

Asimetrinis trupmeninės eilės išvestinių poveikis sinchronizacijai FitzHugh-Nagumo sistemoje su periodiniu sužadinimu

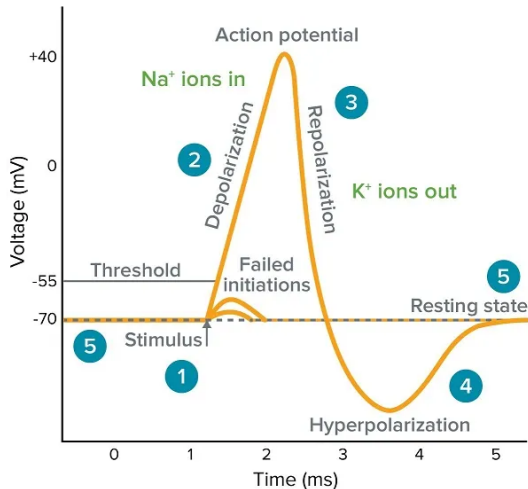
dr. Inga Telksnienė

Vadovas: prof. habil. dr. Raimondas Čiegis

LMT podoktorantūros stažuotė
Matematinio modeliavimo katedra
VILNIUS TECH

Neurono veikimo potencialas

Neurono veikimo potencialas – laikinas ir staigus neurono membranos potencialo pokytis (iš neigiamo į teigiamą), kurį sukelia staiga į neuroną ir iš jo ištekančios jonai.



FitzHugh-Nagumo modelis

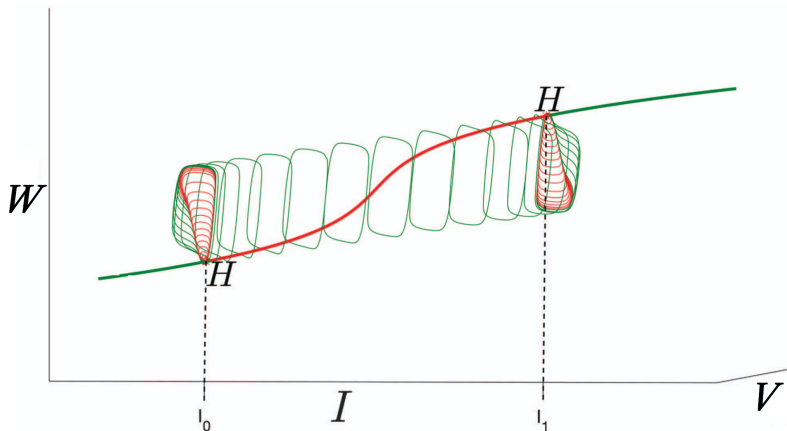
Hodgkin-Huxley modelis yra keturių dimensijų modelis, detaliai aprašantis veikimo potencialo generavimą ir perdavimą. FitzHugh-Nagumo modelis yra supaprastinta Hodgkin-Huxley modelio versija, turinti tik du kintamuosius:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= V - \frac{V^3}{3} - W + I; \\ \frac{dW}{dt} &= \varepsilon(V + a - bW).\end{aligned}$$

- V : membranos potencialas;
- W : atsistatymo procesai, pvz., jonų kanalų kinetika;
- I : išorinis elektros impulsas;
- a, b : parametrai, nulemiantys sužadinimo slenkstį ir atsistatymo greitį;
- ε : laiko skalių atskyrimo parametras (užtikrina, kad V kinta greičiau nei W).

Klasikinio FitzHugh-Nagumo modelio dinamika

Didėjant išoriniam impulsui I , sistema pereina iš ramybės būsenos į aktyvumo (veikimo potencialų generavimo) režimą. Šio perėjimo metu, bifurkacijų sekos eigoje sukuriamas stabilus ribinis ciklas.



FitzHugh-Nagumo modelis su periodiniu sužadiniu (1)

Biologiniai neuronai retai būna veikiami tik pastovaus impulso. Jie yra nuolat veikiami periodinių vidinių ir išorinių dirgiklių:

- Endogeniniai neuronų tinklo svyravimai (pvz., alfa, beta, gama bangos);
- Periodiniai jutiminiai dirgikliai (pvz., mirksinti šviesa, vibracijos, garso bangos). Smegenų veikla geba sinchronizuotis su šiais ritmais (angl. *neural entrainment*);
- Verta paminėti ir neuromoduliacines (periodinės stimuliacijos) terapijas, kurių metu implantuoto impulsų generatoriaus generuojami elektros impulsai keičia tam tikrų sričių elektrinį aktyvumą, kad būtų pasiektas norimas efektas.

FitzHugh-Nagumo modelis su periodiniu sužadiniu (2)

FitzHugh-Nagumo modelis su periodiniu sužadiniu aprašomas lygtimis:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= V - \frac{V^3}{3} - W + I \cos(\omega t); \\ \frac{dW}{dt} &= \varepsilon(V + a - bW);\end{aligned}$$

čia I – išorinio periodinio impulso amplitudė; ω – išorinio periodinio impulso kampinis dažnis.

- Pridėjus periodinio sužadimo narį $I \cos(\omega t)$, sistemos dinaminės savybės tampa žymiai turtingesnės (sinchronizacija, sprogoimai, mišriojo režimo svyravimai, chaosas, ir t.t.).
- Šiame tyrime nagrinėjama neurono fazinė sinchronizacija – reiškiny, kurio metu neurono aktyvumas prisiderina prie išorinio periodinio signalo. Tai gali vykti paprastu 1:1 santykiu, kai įvyksta viena neurono aktyvacija per kiekvieną išorinio signalo periodą, arba sudėtingesniu, aukštesnės eilės $p : q$ santykiu.

Trupmeninės eilės FitzHugh-Nagumo modelis su periodiniu sužadiniu (1)

- Daugelis neuroninių procesų, tokių kaip sinapsinis plastiškumas, adaptacija bei darbinė atmintis, priklauso nuo praeities aktyvumo.
- Veikimo potencialų dažnio adaptacija dažnai vyksta pagal laipsninį dėsnį, kas yra būdinga trupmeninės eilės procesams. Trupmeninės eilės modeliai sėkmingai atkuria šiuos neuronų atsako priklausomybės nuo praeities efektus.
- FitzHugh-Nagumo sistemoje membranos įtampos V ir atsistatymo procesų W priklausomybės nuo praeities aktyvumo kilmė yra skirtinga: pirmu atveju ji susijusi su membranos dielektriniais nuostoliais, kitu – su jonų kanalų kinetika.

Trupmeninės eilės FitzHugh-Nagumo modelis su periodiniu sužadinimu (2)

Šiame darbe nagrinėjamas modelis:

$$\begin{aligned} {}^C D_t^\alpha V &= V - \frac{V^3}{3} - W + I \cos(\omega t); \\ {}^C D_t^\beta W &= \varepsilon(V + a - bW), \end{aligned}$$

čia ${}^C D_t^\gamma$ yra γ eilės Caputo trupmeninė išvestinė; $\alpha, \beta \in (0, 1]$ – trupmeninės eilės, atitinkančios membranos įtampas ir atsistatymo kintamuosius.

Esant pastoviam sužadinimui ($I \neq 0, \omega = 0$), klasikinė Hopf bifurkacijos sąvoka nebegali būti taikoma, kadangi autonominės trupmeninės eilės sistemos neturi periodinių sprendimų. Šiuo atveju perėjimas prie svyravimo elgesio apibūdinamas Hopf-tipo bifurkacija, kuomet pusiausvyros taškas praranda stabilumą ir atsiranda ne ribinis ciklas, o stabili, svyruojanti trajektorija, žinomą kaip S-asimptotinis T-periodinis sprendinys. Parametro I vertė, ties kuria įvyksta ši bifurkacija, priklauso nuo trupmeninių eilių α ir β , o tai rodo, kad atminties efektai tiesiogiai moduliuoja sistemos sužadinimo slenkstį.

Šio tyrimo tikslas – nagrinėjant trupmeninės eilės FitzHugh-Nagumo modelį su periodiniu sužadinimu ištirti, kaip trupmeninės eilės α ir β paveikia neurono sinchronizacijos su išoriniu signalu dinamiką.

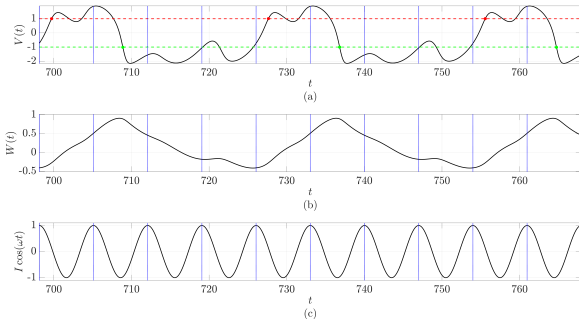
Siekiant sistemingai ištirti sinchronizaciją nagrinėjamame modelyje, buvo taikoma metodologija, adaptuota iš netiesinės dinamikos ir skaičiuojamojo neuromokslo sričių. Šis metodologija apima:

1. veikimo potencialų aptikimą,
2. sinchronizacijos kiekybinį įvertinimą naudojant sukimosi skaičių,
3. sistemingą sistemos dinamikos atvaizdavimą parametrų erdvėje (“Arnold’o liežuvių” diagramos sudarymas).

Veikimo potencialų aptikimas (dviejų slenksčių algoritmas)

- Veikimo potencialo proceso pradžia registruojama kertant viršutinį sužadinimo slenkstį $V = 1$ (trajektorijai kylant).
- Veikimo potencialo proceso pabaiga fiksuojama, kai trajektorija kerta apatinį slenkstį $V = -1$.

Šis geometrinis neurono impulsų aptikimo metodas yra tinkamas tiek sveikosios, tiek trupmeninės eilės modeliams.

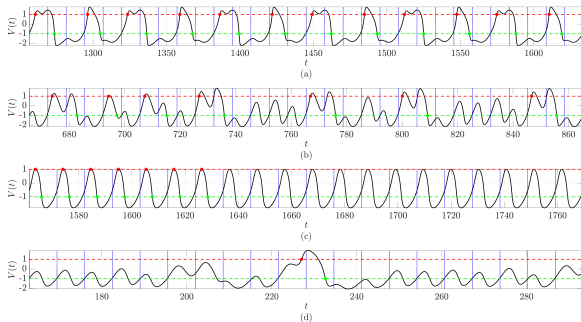


Sukimosi skaičius ir dinaminė klasifikacija (1)

- Sinchronizacija kiekybiškai įvertinama **sukimosi skaičiumi**, $\rho = p/q$ (per q išorinio signalo periodų įvyksta p neurono impulsų).
- Šiame tyrime, atmetus pradinį pereinamuosius procesus, aptiktų impulsų duomenys yra naudojami impulsų ilgių (angl. *inter-spike intervals (ISI)*) sekos apskaičiavimui. Stabilios periodinės trajektorijos atveju vidutinis ISI yra tiesiogiai susijęs su išorinio signalo periodu T_{forcing} , todėl sukimosi skaičius gali būti apskaičiuotas kaip $\rho = T_{\text{forcing}}/\overline{\text{ISI}}$.

Sukimosi skaičius ir dinaminė klasifikacija (1)

Siekiant atskirti paprastą fazinę sinchronizaciją nuo sudėtingesnės dinamikos, analizuojamos ISI statistinės savybės. Jei ISI standartinis nuokrypis (neurono impulsų reguliarumo matas) yra artimas nuliui, toks atvejis klasifikuojamas kaip paprasta $p:q$ sinchronizacija. Šio tyrimo tikslais visi kiti atvejai yra sugrupuoti į vieną “sudėtingos dinamikos” kategoriją: (a) neuronas generuoja pasikartojančią seką iš k struktūriškai skirtingų impulsų; (b) chaotinis neurono aktyvumas; (c) lėti pereinamieji procesai; (d) gautų impulsų duomenų nepakanka patikimai statistinei analizei atlikti.



Parametrų erdvė

Sistema buvo tiriama dvimatėje parametrų erdvėje:

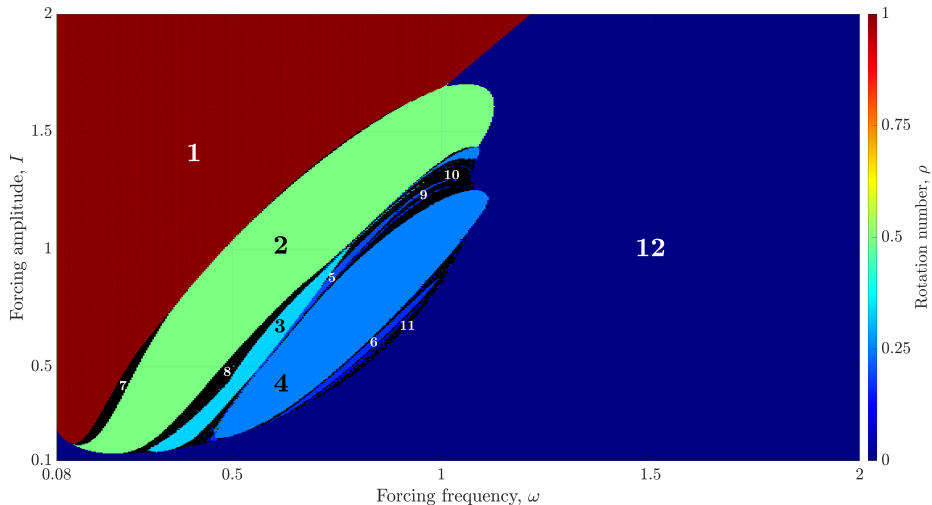
- Išorinio periodinio sužadavimo signalo amplitudė: $I \in [0.1, 2]$;
- Išorinio periodinio sužadavimo kampinis dažnis: $\omega \in [0.08, 2]$.

Kadangi modelio laikas t matuojamas milisekundėmis, tiriamas kampinių dažnių diapazonas ω atitinka realius fizikinius dažnius f apytiksliai nuo 13 Hz iki 318 Hz ($\omega = 2\pi f/1000$).

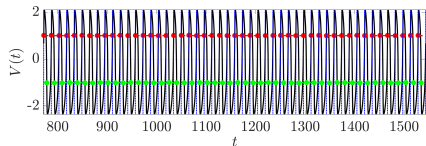
Šis spektras apima pagrindinius smegenų ritmus, svarbius informacijos apdorojimui:

- Beta ritmai (13-35 Hz)
- Gama ritmai (35-70 Hz)
- Aukšto dažnio osciliacijos (HFO) (70-300+ Hz)

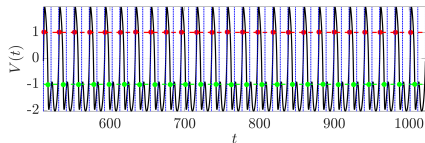
Sinchronizacija sveikosios eilės FitzHugh-Nagumo modelyje (1)



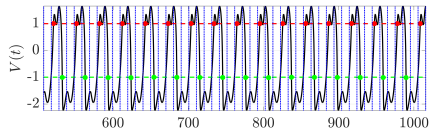
Sinchronizacija sveikosios eilės FitzHugh-Nagumo modelyje (2)



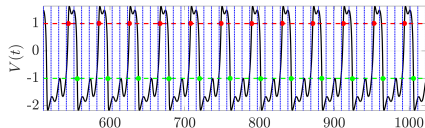
(1)



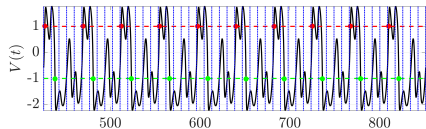
(2)



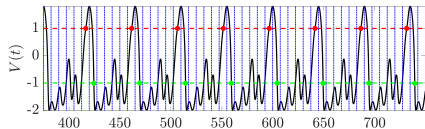
(3)



(4)

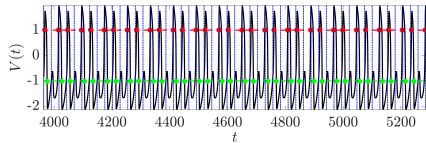


(5)

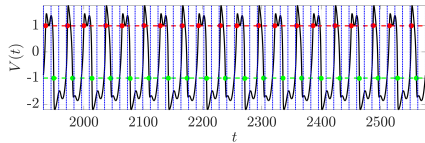


(6)

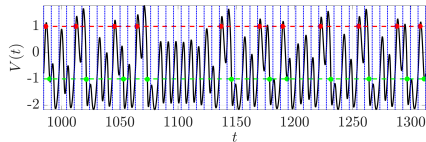
Sinchronizacija sveikosios eilės FitzHugh-Nagumo modelyje (3)



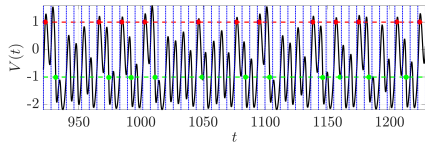
(7)



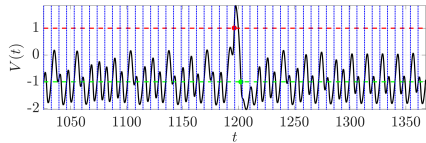
(8)



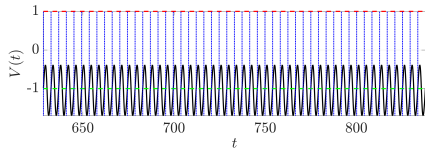
(9)



(10)

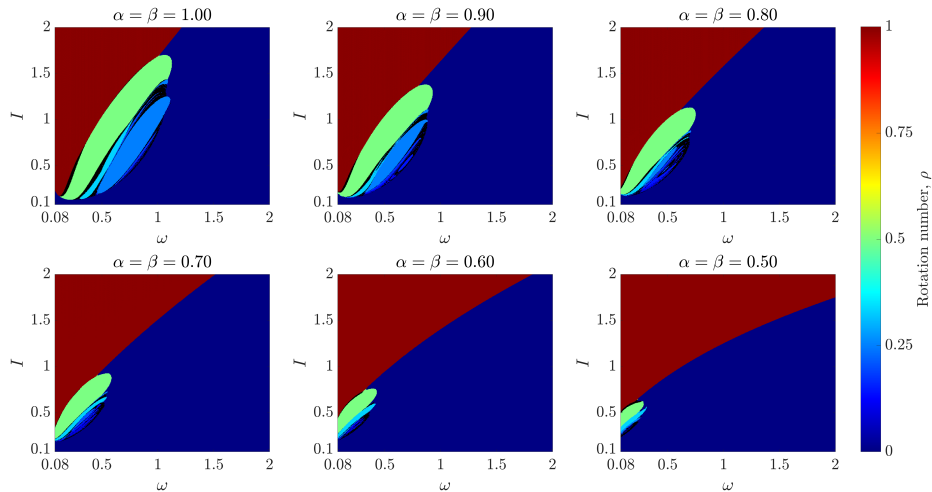


(11)

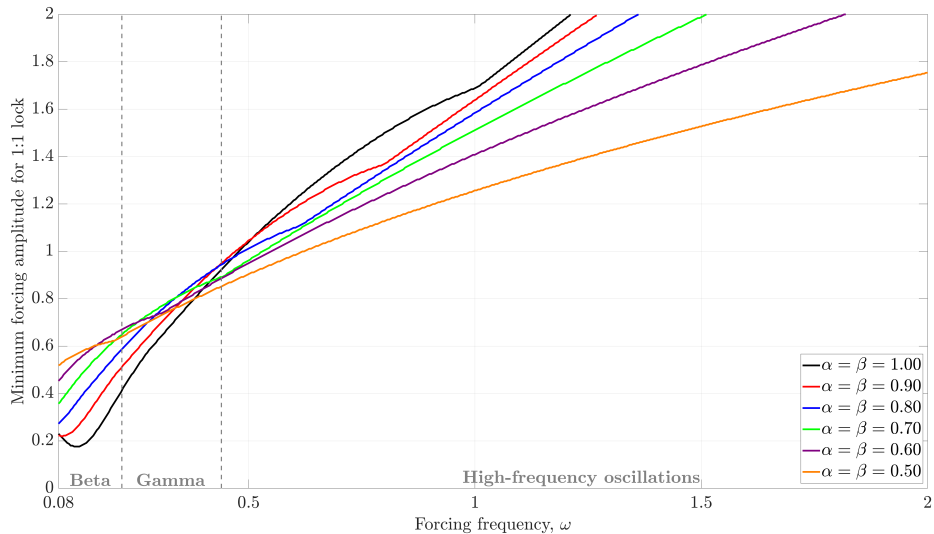


(12)

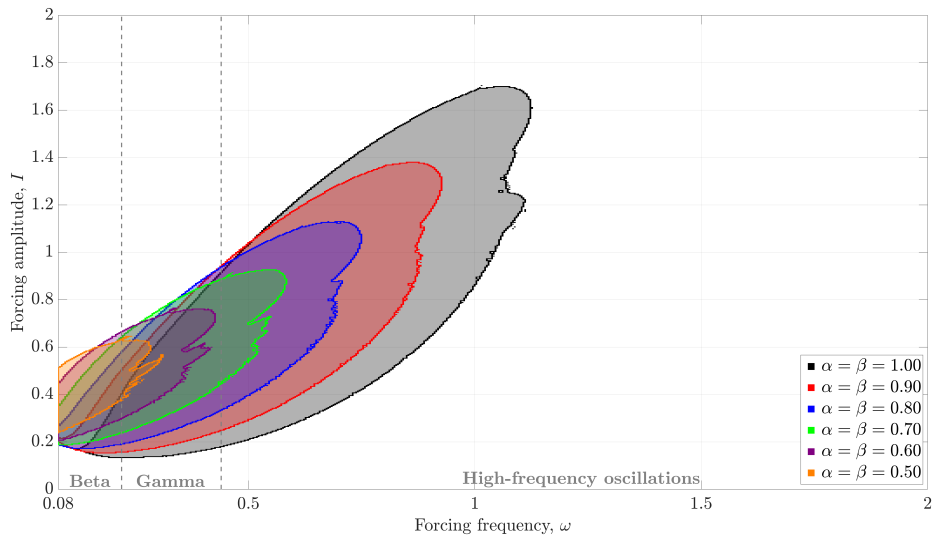
Rezultatai – atvejis $\alpha = \beta$ (1)



Rezultatai – atvejis $\alpha = \beta$ (2)

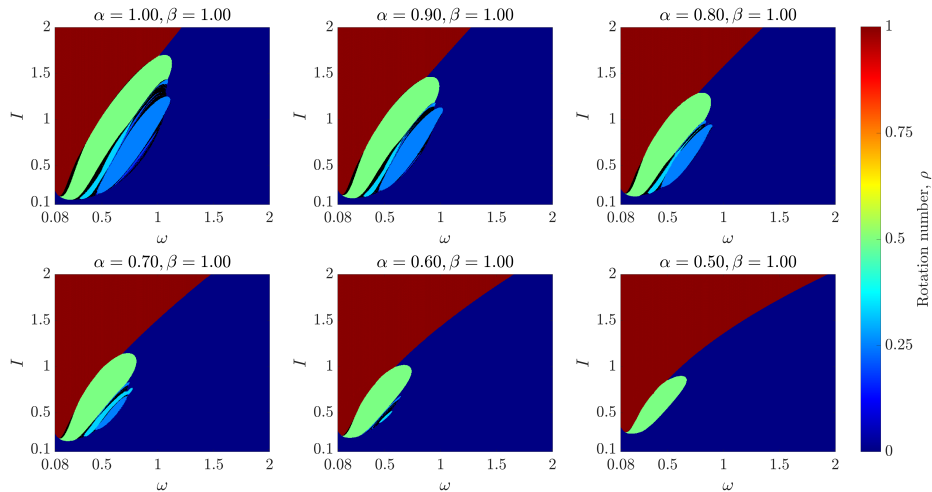


Rezultatai – atvejis $\alpha = \beta$ (3)



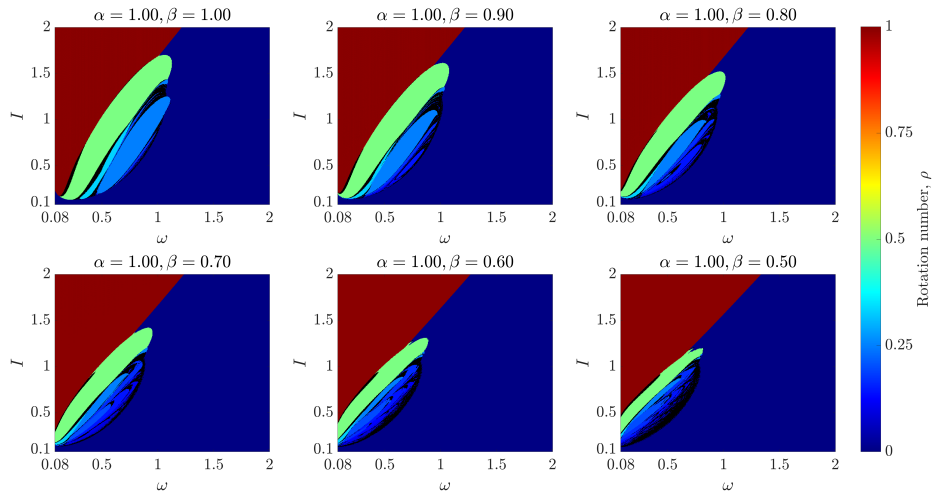
Rezultatai – atvejis $\alpha \neq \beta$ (1)

Membranos įtampą atitinkančios trupmeninės išvestinės eilės α poveikis



Rezultatai – atvejis $\alpha \neq \beta$ (2)

Atsistatymo procesus atitinkančios trupmeninės išvestinės eilės β poveikis



Bendras trupmeninių eilių poveikis (1)

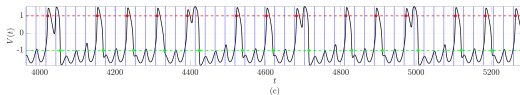
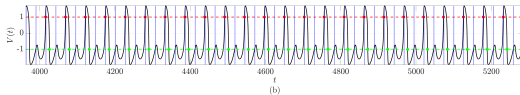
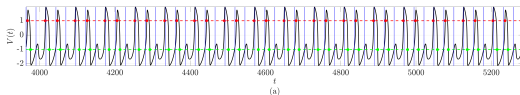
Apjungus abu efektus:

- Membranos įtampos ir atsistatymo procesų “atminties efektai”, modeliuojami skirtingomis trupmeninių išvestinių eilėmis, atlieka skirtingus vaidmenis.
- Mažinant α , dinamika sistemingai supaprastėja, t.y. “atmintis” įtampos kintamajame atlieka slopinimo mechanizmo vaidmenį.
- Mažinant β , visa dinaminė struktūra pasislenka link žemesnių dažnių, t.y. “atmintis” atsistatymo procesų kintamajame veikia kaip laiko skalės modulatorius – leidžia neuronams keisti pageidaujamus dažnius tam tikro tipo sinchronizacijai.
- Stebima efektų konkurencija: mažas β gali iš dalies atkurti dinaminį sudėtingumą sistemoje, kuri jau buvo supaprastinta dėl mažo α .

Bendras trupmeninių eilių poveikis (2)

Asimetrinių atminties efektų demonstracija esant fiksuotiems parametrams $I \approx 0.42, \omega \approx 0.24$:

- (a) Periodo-2 atsakas sveikosios-eilės modelyje ($\alpha = 1, \beta = 1$).
- (b) Membranos įtampos “atminties efektų” slopinantis poveikis: esant $\alpha = 0.7, \beta = 1$, dinamika supaprastėja iki 1:2 sinchronizacijos.
- (c) Atsistatymo procesų “atminties efektų” poveikis: papildomai sumažinus β ($\alpha = 0.7, \beta = 0.6$), 1:2 sinchronizacija destabilizuojama ir vėl atsiranda sudėtingas, aperiodinis atsakas.



Biofizikinė interpretacija

Gauti rezultatai rodo, kad neuronai gali turėti nepriklausomus biofizinius mechanizmus, kurie kontroliuoja ne tik jų dažnio selektyvumą, bet ir jų reakcijos sudėtingumą.

- Trupmeninės eilės α ir β nėra tik abstraktūs matematiniai parametrai, jos yra susijusios su skirtingais fiziologiniais procesais, kurie iš principo gali būti moduluojami.
- Pavyzdžiui, farmakologiniai agentai, skirti moduluoti kalio kanalų kinetiką, galėtų būti modeliuojami kaip β parametro derinimas, kuris keičia neurono rezonansines savybes.
- Membranos dielektrinių savybių pokyčiai galėtų atitikti α pokyčius, kurie supaprastina neurono atsako dinamiką.
- Šis tyrimas leidžia įvertinti kaip skirtingi ląstelių lygio modifikavimai galėtų formuoti neurono sinchronizacijos gebėjimus.

- Atlikti bifurkacijų analizę, tiriant perėjimo tarp skirtingų sinchronizacijos režimų mechanizmus.
- Ištirti modelio elgesį labai žemų dažnių diapazone (pvz., delta ir teta ritmai), analizuojant trupmeninės atminties poveikį *bursting*-tipo aktyvumui.
- Išplėsti analizę į aukštesnių dažnių sritį (> 300 Hz), tiriant “atminties efektų” vaidmenį patologinėse aukšto dažnio osciliacijose.
- Įtraukti asimetrinius atminties efektus į susietų neuronų tinklų modelius.
- Ištirti trupmeninės dinamikos ir stochastinio triukšmo (būdingo biologinėms sistemoms) sąveiką.

Ačiū už dėmesį!