,神经元群体放电的过程会产生脉冲场,这里用模型中的平均放电率来模拟。脉冲场通过阻尼波传播,在突触后神经元集群中,脉冲场的传入信号产生光滑的树突反应,被过滤产生膜电

压,膜电压通过 S 形曲线转变为神经元集群的平均放电率,整个过程是一个循环的过程。

平均场模型可以简单而有效地研究神经元集群的宏观动态特征。其中,神经元集群的平均放电率  $R_x(t)$  可被平均膜电位  $V_x(t)$  表示为:

$$R_x(t) = F(V_x(t)) = \frac{R_x^{\max}}{1 + \exp\left(-\frac{\pi(V_x(t) - \theta_x)}{\sqrt{3}\sigma_x}\right)}, \quad (1)$$

式中:  $R_x(t)$  下标  $x$  取  $e, i, s, r$ , 分别代表 EPN、IIN、SRN 和 TRN 神经元集群;  $\theta_x$  表示平均膜电位阈值电压;  $\sigma_x$  表示放电阈值的标准差;  $R_x^{\max}$  表示最大放电率。不难发现  $R_x(t)$  是一类 S 型函数,其特殊性质保证平均放电率不会超过最大放电率  $R_x^{\max}$ 。而当平均膜电位  $V_x(t)$  受到其他神经元核团的脉冲影响时,  $V_x(t)$  的变化可以被模拟为:

$$D_{\alpha\beta} V_x(t) = \sum_{y=e,i,s,r} v_{xy} \varphi_y(t). \quad (2)$$

微分算子  $D_{\alpha\beta}$  可以被表示为:

$$D_{\alpha\beta} = \frac{1}{\alpha\beta} \left[ \frac{d^2}{dt^2} + (\alpha + \beta) \frac{d}{dt} + \alpha\beta \right], \quad (3)$$

式(2)和式(3)中:  $D_{\alpha\beta}$  表示输入脉冲通过树突的滤波效果,  $\alpha$  和  $\beta$  表示细胞体对输入信号的反应时间,  $\varphi_y(t)$  表示神经元集群  $y$  产生的传入脉冲率。  $v_{xy}$  表示神经元集群  $y$  作用于  $x$  的输入脉冲的突触强度。由于皮质内突触数量与连接成正比,可忽略皮层抑制性膜电位  $V_i$ , 利用  $V_e = V_i$  和  $R_e = R_i$  将模型进行简化。

由于 IIN、TRN 和 SRN 3 个核团的轴突较短,无法有效传播脉冲场,因此用以下函数近似表示:

$$\varphi_z(t) \approx R_z(t) = F(V_z(t)), \quad (4)$$

式中:  $z = i, s, r$ 。大脑皮层兴奋性轴突场具有有效的传播效应,因此  $\varphi_e$  可单独被表示为:

$$\frac{1}{\gamma_e^2} \left( \frac{d^2}{dt^2} + 2\gamma_e \frac{d}{dt} + \gamma_e^2 \right) \varphi_e(t) = R_e(t) = F(V_e(t)), \quad (5)$$

式中:  $\gamma_e = v_e/l_e$ ,  $v_e$  表示轴突传播速度,  $l_e$  表示平均轴突长度,  $V_e, V_r, V_s, \varphi_e$  为模型中 4 个有效变量。TRN 到 SRN 的输入脉冲率分别由 GABA<sub>A</sub> 受体调节的  $\varphi_r(t)$  和由 GABA<sub>B</sub> 受体调节的  $\varphi_r(t - \tau)$  所表示,由于 GABA<sub>B</sub> 受体通过第二信使发挥作用,故而用  $\tau$  来描述受体 GABA<sub>B</sub> 诱导的慢动力学特性。但是两条通路的耦合强度是相同的,即  $v_{sr}^A = v_{sr}^B$ 。

结合上面的描述,利用方程(1)–(3)和(5)模拟兴奋性锥体神经元集群的动力学形态,利用方程(1)–(4)模拟其他神经元集群的动力学形态。在单向传递过程中,只考虑相同子系统间的传递投射。因此,将上述方程改写为一阶微分方程组,模型可以描述如下:

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi_{e1}(t)}{dt} &= \dot{\varphi}_{e1}(t), \\ \frac{d\dot{\varphi}_{e1}(t)}{dt} &= \gamma_e^2 [-\varphi_{e1}(t) + F(v_{e1}(t))] - 2\gamma_e \dot{\varphi}_{e1}(t), \\ \frac{dv_{e1}(t)}{dt} &= \dot{v}_{e1}(t), \\ \frac{d\dot{v}_{e1}(t)}{dt} &= \alpha\beta [v_{ee}\varphi_{e1} - v_{ei}F(v_{i1}(t)) + v_{es}F(v_{s1}(t)) - v_{er}(t)] - (\alpha + \beta)\dot{v}_{e1}(t), \\ \frac{dv_{r1}(t)}{dt} &= \dot{v}_{r1}(t), \\ \frac{d\dot{v}_{r1}(t)}{dt} &= \alpha\beta [v_{re}\varphi_{e1} + v_{rs}F(v_{s1}(t)) - v_{r1}(t)] - (\alpha + \beta)\dot{v}_{r1}(t), \\ \frac{dv_{s1}(t)}{dt} &= \dot{v}_{s1}(t), \\ \frac{d\dot{v}_{s1}(t)}{dt} &= \alpha\beta [v_{se}\varphi_{e1} - v_{sr}^A F(v_{r1}(t)) - v_{sr}^B F(v_{r1}(t - \tau_1)) - v_{s1}(t) + \varphi_{n1}] - (\alpha + \beta)\dot{v}_{s1}(t), \\ \frac{d\varphi_{e2}(t)}{dt} &= \dot{\varphi}_{e2}(t), \\ \frac{d\dot{\varphi}_{e2}(t)}{dt} &= \gamma_e^2 [-\varphi_{e2}(t) + F(v_{e2}(t))] - 2\gamma_e \dot{\varphi}_{e2}(t), \\ \frac{dv_{e2}(t)}{dt} &= \dot{v}_{e2}(t), \\ \frac{d\dot{v}_{e2}(t)}{dt} &= \alpha\beta [v_{ee}\varphi_{e2} - v_{ei}F(v_{i2}(t)) + \frac{v_{ee}}{3}\varphi_{e1}(t) - \frac{v_{ei}}{3}F(v_{i1}(t)) + v_{es}F(v_{s2}(t)) - v_{er}(t)] - (\alpha + \beta)\dot{v}_{e2}(t), \\ \frac{dv_{r2}(t)}{dt} &= \dot{v}_{r2}(t), \\ \frac{d\dot{v}_{r2}(t)}{dt} &= \alpha\beta [v_{re}\varphi_{e2} + \frac{v_{rs}}{3}F(v_{s1}(t)) + v_{rs}F(v_{s2}(t)) - v_{r2}(t)] - (\alpha + \beta)\dot{v}_{r2}(t), \\ \frac{dv_{s2}(t)}{dt} &= \dot{v}_{s2}(t), \\ \frac{d\dot{v}_{s2}(t)}{dt} &= \alpha\beta [v_{se}\varphi_{e2} - v_{sr}^A F(v_{r2}(t)) - v_{sr}^B F(v_{e2}(t - \tau_2)) - \frac{v_{sr}^A}{3}F(v_{r2}(t)) - v_{s2}(t) + \varphi_{n2}] - (\alpha + \beta)\dot{v}_{s2}(t). \end{aligned}$$

双室耦合模型足以解释癫痫的一些定性行为。为了简单起见,在目前的工作中不考虑双室耦合间



的传输延迟,仅考虑丘脑内的传输延迟  $\tau$ ,来描述受体 GABA<sub>B</sub> 诱导的慢动力学特性。 $\varphi_{n1}(t)$  和  $\varphi_{n2}(t)$  表示丘脑的外部输入。此外,耦合双室间的距离,有三种连接形式,分别为短程连接、远程连接和远距离兴奋性连接<sup>[21]</sup>。因为仅考虑相同子系统间的传递投射,故而模型采用短程连接。即:假设 SRN<sub>1</sub> 对 TRN<sub>1</sub> 的投射强度为  $-v_{sr}$ ,那么 SRN<sub>1</sub> 对 TRN<sub>2</sub> 的投射强度为  $-v_{sr}/3$ ,其他情形类似。各方程的连接形式在图 1 中已经详细地给出。

模型中的所有参数是根据实验数据所估计,参数也是根据已有建模研究所取值,均在电生理实验意义范围之内<sup>[10,13]</sup>。MATLAB R2013a (MathWorks, USA) 仿真环境非常灵活,用于执行模型中的所有数值计算。采用 dde23 求解模型中的时滞微分方程组。

## 2 仿真结果

### 2.1 GABA<sub>B</sub> 受体的慢动力学对室 I 中癫痫样放电的影响

研究表明,TRN 中 GABA<sub>B</sub> 受体所产生的慢动力学特性是诱导癫痫样放电的病理因素之一。这一结论在动物实验和皮质丘脑网络的生物物理模型中都有所表现<sup>[10-11]</sup>。为了探索这种机制是否也适用于耦合平均场模型,分别对 TRN-SRN 通路的抑制性耦合强度  $-v_{sr}$  和延迟参数  $\tau$  进行一维状态分析,来探究 GABA<sub>B</sub> 受体的慢动力学特性对室 I 中的癫痫样放电的影响机制。首先讨论不同的耦合强度  $-v_{sr}$  下,室 I 放电率  $\varphi_e$  的变化情况,对应的状态分析、主频分析和典型的时间序列如图 2 (a)–(f) 所示。当耦合强度  $-v_{sr}$  较弱时,TRN<sub>1</sub> 对 SRN<sub>1</sub> 的抑制性也很弱,故而无法有效抑制 SRN<sub>1</sub> 的活性,SRN<sub>1</sub> 的活性水平迅速达到最大,SRN<sub>1</sub> 的高活性驱动皮层兴奋性神经元集群放电达到饱和状态(区域 I)。随着耦合强度  $-v_{sr}$  的增加,TRN<sub>1</sub> 对 SRN<sub>1</sub> 的抑制性开始发挥作用,当时滞足够大时,系统会经历两种不同的放电模式:第一种是棘慢波放电(区域 III,简称 SWD 放电),其波形的特征是每个周期内有两个极大值和两个极小值,这种波形是癫痫样放电的代表形式之一,并且已经在临床患者癫痫发作时的脑电图记录中被观察;第二种是简单振荡(区域 II),其波形的特征是每个周期内有一个极大值和一个极小值。当耦合强度  $-v_{sr}$  过强时,SRN<sub>1</sub> 的活性完全被 TRN<sub>1</sub> 所抑制,系统进入低放电状态(区域 V),即稳定状

态,没有任何振荡形式。

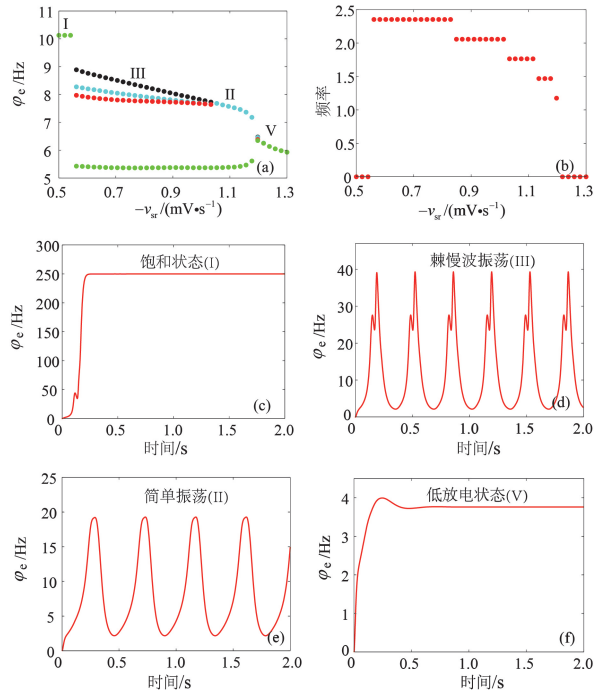


图 2 室 I 中耦合强度  $-v_{sr}$  对癫痫样放电的影响

(a) 状态分析;(b) 主频分析;(c) 饱和状态;  
(d) 棘慢波振荡;(e) 简单振荡;(f) 低放电状态

Fig. 2 Effect of coupling strength  $-v_{sr}$  on epileptic discharges in compartment I

(a) State analysis; (b) Dominant frequency analysis;  
(c) High saturation state; (d) SWD oscillation;  
(e) Simple oscillation; (f) Low firing state

影响 GABA<sub>B</sub> 受体的慢动力学特性的另外一个因素是延迟参数  $\tau$ 。模型中引入时滞  $\tau$ ,探究时滞  $\tau$  的一维状态分析(图 3(a))、主频分析(图 3(b))以及对应的时间序列(图 3(c)–(f))。如图 3(a)所示,当时滞  $\tau$  较小时,TRN<sub>1</sub> 产生的抑制性受体 GABA<sub>A</sub> 和 GABA<sub>B</sub> 同时作用在 SRN<sub>1</sub> 上,导致 SRN<sub>1</sub> 的活性减弱,系统处于简单振荡模式(区域 II)。随着时滞  $\tau$  逐渐增加,GABA<sub>B</sub> 受体诱导的慢抑制性发挥作用,TRN<sub>1</sub> 对 SRN<sub>1</sub> 的抑制性开始减弱,系统经历两种病态的放电模式:第一种是棘慢波放电,第二种是 2-棘慢波放电(区域 IV,简称 2-SWD 放电)。2-SWD 波形的特征是每个周期内有 3 个极大值和 3 个极小值,这种波形也包含在癫痫样放电模式中。当时滞  $\tau$  足够大时,SRN<sub>1</sub> 开始仅受到抑制性受体 GABA<sub>A</sub> 的作用,也就是说 TRN<sub>1</sub> 对 SRN<sub>1</sub> 的抑制性作用在整体上较弱,SRN<sub>1</sub> 的活性水平较高,这种较高水平的活性驱动皮层兴奋性神经元集群放电达到饱和状态(区域 I)。从解剖学上来说,SRN<sub>1</sub> 神经元集群通过 GABA<sub>A</sub> 和

GABA<sub>B</sub>两种不同时间尺度下的受体介导的抑制性通路来接收 TRN<sub>1</sub> 神经元集群发出的信号。在一定条件下,这两种受体在不同时间瞬间产生的双重抑制性为 SRN<sub>1</sub> 产生多个峰放电提供了可能,SRN<sub>1</sub> 进而影响皮层神经元集群放电形式,从而导致了棘慢波或多棘慢波的产生。

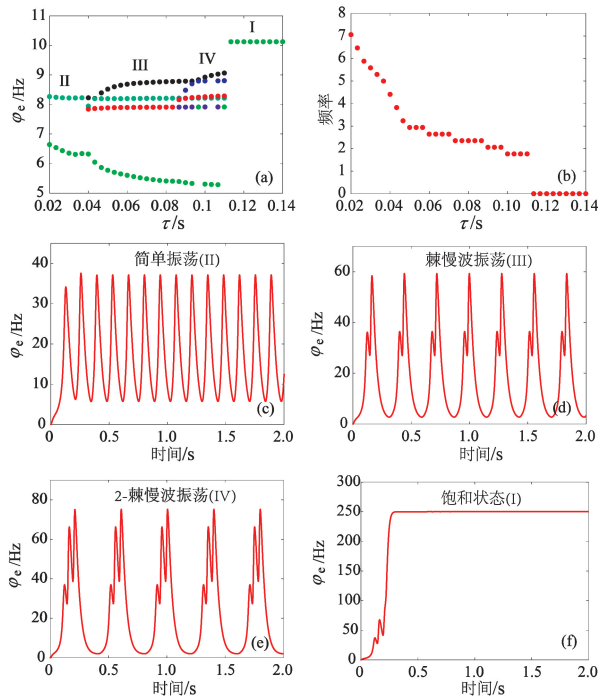


图 3 室 I 中时滞  $\tau$  对癫痫样放电的影响

(a) 状态分析; (b) 主频分析; (c) 简单振荡;  
(d) 棘慢波振荡; (e) 2-棘慢波振荡; (f) 饱和状态。

Fig. 3 Effect of time delay  $\tau$  on epileptic discharges in compartment I

(a) State analysis; (b) Dominant frequency analysis;  
(c) Simple oscillation; (d) SWD oscillation;  
(e) 2-SWD oscillation; (f) Saturation state

时滞  $\tau$  和耦合强度  $-v_{sr}$  均可以诱导癫痫样放电,因此关于两个变量,分别探究了二维状态分析(图 4(a))和对应的主频分析(图 4(b))。图 4(a)被分成 5 个区域,区域 I 为饱和状态,当耦合强度  $-v_{sr}$  较弱时,增大时滞  $\tau$ ,此时 TRN<sub>1</sub> 无法有效抑制 SRN<sub>1</sub> 的活性,SRN<sub>1</sub> 的兴奋性驱动皮层神经元集群放电达到饱和状态。

随着耦合强度  $-v_{sr}$  的增强,当时滞  $\tau$  较小时,SRN<sub>1</sub> 的活化水平较弱,系统出现简单振荡状态(区域 II);时滞  $\tau$  逐渐增加,GABA<sub>B</sub> 受体诱导的慢抑制性发挥作用,TRN<sub>1</sub> 对 SRN<sub>1</sub> 的抑制性减弱,SRN<sub>1</sub> 的活化水平开始升高,此时系统出现棘慢波放电(区域 III)和 2-棘慢波放电(区域 IV)两种病态区域。当耦合强度  $-v_{sr}$  增加到一定程度,SRN<sub>1</sub>

的活性完全被抑制,皮层神经元集群达到静息状态,即低放电状态(区域 V)。时滞  $\tau$  和耦合强度  $-v_{sr}$  的二维状态分析及其对应的主频分析能够充分展示 GABA<sub>B</sub> 受体的慢动力学特性诱导癫痫样放电。

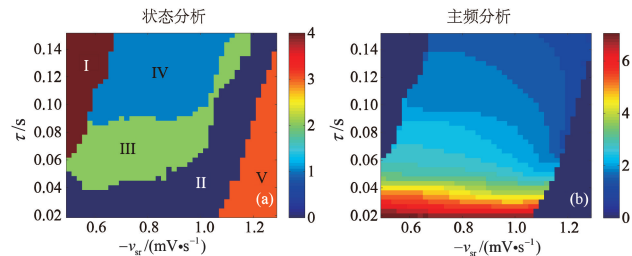


图 4 室 I 中时滞  $\tau$  和耦合强度  $-v_{sr}$  共同诱导癫痫样放电  
(a) 二维状态分析; (b) 对应的主频分析

Fig. 4 Time delay  $\tau$  and coupling strength  $-v_{sr}$  induce epileptic discharges jointly in compartment I

(a) Two-dimensional state analysis;

(b) Corresponding dominant frequency analysis

## 2.2 GABA<sub>B</sub> 受体的慢动力学对室 II 中癫痫样放电的影响

采用单向流动的双室皮质丘脑平均场模型,从图 1 结构图可以发现,室 II 除了自身结构的运转之外还受到来自室 I 的兴奋性或抑制性作用。这也决定了 GABA<sub>B</sub> 受体的慢动力学对室 II 中癫痫样放电的影响不同于室 I。基于此,本节集中讨论 GABA<sub>B</sub> 受体的慢动力学对室 II 中癫痫样放电的影响机制。首先,分别对 TRN-SRN 通路的抑制性耦合强度  $-v_{sr}$  和延迟参数  $\tau$  进行一维状态分析。如图 5(a)所示,当耦合强度  $-v_{sr}$  较弱时,TRN<sub>2</sub> 对 SRN<sub>2</sub> 的抑制性较弱,SRN<sub>2</sub> 的活化水平较高,此时两种额外的作用,即:SRN<sub>1</sub> 对 TRN<sub>2</sub> 的兴奋性作用,以及 TRN<sub>1</sub> 对 SRN<sub>2</sub> 的抑制性作用促使 SRN<sub>2</sub> 的高活化水平被抑制,故室 II 没有出现饱和状态,而是低放电状态(V)。

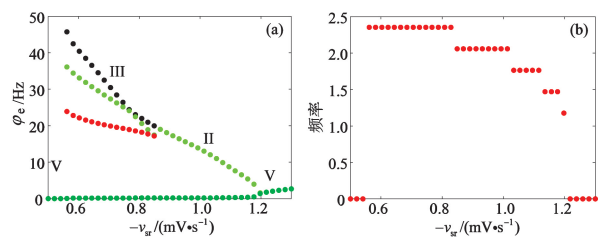


图 5 室 II 中耦合强度  $-v_{sr}$  对癫痫样放电的影响  
(a) 状态分析; (b) 主频分析

Fig. 5 Effect of coupling strength  $-v_{sr}$  on epileptic discharges in compartment II

(a) State analysis; (b) Dominant frequency analysis

随着耦合强度  $-v_{sr}$  的增大,当时滞  $\tau$  足够大时,系统出现棘慢波放电(III)。 $-v_{sr}$  继续增大,意

味着 TRN<sub>2</sub> 对 SRN<sub>2</sub> 的抑制性继续增强,系统由癫痫样放电状态转变为简单振荡状态(II)。当耦合强度  $-v_{sr}$  足够大时,SRN<sub>2</sub> 的活性被完全抑制,系统进入低放电状态(V)。比较图 2(a)和 5(a),不难发现,室 II 的癫痫样放电区域明显小于室 I。

时滞  $\tau$  的一维状态分析和主频分析如图 6(a)和 6(b)所示。当时滞  $\tau$  较小时,TRN<sub>2</sub> 产生的抑制性受体 GABA<sub>A</sub> 和 GABA<sub>B</sub> 几乎同时作用在 SRN<sub>2</sub> 上,导致 SRN<sub>2</sub> 的活性减弱,系统处于简单振荡模式(区域 II)。随着时滞  $\tau$  逐渐增加,TRN<sub>2</sub> 对 SRN<sub>2</sub> 的抑制性开始减弱,由于 TRN<sub>1</sub> 对 SRN<sub>2</sub> 也存在抑制作用,因此简单振荡模式存在的时间更长。继续增大时滞  $\tau$ ,GABA<sub>B</sub> 受体诱导的慢抑制性发挥作用,系统出现两种病态放电模式,棘慢波放电模式(区域 III)和 2-棘慢波放电模式(区域 IV)。当时滞  $\tau$  足够大时,TRN<sub>2</sub> 对 SRN<sub>2</sub> 的抑制性相对系统整体而言较弱,SRN<sub>2</sub> 的活性水平升高。然而此时 TRN<sub>1</sub> 对 SRN<sub>2</sub> 的抑制性和 SRN<sub>1</sub> 对 TRN<sub>2</sub> 的兴奋性也逐渐增强,使得 SRN<sub>2</sub> 的高活化水平得到抑制,这种抑制性对系统产生的影响比时滞  $\tau$  的更直观,作用效果更明显,因而系统出现低放电状态(区域 V)。比较图 3(a)和 6(a),不难发现,室 II 的癫痫样放电区域明显小于室 I。

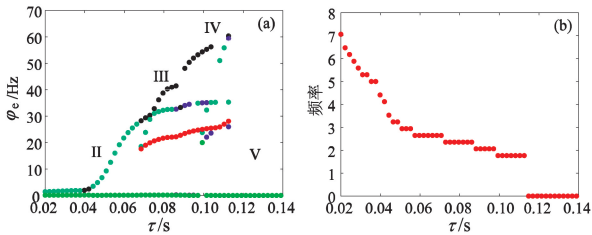


图 6 室 II 中时滞  $\tau$  对癫痫样放电的影响

(a) 状态分析; (b) 主频分析

Fig. 6 Effect of time delay  $\tau$  on epileptic discharges in compartment II

(a) State analysis; (b) Dominant frequency analysis

关于两个变量,分别探究了二维状态分析(图 7(a))和对应的主频分析(图 7(b))。图 7 分为 4 部分,分别为低饱和放电区域(V)、简单振荡区域(II)、棘慢波放电区域(III)和 2-棘慢波放电区域(IV),每个区域用不同的颜色所表示。如图 7(a)所示,当耦合强度很小,时滞很大时,SRN<sub>2</sub> 的活性被抑制,系统出现低饱和状态。随着耦合强度增大,当时滞很小时,系统出现简单振荡状态,时滞逐渐增加,TRN<sub>2</sub> 对 SRN<sub>2</sub> 的抑制性减弱,但 TRN<sub>1</sub> 对 SRN<sub>2</sub> 的抑制性,使得简单振荡区域增大,当

GABA<sub>B</sub> 受体诱导的慢抑制性发挥作用,系统出现癫痫样放电模式,即:棘慢波放电模式和 2-棘慢波放电模式。当耦合强度很大,时滞很小时,SRN<sub>2</sub> 的活性被 TRN<sub>2</sub> 所抑制,系统出现低放电状态。比较图 4(a)和图 7(a),发现两室均出现癫痫样放电状态,区别是室 I 比室 II 拥有更加丰富的动力学行为,且室 I 的棘慢波及 2-棘慢波放电区域明显大于室 II。

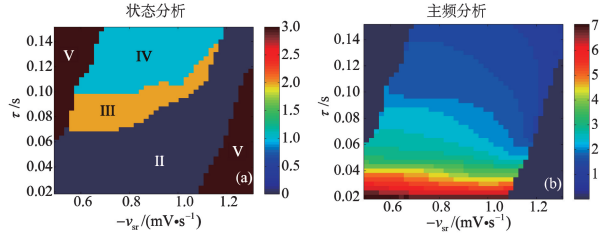


图 7 室 II 中时滞  $\tau$  和耦合强度  $-v_{sr}$  共同诱导癫痫样放电

(a) 二维状态分析; (b) 对应的主频分析

Fig. 7 Time delay  $\tau$  and coupling strength  $-v_{sr}$  induce epileptic discharges jointly in compartment II

(a) Two-dimensional state analysis;

(b) Corresponding dominant frequency analysis

### 3 结论

癫痫发作的根源在于大脑功能网络中兴奋性和抑制性信息流的不平衡,而丘脑网状核中 GABA<sub>B</sub> 受体的慢动力学特性的改变正是信息流不平衡的一种表现。基于此,本文建立了单向流动的双室皮质丘脑平均场模型,来探究这种不平衡对癫痫样放电的影响。首先,TRN 在一定程度上可以抑制 SRN 的兴奋性,通过模拟发现,当时滞达到一定水平时,SRN 活性由强到弱所对应的动力学状态依次为:高饱和状态、2-棘慢波放电状态、简单振荡状态和低放电状态。且在同等参数取值下,室 I 出现全部的动力学状态,室 II 虽然也出现棘慢波和 2-棘慢波放电状态,但在区域面积上很明显少于室 I。通过二维状态的分析,无论在室 I 还是室 II 中,发现较长时滞  $\tau$  均更容易诱导棘慢波及多棘慢波的放电状态,而由于室 II 除了自身结构的运转之外,还受到来自室 I 的兴奋性或抑制性作用,因此室 I 表现出更加丰富的动力学状态,且室 II 的癫痫样放电区域明显少于室 I。与以往的模型相比,本文所建立的双室皮质丘脑平均场模型,能模拟出多棘慢波放电模式,动力学状态更加丰富。这些结果为更好地构建皮质丘脑网络模型提供了理论参考。

## 参考文献:

- [1] SAURO K M, WIEBE S, DUNKLEY C, et al. The current state of epilepsy guidelines: A systematic review[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 13-23.
- [2] GREGORČIĆ S, HROVAT J, BIZJAK N, et al. Difficult to treat absence seizures in children: A single-center retrospective study[J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 958369.
- [3] WONG Zhengwei, ENGEL T. More than a drug target: Purinergic signalling as a source for diagnostic tools in epilepsy[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 222: 109303.
- [4] MARTEN F, RODRIGUES S, BENJAMIN O, et al. Onset of polyspike complexes in a mean-field model of human electroencephalography and its application to absence epilepsy[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2009, 367(1891): 1145-1161.
- [5] YAN Luyao, ZHANG Honghui, SUN Zhongkui, et al. Optimization of stimulation waveforms for regulating spike-wave discharges in a thalamocortical model[J]. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2022, 158: 112025.
- [6] JAIN P. Absence seizures in children: Usual and the unusual[J]. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2020, 87(12): 1047-1056.
- [7] TABATABAEE S, BAHRAMI F, JANAHMADI M. The critical modulatory role of spiny stellate cells in seizure onset based on dynamic analysis of a neural mass model[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2021, 15: 743720.
- [8] ROBINSON P A, RENNIE C J, ROWE D L. Dynamics of large-scale brain activity in normal arousal states and epileptic seizures[J]. *Physical Review E*, 2002, 65(4): 041924.
- [9] DEEBA F, SANZ-LEON P, ROBINSON P A. Unified dynamics of interictal events and absence seizures[J]. *Physical Review E*, 2019, 100(2): 022407.
- [10] CHEN Mingming, GUO Daqing, WANG Tiebin, et al. Bidirectional control of absence seizures by the basal ganglia: A computational evidence[J]. *PLoS Computational Biology*, 2014, 10(3): e1003495.
- [11] LIU Suyu, WANG Qingyun, FAN Denggui. Disinhibition-induced delayed onset of epileptic spike-wave discharges in a five variable model of cortex and thalamus[J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2016, 10: 28.
- [12] BREAKSPEAR M, ROBERTS J A, TERRY J R, et al. A unifying explanation of primary generalized seizures through nonlinear brain modeling and bifurcation analysis[J]. *Cerebral Cortex*, 2006, 16(9): 1296-1313.
- [13] CHEN Mingming, GUO Daqing, XIA Yang, et al. Control of absence seizures by the thalamic feed-forward inhibition[J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2017, 11: 31.
- [14] FAN Denggui, ZHENG Yanhong, YANG Zecheng, et al. Improving control effects of absence seizures using single-pulse alternately resetting stimulation (SARS) of corticothalamic circuit[J]. *Applied Mathematics and Mechanics*, 2020, 41(9): 1287-1302.
- [15] ZHANG Honghui, SHEN Zhuan, ZHAO Qianguai, et al. Dynamic transitions of epilepsy waveforms induced by astrocyte dysfunction and electrical stimulation[J]. *Neural Plasticity*, 2020, 2020: 8867509.
- [16] ZHAO Jinyi, WANG Qingyun. The dynamical role of electromagnetic induction in epileptic seizures: A double-edged sword[J]. *Nonlinear Dynamics*, 2021, 106(1): 975-988.
- [17] FAN Denggui, DUAN Lixia, WANG Qian, et al. Combined effects of feedforward inhibition and excitation in thalamocortical circuit on the transitions of epileptic seizures[J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2017, 11: 59.
- [18] WANG Zhihui, DUAN Lixia. The combined effects of the thalamic feed-forward inhibition and feed-back inhibition in controlling absence seizures[J]. *Nonlinear Dynamics*, 2022, 108(1): 191-205.
- [19] TAYLOR P N, BAIER G. A spatially extended model for macroscopic spike-wave discharges[J]. *Journal of Computational Neuroscience*, 2011, 31(3): 679-684.
- [20] SINHA N, DAUWELS J, KAISER M, et al. Predicting neurosurgical outcomes in focal epilepsy patients using computational modelling[J]. *Brain*, 2017, 140(2): 319-332.
- [21] CAO Ying, HE Xiaoyan, HAO Yuqing, et al. Transition dynamics of epileptic seizures in the coupled thalamocortical network model[J]. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2018, 28(8): 1850104.
- [22] WANG Zhihui, WANG Qingyun. Stimulation strategies for absence seizures: Targeted therapy of the focus in coupled thalamocortical model[J]. *Nonlinear Dynamics*, 2019, 96(2): 1649-1663.
- [23] AHMADIZADEH S, KAROLY P J, NEŠIĆ D, et al. Bifurcation analysis of two coupled Jansen-Rit neural mass models[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0192842.

责任编辑:郭红建