

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

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии

Моделирование различных состояний головного мозга
крыс-моделей абсансной эпилепсии

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студентка 2 курса 2281 группы
направления 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии»

институт физики

Долинина Анастасия Юрьевна

Научный руководитель:
Профессор кафедры
системного анализа и
автоматического управления,
д.ф.-м.н., доцент


25.05.2023г.

И.В. Сысоев

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


09.06.2023г.

А.С. Караваяев

Саратов 2023

Введение. Моделирование головного мозга является актуальной и очень сложной задачей. Основная проблема заключается в большой степени сложности мозга, если рассматривать все нейроны как отдельные динамические системы. Некоторые работы показывают, что можно получить хорошие результаты, если ограничиться определенным типом патологии и рассматривать только области и структуры мозга, которые вовлечены в ее формирование [1, 2,3].

В настоящее время имеются модели различных областей мозга в виде систем дифференциальных уравнений и сложных сетей математических нейронов, хорошо воспроизводящие ряд известных видов активности, например, разные виды эпилептических разрядов [4]. В том числе моделирование абсансных приступов [5, 6], лимбических приступов [3, 7].

В рамках данной работы рассматривается часть таламокортикальной системы мозга грызунов, которая вовлечена в генерацию определённых типов активности: эпилептических пик-волновых разрядов, альфа-ритм во время пассивного бодрствования и многочастотная активность во время медленноволнового сна.

Модели абсансных приступов являются либо массовыми моделями нейронов, где все клетки одного типа описываются небольшим количеством уравнений, либо мезомасштабными моделями, где каждый нейрон соответствует большому числу клеток (не требуется описание всех нейронов и нейронных связей, но каждый тип клеток или структура описывается популяцией колебательных элементов для возможности учёта связей между ними).

В данной работе будет описана математическая динамическая (без шума) мезомасштабная модель таламокортикальной системы грызунов. Модель будет способна воспроизводить три типа наблюдаемой в эксперименте активности: пик-волновые разряды - периодические нелинейные колебания с частотой около 8 Гц, пассивное бодрствование (альфа-ритм, сравнительно регулярные

колебания с частотой 8-10 Гц), медленноволновый сон (хаотические нерегулярные колебания в широком диапазоне частот 0-15 Гц), основываясь на существующих знаниях, полученных из анатомии и физиологии объекта и из анализа экспериментальных сигналов [8].

Целью данной работы является построение такой математической модели таламокортикальной системы мозга, которая при неизменных параметрах отдельных элементов сети и неизменной архитектуре сети, но при минимальных изменениях силы связи между этими элементами, будет способна демонстрировать все три интересующих состояния мозга.

Структура работы

Выпускная квалификационная работа состоит из введения, трех глав, заключения и списка использованной литературы.

В **главе 1** произведена обработка и анализ экспериментальных сигналов локальных потенциалов, соответствующих абсансным приступам, состояниям бодрствования и сна. Описана модель таламокортикальной сети, математическая модель ФитцХью-Нагумо, а также устанавливаемые параметры и правила, необходимые для моделирования всех трех состояний.

В **главе 2** описанная в главе 1 модель была проверена на масштабируемость и вариабельность, на основе полученных результатов было произведено усовершенствование модели путем введения задержки в соединения. Затем произведен бифуркационный анализ полученной системы, на основе результатов которого произведено построение временных рядов.

В **главе 3** на основе полученных результатов в главе 2 производится сравнение смоделированных временных рядов с экспериментальными для всех трех состояний мозга.

В **заключении** кратко сформулированы основные этапы работы, описаны полученные результаты и сделаны соответствующие выводы.

Основное содержание работы. В первую очередь была произведена обработка и предварительный анализ экспериментальных сигналов локальных потенциалов (LFP) мозга крыс генетической линии WAG/Rij [9]. Локальные потенциалы были получены из соматосенсорной коры (SI), вентропостериального медиального ядра таламуса (VPM) и каудальной части ретикулярного ядра таламуса (RTN).

Были произведены разметка и разбиение сигналов LFP на пик-волновые разряды (SWD), пассивное бодрствование (PW), медленный сон (SWS). В сумме были проанализированы записи 10 крыс. В общем объеме было выделено 300 записей приступов, пассивного бодрствования, медленного сна.

На основе полученных временных рядов были построены спектрограммы. Исходя из полученных результатов были определены основные характеристики сигналов, необходимые для создания модели. Пик-волновые разряды выглядели как периодические нелинейные колебания с частотой около 8 Гц. Пассивное бодрствование выглядело как сравнительно регулярные почти линейные низкоамплитудные колебания с частотой 8-10 Гц. Медленный сон представлял из себя хаотические колебания в широком диапазоне частот от 0 до 15 Гц.

Основной подход к моделированию состоял в генерации по морфологическим [10] и физиологическим [5] правилам матриц связей. При генерации задаётся набор правил, в соответствии с которыми могут появляться связи. За основу была взята схема, составленная из соображений об устройстве таламокортикальной сети мозга [5]. Так, для моделирования использовались четыре типа нейронов: TC – таламокортикальные нейроны, RE – ретикулярные таламические нейроны, PY – кортикальные пирамидные нейроны, IN – кортикальные интернейроны. Нейроны тройничного нерва могут воздействовать только на клетки типа TC. В модели они имитируют внешний вход. Каждая клетка тройничного нерва NT может воздействовать на одну или несколько клеток TC. Клетки TC возбуждают все прочие типы клеток, кроме себя самих и NT. Сигнал каждого нейрона PY обязательно приходит в какой-

либо нейрон типа RE и в какой-либо нейрон типа TC; аналогично, сигнал TC приходит в нейрон каждого из типов RE, IN и PY. Пирамидальные нейроны PY также действуют на все группы нейронов, включая себя. Интернейроны IN воздействуют на пирамидальные нейроны и на самих себя, но тормозной связью. В таламусе ингибирующее воздействие оказывают нейроны ретикулярного ядра RE, влияя на таламокортикальные нейроны и на самих себя.

В качестве отдельного элемента сети использовалась полная модель ФитцХью-Нагумо [11, 12]. Элементы системы были связаны сигмоидной функцией активации на основе сдвинутого и отнормированного гиперболического тангенса [13, 14].

Система уравнений выглядела следующим образом:

$$\begin{aligned} \varepsilon \dot{u}_i(t) &= u_i(t) - c_i u_i^3(t) - v_i(t) + \sum_{j \neq i} k_{ij} h(u_j(t - \tau)), \\ \dot{v}_i(t) &= u_i(t) + a_i - b_i v_i(t), \\ h(u) &= (1 + \tanh(u))/2, \end{aligned} \tag{1}$$

где u – безразмерная быстрая функция, соответствующая трансмембранному потенциалу; v – безразмерная медленная функция, аналогичная току восстановления; t – безразмерное время; τ – время задержки; ε – параметр инерционности (здесь $\varepsilon=0.1$); a и b – безразмерные параметры, которые управляют собственной динамикой нейрона; c – константа интегрирования (в данном уравнении она равна 1/3); k – коэффициент связи, связь реализована в виде смещённого гиперболического тангенса h , $k < 0$ соответствует тормозной связи, $k > 0$ – возбуждающей связи.

Параметры для нейронов внутри таламокортикальной сети были следующие: $a_{br} = 0.85$, $b_{br} = 0.15$. Чтобы вызвать переходную динамику в системе использовались нейроны тройничного нерва NT со следующими параметрами внешнего входа: $a_{NT} = 0.95$, $b_{NT} = 0.15$. Воздействие подавалось эпизодически, чтобы заставить систему перейти к переходной динамике. Шаг интегрирования был равен $\Delta t = 0,016$. Затем время было перенормировано в соотношении 1/50, что дало частоты дискретизации $f_{\text{samp}} = 2$ кГц.

Генерация матрицы связи была организована следующим образом. Во-первых, все элементы матрицы K были установлены в ноль. Во-вторых, разрешенные связи были установлены ненулевыми с разной вероятностью для разных соединений:

$$\begin{aligned}
 P_{NT \rightarrow TC} &= \frac{1}{\mu N_{NT}}, P_{RE \rightarrow TC \vee RE} = \frac{0.9}{\mu N_{RE}}, \\
 P_{PY \rightarrow PY \vee IN} &= \frac{1.2}{\mu N_{PY}}, P_{TC \rightarrow RE \wedge IN \wedge PY} = \frac{1}{\mu N_{TC}}, \\
 P_{PY \rightarrow TC \wedge RE} &= \frac{1.2}{\mu N_{PY}}, P_{IN \rightarrow PY \vee IN} = \frac{0.7}{\mu N_{IN}},
 \end{aligned} \tag{2}$$

где \wedge - логическое И; \vee - логическое ИЛИ.

Значения P были подобраны эмпирически. Для моделирования всех трёх состояний мозга генерировались матрицы с одинаковой архитектурой связей, отличалась только сила связи для некоторых пар структур. Для отбора матриц были установлены следующие условия:

Условие 1: Моделирование эпилептического пик-волнового разряда происходило с помощью подачи внешнего воздействия. Сила связи определялась по показателю k_{SWD} , в том числе от внешнего входного нейрона. Отбирались те матрицы, которые до внешнего стимула находились в неколебательном режиме, а после окончания воздействия демонстрировали остаточные колебания.

Условие 2: Использовались матрицы, отобранные для генерации пик-волнового разряда. При моделировании пассивного бодрствования все связи увеличили на 10% по сравнению с эпилептическим разрядом ($k_{PW} = 1,1k_{SWD}$). Никакого внешнего стимула не подаётся, сеть сама из-за большей силы связи начинает колебаться.

Условие 3: Использовались матрицы, отобранные для генерации пик-волнового разряда. Для моделирования медленного сна сила связи с ретикулярных клеток на таламокортикальные была увеличена на 10% ($k_{RE \rightarrow TC} = 1,1k_{SWD}$), а связи ретикулярных клеток друг на друга уменьшены на 10% ($k_{RE \rightarrow RE}$

= $0.9k_{SWD}$) по сравнению с аналогичными взаимодействия для SWD. Сеть колеблется без внешнего стимула.

Для проверки способности модели демонстрировать желаемое поведение для различного количества элементов, были сгенерированы и использованы матрицы двух размеров. Сначала были использованы ансамбли с размерностью $D=28$ для конкретных параметров, описанных в таблице 1. После проведения всех экспериментов, количество элементов было увеличено в 10 раз до $D=280$.

Таблица 1 – Параметры матриц связности

D	N_{NT}	N_{TC}	N_{RE}	N_{PY}	N_{IN}	μ	k_{SWD}
28	2	8	8	8	2	1.9	0.18
280	20	80	80	80	20	19.9	0.027

Параметры μ были подобраны эмпирически. При таких значениях чаще всего формировались матрицы способные воспроизвести эпилептический приступ.

Далее была проверена вариабельность предложенной модели таламокортикальной системы. Было сгенерировано 1000 штук 28-элементных матриц связей и 500 штук 280-элементных матриц. Поскольку ручной перебор такого большого количества был бы достаточно затруднителен, отбор матриц осуществлялся автоматически. Таким образом, была проверена структурная устойчивость наблюдаемых режимов к небольшим вариациям матрицы связности.

Первоначально была построена модель без задержки соединений. Такая модель прекрасно имитировала пик-волновые разряды. Серия, моделирующая медленный сон, оказалась хаотичной и многочастотной. Для серии, моделирующей пассивное бодрствование, наблюдались высокоамплитудные периодические нелинейные осцилляции. Но нужны были низкоамплитудные

шумные почти линейные осцилляции в альфа-диапазоне. Поэтому возникла необходимость ввести задержку связи. Оптимальной задержкой для 28-элементных матриц стали значения 18-30 пунктов (9-15 мс). Для 280-элементных матриц - 6-8 пунктов (3-4 мс). Введение запаздывания в связях позволило увеличить число подходящих матриц, разброс между ними.

Дальнейший анализ системы предполагал исследование её поведения при изменении параметра силы связи. Оценивались бифуркации системы. Для того, чтобы оценить динамические режимы использовалось построение бифуркационных диаграмм. Для этого использовался набор в 28 нейронов при параметре μ из таблицы 1, задержка $\tau = 27$. С помощью полученной модели были сформированы 25 различных по архитектуре связей базовых матриц связанности. Под базовыми понимались матрицы, где для отсутствующих связей сила связи устанавливалась в 0, возбуждающие связи приравнивались к 1, а ингибирующие устанавливались в -1. Затем каждая базовая матрица умножалась на k_{SWD} , значение которого перебиралось в интервале от 0 до 0.25 с шагом $\Delta k = 0.0005$. Для каждой из матриц формировались временные ряды. Из них выбирались значения переменных u и v из уравнения 1 соответствующие одному из таламокортикальных нейронов (ТС) (производилось сечение Пуанкаре в плоскости переменных u и v). Для каждого k_{SWD} фиксировались значения переменной u при нулевом или близком нулю значении переменной v из того же уравнения. Остальные параметры системы фиксировались.

При построении диаграмм переходной процесс отбрасывался. Так для анализа было решено не учитывать удвоенную среднюю длительность приступа, а именно 100 периодов колебаний.

Всего было сформировано 25 диаграмм. У каждой матрицы при различных значениях $k_{SWD} > 0.1$ происходило жесткое возбуждение системы (возникновение аттрактора-цикла). Все матрицы можно было кластеризовать на 3 группы. К первой группе относились матрицы, где поведение системы характеризовалось генерацией только периодических колебаний. Ко второй

группе относились матрицы, где после жесткого возбуждения системы генерировалось только хаотическое состояние. К последней третьей группе относились те диаграммы, где матрицы показывали генерацию как периодических колебаний, так и хаотических. Пример показан на рисунке 1.

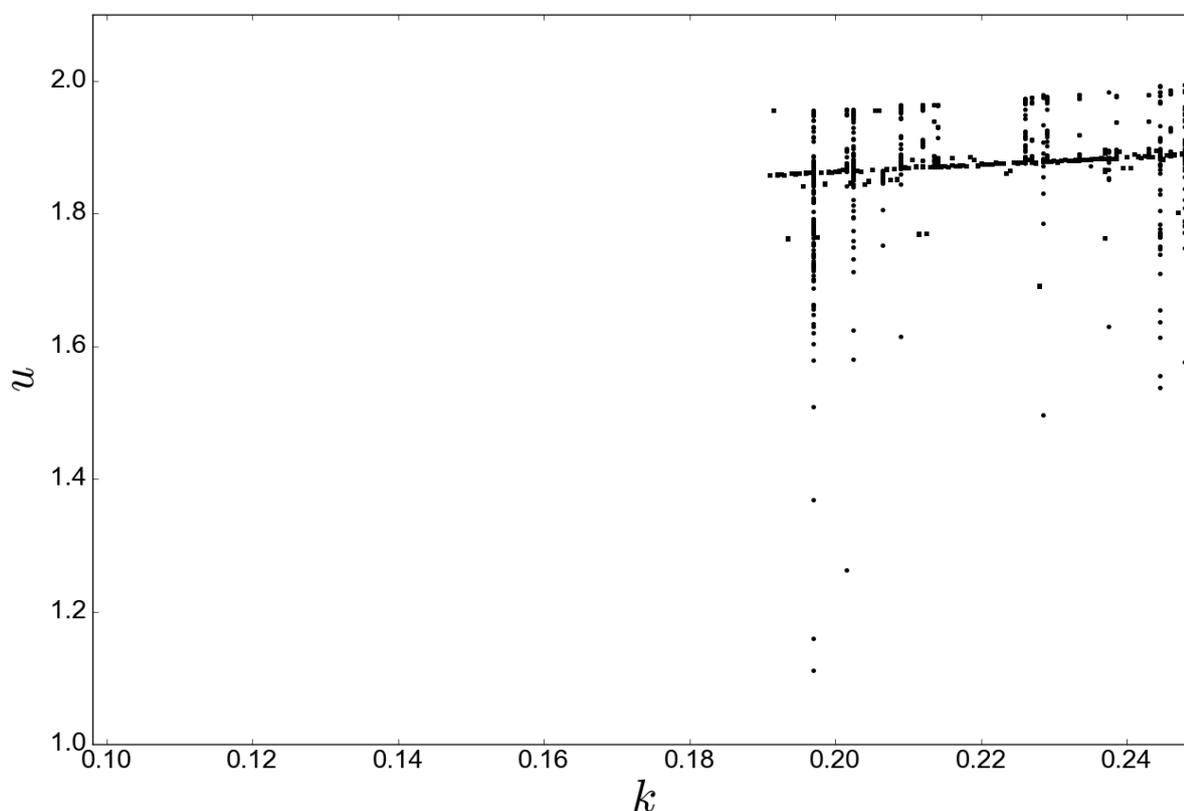


Рисунок 1 – Пример бифуркационной диаграммы одной из матриц третьей группы, которая демонстрирует поведение системы и с хаосом, и с периодическими колебаниями

В итоге нами отбирались только те матрицы, которые были схожи по динамике состояний с матрицей, с помощью которой была построена диаграмма на рисунке 1. Всего из 25 имеющихся матриц было выбрано 16 штук.

Так каждая матрица была исследована в соответствии полученным диаграммам. Визуально было выбрано такое k_{SWD} , при котором матрица начинала генерировать колебания. Затем каждая матрица была домножена на

соответствующее ей отобранное k_{SWD} , и уже на основе полученных матриц для состояния абсансного приступа формировались временные ряды.

После просмотра полученных временных рядов для абсансных приступов в 7 матрицах из 16 генерировались периодические колебания для выбранных k_{SWD} . Следовательно, было решено рассмотреть временные ряды для абсансов при различной силе связи в каждой матрице начиная от того значения, при котором на бифуркационной диаграмме возникают первые колебания. Это поможет понять, способна ли матрица в принципе генерировать требуемое состояние. В итоге, только в 4 матрицах не были обнаружены периодические колебания. В остальных же базовых матрицах связи хотя бы при одном, уникальном для своей матрицы, k_{SWD} наблюдалось требуемое состояние. Именно эти матрицы будут использованы для дальнейшего их анализа.

После бифуркационного анализа из 25 матриц связей с уникальной архитектурой было отобрано 12, способные демонстрировать абсансные приступы, которые начинаются после внешнего воздействия на систему и самостоятельно заканчиваются через некоторое время.

Для того чтобы найти такие матрицы, которые будут генерировать все три интересующих состояния, были совершены следующие действия. Для каждой матрицы из отобранных 12 был совершен поиск тех k_{SWD} , при которых возникает абсансный приступ, удовлетворяющий ранее указанным условиям. После чего для этих значений силы связи были сформированы временные ряды для каждого состояния в соответствии с ранее описанными правилами. Полученные временные ряды были использованы для расчета спектров сигнала. Для спектрального анализа отметим, что интегральный сигнал нейронов, входящих в популяции PY и IN аналогичен сигналу локальных потенциалов первичной соматосенсорной коры (SI), TC — совокупность клеток вентропостериального медиального ядра таламуса (VPM), и RE — клетки ретикулярного ядра таламуса (RTN).

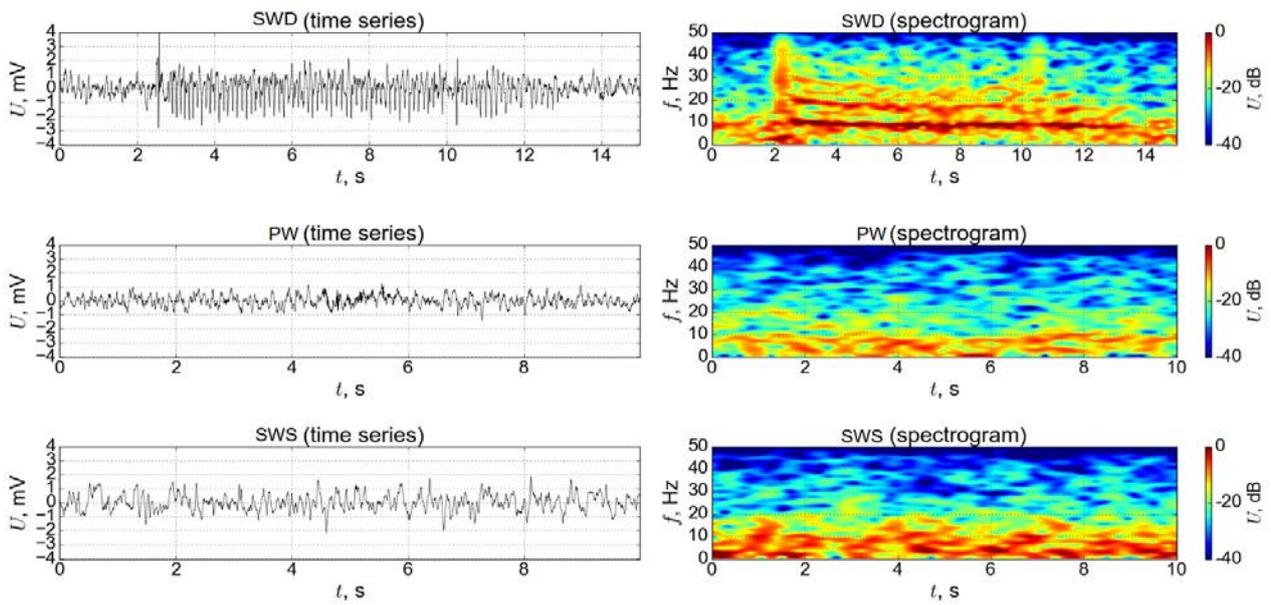
После построения и анализа полученных спектрограмм для полученных сигналов для трех состояний было отобрано только 4 матрицы, которые были способны демонстрировать как патологию, так и норму. Остальные 8 матриц не смогли показать такого результата.

Такой результат может говорить о том, что для отбора матриц, способных генерировать требуемые три состояния, нельзя полагаться только на наличие как хаотических, так и периодических колебаний на бифуркационных диаграммах. Не всегда их наличие может нам гарантировать то, что полученная матрица связей будет демонстрировать нужные состояния. Однако, нельзя и полностью исключать вклад бифуркационного анализа в отбор таких матриц.

Для того чтобы провести сравнение результатов математического моделирования с экспериментальными данными, был использован набор данных, опубликованный в [9].

На рисунке 2 показаны временные ряды и спектрограммы первичной соматосенсорной коры крыс генетической линии WAG/Rij во время эпилептического пик-волнового разряда, пассивного бодрствования и медленного сна, а также показаны аналогичные временные ряды и спектрограммы одной из 4 матриц связей, полученной с помощью представленной математической модели. В общем было построено и проанализировано 12 спектрограмм и временных рядов для всех 4 матриц.

SI (эксперимент)



SI (модель)

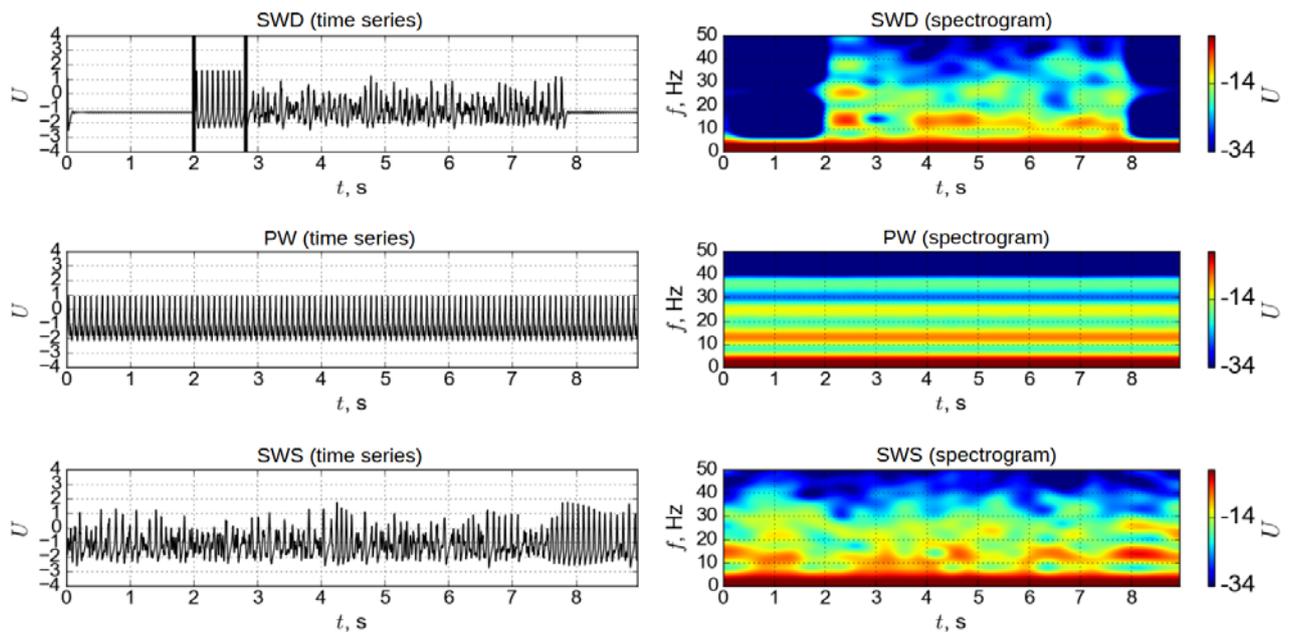


Рисунок 2 – Временные ряды и спектрограммы первичной соматосенсорной коры экспериментальных сигналов (эксперимент) и математической модели (модель) (сверху вниз): во время эпилептического пик-волнового разряда (SWD), пассивного бодрствования (PW) и медленного сна (SWS)

Заключение. В ходе проделанной работы был проведен анализ литературы по теме анализа свойств абсансных приступов в совокупности с нормальным состоянием, сопровождающиеся бодрствованием и сном, а также работ, связанных с моделированием данного патологического состояния.

Впервые была реализована такая математическая модель таламокортикальной системы мозга, которая способна продемонстрировать как патологическое поведение, так и нормальное без перестройки сети. Показано, что в моделях с одной и той же матрицей связности реализуются различные типы колебательной активности, наблюдаемые экспериментально и соответствующие эпилептическим приступам, пассивному бодрствованию и медленному сну. Показано, что существует набор таких матриц связности, а временные ряды, полученные из моделей, использующих их, качественно схожи, но различаются в деталях, как мозговая активность разных животных из одной генетической линии. Однако, временные ряды, соответствующие пассивному бодрствованию и медленному сну все ещё достаточно регулярны для хаотических процессов. В дальнейшем данная проблема может быть решена добавлением в модель розового шума, который довольно часто обнаруживается в биологических сигналах.

Рассмотрение эпилепсии наряду со сном и бодрствованием позволит охарактеризовать патологическую активность системы наряду с нормальной и тем самым частично верифицировать модель.

Построенная модель может быть полезна для моделирования различного рода явлений травмирующих и лечебных воздействий. Помимо всего прочего патологические процессы в мозге, например, те же эпилептические приступы, могут быть спровоцированы визуальными, слуховыми и другими стимулами, способные переключить мозг в ненормальный режим функционирования. При дальнейшем развитии представленной модели возможно моделирование механизмов воздействия таких стимулов.

Список использованной литературы

1. Proske, J.H. A computational model of thalamocortical dysrhythmia / J.H. Proske, D. Jeanmonod, P.F. Verschure // *Europ. J. Neuroscience* – 2011. - V.33(7). P.1281-1290.
2. Drongelen, W. Emergent epileptiform activity in neural networks with weak excitatory synapses/ W. Drongelen, H.C. Lee, M. Hereld, Z. Chen, F.P. Elsen, R.L. Stevens // *IEEE Transactions on Neural Systems & Rehabilitation Engineering* — 2005. - №.13. - P.236–241.
3. Medvedeva. T.M. Modeling spike-wave discharges by a complex network of neuronal oscillators / T.M. Medvedeva, M.V. Sysoeva, G. van Luijtelaar, I.V. Sysoev // *Neural Networks* – 2018. – №98. - P.271-282.
4. Stefanescu, R. A. Computational models of epilepsy / R.A. Stefanescu, R. Shivakeshavan, S.S. Talathi // *Seizure* — 2012. - V.21(10) - P.748–759.
5. Suffczynski, P. Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network / P. Suffczynski, S. Kalitzin, F.L.D. Silva // *Neuroscience* – 2004. - V. 126 (2) — P.467–484.
6. Taylor, P.N. A computational study of stimulus driven epileptic seizure abatement / P. N. Taylor, Y. Wang, M. Goodfellow, J. Dauwels, F. Moeller, U. Stephani, G. Baier // *PLoS ONE* — 2014. - V.9(12) — P.e114316.
7. Netoff, T.I. Epilepsy in small-world networks / T.I. Netoff, R. Clewley, S. Arno, T. Keck, J.A. White // *Journal of neuroscience* – 2004. - V.24(37) -P.8075–8083.
8. Luttjohann, A. Regional specificity of cortico-thalamic coupling strength and directionality during waxing and waning of spike and wave discharges / A. Luttjohann, H.-C. Pape // *Scientific reports*. - 2019. - V.9(1) — P.1–11.
9. Lüttjohann, A. The dynamics of cortico-thalamocortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy / A. Lüttjohann, G. van Luijtelaar // *Neurobiology of Disease*. – 2012. – V.47. – P. 47-60.

10. Paxinos, G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – 6th Edition. – San Diego: Academic Press, 2007. - 456 p.
11. FitzHugh, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane / R. FitzHugh // Biophysical Journal. - 1961. - №1 — P.445–466. doi:10.1016/S0006-3495(61)86902-6.
12. Nagumo, J. An active pulse transmission line simulating nerve axon / J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa // Proceedings of the IRE. - 1962. - №50 — P.2061–2070. doi:10.1109/JRPROC.1962.288235.
13. Kopell, N. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties / N. Kopell, G.B. Ermentrout, M.A. Whittington, R.D. Traub // Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A. - 2000. - V.97(4) — P.1867–1872. doi:10.1073/pnas.97.4.1867.
14. Marreiros, A.C. Population dynamics: Variance and the sigmoid activation function / A. C. Marreiros, J. Daunizeau, S. J. Kiebel, K. J. Friston // NeuroImage. - 2008. - V.42(1) — P.147–157. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.04.239.

03.06.2023 г. *Ala Lomunna A.O.*