

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЙ МЕЖДУ РЕЖИМАМИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2009 г. Н.М. Панкратова, М.Н. Устинин, А.М. Молчанов, Р. Линас*

Институт математических проблем биологии РАН, 142290, Пущино, Московской области;

**Department of Physiology and Neuroscience, New York University Medical Center, New York, NY 10016, USA*

Поступила в редакцию 25.06.08 г.

После доработки 25.08.08 г.

Построена математическая модель, в которой процесс переключения между режимами работы мозга, наблюдаемый по данным магнитной энцефалографии, происходит без внешнего воздействия и может соответствовать переключениям в головном мозге в случае патологии.

Ключевые слова: магнитная энцефалография, спонтанная активность, динамическая система, неспецифическое переключение.

Головной мозг является системой, совершающей в процесс функционирования переходы между различными равновесными состояниями. Вид энцефалограммы головного мозга человека изменяется при засыпании, пробуждении, выполнении различных задач, а также при многих функциональных нарушениях.

При изучении спонтанной активности головного мозга методами магнитной энцефалографии у пациентов с различными патологиями были отмечены переключения между режимами, качественно изменяющие вид энцефалограмм. Цель настоящей работы состоит в том, чтобы построить математическую модель, которая могла бы описать переключения между двумя различными режимами. Один из них мы считаем физиологически нормальным, соответствующим в целом хаотическому поведению системы, а второй – патологическим, проявляющимся в квазипериодических колебаниях высокой частоты.

Хаотическое поведение клеток головного мозга было отмечено, в частности, при изучении колебательных свойств нейронов нижних олив *in vitro* [1].

Существует два способа переключения динамической системы между ее стационарными состояниями. Это специфическое и неспецифическое переключения [2]. При специфическом переключении система переходит из одного режима в другой за счет внешнего воздействия. При этом происходит резкое изменение значе-

ний переменных системы. Пример такого переключения был изучен в работах [3,4] в ходе эксперимента со сменой режима функционирования мозга при усложнении поставленной задачи. В эксперименте регистрировалась магнитная энцефалограмма при выполнении испытуемым задания по нажатию кнопки между последовательными звуковыми сигналами (синкопирование). С увеличением частоты подачи стимула испытуемый не справлялся с заданием и переходил на синхронное со стимулом движение. Представляя пространственно-временной сигнал активности мозга с помощью разложения Карунена–Лоэва, авторы получили траектории в реконструированном фазовом пространстве, которые существенно изменяются при переходе между режимами. Для описания найденных в эксперименте режимов была предложена система дифференциальных уравнений третьего порядка типа Шильникова. Были найдены два набора параметров системы, при которых траектории в фазовом пространстве качественно схожи с экспериментальными траекториями [3].

В данной работе мы рассматриваем спонтанную активность головного мозга. Отмеченные в эксперименте переходы от одного состояния системы к другому происходят без внешнего воздействия, что характерно для неспецифического переключения между режимами. Таким образом, необходимо построить математическую модель, которая могла бы реализовать самопроизвольные переходы из одного режима работы в другой.

Сокращение: МЭГ – магнитная энцефалограмма.

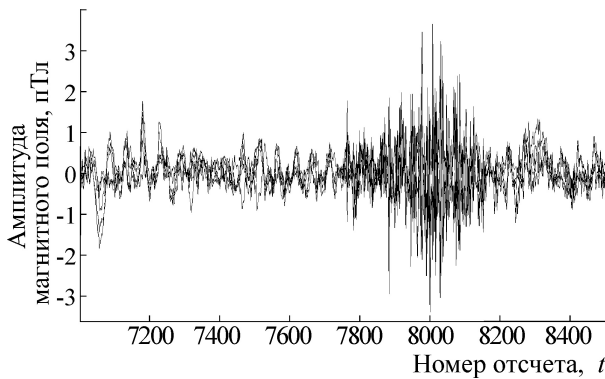


Рис. 1. Фрагмент экспериментальной записи магнитной энцефалографии. Для наглядности приведены только 5 каналов из 148.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Исследовали магнитные энцефалограммы (МЭГ), полученные с помощью магнитометра *Magnes 2500 WH*, установленного в Центре нейромагнетизма медицинского факультета Нью-Йоркского университета. Регистрировалась магнитная индукция в 148 точках, равномерно распределенных над поверхностью головы, с частотой опроса датчиков 500 Гц. Проводилась регистрация спонтанной активности головного мозга у пациента с патологией *tin-pitius* (слуховые галлюцинации) в течение 10 мин. На экспериментальной записи магнитной энцефалографии были отмечены промежутки резкого возрастания амплитуды сигналов в части каналов регистрации (рис. 1), которые сопровождалась упрощением мгновенной картины магнитного поля (рис. 2а,б). Магнитное поле в эти промежутки времени с хорошей точностью может быть описано одним эквивалентным токовым диполем, расположенным в слуховой коре [5].

ОБРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ

Использовался комплекс программ *MRIAN* [5,6] для интегрированной обработки, выделения полезного сигнала и решения обратной задачи магнитной энцефалографии, а также для анализа магниторезонансной томограммы пациента и представления полученных результатов.

Для выделения и изучения обобщенной зависимости поведения системы от времени использовали следующую процедуру. Была вычислена магнитная индукция во всех каналах регистрации от источника, расположенного в слуховой коре и порождающего картину маг-

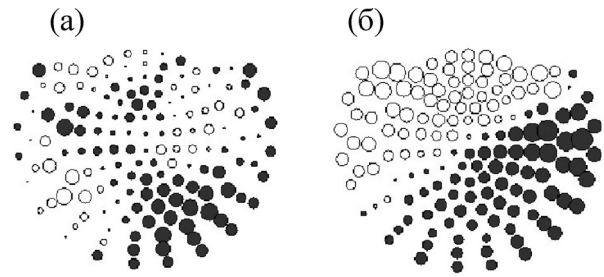


Рис. 2. Показаны амплитудные карты магнитного поля над поверхностью головы. Диаметры кружков соответствуют интенсивностям магнитного поля в местах расположения датчиков. Цвет кружков обозначает знак проекции вектора магнитного поля на направление датчика (нормали к поверхности головы). Черный цвет соответствует направлению поля внутрь головы, а белый – наружу; (а) – типичная карта, соответствующая спонтанной активности головного мозга, номер отсчета $t = 7689$; (б) – амплитудная карта, соответствующая промежуткам с упрощением картины магнитного поля, номер отсчета $t = 7981$.

нитного поля, близкую к экспериментальным данным в момент максимума. Использовалась модель токового диполя в проводящей сфере [7]. Датчик, находящийся в точке \mathbf{r}_k и имеющий направление \mathbf{n}_k , регистрирует от токового диполя амплитуды \mathbf{Q} , расположенного в точке \mathbf{r}_0 , магнитное поле B_k :

$$B_k(\mathbf{r}_0, \mathbf{Q}) = \frac{\mu_0}{4\pi F^2} ((F(\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_0) - (\mathbf{Q} \times \mathbf{r}_0, \mathbf{r}_k) \nabla F), \mathbf{n}_k),$$

где $F = a(ar_k + r_k^2 - (\mathbf{r}_0, \mathbf{r}_k))$,

$$\mathbf{a} = \mathbf{r}_k - \mathbf{r}_0, a = |\mathbf{a}|, r_k = |\mathbf{r}_k|, |\mathbf{n}_k| = 1, \mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}.$$

В качестве базисного использовался вектор $b_k = \alpha B_k(\mathbf{r}_0, \mathbf{Q}) + \beta$, где α и β определялись из условий $\sum_{k=1}^{148} b_k^2 = 1$ и $\sum_{k=1}^{148} b_k = 0$.

Весь экспериментальный массив МЭГ $B_k(t)$ проецировался на вектор b_k :

$$f(t) = \sum_{k=1}^{148} b_k B_k(t), t = 1, \dots, N,$$

где N – число измерений во времени ($3 \cdot 10^5$).

Функция $f(t)$ может интерпретироваться как амплитуда магнитного поля, регистрируемая модельным измерительным прибором, который интегрирует информацию, получаемую всеми каналами в данный момент времени, с весами b_k . Эти веса соответствуют элементарному токовому диполю, расположенному в слуховой коре, и обеспечивают максимальную чувстви-

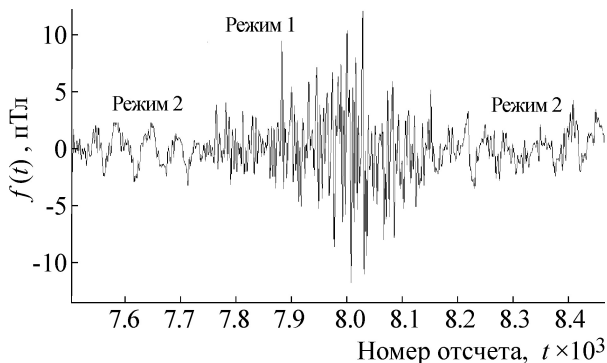


Рис. 3. Фрагмент функции $f(t)$ в момент переключения.

тельность модельного прибора к подобным источникам магнитного поля.

На основе изучения временного ряда $f(t)$ был сделан вывод о том, что рассматриваемая система может находиться в двух состояниях:

- 1) режим с низкой частотой и амплитудой ниже 2 мТл, носит хаотический характер;
- 2) режим с высокой частотой и амплитудой, превышающей амплитуду хаотического режима в три-четыре раза, является квазигармоническим.

Будем интерпретировать первый режим, как соответствующий нормальной работе мозга, а второй – как патологический (рис. 3,4). Всего за время эксперимента было отмечено одиннадцать спонтанных переключений между режимами.

Цель настоящей работы состоит в том, чтобы построить математическую модель, которая могла бы качественно описать самопроизвольное переключение между двумя режимами, которые мы наблюдаем при анализе функции $f(t)$.

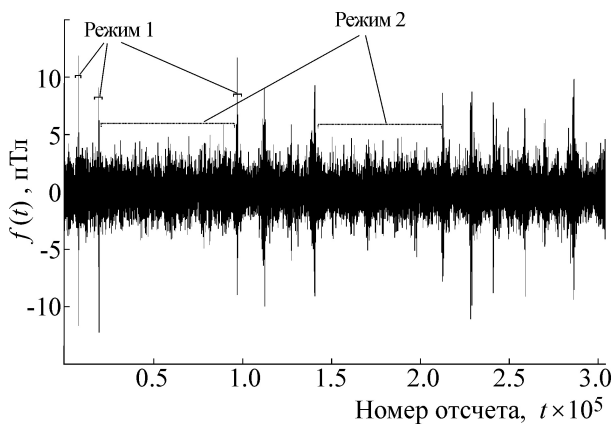


Рис. 4. Функция $f(t)$ в течение всего эксперимента.

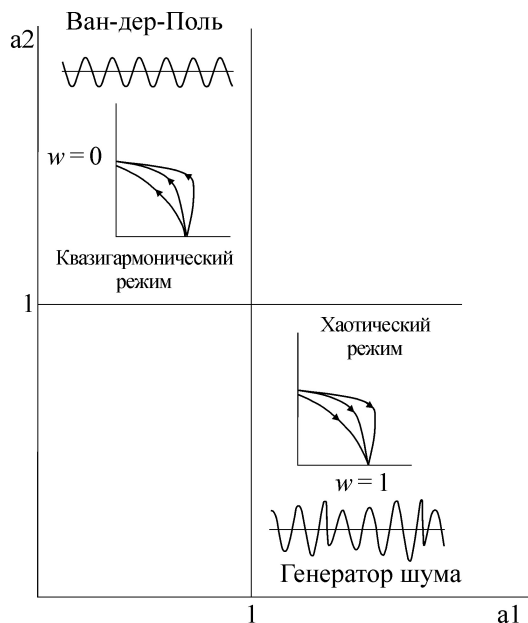


Рис. 5. Структурный портрет системы (1).

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Предложена динамическая система с переключением между двумя режимами без внешнего воздействия, состоящая из связанных между собой трех подсистем безразмерных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = w(2hx + y - gz) + \\ + (1 - w)(\gamma(1 - y^2)x - y) \\ \frac{dy}{dt} = -wx + (1 - w)x \\ \delta \frac{dz}{dt} = x - \varphi(z) \end{cases} \quad (1.1)$$

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = u - a_1uw - u^2 \\ \frac{dw}{dt} = w - a_2uw - w^2 \end{cases} \quad (1.2) \quad (1)$$

$$\begin{cases} \frac{da_1}{dt} = a_2 \\ \frac{da_2}{dt} = -ra_1. \end{cases} \quad (1.3)$$

На рис. 5 показан структурный портрет модели (1) с двумя конкурирующими режимами, один из которых квазигармонический, а другой – хаотический.

Переключение между двумя режимами осуществляется на основе модели конкуренции мод двухконтурного автогенератора [8]. Здесь коэффициенты a_1 и a_2 характеризуют влияние мод, в нашем случае режимов, друг на друга. Для перехода от одной интересующей нас области к другой необходимо, чтобы коэффициенты a_1 и a_2 изменялись в противофазе, например, по закону гармонического осциллятора.

Само переключение между двумя режимами активности описано в подсистеме (1.1). Первый, при $w = 1$, хаотический режим записан через уравнения простого генератора шума [9], второй режим, при $w = 0$, записан через уравнение Ван-дер-Поля [10], которое используется для описания подобных режимов работы головного мозга с четкими квазигармоническими колебаниями [11,12]. Подсистема (1.2) – уравнения конкуренции, в которых переменная w принимает значение либо ноль, либо единица. В подсистеме (1.3) описан закон, по которому изменяются значения коэффициентов a_1 и a_2 – уравнения гармонического осциллятора.

В системе (1) введены следующие обозначения: γ – параметр, определяющий форму квазигармонических колебаний, r – определяет частоту смены режимов, h – инкремент нарастания колебаний генератора шума в отсутствие нелинейных элементов; g – параметр, определяющий степень влияния нелинейности генератора шума; δ – малый параметр, $\delta \ll 1$; функция $\varphi(z)$ задана кусочно-линейной аппроксимацией:

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Система дифференциальных уравнений (1) решалась с помощью программы Content [13]. Было получено решение $x(t)$ с переключением между режимами, а также была исследована зависимость решения от параметров системы. Были найдены такие значения параметров, при которых соотношения между частотными и амплитудными характеристиками двух режимов близки к экспериментальным соотношениям. На рис. 6 представлен такой сигнал при $\alpha = 0,1$, $h = 0,35$, $\gamma = 1$, $\delta = 0,1$, $g = 6$, $r = 0,01$.

Известно, что у такой сложной системы, как головной мозг человека, существует бесконечное число собственных состояний, в которые она попадает при определенных условиях. Для того, чтобы мозг перешел из одного режима функционирования в другой, необходима дес-

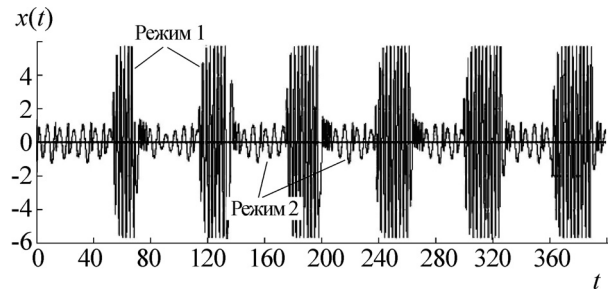


Рис. 6. Решение системы (1).

табилизация стационарного состояния, в котором он пребывает в данный момент. В построенной модели внешнего воздействия на систему нет, а дестабилизация происходит за счет изменения переменных a_1 и a_2 . Этим переменным могут соответствовать концентрации нейромедиаторов и гормонов. Тогда, если изменение значений этих концентраций выходит за область определенной нормы, возможна не только дестабилизация существующего состояния равновесия, но и 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, и может соответствовать переключениям в головном мозге, в том числе и в случае патологии. Найдены параметры модели, при которых полученный сигнал имеет близкие к эксперименту соотношения частотных и амплитудных характеристик.

Работа выполнена при финансовой поддержке Американского фонда гражданских исследований и развития (проект CRDF RB1-2027) и Российского фонда фундаментальных исследований, гранты №№ 07-07-00280, 07-01-00490, 06-07-89303, 09-07-12108-офи_м.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. Makarenko and R. Llinas, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **95**, 15747 (1998).
2. R. R. Llinas, U. Ribary, D. Jeanmonod, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA **96**, 15222 (1999).
3. А. Б. Рубин, Н. Ф. Пытьева и Г. Ю. Ризниченко, *Кинетика биологических процессов* (Изд-во МГУ, М., 1987).
4. J. A. S. Kelso and A. Fuchs, Chaos **5** (1), 64 (1995).
5. V. K. Jirsa, R. Friedrich, H. Haken, and J. A. S. Kelso, Biol. Cybernetics **71**, 27 (1994).
6. М. Н. Устинин, С. А. Махортых, А. М. Молчанов и др., в кн. *Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии*,

- Под ред. В. Д. Лахно, М. Н. Устинина (Институт компьютерных исследований, М.-Ижевск, 2002), сс. 327-348.
7. М. Н. Устинин, Дис. д-ра физ.-мат. наук (Пушино, 2004).
 8. J. Sarvas, Phys. Med. Biol. **32** (1), 11 (1987).
 9. М. И. Рабинович и Д. И. Трубецков, *Введение в теорию колебаний и волн* (Наука, М., 1984).
 10. С. В. Кияшко, А. С. Пиковский и М. И. Рабинович, Радиотехника и электроника **25**, 336 (1980).
 11. Б. Ван-дер-Поль, *Нелинейная теория электрических колебаний* (Связьтехиздат, М., 1935).
 12. В. К. Бабаев, С. Я. Вышкинд и др., *Динамика биологических популяций. Межвузовский сборник* (Горький, 1986).
 13. М. G. Velarde, V. I. Nekorkin, V. B. Kazantsev, et al., Neural Networks **15** (2002).
 14. W. Govaerts, Yu. A. Kuznetsov, B. Sijnav, in *Numerical methods for Bifurcation Problems and Large-Scale Dynamical Systems*, Ed. by E. Doedel, L. S. Tickerman (Springer – Verlag, New-York, 2000), pp. 163-184.

Mathematical Interpretation of the Switching over between the Regimes of Electrical Activity of the Brain

N.M. Pankratova*, M.N. Ustinin*, A.M. Molchanov, and R. Llinas**

**Institute of Mathematical Problems of Biology, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

***Department of Physiology and Neuroscience, New York University Medical Center, New York, NY 10016, USA*

The switching between the brain functioning regimes, which is indicated by the data of magnetic encephalography, has been modeled. A mathematical model has been constructed in which the switching process occurs without any external influence and may correspond to switches in the brain in pathology.

Key words: magnetic encephalography, spontaneous activity, dynamic system, nonspecific switching over