

nom sostoyanii [System analysis of structural and dynamic models of azauracil dimers in condensed state]. *Pri-kaspiyskiy zhurnal: upravlenie i vysokie tekhnologii* [Caspian Journal: Management and High Technologies], 2012, no. 3 (19), pp. 96–102.

6. Colarusso P., Zhang K., Guo B., Bernath P. F. The infrared spectra of uracil, thymine, and adenine in gas phase. *Chemical Physics Letters*, 1997, vol. 269, pp. 39–48.

7. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B. et al. *Gaussian 03, Revision B.03*. Pittsburgh PA., Gaussian Inc., 2003.

8. Ten G. N., Nechev V. V., Sherbakov R. S., Baranov V. I. Calculation and analysis of the structure and vibrational spectra of uracil tautomers. *J. Structural Chemistry*, 2010, Vol. 51, no. 1, pp. 32–39.

УДК 615.471:616-073.97:616.831:681.3.06

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДАМИ НЕЛИНЕЙНОЙ ДИНАМИКИ

Старченко Ирина Борисовна, доктор технических наук, профессор, Южный федеральный университет, 347922, Российская Федерация, г. Таганрог, ул. Шевченко, 2, e-mail: star@sfedu.ru

Резниченко Александр Анатольевич, аспирант, Южный федеральный университет, 347922, Российская Федерация, г. Таганрог, ул. Шевченко, 2, e-mail: naos_88@mail.ru

Будко Раиса Юрьевна, студент, Южный федеральный университет, 347922, Российская Федерация, г. Таганрог, ул. Шевченко, 2, e-mail: raisa-budko@yandex.ru

С использованием методов нелинейной динамики проведено численное исследование мезоскопической модели мозговой активности. Смоделированы три пограничных состояния: условно здоровое – α -ритм электроэнцефалограммы (до приступа), эпилептический приступ и состояние после приступа. Определены модельные параметры: подкорковый потенциал возбуждения и влияние возбудительных токов на значение мембранного потенциала сомы возбудительных и тормозных клеток, которые вносят основной вклад в изменение состояний головного мозга. Проанализированы осциллограммы электроэнцефалографических сигналов и аттракторы системы нейронов головного мозга для различных состояний при вариации параметров. В норме аттрактор имеет вид «запутанного клубка». Во время приступа состояние системы упорядочивается, и аттрактор приобретает вид набора одиночных петель. После приступа аттрактор имеет вид спирали, соответствующий затухающему колебательному процессу.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, мезоскопическая модель, приступ, аттрактор, фазовый портрет, нейрон, поляризация, кортекс, потенциал покоя, коэффициент нейронпередачи

SIMULATION OF THE ELECTRICAL PROCESSES IN THE BRAIN BY NONLINEAR DYNAMICS METHODS

Starchenko Irina B., D.Sc. (Engineering), Professor, Southern Federal University, 2 Shevchenko St., Taganrog, 347922, Russian Federation, e-mail: star@sfedu.ru

Reznichenko Alexandr A., post-graduate student, Southern Federal University, 2 Shevchenko St., Taganrog, 347922, Russian Federation, e-mail: naos_88@mail.ru

Budko Raisa Yu., student, Southern Federal University, 2 Shevchenko St., Taganrog, 347922, Russian Federation, e-mail: raisa-budko@yandex.ru

A numerical study of mesoscopic model of brain activity by non-linear dynamics methods was done. Three border states has been simulated: relatively healthy - α -rhythm (before attack), an epileptic attack and after attack. Model parameters are defined: the subcortical excitation potential and excitatory effects of cur-

rents on the value of the membrane potential of soma of excitatory and inhibitory cells, which are the main contributors to the change in the states of the brain. Oscillograms of EEG signal and attractors of the system of brain neurons were analyzed for different states of the brain in a variation of model parameters. Normally, attractor is a kind of "tangled ball". During the attack the state of the system is ordered, and attractor becomes a set of single loops. After the attack, usually attractor has the form of a spiral, which corresponds to the damped oscillatory process.

Keywords: electroencephalogram, mesoscopic model, attack, attractor, phase portrait, neuron, polarization, cortex, resting potential, neurotransmitting factor

Традиционно нейрофизиологи анализируют электроэнцефалограмму (ЭЭГ) (или электрокортикограмму (ЭКоГ)), записанную во время эпилептического приступа (ЭП) визуально. Не было сделано попыток связать изменения, наблюдаемые в таких данных, с соответствующими изменениями в физиологии мозга. Мезоскопические модели электрической активности мозга позволяют проследить такие связи и дать их количественную оценку. Это особенно важно, когда инвазивная процедура не подойдет для исследований. Механизм действия ЭП изучен достаточно хорошо [1, 2], и установлены его некоторые общие микроскопические характеристики. Перед ЭП группы отдельных нейронов в эпилептической зоне испытывают деполяризацию, следующую за гиперполяризацией (рис. 1).

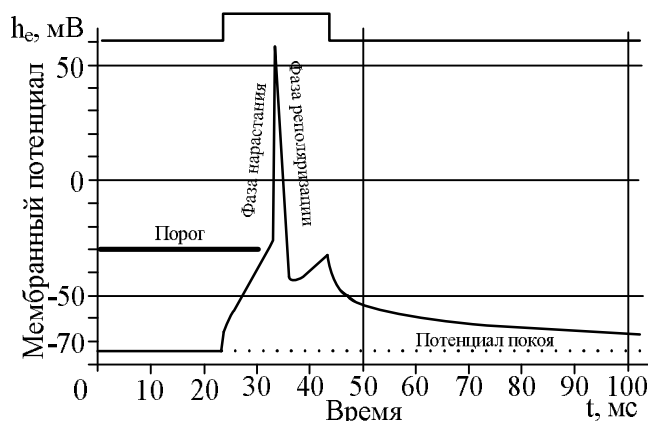


Рис. 1. Механизм действия ЭП

До тех пор пока такое поведение заключено в зоне ЭП, клинической картины не наблюдается (хотя эта синхронная активность может быть обнаружена на ЭЭГ или ЭКоГ как межприступный спайк или пиковая волна). По мере развития ЭП величина гиперполяризации уменьшается, и отдельные нейроны вырабатывают довольно продолжительный потенциал действия. Торможение вокруг зоны приступа ослабевает, ЭП распространяется к другим нейронам кортекса и возникают двигательные, сенсорные или психомоторные очаговые проявления.

Целью данной работы является исследование мезоскопической модели суммарной электрической активности мозга методами нелинейной динамики в норме и при патологии (во время приступа), выявление неких характерных признаков различных состояний головного мозга, определение границ вариации физиологических параметров при наступлении того или иного состояния и, в конечном итоге, прогнозирование наступления состояния ЭП.

Модель, рассмотренная в [3], состоит из системы дифференциальных уравнений (1–8), которые описывают распространение ЭЭГ волны в мозге.

$$\frac{\partial h_e}{\partial t} = 1 - h_e + \Gamma_e(h_e^0 - h_e)I_{ee} + \Gamma_i(h_i^0 - h_e)I_{ie}, \quad (1)$$

$$\frac{\partial h_i}{\partial t} = 1 - h_i + \Gamma_e (h_e^0 - h_i) I_{ei} + \Gamma_i (h_i^0 - h_i) I_{ii}, \quad (2)$$

$$\left(\frac{1}{T_e} \frac{\partial}{\partial t} + 1\right)^2 I_{ee} = N_e^\beta S_e[h_e] + \phi_e + P_{ee} + \Gamma_1, \quad (3)$$

$$\left(\frac{1}{T_e} \frac{\partial}{\partial t} + 1\right)^2 I_{ei} = N_e^\beta S_e[h_e] + \phi_i + P_{ei} + \Gamma_2, \quad (4)$$

$$\left(\frac{1}{T_i} \frac{\partial}{\partial t} + 1\right)^2 I_{ie} = N_i^\beta S_i[h_i] + P_{ie} + \Gamma_3, \quad (5)$$

$$\left(\frac{1}{T_i} \frac{\partial}{\partial t} + 1\right)^2 I_{ii} = N_i^\beta S_i[h_i] + P_{ii} + \Gamma_4, \quad (6)$$

$$\left(\frac{1}{\lambda_e} \frac{\partial}{\partial t} + 1\right)^2 \phi_e = \frac{1}{\lambda_e^2} \frac{\partial^2 \phi_e}{\partial x^2} + \left(\frac{1}{\lambda_e} \frac{\partial}{\partial t} + 1\right) N_e^\alpha S_e[h_e], \quad (7)$$

$$\left(\frac{1}{\lambda_i} \frac{\partial}{\partial t} + 1\right)^2 \phi_i = \frac{1}{\lambda_i^2} \frac{\partial^2 \phi_i}{\partial x^2} + \left(\frac{1}{\lambda_i} \frac{\partial}{\partial t} + 1\right) N_i^\alpha S_i[h_i]. \quad (8)$$

Уравнение (1) определяет эволюцию безразмерного напряжения возбудительных нейронов через само напряжение (h_e), входной ток возбудительных нейронов (I_{ee}) и входной ток тормозных нейронов (I_{ie}). Уравнения (3) и (5) описывают динамическое поведение входных токов. Входной ток возбуждающих нейронов (I_{ee}) устанавливается в соответствии с локальной мощностью ($N_e^\beta S_e[h_e]$), удаленной мощностью возбудительных нейронов коры (Φ_e), подкорковой мощностью (P_{ee}) и стохастической мощностью (Γ_1). Член $S_e[h_e]$ – безразмерная сигмоидальная передаточная функция

$$S_e[h_e] = \frac{1}{1 + \exp[-g_e(h_e - \theta_e)]}, \quad (9)$$

которая необходима для преобразования локального напряжения возбудительных нейронов в среднюю скорость работы возбудительной популяции (непрерывно-импульсное преобразование). Мощность нейронов удаленного кортекса, которые всегда имеют возбудительный характер, устанавливается в соответствии с уравнением распространения (7) диффузного типа. Для вычисления неизвестных подкорковых мощностей добавляется последний член Γ_1 в (3), который определяется как безразмерная стохастическая мощность

$$\Gamma_1 = \alpha_{ee} \sqrt{P_{ee}} \xi_1[x, t], \quad (10)$$

где ξ_1 – источник Гауссова белого шума с нулевым значением. Для вычислений аппроксимируем ξ_1 как

$$\xi_1[x, t] = \frac{R(m, n)}{\sqrt{\Delta x \Delta t}}, \quad (11)$$

где $x = m\Delta x$ и $t = n\Delta t$, (m, n – целые числа), определяют пространственные и временные координаты в двумерном пространстве, Δx и Δt соответственно. Похожие уравнения определены для динамики нейронов торможения (2), местных токов для нейронов торможения (4) и (6) и отдаленных возбудительных токов для нейронов торможения (8).

Для того чтобы вызвать приступоподобное состояние в модели, изменялись два параметра: P_{ee} – подкорковый потенциал возбуждения и Γ_e – описывает влияние возбудитель-

ных токов на значение мембранного потенциала сомы возбудительных и тормозных клеток [5]. Эти параметры были выбраны по двум причинам: во-первых, известно, что повышенное возбуждение человека провоцирует ЭП; во-вторых, увеличение уровня мембранного потенциала нейронной популяции считается важным фактором, влияющим на появление ЭП.

Модельное состояние ЭП было определено как решение обыкновенных дифференциальных уравнений, для которых h_e подвергается устойчивым осцилляциям большой амплитуды. Были получены множественные решения системы [3] в диапазоне параметров $11,0 < P_{ee} < 1000,0$ и $0,4 \cdot 10^{-3} < \Gamma_e < 1,5 \cdot 10^{-3}$ с использованием метода Рунге-Кутты четвертого порядка с временным шагом 0,4 мс в программе MathCAD. Увеличение P_{ee} можно интерпретировать как увеличивающийся ток возбуждения от глубоких слоев головного мозга к кортексу. Приступоподобные осцилляции сохраняются на меньших частотах, по мере того как мы уменьшаем P_{ee} и увеличиваем Γ_e . Физиологическим обоснованием изменения P_{ee} и Γ_e может служить затухание возбудительных подкорковых входных сигналов (влияющих на параметр G_e и таким образом на Γ_e , соответственно).

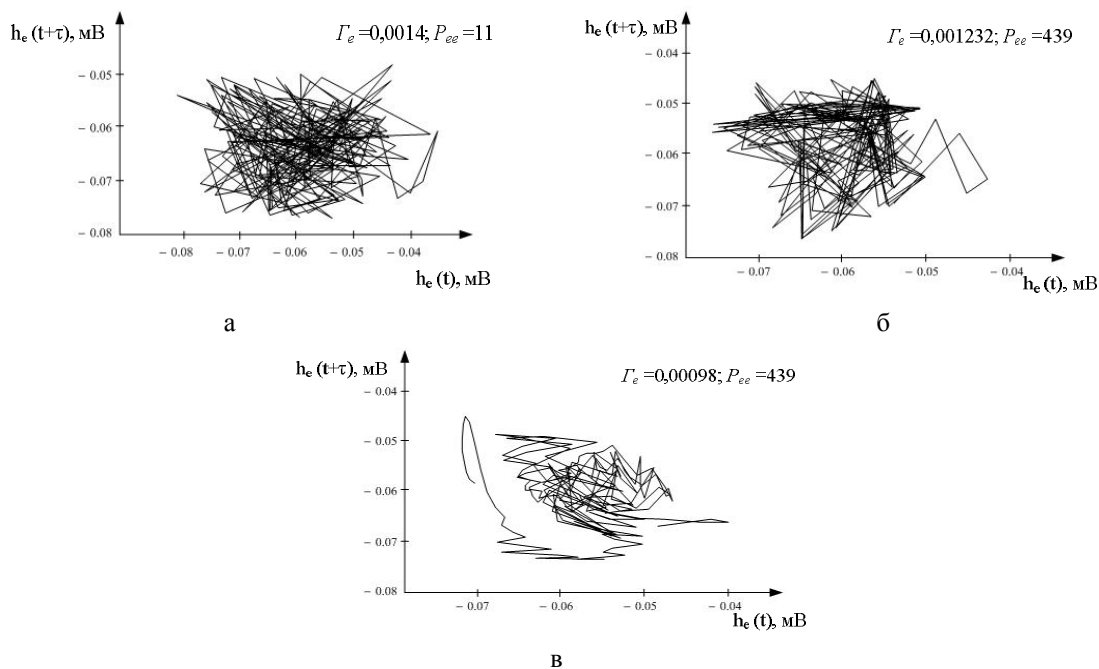


Рис. 2. Аттракторы ЭЭГ сигнала до ЭП

С использованием полученных расчетных осциллограмм ЭЭГ сигнала была выполнена реконструкция фазового пространства и построены проекции аттракторов на двумерную фазовую плоскость. На рис. 2 показаны аттракторы сигнала до ЭП, на рис. 3 – во время и на рис. 4 – после ЭП для различных значений P_{ee} и Γ_e .

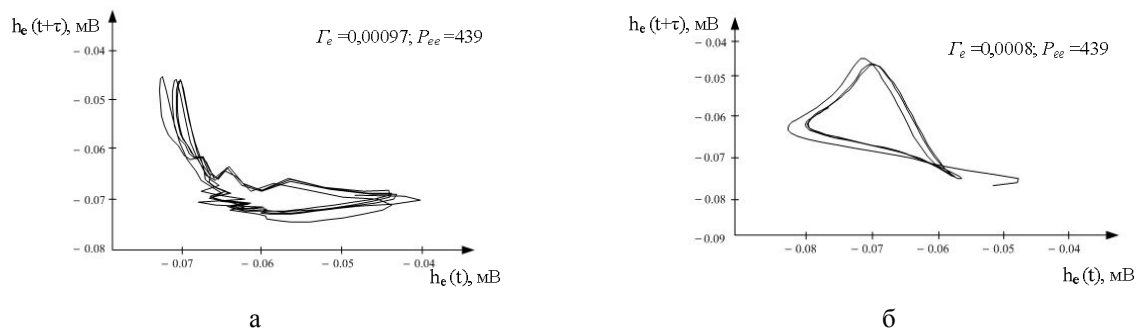


Рис. 3. Аттракторы ЭЭГ сигнала во время ЭП

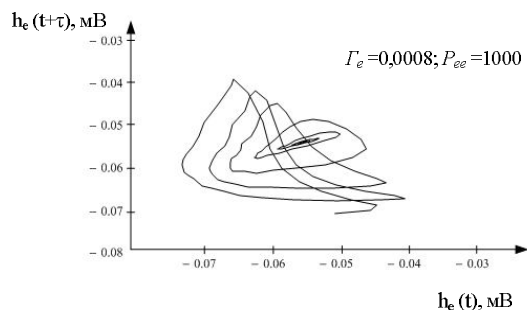


Рис. 4. Аттрактор сигнала после ЭП

Аттракторы, показанные на рис. 2, имеют вид «запутанного клубка», что свидетельствует о хаотических процессах, наблюдаемых в рассматриваемой нелинейной системе. Такой вид аттракторов характерен для состояния условно названного «до ЭП», которое можно рассматривать в рамках ограничения модели как «условно здоровое».

На рис. 3 показаны фазовые портреты модельных ЭЭГ сигналов, соответствующие моделируемому состоянию ЭП. Как видно из рисунка, состояние системы упорядочивается, и аттрактор приобретает вид «одиночной петли». Она характеризует доминирование основной частоты спектра и свидетельствует об устойчивом колебательном процессе.

Было также исследовано влияние других параметров модели [3] на возникновение модельного состояния ЭП. На рис. 5–7 (а–д) показаны изменения осциллограммы модельного ЭЭГ сигнала и соответствующие фазовые портреты для вариаций параметра $N_{e,i}^\beta = 1000 \div 3700$ (общее число местных синаптических окончаний e и i) для различных значений параметров P_{ee} и Γ_e .

Параметр $N_{e,i}$ может принимать значения в диапазоне $\sim 500\text{--}3000$ [5]. Он определяет общее число синаптических окончаний в элементарной ячейке, рассматриваемой в модели (столбце кортекса с поперечным сечением 1 мм^2), для возбуждательных (e) и тормозных (i) нейронов. Нормальные значения, полученные из гистологических исследований, составляют $N_e^\beta \sim 500$ и $N_i^\beta \sim 3000$. Была проанализирована модельная электрическая активность мозга для ряда нетипичных значений $N_{e,i}^\beta$. Во всех случаях было значительно увеличено количество возбуждательных нейронов при недостатке, нормальном количестве или небольшом увеличении тормозных. Такой выбор обусловлен необходимостью вызвать модельное состояние «приступ», которое может возникать в мозге человека при нарушениях, связанных, в том числе и с гиперактивностью отдельных нейронов при снижении функций других. Известно, что не все синаптические окончания терминалей работают одновременно, часть находится в выключенном состоянии и может «подключаться» к работе по мере необходимости. Этим фактом обусловлена вариабельность параметра $N_{e,i}^\beta$ в модели.

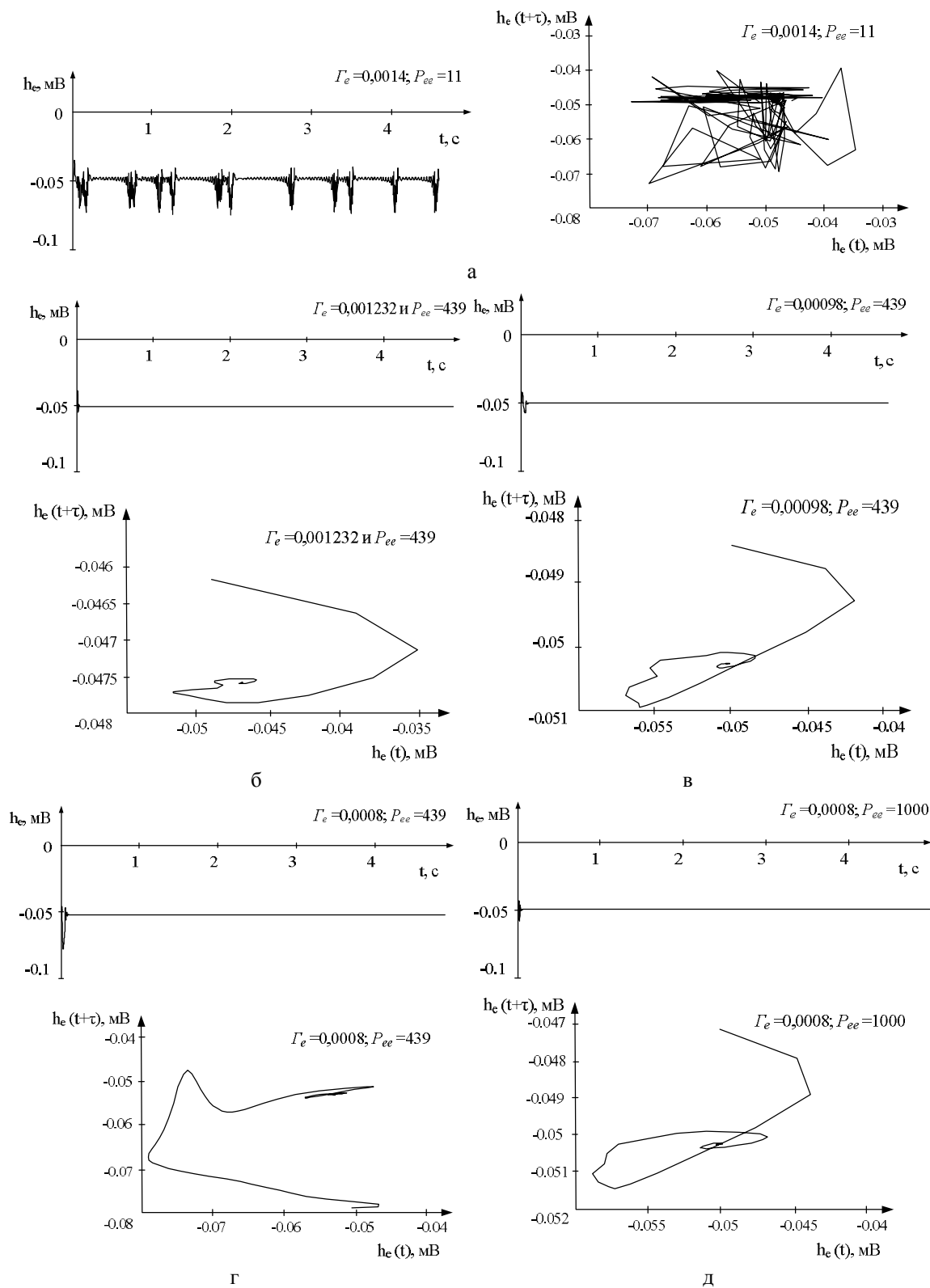


Рис. 5. Осциллограммы и фазовые портреты модельного сигнала ЭЭГ для значения $N_{e,i}^{\alpha} = 1000$: а) до ЭП»; б–д) после ЭП

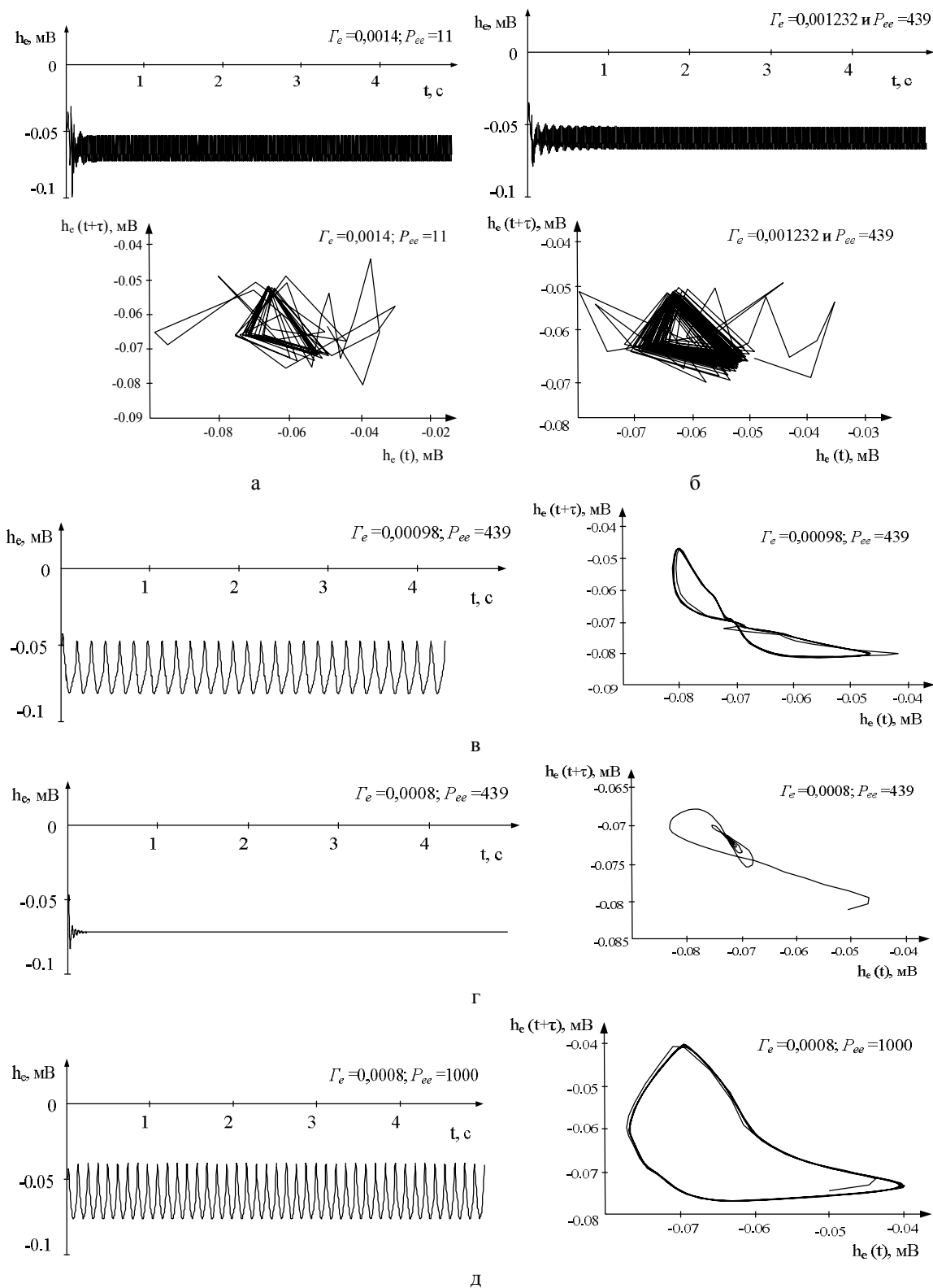


Рис. 6. Осциллограммы и фазовые портреты модельного сигнала ЭЭГ для значения $N_{e,i}^a = 3000$: а, б) до ЭП; в, д) во время ЭП; г) после ЭП

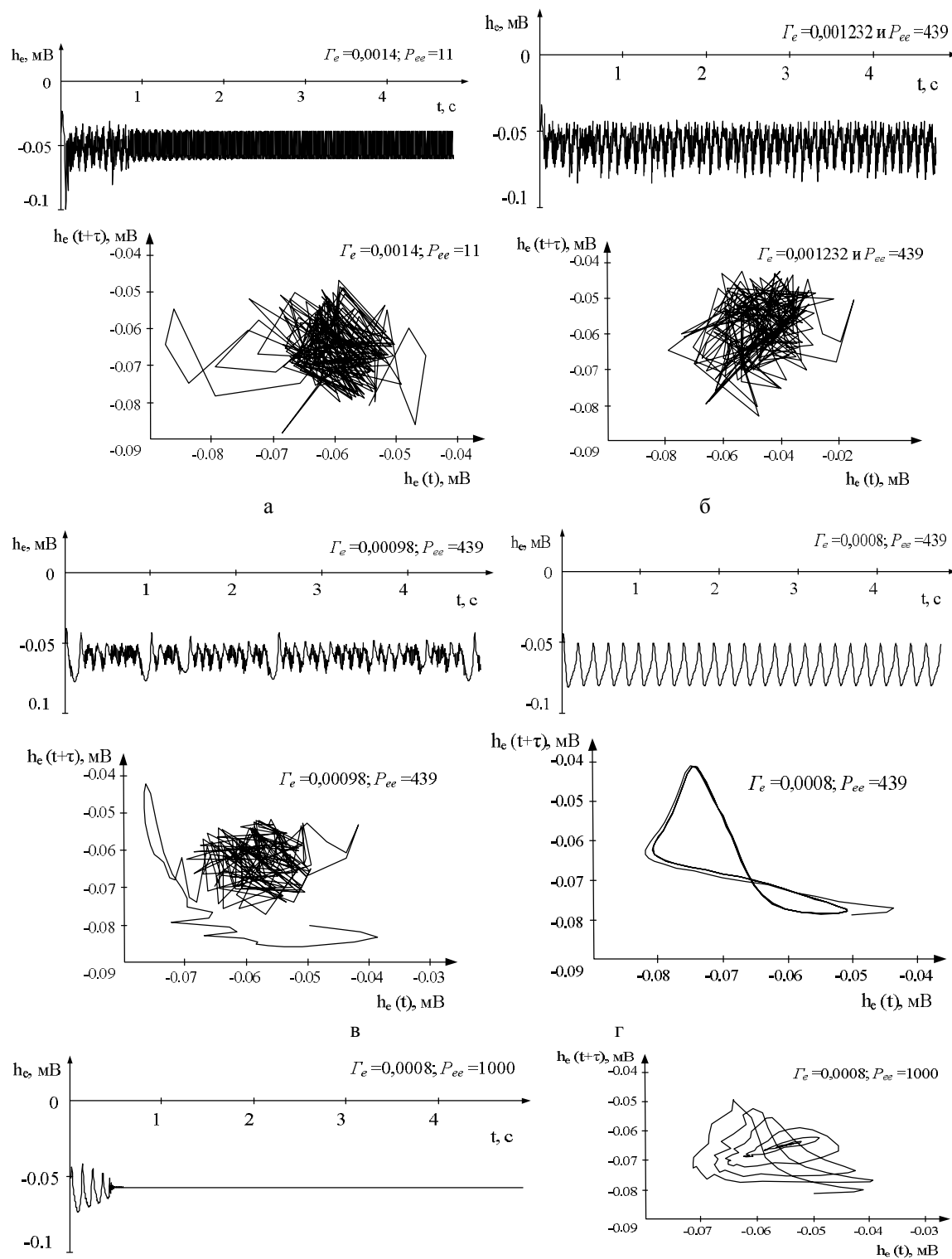


Рис. 7. Осциллограммы и фазовые портреты модельного сигнала ЭЭГ для значения $N_{e,t}^{\beta} = 3700$: а-в) до ЭП; г) во время ЭП; д) после ЭП

На рис. 5–7 (а) показаны результаты моделирования для типичных параметров Γ_e и P_{ee} , т.е. соответствующих модельному состоянию до ЭП или условному здоровью. Видно, что и осциллограмма, и аттрактор свидетельствуют в пользу шумоподобного сигнала. Однако, если для случаев $N_{e,i}^{\beta} = 3000, 3700$ наблюдается практически непрерывный шумоподобный сигнал (норма), то для $N_{e,i}^{\beta} = 1000$ был получен модельный ЭЭГ сигнал вида «импульсный шум», который говорит о нерегулярности электрических процессов в мозге при недостатке тормозных нейронов. Для случая $N_{e,i}^{\beta} = 3000$ наблюдаем «срыв» мозговой активности на осциллограмме. Это говорит о том, что избыток возбуждательных нейронов (в 4 раза больше нормы) приводит к пограничному состоянию электрической активности мозга.

Далее были изменены значения параметров Γ_e и P_{ee} , как описано выше, так чтобы вызвать модельное состояние «приступ». Было уменьшено значение Γ_e и увеличено значение P_{ee} . Для нормального количества тормозных нейронов (рис. 6, 7) незначительное ($\sim$ на 0,0002) уменьшение Γ_e при значительном (в 40 раз) увеличении P_{ee} (рис. 6, 7, б) не приводит к «приступу». Для недостаточного количества тормозных нейронов (рис. 5, б–д) разнообразные вариации параметров Γ_e и P_{ee} не привели к возникновению модельного состояния «приступ». Также следует отметить, что модельная активность мозга незначительна. Еще одно из достоинств представления сигнала в виде реконструированного аттрактора (рис. 5, б, в). – при кажущейся схожести сигнала на осциллограмме аттрактор дает исследователю более тонкие отличия. Поскольку направление эволюции фазовой траектории всегда слева-направо в верхней полуплоскости (относительно условного центра аттрактора) и справа-налево в нижней полуплоскости, то визуальный анализ говорит о затухающем процессе. То же можно сказать и о рис. 5, г и д. Незавершенная петля говорит об апериодическом колебании.

Для нормальных значений количества тормозных нейронов (рис. 6, 7) состояние «приступ» также успешно моделируется. Однако имеются некоторые характерные особенности. Для $N_{e,i} = 3000$ при значительном увеличении числа возбуждательных нейронов для значений $\Gamma_e = 9,8 \cdot 10^{-4}$ и $P_{ee} = 439$ (рис. 7, в) наступает «приступ», затем при $\Gamma_e = 8 \cdot 10^{-4}$ и $P_{ee} = 439$ (рис. 6, г) система переходит в модельное состояние после «приступа», а при постоянном $\Gamma_e = 8 \cdot 10^{-4}$ и значительном ($\sim$ в 10 раз) увеличении P_{ee} (рис. 6, д) опять наступает «приступ». Это говорит о неустойчивости системы при избыточном количестве возбуждательных нейронов.

Для избыточных значений как возбуждательных, так и тормозных нейронов (рис. 7) $N_{e,i}^{\beta} = 3700$ наблюдается следующее протекание процесса. При одинаковых значениях параметров для случая $N_{e,i}^{\beta} = 3000$ в системе уже наступает «приступ» (рис. 6, в), а для $N_{e,i}^{\beta} = 3700$ (рис. 7, в) система еще находится в шумоподобном состоянии, хотя некоторые признаки упорядоченности можно наблюдать на осциллограмме и по отдельным траекториям аттрактора.

Модельное состояние «приступ» наступает несколько позже (рис. 7, г), чем для сочетаний параметров, показанных на рис. 5–7. Это можно объяснить избытком тормозных нейронов. На рис. 7, д показано модельное состояние после «приступа», для которого также характерна высокая степень упорядоченности, которая особо хорошо видна на аттракторе сигнала, имеющем вид нескольких петель.

Моделирование различных состояний электрической активности мозга человека для различных значений количества возбуждательных и тормозных нейронов показало, во-первых, пригодность модели, во-вторых, некоторые преимущества альтернативного представления сигнала в виде аттрактора, которое может нести дополнительную информацию к традиционному представлению во временной области.

Список литературы

1. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ / под ред. В. С. Русинова ; АМН СССР. – Москва : Медицина, 1987. – 256 с.
2. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / под ред. А. М. Вейна. – Москва : Медицинское информационное агентство, 1998. – 749 с.

3. Старченко И. Б. Моделирование показателей нелинейной динамики электрической активности мозга / И. Б. Старченко, О. С. Борисова // Известия ЮФУ. Сер. Технические науки. – Таганрог : Изд-во ТТИ ЮФУ, 2009. – № 10. – С. 12–17.
4. Destexhe A. A comparative study of the experimental quantification of deterministic chaos / A. Destexhe, J. A. Sepulchre, A. Babloyantz // Phys. Lett. A. – 1988. – Vol. 132. – P. 101–106.
5. Kramer M. A. Mechanisms of seizure propagation in a cortical model / M. A. Kramer, A. J. Szeri, J. W. Sleight. // J. Comput. Neurosci. – Springer Science, 2006.

References

1. *Biopotentsialy mozga cheloveka. Matematicheskiy analiz* [Human brain biopotentials. Math analysis], ed. by V. S. Rusinov; USSR Academy of Medical Sciences. – Moscow, Medicine, 1987. 256 p.
2. *Vegetativnye rasstroystva. Klinika, diagnostika, lechenie* [Autonomic disturbances. Clinical features, diagnosis, treatment], ed. by A. M. Veyn. Moscow, Medical Information Agency, 1998. 749 p.
3. Starchenko I. B., Borisova O. S. Modelirovanie pokazateley nelineynoy dinamiki elektricheskoy aktivnosti mozga [Simulation of characteristics of nonlinear dynamics of brain electrical activity]. *Izvestiya YuFU. Ser. Tekhnicheskie nauki* [News of Southern Federal University. Series Engineering Sciences]. Taganrog, 2009, no. 10, pp. 12–17.
4. Destexhe A., Sepulchre J. A., Babloyantz A. A comparative study of the experimental quantification of deterministic chaos. *Phys. Lett. A.*, 1988, vol. 132, pp. 101–106.
5. Kramer M. A., Szeri A. J., Sleight J. W. Mechanisms of seizure propagation in a cortical model. *J. Comput. Neurosci.* Springer Science, 2006.