

Моделирование неспецифического переключения в сигналах электрической активности ГОЛОВНОГО МОЗГА

Панкратова Н.М. (pan@impb.ru), Молчанов А.М.

Институт математических проблем биологии РАН

Введение

В работе построена и исследована модель, описывающая переключение динамической системы между двумя режимами, которые являются ее стационарными состояниями.

Примером биологической мультистационарной системы, переходящей между соответствующими ей режимами, является головной мозг. На записях ритмической активности головного мозга человека, снятой с поверхности головы, наблюдаются переходы между режимами при засыпании, пробуждении, исполнении различных задач. Также при некоторых функциональных нарушениях и болезнях (болезнь Паркинсона, эпилепсия и др.) наблюдаются вспышки патологического характера.

Для того чтобы система могла перейти из одного состояния равновесия к другому, необходимо чтобы стационар, в котором система пребывала до этого момента, был каким-то образом дестабилизирован. Существует два способа переключения мультистационарной системы между стационарными состояниями. Это силовое и параметрическое переключения [1]. При силовом переключении, которое также называется специфическим, система переходит из области влияния одного режима в область влияния другого за счет внешнего воздействия, при котором происходит резкое изменение значений переменных. В случае параметрического, так называемого неспецифического переключения, переход от одного состояния системы к другому происходит за счет изменения значений параметров внутри самой системы.

Цель настоящей работы состоит в том, чтобы построить математическую модель, которая могла бы адекватно описать переключения между двумя различными режимами. Один из них мы определяем физиологически нормальным режимом, а второй считаем патологическим. Поводом к такой постановке задачи послужили реальные экспериментальные данные магнитной энцефалографии (МЭГ), на которых отчетливо видны подобные переключения у пациентов с болезнью Паркинсона и ее разновидностями. К сожалению, данные, получаемые посредством как магнитоэнцефалографа, так и более распространенного электроэнцефалографа, не позволяют определить и локализовать

источник наблюдаемой патологии в объеме мозга. Поэтому мы находим полезным построение и исследование математической модели, в которой происходят подобные переключения. Возможно, интерпретация параметров системы, от которых зависит патологические изменения на выходе, поможет ближе подойти к причине болезни и локализации ее источника. Исследовались экспериментальные данные МЭГ пациентов с указанной патологией и здоровых людей, полученные с помощью магнитометра Magnes 2500 WH, установленного в Центре нейромагнетизма медицинского факультета Нью-Йоркского университета. Магнитометр использует 148 датчиков, равномерно распределенных по поверхности головы в виде шлема. На временных рядах экспериментальных данных, снятых у больных, в отличие от данных, снятых при тех же условиях у контрольных субъектов, были отмечены моменты резкого возрастания амплитуды сигналов в части каналов регистрации. В эти моменты обнаруживалось упрощение мгновенной картины магнитного поля (рис.1), которая с хорошей точностью может быть описана одним эквивалентным токовым диполем.

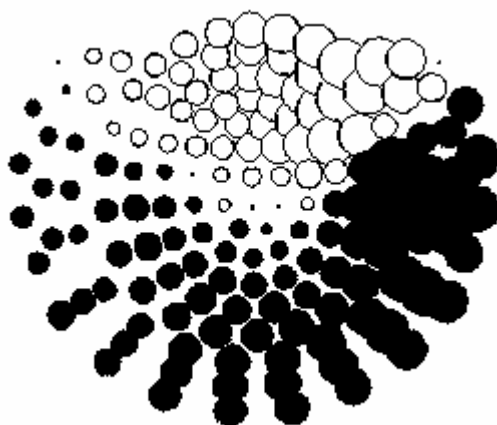


Рис.1

В моменты резкого возрастания амплитуды сигналов в части каналов регистрации обнаруживается упрощение картины магнитного поля.

В [2] подробно изложена процедура обработки экспериментальных данных, в результате которой весь экспериментальный массив МЭГ записывается в виде функции $f(t)$ (рис.2), которую можно интерпретировать как мгновенную амплитуду эквивалентного токового диполя, расположенного в коре головного мозга и порождающего магнитное поле на поверхности датчиков. На этой функции также обнаруживаются моменты резкого возрастания амплитуды и частоты в случайные моменты времени. Таким образом, мозг с определенными функциональными нарушениями в процессе своей работы при изменениях

параметров переключается между режимами, соответствующим разным физиологическим состояниям, в том числе и патологическим. Тогда как в здоровом мозге изменение параметров не выходит за границы физиологической нормы. На экспериментальных данных, снятых у пациентов медицинского факультета, мы можем выделить как минимум два резко отличных друг от друга режима:

1) колебания с низкой частотой и небольшой амплитудой, носят хаотический характер;

2) колебания с высокой частотой и большой (по сравнению с первым случаем) амплитудой, являются скорее квазигармоническими.

Первое соответствует нормальной работе мозга, второе – патологической активности.

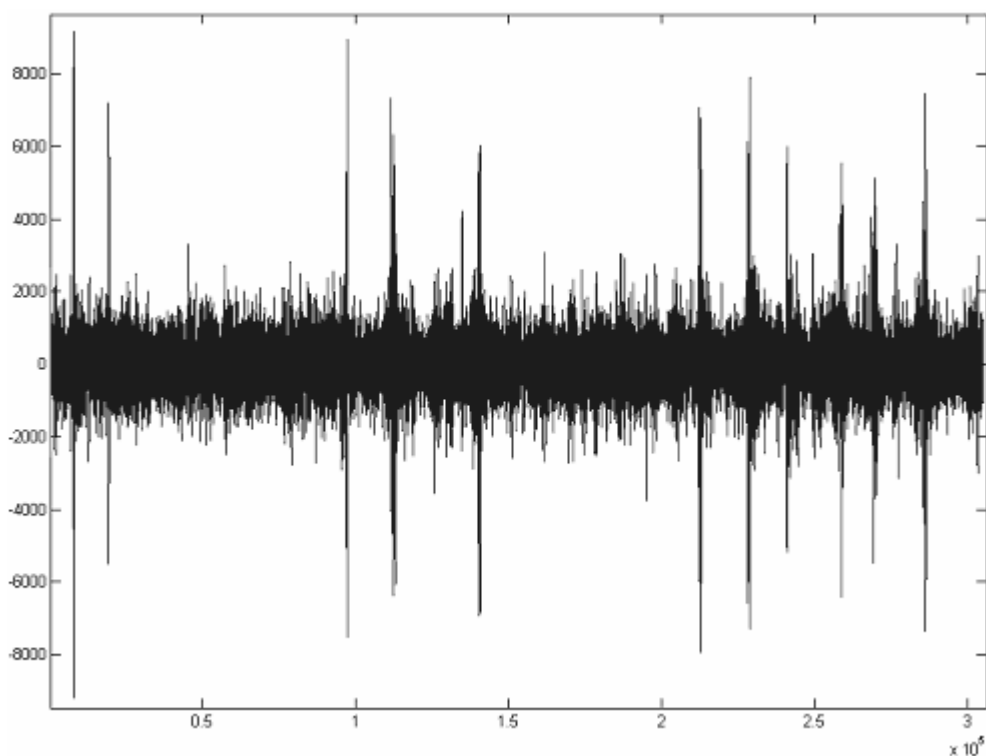


Рис.2

Мгновенная амплитуда эквивалентного токового диполя.

Математическая модель

При постановке задач математического моделирования электрической активности головного мозга исследователи, как правило, прибегают либо к нейронным сетям, либо рассматривается взаимодействие между структурами мозга, которое приводит к результирующей активности, которую регистрируют датчики на поверхности головы. В данной работе моделируется сам сигнал, а именно режимы и переключения между ними.

1. Переключатель

Для переходов между разными режимами активности предлагается модель переключателя, которую для самого простого случая можно записать в виде системы:

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= F(x,t)v(1-v) \\ \frac{dx}{dt} &= vA(x,t) + (1-v)B(x,t) \end{aligned} \quad (1)$$

где v - переменная, отвечающая за переключение, в первом уравнении имеет два состояния равновесия: 0 и 1, устойчивость которых зависит от знака функции $F(x,t)$; x - сигнал, который изменяется по закону $A(x,t)$, если $v=1$ или по закону $B(x,t)$, если $v=0$. Таким образом, вводя в систему знакопеременную функцию $F(x,t)$, мы получим переход системы из области влияния закона $A(x,t)$ в область влияния закона $B(x,t)$. $A(x,t)$ и $B(x,t)$ задаются соответственно поставленной задаче.

2. Генератор шума и генератор Ван-дер-Поля

В нормальном состоянии сигнал, снятый с поверхности головы, носит скорее хаотический характер. Поскольку способностью выходить на хаотические режимы обладают динамические системы, размерность которых больше двух, то для моделирования сигналов, имеющих сходство с временным рядом МЭГ, воспользуемся системой 3-го порядка - так называемым простым генератором шума [3,7]. Уравнения движения этой динамической системы записываются следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= 2hx + y - gz \\ \frac{dy}{dt} &= -x \\ \delta \frac{dz}{dt} &= x - f(z) \end{aligned} \quad (2)$$

Здесь h - инкремент нарастания колебаний, в отсутствие нелинейных элементов; g - параметр, определяющий степень влияния нелинейности; δ - малый параметр, $\delta \ll 1$; $f(z)$ - задана кусочно-линейной аппроксимацией:

$$f(z) = \begin{cases} \alpha^{-1}z, & z < \alpha \\ (1-\alpha-z)/(1-2\alpha), & \alpha < z < (1-\alpha) \\ (z-1+\alpha)/\alpha, & (1-\alpha) < z \end{cases} \quad (3)$$

Второй режим, который мы видим на экспериментальном сигнале, снятом у пациентов с патологией, отличается повышенной спонтанной кратковременной активности. Довольно часто для описания подобных режимов с четкими квазигармоническими колебаниями используется автогенератор Ван-дер-Поля. Это известное дифференциальное уравнение второго порядка, которое записывается в виде системы следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \gamma(1 - y^2)x - y \\ \frac{dy}{dt} &= x \end{aligned} \tag{4}$$

3. Триггер

При моделировании колебательных процессов в биологии и химии довольно часто используются системы, имеющие два или несколько устойчивых состояний равновесия, так называемые триггерные системы [1,3,4]. Для параметрического переключения между рассматриваемыми режимами воспользуемся триггерной системой, которая в экологии описывает конкуренцию между двумя видами [1,3]:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= u - a_1 u w - u^2 \\ \frac{dw}{dt} &= w + a_2 u w - w^2 \end{aligned} \tag{5}$$

В зависимости от соотношения между параметрами a_1 и a_2 (рис.3) система (5) имеет четыре различных фазовых портрета. Мы остановимся только на двух областях параметров, которые будут использоваться в нашей модели.

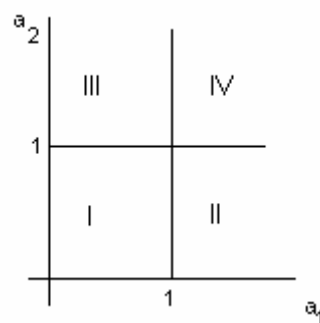


Рис.3

Для нашей задачи мы воспользуемся изменением состояний равновесия системы в областях параметров II и III. В этих областях у системы (5) существует только три состояния

равновесия и лишь одно из них устойчивое – устойчивый узел на одной из осей фазовой плоскости. В области II этим устойчивым узлом становится состояние равновесия, расположенное на оси Ow фазовой плоскости (рис.4а: $a_1=1.2, a_2=0.5$). В области III устойчивым становится узел, расположенный на оси Ou (рис.4б: $a_1=0.5, a_2=1.2$):

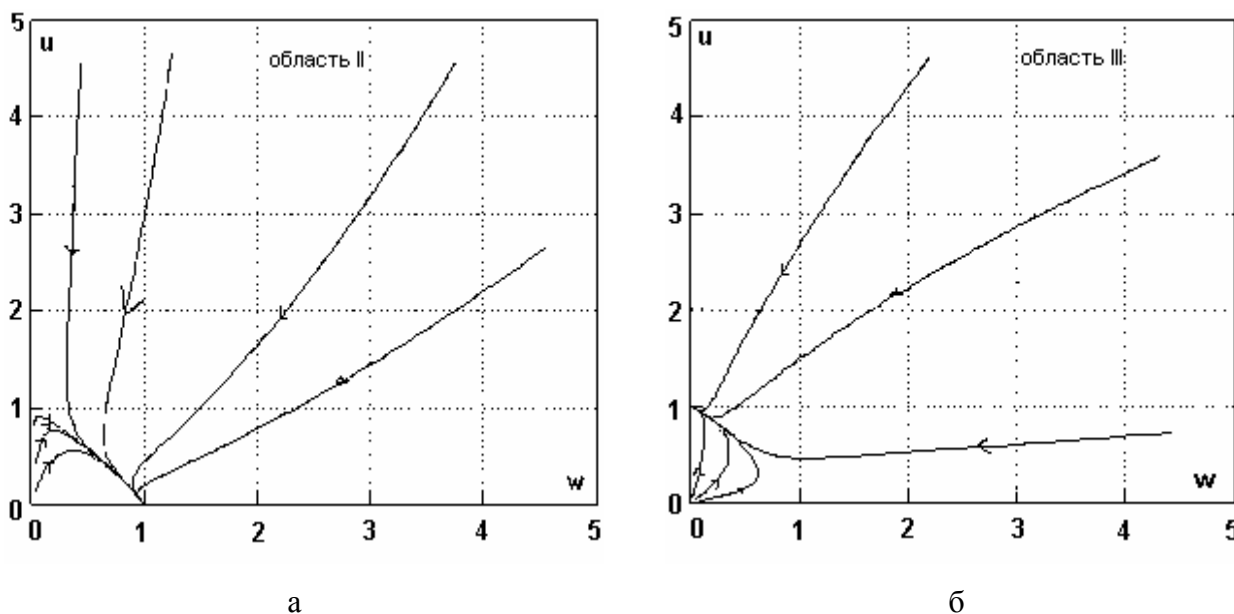


Рис.4

Фазовые портреты системы (5) в областях параметров II и III.

Таким образом нам нужно добиться соответственного изменения параметров a_1 и a_2 , чтобы изменялась устойчивость узлов и система переходила от одного стационара к другому.

4. Динамическая система триггерного типа с неспецифическим переключением между режимами

Для реализации параметрического (неспецифического) переключения системы между режимами воспользуемся тем фактом, что при переходе параметров a_1 и a_2 из области II в область III или наоборот, состояния равновесия, а именно узлы, расположенные на осях фазовой плоскости изменяют свою устойчивость. Т.е. фазовые траектории будут притягиваться то одним рассматриваемым стационаром, то другим. Такое изменение параметров мы можем получить, записав их в виде переменных гармонического осциллятора – последние два уравнения системы (6). Пользуясь тем, что значение переменной w при этом будет переходить от 1 к 0 и обратно, в зависимости от области работы триггера, будем считать, что именно эта переменная в нашей задаче – переменная переключения. Используя модель переключателя (1), записываем как закон $A(x,t)$ – генератор шума, закон $B(x,t)$ –

генератор Ван-дер-Поля, через w – переменную переключения, получаем динамическую систему переключения между двумя режимами (6):

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= w(2hx + y - gz) + (1-w)(\gamma(1-y^2)x - y) \\ \frac{dy}{dt} &= -wx + (1-w)x \\ \delta \frac{dz}{dt} &= x - f(z) \\ \frac{du}{dt} &= u - a_1uw - u^2 \\ \frac{dw}{dt} &= w + a_2uw - w^2 \\ \frac{da_1}{dt} &= a_2 \\ \frac{da_2}{dt} &= -ra_1 \end{aligned} \tag{6}$$

Расчеты системы дифференциальных уравнений (6) проводились с помощью программы Content. Были получены следующие результаты. Сигнал $x(t)$ на котором отчетливо видно два разных по своему характеру и амплитуде режима приведен на рис.5.

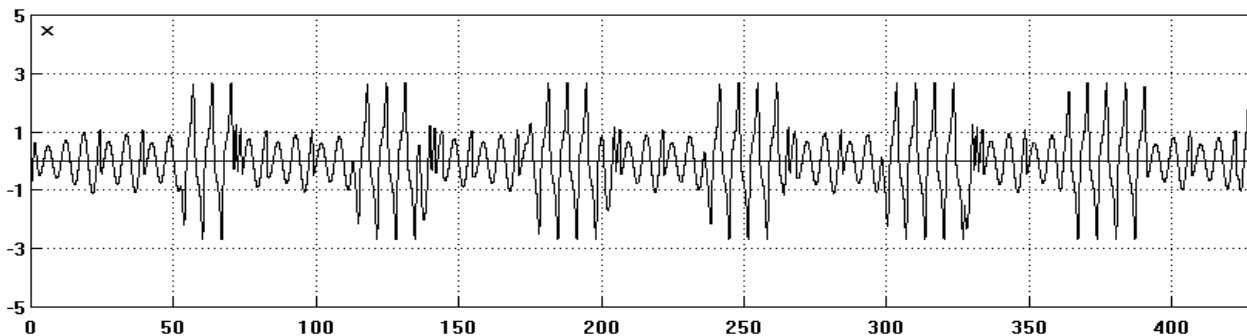


Рис.5

Расчетный сигнал $x(t)$ с переключением между двумя режимами.

При определенных значениях параметров генератора шума, когда колебания отдельно взятого генератора будут затухать, система (6) на выходе численного эксперимента будет иметь режим, который можно определить как импульсный (рис.6).

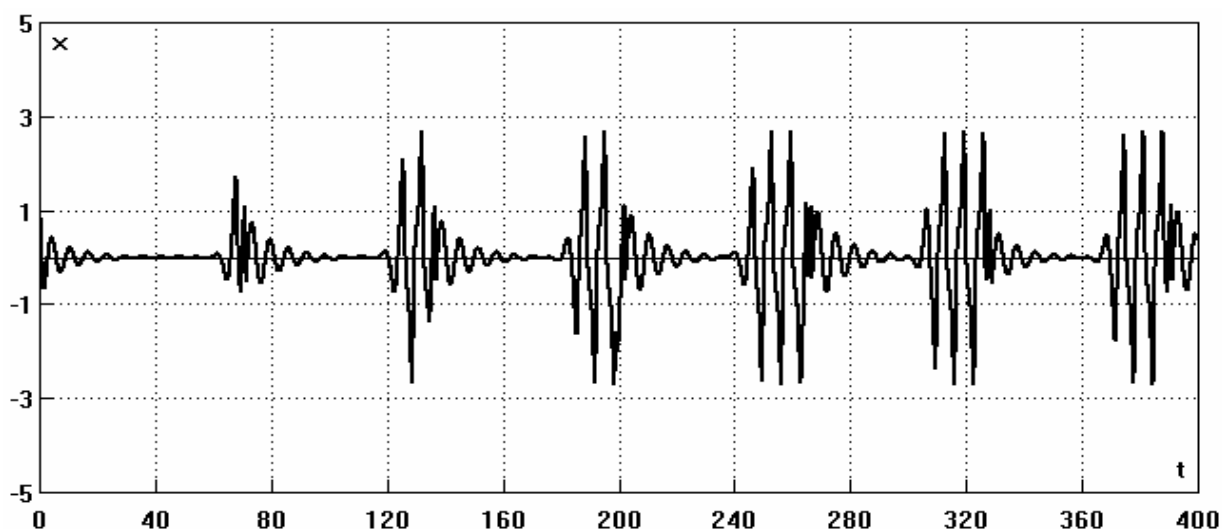


Рис.6

Импульсный режим при $\alpha=0.1$, $h=0.2$, $\gamma=1$, $\delta=0.1$, $g=6$

При изменении характеристик системы, можно добиться сигнала, в котором соотношение между частотами и амплитудами режимов будет близко к экспериментальному соотношению. На рис.7 представлен такой сигнал.

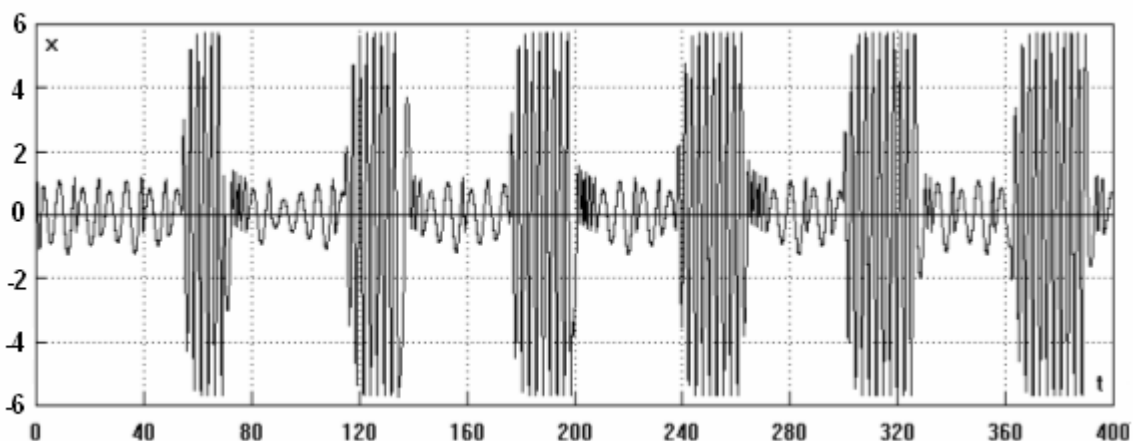


Рис.7

Расчетный сигнал, имеющий сходство с экспериментальными данными по частотным характеристикам при $\alpha=0.1$, $h=0.35$, $\gamma=1$, $\delta=0.1$, $g=6$, $r=0.01$.

На этом численном сигнале отчетливо видно присутствие переходной области между двумя основными режимами. Был проведен Фурье анализ фрагмента этого сигнала. Исследуемые режимы представлены на рис.8. Интервал основных частот в спектре мощности 1-го режима в области от 20 Hz до 40 Hz. Частота колебаний у 2-го режима составляет примерно 76 Hz. Доминирующая частота в спектре мощности переходного режима (область 3) равна 125 Hz.

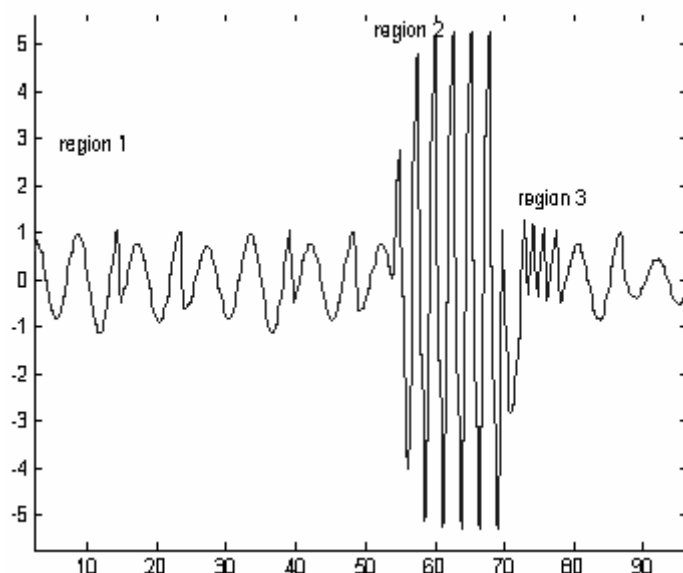


Рис.8

Увеличенная часть сигнала приведенного на рис.7

Заключение

Известно, что у мозга существует бесконечное число собственных состояний, в которые он попадает при определенных условиях, соответствующим значениям многих его параметров. Значит, чтобы мозг перешел из одного режима в другой, необходима дестабилизация стационарного состояния, в котором он пребывает в данный момент. В построенной модели внешнего воздействия на систему нет. Следовательно, дестабилизация происходит за счет внутренней неоднозначности, а именно изменения неких параметров системы. Неоднозначность проявляется в изменении параметров a_1 и a_2 . Этим параметрам могут соответствовать концентрации нейромедиаторов и гормонов. Болезнь Паркинсона связывают с недостатком выработки медиатора дофамина. Поскольку недостаток дофамина может вызвать колебания концентрации и синтезирующегося из него норадреналина, то в нашем случае именно этими веществами, дофамином и норадреналином, точнее их концентрациями, могли бы определяться параметры системы a_1 и a_2 . Если изменение значений этих параметров выходит за область определенной нормы, возможна не просто дестабилизация существующего состояния равновесия, но переход в патологический режим работы мозга.

Построенная и исследованная в настоящей работе динамическая система показала переключение между двумя различными режимами, которое происходит без внешнего воздействия, как и в экспериментальном сигнале $f(t)$ (рис.2), т.е. получено самопроизвольное переключение между режимами 1 и 2. Кроме того, полученный сигнал имеет близкие к эксперименту частотные характеристики.

Работа выполнена при поддержке проекта РФФИ №04-01-00814.

Литература:

1. Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии. Часть 1. –Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика»,2002.
2. Устинин М.Н., Махортых С.А., Молчанов А.М., Ольшевец М.М., Панкратов А.Н., Панкратова Н.М., Сухарев В.И., Сычев В.В. Задачи анализа данных магнитной энцефалографии// Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии./-Москва-Ижевск, 2002.
3. Рабинович М.И., Трубецков Д.И. Введение в теорию колебаний и волн.- М.: Наука, 1984.
4. Чернавский Д.С., Григоров Л.Н., Полякова М.С. Моделирование тригерных схем Жакоба и Моно // Колебательные процессы в биологических и химических системах. – М., 1967.
5. Рубин А.Б., Пытьева Н.Ф., Ризниченко Г.Ю. Кинетика биологических процессов. – М.: Изд-во МГУ, 1987.