

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2025.01.010

医学信号处理与医学仪器

电磁感应下中枢模式发生器的复杂节律

詹飞彪¹, 张应腾², 宋健³

1. 南京审计大学数学学院, 江苏 南京 211815; 2. 泰州学院数理学院, 江苏 泰州 225300; 3. 华南理工大学数学学院, 广东 广州 510640

【摘要】分析中枢模式发生器(CPG)的复杂节律模式及其对电磁感应的响应。首先将慢变量作为参数,对比分析单个神经元的放电活动对电磁感应的响应,研究发现慢变量参数越小,神经元对电磁感应的响应越强烈。其次仿真发现依次抑制(神经元1抑制2,2抑制3,3抑制1)的CPG放电节律处于同步状态时对电磁感应的响应更强烈,处于典型的放电状态(3个神经元次序放电)下是更鲁棒的。最后对具有相互抑制耦合结构的CPG的放电节律对电磁感应的响应进行讨论,结果发现电磁感应的微小改变将会使CPG的放电节律模式发生本质的转变。

【关键词】中枢模式发生器;复杂节律;电磁感应

【中图分类号】R318;Q612

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2025)01-0067-05

Complex rhythms of central pattern generator under electromagnetic induction

ZHAN Feibiao¹, ZHANG Yingteng², SONG Jian³

1. School of Mathematics, Nanjing Audit University, Nanjing 211815, China; 2. Department of Mathematics, Taizhou University, Taizhou 225300, China; 3. School of Mathematics, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China

Abstract: The complex rhythmic patterns of central pattern generator (CPG) and its response to electromagnetic induction are explored. The response of an individual neuron's discharge activity to electromagnetic induction is analyzed when the slow variable parameter changes, and it is found that the smaller the slow variable parameter, the stronger the neuron's response to electromagnetic induction. The simulation reveals that the discharge rhythm of CPG that are sequentially inhibited (neuron 1 inhibits 2, neuron 2 inhibits 3, and neuron 3 inhibits 1) has a stronger response to electromagnetic induction in synchronous states and is more robust in typical discharge states (3 neurons firing in sequence). In addition, the response of the discharge rhythm of CPG with mutual inhibition coupling structure to electromagnetic induction is discussed, and it is found that small changes in electromagnetic induction will fundamentally transform the discharge rhythm pattern of CPG.

Keywords: central pattern generator; complex rhythm; electromagnetic induction

前言

中枢模式发生器(Central Pattern Generator, CPG)是一种无需任何外部信息输入即可自发产生多节奏模式序列的神经元网络微回路^[1],CPG的动力学

分析对理解神经元环路动力学如何依赖神经元及其突触连接提供一种新的视角。CPG和游泳、呼吸、心脏跳动等行为密切相关^[2-4]。CPG的特点是在神经网络节律性活动中表现出的鲁棒性和灵活性。近年来,大量的研究工作从理论和实验角度重点关注CPG的工作机制,为CPG启发的节律运动控制提供生物物理理论基础^[5-7]。然而如何有效掌握和控制CPG的特性并为受其启发的一些研究提供指导仍然在探索中^[8]。理论研究者从动力学角度解释CPG的内部机制,揭示在相互抑制的三神经网络中单神经元节律的出现、消失和稳定的机理^[9]。有研究认为CPG之间或许形成一个吸引子,每一个吸引子确定一个节律行为^[10]。Lu等^[11]基于CPG研究小世界网络的同步和共振,并基于CPG的工作机制提出分数

【收稿日期】2024-07-16

【基金项目】国家自然科学基金(12202208);江苏省高等学校基础科学(自然科学)研究面上项目(22KJB130009, 22KJB310019);江苏省“双创博士”(JSSCBS20220717, JSSCBS20221370);南京审计大学青年培育项目(2021QNYPY015)

【作者简介】詹飞彪,博士,讲师,研究方向:神经动力学、计算神经科学, E-mail: feibiu.zhan@nau.edu.cn

【通信作者】宋健,博士,研究方向:神经动力学、计算神经科学, E-mail: masongj_vlp@mail.scut.edu.cn

阶模型。最近也有研究表明神经元的形态如何显著影响CPG回路的节律模式^[12]。目前不清楚神经元节律的多样性是否意味着CPG环路功能的多样性。一个重要的问题:是否同一CPG回路能产生多种运动行为并使其功能多样化^[13]。运动行为的产生依赖于多种运动节律的调节,因此研究节律多样性对于理解CPG的功能是必要的。CPG节律模式的研究能提高某些疾病的诊断,如Mader等^[14]提出CPG可以帮助开发脊髓实体损伤恢复的治疗方法。因此研究CPG节律活动的功能原理能从本质上理解运动行为,提高运动控制和疾病诊断。CPG节律模式的多样性及其放电机理也有探讨^[15-17]。大多研究关注单个神经元的节律放电机理^[18-22]以及电磁感应下神经元的放电节律^[23-25],少有研究探究电磁感应对CPG节律的响应变化。相互抑制的连接能提高CPG的鲁棒性,本研究将探测抑制性突触电导参数和电磁感应的变化如何影响CPG的节律模式。

1 模型和方法

1.1 神经元模型及电磁感应下的放电节律

CPG中的神经元使用Hodgkin-Huxley(HH)模型模拟。变量 ϕ 表示跨膜磁通量, $\rho(\phi)$ 表示磁通控制忆阻器的增量忆阻函数^[26],即表示膜电位和磁通量的耦合关系, $\rho(\phi) = \alpha + 3\beta\phi^2$, $k\rho(\phi)V$ 是感应电流:

$$i' = \frac{dq(\phi)}{dt} = \frac{dq(\phi)}{d\phi} \frac{d\phi}{dt} = \rho(\phi)V_0 = k\rho(\phi)V \quad (1)$$

单房室神经元用来模拟CPG的动力学,其微分方程描述如下^[23, 27]:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Leak} + I + k\rho(\phi)V \quad (2)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n} \quad (3)$$

$$\frac{dI}{dt} = \varepsilon(-80 - V) \quad (4)$$

$$\frac{d\phi}{dt} = (k_1 V - k_2 \phi) \quad (5)$$

其中, C_m 表示神经元膜电容密度($\mu\text{F}/\text{cm}^2$); V 表示膜电位(mV);门控变量 n 表示 K^+ 通道的激活概率; τ_n 为时间常数(ms); I 是依赖膜电压的线性控制电流;电磁感应参数 $\alpha = 0.1, \beta = 0.02, k_1 = 0.9, k_2 = 0.5, I_{Na}, I_K, I_{Leak}$ 分别表示钠离子电流、钾离子电流和泄漏电流,表达式如下:

$$I_{Na} = g_{Na} m_{\infty}(V)(1 - n)(V - E_{Na}) \quad (6)$$

$$I_K = g_K n(V - E_K) \quad (7)$$

$$I_{Leak} = g_L(V - E_L) \quad (8)$$

其中, g_{Na}, g_K 是离子通道最大电导(mS/cm^2); E_{Na}, E_L, E_K 是反转电位(mV); m_{∞}, n_{∞} 是离子门控通道的稳态函数。他们被模拟如下:

$$m_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+35}{5}\right)}, n_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+36}{5}\right)} \quad (9)$$

本研究首先探讨对不同的慢变量参数 ε ,对比增加电磁感应前后单个神经元放电节律的动态变化。从图1可以看到,当 $\varepsilon = 0.001$ 时,放电节律表现为规则矩形波簇(图1a);当在系统中加入电磁感应时,放电节律展示为抛物簇模式(图1b),并且每簇的峰数目显著增加。当 $\varepsilon = 0.01$ 时,放电节律表现为每簇有两个峰的规则周期簇(图1c),且簇间隔变小;添加电磁感应在系统时导致膜电压表现为不规则放电节律(图1d)。继续增加参数 $\varepsilon = 0.1$ 时,膜电压的时间序列分别展示在(图1e)和(图1f),系统周期簇的簇间隔接近。电磁感应的加入对系统的放电节律影响深刻,且参数 ε 越小,放电节律的模式受到电磁感应的影

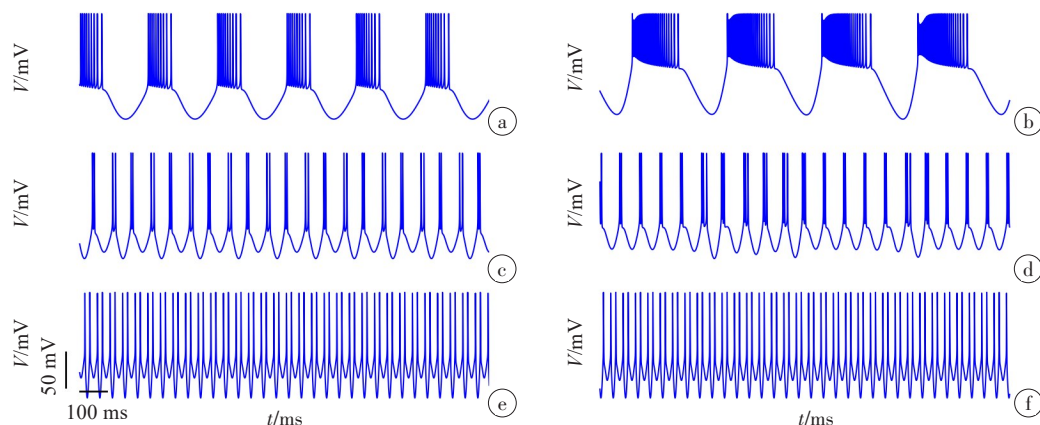


图1 单神经元膜电压时间序列图

Figure 1 Time series diagram of individual neuron membrane voltage

参数 ε 从上往下依次是0.001、0.01和0.1;左侧没有电磁感应的介入,右侧电磁感应参数 $k = 0.000005$

1.2 CPG 的模型结构

分析依次抑制 ($g_{12} = g_{23} = g_{31} \neq 0, g_{21} = g_{32} = g_{13} = 0$) 和相互抑制两种情况下, 电磁感应对系统放电模式的影响。在依次抑制时, 展示了电磁感应对同步状态和非同步状态下放电模式的影响; 在相互抑制时, 展示了当同一神经元接受两个相同的抑制时, 不同的电磁感应强度对系统放电模式的影响。通过 3 种放电模式的改变可以看出电磁感应对 CPG 的影响显著。

图 2 中 CPG 连接结构是化学突触且它们是抑制性的, 其一阶动力学方程描述如下, 类似于先前的研究^[28-31]。

$$\begin{cases} I_{\text{pre} \rightarrow \text{post}} = g_{\text{pre} \rightarrow \text{post}} H_{\infty}(V_{\text{pre}})(V_{\text{pre}} - E_{\text{pre} \rightarrow \text{post}}) \\ H_{\infty}(V_{\text{pre}}) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_{\text{pre}} - \theta}{\sigma}\right)} \end{cases} \quad (10)$$

其中, V_{pre} 表示突触前电压值, $\sigma = 1 \text{ mV}$, $\theta = -60 \text{ mV}$, $E_{\text{pre} \rightarrow \text{post}} = -110 \text{ mV}$ 表示反转电位, $g_{\text{pre} \rightarrow \text{post}}$ 表示最大电导 (对应图 2 中的 $g_{ij}, i, j = 1, 2, 3$)。

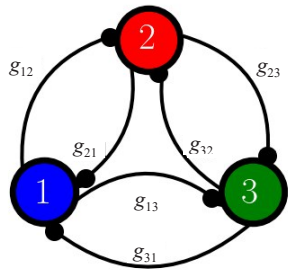


图 2 CPG 的连接结构

Figure 2 Connection structure of the central pattern generator

蓝-红-绿圆圈标记 1、2、3 分别表示 3 个神经元, 这些神经元使用 HH 模型建模。实心黑色小点表示抑制性突触使用式 (10) 建模, 两个神经元之间的突触电导记作 g_{ij} , 表示神经元 i 到神经元 j 的突触电导值

本研究采用四阶龙格-库塔算法进行求解, 时间步长是 0.05 ms 。每次模拟运行的总时间长度为 5000 ms 。

2 结果与分析

首先, 分析具有依次抑制连接结构的 CPG (图 2) 的放电节律。神经元的同步蕴含着丰富的神经信息, 图 3a 展示该 CPG 同步状态下的放电节律, 此时突触电导 $g_{12} = g_{23} = g_{31} = 0.1, g_{21} = g_{32} = g_{13} = 0$ 。不改变其他模型参数, 在系统中加入电磁感应且仅刺激神经元 1, 结果发现系统表现为典型的 CPG 节律模式, 即神经元 1-2-3 依次放电 (图 3b), 说明电磁感应的介入可以使同步状态的 CPG 转变为典型的依次放电的节律模式, 使 CPG 节律模式发生根本性的转变。当电导参数改变为 $g_{12} = 0.1, g_{23} = 0.2, g_{31} = 0.3, g_{21} = g_{32} = g_{13} = 0$ 时, 系统本身表现为典型的 CPG 节律模式 (图 4a)。当在系统中加入电磁感应刺激神经元 1 时, 神经元 1 的峰值差变小, 并且每簇的峰数目增加, 神经元 2 和 3 的放电也发生变化 (图 4b)。

当耦合电导 $g_{12} = g_{32} = 0.3, g_{31} = g_{21} = 0.1, g_{23} = g_{13} = 0.5$, 分析具有相互抑制连接结构 CPG 的节律模式, 此时的节律模式展示在图 5a 中。节律模式放电依次是神经元 1-3-2。电磁感应刺激神经元 1 且参数 $k = 0.000\,000\,5$ 时, 节律模式如图 5b 所示。当改变参数 $k = 0.000\,001$ 时, 系统放电节律转变为神经元 1-2-3 的次序 (图 5c), 并且神经元 2 的每簇的峰数目增加, 而神经元 3 每簇的峰数目减少。继续增加电磁感应参数 $k = 0.000\,005$, 结果发现节律模式次序依然是神经元 1-2-3, 而神经元 1 每簇的峰数目增加, 神经元 3 每簇的峰数目继续减少 (图 5d)。电磁感应的介入使得 CPG 的节律模式发生动态改变。

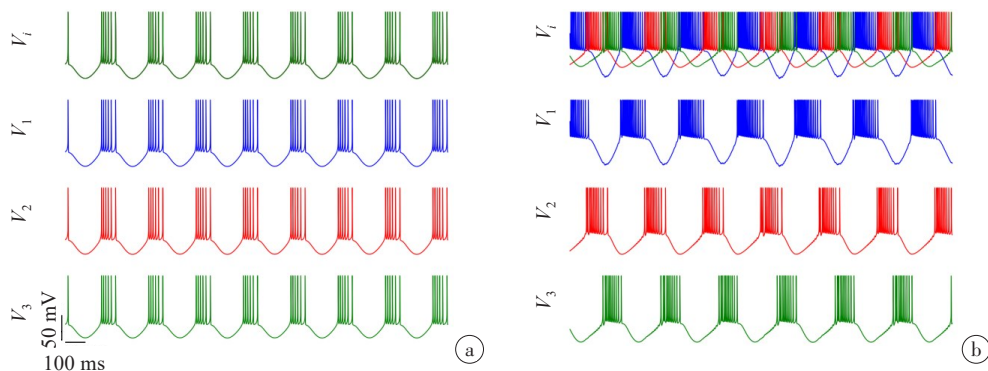


图 3 CPG 的放电节律 (电导参数 $g_{12} = g_{23} = g_{31} = 0.1, g_{21} = g_{32} = g_{13} = 0$)

Figure 3 Discharge rhythm of CPG (conductivity parameters: $g_{12} = g_{23} = g_{31} = 0.1, g_{21} = g_{32} = g_{13} = 0$)

左侧是完全同步状态, 没有电磁感应; 右侧电磁感应参数 $k = 0.000\,005$ (仅刺激神经元 1), 节律模式表现为神经元 1-2-3 依次放电

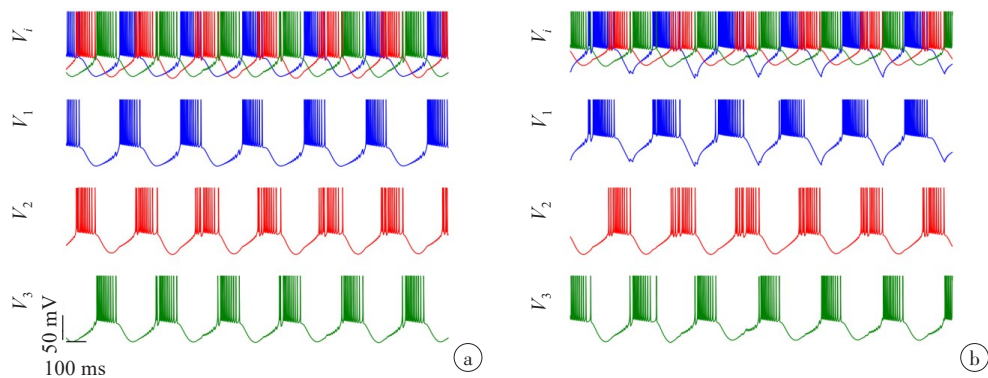


图4 CPG的放电节律(电导参数 $g_{12} = 0.1, g_{23} = 0.2, g_{31} = 0.3, g_{21} = g_{32} = g_{13} = 0$)

Figure 4 Discharge rhythm of CPG (conductivity parameters: $g_{12} = 0.1, g_{23} = 0.2, g_{31} = 0.3, g_{21} = g_{32} = g_{13} = 0$)

左侧表现为典型的CPG节律状态,没有电磁感应的介入;右侧电磁感应参数 $k=0.000005$ (仅刺激神经元1)

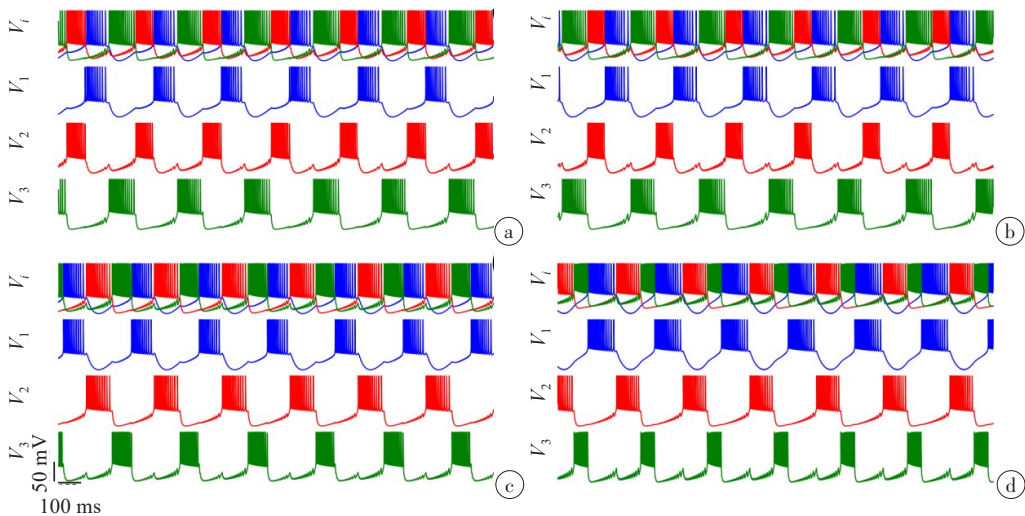


图5 CPG的放电节律(电导参数 $g_{12} = g_{32} = 0.3, g_{31} = g_{21} = 0.1, g_{23} = g_{13} = 0.5$)

Figure 5 Discharge rhythm of CPG (conductivity parameters: $g_{12} = g_{32} = 0.3, g_{31} = g_{21} = 0.1, g_{23} = g_{13} = 0.5$)

图a表现为神经元1-3-2依次放电的CPG节律状态,没有电磁感应的介入;图b~d对应的电磁感应参数 k 分别为0.0000005、0.000001、0.000005(仅刺激神经元1)

3 总结

本研究首先对比分析电磁感应对单神经元放电节律的影响,分析发现参数 ε 越小,神经元对电磁感应的介入越敏感,电磁感应的介入使得神经元的放电活动发生根本性转变。然后,探讨具有依次抑制连接结构的CPG和具有相互抑制连接结构的CPG放电节律对电磁感应的响应。从依次抑制的CPG放电节律的变化可以看出,系统同步的放电节律对电磁感应更敏感,即系统的同步动力学状态很容易失稳;而典型的放电节律(即神经元1-2-3依次发放)对电磁感应的响应相对更鲁棒,但系统中的每个神经元的放电节律都发生微小的改变。同步状态发生转变的临界态以及电磁感应如何使得CPG的放电节律发生

微小改变值得进一步探讨。再者讨论了一组特殊电导系数(同一神经元有两个相同的抑制)下相互抑制的CPG放电节律对电磁感应的响应。随着电磁感应系数的改变,CPG中神经元的放电节律先是发生微小改变(图5a至图5b),接着神经元的放电次序由神经元1-3-2转变为神经元1-2-3(图5b至图5c),最后继续增加电磁感应系数,发现神经元1和2每簇的峰数目增加,而神经元3每簇的峰数目减少(图5c至图5d)。相互抑制的CPG放电节律模式对电磁感应的介入响应积极。高强度突触抑制连接将有助于提高CPG的稳定性,突触电导系数和电磁感应对CPG放电节律的复杂联合影响是较为复杂的。最后实现通过突触参数来控制 and 认识CPG的放电节律。

本研究关注的是神经元之间的化学突触,没有考虑电突触。将来将关注电突触和化学突触的耦合导致不同的节律模式。当前模型说明突触电导参数和电磁感应对CPG神经元的放电节律影响深刻。研究这些节律活动的多样性和规则放电模式对认识CPG的灵活性和鲁棒性以及游泳、步行或者其他认知功能至关重要。突触电导和电磁感应的变化可以产生大量不同的节律活动,使CPG的节律活动不易受干扰。早期在无脊椎动物(幽门或胃甲壳类动物)和水蛭的心跳中发现CPG节律模式,这些节律模式也被用来模拟人类中枢神经系统的节律活动,中枢神经系统反过来控制手臂运动的节奏^[32]。此外,CPG节律活动的理解可以帮助诊断各种疾病,如Tassinari等^[33-34]发现CPG与睡眠异常和睡眠相关癫痫发作的关系,并利用脑皮层的放电模式解释一些癫痫发作和睡眠异常。因此研究CPG节律活动的功能原理,对于理解和更好地控制相关运动行为,提高疾病诊断水平具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Marder E, Calabrese RL. Principles of rhythmic motor pattern generation[J]. *Physiol Rev*, 1996, 76(3): 687-717.
- [2] Alaçam D, Shilnikov A. Making a swim central pattern generator out of latent parabolic bursters[J]. *Int J Bifurcat Chaos*, 2015, 25(7): 1540003.
- [3] Frost WN, Katz PS. Single neuron control over a complex motor program[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(1): 422-426.
- [4] Katz PS, Hooper SL. Invertebrate central pattern generators[J]. *Cold Spring Harbor Monogr Ser*, 2007, 49: 251-279.
- [5] Marder E, Kedia S, Morozova EO. New insights from small rhythmic circuits[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2022, 76: 102610.
- [6] Nowotny T, Rabinovich MI. Dynamical origin of independent spiking and bursting activity in neural microcircuits[J]. *Phys Rev Lett*, 2007, 98(12): 128106.
- [7] Lodi M, Shilnikov AL, Storace M. Design principles for central pattern generators with preset rhythms[J]. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst*, 2020, 31(9): 3658-3669.
- [8] 张峰, 曹乐, 徐浩洋, 等. 基于中枢模式发生器的机器人足端轨迹规划[J]. *中国医学物理学杂志*, 2024, 41(1): 72-80.
Zhang F, Cao L, Xu HY, et al. Robot foot trajectory planning based on central pattern generator[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2024, 41(1): 72-80.
- [9] Collens J, Pusuluri K, Kelley A, et al. Dynamics and bifurcations in multistable 3-cell neural networks[J]. *Chaos*, 2020, 30(7): 072101.
- [10] Schwabedal JT, Neiman AB, Shilnikov AL. Robust design of polyrhythmic neural circuits[J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2014, 90(2): 022715.
- [11] Lu Q, Tian J. Synchronization and stochastic resonance of the small-world neural network based on the CPG[J]. *Cogn Neurodyn*, 2014, 8(3): 217-226.
- [12] Zang YL, Marder E. Neuronal morphology enhances robustness to perturbations of channel densities[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(8): e2219049120.
- [13] Briggman KL, Kristan WB. Multifunctional pattern-generating circuits[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31: 271-294.
- [14] Marder E, Bucher D. Central pattern generators and the control of rhythmic movements[J]. *Curr Biol*, 2001, 11(23): R986-R996.
- [15] Zhan FB, Song J, Liu SQ. The influence of synaptic strength and noise on the robustness of central pattern generator[J]. *Electron Res Arch*, 2024, 32(1): 686-706.
- [16] Baruzzi V, Lodi M, Storace M, et al. Towards more biologically plausible central-pattern-generator models[J]. *Phys Rev E*, 2021, 104(6-1): 064405.
- [17] Zhan FB, Song J. Complex rhythm and synchronization of half-center oscillators under electromagnetic induction[J]. *Electron Res Arch*, 2024, 32(7): 4454-4471.
- [18] Izhikevich EM. Neural excitability, spiking and bursting[J]. *Int J Bifurcat Chaos*, 2000, 10(6): 1171-1266.
- [19] 张应腾, 熊冬生, 刘深泉. 一类前包钦格复合体单房室模型的力学分析[J]. *中国医学物理学杂志*, 2015, 32(1): 115-119.
Zhang YT, Xiong DS, Liu SQ. Dynamic analysis of a single-compartment model of pre-Bötzinger complex[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2015, 32(1): 115-119.
- [20] 杨雨潼, 刘深泉. FHN-ML电耦合神经元的发放模式和分岔分析[J]. *中国医学物理学杂志*, 2017, 34(3): 306-313.
Yang YT, Liu SQ. Firing patterns and bifurcation analysis of FHN-ML electrically coupled neurons[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2017, 34(3): 306-313.
- [21] Zhan FB, Liu SQ, Zhang XH, et al. Mixed-mode oscillations and bifurcation analysis in a pituitary model[J]. *Nonlinear Dyn*, 2018, 94(2): 807-826.
- [22] 程元芬, 刘深泉. 哺乳动物皮层神经元模型的放电模式研究[J]. *中国医学物理学杂志*, 2019, 36(7): 846-852.
Cheng YF, Liu SQ. Firing patterns of mammalian cortical neuron model[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2019, 36(7): 846-852.
- [23] Zhan FB, Liu SQ. Response of electrical activity in an improved neuron model under electromagnetic radiation and noise[J]. *Front Comput Neurosci*, 2017, 11: 107.
- [24] Lü M, Wang CN, Ren GD, et al. Model of electrical activity in a neuron under magnetic flow effect[J]. *Nonlinear Dyn*, 2016, 85(3): 1479-1490.
- [25] Lü M, Ma J. Multiple modes of electrical activities in a new neuron model under electromagnetic radiation[J]. *Neurocomputing*, 2016, 205: 375-381.
- [26] Muthuswamy B. Implementing memristor based chaotic Circuits[J]. *Int J Bifurcat Chaos*, 2010, 20(5): 1335-1350.
- [27] Zhan FB, Liu SQ, Wang J, et al. Bursting patterns and mixed-mode oscillations in reduced Purkinje model[J]. *Int J Mod Phys B*, 2018, 32(5): 1850043.
- [28] Terman D, Rubin JE, Yew AC, et al. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(7): 2963-2976.
- [29] Su F, Wang J, Niu SX, et al. Nonlinear predictive control for adaptive adjustments of deep brain stimulation parameters in basal ganglia-thalamic network[J]. *Neural Netw*, 2018, 98: 283-295.
- [30] Song J, Liu SQ, Lin H. Model-based quantitative optimization of deep brain stimulation and prediction of Parkinson's states [J]. *Neuroscience*, 2022, 498: 105-124.
- [31] Song J, Lin H, Liu SQ. Basal ganglia network dynamics and function: role of direct, indirect and hyper-direct pathways in action selection [J]. *Network*, 2023, 34(1/2): 84-121.
- [32] Wojcik J, Schwabedal J, Clewley R, et al. Key bifurcations of bursting polyrhythms in 3-cell central pattern generators[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92918.
- [33] Tassinari CA, Cantalupo G, Högl B, et al. Neuroethological approach to frontolimbic epileptic seizures and parasomnias: the same central pattern generators for the same behaviours[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2009, 165(10): 762-768.
- [34] Tassinari CA, Gardella E, Cantalupo G, et al. Relationship of central pattern generators with parasomnias and sleep-related epileptic seizures [J]. *Sleep Med Clin*, 2012, 7(1): 125-134.

(编辑:谭斯允)