



· 基于神经动力学建模的脑疾病机制与调控研究 ·

皮层耦合系统下阿尔茨海默病的传播及调控分析

张红慧^{1,2}, 张 娅^{1,2}, 咎万荣³

(1. 西北工业大学 数学与统计学院, 陕西 西安 710072; 2. 工信部复杂系统动力学与控制重点实验室, 陕西 西安 710072;
3. 西北大学 数学学院, 陕西 西安 710127)

摘要 兴奋性谷氨酸能系统的异常活跃是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者大脑中的普遍现象。这种过度活跃导致兴奋与抑制机制失衡,被认为是神经元退行性病变和认知障碍发生的关键因素。基于经典的Wendling模型,该研究成功地再现了AD临床患者的典型脑电图(electroencephalogram, EEG)特征,包括 α 节律减慢和 $\delta + \theta$ 节律活动增强。随着AD病情的恶化,其病理变化会逐渐弥漫至整个皮质层,这与认知能力的逐渐下降密切相关。因此,拓展了一个双室Wendling模型进一步探索健康生理状态与AD病理状态之间的相互作用。随着兴奋性突触后膜电位强度的增加和群体间耦合强度的增强,AD病理节律的传播变得更加容易。在相同的耦合强度下,健康生理状态更容易受到AD病理状态的影响。此外,验证了快速抑制性中间神经元在传递节律方面的独特优势,这与以往的理论研究结果一致。为了有效控制AD的病理扩散,探索了开环和闭环深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)两种控制策略。与开环DBS相比,闭环控制不仅能使异常脑电信号恢复正常,而且能显著降低能量消耗。研究结果为AD的传播和调控机制提供了新的认识,并为相关神经系统疾病的临床治疗提供了新的思路。

关键词 阿尔茨海默病;神经质量模型;深部脑刺激;传播

中图分类号:029 DOI:10.16152/j.cnki.xdxbzr.2025-05-013

Analysis of transmission and regulation of Alzheimer's disease in cortex coupled system

ZHANG Honghui^{1,2}, ZHANG Ya^{1,2}, ZAN Wanrong³

(1. School of Mathematics and Statistics, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China;
2. MIIT Key Laboratory of Dynamics and Control of Complex Systems, Xi'an 710072, China;
3. School of Mathematics, Northwest University, Xi'an 710127, China)

Abstract Abnormal activity of the excitatory glutamatergic system is a common phenomenon in the brains of patients with Alzheimer's disease (AD). This hyperactivity leads to an imbalance between excitation and inhibition mechanisms, which is considered to be a key factor in the occurrence of neuronal degeneration and cognitive impairment. Based on the classical Wendling model, we successfully reproduced the typical electroencephalogram (EEG) characteristics of clinical AD patients, including the slowing of α rhythm and the en-

收稿日期:2024-12-23

基金项目:国家自然科学基金(12372064, 12402037)

第一作者:张红慧,女,教授,从事神经动力学、神经疾病网络建模与调控研究, haozhucy@nwpu.edu.cn。

通信作者:咎万荣,女,讲师,从事非线性随机动力学及其数值方法研究, wanrongzan@nwu.edu.cn。

hancement of $\delta + \theta$ rhythm activity. With the deterioration of AD, its pathological changes will diffuse to the entire cortex gradually, which is closely related to the gradual decline of cognitive ability. So, we developed a two-compartment Wendling model to further explore the interaction between health and AD pathological states. As the intensity of excitatory postsynaptic membrane potential and inter-population coupling strength increase, the propagation of pathological rhythms in AD becomes easier. Interestingly, under the same coupling strength, the healthy physiological state is more susceptible to the pathological state of AD. In addition, we tested the unique advantage of fast inhibitory interneurons in transmitting rhythms, which is consistent with the results of previous theoretical studies. In order to effectively control the pathological spread of AD, we explored two control strategies of open-loop and closed-loop deep brain stimulation(DBS). The closed-loop control could not only normalize the abnormal EEG signal, but also significantly reduce the energy consumption compared with open-loop DBS. This study aims to provide new insights into the propagation and regulation mechanism of AD, and hopefully provide new diagnosis and treatment ideas for the clinical treatment of related neurological diseases.

Keywords Alzheimer's disease; neural mass model; deep brain stimulation; propagation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是指精神功能进行性丧失,忘记最近发生的事情是其早期临床表现,其次是其他精神功能受损、理解语言以及执行日常任务时出现问题。症状逐渐加重后导致患者生活不能自理,需要依赖他人。AD 的主要病理特征包括 β -淀粉样蛋白($A\beta$)形成的淀粉样斑块和过度磷酸化 τ 蛋白形成的神经原纤维缠结^[1-2],同时伴随大量神经元变性、丢失与死亡^[3-4]。2021 年世界卫生组织发布的数据显示,AD 发病率及死亡率仍在持续增高,全球至少有 5 000 万的痴呆患者,到 2050 年预计将达到 1.39 亿,其中约 60%~70% 为 AD 患者。特别是由于缺乏对 AD 病理进程的正确认知,致使临床药物开发失败率高达 99.6%,说明目前没有有效的药物能减缓 AD 病程进展^[5-6]。

到目前为止,AD 的发病机制尚未阐明,但存在许多假说。如淀粉样斑块的 $A\beta$ 级联假说、神经原纤维缠结的 τ 蛋白假说、乙酰胆碱异常假说等^[7-8]。目前的研究普遍接受具有神经毒性 $A\beta$ 蛋白和 τ 蛋白的异常积累在 AD 的病理发展中起着不可忽视的作用。这种积累的后果是多方面的,包括兴奋性锥体神经元和抑制性中间神经元功能受损、突触功能障碍和细胞死亡^[9-10]。越来越多的证据表明,与 AD 相关的啮齿动物和人类中谷氨酸稳态失衡很明显^[11-13]。例如,AD 患者谷氨酸转运蛋白活性降低与兴奋毒性增加和神经退行性变有关^[11,13],神经元兴奋抑制平衡的破坏可能导致人脑回路及其大范围网络功能障碍与认知障碍^[14]。此外,兴奋性毒性和 $A\beta$ 呈现相互促

进的作用。对小鼠的研究表明更高的放电率和更活跃的大脑区域可以促进 $A\beta$ 的产生^[15-16]。大脑中 $A\beta$ 的水平与皮质过度活跃细胞的数量密切相关,海马和皮质的神经元过度活跃是由 $A\beta$ 直接介导的^[12,17]。尤其是乙酰胆碱的烟碱受体 α -7-nachRs 的作用,它位于海马和大脑皮层的突触前末端,促进各类兴奋性和抑制性神经递质的释放,其激活导致谷氨酸能传递增强^[18]。在 AD 病例中, α -7-nachRs 已被证明能以高亲和力结合 $A\beta$ 肽^[19],这两种结构之间的相互作用将导致复合物的形成,这些复合物能够干扰突触传递^[20],这可能是 $A\beta$ 诱导的谷氨酸兴奋性毒性的机制。谷氨酸能受体的弥漫性激活可导致神经元进一步变性,这在疾病的后期可能更为明显。因此,深入阐明兴奋性毒性在 AD 病理过程中的作用,探索其发病机制是目前生命科学领域关注的热点问题。

大脑是一个具有高度非线性、复杂性和随机性的动态系统。神经动力学的兴起为研究脑神经系统的活动规律和工作原理提供了良好的手段。对于 AD,临床数据提供了大量的动力学表征。例如,AD 患者脑电图 α 频带等高频活动降低, δ 和 θ 等低频活动增加^[21-22],脑电图低频相干性增加等^[23]。因此可以通过建立微分方程来刻画这些动力学指标的非线性动力学行为,帮助人们更好地分析疾病的动态发展。

神经质量模型的动态分析是一种研究大脑疾病的良好方法,这类模型描述了神经元群体的平均特征。Jansen 等提出了一种由兴奋性锥体神经元、兴奋性中间神经元和抑制性中间神经元组成

的皮质单通道神经质量模型,首次成功模拟了真实记录的脑电信号^[24]。Wendling 等在此基础上进一步将抑制性中间神经元分为快速抑制性中间神经元和慢速抑制性中间神经元,并构建了慢速抑制性中间神经元对快速抑制性中间神经元的抑制作用,通过调整 A、B、G 参数,成功模拟出 6 种典型脑电图节律^[25]。随后, Bhattacharya 等学者基于啮齿类和哺乳动物外侧膝状体核的生物学实验数据,建立了一种更加具有生理意义的丘脑-皮质-丘脑环路模型,指出抑制性神经元群的传入和传出通路等生理参数与 AD 早期症状有关^[26]。

目前生理实验表明,随着疾病严重程度的增加,AD 病理特征会扩散到整个皮层,并与认知能力下降同步^[27-28]。但是大脑复杂的网络结构增加了动力学建模的难度。为了更接近大脑的真实情况,近年来大量的研究通过耦合神经质量模型分析大脑疾病的产生、传播和控制,促进了对脑疾病空间传播作用的理解与发展。Ursino 等人通过两个耦合的 Wendling 模型阐明了不同种类的神经元在节律传播中的作用,并提出了一个新的可验证的假设,即在节律从一个区域传递到另一个区域的过程中,快速抑制性中间神经元的兴奋性输入起着基本作用,能够高效传递节律^[29]。Cao 等人构建了一个三室 Wendling 耦合系统,研究了癫痫波在 3 个种群之间的传播和同步效应^[30]。Fan 等人提出了一个三节点耦合系统,并为该系统设置了 13 个基序,发现三节点耦合系统能够更丰富的表征局灶性癫痫的信息演化特征^[31]。Yan 等人模拟了与 AD 背侧视觉通路相关的 3 个相互连接的皮质区域,表明皮质间高频段的相干性随着皮质区域之间长突触投射的丧失而下降^[23]。这些多节点的耦合系统研究为揭示网络传播的特性,丰富疾病的病理表征提供了新的思路。然而,由于网络结构的种类繁多,因此选择合适的模型进行耦合建模以表示大脑结构是非常重要的。Wendling 模型由于其丰富的脑电节律而被广泛应用于脑疾病的研究,并且它产生的 α 、 δ 、 θ 节律可以用作 AD 的动力学指标。因此,本文以 Wendling 模型为基础构建更复杂的网络连接,对 AD 的产生、传播和调控进行探讨。

AD 的临床治疗主要集中在药物治疗和认知训练方面,但其延缓疾病的作用非常有限且不理想。新兴的神经调控疗法是一种重建式疗法,其中最经典的是深部脑刺激。深部脑刺激将电极植

入患者大脑,脉冲发生器植入患者胸部皮下,两者通过导线连接。脉冲发生器发出脉冲刺激人脑中电极所靶向的神经核团,从而调节异常的脑电信号,起到控制作用。DBS 治疗帕金森病已有 30 年的历史,治疗效果显著。特别是临床病例表明, DBS 在缓解 AD 认知症状方面具有良好的前景。例如,在一名 74 岁的 AD 患者中,左侧基底核在接受 DBS 后,左顶叶和颞叶皮质糖代谢活动得以保留,左侧额叶区域的退化部分停止^[32]。6 例轻度 AD 患者接受 DBS 刺激穹窿的临床试验后,颞叶和顶叶葡萄糖损伤得到改善^[33]。在理论模型方面, Yang 等人构建了 DBS 作用下 AD 丘脑-皮质神经质量模型,发现 DBS 刺激丘脑中继核可有效逆转 AD 病理的 δ 和 θ 节律,并给出了 DBS 有效刺激参数空间^[34]。这些临床实验和理论模型支持 DBS 是缓解 AD 认知症状的潜在治疗技术。

上述给出了一些临床中最常用的开环 DBS 的应用案例。但是开环控制的刺激参数调制困难,通常由医生直接设置,调控较为耗时、耗能且高度依赖于医生丰富的调参经验,因此闭环 DBS 应运而生。闭环 DBS 旨在结合强化学习、神经网络控制等学科实现神经调控智能化,是一种比较理想高效的调控思路,可实现实时检测大脑系统地动态变化,自动调制大脑节律并优化刺激参数。在 AD 方面, Senova 等人基于穹窿靶点考虑不同的反馈指标提出了闭环 DBS 策略,建议结合 AD 介观动力学模型,探索生理与 AD 病理之间的转迁机制,进而更好地了解记忆动力学,治疗 AD 中的记忆缺陷^[35]。Ezzyat 等人表明在 25 名记忆任务延迟的神经外科患者中使用闭环 DBS 刺激颞叶外侧皮层可以增强记忆^[36]。此外,天津大学 Wang 教授团队基于皮层网络模型,实现了闭环 DBS 策略对异常 θ 节律的调节控制,为实现 AD 的个性化诊疗提供了新视野^[37]。虽然针对 AD 的 DBS 开环与闭环策略都显示出良好的调控效果,有助于缓解 AD 认知症状,但是其刺激靶点的多样性及闭环 DBS 的设计方法仍有广阔的研究空间和重要的研究价值。

因此,本文将从动力学角度出发,建立与 AD 相关的双室 Wendling 模型,进一步讨论 AD 产生及传播等丰富的动力学特性,并提供可能的诊疗方法。虽然这些前沿基础研究距离临床应用尚有距离,但可以为 AD 的致病机理以及调控提供系统认识。

1 方法

1.1 双室 Wendling 模型

本研究建立了双室 Wendling 模型,包含群体 1 (population1, pop1) 和群体 2 (population2, pop2), 如图 1 所示。根据文献[25], 每个群体包含兴奋性锥体神经元(pyramidal neurons, PY)、兴奋性中间神经元(excitatory interneurons, eIN)、快速抑制性中间神经元(fast inhibitory interneurons, fIN) 和慢速抑制性中间神经元(slow inhibitory interneurons, sIN)。其中, 带有箭头的黑色实线表示神经元集群之间的兴奋性投射, 带有实心圆的黑色实线表示神经元集群之间的抑制性投射。PY 对其他 3 个神经元具有兴奋性作用, eIN 对 PY 具有兴奋性作用, sIN 对 PY 和 fIN 具有抑制作用, fIN 对 PY 具有抑制作用。文献[29]首次提出快速抑制性中间神经元在传递节律方面效率最优的假设检验。因此, 从 AD 的传播机制出发, 验证 fIN 在传播节律方面的独特优势并检验本研究模型的合理性。本研究考虑了两种传播模式, 用红色虚线表示, 即 pop2 分别通过兴奋性锥体神经元和快速抑制性中间神经元接受 pop1 产生的节律。K12 和 K21 代表两个群体之间的耦合强度。

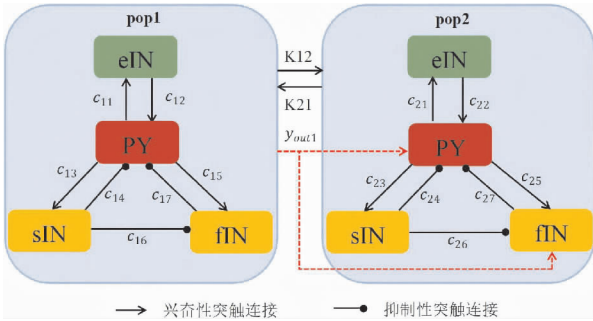


图 1 双室 Wendling 模型示意图

Fig. 1 Schematic diagram of two-chamber Wendling model

完整的数学模型由以下一系列方程表示, 以 PY 接收节律为例^[22]。

$$\dot{y}_0(t) = y_{10}(t) \quad (1)$$

$$\dot{y}_{10}(t) = A1a1S(y_1 - y_2 - y_3) - 2a1y_{10}(t) - a1^2y_0(t) \quad (2)$$

$$\dot{y}_1(t) = y_{11}(t) \quad (3)$$

$$\dot{y}_{11}(t) = A1a1(p(t) + C_{12}S(C_{11}y_0(t)) + K21y_5(t)) - 2a1y_{11}(t) - a1^2y_1(t) \quad (4)$$

$$\dot{y}_2(t) = y_{12}(t) \quad (5)$$

$$\dot{y}_{12}(t) = B1b1C_{14}S(C_{13}y_0(t)) -$$

$$2b1y_{12}(t) - b1^2y_2(t) \quad (6)$$

$$\dot{y}_3(t) = y_{13}(t) \quad (7)$$

$$\dot{y}_{13}(t) = G1g1C_{17}S(C_{15}y_0(t) - C_{16}y_4(t)) - 2g1y_{13}(t) - g1^2y_3(t) \quad (8)$$

$$\dot{y}_4(t) = y_{14}(t) \quad (9)$$

$$\dot{y}_{14}(t) = B1b1S(C_{13}y_0(t)) - 2b1y_{14}(t) - b1^2y_4(t) \quad (10)$$

$$\dot{y}_5(t) = y_{15}(t) \quad (11)$$

$$\dot{y}_{15}(t) = A2a2S(y_6 - y_7 - y_8) - 2a2y_{15}(t) - a2^2y_5(t) \quad (12)$$

$$\dot{y}_6(t) = y_{16}(t) \quad (13)$$

$$\dot{y}_{16}(t) = A2a2(p(t) + C_{22}S(C_{21}y_5(t)) + K12y_0(t)) - 2a2y_{16}(t) - a2^2y_6(t) \quad (14)$$

$$\dot{y}_7(t) = y_{17}(t) \quad (15)$$

$$\dot{y}_{17}(t) = B2b2C_{24}S(C_{23}y_5(t)) - 2b2y_{17}(t) - b2^2y_7(t) \quad (16)$$

$$\dot{y}_8(t) = y_{18}(t) \quad (17)$$

$$\dot{y}_{18}(t) = G2g2C_{27}S(C_{25}y_5(t) - C_{26}y_9(t)) - 2g2y_{18}(t) - g2^2y_8(t) \quad (18)$$

$$\dot{y}_9(t) = y_{19}(t) \quad (19)$$

$$\dot{y}_{19}(t) = B2b2S(C_{23}y_5(t)) - 2b2y_{19}(t) - b2^2y_9(t) \quad (20)$$

其中: $y_i (i = 1, 2, \dots, 9)$ 是皮质模块的状态变量; $p(t)$ 表示来自相邻皮质区域的外部输入, 由具有均值 μ_c 和 ϕ_c 的高斯白噪声模拟; $S(\cdot)$ 是 Sigmoid 函数。模型输出对应于 $y_{out1} = y_1 - y_2 - y_3$, $y_{out2} = y_6 - y_7 - y_8$, 解释为脑电信号^[25]。表 1 系统地列出了简要说明和具体参数值。

1.2 深部脑刺激

1.2.1 经典开环 DBS

经典开环 DBS 是一种传统的电刺激模式, 可以用典型的周期阶跃函数来描述^[38], 数学表述为

$$I_{DBS}(t) = A_D \times H(\sin(2\pi tf)) \times (1 - H(\sin(2\pi(t + \delta)f))) \quad (21)$$

其中: $H(\cdot)$ 为 Heaviside 函数, 满足当 $x > 0$, $H(x) = 1$; 当 $x < 0$, $H(x) = 0$ 。 A_D 、 f 、 δ 分别为 DBS 可以调节的 3 个参数值, 即刺激振幅、刺激频率、有效刺激时长, 脉冲示意图如图 2 所示。 I_{DBS} 表示最终产生的刺激脉冲值, 被施加在 pop1 上。与双室 Wendling 模型进行耦合时仅有式(4)被改写为式(22)。

$$\dot{y}_{11}(t) = A1a1(p(t) + C_{12}S(C_{11}y_0(t)) + K21y_5(t) + I_{DBS}(t)) - 2a1y_{11}(t) - a1^2y_1(t) \quad (22)$$

表 1 双室 Wendling 模型的参数取值与简要说明

Tab. 1 Parameter values and brief description of two-chamber Wendling model

Symbol	Interpretation	Value
A1	兴奋性突触后膜电位的强度	动态变化
A2	兴奋性突触后膜电位的强度	3.5 mV
B1 = B2	sIN 抑制性突触后膜电位强度	22 mV
G1 = G2	fIN 抑制性突触后膜电位强度	10 mV
a1 = a2	兴奋性突触后膜电位时间常数	100 s ⁻¹
b1 = b2	sIN 抑制性突触后膜电位时间常数	50 s ⁻¹
g1 = g2	fIN 抑制性突触后膜电位时间常数	500 s ⁻¹
K12	pop1 对 pop2 的耦合强度	动态变化
K21	pop2 对 pop1 的耦合强度	动态变化
C ₁₅ = C ₂₅ , C ₁₇ = C ₂₇	PY→fIN, fIN→PY	40.5, 108
C ₁₁ = C ₂₁ , C ₁₂ = C ₂₂	PY→eIN, eIN→PY	135, 108
C ₁₃ = C ₂₃ , C ₁₄ = C ₂₄	PY→sIN, sIN→PY	33.75, 33.75
C ₁₆ = C ₂₆	sIN→fIN	13.5
μ _c φ _c	外部输入的均值和方差	105, 30
e ₀ , s ₀ , r	Sigmoid 函数的参数	2.5 s ⁻¹ , 6 mV, 0.56 mV ⁻¹

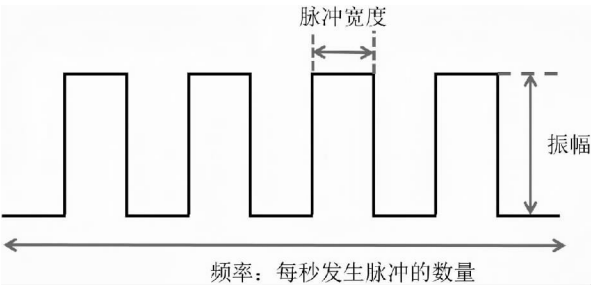


图 2 DBS 脉冲示意图

Fig. 2 Schematic representation of DBS

1. 2. 2 基于比例微分 (proportional differential, PD) 控制的闭环 DBS

PD 控制是指当被控变量发生偏差时,控制器的输出信号增量与偏差大小以及偏差对时间的微分成正比^[39]。在数值模拟中,由于皮层输出病态信号的振荡主频处于 δ + θ 频段,期望的输出信号振荡主频处于 α 频段,所以这里考虑将皮层输出信号的振荡主频作为被控变量。在已有的模型基础上,给定期望振荡主频 $DF_{\text{expect}} = 8\text{ Hz}$,误差信号表示为当前时刻输出信号的振荡主频 DF 与 DF_{expect} 的差值,如式(23)所示。

$$\text{error}(t) = DF_{\text{expect}} - DF(t)$$

(23)

因此,PD 控制如式(24)所示,

$$A(t) = k_p \text{error}(t) + k_d \frac{d \text{error}(t)}{dt}$$

(24)

其中: $A(t)$ 为输出值, k_p 、 k_d 分别是比例系数和微分系数。误差信号 $\text{error}(t)$ 为 PD 控制器的输入,当 $\text{error}(t) > 0.005$ 时,控制器开始发挥作用,其输出 $A(t)$ 灵活调控皮层病理节律。闭环 DBS 具体实施流程如图 3 所示。

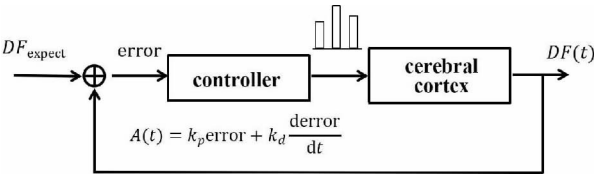


图 3 闭环 DBS 流程示意图

Fig. 3 Schematic diagram of the closed-loop DBS process

1. 3 数值模拟方法

在 MATLAB R2018b 仿真环境下,采用标准四阶龙格库塔方法进行求解,时间步长为 1 ms。功率谱密度由 MATLAB 中的 Pwelch 函数实现。α 频段(8 ~ 13 Hz)和 δ + θ 频段(1 ~ 8 Hz)的相对功率通过对相应频段内的相对功率谱密度求平均值来计算。相对功率谱密度定义为每个频率下的绝对功率与平均总功率谱之比^[34]。振荡的主频定义为相对功率谱密度图中的最大峰值频率。模拟时间窗口为 40 000 ms,截取 30 000 ~ 40 000 ms 的稳定输出信号进行相对功率、主频等指标的计算。对于 DBS,给出了一个 2 500 ms 的时间窗口,刺激从 500 ms 开始,2 000 ms 结束,并计算了 1 500 ms 刺激时长的相对功率、主频等动力学指标。

2 结果与分析

2. 1 兴奋性突触后膜电位增大诱发 AD

一项基于全脑建模技术的研究表明, Aβ 蛋白和 τ 蛋白异常沉积打破了神经元兴奋抑制平衡,造成神经元过度兴奋,损害皮质活动,从而导致 AD 患者认知能力的进一步恶化^[40]。这里使 pop1

的兴奋性突触后膜电位强度 $A1$ 增大来模拟 AD 早期普遍存在的神经元过度兴奋现象。如图 4 所示,时间序列显示,当 $A1$ 从 3.5 增加到 5 时, $pop1$ 的输出由集中在 10 Hz 的 α 振荡转变为集中在 5 Hz 左右的 $\delta + \theta$ 振荡。可以发现, $A1$ 处于 $[3.43, 3.54]$ 时 $pop1$ 处于健康生理状态, α 频段的相对功率稳定在 100 左右, $\delta + \theta$ 频段的相对功率稳定

在 0.02 左右。当 $A1$ 处于 $(3.54, 5]$ 区间时, α 频段的相对功率骤然下降至 18.48 左右, $\delta + \theta$ 频段的相对功率迅速上升至 60 左右,这与 AD 患者脑电功率整体减慢现象一致^[21-22],说明此时系统转迁到 AD 病理状态。这一结果表明当大脑神经回路兴奋抑制失衡时确实会诱发 AD,导致脑电图频率整体向低频迁移的现象。

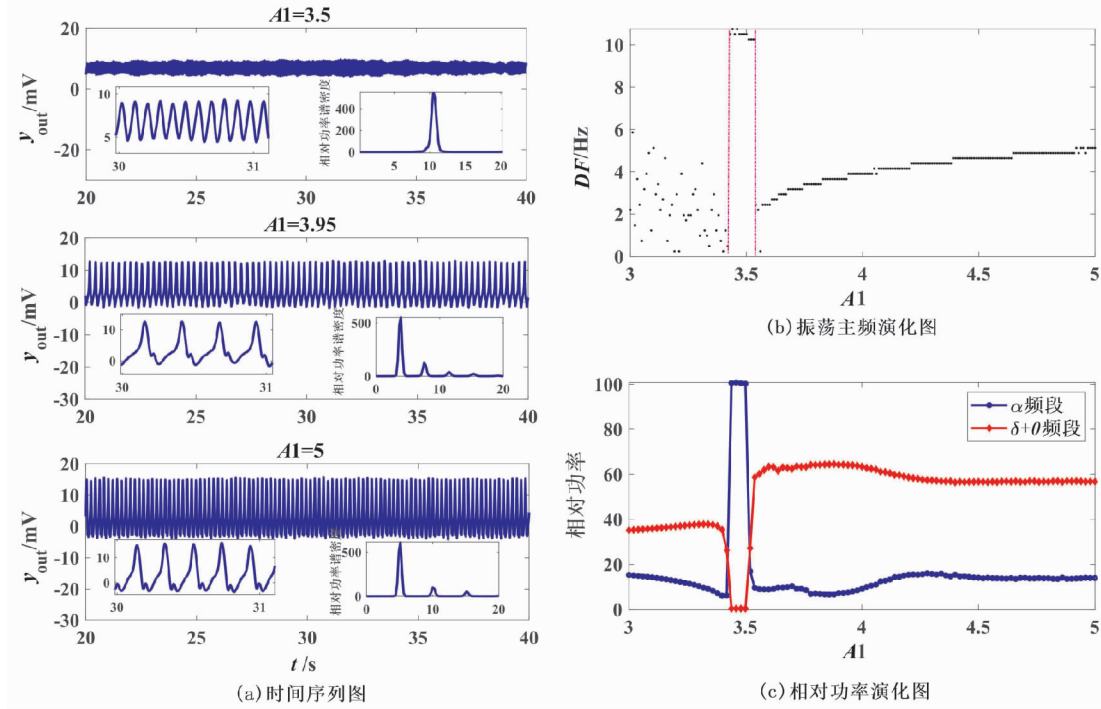


图 4 兴奋性突触后膜电位强度 $A1$ 的增大诱发 AD

Fig. 4 The increase in the intensity of excitatory postsynaptic membrane potential $A1$ induces AD

2.2 AD 病理节律的传播机制分析

既往研究表明, τ 蛋白形成病理性聚集体后会向其他脑区散播,致使脑内广泛的 τ 蛋白聚集和神经损伤,最终导致认知功能障碍的发生^[41]。近年来,建立耦合神经系统模型针对癫痫的传播机制分析取得了较大的进展^[30-31],但是 AD 的传播机制鲜少被研究。特别的,本研究关注了一项针对皮质区域脑电节律产生机制的研究,提出 fIN 神经核团传递节律的效率明显优于 PY 核团^[29]。受此启发,下面对 AD 的传播过程中 fIN 和 PY 的不同作用展开探讨。

首先,将 $pop1$ 的 $A1$ 设置为 3.75,对应于 AD 病理状态, $pop2$ 的参数均按照表 1 正常取值,对应于健康生理状态。探究当 $pop1$ 处于 AD 病理状态时,用不同神经核团接收节律时对 $pop2$ 产生的影响。这里引入一个新的指标相干函数来进一步度量 AD 的传播程度。两个信号 $x(t)$ 和 $y(t)$

之间的相干函数定义为^[23]

$$\lambda_{xy} = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f)P_{yy}(f)} \tag{25}$$

其中: P_{xy} 表示 $x(t)$ 和 $y(t)$ 的互功率谱密度; P_{xx} 是 $x(t)$ 的功率谱密度; P_{yy} 是 $y(t)$ 的功率谱密度; λ_{xy} 为相干函数的值,在 $0 \sim 1$ 变化,值越接近 1 表示两个信号的相干性越强。如图 5 所示,首先考虑 $pop1$ 对 $pop2$ 的单向作用, $pop2$ 通过 PY 接收 $pop1$ 产生的 AD 病理性 $\delta + \theta$ 节律。第 1 列描述 $pop1$ 的相对功率谱密度,第 2 列描述 $pop2$ 的相对功率谱密度,第 3 列描述了 $pop1$ 和 $pop2$ 之间的相干函数。耦合强度 $K12$ 从上至下依次设置为 0, 150, 300, 450。当 $K12$ 值为 0 时,两个群体之间没有相互作用,可以看到 $pop1$ 的相对功率谱密度峰值集中在 3.1 Hz, $pop2$ 的相对功率谱密度峰值出现在 10.5 Hz,两个群体的相干函数在 $\delta + \theta$ 频段的值很小,这表明两个群体在 $\delta + \theta$ 频段几乎不

相关。在随着耦合强度 K_{12} 的值增加到 150、300 时,虽然 pop2 的相对功率谱密度峰值依然出现在 α 频段,但是两个群体间相干函数在 3.4 Hz 和 6.8 Hz 出现了局部最大值,并且相干函数包围的 $\delta + \theta$ 频段的面积显著增大,表明 pop2 已然受到 pop1 病理节律的影响。当 K_{12} 增大到 400 时,

pop2 的相对功率谱密度峰值同样出现在 3.1 Hz 附近,并且两个群体之间的相干函数在 3.1 Hz 和 6.3 Hz 附近几乎达到 1,表明两个群体在 $\delta + \theta$ 频段有很强的相关性,这与生理文献中报道的 AD 患者的低频相干性增加结论一致^[42]。

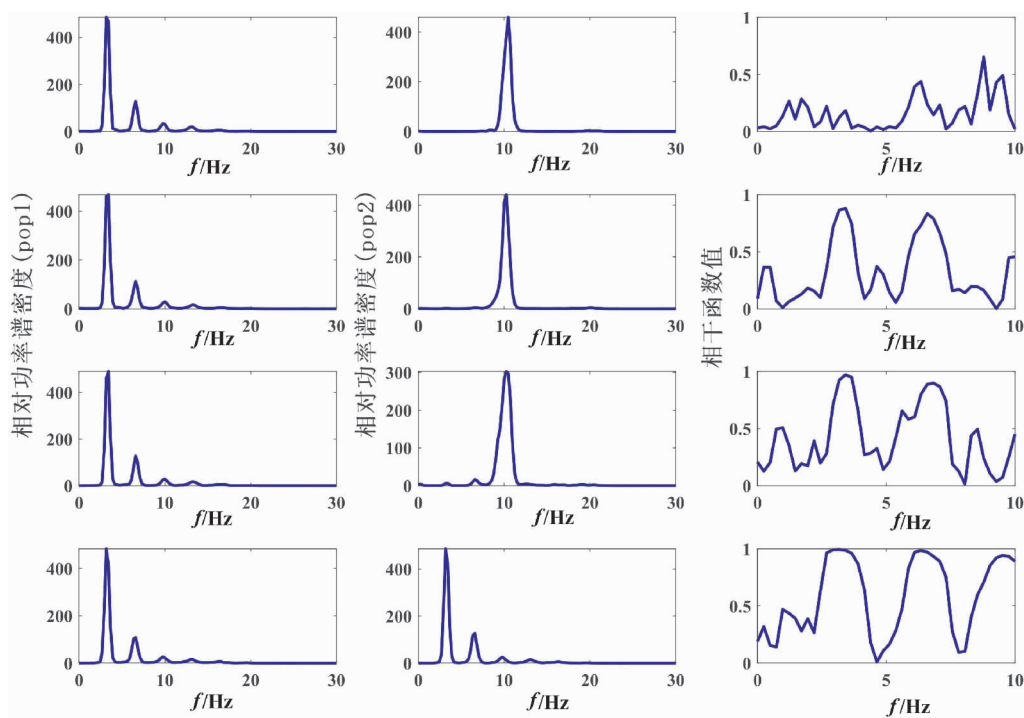


图5 兴奋性锥体神经元传递节律的作用

Fig. 5 The role of excitatory pyramidal neuron transmission rhythm

通过形态学重建、多片记录和生物物理建模的研究表明人类快速抑制性中间神经元具有多种结构来支持快速输入输出功能^[43],下面研究 fIN 传递节律的作用。当两个群体使用 fIN 进行节律传递时,只需要将方程(4)、(14)、(8)、(18)修改如下:

$$\dot{y}_{11}(t) = A1a1(p(t) + C_{12}S(C_{11}y_0(t))) - 2a1y_{11}(t) - a1^2y_1(t) \quad (26)$$

$$\dot{y}_{13}(t) = G1g1(C_{17}S(C_{15}y_0(t) - C_{16}y_4(t)) + K21y_5(t)) - 2g1y_{13}(t) - g1^2y_3(t) \quad (27)$$

$$\dot{y}_{16}(t) = A2a2(p(t) + C_{22}S(C_{21}y_5(t))) - 2a2y_{16}(t) - a2^2y_6(t) \quad (28)$$

$$\dot{y}_{18}(t) = G2g2(C_{27}S(C_{25}y_5(t) - C_{26}y_9(t)) + K12y_0(t)) - 2g2y_{18}(t) - g2^2y_8(t) \quad (29)$$

为了方便同 PY 对比,在图 6 中,将 pop1 对 pop2 的单向耦合强度 K_{12} 从上至下设置为 0、150、

300、450。特别地,图 5 显示 $K_{12} = 400$ 时,pop2 才能输出 $\delta + \theta$ 信号。但是图 6 显示当 $K_{12} = 300$ 时,pop2 的相对功率谱密度已经完全从 α 节律转变为 $\delta + \theta$ 节律,即从健康生理状态转迁到 AD 病理状态。并且随着 K_{12} 的增加,两个群体之间的相干函数值 3.4 Hz 和 6.8 Hz 左右达到 1,相干函数在 $\delta + \theta$ 频带包围的面积逐渐增加。上述结果表明,在本研究的模型中,fIN 也可以将 AD 病理节律向后传播并且具有高效率的特点,这与前人的研究一致^[29],并且符合快速抑制性神经元的生理学特点^[43],这也说明了研究模型的合理性。

接下来,为了更全面地探索兴奋性突触后膜电位强度 $A1$ 与耦合强度 K_{12} 对 AD 病理节律传播的影响,我们在更广阔的二维参数平面 ($A1$, K_{12}) 上展开研究, $A1 \in [3.6, 5]$, $K_{12} \in [0, 600]$ 。如图 7 所示,显示了用 PY 和 fIN 分别接收节律时,pop2 的主频演化图以及两个群体间相干函数包围的 $\delta + \theta$ 频带区域面积变化趋势,对于每

个参数点计算了 20 次均值。首先针对 PY 来说,纵向观察,对于固定的 $A1$,随着耦合强度 $K12$ 的增加, $pop2$ 的主频由 α 频带转变为 $\delta + \theta$ 频带,相干函数包围的 $\delta + \theta$ 频带区域面积整体呈现增加的趋势。这表明在模型中对于任一 AD 病理状态,增大耦合强度,会使病理节律向后传播。同理,当 $pop2$ 使用 fIN 接收 AD 节律时,有同样的结论,只不过相比于 PY 来说,对于 $A1$ 的不同取值,发生传播所需的 $K12$ 的阈值更低,再次验证了 fIN 能够非常有效地将节律从一个区域传递到另

一个区域的结论^[29]。此外,对图 7(a) 和图 7(c) 横向对比发现,随着 $A1$ 的增大, $pop2$ 转变为病理节律所需要的耦合强度 $K12$ 整体呈现减小的趋势。例如,图 7(a) 中,当 $A1 = 3.75$ 时, $K12$ 约取 200 时就可实现健康生理状态到 AD 病理状态的转迁。当 $A1 = 4.5$ 时, $K12$ 取值 100 左右就可以使 $pop2$ 转变为 $\delta + \theta$ 节律。随着病理特征逐渐积累,疾病严重程度更甚,破坏周围结构变得更加容易,这或许可以解释为什么随着 $A1$ 增加, $K12$ 阈值呈现降低的趋势。

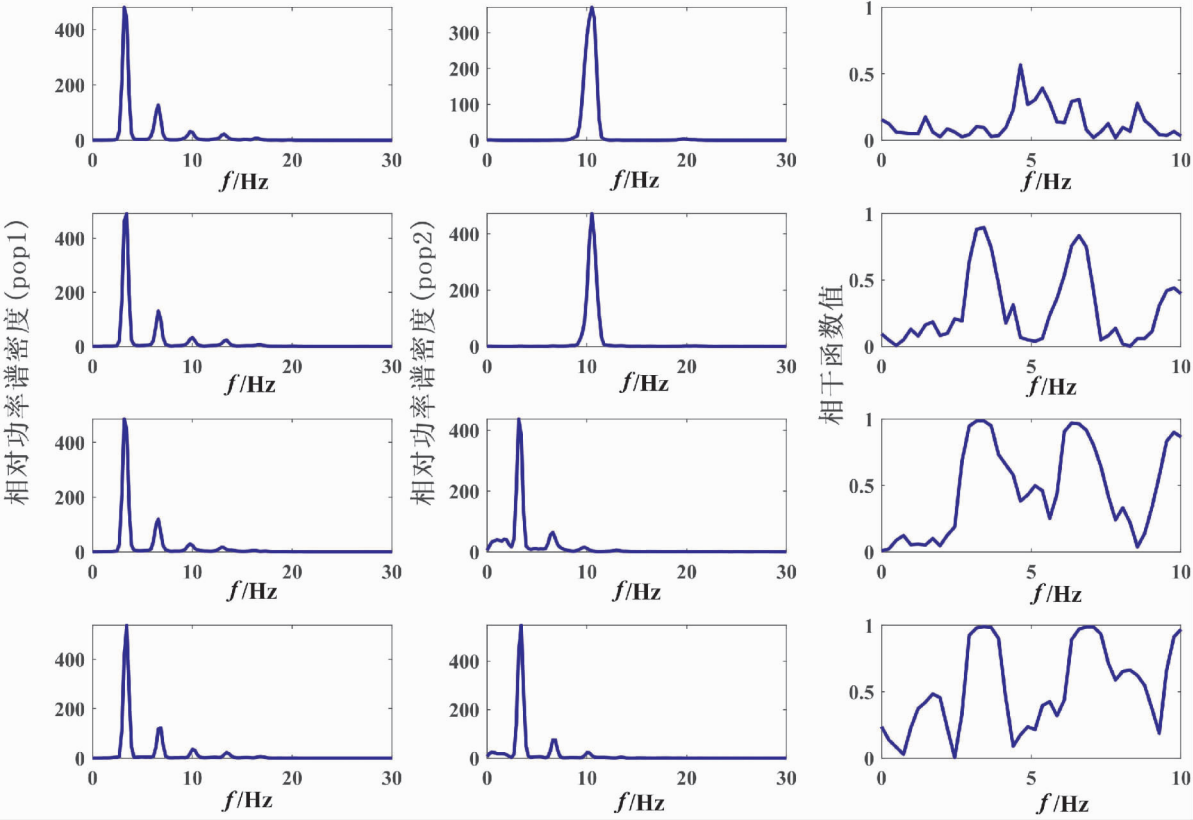


图 6 快速抑制性中间神经元传递节律的作用

Fig. 6 The role of fast inhibitory interneuron transmission rhythm

上述从 $pop1$ 出发,考虑了 AD 病理状态传播至 $pop2$ 的病理机制。从现实意义出发,AD 在病理拓展的进程中,虽然大脑还保有健康的区域,但是这些健康区域的脑电节律基本无法对发生病变的区域产生好的影响。那么,在模型中 $pop2$ 的 α 节律是否也较难对病理状态下的 $\delta + \theta$ 节律产生影响呢? 因此,下面考虑了 $pop2$ 对 $pop1$ 的作用,这里只展示了使用 PY 传递节律的示例。如图 8 所示,图 8(a) 描述了仅考虑 $pop1$ 对 $pop2$ 的单向作用时, $pop2$ 的 α 频段相对功率的变化情况。可以发现当 $A1 = 3.85$ 时, $K12$ 大约为 324 时, $pop2$ 受到 AD 病理状态的影响致使 α 频段的相对功率

下降至 17.63 左右。随着 $A1$ 的增加,所需的耦合强度 $K12$ 减小,例如当 $A1 = 4.5$ 时, $K12$ 为 200 时就可以使 $pop2$ 的 α 振荡活动受到严重破坏。图 8(b) 描述了 $pop2$ 对 $pop1$ 具有单向传递作用时, $pop1$ 的 α 频带相对功率变化情况。首先,研究发现与图 8(a) 中 $K12$ 阈值相比,同样的 $A1$ 取值下, $pop1$ 从低 α 活动转变到高 α 活动所需要的 $K21$ 阈值整体呈现增大趋势。例如,当 $A1 = 3.85$ 时, $K21$ 大约为 600 时, $pop1$ 的 α 频段的相对功率才能恢复到 60 以上的水平。并且进一步发现,随着 $A1$ 的增加,即病理程度的增强, $pop1$ 恢复 α 活动对应的 $K21$ 阈值进一步增大,甚至在 $A1 = 4.5$

时,在本文考虑的强度范围内, pop2 对 pop1 不会产生任何影响。同理,用快速抑制性中间神经元

传递节律也会呈现出同样的结论,这里不再展示。

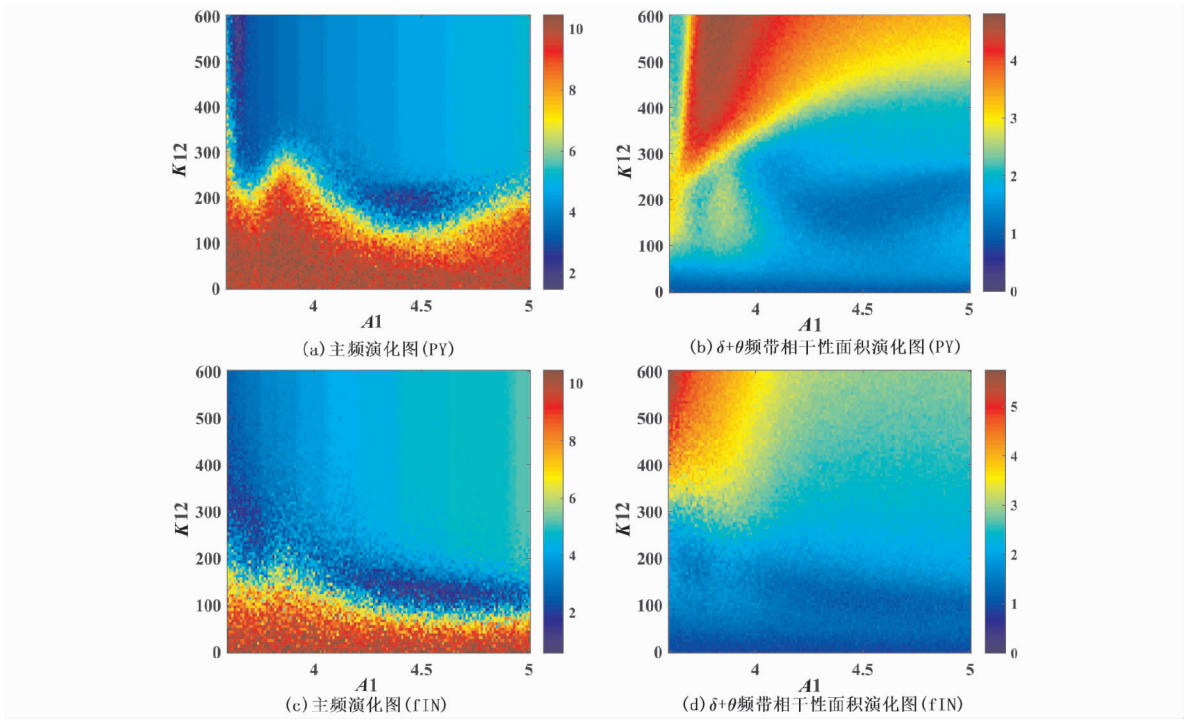


图 7 二维参数平面 (A_1, K_{12}) 上主频及 $\delta + \theta$ 频带相干性面积演化图
Fig. 7 Evolution of the coherence area of $\delta + \theta$ band and dominant frequency on (A_1, K_{12})

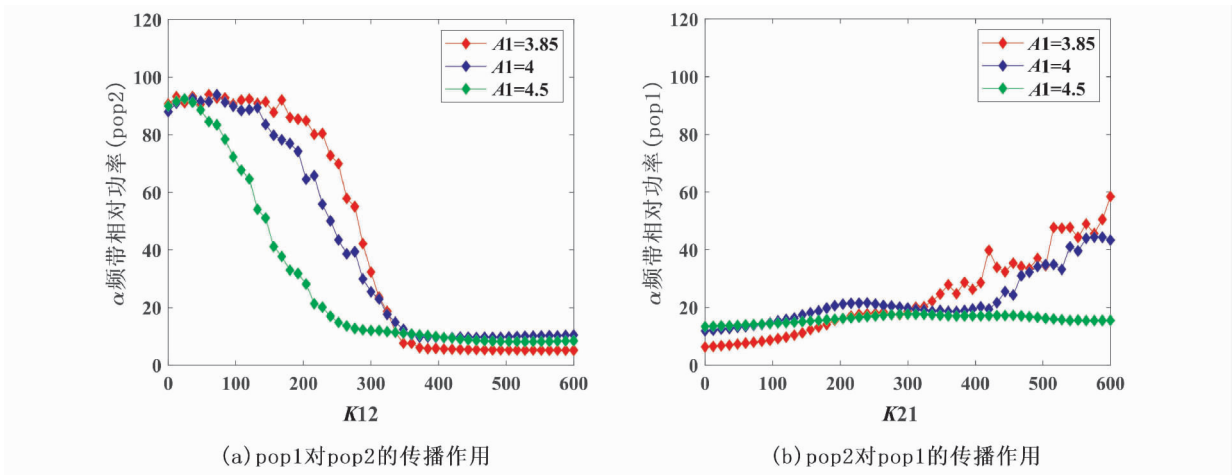


图 8 健康生理状态影响 AD 病理状态需要更大的耦合强度

Fig. 8 The effect of healthy physiological state on the pathological state of AD requires greater coupling strength

由于本研究的模型理论性的简化, pop1 不可避免的会受到 pop2 的影响,但仍揭示出 α 活动对 $\delta + \theta$ 病理活动产生健康影响的艰难性,现实情况中这种好的影响更是微乎其微,这和我们的认知是一致的。此外, pop1 在 pop2 的影响下恢复 α 水平活动或许还可以从另一个角度理解,一项左已拉西坦对 AD 小鼠相关的记忆缺陷影响研究表明,在早期使用急性左已拉西坦抑制神经元过度

兴奋足以逆转与衰老相关的记忆力下降。但是药物无法挽救中度或重度 $\text{A}\beta$ 病变小鼠的记忆缺陷^[44]。这也说明随着 AD 病理程度逐渐严重,药物的疗效越来越有限。这也就解释了在我们的模型中随着 A_1 的增加, pop2 受到 pop1 的调节也越来越困难,这符合生理实验与普遍认知^[44]。

接下来,为了更全面的认识 pop1 和 pop2 之间的传播作用,以 PY 为例,探索了 (K_{21}, K_{12}) 二维参数平面上 pop1 和 pop2 振荡主频的表现。为

为了更好的评估两个耦合群体之间的振荡同步情况,引入了同步性的指标^[30],其表示为

$$\text{Syn} = \left\langle \left(\frac{y_{\text{out1}}(t) - \bar{y}_{\text{out1}}}{\sigma_{\text{out1}}} \right) \left(\frac{y_{\text{out2}}(t) - \bar{y}_{\text{out2}}}{\sigma_{\text{out2}}} \right) \right\rangle_t$$

(30)

其中: $y_{\text{out1}}(t)$ 和 $y_{\text{out2}}(t)$ 分别代表 pop1 和 pop2 的时间序列; $\bar{y}_{\text{out1}}$ 、 $\bar{y}_{\text{out2}}$ 、 σ_{out1} 、 σ_{out2} 分别代表信号 $y_{\text{out1}}(t)$ 和 $y_{\text{out2}}(t)$ 的均值和方差; $\cdot$ 表示计算结果的均值。当 Syn 越接近 1 时,表示两个群体之间的振荡越同步,接近 0 时,表示不同步。

图 9(a)~(c)从上至下分别设置 $A1 = 3.75, 4, 5$ 。第 1 列描述了 pop1 的振荡主频,第 2 列描述了 pop2 的振荡主频,第 3 列描述了两个群体间的同步性,第 4 列用时间序列具体展示了两个群体振荡表现与同步情况。pop1 的振荡主频显示,只有在 $K21$ 的值达到较大阈值情况下,病理状态才会受到健康生理状态的影响,转变为健康态,即

图 9(a)中红色区域。随着兴奋性突触后膜电位强度的增加,红色区域的面积逐渐减小,表明这种转变越来越困难。甚至在 $A1 = 5$ 时,整个二维参数平面内没有明显的红色区域,即所有参数值都不允许 AD 病理状态产生改变。针对于 pop2 的振荡主频,同样 $K12$ 达到一定阈值时,pop2 才会接收 AD 病态节律。随着 $A1$ 的增加,病理状态愈发严重导致这种影响也愈发扩大。具体表现为在二维参数平面上 pop2 以 $\delta + \theta$ 频率振荡的面积范围显著增加,即蓝绿色区域面积逐渐增加,如图 9(b)所示。当 pop1 和 pop2 同为健康态或者病态的时候系统表现出较高的同步性,如图 9(c)所示。最后图 9(d)给出了具体的时间序列,以 $A1 = 3.75, K21 = 100$ 为例,发现随着 $K12$ 从上至下分别设置为 100、600、1 000 时系统逐渐呈现为 $\delta + \theta$ 高同步性振荡。

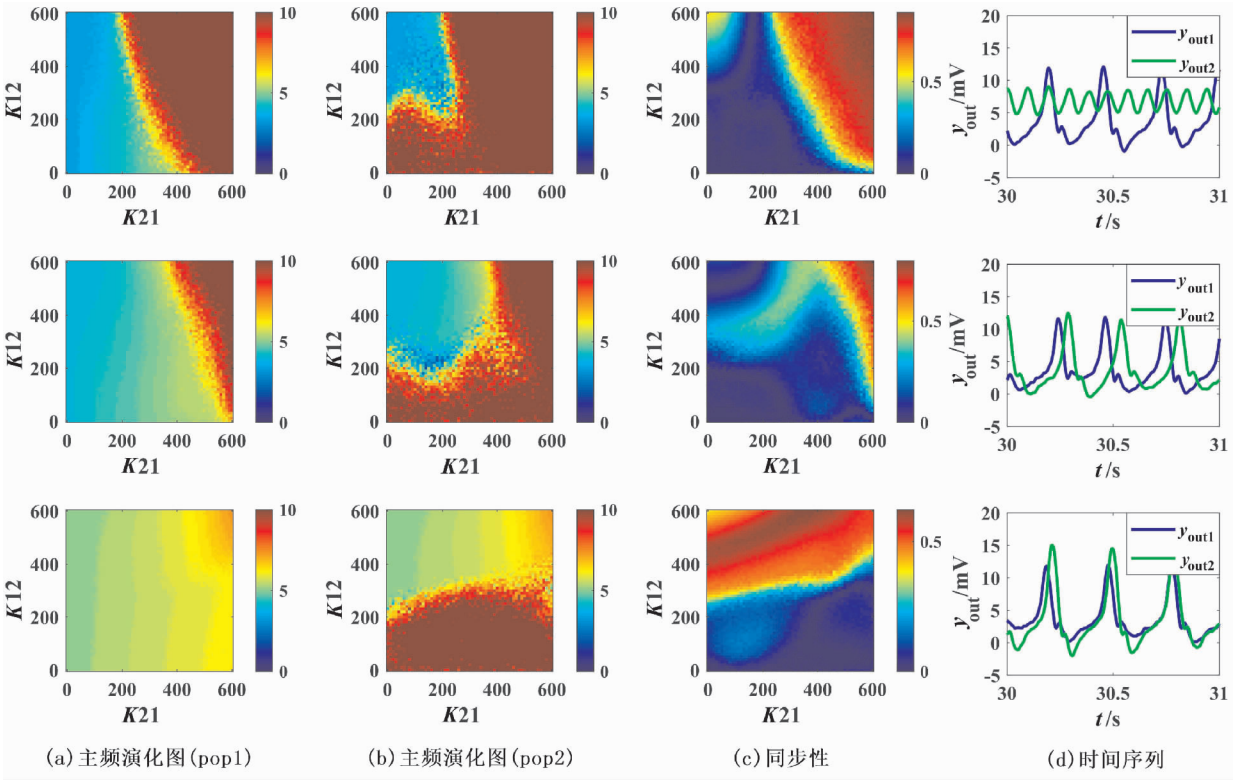


图 9 二维参数平面($K21, K12$)上 pop1 和 pop2 相互作用

Fig. 9 The two-dimensional parameter planes ($K21, K12$) pop1 and pop2 interact

2.3 经典开环 DBS 与闭环 DBS 对比分析

在过去 30 年中,DBS 的临床使用是神经科学领域最重要的进展之一。其起源于 1987 年应用于原发性震颤患者获得成功,随后无论是在生理实验、临床试验还是理论模型方面,DBS 治疗帕金森病、癫痫和 AD 等神经系统疾病的良好效果不

断被验证。遗憾的是,如何定位大脑特定的刺激区域并选择合适的刺激参数仍是医学上亟待解决的问题。经典的开环 DBS 控制实施方法简单,易于调节控制,输入刺激振幅(A_D),刺激频率(f),有效刺激时长(δ)对应的特定参数即可达到期望效果。

Liu 等人基于中年大鼠的生理实验表明,DBS 刺激腹内侧前额叶皮质有望发展成为治疗痴呆症和其他导致人类记忆丧失疾病的疗法,特定振幅的高频 100 Hz 和低频 10 Hz 对记忆增强是有效的^[45]。但值得注意的是,低频刺激对焦虑相关的行为产生负面影响,而高频刺激在实验动物研究中不仅可以增强记忆,而且诱导了深刻的抗抑郁行为^[46]。受此启发,将 DBS 施加在耦合皮层系统上,为了更具体地展现 DBS 的作用效果,固定

$A_1 = 3.75, A_2 = 3.5, K_{12} = 400, K_{21} = 0$,此时 pop1 和 pop2 均处于 AD 病理状态,DBS 仅作用于 pop1。具体作用效果如图 10(a)~(c)所示,从上至下刺激振幅 A_D 分别设置为 100、400。 f 从 10 Hz 变化到 100 Hz,每隔 10 Hz 记一次值。 δ 在刺激频率 f 对应的最大范围内设置,例如,当 $f = 10$ Hz 时, δ 在 0.001 ~ 0.1 s 内取值,步长为 0.001 s。空白区域表示当前频率 f 不允许施加的刺激时长。

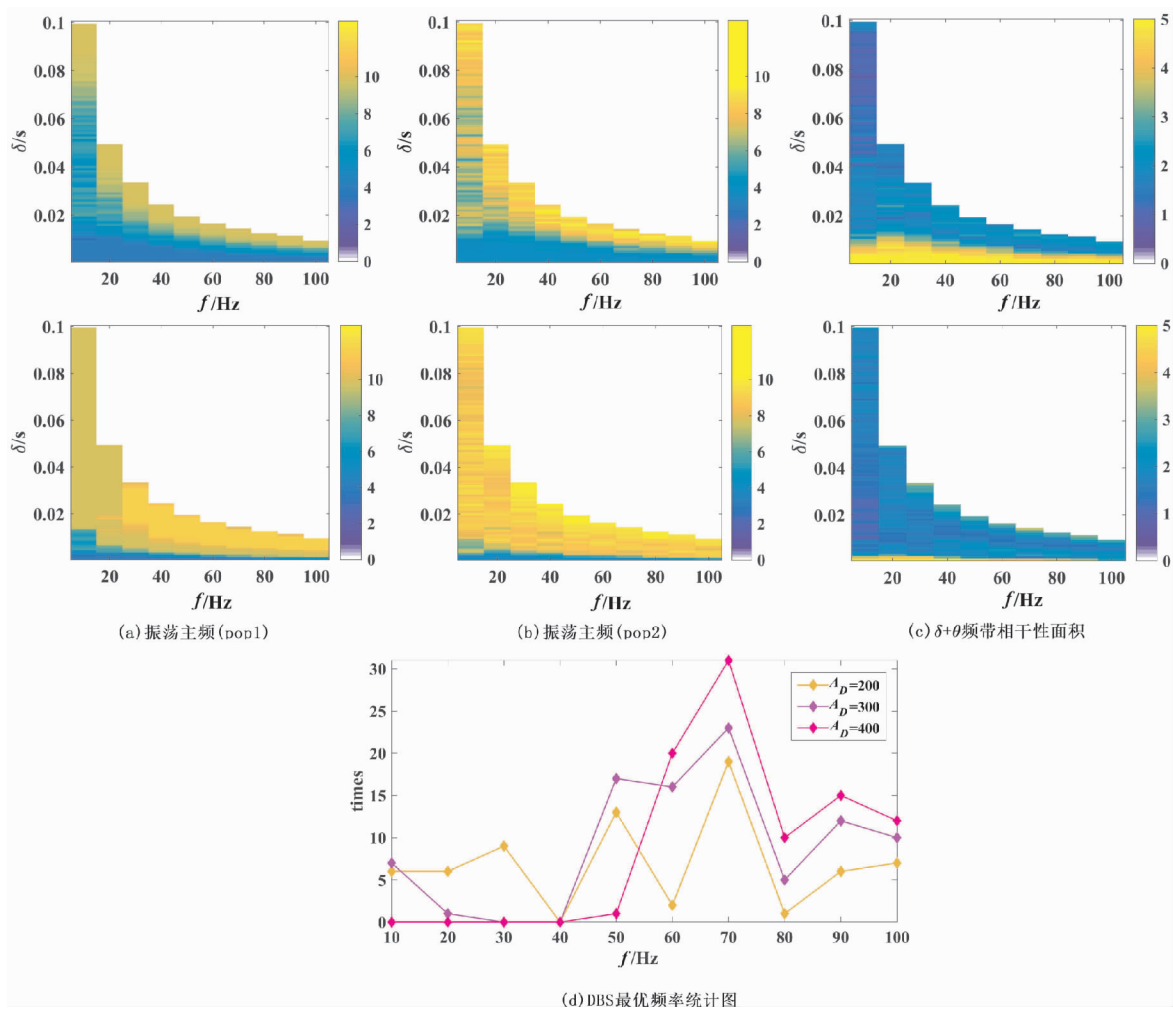


图 10 二维参数平面 (f, δ) 内开环 DBS 的作用及最优频率统计图

Fig. 10 The effect of open-loop DBS in the plane (f, δ) and optimal frequency statistics

对于任一刺激频率 f ,刺激时长 δ 越大的刺激模式更加有效。这种刺激模式可以使得 pop1 以及 pop2 的振荡主频从 $\delta + \theta$ 病理节律恢复至健康的 α 振荡,如图 10(a) 和图 10(b) 黄色区域所示。同时,两个群体之间 $\delta + \theta$ 频段的相关性面积显著降低,如图 10(c) 蓝色区域所示。随着刺激振幅 A_D 的增大,DBS 的作用愈加明显。例如,当 $A_D = 100$ 时, δ 约占刺激周期的 80% 才能逆转病理节

律,当 $A_D = 400$ 时, δ 约占刺激周期的 20% 就能促使 pop1 和 pop2 从 $\delta + \theta$ 低频振荡恢复到 α 振荡。然而,长时间对单一靶点的 DBS 刺激会造成电荷积累,对患者的大脑造成不可逆转的损伤。并且植入式脉冲发生器由电池供电,在需要大量耗能的应用中,它们的使用寿命可能不到 1 年,几乎所有患者在电池耗尽后都需要接受刺激器的手术更换^[47]。所以,希望找到 DBS 效果好同时能

量消耗最少的参数点。基于此,定义 pop1 和 pop2 的振荡主频恢复到 $8 \sim 13$ Hz, pop1 的 α 频段相对功率大于 102, 且两个群体之间的相干函数包围的 $\delta + \theta$ 频段面积降低到 2 以下, 这样的点是 DBS 作用效果优越的参数点, 能够有效逆转 AD 病理节律。本研究对 DBS 在二维参数平面 (f, δ) 做了 100 次统计, 首先找出平面内所有作用效果优越的参数点, 进一步每次都在 (f, δ) 平面内作用效果优越的参数点中找出能量消耗最少的, 记录下对应的刺激频率 f , 最后统计了每个频率被选择的次数, 如图 10(d) 所示。在数值模拟中, 无论刺激振幅 A_d 取 200, 300 还是 400, 70 Hz 被选择的概率是最大的, 是一个最优的选择, 这说明本研究的频率选取具有一定的稳健性。同时发现, 相比于低频刺激, 高于 50 Hz 的高频刺激效果更佳, 因

此被选择的概率更大, 能够有效逆转 AD 节律的同时电荷积累最少。

下面, 基于 PD 控制算法对 pop1 施加闭环 DBS 控制。频率 f 取为上述选择的 DBS 最佳刺激频率 70 Hz, 有效刺激时长 δ 固定为 7 ms, 刺激振幅由比例系数 k_p 和微分系数 k_d 共同调制。如图 11 所示, k_p 在 $0 \sim 50$ 内变化, k_d 在 $0 \sim 2$ 内变化, 需要说明的是, k_p 和 k_d 再向大取值时, 依然会出现调控有效的区域, 但是能量消耗会大幅提高, 所以这里只关注了图 11 中所示的较小的起作用的参数范围。可以发现, 当 k_p 取值 > 20 , k_d 取值 < 1 时闭环 DBS 能使 pop1 和 pop2 的振荡频率恢复至 α 频段, 如图 11(a) 和图 11(b) 中黄色区域所示, 并且两个群体之间相干函数包围的 $\delta + \theta$ 频段面积显著下降, 如图 11(c) 中蓝色区域所示。

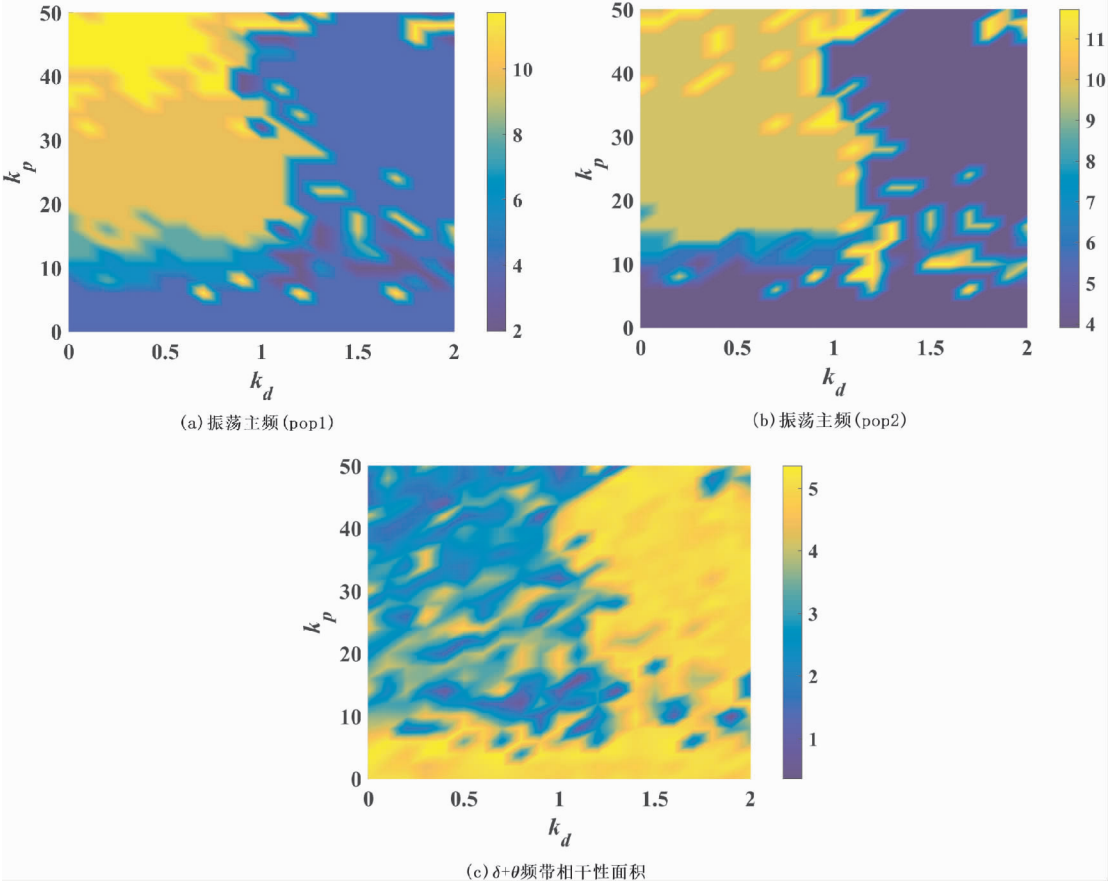


图 11 二维参数平面 (k_d, k_p) 内闭环 DBS 的作用

Fig. 11 The role of closed-loop DBS in the (k_d, k_p) plane

此外, 本研究对比了开环 DBS 和闭环 DBS 的能量消耗。对于开环 DBS, 在图 10(d) 展示的 100 次统计分析中, 在记录每一次最优刺激频率的同时记录了该刺激频率对应的能量消耗的最小值的均值。由于模型结果显示大于 50 Hz 的高频

DBS 更具优势, 如图 12 所示, 具体给出了频率 f 分别取 50、60、70、80、90、100 Hz 时开环 DBS 在不同刺激振幅 A_d 下对应的最小能量消耗的均值, 以及闭环 DBS 在对应的刺激频率 f 下二维参数平面 (k_d, k_p) 内最小的能量消耗值。可以发现, 对于任

一刺激频率 f 来说,闭环 DBS 的能量消耗相比开环大幅减少。例如,70 Hz 的闭环 DBS 控制能量消耗仅为 87.71,比开环节节省约 58% 的能量。图 13 展示了开环 DBS 和闭环 DBS 调控后系统输出的时间序列示例,开环 DBS 的参数设置为 $f=70$ Hz, $A_D=200$, $\delta=10$ ms,闭环 DBS 的参数设置为 $f=70$ Hz, $k_p=40$, $k_d=0.4$ 。图 13 最后一行表示开环和闭环 DBS 产生的刺激脉冲,刺激从 500 ms 开始,至 2 000 ms 结束,刺激脉冲只展示 500 ms

至 1 000 ms 的情况。无论是开环还是闭环,在选定有效的刺激参数后,均可以使 $\delta+\theta$ 较大振幅的振荡恢复到 α 小幅振荡。建模结果支持了前额叶皮质可能是认知障碍相关疾病有效靶点的生理实验^[45],并且给出了开环 DBS 和闭环 DBS 有效参数空间,如图 10(a)、(b)和图 11(a)、(b)黄色区域所示,希望能为更多的生理实验和临床研究提供一定的参考。

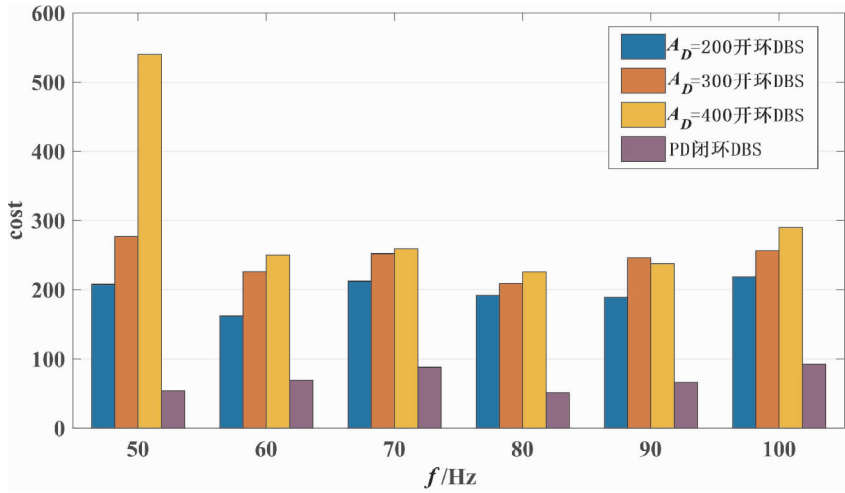


图 12 不同刺激频率下闭环 DBS 的能量消耗

Fig. 12 Energy consumption of closed-loop DBS at different stimulation frequencies

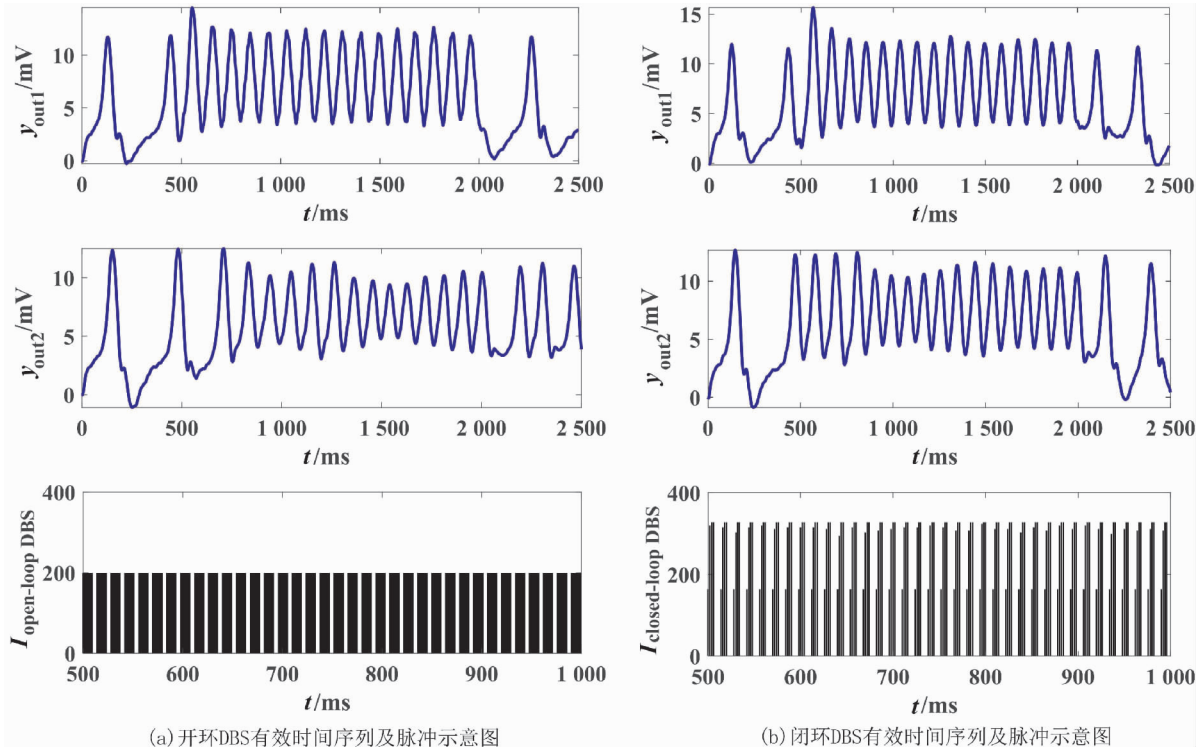


图 13 典型参数下开环 DBS 和闭环 DBS 刺激有效示意图

Fig. 13 Stimulation efficiency of open loop DBS and closed loop DBS under typical parameters

3 结语

本文首先基于 Wendling 模型发现当兴奋性突触后膜电位强度 $A1$ 增大时,破坏了神经元的正常活动,诱发 AD 患者中典型的 EEG 减慢现象,包括振荡主频和 α 频带相对功率的减小, $\delta + \theta$ 频带相对功率的升高。进一步提出了双室 Wendling 模型研究 AD 病理节律的传播作用,发现随着兴奋性突触后膜电位强度 $A1$ 的增强及双室之间耦合作用 $K12$ 的增大,传播愈加容易,并且验证了快速抑制性中间神经元能够高效传递节律的假设检验^[29]。临床研究表明,DBS 对于缓解 AD 相关的认知障碍症状具有积极作用,但确定最有效的刺激部位和参数设置仍是当前研究的重点。在实验中,DBS 主要聚焦于胆碱能神经元系统及与 Papez 回路相关的脑区,诸如 Meynert 基底核、腹侧纹状体和穹窿^[48-49]。同时,海马、内嗅皮层、前额叶皮层及丘脑前核也被视为潜在的治疗靶点^[45,50],尽管其理论基础尚不充分。本文的研究结果为前额叶皮层作为 DBS 治疗 AD 等认知障碍疾病的靶点提供了理论支撑,证实其能有效逆转 AD 的病理振荡至正常 α 水平。针对不同的刺激区域,所应用的刺激频率各异,涵盖 130、100、10 Hz 等^[33,45]。结合理论模型,为临床提供了实用的参数范围,便于根据个体差异灵活调整 DBS 设置,以达到治疗效果。此外,还对比分析了传统开环 DBS 与基于 PD 控制的闭环 DBS 在 AD 治疗中的应用效果,发现闭环系统能显著降低能耗,展现出更大的优势。这一发现可能延长 DBS 设备的使用寿命,为临床实践带来新的启示和策略。

值得注意的是,本文的研究框架基于神经质量模型构建,尽管这一模型在大脑疾病研究中已被广泛接纳并应用,但仍需认识到其局限性。具体来说,模型预测与真实脑电活动之间存在一定的偏差,主要体现在缺乏真实大脑解剖结构和生理特性的精细描述,以及 AD 患者实际脑电数据的直接支持。此外,由于模型在构建过程中采用了简化和近似处理,因此通过数值模拟得出的开环与闭环 DBS 参数配置,仅可作为定性指导,需谨慎解读其实际效力。同时,本研究目前聚焦于大脑皮层网络的节律特性,然而在 AD 进展过程中,丘脑和海马显示出平行萎缩^[51-52]。为了更全面地理解 AD 的病理机制,有必要将研究范围扩

展至海马体-丘脑-皮质这一更为复杂的神经回路中,并深入探讨不同回路间的相互作用。这样的拓展研究将有助于更深入地揭示 AD 等认知障碍疾病的本质,进而为 AD 的预防、诊断及治疗提供新的见解。

参考文献

[1] BUSCHE M A, HYMAN B T. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease [J]. *Nature Neuroscience*, 2020, 23(10): 1183-1193.

[2] AZARGOONJAHROMI A. The duality of amyloid- β : Its role in normal and Alzheimer's disease states[J]. *Molecular Brain*, 2024, 17(1): 44.

[3] PANG K L, JIANG R C, ZHANG W, et al. An App knock-in rat model for Alzheimer's disease exhibiting A β and tau pathologies, neuronal death and cognitive impairments[J]. *Cell Research*, 2022, 32(2): 157-175.

[4] MANGALMURTI A, LUKENS J R. How neurons die in Alzheimer's disease: Implications for neuroinflammation[J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2022, 75: 102575.

[5] ASHER S, PRIEFER R. Alzheimer's disease failed clinical trials [J]. *Life Sciences*, 2022, 306: 120861.

[6] CAO Y X, YU F, LYU Y, et al. Promising candidates from drug clinical trials: Implications for clinical treatment of Alzheimer's disease in China[J]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 1034243.

[7] NASB M, TAO W C, CHEN N. Alzheimer's disease puzzle: Delving into pathogenesis hypotheses[J]. *Aging and Disease*, 2024, 15(1): 43-73.

[8] CHEN Z R, HUANG J B, YANG S L, et al. Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease[J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 1816.

[9] RANASINGHE K G, VERMA P, CAI C, et al. Altered excitatory and inhibitory neuronal subpopulation parameters are distinctly associated with tau and amyloid in Alzheimer's disease[J]. *eLife*, 2022, 11: e77850.

[10] STEFANOVSKI L, TRIEBKORN P, SPIEGLER A, et al. Linking molecular pathways and large-scale computational modeling to assess candidate disease mechanisms and pharmacodynamics in Alzheimer's disease [J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2019, 13: 54.

[11] MASLIAH E, HANSEN L, ALFORD M, et al. Deficient glutamate transport is associated with neurodegen-

- eration in Alzheimer's disease[J]. *Annals of Neurology*, 1996, 40(5): 759-766.
- [12] ZOTT B, BUSCHE M A, SPERLING R A, et al. What happens with the circuit in Alzheimer's disease in mice and humans? [J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2018, 41: 277-297.
- [13] ZOTT B, SIMON M M, HONG W, et al. A vicious cycle of β amyloid-dependent neuronal hyperactivation [J]. *Science*, 2019, 365(6453): 559-565.
- [14] MAESTU F, DE HAAN W, BUSCHE M A, et al. Neuronal excitation/inhibition imbalance: Core element of a translational perspective on Alzheimer pathophysiology[J]. *Ageing Research Reviews*, 2021, 69: 101372.
- [15] CIRRITO J R, YAMADA K A, FINN M B, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- β levels in vivo[J]. *Neuron*, 2005, 48(6): 913-922.
- [16] BERO A W, YAN P, ROH J H, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition[J]. *Nature Neuroscience*, 2011, 14(6): 750-756.
- [17] KESKIN A D, KEKUŠ M, ADELSBERGER H, et al. BACE inhibition-dependent repair of Alzheimer's pathophysiology[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(32): 8631-8636.
- [18] ESPOSITO Z, BELLI L, TONIOLO S, et al. Amyloid β , glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: Are we on the right track? [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2013, 19(8): 549-555.
- [19] LIU Q, HUANG Y, XUE F Q, et al. A novel nicotinic acetylcholine receptor subtype in basal forebrain cholinergic neurons with high sensitivity to amyloid peptides[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2009, 29(4): 918-929.
- [20] NI R Q, MARUTLE A, NORDBERG A. Modulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and fibrillar amyloid- β interactions in Alzheimer's disease brain[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2013, 33(3): 841-851.
- [21] CAI L H, WEI X L, WANG J, et al. Reconstruction of functional brain network in Alzheimer's disease via cross-frequency phase synchronization[J]. *Neurocomputing*, 2018, 314: 490-500.
- [22] MEGHDADI A H, STEVANOVIC KARIC M, MCCONNELL M, et al. Resting state EEG biomarkers of cognitive decline associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0244180.
- [23] YAN S L, YANG X L, YANG H, et al. Decreased coherence in the model of the dorsal visual pathway associated with Alzheimer's disease[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13: 3495.
- [24] JANSEN B H, RIT V G. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns[J]. *Biological Cybernetics*, 1995, 73(4): 357-366.
- [25] WENDLING F, BARTOLOMEI F, BELLANGER J J, et al. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2002, 15(9): 1499-1508.
- [26] BHATTACHARYA B S, COYLE D, MAGUIRE L P. A thalamo-cortico-thalamic neural mass model to study alpha rhythms in Alzheimer's disease [J]. *Neural Networks*, 2011, 24(6): 631-645.
- [27] ZHANG H Y, WANG S J, LIU B, et al. Resting brain connectivity: Changes during the progress of Alzheimer disease [J]. *Radiology*, 2010, 256(2): 598-606.
- [28] GALLEGO-RUDOLF J, WIESMAN A I, PICHET BINETTE A, et al. Synergistic association of A β and tau pathology with cortical neurophysiology and cognitive decline in asymptomatic older adults[J]. *Nature Neuroscience*, 2024, 27(11): 2130-2137.
- [29] URSINO M, CONA F, ZAVAGLIA M. The generation of rhythms within a cortical region: Analysis of a neural mass model [J]. *NeuroImage*, 2010, 52(3): 1080-1094.
- [30] CAO Y Z, REN K L, SU F, et al. Suppression of seizures based on the multi-coupled neural mass model [J]. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2015, 25(10): 103120.
- [31] FAN D G, QI L X, HOU S A, et al. The seizure classification of focal epilepsy based on the network motif analysis[J]. *Brain Research Bulletin*, 2024, 207: 110879.
- [32] TURNBULL I M, MCGEER P L, BEATTIE L, et al. Stimulation of the basal nucleus of meynert in senile dementia of Alzheimer's type: A preliminary report [J]. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 1985, 48(1/2/3/4/5/6): 216-221.
- [33] LAXTON A W, TANG-WAI D F, MCANDREWS M P, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease[J]. *Annals of Neurology*, 2010, 68(4): 521-534.
- [34] YANG X L, ZHANG R X, SUN Z K, et al. Control-

- ling Alzheimer's disease through the deep brain stimulation to thalamic relay cells[J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2021, 15: 636770.
- [35] SENOVA S, CHAILLET A, LOZANO A M. Fornical closed-loop stimulation for Alzheimer's disease[J]. *Trends in Neurosciences*, 2018, 41(7): 418-428.
- [36] EZZYAT Y, WANDA P A, LEVY D F, et al. Closed-loop stimulation of temporal cortex rescues functional networks and improves memory[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 1-8.
- [37] WANG J X, DENG B, WANG J, et al. Cortical network rhythm modulation based on the PID-type iterative learning control algorithm[J]. *Journal of Tianjin University(Science and Technology)*, 2022, 55(10): 1071-1081.
- [38] YAN L Y, ZHANG H H, SUN Z K, et al. Control analysis of electrical stimulation for epilepsy waveforms in a thalamocortical network[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2020, 504: 110391.
- [39] GORZELIC P, SCHIFF S J, SINHA A. Model-based rational feedback controller design for closed-loop deep brain stimulation of Parkinson's disease[J]. *Journal of Neural Engineering*, 2013, 10(2): 026016.
- [40] PATOW G, STEFANOVSKI L, RITTER P, et al. Whole-brain modeling of the differential influences of amyloid-beta and tau in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2023, 15(1): 210.
- [41] KANG S S, MENG L X, ZHANG X Y, et al. Tau modification by the norepinephrine metabolite DOPEGAL stimulates its pathology and propagation[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2022, 29(4): 292-305.
- [42] FIDE E, YERLIKAYA D, GÜNTEKIN B, et al. Coherence in event-related EEG oscillations in patients with Alzheimer's disease dementia and amnesic mild cognitive impairment[J]. *Cognitive Neurodynamics*, 2023, 17(6): 1621-1635.
- [43] WILBERS R, GALAKHOVA A A, DRIESSENS S L W, et al. Structural and functional specializations of human fast-spiking neurons support fast cortical signaling[J]. *Science Advances*, 2023, 9(41): ead0708.
- [44] DEVI L, OHNO M. Effects of levetiracetam, an antiepileptic drug, on memory impairments associated with aging and Alzheimer's disease in mice[J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2013, 102: 7-11.
- [45] LIU A, JAIN N, VYAS A, et al. Ventromedial prefrontal cortex stimulation enhances memory and hippocampal neurogenesis in the middle-aged rats[J]. *eLife*, 2015, 4: e04803.
- [46] LIM L W, PRICKAERTS J, HUGUET G, et al. Electrical stimulation alleviates depressive-like behaviors of rats: Investigation of brain targets and potential mechanisms[J]. *Translational Psychiatry*, 2015, 5(3): e535.
- [47] GRILL W M. Safety considerations for deep brain stimulation: Review and analysis[J]. *Expert Review of Medical Devices*, 2005, 2(4): 409-420.
- [48] SHARMA M, DEOGAONKAR M, REZAI A. Assessment of potential targets for deep brain stimulation in patients with Alzheimer's disease[J]. *Journal of Clinical Medicine Research*, 2015, 7(7): 501-505.
- [49] LI R F, ZHANG C C, RAO Y X, et al. Deep brain stimulation of fornix for memory improvement in Alzheimer's disease: A critical review[J]. *Ageing Research Reviews*, 2022, 79: 101668.
- [50] KHAN I S, D'AGOSTINO E N, CALNAN D R, et al. Deep brain stimulation for memory modulation: A new frontier[J]. *World Neurosurgery*, 2019, 126: 638-646.
- [51] RAINE P J, RAO H Y. Volume, density, and thickness brain abnormalities in mild cognitive impairment: An ALE meta-analysis controlling for age and education[J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2022, 16(5): 2335-2352.
- [52] VELIOGLU H A, AYYILDIZ B, AYYILDIZ S, et al. A structural and resting-state functional connectivity investigation of the pulvinar in elderly individuals and Alzheimer's disease patients[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2023, 19(7): 2774-2789.

(编辑 张欢)