

Alekseev Dmitry Stanislavovich

Saint-Petersburg state electrotechnical university «LETI», Scientific and Manufacturing Company “Azimut”.

E-mail: alekseev@azimut.spb.ru.

10, Kurchatova, Saint-Petersburg, 195223, Russia, Phone: (812)5526738.

Department of Biomedical Electronics and Ambience Protection, post-graduate student.

УДК 616.8-072.7(035)

О.С. Борисова, И.Б. Старченко

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕЛИНЕЙНОЙ ДИНАМИКИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА

В статье рассматривается модель сигналов, состоящая из восьми дифференциальных уравнений, которые описывают поведение системы (электрическую активность мозга). Исследуются приступоподобные состояния. Установлено, какие параметры влияют на наступление приступоподобных осцилляций в динамике. Изменения этих параметров учтены в модели. Построены аттракторы системы для различных состояний (перед приступом, во время приступа и после него). Выполнено сравнение этих показателей.

Электроэнцефалограмма; приступ; модель; потенциал; аттрактор.

O.S. Borisova, I.B. Starchenko

MODELING OF CHARACTERISTICS OF NONLINEAR DYNAMICS OF CORTEX ELECTRICAL ACTIVITY

In the article is considered signal simulation, which consists of eight differential equations describing behavior of the system (cortex electrical activity). The seizurelike state is analyzed here. It is found that there are two parameters – owing to them seizurelike oscillations start in dynamics of the brain. Changes of these parameters are considered in the model. Attractors of the system for different states (before, during and after seizure) are done. Comparison of these results is performed.

EEG; seizure; the model; potential; attractor.

Одним из путей изучения закономерностей переработки информации мозгом является анализ электроэнцефалограммы (ЭЭГ) человека. ЭЭГ – один из самых информативных показателей локальных и общих физиологических и патологических перестроек функционального состояния мозга человека, например, таких как эпилепсия. Эпилепсия – периодические ничем не спровоцированные приступы. Пациенты подвергаются хирургическому вмешательству для удаления эпилептической зоны – области мозга, в которой происходит зарождение приступов. Перед операцией необходимо определить, где эта зона находится. Для этого снимают неинвазивную (ЭЭГ) и инвазивную (электрокортикограмма ЭКоГ) записи электрической активности кортекса [1, 6, 7].

Для исследования электрической активности мозга человека, записанной во время приступа, были разработаны многочисленные модели [1]. Существует математическая модель для описания поведения одиночного нейрона и сети нейронов во время приступа. Чтобы смоделировать данные, полученные с одного электрода, необходимо воспроизвести поведение приблизительно 10^5 отдельных нейронов. К сожалению, используя физиологически точные математические модели, эту за-

Раздел I. Фундаментальные основы медицинского приборостроения

дачу нельзя выполнить. Поэтому была разработана математическая модель мезоскопической электрической активности кортекса. Мезоскопические модели в отличие от модели поведения единичного нейрона Ходжкина-Хаксли [1-5] аппроксимируют усредненную активность, или усредненное поле, совокупности клеток. В данной статье описана одна из математических моделей мезоскопической электрической активности нейронов коры.

Чтобы смоделировать электрическую активность мозга человека, использовалась система из восьми нелинейных стохастических частных дифференциальных уравнений и 20-ти переменных, которые затем преобразовывались в безразмерную форму [1]. Эта система представлена ниже:

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

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

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

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

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

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

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

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

Восемь динамических переменных в этой системе ($h_e, h_i, I_{ee}, I_{ei}, I_{ie}, I_{ii}, \Phi_e, \Phi_i$) – функции безразмерного пространства x и времени t . Безразмерные переменные и параметры определены в табл. 1 и 2, соответственно. Безразмерные переменные (левая колонка) определены символами в средней колонке. Переменные описаны в правой колонке. Сделаны следующие условные упрощения: $\tau_e = \tau_i = \tau$, $S_e^{\max} = S_i^{\max} = S^{\max}$ и $h_e^{\text{rest}} = h_i^{\text{rest}} = h^{\text{rest}}$.

Таблица 1

Динамические переменные для безразмерной модели дифференциальных уравнений

Переменная	Определение	Описание
$h_{e,i}$	$h_{e,i}/h^{\text{rest}}$	Мембранный потенциал
$I_{ee,ie}$	$I_{ee,ie} \gamma_e / (G_e \exp(1) S^{\max})$	Совокупность $e \rightarrow e, i \rightarrow e$ клеток возбуждения
$I_{ei,ii}$	$I_{ei,ii} \gamma_i / (G_i \exp(1) S^{\max})$	Совокупность $e \rightarrow i, i \rightarrow i$ клеток торможения
$\Phi_{e,i}$	$\Phi_{e,i} / S^{\max}$	Ряд e и i
t	t/τ	Время
x	$x/(\tau v)$	Пространство

Таблица 2

Значения параметров для безразмерной макромоделли

Переменная	Определение	Описание	Типичные значения
e, i		(Как индексы) совокупность клеток возбуждения или торможения	
$\Gamma_{e,i}$	$G_{e,i} \exp(1) S^{\max} / \gamma_{e,i} h_{e,i}^{\text{rev}} - h^{\text{rest}} $	Влияние мощности на значение мембранного потенциала	$1,42 \times 10^{-3}$, 0,0774
$h_{e,i}^0$	$h_{e,i}^{\text{rev}} / h^{\text{rest}}$	Обратный потенциал	-0,643; 1,29
$T_{e,i}$	$T \gamma_{e,i}$	Константа	12,0; 2,6
$\lambda_{e,i}$	$\tau \nu \Lambda_{ee,ei}$	Безразмерная характеристика в инверсной шкале	11,2; 18,2
$P_{ee,ie}$	$P_{ee,ie} / S^{\max}$	Подкорковый потенциал возбуждения	11,0; 16,0
$P_{ei,ii}$	$P_{ei,ii} / S^{\max}$	Подкорковый потенциал торможения	16,0; 1,0
$N_{e,i}^{\alpha}$	-	Общее число синаптических окончаний от клеток возбуждения	4000, 2000
$N_{e,i}^{\beta}$	-	Общее число местных синаптических окончаний e и i	3034, 536
$g_{e,i}$	$g_{e,i} h^{\text{rest}}$	Сигмоидальный наклон в точке сгиба	-19,6; -9,8
$\theta_{e,i}$	$\theta_{e,i} / h^{\text{rest}}$	Точка изгиба сигмоидальной функции	0,857; 0,857

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 (например, непрерывно-импульсное преобразование). Мощность нейронов удаленного кортекса, которая всегда возбудительная, 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

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

Раздел I. Фундаментальные основы медицинского приборостроения

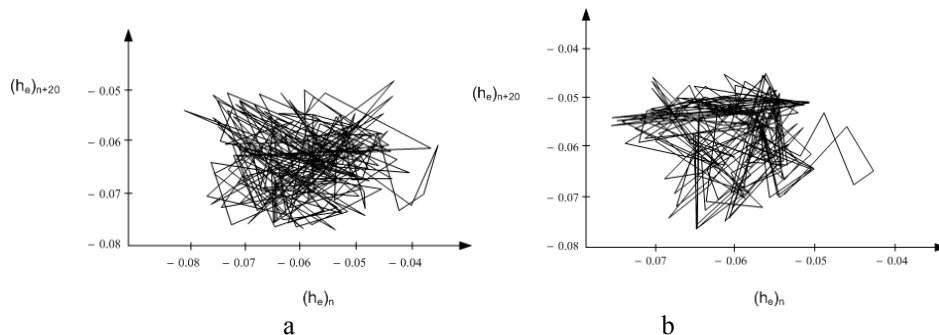
где $x=m\Delta x$ и $t=n\Delta t$, (m, n – целые числа), определяют пространственные и временные координаты в двухмерном пространстве, Δx и Δt соответственно. Похожие уравнения определены для динамики нейронов торможения (2), местных токов для нейронов торможения (4) и (6) и отдаленных возбуждательных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

Самая важная переменная в модели – переменная h_e – усредненный по поверхности соматический мембранный потенциал возбуждательных клеток кортекса. В уравнениях (1)-(8) безразмерный параметр $h_e = h'_e \cdot (-70 \text{ мВ})$.

«Приступ» был определен как решение обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ), для которых h_e подвергается устойчивым осцилляциям большой амплитуды. Были вычислены множественные решения ОДУ для $11,0 < P_{ee} < 1000,0$ и $0,4 \cdot 10^{-3} < \Gamma_e < 1,5 \cdot 10^{-3}$, используя метод Рунге-Кутты четвертого порядка с временным шагом 0,4 мс. Для каждого решения был вычислен спектр мощности для h_e после того как кратковременное поведение угасло и установилась частота максимальной мощности. Спектр мощности имеет при этом единственный четко определенный пик. Частота, на которой наблюдается максимум в спектре мощности сигнала, составила $f_0=10,65$ Гц при $\Gamma_e = 0,0014$ и $P_{ee} = 11$; $f_0=8,82$ Гц при $\Gamma_e = 0,001232$ и $P_{ee} = 439$; $f_0=7,02$ Гц при $\Gamma_e = 0,00098$ и $P_{ee} = 439$ до «приступа»; $f_0=5,67$ Гц при $\Gamma_e = 0,00097$ и $P_{ee} = 439$; $f_0=4,17$ Гц при $\Gamma_e = 0,0008$ и $P_{ee} = 439$ во время «приступа» и $f_0=8,97$ Гц при $\Gamma_e = 0,0008$ и $P_{ee} = 1000$ после «приступа».

Чтобы спровоцировать приступ, сначала были взяты типичные значения параметров $(\Gamma_e, P_{ee}) = (1,4 \cdot 10^{-3}, 11,0)$. Затем Γ_e сильно уменьшено, а P_{ee} – увеличено до очень больших значений, не провоцируя приступ. Приступ начинается, когда параметры изменяются следующим образом: Γ_e уменьшается до 0,00097 и P_{ee} увеличивается до 439. В этой точке h_e испытывает стабильные осцилляции большой амплитуды на доминантной частоте, большей 10 Гц. Увеличение P_{ee} можно интерпретировать как увеличивающийся ток возбуждения от глубоких слоев головного мозга к кортексу. Эти 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, скажем, затухание возбуждательных подкорковых входных сигналов (влияющий на параметр Γ_e и таким образом на Γ_e (см. табл. 2) соответственно. Приступ прекращается, когда эти физиологические механизмы продолжают, и затем необходимо изменить P_{ee} и Γ_e . Параметры должны вернуться к первоначальным значениям и цикл повторяется.

На рис. 1 показаны аттракторы сигнала до приступа, на рис. 2 – во время и на рис. 3 – после приступа для различных значений P_{ee} и Γ_e .



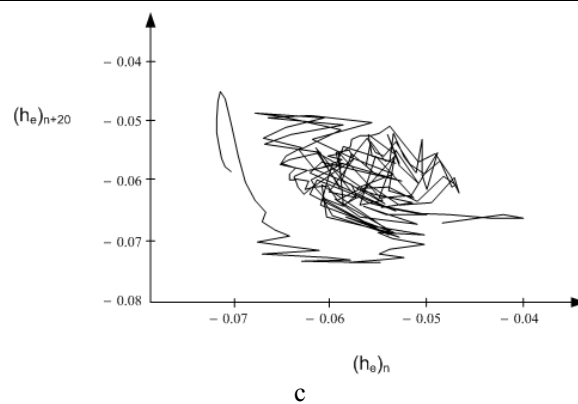


Рис. 1. Аттракторы системы до приступа: а – $\Gamma_e = 0,0014$ и $P_{ee} = 11$;
 б – $\Gamma_e = 0,001232$ и $P_{ee} = 439$; в – $\Gamma_e = 0,00098$ и $P_{ee} = 439$

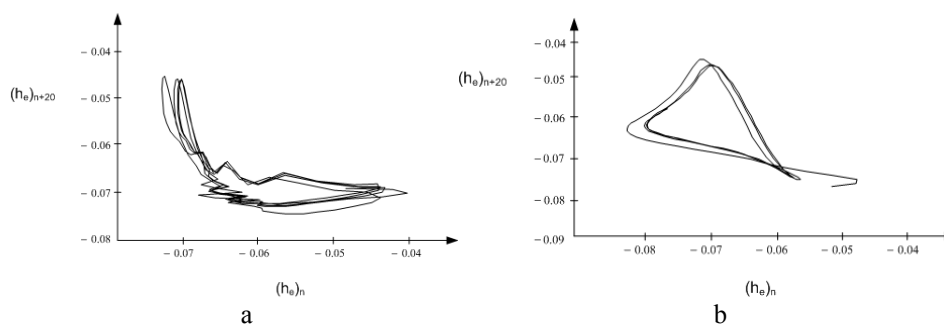


Рис. 2. Аттракторы системы во время приступа: а – $\Gamma_e = 0,00097$ и $P_{ee} = 439$;
 б – $\Gamma_e = 0,0008$ и $P_{ee} = 439$

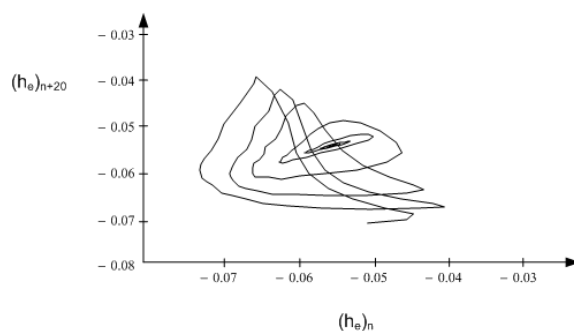


Рис. 3. Аттрактор системы после приступа: $\Gamma_e = 0,0008$ и $P_{ee} = 1000$

Таким образом, смоделирована электрическая активность мозга человека, найдены два основных параметра, которые влияют на значение мембранного потенциала и в целом на появление приступа в мозге. Построены аттракторы системы для различных состояний мозга. В нормальном состоянии электрической активности мозга аттрактор имеет сложный хаотичный вид (рис. 1, 3). Во время приступа состояние системы упорядочивается, и аттрактор приобретает вид одиноч-

ной петли (рис. 2). Данная модель электрической активности мозга позволяет проследить связь между ЭЭГ данными, записанными во время приступа человека, и изменениями в физиологии мозга, и дать ее количественную оценку. Это особенно важно, когда проведение инвазивной процедуры невозможно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Mark A. Kramer, Andrew J. Szeri, James W. Sleigh.* Mechanisms of seizure propagation in a cortical model // J. Comput. Neurosci. – Springer Science, 2006.
2. *Борисова О.С.* ЭЭГ-анализ хаотической динамики мозговой активности // 11 Международный молодежный форум «Радиоэлектроника и молодежь в XXI веке»: сб. материалов форума. – Харьков: ХНУРЭ, 2007. Ч. 1 – С. 287.
3. *Борисова О.С.* Комплексное моделирование нелинейной динамики ЭЭГ-сигнала // Новые информационные технологии в научных исследованиях и образовании: материалы XII Всероссийской научно-технической конференции студентов. – Рязань: Рязанский государственный радиотехнический университет, 2007. – С. 8-9.
4. *Старченко И.Б., Борисова О.С.* Мезоморфная модель электрической активности кортекса // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2008. – №5. – С. 130 – 133.
5. *Жадин М.Н.* Биофизические механизмы формирования электроэнцефалограммы. – М.: Наука, 1984. – 197 с.
6. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). – Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1996. – 358 с.
7. *Голдбергер Э.Л., Ригни Д.Р., Уэст Б.Дж.* Хаос и фракталы в физиологии человека // В мире науки. –1990. – № 4. – С. 25-32.

Борисова Ольга Сергеевна

Технологический институт федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южный федеральный университет» в г. Таганроге.

E-mail: olya_borisova@list.ru.

347928, г. Таганрог, пер. Некрасовский, 44, тел.: (8634)371795.

Кафедра электрогидроакустической и медицинской техники, аспирантка.

Borisova Olga Sergeevna

Taganrog Institute of Technology – Federal State-Owned Educational Establishment of Higher Vocational Education «Southern Federal University».

E-mail: olya_borisova@list.ru.

44, Nekrasovskiy, Taganrog, 347928, Russia, Phone: (8634)371795.

Department of Hydroacoustic and Medical Engineering, post-graduate student.

Старченко Ирина Борисовна

Технологический институт федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южный федеральный университет» в г. Таганроге.

E-mail: star@tsure.ru.

347928, г. Таганрог, пер. Некрасовский, 44, тел.: (8634)371795.

Кафедра электрогидроакустической и медицинской техники, профессор, д.т.н.

Starchenko Irina Borisovna

Taganrog Institute of Technology – Federal State-Owned Educational Establishment of Higher Vocational Education «Southern Federal University».

E-mail: star@tsure.ru.

44, Nekrasovskiy, Taganrog, 347928, Russia, Phone: (8634)371795.

Department of Hydroacoustic and Medical Engineering, Professor, Doctor of Engineering Science.