

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии

Модель эпилепсии, как длинные переходные процессы, воспроизводимые на
разных моделях нейроосцилляторов

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студент 4 курса 4081 группы
направления 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»
институт физики

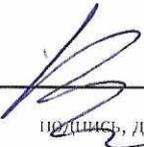
Капустников Антон Александрович

Научный руководитель:
профессор, д.ф.-м.н., доцент


_____ 15.06.2023
подпись, дата

И.В. Сысоев

Зав. кафедрой динамического
моделирования и
биомедицинской инженерии,
д.ф.-м.н., доцент


_____ 15.06.2023
подпись, дата

А.С. Караваев

Саратов 2023

Введение

К настоящему времени моделированию сетей мозга посвящено уже очень большое число работ, однако объект столь сложен и имеет столь большое число режимов поведения, что задача далека от решения. В настоящей работе проводится обобщение и анализ ранее построенной простой модели таламо-кортикальной системы головного мозга, способной генерировать пик-волновые разряды. В соответствии со сформировавшимися физиологическими представлениями и последними результатами теории динамических систем, пик-волновые разряды — основное энцефалографическое проявление абсансной эпилепсии в таламо-кортикальной сети — моделируются как переходные процессы, вызванные внешним стимулом.

Цель работы. Исследовать целиком класс моделей, отличающихся матрицами связанности. В этом классе рассмотреть различные уравнения для отдельного узла сети и различные уравнения для связи. Показать, что вне зависимости от типа уравнений для узла (и типа уравнений для связей) наличие длинных квазирегулярных переходных процессов является типичным для рассмотренного класса моделей.

Для достижения поставленных целей выполнялись следующие задачи:

1. Численное решение систем дифференциальных уравнений, для основных моделей нейроосцилляторов;
2. Получение данных о длине переходных процессов, на всех рассматриваемых моделях и видах связей;
3. Проведение анализа полученных данных и подтверждение представленной в работе гипотезы, об универсальности механизмов возникновения и завершения пик-волновой активности.

Работа выполнена на 37 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, содержит 16 рисунков, 2 таблицы, список литературных источников содержит 43 наименований.

Основное содержание

В данной работе рассматривался класс математических моделей таламо-кортикальной системы, состоящий из 88 штук [14]. Каждая «матрица-представитель» данного класса, состояла из 14-ти элементов: 4-х пирамидальных клеток (PY); 1-ого интернейрона (IN); 4-х таламо-кортикальных клеток (TC); 4-х ретикулярных клеток (RE) и 1-ого нейрона тройничного нерва (NT). Все элементы в каждой из матриц были подключены между собой исходя из анатомических представлений о видах связей (включая наличие возбуждающих и ингибирующих связей) между различными типами нейронов. Коэффициенты связи (k) между основными 13-ю нейронами таламо-кортикальной системы были идентичными.

Рассматривалось два варианта связи нейроосцилляторов: линейная функция связи и нелинейная. Нелинейная функция включала в себя наличие нелинейного гиперболического тангенса, что ещё сильнее повышает физиологичность моделей с данным типом связи, поскольку существует ряд работ описывающих работу синапсов при помощи подобной функции [1, 2].

В роли уравнений для отдельного узла выступали три основных моделей нейроосцилляторов: модель ФитцХью-Нагумо [3, 4]; модель Моррис-Лекара [5] и модель Ходжкина-Хаксли [6]. Данные модели располагаются в порядке увеличения физиологической значимости собственных уравнений в описании динамики реальных нейронов. Параметры отдельных узлов были выставлены таким образом, чтобы система находилась в возбужденном неколебательном состоянии, а нейрон моделирующий тройничный нерв находился в колебательном режиме. С нейрона NT1 на нейрон TC1 приходит сигнал и возбуждает основную таламо-кортикальную сеть, начало и конец воздействия обозначены как t_{start} и t_{fin} , соответственно. После окончания воздействия колебательная активность присутствует ещё некоторое время, после чего прекращается, что продемонстрировано на рисунке 1 на примере нейрона TC1 для всех видов уравнений отдельной клетки и всех видов функций связности.

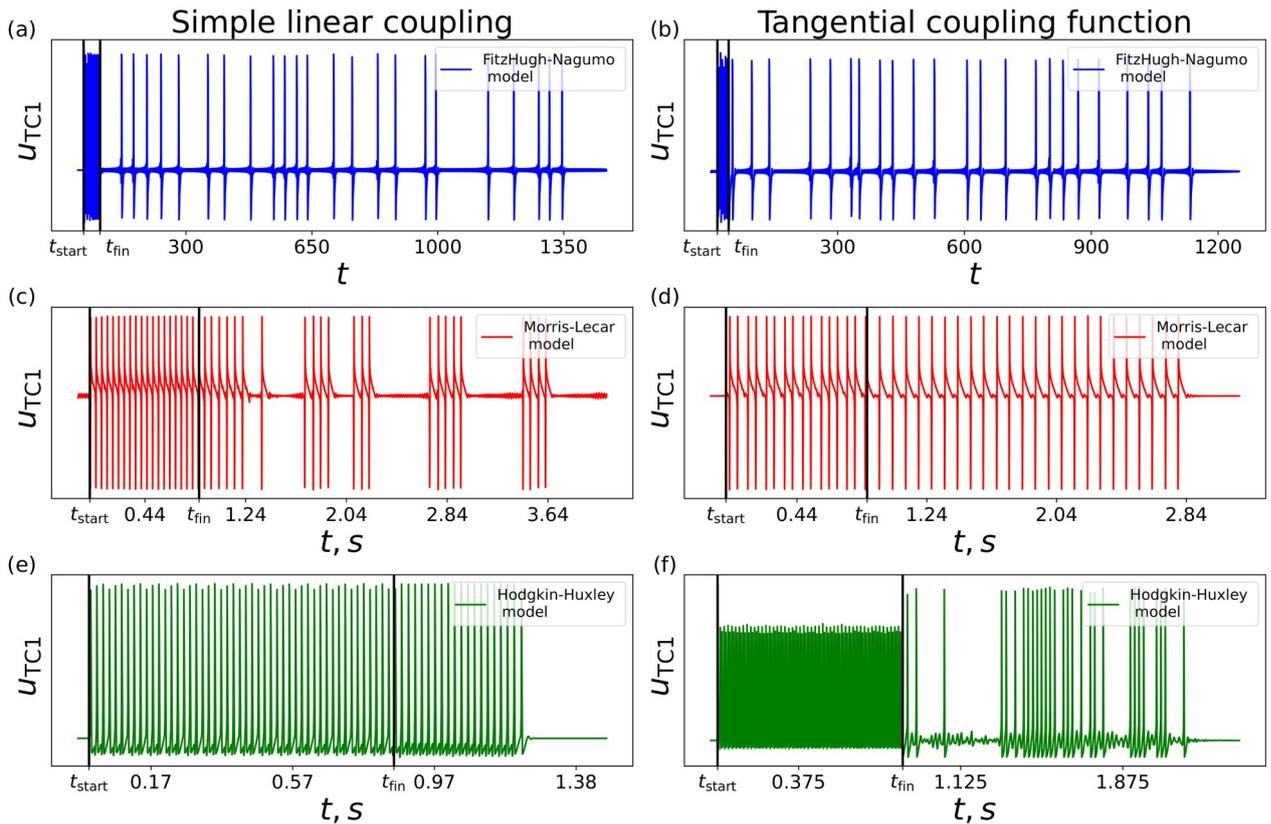


Рисунок 1 – Временные ряды нейрона TC1 для моделей, основанных на матрице № 57. Первая строка: часть (a) при $k = 0.639$ и часть (b) при $k = 2.85$ соответствует ансамблям нейронов ФитцХью-Нагумо (синий цвет); вторая строка: часть (c) при $k = 0.046$ и часть (d) при $k = 0.763$ соответствуют ансамблям нейронов Моррис-Лекара (красный цвет) и третья строка: часть (e) при $k = 0.121098$ и часть (f) при $k = 1.2755$ соответствует ансамблям нейронов Ходжкина-Хаксли (зеленый цвет). В первом столбце приведены временные ряды моделей с линейной связью, во втором — временные ряды моделей с функцией тангенциальной связи. Черные линии указывают на начало и окончание внешнего возбуждения от NT1 к нейрону TC1

Таким образом каждая матрица класса, рассматривалась на 6-ти различных моделях, если учитывать количество модельных уравнений для отдельного узла и количество функций связи между ними. Поскольку в данной работе рассматривается весь класс моделей таламо-кортикальной системы, отсюда следует, что в работе рассматривалось 528 моделей.

В данной работе была представлена зависимость максимального количества остаточных колебаний (колебаний, которые фиксировались после прекращения внешнего воздействия с нейрона тройничного нерва на таламо-кортикальную систему) от номера матрицы в рассматриваемом классе, для всех уравнений нейроосцилляторов и всех видов функций связи. Получение максимальных значений количества остаточных колебаний было произведено за счет установки коэффициента связи между элементами ансамбля вблизи бифуркации седло-узел. Поскольку в системе присутствуют как положительные, так и отрицательные связи, данное значение коэффициента бралось по модулю. Из-за отсутствия строгой корреляции, между количеством остаточных колебаний и номером матрицы в классе, на разных моделях, было принято решение ввести некоторые ограничения. Исходя из физиологических соображений о том, что средняя длительность абсансного приступа у человека равняется 3-м секундам, а частота 3-м Гц, было сделано ограничение на количество остаточных колебаний, а именно было введено следующее условие:

Необходимо и достаточно, чтобы максимальное количество остаточных колебаний для рассматриваемых матриц было больше или равно 10-ти колебаниям (1).

Наборы матриц, которые соответствовали условию (1), были названы в соответствии с названием уравнения для узла. Для линейной функции связи получились следующие наборы: множество *FHN* для уравнений ФитцХью-Нагумо содержало 51 матрицу; множество *ML* для уравнений Моррис-Лекара содержало 82 матрицы и множество *HN* для уравнений Ходжкина-Хаксли содержало 21 матрицу, что показано на рисунке 2, а. Аналогичным образом получились наборы и для тангенциальной функции связи: *FHN* — 32 матрицы; *ML* — 78 матриц и *HN* — 31 матрица, что показано на рисунке 2, б.

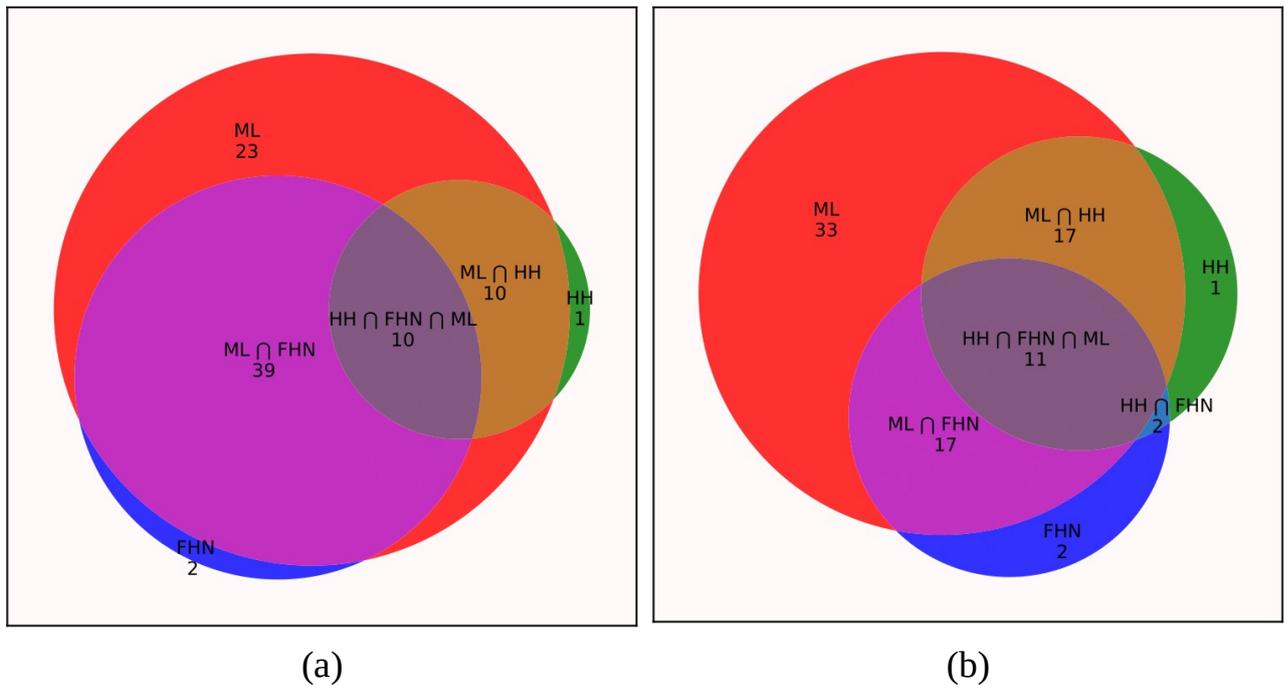


Рисунок 2 – Диаграмма Венна для трех множеств: FHN , ML и HH . Часть (a) — для линейной функции связи; часть (b) — для тангенциальной функции связи

Самыми важными являлись те матрицы, которые находились одновременно в пересечении всех трех рассматриваемых множеств. Для линейной связи таких матриц насчитывается 10 штук, а для тангенциальной 11 штук. Последним этапом была идентификация одинаковых матриц, способных удовлетворять условию (1) на любом уравнении осциллятора и любой функции связи. В данной работе таких матриц насчитывалось 2 (матрица №55 и матрица №57 из представленного класса) штуки.

Таким образом наличие длинных квазирегулярных переходных процессов является типичным для рассмотренного класса моделей.

Заключение

Общность результатов, полученных ранее в рамках анализа одной частной модели пик-волновых разрядов, т. е. используя вычислительный подход, мы показали, что возникновение длительных квазирегулярных переходных процессов в ответ на внешнее воздействие в сетях неосциллирующих модельных нейронов является универсальным и типичным.

Наряду с этим, в работе были получены следующие основные результаты:

1. Показано, что и на более физиологичных моделях: Моррис-Лекара и Ходжкина-Хаксли, можно достигнуть переходных процессов, моделирующих динамику эпилептической подсети во время пик-волнового разряда, не только на одной матрице связи представленного класса, но и на других, где данная матрица связности является типичным представителем всего рассматриваемого класса.

2. Показано, что сетевые механизмы взаимодействия играют первостепенную роль в формировании таких переходных процессов, а сами по себе модели отдельных узлов (и виды связей между ними) вторичны. Для рассматриваемой системы данный вывод имеет принципиальное значение, поскольку очевидно, что все рассматриваемые модели не совершенны.

3. Показано, что воспроизводимость пик-волновой активности на разных матрицах связности, частично, помогает: отразить наблюдаемые при анализе экспериментальных данных значимые различия в связности между областями мозга у различных генетических особей [7, 8]; объяснить, почему у крыс линии WAG/Rij, которые генетически предрасположены к абсансной эпилепсии, болезнь развивается в разное время.

4. Показано, что две продемонстрированные матрицы были найдены в классе из 88 матриц с очень строгими и несколько произвольными ограничениями на связность. Поэтому мы предполагаем, что в каком-то более широком классе число таких матриц было бы больше.

5. Показано, что использование данного подхода к моделированию абсансной эпилепсии имеет довольно большие преимущества, по сравнению с ранее представленными [9—13].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 N. Kopell, G. B. Ermentrout, M. A. Whittington, R. D. Traub, Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties, *Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A.* 97 (4) (2000) 1867–1872. doi:10.1073/pnas.97.4.1867.
- 2 A. C. Marreiros, J. Daunizeau, S. J. Kiebel, K. J. Friston, Population dynamics: Variance and the sigmoid activation function, *NeuroImage* 42 (1) (2008) 147–157. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.04.239.
- 3 R. FitzHugh, Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, *Biophysical Journal* 1 (1961) 445–466. doi:10.1016/S0006-3495(61)86902-6.
- 4 J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa, An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proceedings of the IRE* 50 (1962) 2061–2070. doi:10.1109/JRPROC.1962.288235.
- 5 C. Morris, H. Lecar, Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber, *Biophys. J.* 35(1) (1981) 193–213. doi:10.1016/S0006-3495(81)84782-0.
- 6 A. Hodgkin, A. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.* 117 (1952) 500–544. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004764.
- 7 A. A. Grishchenko, C. M. van Rijn, I. V. Sysoev, Comparative analysis of methods for estimation of undirected coupling from time series of intracranial EEGs of cortex of rats-genetic models of absence epilepsy, *Mathematical Biology and Bioinformatics* 12 (2017) 317–326. doi:10.17537/2017.12.317.
- 8 A. Grishchenko, M. Sysoeva, T. Medvedeva, C. van Rijn, B. Bezruchko, I. Sysoev, Comparison of approaches to directed connectivity detection in application to spike-wave discharge study, *Cybernetics and Physics* 9 (2020) 86–97. doi:10.35470/2226-4116-2020-9-2-86-97.
- 9 J. L. P. Velazquez, M. A. Cortez, O. C. Snead, R. A. Wennberg, Dynamical regimes underlying epileptiform events: role of instabilities and bifurcations in brain

activity, *Physica D: Nonlinear Phenomena* 186 (3) (2003) 205–220. doi:10.1016/j.physd.2003.07.002.

10 F. Marten, S. Rodrigues, O. Benjamin, M. P. Richardson, J. R. Terry, Onset of polyspike complexes in a mean-field model of human electroencephalography and its application to absence epilepsy, *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 367(1891) (2009) 1145–1161. doi:10.1098/rsta.2008.0255.

11 P. Suffczynski, S. Kalitzin, F. Lopes Da Silva, Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network, *Neuroscience* 126 (2004) 467–484. doi:/10.1016/j.neuroscience.2004.03.014.

12 W. W. Lytton, Computer modelling of epilepsy, *Nature Reviews Neuroscience* 9 (2008) 626–637. doi:10.1038/nrn2416.

13 K. El Houssaini, C. Bernard, V. K. Jirsa, The epileptor model: A systematic mathematical analysis linked to the dynamics of seizures, refractory status epilepticus, and depolarization block, *eNeuro* 7 (2) (2020). doi:10.1523/ENEURO.0485-18.2019.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ВКР

14 A. A. Kapustnikov, M. V. Sysoeva, I. V. Sysoev, Transient dynamics in a class of mathematical models of epileptic seizures, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* (2022) 106284 doi:10.1016/j.cnsns.2022.106284.

15 Капустников А.А., Сысоева М.В., Сысоев И.В. Модель абсансной эпилепсии // Материалы XIX Международного Междисциплинарного Конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». — Судак, Крым, 2022. С. 157. doi: 10.29003/m2660.sudak.ns2022-18/

16 Использование моделей нейронов различных типов для моделирования эпилепсии / А. А. Капустников, И. В. Сысоев, М. В. Сысоева // Технические средства систем управления и связи = International Scientific Forum on Control and Engineering : Материалы Международного научного форума. Материалы VI Международной конференции. Материалы 15-й Международной конференции, Астрахань, 03–07 октября 2022 года. – Астрахань: Астраханский

государственный технический университет, 2022. – С. 397-399. – EDN LCQYRZ.

17 Капустников А.А., Сысоев И.В., Сысоева М.В. “Моделирование эпилепсии с использованием специализированных нейронов разных типов” // Материалы XXIV Международной научно-технической конференции "Нейроинформатика-2022". — Долгопрудный, 2022. С. 419-423.

18 A. A. Kapustnikov, M. V. Sysoeva and I. V. Sysoev, "Studying response to external driving in a model of thalamocortical system with specialized neuron equations," 2022 6th Scientific School Dynamics of Complex Networks and their Applications (DCNA), Kaliningrad, Russian Federation, 2022, pp. 116-118, doi: 10.1109/DCNA56428.2022.9923221.

19 Капустников, А. А. Класс математических моделей таламо-кортикальной системы на основе нейроосцилляторов модели Фитцхью-Нагумо / А. А. Капустников, М. В. Сысоева, И. В. Сысоев // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2021 : сборник статей Всероссийской школы-семинара, Саратов, 19 ноября 2021 года / Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского. – Саратов: Издательство "Саратовский источник", 2021. – С. 158-161. – EDN GPMPYF.

20 Anton A. Kapustnikov, Marina V. Sysoeva, Ilya V. Sysoev, "A class of simple networks for modeling spike-wave discharges," Proc. SPIE 11847, Saratov Fall Meeting 2020: Computations and Data Analysis: from Molecular Processes to Brain Functions, 1184703 (4 May 2021); <https://doi.org/10.1117/12.2589493>

21 Капустников, А. А. Переходные процессы в сетях осцилляторов Фитцхью-Нагумо как модель пик-волновых разрядов при абсансной эпилепсии / А. А. Капустников, М. В. Сысоева, И. В. Сысоев // Нелинейная динамика в когнитивных исследованиях - 2021 : Труды VII Всероссийской конференции, Нижний Новгород, 20–24 сентября 2021 года / Отв. редакторы В.А. Антоненц, С.Б. Парин, В.Г. Яхно. – Нижний Новгород: Институт прикладной физики Российской академии наук, 2021. – С. 48-50. – EDN PCOCPL.

22 Капустников, А. А. Химерные состояния в пик-волновых разрядах малых сетей нейроосцилляторов / А. А. Капустников, И. В. Сысоев, М. В. Сысоева // Нелинейные дни в Саратове для молодых - 2021 : Материалы XXIX Всероссийской научной конференции, Саратов, 26–29 апреля 2021 года / Редколлегия: А.А. Короновский (ответственный редактор) [и др.]. – Саратов: Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, 2021. – С. 100-101. – EDN EJLOJM.

23 Капустников, А. А. Моделирование инициации абсансной эпилептиформной активности малыми ансамблями нейроосцилляторов / А. А. Капустников, И. В. Сысоев, М. В. Сысоева // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2020 : Сборник статей Всероссийской школы-семинара, Саратов, 18–19 ноября 2020 года. – Саратов: Издательство "Саратовский источник", 2020. – С. 138-142. – EDN DHGHZK.

24 Капустников, А. А. Моделирование пик-волновых разрядов в мозге малыми сетями нейроосцилляторов / А. А. Капустников, М. В. Сысоева, И. В. Сысоев // Математическая биология и биоинформатика. – 2020. – Т. 15. – № 2. – С. 138-147. – DOI 10.17537/2020.15.138. – EDN TOQLNE.

15.08.2023
А.А. Капустников
Капустников А.А.