

UNIwersytet warszawski
MIĘDZYWYDZIAŁOWE INDYWIDUALNE STUDIA
MATEMATYCZNO-PRZYRODNICZE



Agnieszka Grabska-Barwińska

Model zmian synchronizacji czynności EEG
związanych z wykonywaniem ruchu

Praca magisterska wykonana
w Pracowni Fizyki Medycznej
Instytutu Fizyki Doświadczalnej
Wydziału Fizyki
pod opieką
Dr Jarosława Żygierewicza

Warszawa 2004

Kochanej Rodzinie

Spis treści

Spis rysunków	iii
Spis tablic	v
1 Wstęp	1
1.1 Motywacja	1
1.2 Cel pracy	2
1.3 Układ pracy	2
2 Podstawy fizjologiczne	4
2.1 Podstawy biologiczne	4
2.1.1 Neuron	4
2.1.2 Synapsa	5
2.1.3 Kora mózgowa	8
2.2 Mózg a motoryka	9
2.2.1 Komórki piramidowe i interneurony	9
2.2.2 Kinetyka PSP na synapsach komórek piramidowych i interneuronów	9
2.2.3 Funkcjonalne zróżnicowanie kory motorycznej	11
2.2.4 Komunikacja kory motorycznej	13
2.2.5 Idea wektora populacji	14
3 Doświadczenie	15
3.1 Sygnał EEG	15
3.2 Źródła sygnału EEG	17
3.2.1 Synchronizacja a oscylacje. Widmo EEG	18
3.2.2 Miara synchronizacji. Definicja ERD/ERS	20
3.3 Opis wyników eksperymentalnych	21
3.3.1 Doświadczenie — ruch palcem	21
3.3.2 Powstawanie rytmów β/γ	23
4 Metoda - Modelowanie	25
4.1 Modele neuronów i sieci neuronalnych	25
4.1.1 Modele dystrybuowane (<i>distributed models</i>)	26
4.1.2 Modele populacyjne (<i>lumped models</i>)	26
4.1.3 Modele globalne (<i>global models</i>)	26
4.2 Proponowany model	27
4.2.1 Założenia modelu	27
4.2.2 Schemat modelu	27
4.2.3 Opis modelu	28

4.2.4	Źródła parametrów modelu	30
5	Wyniki	33
5.1	Zachowanie modelu	33
5.1.1	Przykładowe przebiegi	33
5.1.2	Analiza liniowa modelu	36
5.1.3	Wnioski z analizy liniowej	39
5.1.4	Wpływ parametrów $c_{ee}, c_{ei}, c_{ie}, P(t)$ na model	44
5.2	Symulacja doświadczenia z ruchem palcem	51
5.2.1	Postawione hipotezy	51
5.2.2	Przyjęte założenia	51
5.2.3	Model pobudzenia	52
5.2.4	Symulacja	53
5.2.5	Porównanie wyników doświadczenia z symulacją	55
5.2.6	Charakterystyka β -rebound'u	61
5.3	Test modelu	63
6	Dyskusja wyników	65
6.1	Postawione hipotezy	65
6.1.1	Generacja rytmów β/γ	65
6.1.2	Znaczenie oscylacji α	66
6.1.3	Znaczenie oscylacji β	66
6.1.4	Znaczenie β -rebound'u	67
6.1.5	Znaczenie oscylacji γ	67
6.2	Perspektywy na przyszłość	68
6.2.1	Dalszy rozwój modelu	68
6.2.2	Proponowane doświadczenia	69
7	Podsumowanie	70
A	Dodatek	71
A.1	Przybliżenie stacjonarne modelu	71
	Bibliografia	73

Spis rysunków

2.1	Budowa neuronu.	4
2.2	Zmiany potencjału wewnątrz komórki nerwowej po jej skutecznym pobudzeniu.	5
2.3	Budowa synapsy chemicznej.	6
2.4	Kształt potencjałów postsynaptycznych EPSP, IPSP	7
2.5	Ośrodki funkcjonalne kory mózgowej.	8
2.6	Przebieg czasowy wzmocnienia połączeń Pyr–Int dla pobudzenia krótkimi seriami impulsów.	10
2.7	Kora motoryczna człowieka.	11
2.8	Reprezentacja ruchowo-czuciowa w korze (<i>homunculus</i>).	12
3.1	Przykładowy elektroencefalogram wraz z układem elektrod.	15
3.2	Rozdzielczość czasowa i przestrzenna badań nad mózgiem.	16
3.3	Rytm w EEG.	19
3.4	Zmiana mocy rytmów α , β , γ w trakcie ruchu palcem.	21
3.5	Schemat generacji rytmów α , β , γ w trakcie ruchu palcem.	23
4.1	Schemat modelu.	28
4.2	Rozkład pobudzenia progów populacji.	30
4.3	Symulowane potencjały postsynaptyczne.	31
4.4	Funkcje odpowiedzi populacji $f_e(V_e)$, $f_i(V_i)$	32
5.1	Przykładowe wyniki symulacji EEG, $V_e(t)$	34
5.2	Przebiegi czasowe $E(t)$, $I(t)$ i trajektoria $E(I)$	34
5.3	Widma sygnałów z Rys. 5.1 i wykresy aktywności populacji.	35
5.4	Wyznaczanie punktu pracy $E(V_e)$ metodą graficzną.	39
5.5	Widma sygnałów z Rys. 5.1 obliczone metodą analizy liniowej.	40
5.6	Zależność pasma częstości dominującego w widmie od stałej K_2	41
5.7	Zależność pasma częstości sygnału od stałych sprzężenia K_1, K_2	42
5.8	Występowanie rezonansu w zależności od stałych K_1, K_2	43
5.9	Występowanie rytmów α, β, γ w modelu w zależności od stałych sprzężenia K_1, K_2	44
5.10	Granice obszaru stałych c_{ee}, c_{ei}, c_{ie} , dla których występują rytmy α i β przy $P(t) = 250$ pps.	45
5.11	Granice zakresu stałych c_{ee}, c_{ei}, c_{ie} , dla których występują rytmy α, β, γ przy $P(t) = 500$ pps.	46
5.12	Zależność częstości ω_0 układu od parametrów, $P(t) = 220$ pps.	48
5.13	Zależność częstości ω_0 układu od parametrów, $P(t) = 330$ pps.	49
5.14	Zależność częstości ω_0 układu od parametrów, $P(t) = 440$ pps.	50

5.15	Pobudzenie $W(t)$ (5.18) wraz z przyjętymi oznaczeniami.	52
5.16	Odpowiedź PPF na jednostkowe pobudzenie (5.20).	53
5.17	Schemat modelu w symulacji ruchu palcem.	54
5.18	Sygnal otrzymany w symulacji ruchu palcem.	55
5.19	Trajektorie sygnału w różnych stadiach ruchu.	56
5.20	Zmiany synchronizacji ERD/ERS, wyniki symulacji.	57
5.21	Energia sygnału w przestrzeni czas–częstość.	58
5.22	Zmiany ERD/ERS w przestrzeni czas–częstość.	59
5.23	Zmiany ERD/ERS po akceptacji zmian testem t	60
5.24	β -rebound i wykres pobudzenia $W(t)$. Przyjęte oznaczenia.	61
5.25	Wyniki symulacji zwiększania amplitudy IPSP	64

Spis tabel

2.1	Neuroprzekazniki i ich rola w organizmie.	7
2.2	Wpływ środków chemicznych na kształt PSP.	8
2.3	Kształt PSP.	10
2.4	Obszary kory motorycznej i ich funkcje.	12
2.5	Struktury mózgu odpowiedzialne za ruch i ich komunikacja.	13
3.1	Granice pasm poszczególnych rytmów EEG przyjęte w pracy.	18
3.2	Zmiany w synchronizacji rytmów EEG (α i β) w trakcie trzech wyodrębnionych stadiów ruchu.	22
4.1	Wartości parametrów dla synaps	31
4.2	Wartości parametrów dla populacji	32
5.1	Wartości stałych sprzężenia dla przebiegów z Rys. 5.1.	39
5.2	Wartości parametrów przyjęte dla pobudzenia $P(t)$	52
5.3	Wartości parametrów dla pobudzenia PPF	53
5.4	Wartości parametrów modelu przyjęte dla symulacji	53

Rozdział 1

Wstęp

Jak powstaje myśl?

Poszukiwanie mechanizmów umożliwiających analizę informacji przez mózg integruje naukowców z tak różnych dziedzin nauki jak psychologia i fizyka, medycyna i chemia, biologia i informatyka.

W niniejszej pracy wykorzystuję wiedzę nabytą na wykładach z fizyki statystycznej, analizy i informatyki, tworzony model opiera się na danych neurofizjologicznych.

1.1 Motywacja

Elektroencefalografia zajmuje się rejestracją pola elektrycznego generowanego przez duże zespoły komórek nerwowych. Niski koszt, nieinwazyjność i stosunkowa dostępność EEG stanowią o jej popularności w badaniach nad mózgiem człowieka i zwierząt. Metoda ta znajduje zastosowanie w diagnostyce wielu chorób i nieprawidłowości dotyczących funkcjonowania mózgu, jednak mechanizmy powstawania zmian w sygnale EEG chorych osób nie są jeszcze poznane.

Badanie dynamiki pracującego mózgu rozpoczyna się od analizy EEG rejestrowanego w trakcie wykonywania najprostszych czynności, przy maksymalnym ograniczeniu wszystkich innych bodźców. Niniejsza praca opiera się na wynikach doświadczeń dotyczących prostego ruchu palcem.

Narzędziem ułatwiającym interpretację zebranych danych jest modelowanie. Umożliwia ono testowanie hipotez a także wykonywanie doświadczeń " *in silico*", czasem niemożliwych do przeprowadzenia " *in vivo*".

Uzasadnieniem dla modelowania generacji pola elektromagnetycznego mózgu jest hipoteza o populacyjnym poziomie analizy informacji. Istnieje coraz więcej doświadczeń obalających pogląd, że pojedyncza komórka nerwowa może stanowić centrum decyzyjne. Obecnie popularne jest stwierdzenie, że przetwarzanie informacji odbywa się przy współdziałaniu wielu tysięcy neuronów, a więc na poziomie sieci (populacji).

Modelowanie generacji sygnału EEG może więc odegrać znaczenie nie tylko w diagnostyce, ale i w nauce (fizjologii). Istnieje możliwość, że odkrycie i przeanalizowanie mechanizmów powstawania zmian w sygnale EEG stanie się podstawą do zrozumienia, jak funkcje mózgu przejawiają się w aktywności sieci neuronowych.

1.2 Cel pracy

Badania eksperymentalne wykazały istnienie specyficznego wzorca zmian w sygnale EEG związanych z wykonywanym ruchem. Obserwuje się obniżenie energii sygnału w pasmie alfa (7–13 Hz) oraz beta (13–30 Hz) jednocześnie z silnym wzmocnieniem sygnału w pasmie gamma (powyżej 30 Hz). Około pół sekundy po wykonaniu ruchu w pasmie beta występuje wzrost energii do poziomu wyższego niż początkowy (tzw. *rebound*).

Istniejące dotychczas modele generacji rytmów wysokiej częstości nie obejmują symulacji przebiegu czasowego EEG (zmian jego widma) rejestrowanego w trakcie rzeczywistego badania.

Celem poniższej pracy jest stworzenie modelu zmian oscylacji pola elektrycznego rejestrowanego przez elektrodę EEG nad niewielkim obszarem mózgu podczas wykonywania prostego ruchu palcem.

1.3 Układ pracy

Pracę rozpoczyna przedstawienie podstawowych informacji z neurofizjologii, poszerzone o krótki opis struktur mózgu odpowiedzialnych za organizację czynności ruchowych (Rozdz. 2). Wiedzę z tego zakresu oparto na podręcznikach anatomii [32, 5, 23] i neurofizjologii [26].

W § 2.2 prezentowane są istotne dla modelu dane doświadczalne [47, 48] dotyczące budowy i fizjologii neuronów kory mózgowej.

Opis sygnału EEG i doświadczenia, których wyniki stały się inspiracją do stworzenia poniższego modelu zawiera Rozdz. 3. Niezwykle pomocne w tworzeniu tej części były: podręcznik elektroencefalografii [38] oraz skrypt do wykładu z biocybernetyki [8].

Metody modelowania czynności mózgu oraz konstrukcja modelu przedstawione są w Rozdz. 4.

Rozdz. 5 zawiera opis sygnału generowanego przez model oraz analizę zachowania układu (w przybliżeniu liniowym). Wnioski z analizy liniowej porównuje się z danymi pochodzącymi z symulacji numerycznych.

W rozdziale tym przedstawiona jest propozycja symulacji doświadczenia z prostym ruchem palcem, opis wyników i porównanie ich z danymi eksperymentalnymi [38].

Przeprowadza się również test użyteczności modelu poprzez wykonanie ("*in silico*") eksperymentu badającego wpływ wzmocnienia potencjałów synaptycznych IPSP na generowane rytmy. Wnioski porównuje się z wynikami doświadczenia "*in vivo*" [25].

Pracę kończy dyskusja wyników, w której rozważa się możliwości poszerzenia modelu oraz propozycje eksperymentów, które mogłyby potwierdzić (lub zaprzeczyć) prawdziwości przyjętych założeń i uzyskanych wniosków (Rozdz. 6).

Podziękowania

Serdecznie dziękuję dr J. Żygierewiczowi za nieocenioną pomoc, owocne dyskusje i czas poświęcony tej pracy.
Dziękuję również dr P. Suffczyńskiemu i dr P. Franaszczukowi za konsultacje.

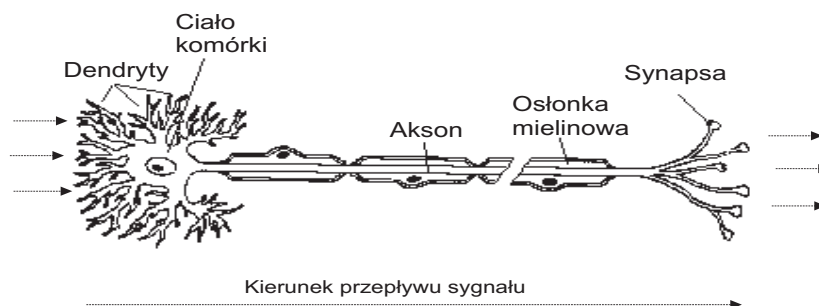
Rozdział 2

Podstawy fizjologiczne

2.1 Podstawy biologiczne

2.1.1 Neuron

Podstawowym elementem układu nerwowego jest komórka nerwowa zwana **neuronem** (Rys. 2.1). Składa się on z bańkowatego ciała komórkowego z jądrem i dwóch rodzajów wypustek — licznych dendrytów i pojedynczego aksonu. Krótkie dendryty tworzące drzewkowate rozgałęzienia przekazują impulsy do komórki nerwowej, długi akson zaś, pokryty zwykle otoczką mielinową, stanowi wyjście sygnału z komórki.



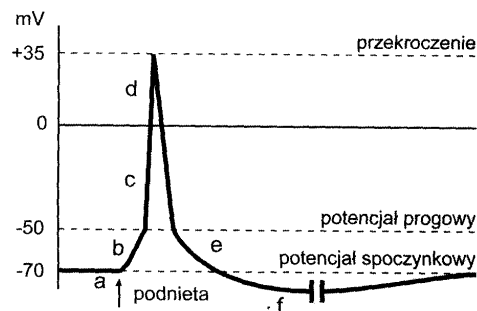
Rysunek 2.1: Budowa neuronu.

Dendryty przekazują sygnały (potencjały PSP) do ciała komórki, a akson odprowadza sygnał z komórki (potencjał czynnościowy) na zewnątrz (do tzw. neuronów postsynaptycznych).

Aktywność elektryczna neuronu

Neuron podlega mechanizmom, które utrzymują różnicę potencjałów między jego wnętrzem a otoczeniem. Po przyjęciu poziomu zerowego na granicy neuronu z otoczeniem wartość potencjału wewnątrz neuronu wynosi około -70 mV . Nosi on nazwę **potencjału spoczynkowego** (*membrane potential* — **MP**).

Pobudzenie neuronu możliwe jest tylko wtedy, gdy jego błona ulegnie wystarczająco dużej depolaryzacji osiągając poziom progowy (ok. -50 mV). Następuje wówczas otwarcie kanałów jonowych błony, które prowadzi do jej gwałtownej depolaryzacji (sięgającej $+30\text{ mV}$) i powstania **potencjału czynnościowego** (*action potential* — **AP**). Rysunek 2.2 przedstawia zmiany potencjału błonowego zachodzące podczas pobudzenia neuronu.



Rysunek 2.2: Zmiany potencjału wewnątrz komórki nerwowej po jej skutecznym pobudzeniu.

- a — potencjał spoczynkowy (MP), b — postsynaptyczny potencjał pobudzający (EPSP), c i d — potencjał czynnościowy (AP),
- e — podepolaryzacyjny potencjał następczy,
- f — hiperpolaryzacyjny potencjał następczy. [32]

Czas trwania AP (ok. 1 ms , Rys. 2.2 c–d) nazywa się okresem refrakcji bezwzględnej, zdepolaryzowana błona komórkowa jest wówczas nieczuła na wszelkie bodźce. Refrakcja względna obejmuje następujący po nim okres hiperpolaryzacji (Rys. 2.2 f), kiedy pobudliwość neuronu jest zmniejszona.

Potencjał czynnościowy powstaje zgodnie z regułą ”wszystko albo nic”, co znaczy, że każdy bodziec nadprogowy, niezależnie od jego siły, powoduje powstanie potencjału czynnościowego o jednakowej amplitudzie, przebiegu i czasie trwania w danym typie pobudliwych komórek.

Neuron pozostaje stale pod wpływem tysięcy bodźców nadchodzących z innych neuronów. To, czy dojdzie do pobudzenia neuronu, zależy od sumowania przestrzennego (impulsów z wielu neuronów) i czasowego (licznych impulsów z jednego neuronu).

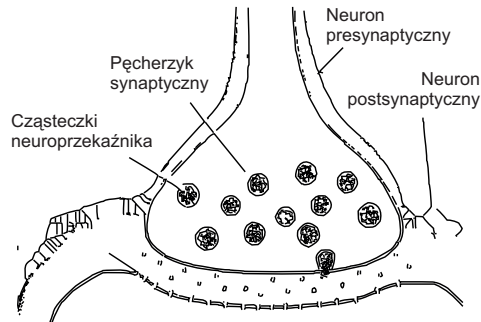
2.1.2 Synapsa

Synapsa jest miejscem, w którym przekazywana jest informacja między neuronami. Synapsy międzyneuronalne¹ są zazwyczaj stykiem między rozgałęzionym zakończeniem aksonu jednego neuronu a dendrytem drugiego.

Błona plazmatyczna zakończenia aksonu nazywa się błoną presynaptyczną, a błona dendrytu (lub ciała neuronu) — błoną postsynaptyczną. Ze względu na sposób przekazywania impulsu nerwowego wyróżnia się **synapsy chemiczne** i

¹W tym opracowaniu omawiamy neurony i synapsy ośrodkowego układu nerwowego, w układzie obwodowym istnieją także synapsy stanowiące połączenia z włóknami mięśniowymi, gruczołami, czy nawet zakończone bezpośrednio w skórze.

synapsy elektryczne². W synapsie chemicznej między neuronami występuje wąska szczelina synaptyczna, a przewodzenie impulsu jest jednokierunkowe. W synapsie elektrycznej błony synaptyczne przylegają do siebie, a przewodzenie impulsu ma charakter dwukierunkowy.



Rysunek 2.3: Budowa synapsy chemicznej.

Efekt wywierany przez synapsę na neuron postsynaptyczny zależy w znacznym stopniu od jej położenia na tymże neuronie. (Największy wpływ wywierają synapsy zlokalizowane bliżej wzdórka włókna osiowego komórki³, gdzie wszystkie bodźce ulegają sumowaniu.)

Przewodnictwo synapsy chemicznej

Synapsy chemiczne działając w określonym kierunku (od aksonu do komórki postsynaptycznej) odgrywają rolę podobną do diody półprzewodnikowej, co pozwala na uporządkowany przepływ informacji w układzie nerwowym.

Ważną rolę w tym procesie odgrywają neuroprzebieźniki (mediatory) — cząsteczki chemiczne wywierające wpływ na wszystkie aspekty naszego zachowania, myśli i emocji (Tab. 2.1, [32]).

Pod wpływem depolaryzacji błony neuronu presynaptycznego, magazynowane w nim neuroprzebieźniki zostają uwolnione do szczeliny synaptycznej, następnie łączą się z receptorami w błonie postsynaptycznej powodując otwarcie kanałów jonowych. Zaktywowanie kanału jonowego powoduje zwiększenie przewodnictwa i zmiany potencjału błonowego. W zależności od rodzaju neuroprzebieźnika oraz receptora w błonie postsynaptycznej powstają (Rys. 2.4):

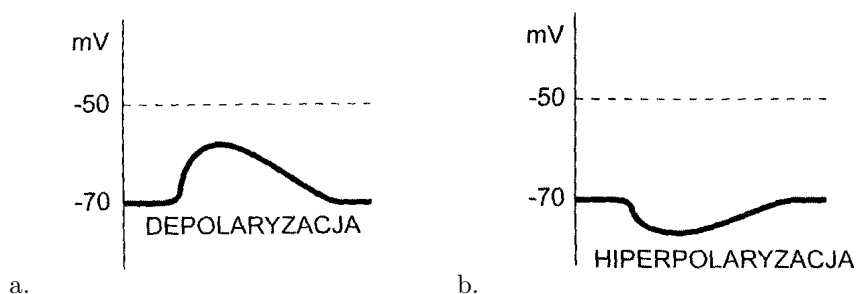
- i. **potencjały pobudzające** (*Excitatory PSP*)
(depolaryzacja błony sprzyjająca aktywacji neuronu postsynaptycznego)
- ii. **potencjały hamujące** (*Inhibitory PSP*)
(hiperpolaryzacja błony zmniejszająca pobudliwość neuronu postsynaptycznego)

²Synapsy elektryczne (*gap junctions*) odrywają istotną rolę w mięśniu sercowym i mięśniach gładkich, umożliwiając szybkie przekazywanie pobudzenia między komórkami i koordynację skurczów. Najnowsze eksperymenty [18, 2] wykazują występowanie synaps elektrycznych w interneuronach.

³wzdórka włókna osiowego — miejsce odejścia aksonu, w którym następuje sumowanie się informacji nadchodzących do neuronu od innych komórek nerwowych, decydujące o powstaniu potencjału czynnościowego i przewodzeniu go przez akson

Neuroprzeekaźnik	Rola w organizmie
Acetylocholina	Jako mediator w złączach nerwowo-mięśniowych kontroluje aktywność ruchową. W mózgu odgrywa ważną rolę w procesach pamięci, uwagi i czuwania.
Aminy biogenne (noradrenalina, adrenalina, serotonina)	Mają duże znaczenie w regulacji nastroju i uwagi w okresie czuwania, a także w podtrzymywaniu cyklu czuwanie-sen. Zaburzenie wytwarzania dopaminy związane jest z takimi chorobami, jak parkinsonizm i schizofrenia.
Kwas gamma-aminomasłowy (GABA)	Powoduje hamowanie postsynaptycznych potencjałów w mózgu, obniża aktywność elektryczną i łagodzi stany lękowe.
Endorfiny	Przypominają opiaty. Jako neuroprzeekaźniki lub neuromodulatory regulują uczucia przyjemności, bólu i głodu.

Tabela 2.1: Neuroprzeekaźniki i ich rola w organizmie.

Rysunek 2.4: Kształt potencjałów postsynaptycznych EPSP, IPSP
a. Potencjał EPSP. b. Potencjał IPSP.[23]

W zależności od neuronów (receptorów, neuroprzeekaźników) uczestniczących w powstaniu potencjału postsynaptycznego, amplituda PSP zmienia się w granicach 0.1–10 mV, zaś czas trwania 5 ms–20 min.

Dla danej synapsy amplituda PSP zależy również od poziomu depolaryzacji neuronu presynaptycznego, czyli umożliwia kodowanie mocy przekazywanego sygnału (w przeciwieństwie do amplitudy potencjału czynnościowego rządzonej regułą "wszystko albo nic").

Najnowsze badania wykazują, że w warunkach stałego poziomu depolaryzacji amplituda PSP także może się zmieniać. Wzmocnienie (*postsynaptic potential facilitation* — **PPF**) bądź osłabienie (*depression* — **PPD**) następuje w trakcie pobudzenia synapsy parami impulsów (AP). Wyniki przedstawione w [48] wskazują na istnienie wzmocnienia PPF sięgającego 1500% (Rys. 2.6).

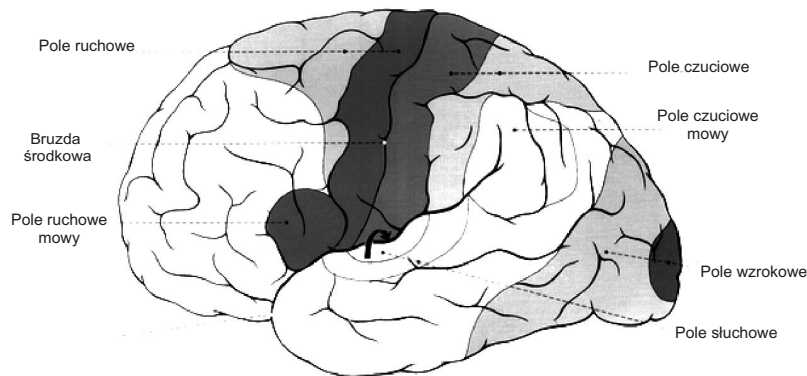
Przykładowe środki chemiczne oddziałujące na kształt PSP przedstawia Tab. 2.2 [51].

Środek chemiczny	Wpływ na kształt IPSP
benzodiazepiny	rośnie amplituda
bikukulina	maleje amplituda
anestetyki wdychane propofol	rośnie czas trwania
morfina	maleje czas trwania

Tabela 2.2: Wpływ środków chemicznych na kształt PSP.

2.1.3 Kora mózgowa

Kora mózgowa, zbudowana z ciał komórkowych neuronów, stanowi u człowieka 80% masy całego mózgu. W korze mózgowej znajdują się okolice mające wpływ na poszczególne czynności ruchowe, czuciowe i wegetatywne, zwane ośrodkami korowymi (Rys. 2.5).



Rysunek 2.5: Ośrodki funkcjonalne kory mózgowej.

Systematyczne badania struktury kory mózgowej stały się podstawą do stworzenia mapy cytoarchitektonicznej jej powierzchni (pola Brodmanna) i przekroju (podział na warstwy). Pola wyodrębniono w zależności od wielkości neuronów, ich gęstości, ilości występujących w nich warstw (I–VI) i stopnia zmielizowania aksonów. Charakterystyka ta okazała się korelować z funkcjami spełnianymi przez poszczególne obszary, na przykład granice kory wzrokowej odpowiadają 17 polu Brodmanna. Dobrze określone zostały obszary kory motorycznej, w której dominuje warstwa V (warstwa dużych neuronów o aksonach prowadzących do struktur podkorowych i rdzenia), a warstwa IV (przeważająca w obszarze czuciowym) jest zredukowana.

Tylko proste czynności ruchowe i czuciowe podlegają działaniu ośrodków korowych dokładnie zlokalizowanych. Funkcja znacznych obszarów kory mózgowej sprowadza się do analizy i syntezy, do kojarzenia, uczenia się, pamięci i myślenia. Najbardziej złożone czynności nerwowe, przynależne tylko człowiekowi, zależą od reakcji całej kory mózgowej i jej współdziałania z innymi częściami mózgu.

2.2 Mózg a motoryka

2.2.1 Komórki piramidowe i interneurony

Kora mózgowa zawiera dziesiątki rodzajów komórek nerwowych. Charakterystyczne dla kory motorycznej jest występowanie ogromnych ($50\text{--}80\ \mu\text{m}$ średnicy) **neuronów piramidowych**. Długie aksony tych komórek kończą się zazwyczaj w odległych obszarach kory albo w innej strukturze systemu nerwowego. Uważa się, że to one odpowiedzialne są za przekaz informacji do dalszych struktur nerwowych (odgałęzienia aksonów umożliwiają również lokalny przepływ informacji). Komórki piramidowe są zazwyczaj prostopadłe do powierzchni kory.

Ułożenie pozostałych komórek (neuronów niepiramidowych i komórek glejowych) jest bardziej chaotyczne, nie wykazuje regularności ani względem siebie, ani komórek piramidowych. Krótkie aksony tych komórek mają ograniczony zasięg oddziaływania.

Interneurony, obejmujące ok. 15% komórek nerwowych kory, formują gęstą sieć połączeń synaptycznych na ciele komórek postsynaptycznych. Interneurony produkują duże ilości neurotransmitera GABA, który powoduje hiperpolaryzację błony postsynaptycznej (powstanie IPSP). Jest to grupa neuronów niepiramidowych bardzo zróżnicowanych morfologicznie. Wyróżnia się wiele podtypów interneuronów w zależności od (i) ich fizjologii i biochemii [27], (ii) morfologii i rodzaju neuronów postsynaptycznych [44] oraz (iii) obecności synaps elektrycznych [17]. Znaczenie funkcjonalne tej różnorodności i charakterystyka połączeń synaptycznych interneuronów nie zostały jeszcze poznane.

Badania doświadczalne i teoretyczne wskazują na szczególne znaczenie interneuronów FS (*fast-spiking cells*) dla generacji i synchronizacji rytmicznej aktywności mózgu. Komórki te występują we wszystkich warstwach kory mózgowej, charakteryzują się aktywnością AP o wysokiej częstotliwości. Położenie ich synaps na komórkach piramidowych zazwyczaj blisko ciała komórki powoduje, że ich sygnały mają duży wpływ na neurony postsynaptyczne⁴.

2.2.2 Kinetyka PSP na synapsach komórek piramidowych i interneuronów

Badanie kształtu potencjałów postsynaptycznych odbywa się *in vitro*, czyli na preparatach mózgowych. Znane charakterystyki PSP oparte są na badaniach młodych zwierząt (szczurów) ze względu na proces mielinizacji neuronów, który utrudnia ich (morfologiczne) rozróżnienie.

Podstawowym źródłem informacji na temat kształtu potencjałów na synapsach pomiędzy komórkami piramidowymi i interneuronami, używanym w tej pracy, są publikacje z roku 1997 (A. Thomson i J. Deuchards [47], A. Thomson [48])⁵. W Tab. 2.3 przedstawiono wyniki uśrednione dla wszystkich (pochodzących z różnych warstw i rejonów kory) neuronów danego rodzaju ze względu na niską statystykę zebranych danych.

⁴Najnowsze badania wykazują, że interneurony są gęsto połączone nie tylko przez synapsy chemiczne, ale i elektryczne [18]. Pośród FS zaobserwowano również auto-synapsy, czyli połączenia komórki samej ze sobą (pośród FS) Bacci et al., 2003a [2].

⁵Wyniki nowszych badań operują pojęciem prądów synaptycznych, które nie mają bezpośredniego (liniowego) przełożenia na potencjały synaptyczne.

Rodzaj synapsy	A [mV]	$\tau_{10-90\%}$ [ms]	<i>FWHM</i> [ms]
Pyr→Pyr	1.4 ± 1.1	1.9 ± 0.7	14 ± 6
Pyr→Int	0.6 ± 0.5	1.0 ± 0.5	6.5 ± 2
Int→Pyr	-1.2	2.7 ± 0.6	15 ± 4

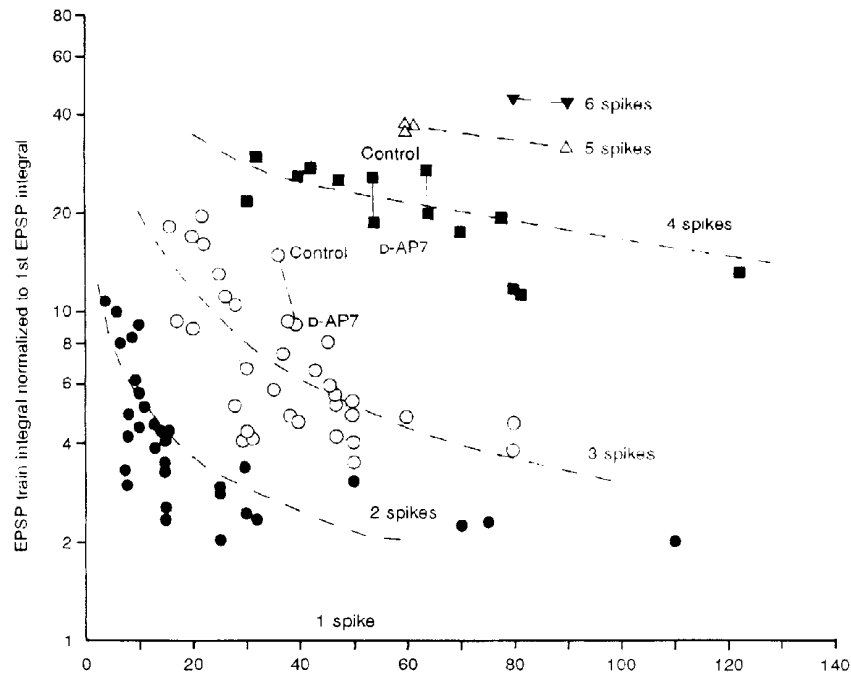
Tabela 2.3: Kształt PSP.

Pyr — komórki piramidowe, Int — interneurony.

Parametry: A — amplituda (maksymalna wartość) PSP, $\tau_{10-90\%}$ — okres narastania potencjału od wartości 0.1 A do 0.9 A, FWHM — szerokość połówkowa (okres czasu, w którym wartość potencjału ≥ 0.5 A) [47, 48].

W [48] opisano zależność wysokości amplitudy PSP od częstości potencjałów, którymi pobudzano neuron presynaptyczny.

Wzmocnienie amplitudy EPSP na synapsach Pyr→Int przedstawia Rys. 2.6.



Rysunek 2.6: Przebieg czasowy wzmocnienia połączeń Pyr–Int dla pobudzenia krótkimi seriami impulsów.

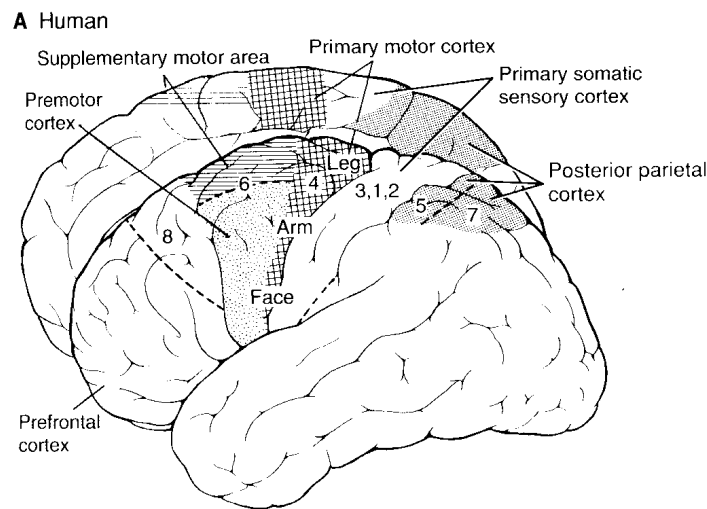
Na osi pionowej przedstawiona całka uśrednionego EPSP pobudzanego seriami 2 (3, 4, 5 i 6) potencjałów AP znormalizowana do całki uśrednionego pojedynczego EPSP zaobserwowanego w tych samych warunkach.

Na osi poziomej okres czasu pomiędzy pierwszym a ostatnim AP.

Blokada receptorów NMDA (punkty D-AP7) lekko zredukowała, ale nie wyeliminowała PPF. [48]

2.2.3 Funkcjonalne zróżnicowanie kory motorycznej

Kora ruchowa (somatomotoryczna) znajduje się w tylnej części płata czołowego. Na podstawie badań polegających na pobudzaniu lub usuwaniu poszczególnych okolic wyodrębniono część tylną kory ruchowej — pierwotną korę ruchową (*primary motor cortex*) i część przednią, zwaną korą przedruchową. Granica między nimi nie jest ostro zaznaczona. Na ogół uważa się, że część tylna kory ruchowej odpowiada polu 4 Brodmanna, a kora przedruchowa — polu 6 (Rys. 2.7).



Rysunek 2.7: Kora motoryczna człowieka.

Drażniąc pierwotną korę ruchową (pole 4) bodźcem nieznacznie przekraczającym bodziec progowy, wywołuje się w przeciwległej połowie ciała ruchy poszczególnych grup mięśniowych lub nawet pojedynczych mięśni. Ruchy te są reprezentowane w określonej kolejności w korze, ich lokalizację można sobie wyobrazić jako zniekształconą postać człowieka (tzw. "homunculus" Penfielda, Rys. 2.8 [5]). W podobny (somatotopiczny) sposób zorganizowana jest kora przedruchowa. Kora przedruchowa (pole 6) jest mniej pobudliwa od części tylnej, a jej podrażnienie, oprócz ruchów izolowanych, wywołuje tzw. ruchy kompleksowe, obejmujące znaczne obszary ciała.

Usunięcie pierwotnej kory ruchowej wywołuje niedowład wiotki w przeciwległej połowie ciała, natomiast zniszczenie kory przedruchowej prowadzi raczej do wzmocnienia napięcia odpowiednich mięśni oraz upośledza ruchy kompleksowe.

Reakcje ruchowe można również wywołać drażniąc niektóre okolice leżące poza płatem czołowym, ku tyłowi od bruzdy środkowej, przede wszystkim zaś korę czuciową. Ponadto bardziej ku przodowi, na powierzchni przyśrodkowej płata czołowego, znajduje się dodatkowe pole ruchowe. Drażniąc tę okolicę można także wywołać ruchy w przeciwległej połowie ciała. Natężenie prądu musi być jednak większe i częstokroć występują przy tym ruchy po tej samej stronie. Dodatkowe pole ruchowe nazywamy polem ruchowym II (MII, SMA), w odróżnieniu od głównego pola ruchowego (MI).

Badanie bodźców wywołanych wykazało, że neurony tylnej kory przedruchowej uaktywniają się już na 800 ms przed ruchem palcem. Odpowiedź na prosty bodziec charakteryzuje się opóźnieniem ("latencją") od 120 ms (bodźce proprioceptywne lub słuchowe) do 150 ms (bodźce wzrokowe) ⁶ [26].

Przeprowadzone pomiary przepływu krwi w mózgu (rCBF, fMRI, PET) w trakcie wykonywania ruchu palcem (opisane przez G. Pfurtshellera [35, str.245–246, tam referencje]) dają różne wyniki. W trakcie prostego ruchu palcem obserwuje się wzmożoną aktywność obszaru MI, większość doświadczeń (rCBF, PET) wykazuje również pobudzenie SMA. Samo wyobrażenie ruchu aktywuje tylko część SMA, nie pobudzając kory pierwszorzędowej. Przedruchowe części kory aktywowane są dopiero w trakcie wykonywania bardziej skomplikowanych ruchów (nie potwierdzone przez badania przy pomocy PET, które wykazały wzmożoną aktywację tych struktur).

2.2.4 Komunikacja kory motorycznej

Wejścia do kory motorycznej z obszarów sąsiadujących, a także struktur podkorowych, uczestniczących w ruchu (mózdzek i jądra podstawy) są modulowane przez pozostałe obszary kory oraz wzgórze (Tab. 2.5).

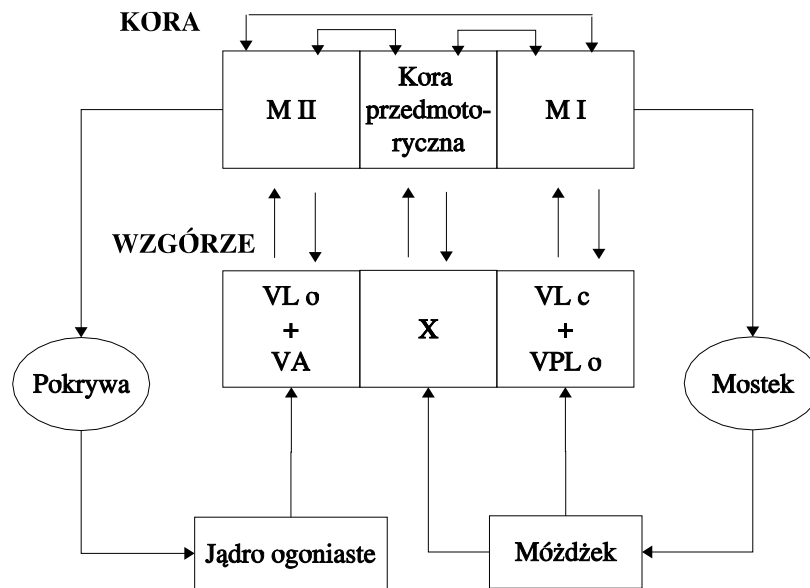


Tabela 2.5: Struktury mózgu odpowiedzialne za ruch i ich komunikacja.
 Jądra wzgórza: *VL* - *venterolateral nucleus*, *VPL* - *ventral posterolateral nucleus*, *X* - *nucleus X*, *o* - *oral*, *c* - *caudal*, *VA* - *ventral anterior nucleus*.
 Wyjście do mięśni (poprzez szlak korowo-rdzeniowy) znajduje się w korze motorycznej.

⁶Odpowiedź na bodziec jest dłuższa, gdy trzeba przyjąć kilka różnych bodźców, każdy wymagający innej odpowiedzi (*choice reaction time*). Uznaje się, że opóźnienie odpowiedzi na bodziec wyboru wydłuża się liniowo wraz z ilością wyborów (kiedy możliwe są alternatywne odpowiedzi). [26]

Dokładne wykonanie świadomego ruchu wymaga jego bieżącej kontroli.

Strukturą mózgu odpowiedzialną za przekazywanie informacji czuciowej różnej modalności (wzrok, słuch, czucie, także własnego ciała) jest wzgórze. Wiele reakcji odruchowych zachodzi na poziomie wzgórza, jest ono również konieczne do zachowania przytomności.

Mózdzek i zwoje podstawne integrują bodźce wzrokowe i czuciowe regulując czas i trajektorię ruchu. Struktury te niezbędne są do wykonania celowego i precyzyjnego ruchu, ich usunięcie powoduje wydłużenie czasu jego wykonywania. Uszkodzenie mózdzku opóźnia rozpoczęcie ruchu i upośledza jego dokładność (np. testem na sprawność mózdzku jest zetknięcie palców wskazujących), lezja zwojów podstawnych powoduje pojawienie się ruchów niekontrolowanych.

Informacja z kory mózgowej jest przekazywana bezpośrednio do nerwów motorycznych (kontrolujących pracę mięśni) umieszczonych w rdzeniu. Szlak korowo-rdzeniowy tworzą aksony neuronów piramidowych z V warstwy kory (§2.1.3). Większość z nich ma swój początek w obszarach MI, MII i korze przed-ruchowej — niemal połowa to aksony pierwszorzędowej kory motorycznej (MI), pozostałe pochodzą z obszaru 6 (głównie z MII), a także, w mniejszej części, z tylnej kory przedruchowej oraz kory czuciowej (pola 3,2,1 Brodmanna).

2.2.5 Idea wektora populacji

Doświadczenia wykazały, że pojedyncze neurony szlaku korowo-rdzeniowego kontrolują małe grupy włókien nerwowych (H. Asunama, 1972 [22]). Częstość wytwarzania potencjałów czynnościowych neuronów z obszaru MI koduje ilość siły, jaka ma być użyta (Evarts Edward, 1968 [15]).

Niezwykle istotną dla modelowania fizjologii mózgu obserwacją jest stwierdzenie, że kierunek ruchu jest kodowany przez populacje neuronów, a nie przez oddzielne komórki (A. Georgopoulos, 1982 [19]).

Liczne doświadczenia na otwartych mózgach zwierząt potwierdzają, że każdy kierunek ruchu związany jest z aktywnością określonych neuronów. Neurony te są jednak aktywne, choć w mniejszym stopniu, również w trakcie wykonywania ruchu o innym kierunku.

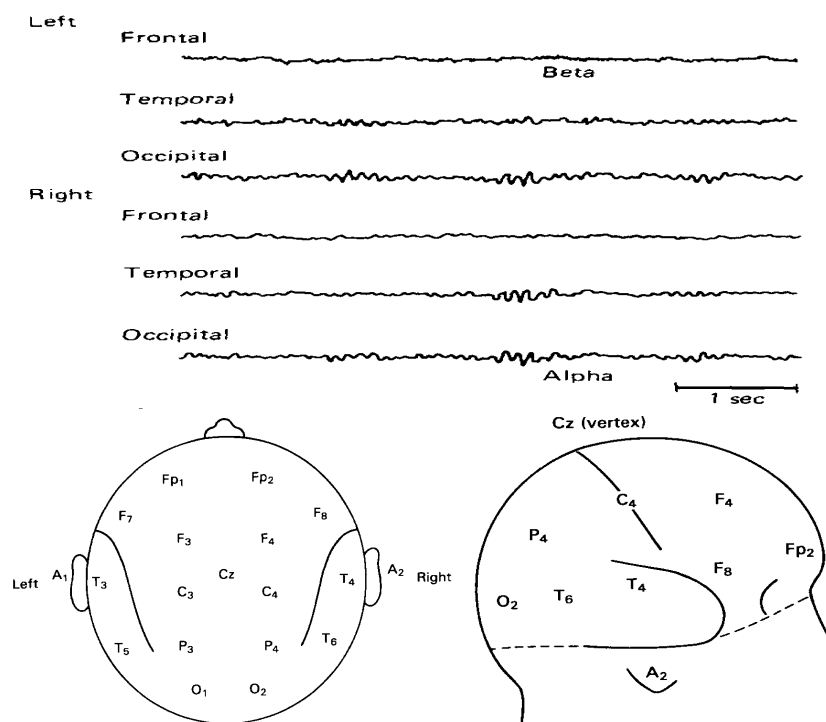
Hipoteza, według której kierunek ruchu nie jest determinowany poprzez czynność pojedynczego neuronu, tylko określonej sieci neuronalnej nazywana jest ideą "wektora populacji" [26].

Rozdział 3

Doświadczenie

3.1 Sygnał EEG

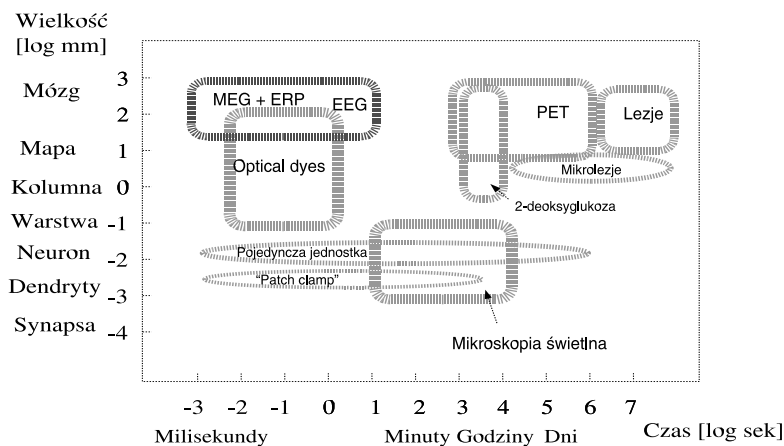
Elektroencefalogram (EEG) jest zapisem czynności elektrycznej komórek mózgowych. Sygnał rejestrowany jest przy pomocy elektrod umieszczanych na powierzchni głowy badanego. Przykładowy zapis elektroencefalogramu i standardowy układ elektrod (tzw "System 10–20") przedstawia Rys. 3.1.



Rysunek 3.1: Przykładowy elektroencefalogram wraz z układem elektrod. Nazwy elektrod pochodzą od nazw płatów kory, nad którymi są położone: F—*frontal* (p. czołowy), T —*temporal* (p. skroniowy), P—*parietal* (p. ciemieniowy), O—*occipital* (p. potyliczny). [26]

Początki badania bioelektryczności sięgają XVIII wieku, jednakże pierwszy opis czynności elektrycznej mózgu pojawił się dopiero w roku 1875 w pracy Richarda Catona poświęconej badaniom na odsłoniętych mózgach kotów i królików. 15 lat później, zupełnie niezależnie, doktorant na Uniwersytecie Jagiellońskim Adolf Beck zaobserwował i opisał działalność elektryczną mózgu i rdzenia pacierzowego. Jego praca [3] stanowiła znacznie głębsze studium problemu lokalizacji funkcji sensorycznych w mózgu jak i samego elektroencefalogramu. Ogromne postępy w zakresie badania i interpretacji EEG poczynił profesor Nikodem Cybulski (UJ). Pierwszego zapisu EEG (na kliszy fotograficznej) dokonał Hans Berger w 1925 r. Wyniki opublikował w roku 1929 w artykule "Über das Elektrenkephalogramm des Menschen" [4], który stanowi klasykę elektroencefalogramu człowieka.

Obecnie EEG jest testem diagnostycznym w przypadku padaczki, uszkodzeń mózgu, chorób psychicznych, bezsenności, zmian degeneracyjnych związanych z wiekiem i innych (np. choroby Kreutzfelda-Jakoba). Stosowane jest również do oceny wpływu leków na czynność mózgu. Mimo gwałtownego rozwoju technik obrazowania w medycynie EEG pozostaje jedną z najlepszych metod w zakresie badań elektrofizjologicznych. Nie wszystkie schorzenia poddają się obrazowaniu tomograficznemu, dotyczy to w szczególności chorób psychicznych, zaburzeń snu czy niektórych postaci padaczki. Badanie EEG może być pomocne w prognozowaniu zbliżenia się napadu padaczki, diagnozowaniu rodzaju napadu, identyfikacji ogniska padaczkowego oraz przewidywaniu, czy jego usunięcie nie spowoduje utraty ważnych funkcji. Zaletą elektroencefalografii jest wysoka rozdzielczość czasowa i niski koszt badań.



Rysunek 3.2: Rozdzielczość czasowa i przestrzenna badań nad mózgiem. Churchland i Sejnowski (1998) [7]

Amplituda EEG mierzonego przy pomocy elektrod powierzchniowych wynosi maksymalnie $50\text{--}200\ \mu\text{V}$.

Rejestracja silniejszego sygnału wymaga umieszczenia elektrod wewnątrz mózgu, bądź na jego powierzchni. Amplituda mierzonych w ten sposób lokalnych potencjałów polowych (*Local Field Potential* — **LFP**) sięgać może dziesiątków miliwoltów, ich zapis nosi nazwę **elektrokortikogramu (ECoG)**.

Elektroencefalogram rejestrowany przy braku bodźca zewnętrznego nazywa się **EEG spontanicznym**.

Badania teoretyczne przy użyciu metod encefalografii polegają najczęściej na podawaniu określonego bodźca i obserwacji związanych z nim zmian w zapisie EEG. Wyodrębnia się:

- i. Potencjały związane z bodźcem (*event-related potentials*) — ERP, czyli powolne zmiany potencjału w odpowiedzi na bodziec: potencjały wywołane (*evoked potentials*, EP), *contingent negative variation* (CNV), "Bereitschaftspotential" (BP), *stimulus preceding negativity* (SPN) i inne. Charakterystyczna dla tej grupy jest silna zależność czasowa zmian od bodźca — określa się je jako stało-fazowe (*phase-locked*). Można je zaobserwować po uśrednieniu wielu odpowiedzi na ten sam bodziec (prób).
- ii. Odpowiedzi związane z bodźcem (*event-related EEG responses*), czyli krótkotrwała zmiana amplitudy aktywności rytmicznej: *event-related desynchronization* (ERD), *event-related synchronization* (ERS).

W przeciwieństwie do ERP, potencjały te nie mają fazy określonej względem bodźca. Charakteryzowane są poprzez zmianę mocy w określonych pasmach częstości.

Szerszy opis wymienionych zjawisk znajduje się w [37].

3.2 Źródła sygnału EEG

Za główne źródło sygnału EEG uznaje się komórki piramidowe ze względu na ich wzajemnie równoległe ułożenie, często prostopadłe do powierzchni kory (wkład pozostałych komórek niwelowany jest przez ich chaotyczne ułożenie)¹.

Potencjały związane z aktywnością neuronów nie powstają w izolacji — możliwe są tylko dzięki zanurzeniu w zjonizowanym płynie międzykomórkowym (przewodnictwo objętościowe). Prądy jonowe związane z potencjałami czynnościowymi są dużo bardziej lokalne niż prądy powstające w otoczeniu synaps. Przyjmuje się, że makroskopowy sygnał elektryczny, który rejestruje się z powierzchni czaszki (EEG) związany jest właśnie z istnieniem prądów synaptycznych — rozleglejszych i trwających kilka do kilkudziesięciu razy dłużej (Rozdz. 2).

Synchronizacja neuronów

Na sumaryczny potencjał rejestrowany przez elektrody wpływ ma synchroniczna aktywność poszczególnych neuronów oraz ich położenie względem elektrody.

¹Najsilniejszym źródłem pola mierzonego przez elektrody EEG jest... serce. Podobnie ruchy oczu, języka i skurcze mięśni powodują zakłócenia (tak zwane artefakty) w odbiorze sygnału pochodzącego z komórek nerwowych mózgu. Usuwanie tych efektów stanowi odrębny, niezwykle ważny i trudny problem elektroencefalografii. Usuwanie wpływu EKG polega na przykład na dobraniu odpowiednich elektrod referencyjnych — należy mierzyć różnicę potencjałów w obrębie mózgu. Artefakty pochodzące od sieci elektrycznej (50 Hz) usuwa się poprzez użycie filtra dolnoprzepustowego. Niestety, większość pozostałych artefaktów można usunąć tylko poprzez wycięcie składki (fragmentu sygnału), w której występują.

Pole pochodzące od dwóch dipoli prądowych oscylujących z częstotliwościami ω_A i ω_B wyraża się wzorem [8]:

$$\phi_p(t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \left[\frac{I_A}{R_1} \cos(\omega_A t + \alpha_A) - \frac{I_A}{R_2} \cos(\omega_A t + \alpha_A) + \frac{I_B}{R_3} \cos(\omega_B t + \alpha_B) - \frac{I_B}{R_4} \cos(\omega_B t + \alpha_B) \right] \quad (3.1)$$

gdzie: σ — uśrednione przewodnictwo elektryczne tkanki mózgowej, I_A oraz I_B — maksymalne wartości prądów dipoli, R_1, R_2 — odległości od bieguna jednego z dipoli do elektrody pomiarowej, R_3, R_4 — analogicznie.

Największe średnie pole można uzyskać dla dipoli zsynchronizowanych i zorientowanych równolegle.

Dla synchronicznie działających generatorów ($\forall i, \omega_i = \omega, \alpha_i = \alpha$) potencjał będzie proporcjonalny do ich ilości:

$$\phi_p \sim m \quad (3.2)$$

Jeśli natomiast generatory będą działać asynchronicznie (losowe wartości α_i), potencjał będzie proporcjonalny do pierwiastka z ich ilości [33]:

$$\phi_p \sim \sqrt{n} \quad (3.3)$$

W odległości kilku centymetrów od elektrody znajduje się ok. 10^8 neuronów. W przypadku, gdy wszystkie są aktywne, ale tylko 1% z nich działa synchronicznie:

$$\frac{m}{\sqrt{n}} = \frac{10^6}{\sqrt{10^8}} = 100 \quad (3.4)$$

sumaryczny potencjał jest w 99% zdominowany przez aktywność zaledwie 1% neuronów zsynchronizowanych.

Synchroniczną aktywność neuronów uznaje się zatem za główne źródło potencjału mierzonego na powierzchni mózgu.

3.2.1 Synchronizacja a oscylacje. Widmo EEG

W artykule o podstawowych aspektach synchronizacji i desynchronizacji w EEG [11] F. da Silva i G. Pfurtscheller rozważają czynność oscylacyjną populacji neuronowych, jaka pojawia się w trakcie ich synchronicznej aktywności.

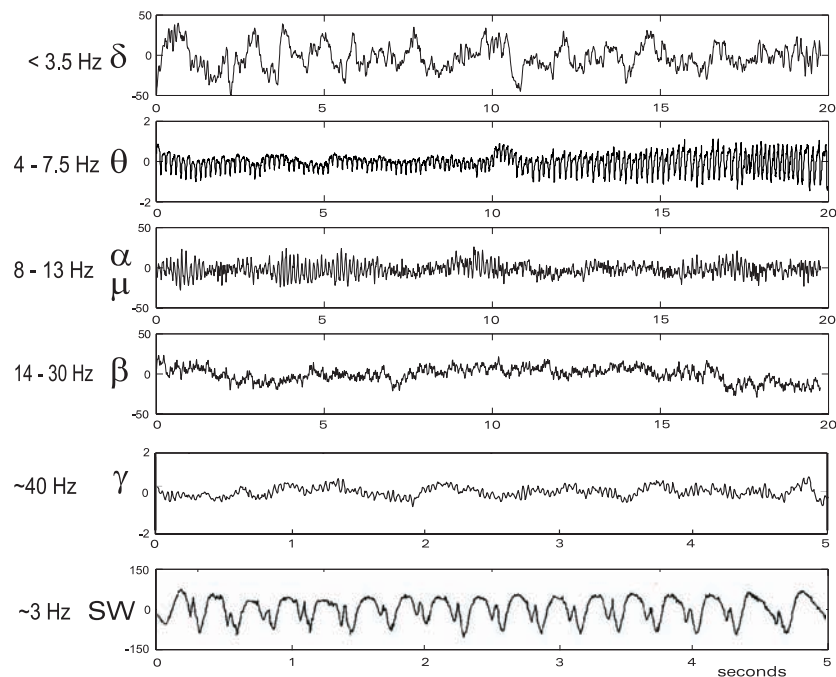
Skład częstotliwościowy EEG jest jedną z głównych jego charakterystyk, istnieje zwyczaj nazywania poszczególnych oscylacji — rytmów EEG — literami greckiego alfabetu (Rys. 3.3). W niniejszej pracy przyjęto granice poszczególnych pasm (Tab. 3.1) zgodne z "Podręcznikiem encefalografii" Pfurtschellera [38]:

Pasmo częstotliwości [Hz]	Nazwa rytmu
0.5 – 4 Hz	delta (δ)
4 – 7 Hz	teta (θ)
7–13 Hz	alfa (α)
13–30 Hz	beta (β)
powyżej 30 Hz	gamma (γ)

Tabela 3.1: Granice pasm poszczególnych rytmów EEG przyjęte w pracy.

Czynnikami warunkującymi synchroniczne oscylacje są [11]:

- i. Własności błony neuronowej.
- ii. Struktura połączeń pomiędzy poszczególnymi elementami sieci.
- iii. Procesy synaptyczne przekazujące nie tylko sygnały z odległych struktur, ale i uczestniczące w tworzeniu obwodów lokalnych.
- iv. Modułujący wpływ neurotransmiterów — zarówno lokalnych jak i związanych z gospodarką całego organizmu.



Rysunek 3.3: Rytmy w EEG.

Znaczenie oscylacji w funkcjonowaniu mózgu jest wciąż przedmiotem dyskusji. W swoim artykule L. da Silva i G. Pfurtscheller wymieniają:

- i. Funkcja bramkująca. (*A gating function.*)

Według tej hipotezy oscylacje mogą służyć aktywnemu zablokowaniu czynności neuronów. Na przykład — wrzeciona snu (*sleep-spindle*) pojawiają się w czasie zapadania w sen, kiedy organizm przestaje reagować na bodźce docierające ze świata zewnętrznego (hałas, dotyk).

- ii. Funkcja wiążąca. (*A binding function.*)

Osiągnięcie określonego stopnia synchronizacji w populacji neuronów miałyby stanowić metodę utworzenia modułu/formacji, spełniającego określone funkcje (percepcji lub ruchu).

iii. Funkcja dopasowująca. (*A matching function.*)

Oscylacje miałyby służyć uzyskaniu optymalnego połączenia pomiędzy dwiema strukturami mózgowymi, które wykazują selekcję częstotliwościową. Przykład — rytmy θ hipokampa² występujące w układzie limbicznym.

iv. Funkcja kształtująca. (*A plasticity-promoting function.*)

Mechanizm umożliwiający dopasowanie (iii) tłumaczy się długotrwałym wzmocnieniem amplitudy potencjałów PSP (*long-term potentiation LTP*), które miałyby umożliwiać oscylacje.

Powyższe hipotezy, choć odmienne, wcale się nie wykluczają. Znaczenie oscylacji wydaje się być zależne od jej częstości, jak i miejsca występowania.

3.2.2 Miara synchronizacji. Definicja ERD/ERS

Desynchronizacja neuronów przejawia się w zmianie energii sygnału mierzonego przez elektrody EEG (§3.2). Miara desynchronizacji [36] opiera się więc na badaniu jego mocy (*Power*):

$$P_x(j) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{f(i,j)}^2 \quad (3.5)$$

(gdzie x — wartość j -tego punktu sygnału w i -tym powtórzeniu doświadczenia, N — ilość powtórzeń, składek)

albo wariancji mocy (*Intertrial Variance*):

$$P_{IV}(j) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N \{x_{f(i,j)} - \bar{x}_{f(j)}\}^2 \quad (3.6)$$

po przefiltrowaniu go w interesującym pasmie częstotliwości (G.Pfurtsheller, [36]). Klasyczna metoda opierająca się na porównywaniu całkowitej mocy sygnału nie jest w stanie wykryć różnicy między zmianami fazowymi (ERP) oraz "niefazowymi" (*Event-related response*, § 3.1). Natomiast analiza wariancji występującej w różnych próbach jest czuła tylko na te ostatnie.

Definicja desynchronizacji wygląda zatem następująco:

$$ERD = \frac{A(j) - R}{R} \times 100\% \quad (3.7)$$

gdzie R jest poziomem odniesienia (referencji):

$$R = \frac{1}{k} \sum_{j=n_0}^{n_0+k} A(j) \quad (3.8)$$

k — długością obszaru referencji, j — punktem sygnału, $A(j)$ obraną zmienną ($P_x(j)$ lub $P_{IV}(j)$).

Dodatnia wartość zmiennej ERD świadczy o synchronizacji, dlatego też nazywa się ją ERS (*event-related synchronization*).

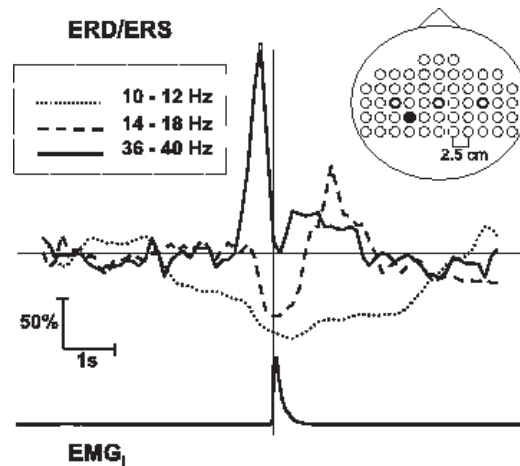
²hipokamp — struktura mózgu odpowiedzialna za pamięć

3.3 Opis wyników eksperymentalnych

3.3.1 Doświadczenie — ruch palcem

Doświadczenia z prostym ruchem palca (ręki, stopy) przy ograniczeniu wszelkich innych bodźców przeprowadza się w celu poznania dynamiki pracującego mózgu. Proste świadome ruchy wymagają aktywacji w miarę ograniczonych obszarów kory (oraz struktur podkorowych, § 2.1.3). Udział świadomości jest tu niezwykle istotny, ponieważ odruchy sterowane są przez niższe struktury mózgu a nawet (w przypadku najprostszych) przez sam rdzeń kręgowy.

Użycie w doświadczeniu narzędzi takich jak: fMRI, PET, czy rCBF pozwala na zlokalizowanie obszarów związanych z wykonywaniem ruchu (Tab. 2.4), obarczone jest jednak poważną wadą: niską rozdzielczością czasową. Zastosowanie EEG pozwala rejestrować aktywność mózgu w ułamkach sekundy, dzięki czemu jesteśmy w stanie obserwować zmiany, jakie zachodzą podczas planowania i wykonywania ruchu we właściwej skali czasowej. Zmiany te mogą być dwójakiego rodzaju: (i) powolnych zmian poziomu potencjału (BP) oraz (ii) zmian w widmie mocy, które stanowią podstawę prezentowanego modelu. Zmiany występujące w określonych pasmach częstości odzwierciedla zmienna ERD (3.7). Przebieg czasowy ERD/ERS dla rytmów α , β i γ występujący w trakcie ruchu palcem przedstawia Rys. 3.4.



Rysunek 3.4: Zmiana mocy rytmów α , β , γ w trakcie ruchu palcem. Z prawej: ułożenie elektrod na głowie badanego (widok z góry), ciemnym kolorem zaznaczono elektrodę, w której zachodzą przedstawione zmiany. Poniżej: przebieg czasowy aktywności elektrycznej mięśni palca. [37]

Desynchronizacja rytmu α zaczyna się już około 2 sek przed wykonaniem ruchu, w trakcie którego osiąga maksimum, po czym powoli zanika. Jak wykazały doświadczenia G. Pfurtschellera, α -ERD obejmuje znaczne obszary kory, podobne dla ruchów palcem, nadgarstkiem czy całą ręką. Nie znaleziono również zależności α -ERD od typu ruchu, ani jego prędkości³.

³W przypadku bardziej skomplikowanych ruchów obszar kory, w którym występuje desynchronizacja rytmu μ zmniejsza się po przeciwiczeniu ruchu. [37]

Desynchronizacja rytmu β również zaczyna się przed ruchem, ale zanika szybciej, po czym następuje jego wzmożona synchronizacja (*rebound*).

Amplituda β -ERD jest dużo niższa niż w przypadku α -ERD, zmiany obejmują również dużo mniejsze obszary kory mózgowej. Obszar największej β -ERD zależy od rodzaju ruchu, obejmując obszar kory reprezentujący daną kończynę, co potwierdza hipotezę somatotopicznej organizacji kory motorycznej (§ 2.1.3).

Ostatnio, wraz z poprawą jakości urządzeń rejestrujących pole elektromagnetyczne mózgu, zaobserwowano również synchronizację rytmów o jeszcze wyższych częstościach [37, str.61–63]. Amplituda tych oscylacji jest mniejsza niż rytmów β , w związku z czym uważa się, że generują je jeszcze mniejsze, ściślej określone populacje neuronów. Synchronizacja oscylacji γ , sięgająca 200% występuje tuż przed wykonaniem ruchu i trwa około 1 sekundy, szybko zanikając.

Charakterystykę ERD/ERS w różnych stadiach ruchu przedstawia Tab. 3.2.

Stadium ruchu	Charakterystyka ERD/ERS
Przygotowanie ruchu (planowanie i programowanie)	Przeważające kontralateralnie ⁴ α -ERD i β -ERD
Wykonywanie ruchu	Bilateralne ⁴ symetryczne α -ERD i β -ERD
Powrót do stanu spoczynku	Kontralateralnie dominująca β -ERS

Tabela 3.2: Zmiany w synchronizacji rytmów EEG (α i β) w trakcie trzech wyodrębnionych stadiów ruchu.

Granice pasm częstości, w których obserwuje się zmiany synchronizacji są charakterystyczne dla każdego pacjenta, zależą od rodzaju ruchu (ręki, palca, stopy). Z tego powodu w powyższym opisie charakterystykę liczbową zastąpiono nazwami rytmów (Tab. 3.1).

Istotnie statystycznie zmiany w szerokości i wysokości pasm, w których występuje β -ERS (*rebound*) wskazują, że zależy ona od wielkości i rodzaju sieci, która ją generuje. Rodzaj ruchu wpływa również na amplitudę synchronizacji β , chociaż doświadczenia wykazały, że nie jest ona zależna od czasu trwania ani prędkości ruchu. (Co ciekawe, rodzaj ruchu nie wpływa na amplitudę desynchronizacji α -ERD, β -ERD.)

Występowanie β -*rebound*'u zostało poddane szerszym badaniom, w których zaobserwowano [38]:

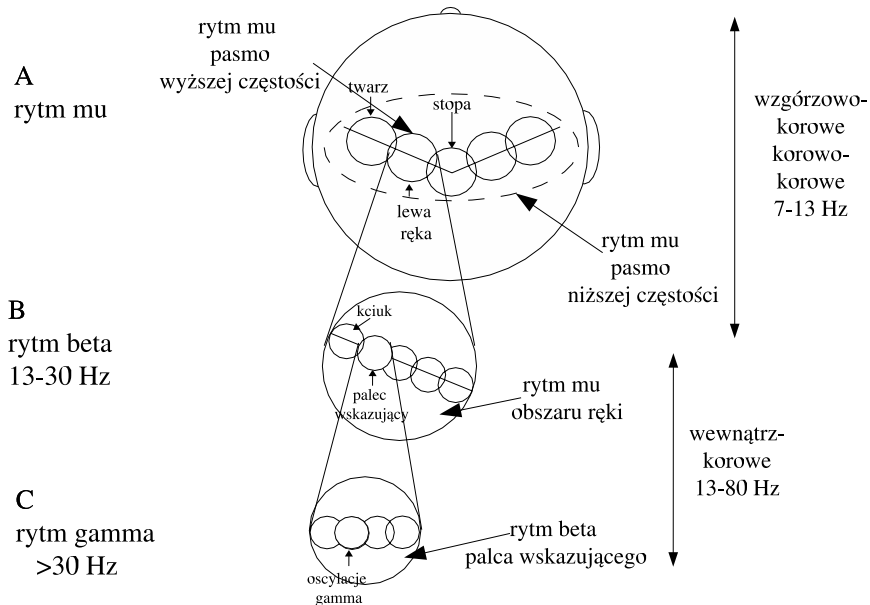
- i. W trakcie β -*rebound*'u maleje aktywność korowo-rdzeniowa.
- ii. Amplituda β -*rebound*'u jest mniejsza albo wręcz zanika u pacjentów z chorobą Parkinsona.
- iii. Latencja β -*rebound*'u zależy od wieku.

⁴bilateralny — położony w obu półkulach mózgowych; kontralateralny — leżący w półkuli po przeciwnej stronie ciała, jak w przypadku kory motorycznej, gdzie reprezentacja prawej ręki znajduje się w lewej półkuli mózgowej i odwrotnie — reprezentacja lewej ręki leży (symetrycznie) w półkuli prawej

3.3.2 Powstawanie rytmów β/γ

Schemat organizacji generacji rytmów α , β i γ

Na podstawie wyników doświadczeń G. Pfurtscheller et al. [38] zaproponowali schemat organizacji generacji rytmów α , β i γ (Rys. 3.5).



Rysunek 3.5: Schemat generacji rytmów α, β, γ w trakcie ruchu palcem.

Schemat ten przedstawia trzy skale przestrzenne obszaru kory mózgowej:

- Poziom rytmów α obejmujący obszar około 5cm^2 . Wyodrębnia się tu oscylacje o niższej częstotliwości (7–10 Hz) oraz rytmy μ (10–13 Hz) zlokalizowane na mniejszym obszarze, bardziej zależnym od rodzaju ruchu.
- Poziom rytmów β obejmujący obszar rzędu kilku mm^2 , o lokalizacji ściśle zależnej od rodzaju ruchu.
- Poziom rytmów powyżej 30 Hz, o jeszcze mniejszym i lepiej określonym obszarze.

Mechanizm powstawania oscylacji

W pracy na temat rytmów wysokiej częstotliwości M.A. Whittington przedstawił następujące możliwości nadawania rytmu sieci [51]:

- Zdalna stymulacja (*Remote pace-makers*): Sieć może być pobudzana do oscylacji przez inne struktury, na przykład wzgórze.

Według Llinása [37] depolaryzujące wejście pochodzące ze wzgórza a oddziałujące na interneurony warstwy IV kory mózgowej dostarcza wystarczającej zmiany potencjału błonowego tych neuronów, aby mogły oscylować w pasmie częstości β/γ . Zaobserwowano występowanie rytmów γ w jądrach intralaminarnych wzgórzowo–korowych [41]. Silna stymulacja jądra siateczkowatego we wzgórzu powodowała gammę w korze [30].

ii. Lokalna stymulacja:

Zespoły komórek piramidowych nadające rytm większej sieci neuronów (Gray i McCormick, 1996 [20]).

iii. Własność sieci:

Stabilne oscylacje możliwe są w sieciach składających się z komórek pobudzających i hamujących (Wilson i Cowan, 1972 [52]).

Modele generacji rytmów wysokich częstości M.A. Whittingtona, R.D. Trauba et al. [51, 28] opierają się na wynikach badań *in vitro* fragmentów hipokampa. Doświadczenia te wykazały, że odpowiednio zdepolaryzowane (przy pomocy substancji chemicznych [51]) interneurony generują samoistnie potencjały czynnościowe (AP) z częstością sięgającą 70–100 Hz.

Według autorów modelu synchronizacja takiej aktywności odbywa się przy pomocy hyperpolaryzujących: (i) potencjałów IPSP (hamowanie możliwe dzięki interneuronom) lub (ii) prądów AHP⁵ (samoistna deaktywacja neuronu zwana refrakcją względną, przedstawiona jako element (f) Rys. 2.2).

Powstawanie oscylacji β tłumaczy występowaniem w komórkach piramidowych silnego prądu AHP, którego czas zaniku obejmuje ok. 0.05 s. Przejście do wyższych częstości wiązałoby się z zanikiem prądu AHP. Zgodnie z tym modelem, rytm β jest subharmoniczną rytmu γ utrzymywanego przez aktywność (IPSP) interneuronów (który nie ujawnia się w sygnale EEG ze względu na chaotyczne ułożenie tych komórek).

Modele sygnału EEG rozwijane przez J. Wrighta, C.J. Rennie, A. Robinsona również odwołują się do hipotezy (iii), w której rytmy wysokich częstości są generowane dzięki własnościom sieci neuronów, w przypadku oscylacji γ — neuronów kory mózgowej [39].

⁵Prąd AHP powstający w następstwie potencjału czynnościowego, powoduje hyperpolaryzację błony, czyli jej deaktywację.

Rozdział 4

Metoda - Modelowanie

Teoria i doświadczenie to dwa elementy nauki, przy pomocy których człowiek dąży do poznania i zrozumienia świata. Modelowanie komputerowe stanowi pomost między tymi dwiema dziedzinami umożliwiając wykonywanie eksperymentów "in silico", czyli testowanie hipotez przy pomocy obliczeń. Spośród korzyści wynikających z tego podejścia wymienić można zaoszczędzony czas i pieniądze, a nawet ludzkie życie (np. usprawniając planowanie leczenia w radioterapii).

Modelowanie działania neuronów i próby zrozumienia funkcjonowania układu nerwowego w oparciu o modele matematyczne sięgają początku lat 40-tych, kiedy McCulloch i Pitts opublikowali pierwszy, bardzo uproszczony model neuronu obecnie nazywany neuronem formalnym. Dalszy rozwój badań doprowadził do rozwoju modeli neuronów i sieci neuronalnych biologicznie realistycznych¹. Realizm biologiczny polega na takiej konstrukcji modelu, że wszystkie jego elementy mają konkretne interpretacje w postaci istniejących struktur anatomicznych, a wyniki wyjściowe można odnieść do danych eksperymentalnych. Zapotrzebowanie na modele tego typu wiąże się z przekonaniem, że szczegółowa wiedza fizjologiczna i anatomiczna nie da nam pełnego zrozumienia funkcjonowania układów neuronalnych. Odpowiedniość pomiędzy parametrami modelu a wartościami mierzonymi eksperymentalnie pozwala znacznie ograniczyć przestrzeń parametrów, w której trzeba zbadać zachowanie modelu. Symulacje pozwalają na wskazanie parametrów, od których krytycznie zależy zachowanie badanego systemu oraz rozwijają intuicję dotyczącą możliwych zachowań złożonych neuronalnych układów dynamicznych. [55]

4.1 Modele neuronów i sieci neuronalnych

Modelowanie aktywności elektrycznej mózgu należy rozpocząć od wyboru skali, czyli struktury nerwowej, którą dany model ma reprezentować. Głównymi czynnikami warunkującymi ten wybór są rodzaj danych, jakimi się dysponuje oraz możliwości techniczne (wydajność komputerów).

¹Równoległe rozwinęła się dziedzina informatyki zajmująca się rozwojem sieci neuropodobnych, czyli luźno inspirowanych biologicznymi pierwowzorami.

4.1.1 Modele dystrybuowane (*distributed models*)

Najbardziej szczegółowe modele neurofizjologiczne (tzw. *distributed models*) uwzględniają budowę pojedynczych neuronów, pozwalają odtworzyć szczegółowo ich zachowanie biochemiczne. Przy ich pomocy bada się wpływ parametrów fizjologicznych na zachowanie sieci neuronów, niestety wymagają one ogromnych mocy obliczeniowych.

Modele przedziałowe (*Compartmental models*)

Przykładem bardzo szczegółowego modelu neurofizjologicznego jest model komórki Purkiniego (Traub, Miles, 1991, [50]), w którym każda komórka reprezentowana jest przez wiele "przedziałów" odpowiadających poszczególnym częściom neuronu (centrum, dendrytom, aksonowi). W takim modelu reprezentowanych jest wiele połączeń synaptycznych.

Modele punktowe, jednopredziałowe (*Point models*)

W prostszej wersji, gdzie neuron reprezentowany jest przez jedną komórkę, pozostaje możliwość przedstawienia wkładu różnorodnych przepuszczalności kanałów jonowych do zachowania pojedynczej komórki (McCormick and Huguenard, 1992 [31]) albo zespołu komórek tworzących sieć o różnych wzorcach połączeń (Rinzel et al., 1998 [40], Kudela et al., 1999 [29]).

Powyższe modele nie nadają się do reprezentowania większych sieci neuronów ze względu na złożoność obliczeniową i małą wydajność.

4.1.2 Modele populacyjne (*lumped models*)

W przypadku modelowania większych populacji współzależnych neuronów na poziomie makroskopowym stosuje się techniki zapożyczone z fizyki statystycznej. W modelach tego rodzaju porzuca się model pojedynczej komórki na rzecz średniej przestrzennej populacji, podobnie jak w opisie termodynamicznym operuje się pojęciem temperatury zamiast prędkości kinetycznych poszczególnych cząsteczek układu.

U podstaw modeli tego typu leży założenie, że w stosunkowo małym obszarze tkanki nerwowej znajduje się wiele oddziałujących ze sobą komórek o zbliżonych własnościach. Założenie to znajduje potwierdzenie doświadczalne.

Konstrukcja takiej uproszczonej sieci umożliwia zachowanie najważniejszych cech rzeczywistego systemu (Wilson i Cowan, 1972 [52], Freeman, 1975 [16], da Silva et al., 1974 [10], Zetterberg et al., Suffczyński, 2000, 2004 [42, 43]).

4.1.3 Modele globalne (*global models*)

Modele globalne są to modele, w których kluczowym parametrem jest rozmiar przestrzenny rozpatrywanego systemu. Uwzględniają one dynamikę całej powierzchni mózgu (Nunez, 1981, 1995 [33, 34]). W zależności od tego czy kora mózgowa jest traktowana jako obiekt ciągły, czy jest podzielona na jednostkowe elementy objętości, modele globalne mogą być ciągłe (Rennie et al., 2000 [39]) lub dyskretne (Wright i Liley, 1995 [53]).

Szerszy opis wyżej wymienionych modeli znajduje się w encyklopedii biocybernetyki [55].

4.2 Proponowany model

Tworząc model zmian synchronizacji EEG zachodzących podczas ruchu palcem zdecydowano się na podejście populacyjne. Umożliwiło to zachowanie prostoty modelu — (i) zapotrzebowanie na niewielką moc obliczeniową, (ii) wyodrębnienie najważniejszych cech modelowanych struktur i parametrów układu odpowiedzialnych za jego określone zachowanie a także (iii) zastosowanie metod analitycznych do badania modelu.

Populacyjna skala modelu zapewnia również (i) bezpośrednią zgodność analizowanego sygnału z danymi (EEG, § 3.2) oraz (ii) reprezentację modułu odpowiedzialnego za generację informacji o ruchu (idea wektora populacji, § 2.2.5).

Stosując metody modelowania populacyjnego zachowano nie tylko prostotę obliczeń, interpretacji parametrów i wyników modelu, ale i ufność w jego znaczenie, funkcję (np. motoryczną) spełnianą *in vivo*.

4.2.1 Założenia modelu

Model ma symulować generację sygnału EEG przez fragment kory motorycznej. Neurofizjologiczne podstawy modelu, opis doświadczeń, które będą symulowane oraz zmiany synchronizacji rytmów EEG badanych przez G. Pfurtshellera et al. znajdują się w poprzednim rozdziale.

4.2.2 Schemat modelu

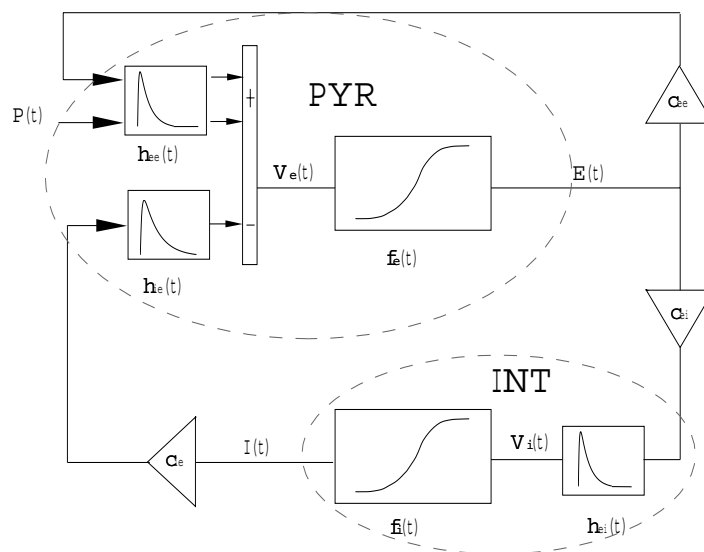
Rozważany model składa się z reprezentacji dwóch populacji neuronalnych: komórek piramidowych (PYR) oraz interneuronów (INT). Reprezentacja polega na uśrednieniu przestrzennym cech całej populacji składającej się z tysięcy neuronów i przedstawianiu ich stanu przy pomocy pojedynczych zmiennych — $V_e(t)$, $V_i(t)$, $E(t)$, $I(t)$:

- i. Zmienna $E(t)$ oznacza frakcję populacji komórek piramidalnych, które znajdują się w stanie pobudzenia w jednostce czasu w chwili czasu t . ($I(t)$ —analogiczna proporcja populacji interneuronów.)
- ii. Zmienne $V(t)$ określają średni potencjał błonowy komórek z danej populacji w chwili t . Poziom zerowy potencjału przyjęto dla potencjału spoczynkowego charakterystycznego (uśrednionego) dla danej populacji: -72 ± 4 mV dla PYR, -73 ± 8 mV dla INT (Cauli et al., 1997 [6]).

Oznaczenia przyjęto zgodnie z oznaczeniami stosowanymi przez autorów pierwszego modelu populacyjnego — H.R. Wilsona i J.D. Cowana [52]. Zmienne odnoszące się do populacji piramidowej indeksowane są literą "e" (od *excitatory*, czyli pobudzającego wpływu PYR-EPSP), zmienne związane z interneuronami — literą "i" (od *inhibitory*, hamującego wpływu INT-IPSP).

Funkcje $f_e(x)$ i $f_i(x)$ wyrażają związek między średnim potencjałem błonowym w populacji a proporcją jej aktywnych komórek.

Stałe mnożące c_{ie} , c_{ei} reprezentują średnią ilość synaps, przez które dana populacja wysyła sygnały (pojedynczemu) neuronowi drugiej populacji. Analogicznie, stała c_{ee} reprezentuje ilość synaps, którymi komórka piramidalna łączy się (średnio) z innymi komórkami swojej populacji.



Rysunek 4.1: Schemat modelu.

Funkcje $h_e(t), h_i(t)$ przedstawiają odpowiedź impulsową synaps pobudzających i hamujących, odpowiednio. Zależności te mają formę potencjałów post-synaptycznych (EPSP, IPSP)².

Pulsacja $P(t)$ reprezentuje wejście pobudzające do komórek piramidalnych, które pochodzi ze źródeł nieujętych bezpośrednio w modelu. Zakładamy, że jest to biały szum gaussowski o niezerowej średniej³.

4.2.3 Opis modelu

Model opiera się na założeniu, że rytmy wysokich częstotliwości generowane są przez niewielkie obszary kory mózgowej (§ 3.3.2). W przeciwieństwie do modelu rytmu α L. da Silvy [10], który obejmował również podkorowe struktury mózgu (jądra wzgórze), populacje prezentowanego modelu zawierają się w całości w korze. Mają one reprezentować komórki kory motorycznej MI, które są pobudzane przez obszary dodatkowe kory i/lub struktury podkorowe uczestniczące w ruchu, uczestniczą w planowaniu i wykonywaniu ruchu.

Mały obszar zajmowany przez te populacje uzasadnia podejście populacyjne, gdzie podstawowym założeniem umożliwiającym uśrednienie cech tysięcy komórek jest ich duża gęstość (obejmująca zarówno ich przestrzenny rozkład, jak i gęstość wzajemnych połączeń), podobne wejścia i wyjścia.

Opis neurofizjologiczny komórek piramidowych i interneuronów znajduje się w § 2.1.1, dla modelu najbardziej istotny jest fakt, że wywierają one przeciwny wpływ: pobudzający (EPSP na synapsach Pyr→Int) *vs* hamujący (IPSP na

²Amplituda tego wejścia jest mnożona przez stałą c , w związku z czym rozróżnienie między liczbą synaps a amplitudą nie jest jednoznaczne, dokładna analiza w § 5.1.2.

³W trakcie pracy nad modelem tworzono analogiczne wejście do populacji interneuronów, jednak uzyskane rezultaty można było uzyskać również po jego usunięciu. Populacje interneuronów są dużo bardziej lokalne niż populacje komórek piramidalnych, co stało się podstawą do pominięcia tego wpływu.

synapsach Int→Pyr). Ujemne sprzężenie zwrotne realizowane w takim układzie umożliwia stabilne oscylacje stanu układu [52].

Sygnal EEG⁴ reprezentowany jest przez zmienną $V_e(t)$, czyli średni potencjał panujący w populacji komórek piramidowych, które uważa się za dominujące przy generacji tego sygnału (§ 4.2.4). Pobudzenie docierające do tych neuronów pochodzi z wzajemnego oddziaływania komórek pobudzających oraz od komórek piramidowych położonych w odleglejszych obszarach, interneurony wywierają wpływ hyperpolaryzujący:

$$V_e(t) = \int_0^\infty \left[c_{ee}E(t-\tau) + P(t-\tau) \right] h_{ee}(\tau) d\tau - \int_0^\infty c_{ie}I(t-\tau) h_{ie}(\tau) d\tau \quad (4.1)$$

Iloczyn $c_{ei}E(t-\tau)d\tau$ w powyższym wzorze wyraża ilość potencjałów czynnościowych, które docierają do synaps PYR→INT w chwili $(t-\tau)$. Efekt, jaki wywołują potencjały AP w neuronach postsynaptycznych jest funkcją czasu, przybliża go funkcja odpowiedzi impulsowej h_{ei} . Pobudzenie dochodzące z obszarów nie objętych tym modelem wprowadzone jest tylko do komórek piramidowych ze względu na dążenie do jak największej prostoty modelu⁵. Z tej samej przyczyny zrezygnowano ze sprzężenia pomiędzy interneuronami⁶:

$$V_i(t) = \int_0^\infty c_{ei}E(t-\tau) h_{ei}(\tau) d\tau \quad (4.2)$$

Odpowiedź synapsy wzorowana jest na potencjale PSP charakterystycznym dla danego rodzaju synaps. Kształt takiego uśrednionego PSP modelowany jest przy pomocy funkcji dwueksponencjalnej [52]:

$$\begin{aligned} h_{ee}(t) &= A[\exp(-a_1t) - \exp(-a_2t)] \\ h_{ei}(t) &= B[\exp(-b_1t) - \exp(-b_2t)] \\ h_{ie}(t) &= C[\exp(-c_1t) - \exp(-c_2t)] \end{aligned} \quad (4.3)$$

gdzie $a_1 < a_2$, $b_1 < b_2$, $c_1 < c_2$.

Zmienne reprezentujące potencjały błonowe, które otrzymujemy w wyniku sumowania (4.1), (4.2) mają charakter uśredniony, świadczący o poziomie pobudzenia, jaki panuje w populacji. Ilość potencjałów AP, które są przy danej depolaryzacji wytwarzane ($E(t)$, $I(t)$) można wyznaczyć zakładając jednorodny rozkład synaps w populacji. Z założenia tego wynika, że każdy neuron otrzymuje (średnio) podobny poziom pobudzenia, a więc ilość wszystkich pobudzonych neuronów:

$$f(V(t)) = \int_0^{V(t)} D(V') dV'$$

gdzie $D(V')$ jest rozkładem potencjałów progowych neuronów danej populacji.

Z braku odpowiedniej ilości danych zakładamy rozkład $D(V)$ zbliżony do normalnego. Dystrybuanta rozkładu Gaussa ma kształt sigmoidalny (Rys. 4.2),

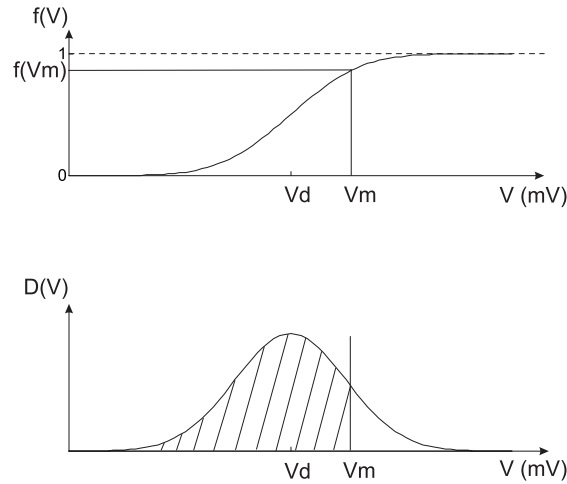
⁴Właściwie reprezentowany przez model sygnał bardziej odpowiada ECoG, rejestrowanemu bezpośrednio z powierzchni mózgu, jednak w w modelowaniu częściej operuje się bardziej znanym terminem, jakim jest EEG.

⁵Wykonano doświadczenia, które wykazały, że wprowadzenie dodatkowego wejścia do interneuronów ma niewielki wpływ na zachowanie modelu.

⁶Oddziaływania między interneuronami są bardzo szybkie, odbywają się przy pomocy synaps nie tylko chemicznych, ale i elektrycznych [18].

przybliżamy ten kształt funkcją:

$$f(V(t)) = \tanh\left(\frac{V(t) - \bar{V}_{prog}}{\sigma}\right) \quad (4.4)$$



Rysunek 4.2: Rozkład pobudzenia progów populacji.

Przyjęta normalizacja powoduje, że funkcja odpowiedzi populacji przybiera wartości z zakresu $[0,1]$. Poziom zerowy (zerowe wartości $E(t)$, $I(t)$) ustala się dla najniższej aktywności EEG, zawsze obecnej w żywej tkance nerwowej [52]. Wartość 1 oznacza pobudzenie całej populacji neuronalnej, które niekoniecznie musi być synchroniczne. Miarą synchronizacji pobudzanych komórek jest amplituda zmian, jakim podlegają $E(t)$ i $I(t)$.

4.2.4 Źródła parametrów modelu

Model zawiera bardzo dużo parametrów, które mają ścisłą interpretację fizyczną. Niestety, poznanie kształtu potencjałów synaptycznych, potencjałów progowych dla poszczególnych populacji, czy też liczebności połączeń synaptycznych między populacjami wymaga badań na otwartym mózgu (trudnych technicznie) lub jego preparatach, które nie zachowują pełnej struktury sieci (ze względu na ograniczoną grubość preparatu).

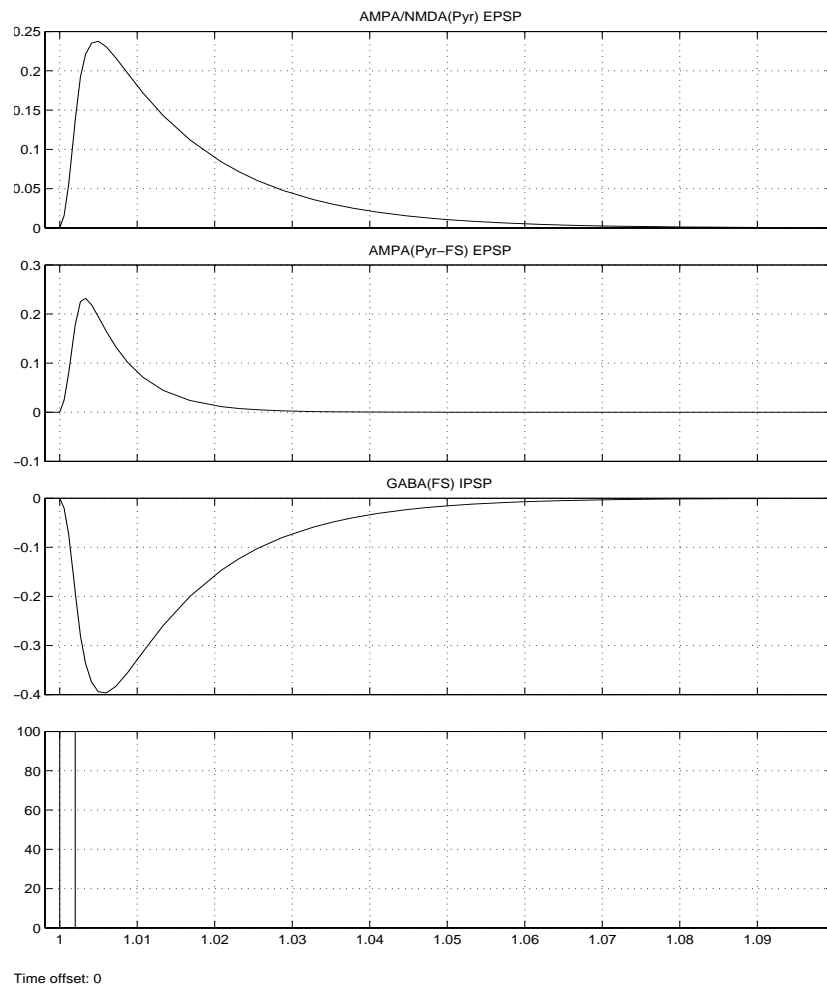
W modelu uwzględniono klasę interneuronów określaną mianem FS (*Fast Spiking*), ze względu na ich siłę oddziaływania na aktywność neuronów postsynaptycznych oraz krótkie stałe czasowe potencjału IPSP, który wywołują w komórkach piramidowych (§ 2.2.1).

Funkcje $h(t)$ (4.3), które mają przybliżać kształty PSP zostały dobrane tak, aby charakteryzowały je parametry ($\tau_{10-90\%}$, $FWHM$) zgodne z wynikami badań przedstawionymi w Tab. 2.3. Amplitudy potencjałów dobrano arbitralnie, zachowując zgodność z danymi (bardzo niejednorodnymi) w granicy jednego odchylenia standardowego. Obrane parametry przedstawiono w Tab. 4.1.

Przebieg uśrednionych potencjałów postsynaptycznych (funkcji $h(t)$ o parametrach z Tab. 4.1) przedstawiono na Rys. 4.3.

Synapsa PYR → PYR		
A	a_1	a_2
1.2 mV	71 Hz	714 Hz
Synapsa PYR → INT		
B	b_1	b_2
1.2 mV	180 Hz	1100 Hz
Synapsa INT → PYR		
C	c_1	c_2
2 mV	77 Hz	480 Hz

Tabela 4.1: Wartości parametrów dla synaps
Znaczenie parametrów — równania (4.3)



Rysunek 4.3: Symulowane potencjały postsynaptyczne.
Odpowiedzi synaps PYR → PYR, PYR → INT, INT → INT na jednostkowe pobudzenie (najniższy panel). [56]

Nie znaleziono informacji na temat rozkładu pobudzenia progów w neuronach w dostępnej literaturze. W modelu rytmu alfa [42] próg potencjału ustalony jest na poziomie 7 mV, natomiast w modelu [39] obrano tę wartość na poziomie 10 mV dla wszystkich rodzajów komórek.

Opierając się na obserwacji, że interneurony są komórkami bardzo słabo pobudliwymi [1] wprowadzono rozróżnienie pomiędzy średnią wartością depolaryzacji konieczną do pobudzenia komórki piramidowej (7 mV) a podobną wartością dla interneuronu (10 mV).

Wartość wariancji progów pobudzenia w populacji wyznaczono na drodze optymalizacji modelu (umożliwiającej generację rytmów β/γ).

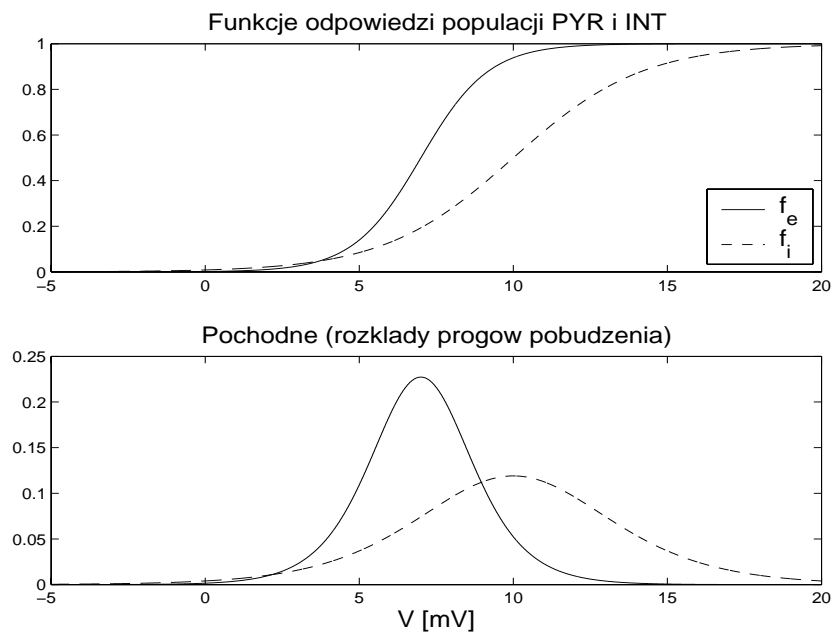
Obrane wartości parametrów przedstawiono w Tab. 4.2.

Populacja neuronów piramidowych			
$V_{e,prog}$	7 mV	σ_{V_e}	2.2 mV
Populacja interneuronów			
$V_{i,prog}$	10 mV	σ_{V_i}	4.2 mV

Tabela 4.2: Wartości parametrów dla populacji
Znaczenie parametrów — równania (4.4)

Populacja interneuronów w stworzonym modelu ma dużo większe zróżnicowanie progów pobudzenia niż populacja komórek piramidalnych. Argumentem, który mógłby tłumaczyć tę różnicę (ok. 200%) jest duże morfologiczne zróżnicowanie komórek interneuronalnych.

Wykresy przedstawiające obrane funkcje odpowiedzi populacji $f(V)$ (4.4) przedstawiono na Rys. 4.4.



Rysunek 4.4: Funkcje odpowiedzi populacji $f_e(V_e)$, $f_i(V_i)$.

Rozdział 5

Wyniki

5.1 Zachowanie modelu

Parametry przebiegu czasowego potencjałów postsynaptycznych (4.3), podobnie jak funkcje reakcji populacji na średni potencjał błon komórkowych (4.4) są ustalone zgodnie z § 4.2.4. Badanie wpływu wartości parametrów na model ogranicza się do stałych c_{ee} , c_{ei} , c_{ie} oraz poziomu pobudzenia dochodzącego spoza układu $P(t)$.

5.1.1 Przykładowe przebiegi

Model może produkować sygnał o różnych charakterystykach:

- i. Sygnał stały.
- ii. Sygnał z niewielkimi stochastycznymi odchyleniami od poziomu stałego.
- iii. Oscylacje (drgania)¹.

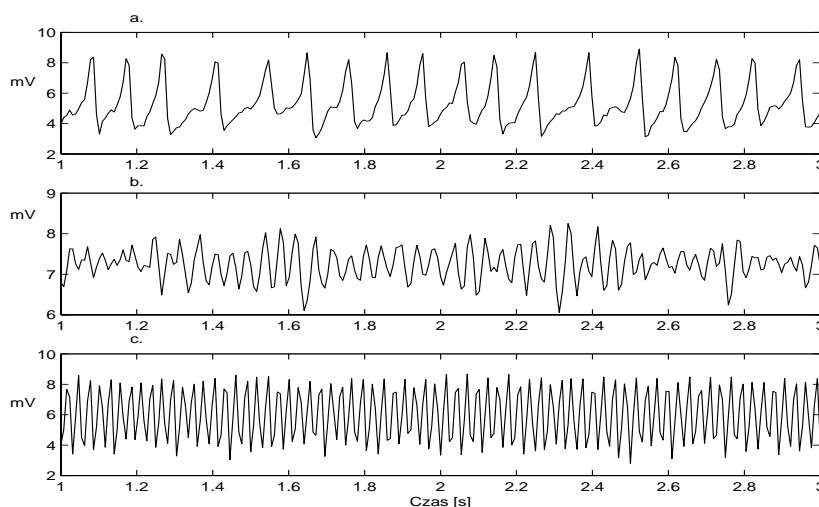
W rzeczywistym sygnale EEG widoczna jest przede wszystkim synchroniczna aktywność populacji (§3.2). Miarą synchronizacji w modelu jest amplituda zmian w przebiegu czasowym aktywności populacji $E(t)$, $I(t)$.

Przypadek, kiedy frakcja aktywnej populacji ustala się na określonym poziomie (i) interpretujemy jako aktywność pozbawioną synchronizacji (stochastyczną).

Najsilniejsza synchronizacja w stanie równowagi układu (stałych warunków zewnętrznych, a więc przy stałym poziomie pulsacji $P(t)$) objawia się w postaci drgań (iii). Kształt oscylacji nie zawsze jest sinusoidalny, co powoduje powstanie wyższych harmonicznych w widmie sygnału.

Model został zoptymalizowany tak, aby generować oscylacje wysokich częstotliwości, w pasmie beta (13–30 Hz) i gamma (powyżej 30 Hz). Okazało się jednak, że odpowiednie ustawienie poziomu pobudzenia i sprzężeń między populacjami umożliwi obserwację oscylacji w niższych częstotliwościach. Przykładowe wyniki przedstawia Rys. 5.1.

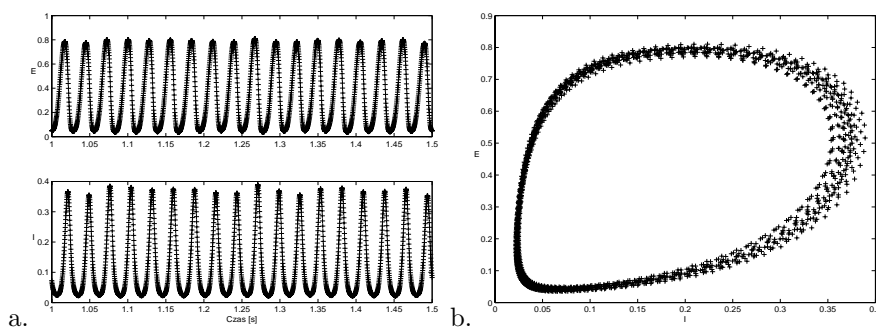
¹Według "Poradnika encyklopedycznego fizyki" [24, str. 337]: Drganiami (oscylacjami) nazywamy procesy (ruchu lub zmiany stanu) w większym lub mniejszym stopniu powtarzające się w czasie.



Rysunek 5.1: Przykładowe wyniki symulacji EEG, $V_e(t)$.

- (a) Rytm alfa: $P = (180 \pm 50)$ pps, $c_{ee} = 750$, $c_{ie} = c_{ei} = 1200$.
- (b) Rytm beta: $P = (250 \pm 50)$ pps, $c_{ee} = 450$, $c_{ie} = c_{ei} = 1000$.
- (c) Rytm gamma: $P = (500 \pm 50)$ pps, $c_{ee} = 300$, $c_{ie} = c_{ei} = 1500$.

Amplitudę pobudzenia oraz synchronizację populacji PYR i INT można zaobserwować na wykresach przebiegów czasowych $E(t)$ i $I(t)$, albo — po eliminacji zmiennej t — na trajektorii $E(I)$ (p. Rys. 5.2). Trajektorija sygnału o ustalonym poziomie (i) sprowadza się do punktu, trajektorija losowych zmian (ii) obejmuje określone pole powierzchni $E(I)$, natomiast trajektoriją drgań (iii) jest dobrze określona krzywa (elipsa dla przebiegu sinusoidalnego)².

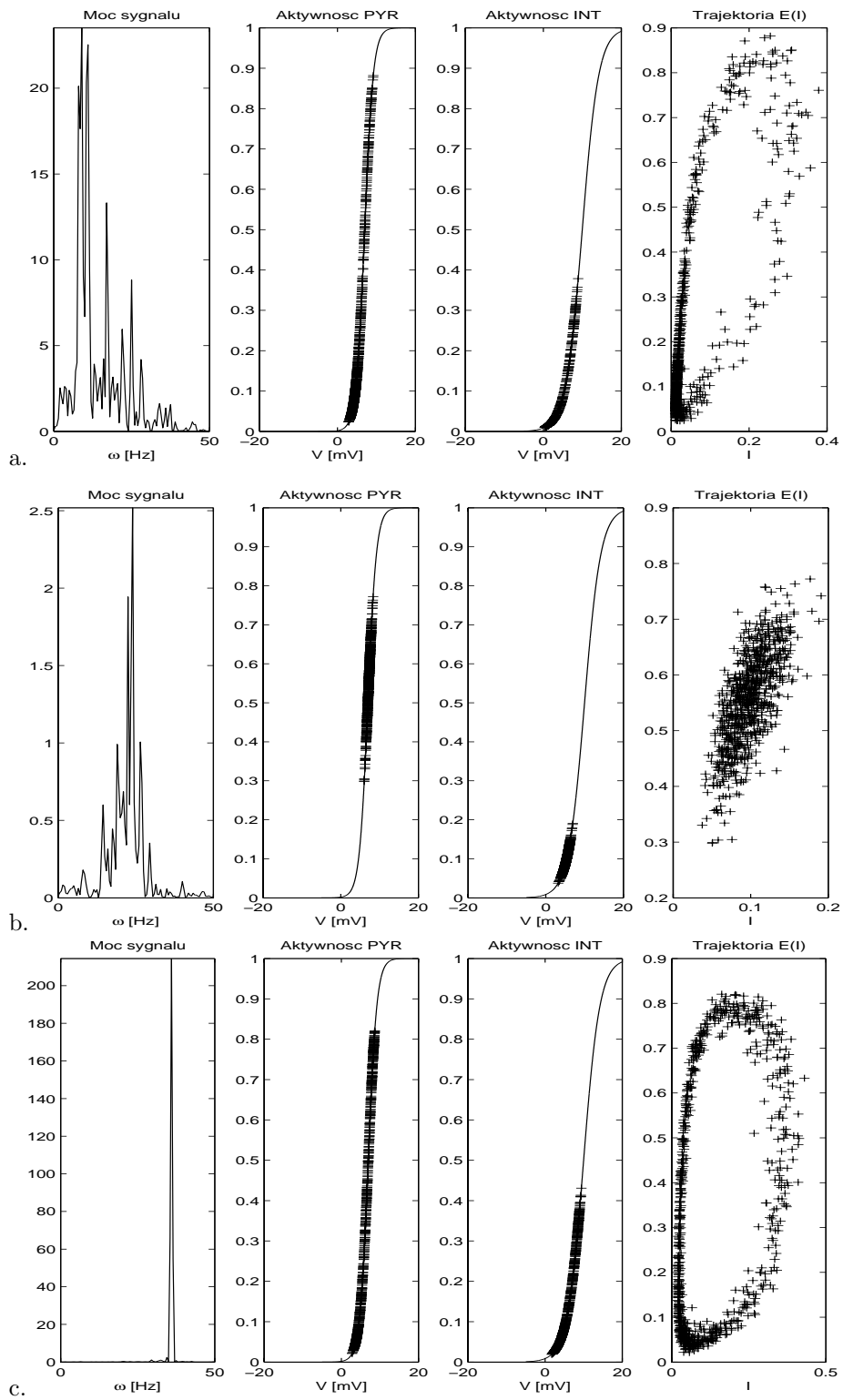


Rysunek 5.2: Przebiegi czasowe $E(t)$, $I(t)$ i trajektorija $E(I)$.

Każde dwa punkty (krzyżyki) odpowiadające konkretnej chwili czasu $E(t)$, $I(t)$ z wykresów (a) przedstawione są (jako jeden punkt) na wykresie (b) — trajektorii $E(I)$. (Fragment sygnału przedstawionego na Rys. 5.1c.)

Na Rys. 5.3 przedstawiono wykresy gęstości mocy ($P_x(\omega)$), zakres pobudzonych frakcji oraz ich trajektorie dla sygnałów (a)–(c) z Rys. 5.1.

² Jeśli $E(t) = E_0 \sin(t)$, $I(t) = I_0 \cos(t)$ to równanie trygonometryczne $\sin^2(t) + \cos^2(t) = 1$ prowadzi do równania elipsy: $(E(t)/E_0)^2 + (I(t)/I_0)^2 = 1$ dla każdego t .



Rysunek 5.3: Widma sygnałów z Rys. 5.1 i wykresy aktywności populacji.
 a. Rytm alfa, b. Rytm beta, c. Rytm gamma (parametry podane na Rys. 5.1)

Z wykresów gęstości widmowych można odczytać różnice w charakterze prezentowanych sygnałów:

- i. Najwyższe wartości osiąga widmo sygnału (c), jednocześnie pasmo występujących w nim częstotliwości jest najwęższe. Oznacza to, że sygnał ten najbliższy był częstotliwości rezonansowej układu.
- ii. Najmniejsze wartości mocy i najszersze pasmo występują w sygnale (b). Oznacza to, że sygnał ten miał najbardziej losowy charakter.
- iii. Funkcja gęstości mocy sygnału (a) osiąga kilka maksimów lokalnych: najsilniejsze dla częstotliwości podstawowej $\omega_0=15$ Hz, pozostałe dla wielokrotności ($n\omega_0$, dla $n \in \mathbb{N}$). Występowanie składowych harmonicznich ($P_x(n\omega_0)$) świadczy o tym, że kształt sygnału różnił się od sinusoidalnego.

Wykresy aktywności PYR i INT przedstawiają obrazowo zakres pobudzonych frakcji (punktów pracy) $E(V_e)$ i $I(V_i)$, ale informacja ta zawarta jest również na wykresie trajektorii.

Z wykresów trajektorii można odczytać charakter sygnału i stopień jego synchronizacji:

- i. Trajektoria sygnału (c) miała kształt najbardziej zbliżony do elipsy, co dowodzi jego sinusoidalnego charakteru. Trajektoria sygnału (a) również była dobrze określona, ale nie elipsoidalna (rzeczywiście, oscylacje te zawierały wyższe harmoniczne, ujawnione w widmie). Duży promień krzywizny obu tych trajektorii dowodzi wysokiego stopnia synchronizacji aktywnych frakcji populacji.
- ii. Rozmycie trajektorii sygnału (b) świadczy o jego stochastyczności, stopień jego synchronizacji jest niewielki, zmieniający się w czasie.

W trakcie generacji powyższych sygnałów do układu dostarczany był składnik losowy, pulsacja ($P(t)$) zmieniała się w czasie, podlegając rozkładowi normalnemu o $\sigma_P = 50$ pps³. Zastosowanie stałej wartości $P(t)$ ($\sigma_P = 0$) powodowało wygaszenie oscylacji (b). Silniejsze oscylacje (charakteryzowane przez: większą moc, węższe pasmo widmowe i mniejsze rozmycie trajektorii) utrzymywały się także w układzie pozbawionym wejścia szumowego, co jest argumentem za ich rezonansowym charakterem. Zakres parametrów, przy których występują tego rodzaju oscylacje jest mniejszy niż podczas doświadczeń, w których do układu dostarczany jest czynnik losowy (σ_P).

5.1.2 Analiza liniowa modelu

Prezentowany model zawiera elementy nieliniowe związane z progowym charakterem aktywności neuronów (reguła "wszystko albo nic"):

$$\begin{aligned} E(t) &= f_e(V_e(t)) \\ I(t) &= f_i(V_i(t)) \end{aligned} \quad (5.1)$$

W warunkach małych odchyłeń od stanu stacjonarnego można jednak zastosować przybliżenie liniowe.

³pps — *pulses per second* — ilość impulsów na sekundę

Poniższe obliczenia wzorowane są na analogicznej analizie modelu generacji rytmu alfa (L. da Silva, 1974 [10], P. Suffczyński, 2000 [42]).

Funkcje f_e i f_i są monotonicznie rosnące, a więc istnieją funkcje odwrotne f_e^{-1} i f_i^{-1} :

$$\begin{aligned} V_e(t) &= f_e^{-1}(E(t)) \\ V_i(t) &= f_i^{-1}(I(t)) \end{aligned} \quad (5.2)$$

Rozwijamy funkcje f_e^{-1} i f_i^{-1} w szereg Taylora:

$$\begin{aligned} f_e^{-1}(E(t)) &= a_{e0}(\bar{E}) + a_{e1}(E(t) - \bar{E}) + a_{e2}(E(t) - \bar{E})^2 + \dots \\ f_i^{-1}(I(t)) &= a_{i0}(\bar{E}) + a_{i1}(E(t) - \bar{E}) + a_{i2}(E(t) - \bar{E})^2 + \dots \end{aligned} \quad (5.3)$$

Przechodzimy do nowego układu zmiennych, w którym zastępujemy wartości fizyczne poprzez ich odchylenia wokół średniej statystycznej:

$$\begin{aligned} e(t) &= E(t) - \bar{E} \\ i(t) &= I(t) - \bar{I} \\ p(t) &= P(t) - \bar{P} \\ v_e(t) &= V_e(t) - \bar{V}_e \\ v_i(t) &= V_i(t) - \bar{V}_i \end{aligned} \quad (5.4)$$

Analizujemy sytuację niewielkich odchyżeń, a więc rozwinięcie (5.3) ograniczamy do wyrazów liniowych:

$$\begin{aligned} v_e(t) = f_e^{-1}(e(t)) &\approx a_{e1}e(t) \\ v_i(t) = f_i^{-1}(i(t)) &\approx a_{i1}i(t) \end{aligned} \quad (5.5)$$

Po wykonaniu transformacji Laplace'a⁴ powyższych równań:

$$\begin{aligned} v_e(s) &= a_{e1}e(s) \\ v_i(s) &= a_{i1}i(s) \end{aligned} \quad (5.6)$$

oraz uwzględniając schemat modelu:

$$\begin{aligned} v_e(s) &= H_{ee}(s)p(s) + H_{ee}(s)c_{ee}e(s) - H_{ie}(s)c_{ie}i(s) \\ v_i(s) &= H_{ei}(s)c_{ei}e(s) \end{aligned} \quad (5.7)$$

gdzie $v_e(s)$, $v_i(s)$, $e(s)$, $i(s)$, $p(s)$, $H_{ee}(s)$, $H_{ei}(s)$, $H_{ie}(s)$ oznaczają transformacje Laplace'a funkcji: $v_e(t)$, $v_i(t)$, $e(t)$, $i(t)$, $p(t)$, $h_{ee}(t)$, $h_{ei}(t)$, $h_{ie}(t)$, otrzymujemy równania, na podstawie których możemy obliczyć:

$$\begin{aligned} i(s) &= a_{i1}^{-1}H_{ei}(s)c_{ei}e(s) \\ e(s) &= a_{e1}^{-1}v_e \\ v_e(s) &= \frac{H_{ee}(s)p(s)}{1 - H_{ee}(s)c_{ee}a_{e1}^{-1} + c_{ie}a_{i1}^{-1}H_{ei}(s)c_{ei}H_{ie}(s)a_{e1}^{-1}} \end{aligned} \quad (5.8)$$

⁴Transformacja Laplace'a:

$$Tf(s) = \int f(t)e^{-st} dt$$

Po wprowadzeniu zmiennych:

$$q_{e1} = \frac{1}{a_{e1}}; \quad q_{i1} = \frac{1}{a_{i1}}$$

otrzymujemy:

$$v_e(s) = \frac{H_{ee}(s)p(s)}{1 - H_{ee}(s)c_{ee}q_{e1} + c_{ie}c_{ei}q_{i1}q_{e1}H_{ei}(s)H_{ie}(s)} \quad (5.9)$$

Transformaty Laplace'a funkcji odpowiedzi impulsowych (4.3) mają postać:

$$\begin{aligned} H_{ee}(s) &= A \frac{a_2 - a_1}{(a_1 + s)(a_2 + s)} \\ H_{ei}(s) &= B \frac{b_2 - b_1}{(b_1 + s)(b_2 + s)} \\ H_{ie}(s) &= C \frac{c_2 - c_1}{(c_1 + s)(c_2 + s)} \end{aligned} \quad (5.10)$$

Powracając do równania (5.9):

$$v_e(s) = \frac{A(a_2 - a_1)p(s)}{(a_1 + s)(a_2 + s)[1 - c_{ee}q_{e1} \frac{A(a_2 - a_1)}{(a_1 + s)(a_2 + s)} + c_{ie}c_{ei}q_{i1}q_{e1}B \frac{b_2 - b_1}{(b_1 + s)(b_2 + s)}C \frac{c_2 - c_1}{(c_1 + s)(c_2 + s)}]} =$$

$$\frac{A(a_2 - a_1)p(s)(b_1 + s)(b_2 + s)(c_1 + s)(c_2 + s)}{(a_1 + s)(a_2 + s)(b_1 + s)(b_2 + s)(c_1 + s)(c_2 + s) - K_1(b_1 + s)(b_2 + s)(c_1 + s)(c_2 + s) + K_2(a_1 + s)(a_2 + s)}$$

gdzie

$$\begin{aligned} K_1 &= c_{ee}q_{e1}A(a_2 - a_1) \\ K_2 &= c_{ie}c_{ei}q_{i1}q_{e1}BC(b_2 - b_1)(c_2 - c_1) \end{aligned} \quad (5.11)$$

Z powyższego wzoru łatwo uzyskać funkcje mocy sygnału poprzez podstawienie: $s = i\omega$ i obliczenie $|v_e(i\omega)|^2$:

$$P_x = v_e(i\omega)v_e^*(i\omega) \quad (5.12)$$

Niestety, obliczenie częstości rezonansowych wymaga znalezienia pierwiastków wielomianu 6. stopnia zmiennej ω^2 . Wyniki obliczeń numerycznych dla prezentowanego modelu przedstawione są w następnym rozdziale (Rys. 5.8).

Stałe K_1, K_2 , nazywane stałymi sprzężenia zwrotnego układu, są decydujące dla zachowaniu modelu.

Występujące w ich wzorach iloczyny $c_{ee}A$ oraz $c_{ei}B$ $c_{ei}C$ powodują, że ilość synaps i amplituda ich potencjałów PSP mają takie same znaczenie dla modelu.

Nieliniowość układu powoduje, że zmienne q_{e1} i q_{i1} , (oznaczające pierwsze pochodne funkcji $v_e(e)$, $v_i(i)$) zależą od punktu pracy (\bar{V}_e , \bar{V}_i):

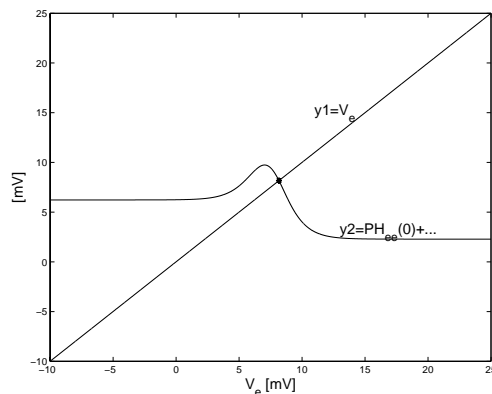
$$\bar{V}_e = \bar{P}H_{ee}(0) + \bar{E}c_{ee}H_{ee}(0) - \bar{I}c_{ie}H_{ie}(0) \quad (5.13)$$

$$\bar{V}_i = \bar{E}c_{ei}H_{ei}(0) \quad (5.14)$$

Korzystając z równań (5.1) do wyznaczenia \bar{E} , \bar{I} otrzymujemy:

$$\bar{V}_e = \bar{P}H_{ee}(0) + f_e(\bar{V}_e)c_{ee}H_{ee}(0) - f_i(f_e(\bar{V}_e)c_{ei}H_{ei}(0))c_{ie}H_{ie}(0) \quad (5.15)$$

Uwikłanie funkcji (5.15) powoduje, że wyznaczenie punktów pracy możliwe jest tylko numerycznie. Graficzną metodę szacowania V_e , obraną w dalszych obliczeniach, przedstawiono na Rys. 5.4.



Rysunek 5.4: Wyznaczanie punktu pracy $E(V_e)$ metodą graficzną.

Rozwiązanie na przecięciu prostej $y_1 = \bar{V}_e$ oraz funkcji (5.15):

$$y_2 = \bar{P}H_{ee}(0) + f_e(\bar{V}_e)c_{ee}H_{ee}(0) - f_i(f_e(\bar{V}_e)c_{ei}H_{ei}(0))c_{ie}H_{ie}(0)$$

Dla pewnych parametrów może istnieć więcej niż jedno rozwiązanie, możliwe jest wówczas występowanie kilku stanów stacjonarnych układu. Taki układ wykazuje zdolność histerezy: stan, w jakim się znajduje związany jest z jego zachowaniem w przeszłości.

Stałe K_1 , K_2 świadczą o sile związku między populacjami: stała K_1 zawiera informacje o sile sprzężenia komórek piramidowych w populacji, stała K_2 — o sprzężeniu ujemnym realizowanym poprzez oddziaływanie z interneuronami.

5.1.3 Wnioski z analizy liniowej

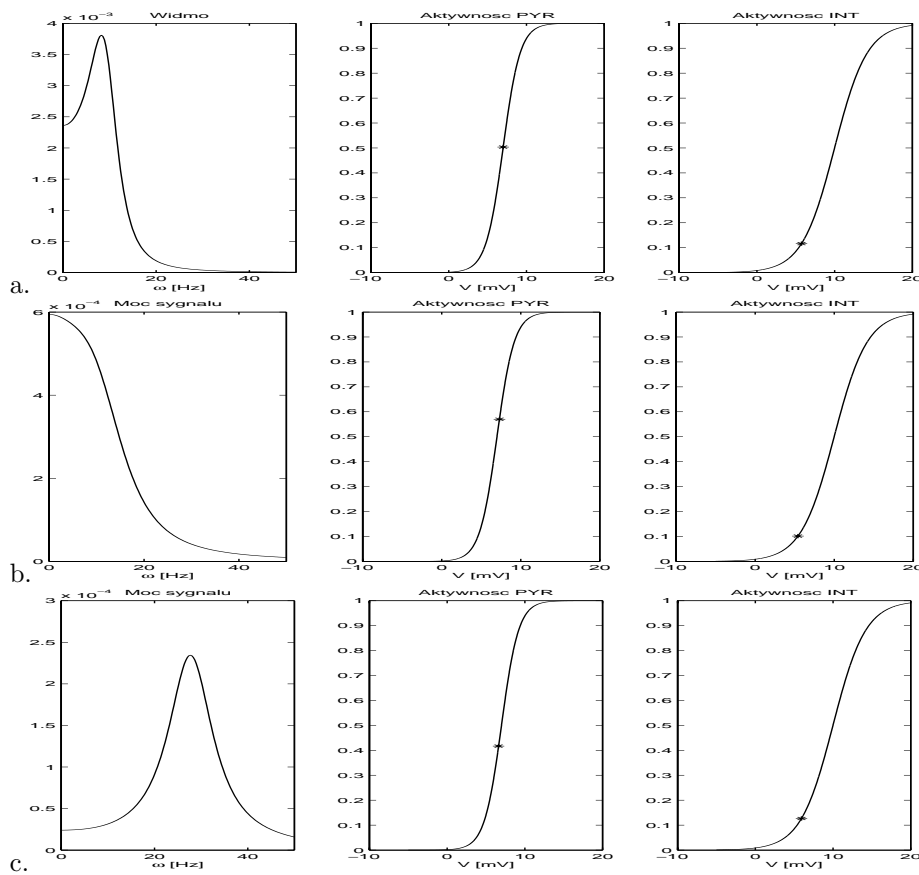
Wartości stałych sprzężenia charakteryzujących model (5.15) obliczono numerycznie stosując metodę graficzną wyznaczania punktu pracy \bar{V}_e (Rys.5.4). W trakcie obliczeń obrano stałą wartość transformaty $P(s) = 1$ ze względu na losowy charakter tej zmiennej (pulsacja P nie jest funkcją czasu).

W Tab. 5.1 znajdują się wyniki obliczeń dla symulacji rytmów prezentowanych na Rys. 5.1.

Rytm	K_1	K_2
a. (α)	$1.3e^5$	$1.4e^{10}$
b. (β)	$7.7e^4$	$8.6e^9$
c. (γ)	$5.1e^4$	$2.3e^{10}$

Tabela 5.1: Wartości stałych sprzężenia dla przebiegów z Rys. 5.1.

Po podstawieniu powyższych wartości do wzoru (5.12) otrzymano gęstość mocy sygnału. Wyniki obliczeń (Rys. 5.5) można porównać z rzeczywistym widmem analizowanych sygnałów (Rys. 5.3).



Rysunek 5.5: Widma sygnałów z Rys. 5.1 obliczone metodą analizy liniowej. Na sigmoidach $f_e(V_e)$ i $f_i(V_i)$ zaznaczone obliczone punkty pracy \bar{E} , \bar{I} .

W przybliżeniu liniowym trajektoria $E(I)$ powinna mieć kształt elipsy (obliczone widma ograniczone są do częstości podstawowych układu) o środku w punkcie pracy $\bar{E}(\bar{I})$ i niewielkim promieniu (założenie małych zmian). Wyznaczone punkty pracy (Rys. 5.5) pokrywają się ze środkami trajektorii rzeczywistych przebiegów (Rys. 5.3), ale krzywe te nie są elipsami. Na kształt rzeczywistych trajektorii wpływają elementy nieliniowe układu — funkcje odpowiedzi populacji $f_e(V_e)$, $f_i(V_i)$.

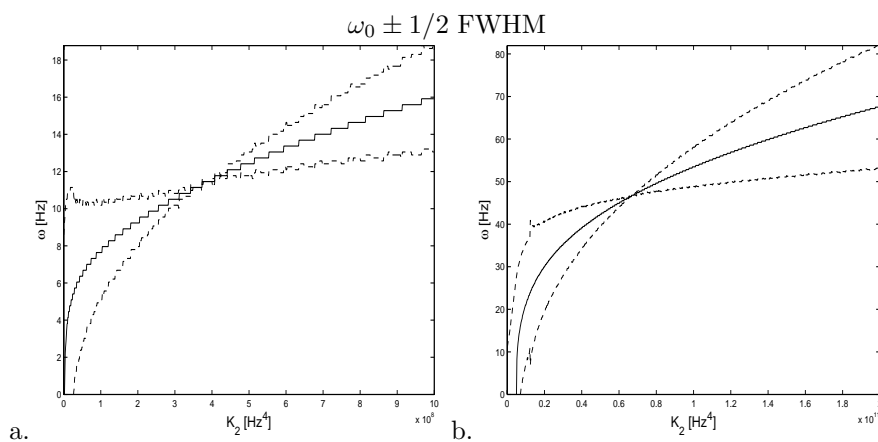
Różnice wynikające z upraszczających założeń najwyraźniej widać przy porównaniu widm sygnału (b), którego widmo liniowe wskazuje na brak oscylacji (Rys. 5.5b), mimo że w symulacji obserwowano rytmy ok. 25 Hz (Rys. 5.3b). Drgania te utrzymywane były dzięki wejściu szumowemu $\sigma_P = 50$ pps (§ 5.1.1), układ pozbawiony szumu generowałby sygnał o widmie podobnym do Rys. 5.5b. Najprawdopodobniej szum wprowadzał model w obszar parametrów, których przybliżenie liniowe (danego punktu pracy) nie obejmowało.

Widma liniowe silnych oscylacji (a) i (c) przewidują istnienie drgań w układzie, różnice w wysokościach ω_0 występujące w przykładzie (c) można tłumaczyć niedokładnością przybliżenia liniowego.

Analizę nieliniową modelu wzorowaną na obliczeniach Zetterberga [54] przedstawiono w Dodatku (§A.1). Niestety, jedyne wnioski, jakie można z niej wyciągnąć wymagają pominięcia sprzężenia Pyr–Pyr ($c_{ee} = 0$). Przy takim założeniu wysokość częstotliwości rezonansowej (A.19) wyznaczają stałe czasowe funkcji h_e, h_i (4.3) symulujących potencjały postsynaptyczne.

Dla parametrów modelu (Tab. 4.1) $\omega_0 = 46.6$ Hz.

Analiza liniowa przeprowadzona przez L. da Silvē [10] dotyczyła modelu podobnego do modelu Zetterberga ($(c_{ee} = 0) \Rightarrow (K_1 = 0)$). Analiza zależności widma od wielkości parametru sprzężenia wykazała, że częstotliwość rezonansowa modelowanego układu wynosi ok. 11 Hz. Przeprowadzono analogiczną analizę dla rozważanego modelu, wyniki przedstawiono na Rys. 5.6.



Rysunek 5.6: Zależność pasma częstotliwości dominującego w widmie od stałej K_2 . Zależność od stałej sprzężenia K w modelu rytmu α Lopesa da Silvy (a) oraz w modelu (po uproszczeniu $c_{ee} = 0$) (b).

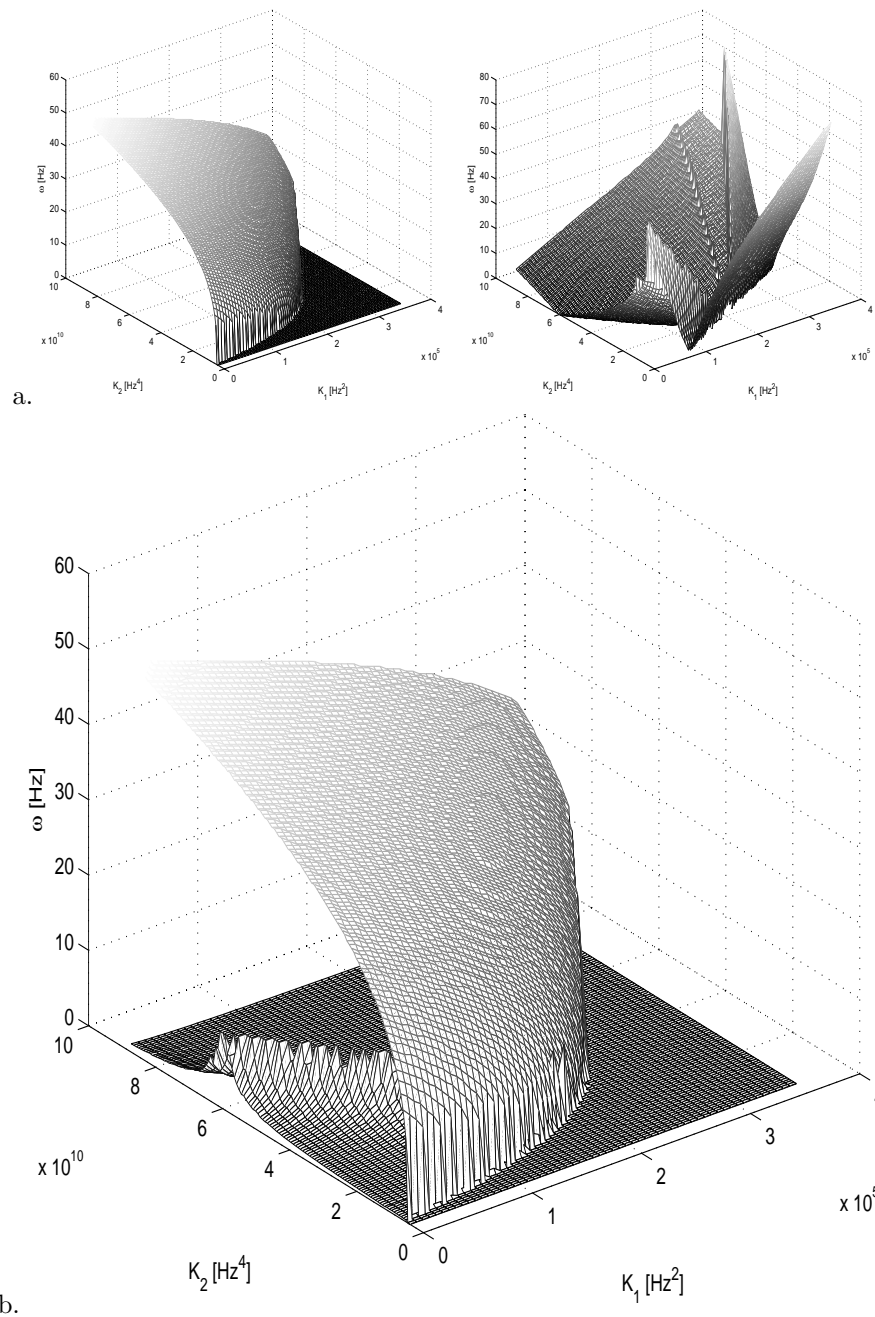
Przy pominięciu sprzężenia wewnątrz populacji PYR ($K_1 = 0$) częstotliwość rezonansowa modelu wynosi ok. 47 Hz (zgodnie z wynikami analizy nieliniowej). Osiągnięcie rezonansu wymaga niemal 100 razy silniejszego sprzężenia ($K_2 \sim 6.7e^{10}$ Hz⁴) niż w modelu L. da Silvy ($K_2 \sim 4.8e^8$ Hz⁴). Różnica związana jest z innymi wartościami stałych czasowych funkcji h_e, h_i w obu modelach.

Analiza rozważanego modelu jest trudniejsza ze względu na dwuwymiarowość problemu. Na załączonych wykresach przedstawiono kolejne etapy analizy: (i) obliczenie częstotliwości $\omega_0(K_1, K_2)$ dominującej w widmie i szerokości połówkowej ($FWHM^5$) pasma wokół ω_0 (Rys. 5.7a) oraz (ii) wyznaczenie rozdzielczości pasm, którą (na potrzeby wykresu) zdefiniowano wzorem:

$$w = \frac{1}{1 + FWHM} \quad (5.16)$$

przeskalowaną tak, aby uwidocznic ją na rysunku (Rys. 5.7b) wraz z częstotliwościami ω_0 . Zmienna w ułatwia zorientowanie się, jak silne są oscylacje (jak blisko rezonansu jest układ przy danych stałych K_1, K_2).

⁵FWHM — *full-width at half maximum*

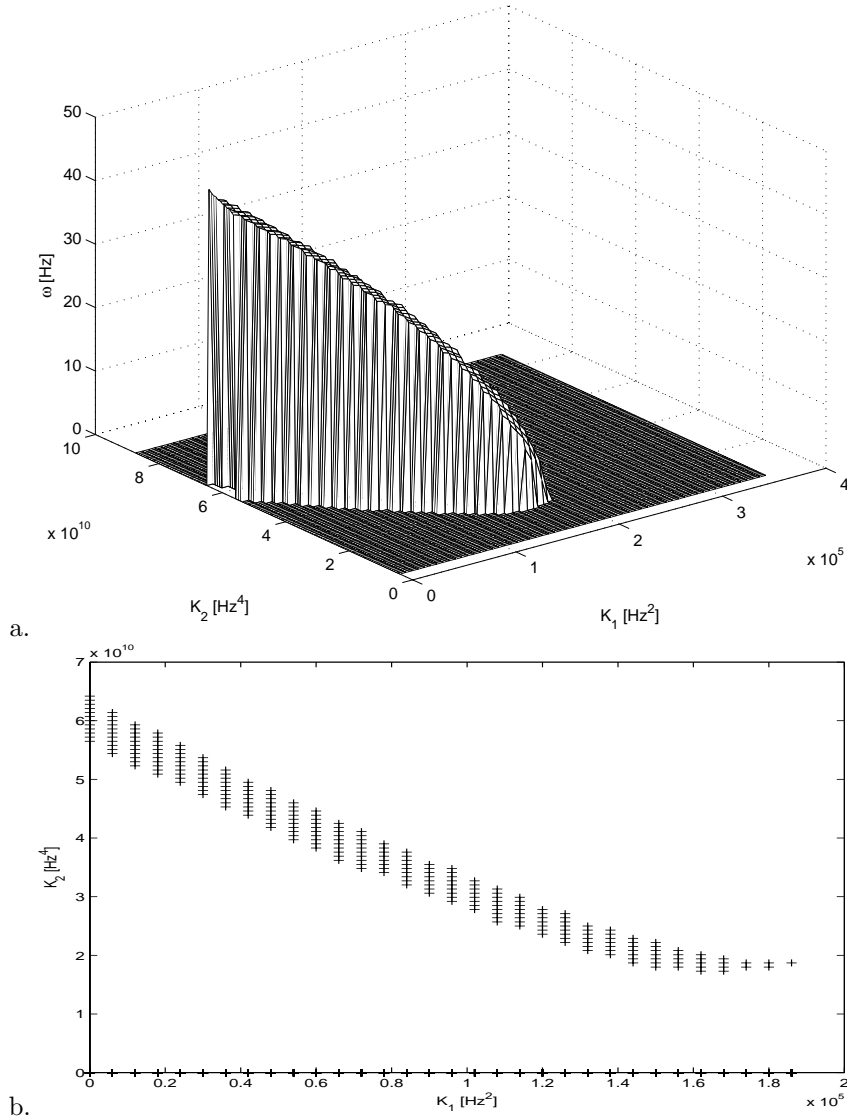


Rysunek 5.7: Zależność pasma częstotliwości sygnału od stałych sprzężenia K_1, K_2 . a. Zależność częstotliwości dominującej w widmie od parametrów K_1, K_2 (na lewo) oraz szerokość jej pasma⁶(na prawo). b. Częstotliwość dominująca w widmie wraz z unormowaną rozdzielczością w (5.16).

⁶Metoda wyznaczenia szerokości połówkowej powoduje, że widmo płaskie w zakresie badanych częstotliwości (do 100 Hz) wykazuje FWHM bliskie 100 Hz. Takich widm nie uwzględnia już rysunek b.

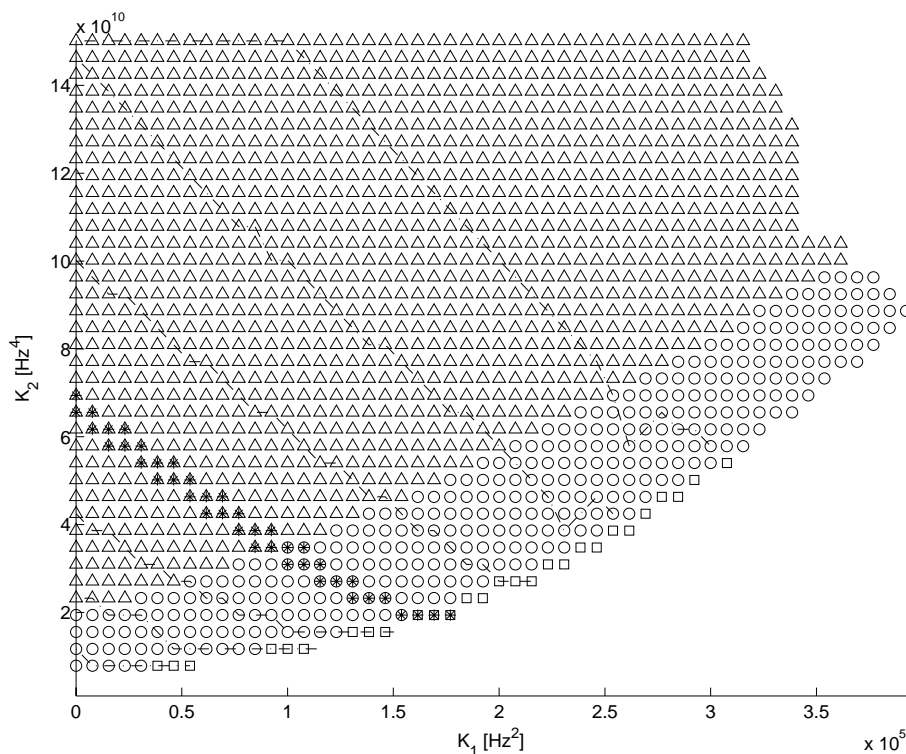
Z wykresu (5.7) można odczytać, że oscylacje możliwe są dla $K_2 > 1e^9 \text{ Hz}^2$, $K_1 > 0$. Wysokość częstości ω_0 rośnie wraz ze wzrostem stałej K_2 a maleje przy wzroście K_1 . Szerokość pasma $FWHM$ maleje w określonym obszarze K_1, K_2 , który dobrze widać na rysunku 5.7b (obszar rosnącej rozdzielczości w).

W celu zidentyfikowania rezonansowych stanów układu rozpatrzono pasma, których $FWHM < 1 \text{ Hz}$. Wykres powierzchni $\omega_0(K_1, K_2)$ tych częstości przedstawia Rys. 5.8a, jej rzut na płaszczyznę $K_1 \times K_2$ prezentuje Rys. 5.8b.



Rysunek 5.8: Występowanie rezonansu w zależności od stałych K_1, K_2 . Szerokość połówkowa rozważanych widm $FWHM < 1 \text{ Hz}$.

W podobny sposób przedstawiono zależność występowania częstości z zakresu pasm α, β, γ (Rys. 5.9). W trakcie tworzenia tego rysunku rozpatrywano widma, których $FWHM < 50 \text{ Hz}$.



Rysunek 5.9: Występowanie rytmów α, β, γ w modelu w zależności od stałych sprzężenia K_1, K_2

Kwadraty reprezentują częstotliwości α (7–13) Hz, kółka: β (13–30) Hz, trójkąty: γ (powyżej 30 Hz). Częstotliwości rezonansowe (FWHM pasma < 1 Hz) zaznaczono gwiazdką. Linie przebiegają dla pasm o FWHM = 10 Hz, 20 Hz, 30 Hz.

Z przedstawionych wykresów wynika, że zgodnie z analizą liniową, model może przyjmować różne częstotliwości rezonansowe. Dla przyjętych przebiegów czasowych PSP na synapsach (stałych czasowych a_1, \dots, c_2 , 4.1) największa częstotliwość, jaką można uzyskać wynosi 47 Hz. Oscylacje o tej częstotliwości możliwe są dla $K_1 = 0$, czyli w modelu pozbawionym sprzężenia PYR–PYR. Zwiększanie sprzężenia PYR–PYR (parametru c_{ee} a także związanej z nim stałej K_1) powoduje monotoniczny spadek częstotliwości rezonansowej.

Niestety, zależność stałych sprzężenia od parametrów $c_{ee}, c_{ei}, c_{ie}, P(t)$ nie jest liniowa, więc, chociaż znajomość K_1, K_2 wystarcza do scharakteryzowania modelu, dalsza analiza uwzględni większą liczbę wymiarów.

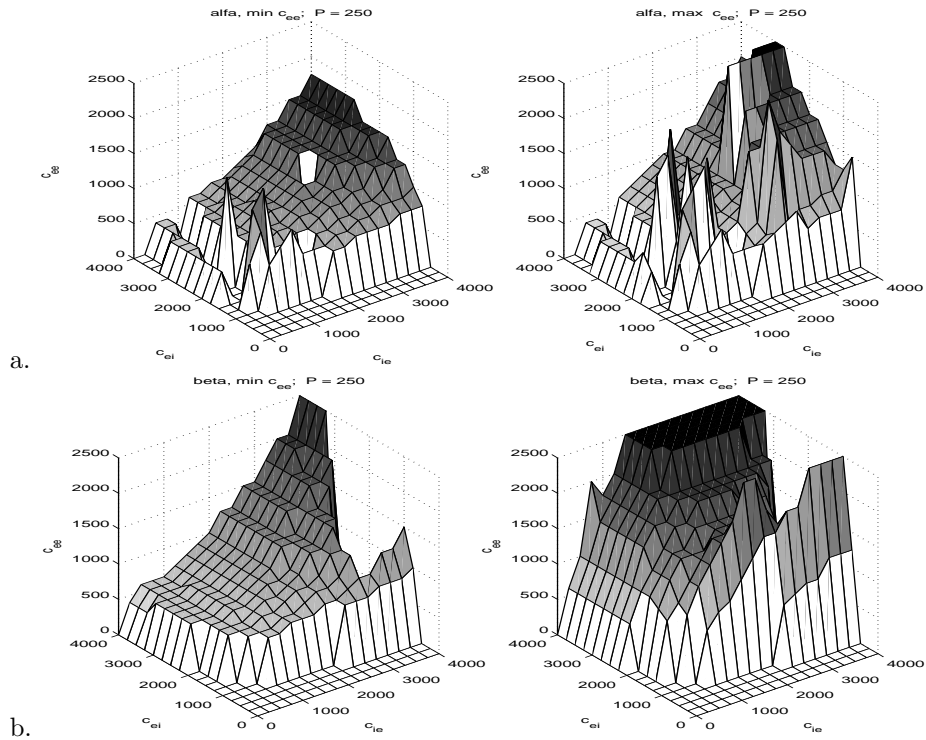
5.1.4 Wpływ parametrów $c_{ee}, c_{ei}, c_{ie}, P(t)$ na model

Analizę zależności modelu od parametrów $c_{ee}, c_{ei}, c_{ie}, P(t)$ przeprowadzono analogicznie do analizy stałych sprzężenia.

Wyniki analizy granic parametrów, przy których zachodzą drgania sygnału (V_e) w określonych pasmach przedstawiono przy pomocy dwóch paneli. Rysunki umieszczone z lewej strony przedstawiają dolne granice obszarów (obję-

tości) parametrów, dla których analiza liniowa przewiduje powstanie oscylacji (o $FWHM < 50$ Hz). Rysunki z prawej strony wyznaczają górną tę objętości (o ile zawierała się ona w liczonego zakresie $c_{ee} = 2500$).

Na Rys. 5.10 przedstawione są wyniki dla pulsacji $P(t) = 250$ pps, przy której sygnał rzeczywisty oscylował tylko dzięki wejściu szumowemu (§5.1.1, Rys. 5.1b).



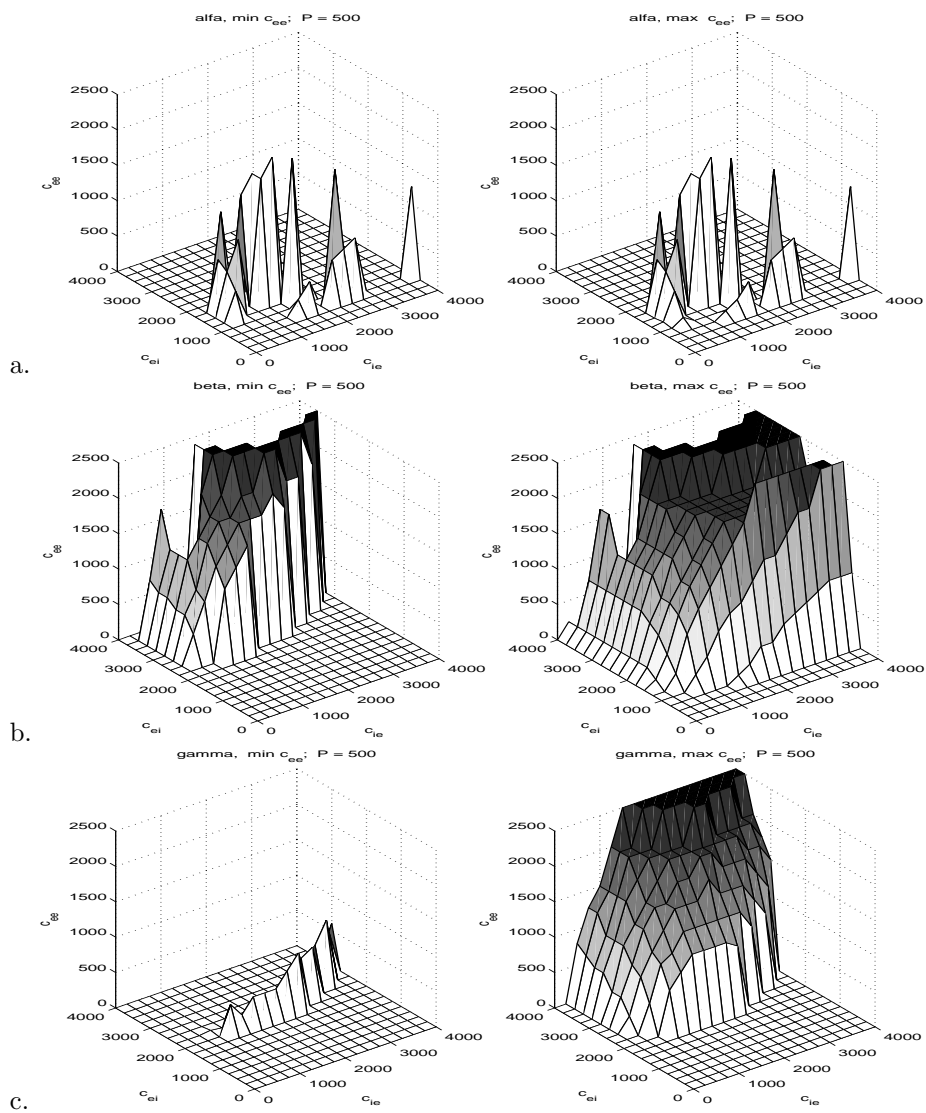
Rysunek 5.10: Granice obszaru stałych c_{ee}, c_{ei}, c_{ie} , dla których występują rytmy α i β przy $P(t) = 250$ pps.

Granice minimalnych wartości parametru c_{ee} , dla którego układ oscyluje w określonym pasmie (a. 7–13 Hz, b. 13–30 Hz) znajdują się z lewej strony.

Najwyższe wartości c_{ee} , przy których możliwe były oscylacje przedstawiają rysunki z prawej strony.

Z wykresu można odczytać, że (zgodnie z przybliżeniem liniowym) najmniejsza wartość c_{ee} przy jakiej możliwe są oscylacje β wynosi 500 ± 200 . Dla parametrów, przy których pojawił się rytm (b) ($c_{ei} = c_{ie} = 1000$) minimalna wartość c_{ee} wynosi 700 ± 200 , natomiast w tym przypadku wynosiła $c_{ee} = 450$. Wprowadzenie szumu powodowało zmianę pulsacji $P(t)$ wpływając na zmianę obszaru parametrów, przy których występowała oscylacja.

Rytm γ nie występował przy $P(t)=250$ pps, w następnym przykładzie przyjęto $P(t) = 500$ pps (Rys. 5.11), aby zapewnić występowanie rytmów powyżej 30 Hz.



Rysunek 5.11: Granice zakresu stałych c_{ee} , c_{ei} , c_{ie} , dla których występują rytmy α , β , γ przy $P(t) = 500$ pps.

Opis wykresów analogiczny do opisu Rys. 5.10. Dolna granica obszaru (c), w którym występuje γ (powyżej 30 Hz) wynosiła 1.

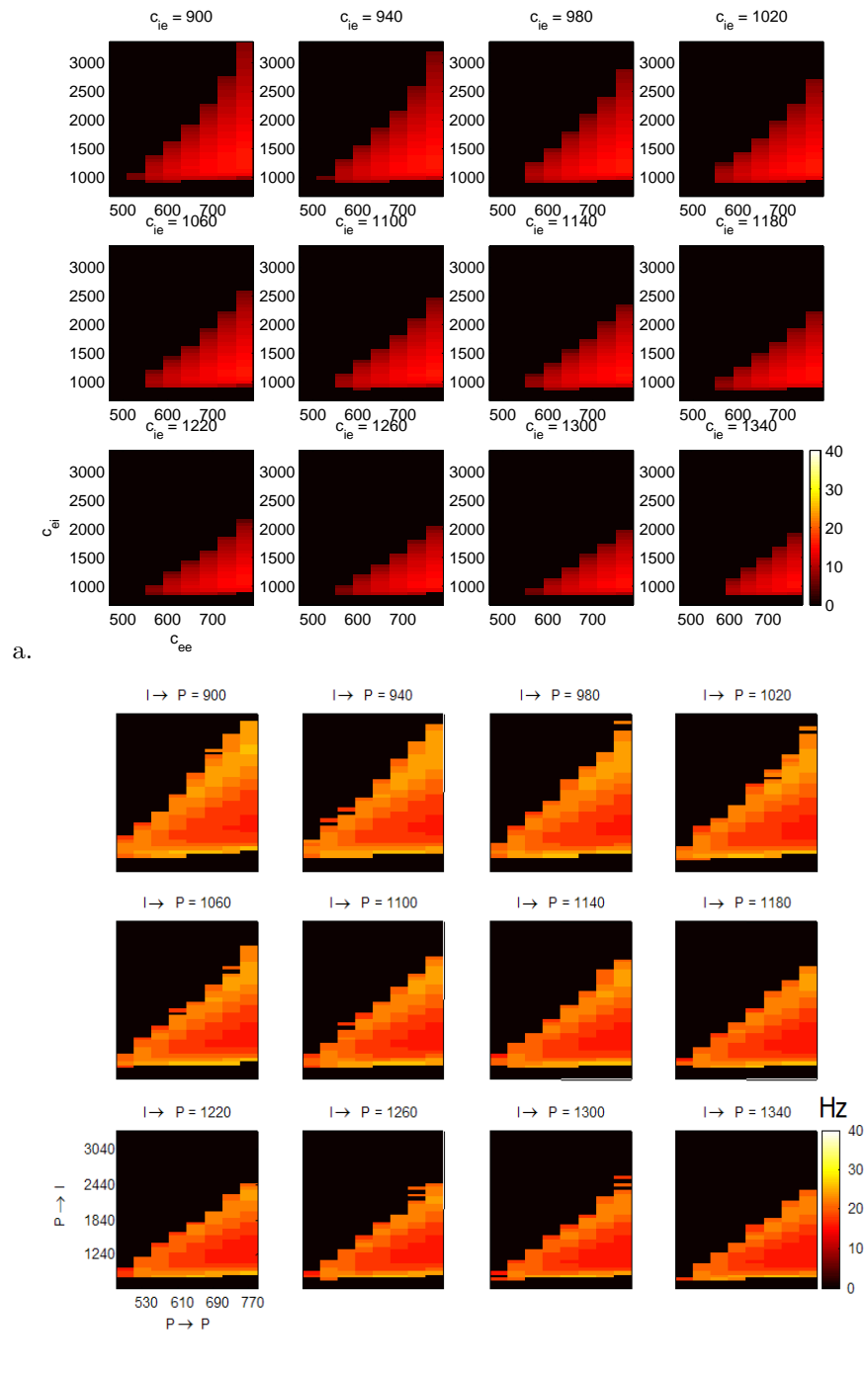
Artefakty występujące na wykresach (odosobnione wartości parametrów, przy których zachodzi dana oscylacja), najbardziej wyraźne na rysunku (a), związane są z błędem obliczania punktu pracy w przypadku, kiedy takich punktów jest kilka (§ 5.1.2).

Wnioski z przedstawionej analizy (pokrywające się z obserwacjami przeprowadzonymi podczas optymalizacji modelu) przedstawiają się następująco:

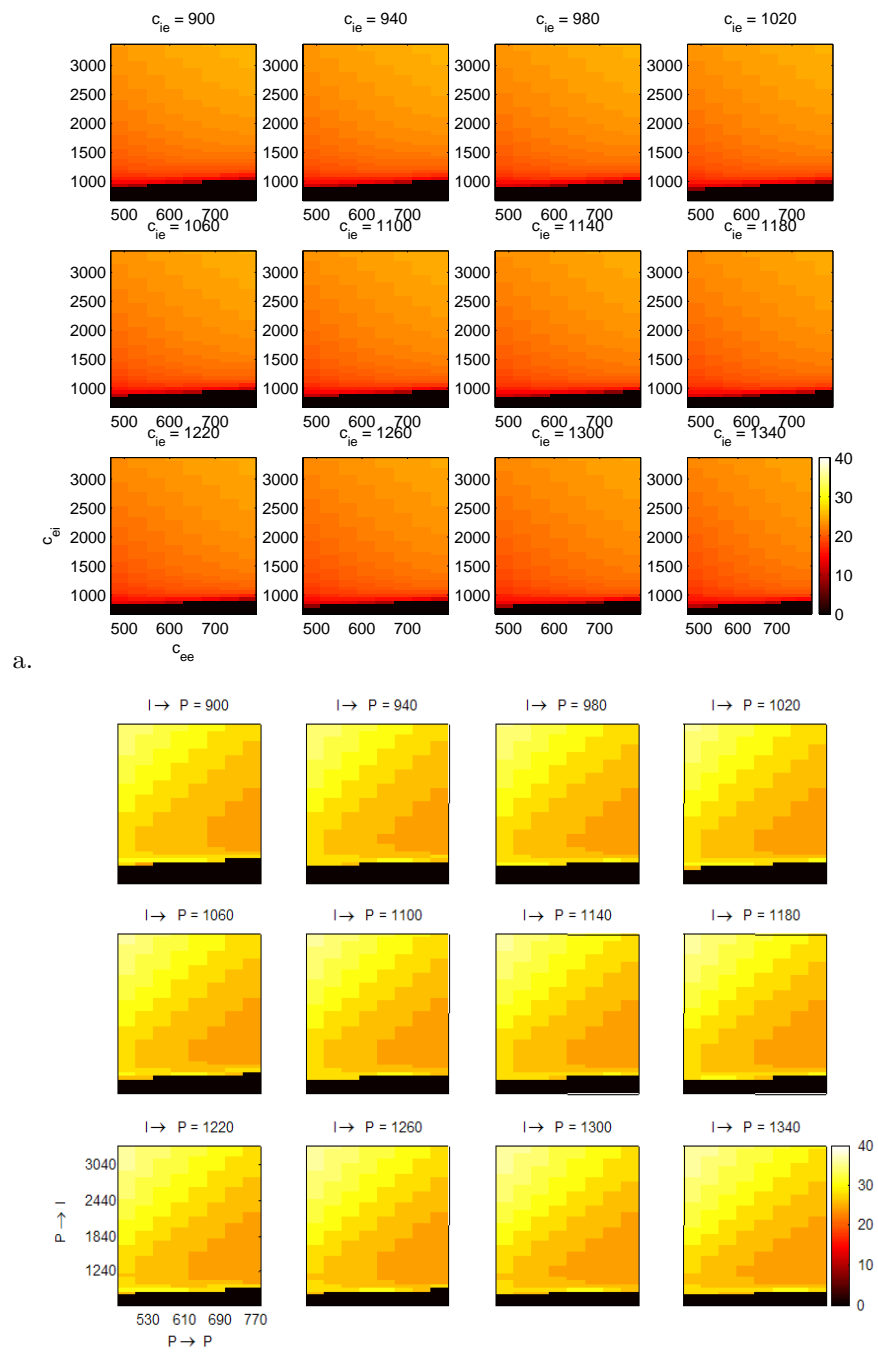
- i. Stała sprzężenia c_{ee} ma decydujące znaczenie dla oscylacji przy niskim pobudzeniu $P(t)$. Przy wysokiej pulsacji oscylacje występują już dla niskich wartości $c_{ee} = 1$ (patrz Rys. 5.11c.).
- ii. Odpowiednio duża wartość stałej c_{ei} jest niezbędna do utrzymania oscylacji. Parametr ten kontroluje pobudzenie populacji INT. Jeśli jest za niski, populacja PYR otrzymuje tylko sygnały pobudzające, w związku z czym poziom jej pobudzenia ustala się koło 1. (Przy pulsacji $P = 500$ pps oscylacje γ (Rys. 5.11c.) zaczynają się dopiero od wartości $c_{ie} = 600$)
- iii. Stała sprzężenia c_{ie} jest również konieczna, ale dużo niższe wartości wystarczają, aby układ generował oscylacje (100 dla γ , 500 pps, Rys. 5.11c.)

Sprawdzenie skuteczności obranej metody analizy możliwe było dzięki uzyskaniu wyników analizy sygnału pochodzącego bezpośrednio z symulacji [56]. Wykresy przedstawiające porównanie tych wyników przedstawiono na Rys. 5.12–5.14). Wykresy analizy liniowej (górny panel) opierają się na tych samych parametrach i zachowują tę samą skalę częstości co wykresy uzyskane z symulacji (dolne panele).

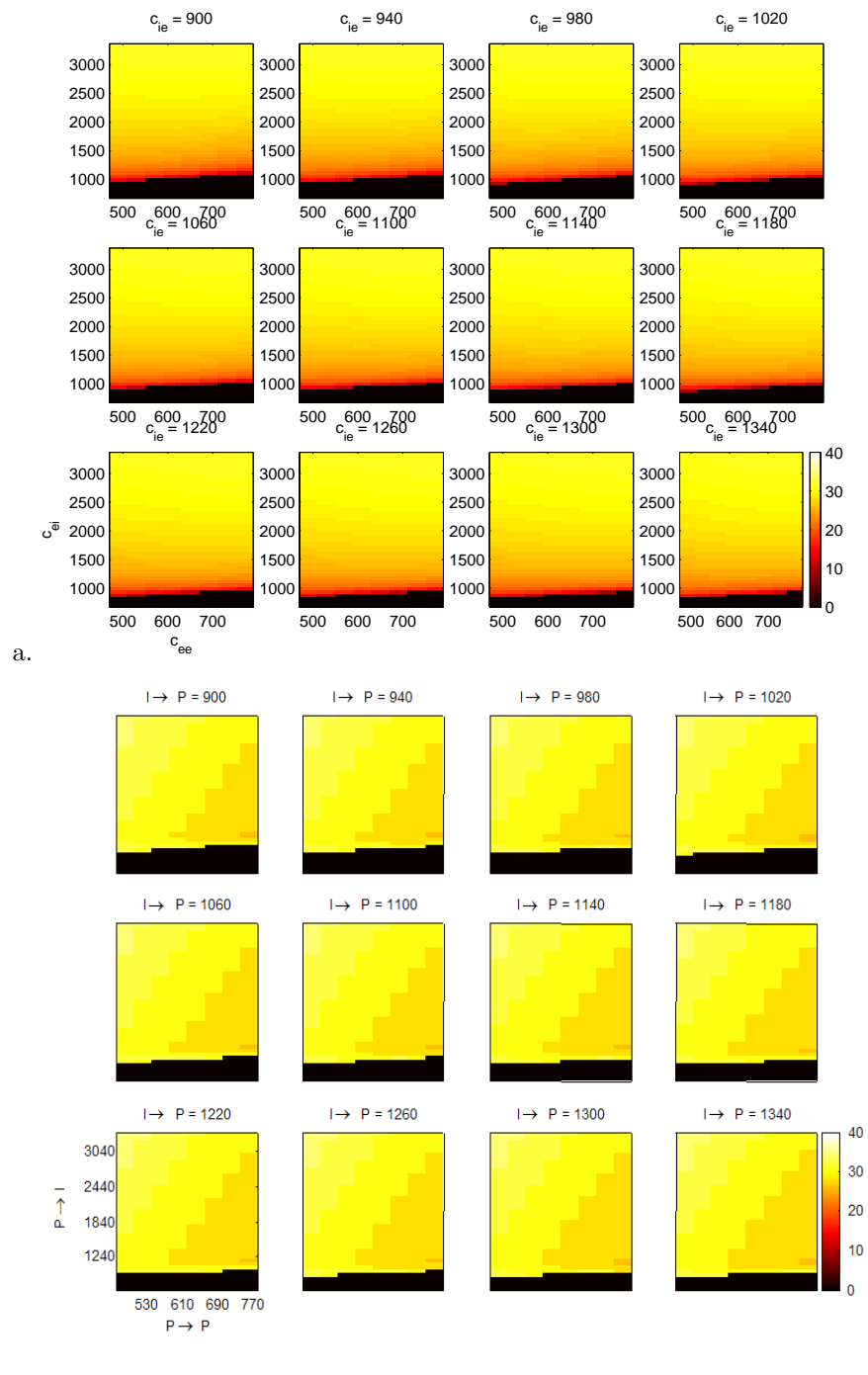
Z porównania wynika, że analiza liniowa całkiem dobrze przewiduje charakter rzeczywistego sygnału, ale dla ograniczonego zakresu parametrów. Najwyraźniejsze różnice widać na Rys. 5.13, gdzie $P = 330$ pps.



Rysunek 5.12: Zależność częstości ω_0 układu od parametrów, $P(t) = 220$ pps.
 a. Wyniki analizy liniowej. b. Wyniki symulacji. [56]



Rysunek 5.13: Zależność częstości ω_0 układu od parametrów, $P(t) = 330$ pps.



Rysunek 5.14: Zależność częstości ω_0 układu od parametrów, $P(t) = 440$ pps.

5.2 Symulacja doświadczenia z ruchem palcem

5.2.1 Postawione hipotezy

Model generuje sygnał przypominający rytmiczne zachowanie EEG w częstotliwościach z pasma beta i gamma. Stworzenie symulacji doświadczenia z prostym ruchem polega na odtworzeniu zmian synchronizacji sygnału w obu tych pasmach (§ 3.3.1).

Możliwe jest odtworzenie przebiegu czasowego tych zmian (Rys. 3.4) przy pomocy zmian pobudzenia układu ($P(t)$). Zmiana wartości średniej pulsacji wpływa na częstość generowanego sygnału, ale powinna być ograniczona do krótkiego czasu planowania i wykonywania ruchu. Tymczasem niemal sekundę po zakończeniu ruchu występuje synchronizacja w pasmie β (*rebound*), w trakcie której aktywność korowo-rdzeniowa jest ograniczona. Wytlumaczenie tego zjawiska w ramach zmian pulsacji odnosiłoby się do hipotezy aktywnego hamowania neuronów odpowiedzialnych za generację ruchu. Jednak symulacja takiej sytuacji polegałaby na stworzeniu funkcji zmian pulsacji o kształcie dopasowanym dla potrzeb modelu (jego wyników) a pozbawionym podstaw (doświadczeń opisujących takie pobudzenie).

Proponowane rozwiązanie opiera się na obserwacji, że kształt potencjałów postsynaptycznych może się zmieniać (§ 2.1.2) w zależności od częstości pobudzenia, jakie otrzymuje synapsa [47]. Dotychczas stworzone modele zakładały stałe wartości amplitudy PSP, w proponowanej symulacji uwzględniono wyniki badań nad PPF poprzez wprowadzenie modułu zmieniającego parametry synaps w zależności od pobudzenia.

5.2.2 Przyjęte założenia

Przyjęto założenie, że pobudzenie przychodzi do populacji PYR tuż przed początkiem synchronizacji γ -ERS. Sygnał struktur kory drugorzędowej przynosi decyzję o ruchu i rozpoczyna proces jego generacji. Wysoki poziom pobudzenia utrzymuje się aż do zakończenia planowania ruchu. Uznano, że wykonanie ruchu przejawia się zanikiem pobudzenia w reprezentowanym fragmencie kory (wykonanie ruchu wiąże się z aktywacją niższych struktur mózgowych oraz nerwów mięśniowych).

Założono, że wraz z dużym pobudzeniem komórek piramidowych następują warunki, w których dochodzi do wzmocnienia potencjałów postsynaptycznych (§ 2.1.2, A. Thomson[48]): zwiększa się prawdopodobieństwo, że neurony wysyłają pary, trójki, serie potencjałów czynnościowych. Dostępne dane doświadczalne dotyczą odpowiedzi pojedynczej komórki, natomiast w modelu uwzględnia się wartości uśrednione dla całej populacji. Przyjęto więc, że średnia wartość wzmocnienia amplitudy w sieci jest wielokrotnie niższa niż PPF pojedynczej synapsy (Rys. 2.6).

5.2.3 Model pobudzenia

Wzmocnienie pobudzenia $W(t)$:

$$W(t) = \frac{P(t) - P_0}{P_0} \quad (5.17)$$

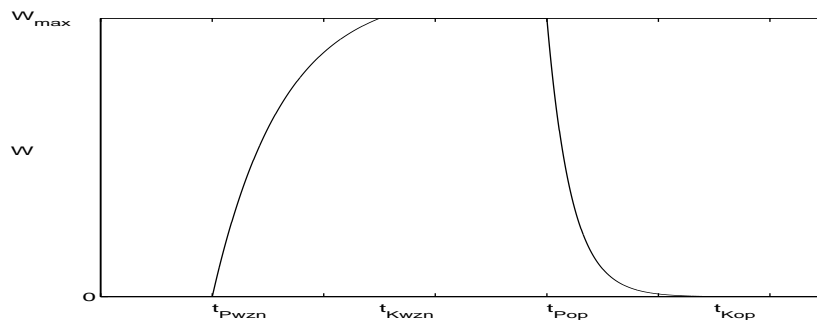
modelowano funkcją logarytmiczno–eksponencjalną (5.18), zapewniającą łagodny przebieg pomiędzy (zerową) wartością spoczynkową a maksymalnym wzmocnieniem W_{max} . Wzrost pobudzenia wyznaczają granice $t_{Pwzn}:t_{Kwzn}$, czas opadania $t_{Pop}:t_{Kop}$ (Rys. 5.15). Kształt pobudzenia odpowiada hipotezie, że rozpoczęcie planowania i wykonywania ruchu oraz jego zakończenie wywołuje gwałtowne zmiany pobudzenia (duże nachylenie krzywej wykresu $W(t)$), które ustalają się po pewnym czasie:

$$\begin{aligned} W(t < t_{Pwzn}) &= 0 \\ W(t_{Pwzn} < t < t_{Kwzn}) &= AW_{max} \left[1 - e^{-a_{wzn}(t-t_{Pwzn})} \right] \\ W(t_{Kwzn} < t < t_{Pop}) &= W_{max} \\ W(t_{Pop} < t < t_{Kop}) &= W_{max} e^{-a_{op}(t-t_{Pop})} \\ W(t_{Kop} < t) &= 0 \end{aligned} \quad (5.18)$$

gdzie $A = 1.1$ a stałe wznoszenia i opadania:

$$\begin{aligned} a_{wzn} &= (t_{Kwzn} - t_{Pwzn})^{-1} \log \left(\frac{A}{A-1} \right) \\ a_{op} &= (t_{Kop} - t_{Pop})^{-1} \log \left(\frac{W_{max}}{0.001} \right) \end{aligned}$$

Przebieg pobudzenia $W(t)$ oraz przyjęte oznaczenia przedstawia Rys. 5.15.



Rysunek 5.15: Pobudzenie $W(t)$ (5.18) wraz z przyjętymi oznaczeniami.

W symulacji obrano następujące granice czasowe przebiegu $W(t)$:

W_{max}	t_{Pwzn}	t_{Kwzn}	t_{Pop}	t_{Kop}
1 (100%)	4.2 s	4.5 s	4.8 s	5.1 s

Tabela 5.2: Wartości parametrów przyjęte dla pobudzenia $P(t)$

Analogicznie do wzmocnienia pulsacji (5.17) zdefiniowano wzmocnienie amplitudy PSP:

$$PPF(t) = \frac{B(t) - B_0}{B_0} \quad (5.19)$$

Prawdopodobieństwo wystąpienia PPF rośnie wraz z pobudzeniem W :

$$PPF = \int_0^\infty W(t - \tau) h_F d\tau$$

$$h_F = A_F \frac{a_1 a_2}{a_2 - a_1} (e^{-a_{F1}t} - e^{-a_{F2}t}) \quad (5.20)$$

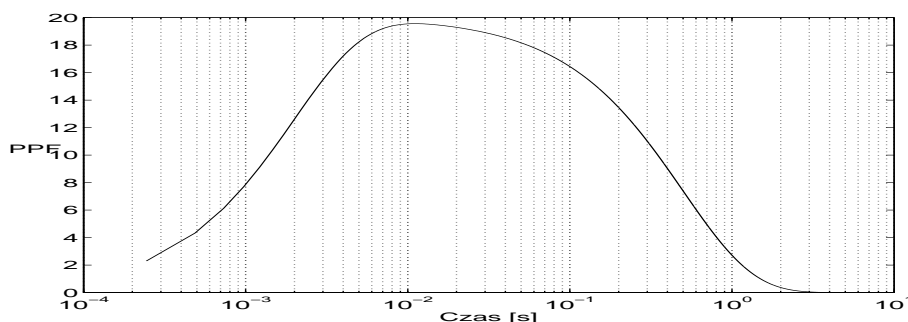
Przyjęta normalizacja sprawia, że $H_F(0) = A_F$, co znaczy, że A_F wyraża największe wzmocnienie PPF możliwe w populacji przy jednostkowym $W(t) = 100\%$.

Przyjęte parametry opierają się na założeniu, że wzmocnienie synaps zaczyna oddziaływać już po 10 ms od wzmoczonego pobudzenia $P(t)$ (które umożliwia generację serii AP) i trwa około 3 s:

A_F	a_{F1}	a_{F2}
10 (1000%)	2 Hz	500 Hz

Tabela 5.3: Wartości parametrów dla pobudzenia PPF

Przebieg wzmocnienia $PPF(t)$ przedstawia Rys. 5.16.



Rysunek 5.16: Odpowiedź PPF na jednostkowe pobudzenie (5.20).

Skala czasu logarytmiczna ze względu na stosunek $a_{F2}:a_{F1}$ powodujący gwałtowny wzrost (100 ms) i łagodny zanik (ok. 3 s) pobudzenia.

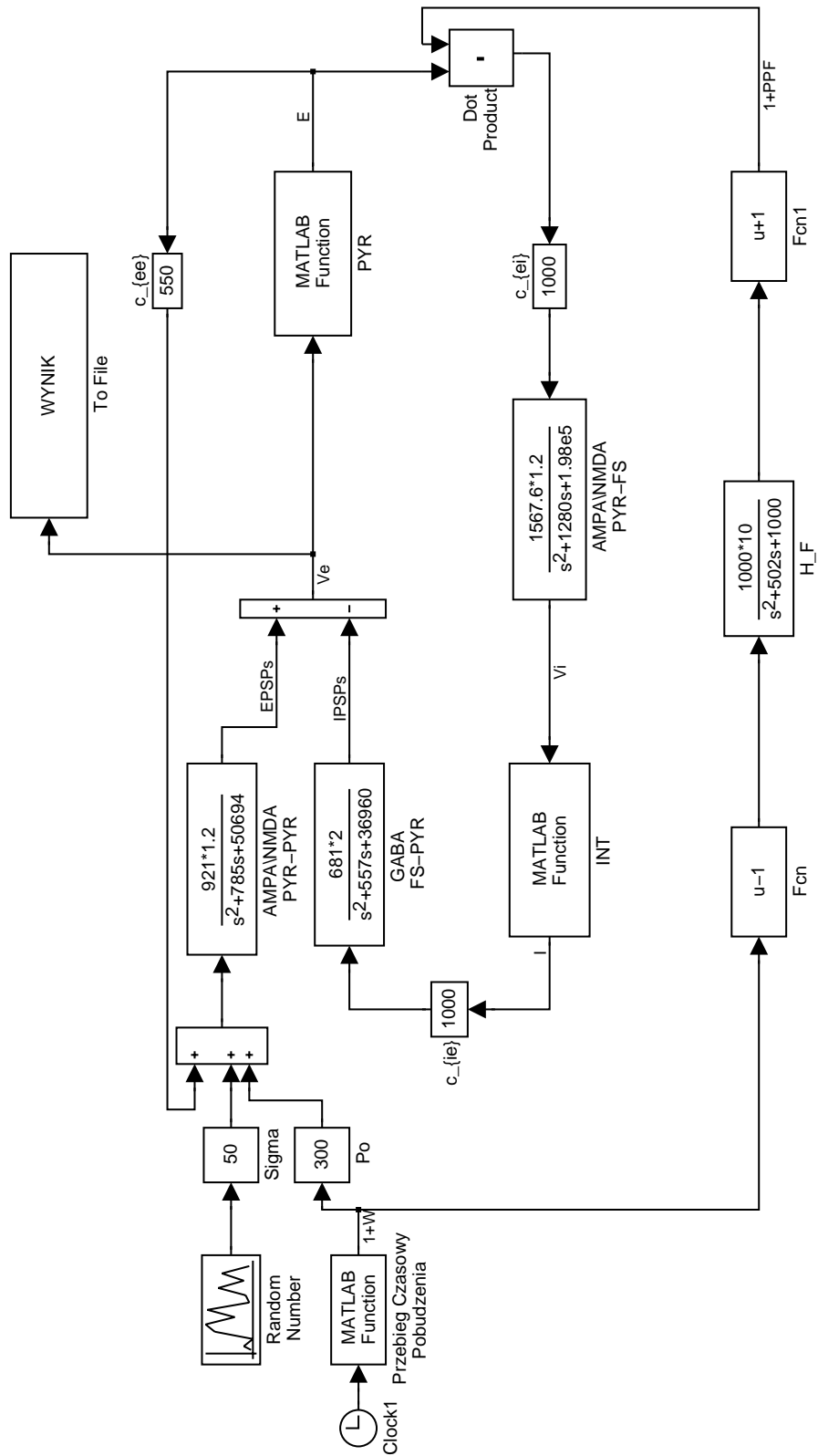
5.2.4 Symulacja

W wyniku optymalizacji obrano dla modelu następujące parametry:

c_{ee}	c_{ie}	c_{ei}	P_0	σ_P
550	1000	1000	300 pps	50 pps

Tabela 5.4: Wartości parametrów modelu przyjęte dla symulacji

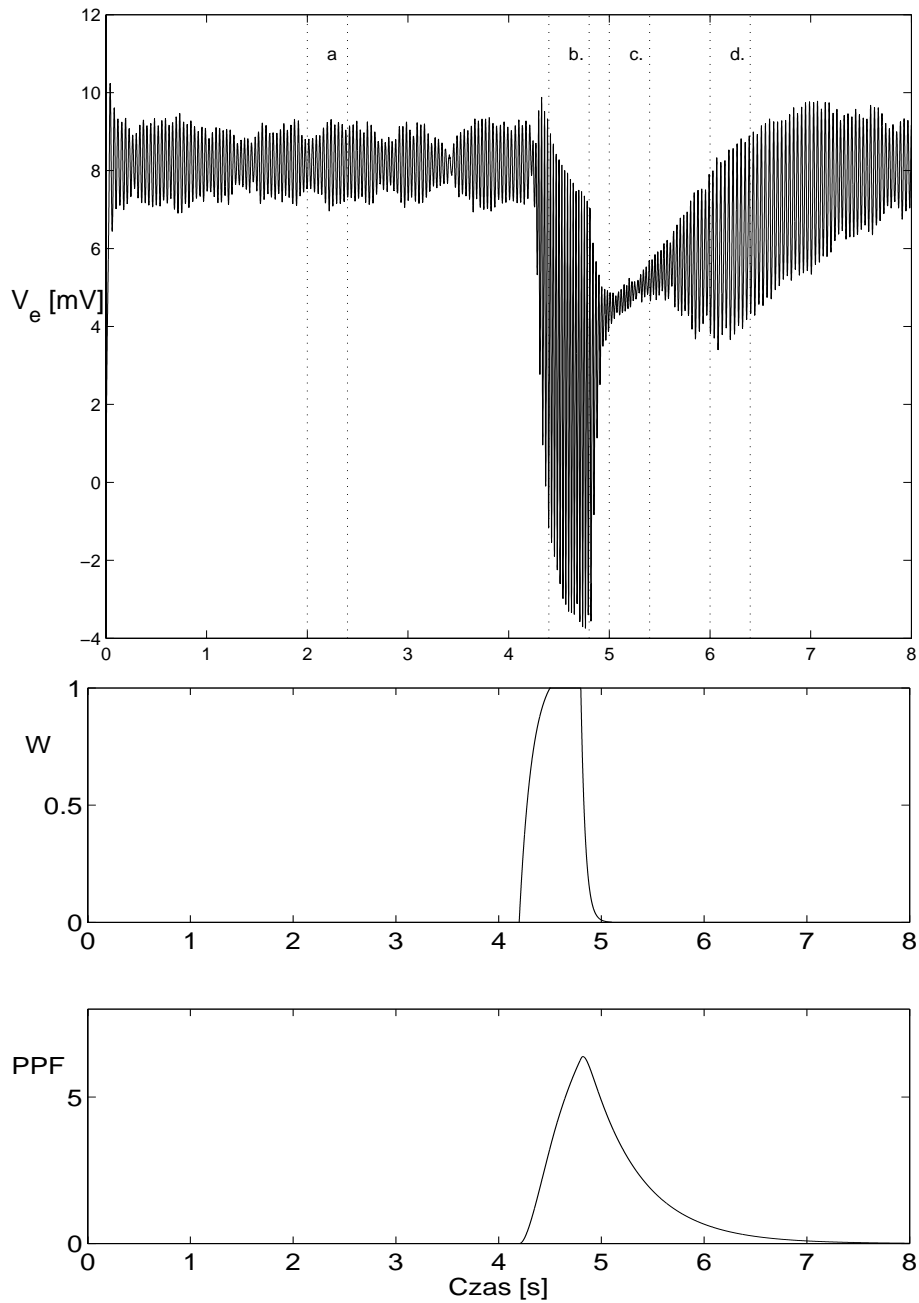
Schemat modelu utworzonego na potrzeby symulacji w Simulinku [45] przedstawia Rys. 5.17



Rysunek 5.17: Schemat modelu w symulacji ruchu palcem.
Program: Simulink [45], Matlab [46]

5.2.5 Porównanie wyników doświadczenia z symulacją

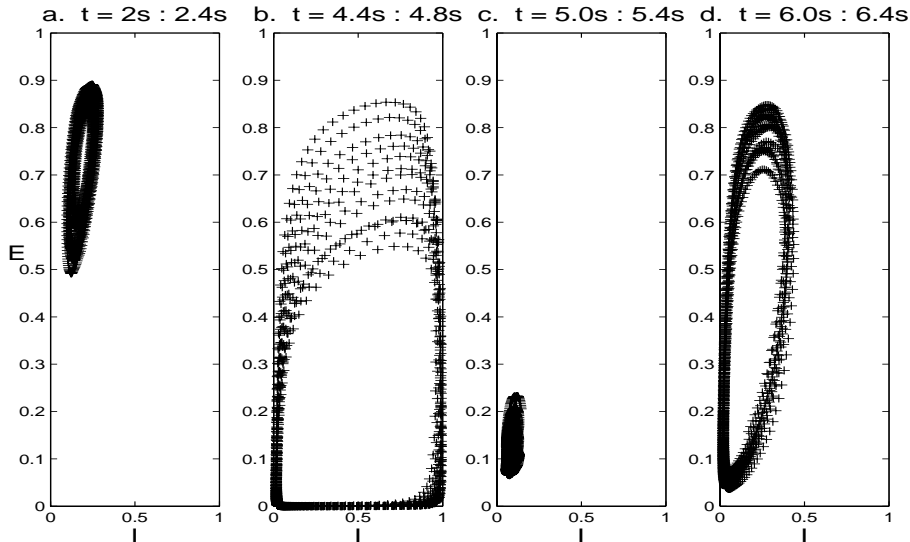
Przykładem sygnału, jaki otrzymuje się w wyniku symulacji jest 8-sekundowy przebieg $V_e(t)$ przedstawiony na Rys. 5.18:



Rysunek 5.18: Sygnał otrzymany w symulacji ruchu palcem.
Poniżej — przebieg czasowy pobudzenia $W(t)$ oraz $PPF(t)$ w symulacji.

Przed ruchem układ oscyluje w rytmie β (Rys. 5.18a.). Pobudzenie zaczynające się w 4 sekundzie wywołuje silne drgania w pasmie γ (Rys. 5.18b.), powodując wzmocnienie synaps $\text{PYR} \rightarrow \text{INT}$. Po zakończeniu pobudzenia (5 s) układ powraca do stanu początkowego, pomiędzy 6. a 7. sekundą przechodząc przez stan silnych oscylacji w pasmie β (Rys. 5.18d.).

Pobudzenie w trakcie symulacji przedstawiają trajektorie $E(I)$:



Rysunek 5.19: Trajektorie sygnału w różnych stadiach ruchu.

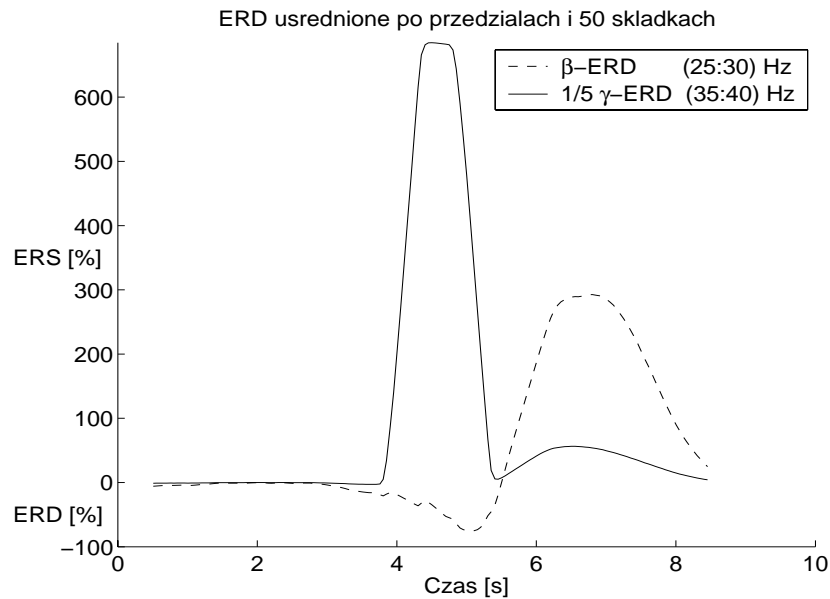
Fragmenty ruchu zaznaczone na Rys. 5.18: stan początkowy (a), ruch (b), zanik pobudzenia (c) oraz β -rebound (d).

W stanie początkowym (oscylacje w pasmie β) populacja PYR jest silnie pobudzona, w przeciwieństwie do populacji INT, w której aktywność nie obejmuje nawet 30% komórek. Sytuacja ta zmienia się wraz ze zwiększeniem częstości impulsów przychodzących z obszarów sąsiadujących. Oscylacje γ angażują obie populacje, silnie je synchronizując. Zanik pobudzenia z zewnątrz powoduje wyhamowanie aktywności obu populacji. Obniżenie aktywności PYR (do 30%) i INT (do 10%) związane jest ze zwiększonym oddziaływaniem PSP na synapsach $\text{PYR} \rightarrow \text{INT}$. Powrót do stanu początkowego układu (wygasanie PPF) odbywa się poprzez synchronizację w pasmie β . Oscylacje te (6–7 s) są silniej zsynchronizowane niż oscylacje stanu początkowego, których trajektorie są dużo bardziej chaotyczne i angażują mniejsze frakcje populacji.

Przeprowadzono analizę synchronizacji sygnału w pasmach β i γ , zgodnie z procedurą stosowaną przez Pfurtshellera [38] dla rzeczywistego EEG. Wyniki przedstawiono na Rys. 5.20.

Przebieg zmian w widmie bardzo dobrze zgadza się z wynikami doświadczeń przedstawionymi przez Pfurtshellera ([38], opis w §3.3.1), różni się jednak skalą zmian. U Pfurtshellera ERS osiąga 150% w pasmie β , 200% w pasmie γ (Rys. 3.4), natomiast ERS sygnału pochodzącego z symulacji sięga wartości 300% (β) i 4000% (γ)⁷ (Rys. 5.20).

⁷Duże wartości γ -ERS związane są z niskim poziomem mocy referencyjnej (3.7) — w 1–2 s



Rysunek 5.20: Zmiany synchronizacji ERD/ERS, wyniki symulacji. Obliczenia wykonane zgodnie z procedurą przedstawioną przez G. Pfurtshellera [36]. Obszar referencyjny energii: 1–2 s, wyniki uśrednione dla 50 składek. Na rysunku przedstawiona 1/5 γ -ERD.

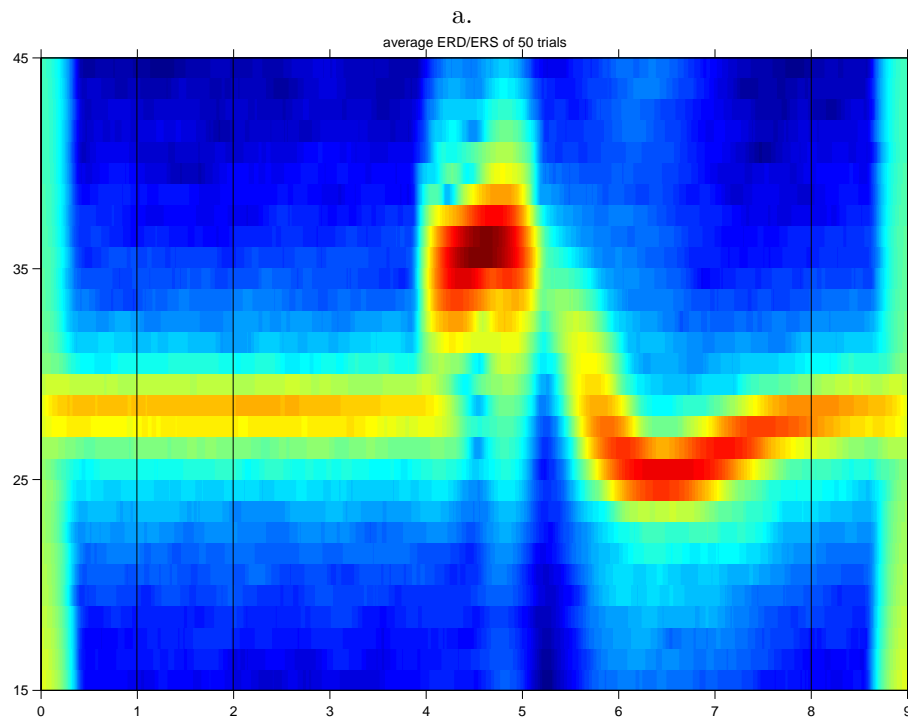
Sygnaly te porównywane są jednak na innych skalach przestrzennych. Rozważany model reprezentuje bardzo niewielki, ściśle określony obszar kory motorycznej, natomiast w EEG znajdują się również sygnały pochodzące z sąsiadujących obszarów kory.

Przeanalizowanie wyników Pfurtshellera metodą zapewniającą dużo lepszą rozdzielczość widma (MP) spowodowało dziesięciokrotne zwiększenie amplitudy γ -ERS w pasmie 36–40 Hz (P. Durka et al., 2001 [13]). Obranie do analizy pasma 35–38 Hz umożliwiło obserwację jeszcze większej (2x) amplitudy zmian (γ -ERS sięgała wówczas 4000%, czyli porównywalnie do wyniku symulacji).

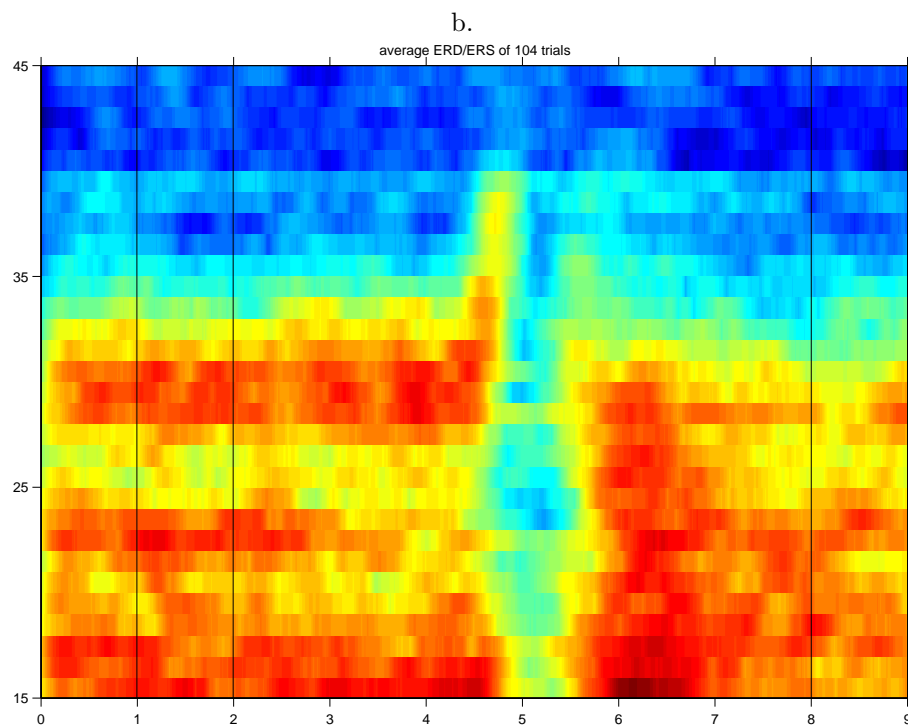
Aby zapewnić lepszą zgodność z wynikami doświadczalnymi symulowany sygnał można uzupełnić o sygnał losowy reprezentujący aktywność sąsiednich struktur. Innym rozwiązaniem jest poszerzenie modelu o sąsiadujące populacje. Sprawdzone, że wprowadzenie bliźniaczego modułu, sprzężonego z modelem "aktywnym", czyli otrzymującym pobudzenie ze struktur decydujących o powstaniu ruchu może powodować zmniejszenie synchronizacji γ i zwiększenie synchronizacji β .

Porównanie wyników symulacji z danymi Pfurtshellera przedstawiono na płaszczyźnie czas–częstość (Rys. 5.21–5.23). Obliczenia zostały wykonane przy pomocy programu "tfstat" (Pracownia Fizyki Medycznej UW, 2004) dostępnego w sieci [12]. Poziom referencyjny, długość analizowanych składek i wszystkie ustawienia były podobne dla obu zestawów danych (pochodzących z eksperymentu i z symulacji).

układ oscyluje w pasmie β , występowanie wyższych częstości związane jest ze słabym wkładem szumu. Wartość ERD jest w takim wypadku bardzo niestabilna, silnie zależy od rodzaju filtra wybranego do analizy.

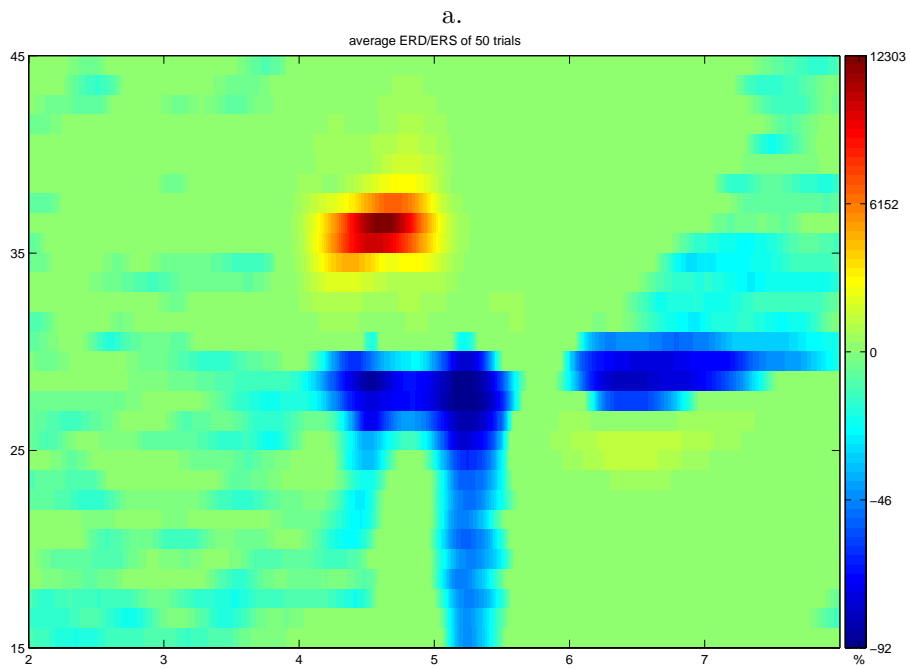


wynik2.mat_SP_T_TEST_FDR_0.50x1.00_0.0-9.0s_15-45Hz_LOG

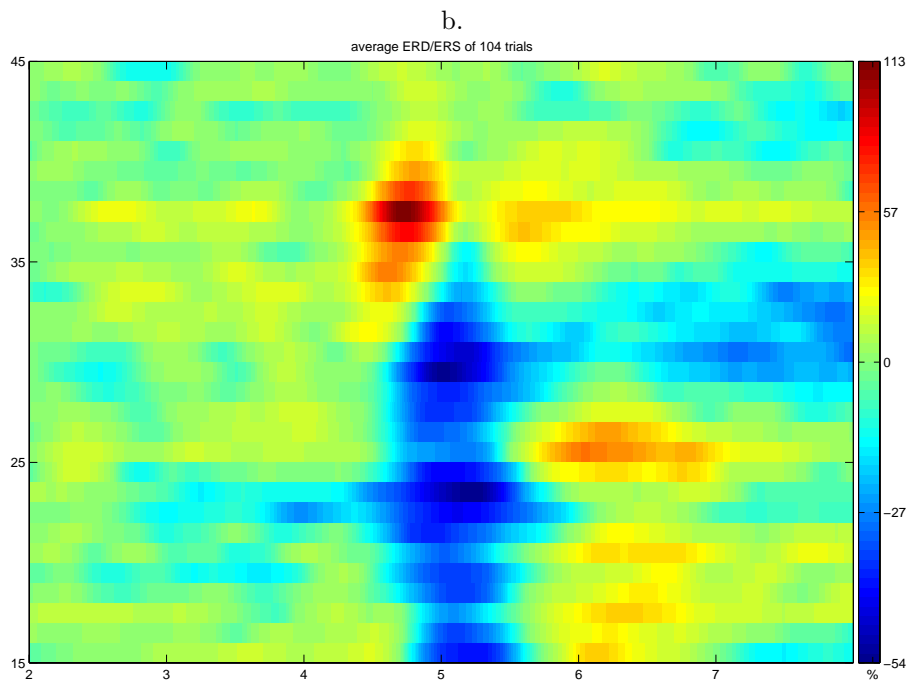


pfu_SP_T_TEST_FDR_0.50x1.00_0.0-9.0s_15-45Hz_LOG

Rysunek 5.21: Energia sygnału w przestrzeni czas–częstość.
 Na osi poziomej czas (1–9 s), na osi pionowej częstość (15–45 Hz).
 Logarytmiczna skala wartości energii (kolor niebieski–najmniejsze wartości,
 kolor czerwony–największe). Pionowymi liniami zaznaczony obszar
 referencyjny (1–2 s) oraz granica analizowanego obszaru (2–8 s).
 a. Wyniki symulacji. b. Wyniki rzeczywistego doświadczenia.



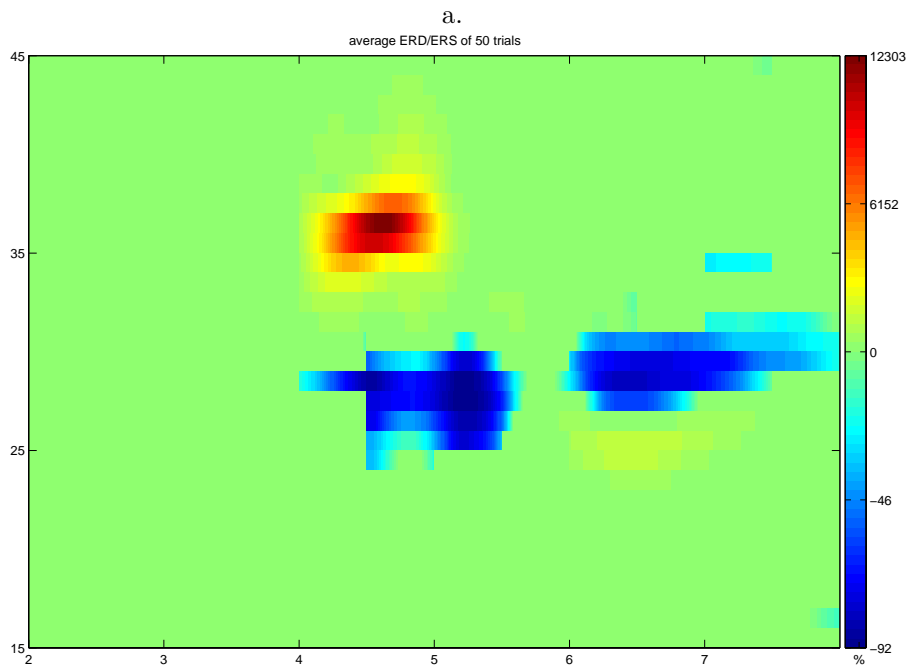
wynik2.mat_SP_T_TEST_FDR_0.50x1.00_0.0-9.0s_15-45Hz_LOG



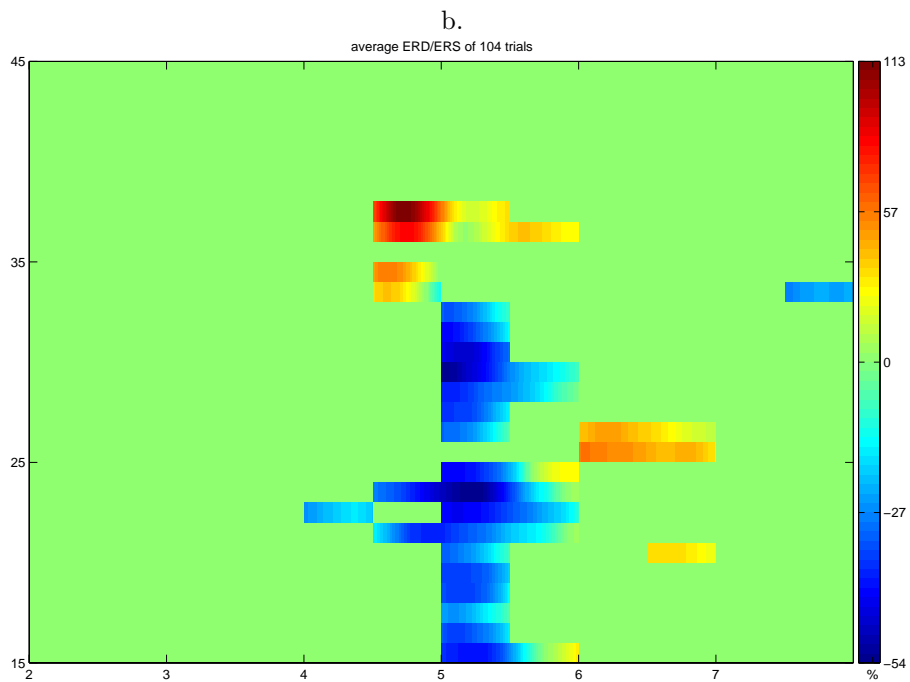
pfu_SP_T_TEST_FDR_0.50x1.00_0.0-9.0s_15-45Hz_LOG

Rysunek 5.22: Zmiany ERD/ERS w przestrzeni czas–częstość. Na osi poziomej czas (2–8 s), na osi pionowej częstość (15–45 Hz). Procentowa wartość ERD zaznaczona kolorem (legenda).

a. Wyniki symulacji. b. Wyniki rzeczywistego doświadczenia.



wynik2.mat_SP_T_TEST_FDR_0.50x1.00_0.0-9.0s_15-45Hz_LOG



pfu_SP_T_TEST_FDR_0.50x1.00_0.0-9.0s_15-45Hz_LOG

Rysunek 5.23: Zmiany ERD/ERS po akceptacji zmian testem t. Na osi poziomej czas (2–8 s), na osi pionowej częstość (15–45 Hz). Procentowa wartość ERD zaznaczona kolorem (legenda).

a. Wyniki symulacji. b. Wyniki rzeczywistego doświadczenia.

5.2.6 Charakterystyka β -rebound'u

W celu wyznaczenia parametrów charakteryzujących *rebound*, tj latencji (t_{Preb}) oraz czasu trwania (T_{reb}) pominięto wpływ stałej szybko-zmiennej a_{F2} na kształt wygasania pobudzenia.

Zakres PPF, dla których występuje rebound oznaczono stałymi PPF_{Preb} , PPF_{Kreb} , czas występowania $t_{Preb}..t_{Kreb}$ liczono od chwili zakończenia ruchu t_0 . Przyjęto, że ruch kończy się razem ze wzmożoną pracą struktur kory motorycznej, a więc obniżeniem wzmocnienia $W(t)$. W celu uproszczenia obliczeń przybliżono przebieg czasowy wzmocnienia $W(t)$ funkcją prostokątną:

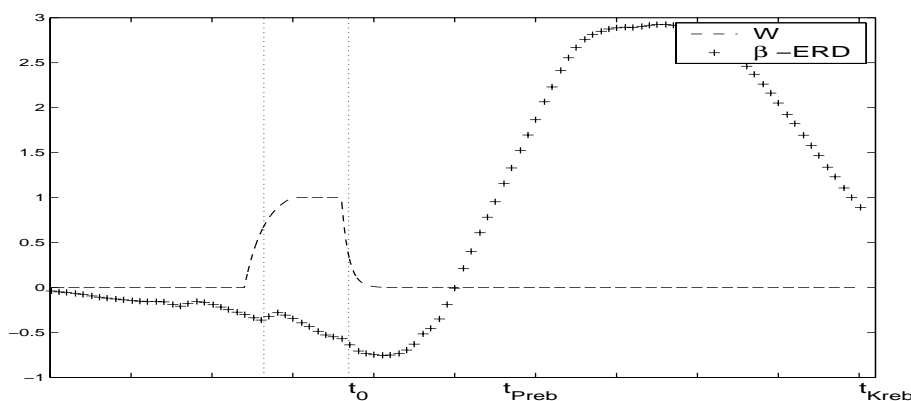
$$W(t_0 - T_W < \tau < t_0) = W_{max} \quad (5.21)$$

$$W(\tau > t_0) = 0 \quad (5.22)$$

gdzie T_W oznacza okres trwania pobudzenia. Chwilę t_0 wyznaczono więc tak, aby była zachowana równość⁸:

$$\int_{t_{Pop}}^{t_0} [W_{max} - W(\tau)]d\tau = \int_{t_0}^{t_{Kop}} W(\tau)d\tau \quad (5.23)$$

Chwilę rozpoczęcia ruchu wyznaczono analogicznie. Przyjęte oznaczenia przedstawia Rys. 5.24



Rysunek 5.24: β -rebound i wykres pobudzenia $W(t)$. Przyjęte oznaczenia. Pionowymi liniami zaznaczony okres czasu T_W .

W chwili zakończenia ruchu PPF osiąga wartość maksymalną $PPF(t_0) = PPF_{max}$. Następnie zaczyna się zanik eksponencjalny:

$$PPF(t) = PPF_{max}e^{-a_{F1}t} \quad (5.24)$$

Obliczenie wartości PPF_{max} wymaga scałkowania (5.20) dla czasu występowania pobudzenia T_W ⁹:

$$\begin{aligned} PPF_{max} &= W_{max}A_Fa_{F1} \int_{t_0-T_W}^{t_0} e^{-a_{F1}\tau} d\tau \\ &= W_{max}A_F[1 - e^{-a_{F1}T_W}] \end{aligned} \quad (5.25)$$

⁸W przypadku szybkich zmian $W(t)$ dobrym przybliżeniem t_0 jest średnia $(t_{Pop} + t_{Kop})/2$

⁹Normalizacja w przybliżeniu $a_{F1} \ll a_{F2}$: $\frac{a_{F1}a_{F2}}{a_{F2}-a_{F1}} \sim \frac{a_{F1}a_{F2}}{a_{F2}} = a_{F1}$

Dla czasu trwania *rebound*'u:

$$\begin{aligned} T_{reb} &= t_{Kreb} - t_{Preb} \\ PPF_{Preb} &= PPF_{max} e^{-a_{F1} t_{Preb}} \\ PPF_{Kreb} &= PPF_{max} e^{-a_{F1} t_{Kreb}} \end{aligned} \quad (5.26)$$

Z równań tych można wyznaczyć wzór na latencję oraz czas trwania *rebound*'u:

$$t_{Preb} = \frac{1}{a_{F1}} \log \left(\frac{PPF_{max}}{PPF_{Preb}} \right) \quad (5.27)$$

$$T_{reb} = \frac{1}{a_{F1}} \log \left(\frac{PPF_{Preb}}{PPF_{Kreb}} \right) \quad (5.28)$$

Z modelu wynika, że latencja (5.27) zależy od:

- i. stałej czasowej zaniku pobudzenia synaptycznego a_{F1} ,
- ii. stanu układu, w jakim kończy się ruch PPF_{max} ,
- iii. pobudzenia, jakie musi osiągnąć EPSP synaps PYR→INT, aby osiągnąć stan rezonansowy PPF_{Preb} .

Czas trwania β -*rebound*'u (5.28) zależy od:

- i. stałej czasowej zaniku pobudzenia synaptycznego PYR→INT — a_{F1} ,
- ii. granic pobudzenia EPSP, które umożliwia rezonans PPF_{Preb}, PPF_{Kreb} .

Niestety, większość wymienionych stałych jest zależna od stanu początkowego układu (od stanu pobudzenia komórek piramidowych). Trudno jest planować doświadczenia, w których stan świadomości badanego byłby ustalony (powtarzalny), a zatem trudno wyznaczyć stałe a_{F1} , A_F , W_{max} , z których można by wnioskować coś więcej na temat mechanizmów PPF oraz siły wzmocnienia pochodzącego z innych populacji w trakcie wykonywania ruchu.

Z modelu wynika, że wydłużenie latencji z wiekiem może być skutkiem:

- i. wydłużenia czasu trwania pobudzenia EPSP (obniżenie wartości stałej czasowej a_{F1}),
- ii. większego pobudzenia z innych struktur W_{max} lub dłuższego okresu jego trwania związanego z ruchem (zwiększenia PPF_{max}),
- iii. większej aktywności neuronów piramidowych (obniżenia wartości PPF_{Preb}).

5.3 Test modelu

Na zakończenie przedstawiono porównanie wyników eksperymentu badającego wpływ zmiany amplitudy IPSP na synchronizację rytmów β z wynikami przewidywanymi przez model.

Jak wspomniano w § 2.1.2, kształt potencjałów postsynaptycznych można regulować przy pomocy środków chemicznych (Tab. 2.2). Badanie przeprowadzone na MEG-u¹⁰ (Jensen et al., 2003 [25]) wykazało:

- i. silne (ok. 80%) zwiększenie amplitudy rytmów 15–25 Hz obejmujące obszar kory somato-motorycznej (SMI) ręki (Rys. 2.8),
- ii. niewielkie (ok. 1 Hz) obniżenie średniej częstości z pasma β obserwowanej w zapisie MEG

po godzinie od podania badanym benzodiazepiny (Diapamu). Działanie tego środka objawia się wzmocnieniem amplitudy IPSP.

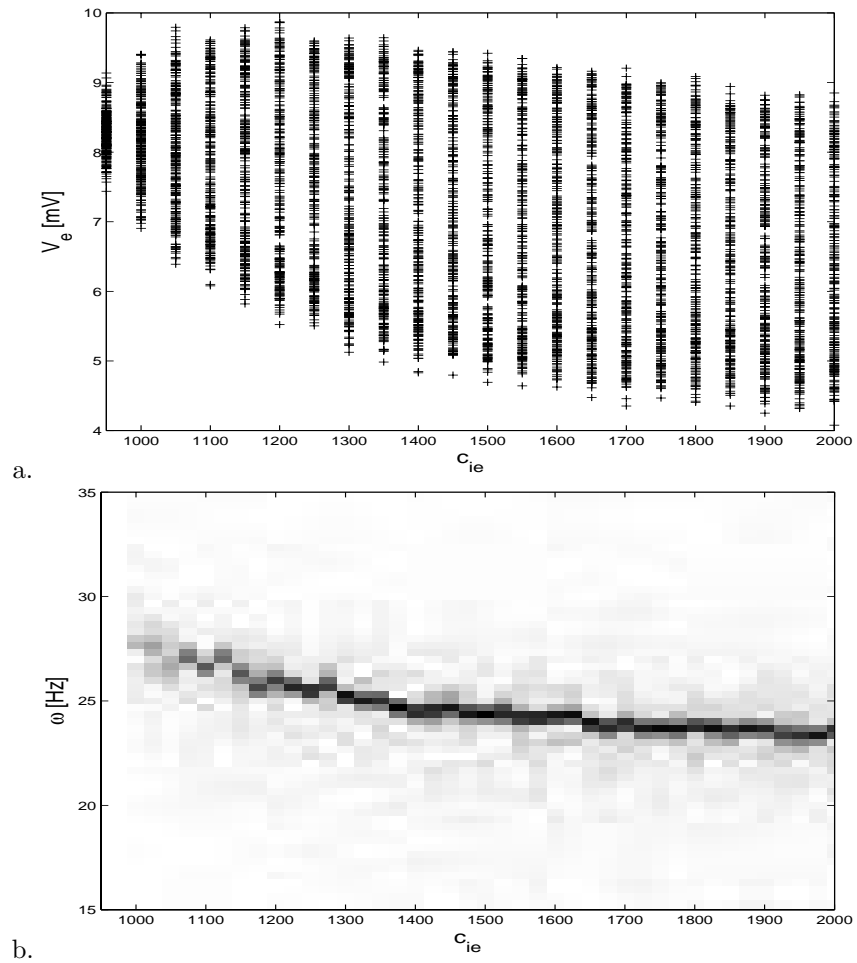
Autorzy eksperymentu tłumaczyli obserwowaną zależność rytmu β od amplitudy IPSP przy pomocy modelu M. Whittingtona et al. [51, 28], opisanego w § 3.3.2. Podobną odpowiedź sygnału przewiduje również niniejszy model.

Przeprowadzono badanie, jak wzmocnienie IPSP (a więc zwiększenie amplitudy C (4.3), albo stałej c_{ie}) wpływa na synchronizację i częstość sygnału generowanego przez model. W symulacji zachowano parametry $P(t)$, c_{ee} , c_{ei} z poprzedniej symulacji — Tab. 5.4. Wyniki przedstawia Rys. 5.25.

Z wykresu 5.25a można odczytać, że synchronizacja oscylacji β (amplituda zmian sygnału V_e , który oscylował w tym pasmie) rośnie w trakcie wzmacniania amplitudy IPSP. Jednocześnie, częstość oscylacji maleje (Rys. 5.25b).

Wyniki symulacji zgadzają się z wynikami eksperymentu, co świadczy o możliwości wykorzystania modelu do rozpatrywania innych niż opisane w tej pracy zjawisk zachodzących na poziomie populacji neuronowych.

¹⁰Magnetoencefalografia zajmuje się rejestracją pola magnetycznego generowanego przez mózg. Umożliwia uzyskanie sygnału o dużo większej rozdzielczości przestrzennej niż EEG (Rys. 3.2) a także analizę w dużo szerszym zakresie częstości. Sygnał MEG jest bardziej wrażliwy na aktywność populacji neuronów równoległych niż prostopadłych do powierzchni czaszki. Informacje, jakie niosą zmiany energii tego sygnału są jednak adekwatne do informacji, jakie wnioskujemy z przebiegów ERD/ERD sygnału EEG.



Rysunek 5.25: Wyniki symulacji zwiększania amplitudy IPSP
 a. Amplituda zmian sygnału (V_e) rośnie wraz z siłą wpływu INT→PYR-IPSP.
 b. Częstość generowanego sygnału maleje wraz ze wzrostem wartości c_{ei} .

Rozdział 6

Dyskusja wyników

6.1 Postawione hipotezy

Streszczeniem hipotez postawionych w wyniku badań EEG podczas prostego ruchu palcem jest cytat:

Wysokoamplitudowe oscylacje w pasmach α i niskiej β mają inne fizjologiczne znaczenie niż rytmy o częstościach powyżej 30 Hz. Rytmy α i następujące po wykonaniu ruchu β wydają się odzwierciedlać redukcję lub zahamowanie przetwarzania informacji w tworzących je sieciach kory nerwowej. Natomiast rytmy γ obserwowane są w trakcie wzmożonego przetwarzania informacji sensorycznej, poznawczej lub senso-motorycznej. Wydaje się, że wolniejsze rytmy charakteryzują duże zdeaktywowane sieci neuronowe, podczas gdy oscylacje γ reprezentują mniejsze skupiska komórek, których aktywność jest zsynchronizowana ("związana") podczas przetwarzania informacji lub planowania ruchu.

— G. Pfurtscheller i L. da Silva, [37, str.63]

Poniżej przedstawiono hipotezy związane z prezentowanym modelem i wynikające z niego wnioski.

6.1.1 Generacja rytmów β/γ

Istniejący model powstawania oscylacji EEG w pasmie α L. da Silvy [10] zakłada istotną rolę struktur podkorowych w generacji tego sygnału. Niniejszy model opiera się na założeniu, że generacja rytmów wyższych częstości odbywa się w samej tylko korze mózgowej.

Amplituda oscylacji β jest około 10x mniejsza od amplitudy rytmów α , dlatego uważa się, że generują je znacznie mniejsze grupy neuronów. W modelu generacja oscylacji jest efektem interakcji populacji komórek piramidowych i interneuronów. Wpływ innych struktur uczestniczących w ruchu modelowany jest tylko jako wejście pobudzające o charakterze stochastycznym. Drgania powstają w modelu dzięki istnieniu synaps spełniających rolę filtrów (h_{PSP}). Na częstość rytmów i ich kształt wpływa nieliniowość związana ze specyficznym charakterem pobudzania neuronu ($f(V)$).

Poprzez modyfikację sprzężenia (siły oddziaływań) wewnątrz populacji komórek piramidowych możliwe jest uzyskanie rezonansu układu dla szerokiego zakresu częstości. Rezonans w modelu utożsamiany jest z silną synchronizacją aktywności neuronów, która przejawia się w sygnale EEG. Warunki jego uzyskania przekładają się zatem na hipotezy dotyczące generacji rytmów obserwowanych w EEG. Wartość częstości rezonansowych układu zależy również od parametrów charakteryzujących reprezentowaną sieć takich jak: ilość połączeń między populacjami, rozkład potencjałów progowych i kształt potencjałów PSP.

W symulacji postawiono hipotezę, że przejście między oscylacją β i γ możliwe jest dzięki (i) zwiększeniu pobudzenia komórek danej sieci oraz (ii) mechanizmom PPF.

6.1.2 Znaczenie oscylacji α

Desynchronizacja rytmów w pasmie α najprawdopodobniej obrazuje gotowość wszystkich obszarów motorycznych, które mogą się okazać potrzebne do wykonania ruchu (desynchronizacja zaczyna się już na 2 sekundy przed ruchem).

Prezentowany model może generować sygnał w pasmie α przy (i) niskim pobudzeniu $P(t)$ oraz (ii) wysokim (w porównaniu z rytmem γ) sprzężeniu komórek piramidowych c_{ee} . Istnieje zatem możliwość podtrzymywania oscylacji α generowanych przez wzgórze [10] przez niewielki obszar kory motorycznej, reprezentowany w modelu. Niskie pobudzenie, przy którym układ może generować oscylacje w pasmie α potwierdza hipotezę, że rytm ten związany jest z hamowaniem czynności (redukcją przetwarzania informacji) przez neurony.

6.1.3 Znaczenie oscylacji β

Istnieje wiele doświadczeń, które wskazują na rolę rytmów β w procesie uwagi. Pięknym przykładem są doświadczenia z kotami, które tresowano tak, aby zwracały uwagę na pewien bodziec wzrokowy w celu uzyskania nagrody (jedzenia). W trakcie doświadczenia występowała u nich synchronizacja rytmów β w obszarze kory wzrokowej i motorycznej a także w korze ciemieniowej. Oscylacje te zanikały po uzyskaniu nagrody przez kota, zastępowane przez oscylacje 10-hercowe w okolicy kory wzrokowej (być może związane z zamknięciem oczu¹ przez jedzącego kota) i kory ciemieniowej [11]. Podobnie uwarunkowane rytmy obserwowano również u psów (26–30 Hz w korze wzrokowej). U małp obserwowano oscylacje o częstości 25–35 Hz w trakcie wzmożonej uwagi oraz ruchu palcem [37, str.62].

Zgodnie z założeniami przyjętymi w symulacji aktywność neuronów piramidowych w trakcie doświadczenia (przed i po ruchu) jest duża i silnie zsynchronizowana. Podejście to nawiązuje do hipotezy uwagi sugerując, że badany, który ma za zadanie poruszać palcem, jest na nim skoncentrowany.

Należałoby sprawdzić średnią wartość energii z pasma β w okresie kontrolnym, kiedy pacjent nie jest skoncentrowany na wykonywaniu ruchu i porównać ją z wartością energii sygnału rejestrowanego w trakcie doświadczenia.

¹Oscylacja α o silnej amplitudzie pojawia się w okolicy kory wzrokowej u zrelaksowanego człowieka, który ma zamknięte oczy.

6.1.4 Znaczenie β -rebound'u

W literaturze istnieją dwie interpretacje zjawiska silnej synchronizacji w rytmie β zaraz po wykonaniu ruchu:

- i. Rytm w pasmie β mogą być wynikiem aktywnego hamowania ruchu.
Uszkodzenie obszarów przedmotorycznych kory (SMA) powoduje trwałe napięcie w mięśniach [5]. Możliwe zatem, że aktywność tego właśnie obszaru odpowiedzialna jest za powstanie dużej β -ERS, która — podobnie jak oscylacje α powodowałyby blokowanie aktywności neuronów.
Możliwe jest pogodzenie tej hipotezy z postulowanym znaczeniem oscylacji β w utrzymywaniu uwagi poprzez stwierdzenie, że hamowanie neuronów jest aktywne, wymagające uwagi.
- ii. Rytm w pasmie β mogą być pozostałością aktywności w pasmie γ .
Badania nad sieciami wykazują, że kiedy zespół zsynchronizowanych neuronów powiększa się, amplituda ich oscylacji rośnie a częstość maleje. Mechanizm ten może być przyczyną tworzenia się β -ERS, chwilę potem gdy maleje synchronizacja w pasmie γ [37, str. 62].

W prezentowanej symulacji czynnikami powodującymi pojawienie się β -rebound'u są:

- i. wzmocnienie potencjałów postsynaptycznych (PPF)
W symulacji PPF wynika z gwałtownego pobudzenia neuronów przez inne obszary przejawiającego się powstaniem oscylacji γ .
- ii. odpowiednio duża aktywność sieci w pasmie β w trakcie doświadczenia
Obniżenie poziomu aktywności (i synchronizacji) w pasmie β (poprzez zmniejszenie pobudzenia $P(t)$ z zewnątrz) powoduje zanik β -rebound'u.

W stworzonej symulacji wzmocniona synchronizacja rytmu β następująca po ruchu jest zatem pozostałością aktywności komórek w pasmie γ . Nie wyklucza to jednak występowania (w rzeczywistości) dodatkowego wpływu innych obszarów (np. SMA), które mogłyby wzmacniać ten efekt przez aktywne hamowanie.

Możliwe jest również, że powstanie silnych oscylacji β jest znakiem dla obszarów przedmotorycznych, że nastąpił koniec ruchu, co sprzyja aktywnemu hamowaniu.

6.1.5 Znaczenie oscylacji γ

Funkcja rytmu γ wydaje się dużo bardziej oczywista, gdyż jego synchronizacja występuje tylko w czasie bezpośrednio związanym z ruchem, widoczna jest na niewielu elektrodach (tych umieszczonych bezpośrednio nad korą motoryczną, Rys. 3.4). Pomiary ECoG (Crone, 1998 [9]) potwierdzają, że γ -ERS jest bardziej konsyistentna z mapą anatomii funkcjonalnej (w zakresie czucia i ruchu) niż α -ERD czy β -ERD.

W proponowanej symulacji dominującym czynnikiem powstania oscylacji γ jest wzrost pobudzenia z obszarów nie objętych modelem. Założono, że są to obszary kory mózgowej uczestniczące w planowaniu, przygotowywaniu i wykonywaniu ruchu, współpracujące z reprezentowanym (małym) obszarem sieci, którego sygnał ma rejestrować EEG. Możliwe jest również, że dodatkowe pobudzenie przychodzi z obszarów podkorowych (np. ze wzgórza, patrz Tab. 2.5).

6.2 Perspektywy na przyszłość

6.2.1 Dalszy rozwój modelu

W trakcie tworzenia modelu dążono do uzyskania możliwie najprostszej jego postaci, która była w stanie odtworzyć zachowanie sygnału EEG w rozpatrywanym doświadczeniu. Ostateczna postać jest wynikiem wielu prób, eksperymentów (symulacji) i uproszczeń. Wiadomo, że budowa kory mózgowej jest dużo bardziej skomplikowana niż to znalazło wyraz w modelu.

Poniżej przedstawiono propozycje poszerzenia modelu, które mogłyby okazać się potrzebne w modelowaniu innych zjawisk niż rozpatrywane w niniejszej pracy.

i. Uwzględnienie refrakcji.

Przeprowadzone symulacje (nieopisane w tej pracy) wykazały, że uwzględnienie refrakcji (§2.1.1), zgodne z propozycjami Wilsona i Cowana [52], powoduje zmniejszenie średniej aktywności populacji, jak i zwiększenie zakresu częstości generowanych przez sygnał. Zaobserwowane częstości sięgały powyżej 50 Hz, niemożliwe stało się uzyskanie 100% aktywności populacji.

ii. Uwzględnienie PPD.

W badaniach opisujących PPF rozpatruje się również występowanie osłabienia potencjałów postsynaptycznych (PPD). Według [48] efekt ten obserwuje się głównie w synapsach neuronów piramidowych. Wprowadzenie osłabienia Pyr–Pyr do modelu umożliwia uzyskanie wyższych częstości rytmu γ .

iii. Uwzględnienie większej sieci.

Dalszy rozwój modelu może się również odbyć poprzez uwzględnienie większej liczby obszarów (stworzenie większej liczby połączonych ze sobą modułów podobnych do przedstawionego modelu). Sygnał uzyskany z reprezentacji większego obszaru lepiej odpowiadałby potencjałowi mierzonemu na elektrodach. Interesujące byłoby stworzenie symulacji obrazującej aktywność poszczególnych obszarów kory motorycznej (M I, M II i in.).

iv. Uwzględnienie nowszych danych neurofizjologicznych i innych rodzajów neuronów.

Dane neurofizjologiczne, z których korzystano przy tworzeniu modelu pochodzą z badań na młodych szczurach. Wiadomo jednak, że istnieją różnice w budowie neuronów pomiędzy gatunkami nawet na poziomie człecokształtnych (Elston et al., 2001 [14], H. Tokuno i A. Nambu, 2000 [49]). Najnowsze badania wykazują także, że prądy postsynaptyczne u dorosłych szczurów mają krótsze stałe czasowe niż u młodych (co umożliwia generację wyższych częstości)².

W modelu brano pod uwagę ściśle określony rodzaj interneuronów (FS), tymczasem istnieją dane na temat wielu innych rodzajów tych komórek. Uwzględnienie ich nie było konieczne w niniejszym modelu, ale może być użyteczne na potrzeby innego doświadczenia.

²Zmiana stałych czasowych przebiegu prądów postsynaptycznych przekłada się (jakościowo) na zmianę stałych czasowych przebiegu potencjałów PSP [26, str. 145].

W rozważanych pomiarach EEG [38] uwzględniono dość niski zakres częstotliwości (do 50 Hz). Przebieg synchronizacji rytmów EEG przedstawiony w przestrzeni czas–częstość (Rys. 5.21) sugeruje, że zanik aktywności γ (i β) (około 5 s) może być związany z aktywnością sieci w jeszcze wyższych częstotliwościach. Przypuszczenia te potwierdzają badania magnetoencefalograficzne, w których obserwuje się oscylacje o częstotliwości 50–200 Hz nad korą senso-motoryczną. Wyniki [21] wykazały taką aktywność w okresie 10–100 ms od pobudzenia nerwu ruchowego.

Dalszy rozwój modelu powinien być ukierunkowany na uzyskanie rezonansu w wyższych częstotliwościach w celu stworzenia symulacji zmian zachodzących w pasmie "wysokiej gammy" (powyżej 50 Hz).

6.2.2 Proponowane doświadczenia

Przeprowadzenie symulacji stało się inspiracją do zaproponowania następujących doświadczeń:

- i. Porównanie energii w pasmie β w trakcie wykonywania doświadczenia ruchu palcem z okresem kontrolnym (braku uwagi związanej z postawionym zadaniem).

Zgodnie z hipotezą uwagi, energia rytmu β w okresie kontrolnym powinna być mniejsza niż w trakcie wykonywanego doświadczenia. Taki wynik uzasadniły również przyjęte warunki symulacji doświadczenia, gdzie wysoki poziom aktywności i synchronizacji komórek piramidowych w pasmie β przed wykonanym ruchem umożliwiał zaobserwowanie desynchronizacji w trakcie wykonywania ruchu.

- ii. Zbadanie β -rebound'u w doświadczeniu, w którym uwaga badanego byłaby rozpraszana tak, aby nie skupiał się na wykonywanej czynności.

Zgodnie z wynikami symulacji, wartość β -ERS w warunkach braku uwagi związanej z ruchem powinna być dużo mniejsza (o ile w ogóle wystąpi).

- iii. Przeprowadzenie badań MEG w doświadczeniu z prostym (zamierzonym) ruchem palcem.

Uzyskanie zapisu aktywności neuronów w większym zakresie częstotliwości umożliwiłoby sprawdzenie prawdziwości skonstruowanego modelu (w którym generacja sygnału ograniczona była do 50 Hz). Wyniki doświadczeń najprawdopodobniej stałyby się podstawą do rozwoju modelu.

- iv. Ustalenie wartości parametrów opisujących populację i architekturę sieci.

Przyjęte wartości parametrów nie są jedynymi, dla których model działa podobnie. Na zachowanie modelu mają wpływ iloczyny ($W_{max}A_F$, $c_{ee}A$, $c_{ei}B$, $c_{ie}C$), których czynniki mają odrębne fizjologiczne znaczenie, nierozróżnialne na poziomie prezentowanej symulacji.

Doświadczenie (pomiar EEG), w którym zmieniałoby się jeden tylko z czynników (np. stałą C przy pomocy benzodiazepiny — § 5.3) mogłoby posłużyć do rozdzielenia tych wartości (w podanym przykładzie ustalenie stosunku c_{ie}/C).

Rozdział 7

Podsumowanie

Cel pracy został zrealizowany.

- i. Opierając się na formalizmie wprowadzonym przez Wilsona i Cowana oraz uwzględniając najnowsze dostępne dane neurofizjologiczne stworzono model obrazujący zmiany potencjału elektrycznego w mózgu w zakresie częstotliwości rejestrowanych w EEG (0–50 Hz).

Nowym efektem, uzyskanym dzięki uwzględnieniu sprzężenia między neuronami piramidowymi, jest powstanie szerokiego zakresu częstotliwości, w których możliwy jest rezonans układu (w [10] była to jedna wartość — 11 Hz). Cecha ta umożliwia modelowanie synchronicznej aktywności neuronów generujących rytmy nie tylko z pasma α [10], ale i β oraz γ .

- ii. Przeprowadzono analizę liniową modelu otrzymując wnioski zgodne z symulacją. Analiza umożliwiła opis układu a także przewidywanie charakteru sygnału generowanego przy określonych parametrach.
- iii. Przeprowadzono symulację doświadczenia z prostym ruchem palcem odzwierciedlającą zmiany w synchronizacji tego sygnału w pasmach β/γ .

Zaproponowana symulacja uwzględnia dynamikę kształtu potencjałów postsynaptycznych [47, 48], który w dotychczasowych modelach [10, 54, 42] uznawany był za statyczny. Postawiono hipotezę, że występowanie wzmocnienia synaps (PPF) może być przyczyną powstawania zmian rejestrowanych przez EEG podczas prostego ruchu palcem.

- iv. Wyniki przeprowadzonej symulacji wykazują dużą zgodność z rzeczywistym sygnałem EEG rejestrowanym w doświadczeniu (Rys. 5.21–5.23).
- v. Sprawdzono, że model zoptymalizowany na potrzeby symulacji ruchu palcem przewiduje wyniki innego eksperymentu (§ 5.3), co może świadczyć o przydatności modelu do opisu rzeczywistych procesów zachodzących w mózgu (korze motorycznej).

Utrzymanie jak największej prostoty modelu miało na celu wyodrębnienie najistotniejszych przyczyn zmian zachodzących w widmie EEG w trakcie ruchu palcem. Powstały model stanowi zarazem dobry materiał dydaktyczny.

Dodatek A

Dodatek

A.1 Przybliżenie stacjonarne modelu

W warunkach stacjonarnych modelu można zastosować podejście opisane przez L.H. Zetterberga [54] w celu znalezienia częstości charakterystycznej układu. Zakładamy sinusoidalną postać sygnału:

$$v_e(t) = v_{e0} + v_{e1}\cos(\omega t + \phi) \quad (\text{A.1})$$

$$e(t) = e_0 + e_1\cos(\omega t + \phi) \quad (\text{A.2})$$

gdzie pobudzenie frakcji populacji komórek piramidowych $e(t)$ jest wynikiem nieliniowego przejścia (funkcja $f(v_e)$):

$$e_0 = \frac{1}{\pi} \int_0^\pi f_e(v_{e0} + v_{e1}\cos(x)) dx \quad (\text{A.3})$$

$$e_1 = \frac{1}{\pi} \int_0^\pi f_e(v_{e0} + v_{e1}\cos(x)) \cos(x) dx \quad (\text{A.4})$$

Następnie sygnał $e(t)$ przechodzi przez dwa filtry liniowe, które reprezentują synapsy komórek piramidalnych z interneuronami (funkcja przejścia H_{ei}) oraz z komórkami piramidalnymi (funkcja przejścia H_{ee}). Rozważamy wartość średniego potencjału pobudzającego populację interneuronów:

$$v_i(t) = v_{i0} + v_{i1}\cos(\omega t + \phi + \Psi_{ei}) \quad (\text{A.5})$$

$$v_i(t) = e_0 c_{ei} H_{ei}(0) + e_1 c_{ei} |H_{ei}(j\omega)| \cos(\omega t + \phi + \Psi_{ei}) \quad (\text{A.6})$$

$$\Psi_{ei} = \arg(H_{ei}(j\omega))$$

Ponownie, sygnał ten powoduje nieliniowe pobudzenie (interneuronów):

$$i(t) = i_0 + i_1\cos(\omega t + \phi) \quad (\text{A.7})$$

$$i_0 = \frac{1}{\pi} \int_0^\pi f_i(v_{i0} + v_{i1}\cos(x)) dx \quad (\text{A.8})$$

$$i_1 = \frac{1}{\pi} \int_0^\pi (f_i(v_{i0} + v_{i1}\cos(x))) \cos(x) dx \quad (\text{A.9})$$

Sygnał ten wzmocniony stałą c_{ie} przechodzi przez filtr "synaptyczny" H_{ie} , który wyraża potencjał, jaki powstaje w populacji komórek piramidowych:

$$i_0 c_{ie} H_{ie}(0) + i_1 c_{ie} |H_{ie}(j\omega)| \cos(\omega t + \phi + \Psi_{ei} + \Psi_{ie})$$

Na wartość potencjału v_e mają również wpływ: sygnał pochodzący z innych części kory mózgowej (\overline{P}) oraz potencjał pochodzący z bezpośredniego sprzężenia zwrotnego komórek piramidalnych: $c_{ee}H_{ee}(j\omega)e(t)$.

Część stała oraz zależna od czasu:

$$v_{e0} = \overline{P}H_{ee}(0) - i_0c_{ie}H_{ie}(0) + e_0c_{ee}H_{ee}(0) \quad (\text{A.10})$$

$$\begin{aligned} v_e(t) - v_{e0} = & -i_1c_{ie}H_{ie}(j\omega)\cos(\omega t + \phi + \Psi_{ei} + \Psi_{ie}) + \\ & + e_1c_{ee}H_{ee}(j\omega)\cos(\omega t + \phi + \Psi_{ee}) \end{aligned} \quad (\text{A.11})$$

Dla zachowania czytelności zapisu wprowadza się stałe:

$$\begin{aligned} c_E &= e_1c_{ee}H_{ee}(j\omega) \\ c_I &= i_1c_{ie}H_{ie}(j\omega) \end{aligned} \quad (\text{A.12})$$

Korzystając z własności funkcji trygonometrycznych¹ otrzymujemy warunki zszycia w postaci:

$$v_{e1} = c_E\cos(\Psi_{ee}) - c_I\cos(\Psi_{ei} + \Psi_{ie}) \quad (\text{A.13})$$

$$0 = c_I\sin(\Psi_{ei} + \Psi_{ie}) - c_E\sin(\Psi_{ee}) \quad (\text{A.14})$$

Równanie (A.14) można przekształcić do następującej postaci²:

$$\begin{aligned} c_I[\cos(\Psi_{ei})\sin(\Psi_{ie}) + \sin(\Psi_{ei})\cos(\Psi_{ie})] &= c_E\sin(\Psi_{ee}) \\ c_I[\tan(\Psi_{ie}) + \tan(\Psi_{ei})] &= c_E\frac{\sin(\Psi_{ee})}{\cos(\Psi_{ei})\cos(\Psi_{ie})} \end{aligned} \quad (\text{A.15})$$

Po uwzględnieniu znaczenia stałych c_E, c_I (A.12) oraz wzorów Eulera określających argument (Ψ) liczby zespolonej (H):

$$\sin(\Psi) = \frac{\text{Im}(H)}{|H|}; \quad \cos(\Psi) = \frac{\text{Re}(H)}{|H|} \quad (\text{A.16})$$

uzyskujemy:

$$\frac{\text{Im}(H_{ie})}{\text{Re}(H_{ie})} + \frac{\text{Im}(H_{ei})}{\text{Re}(H_{ei})} = \frac{c_{ee}e_1\text{Im}(H_{ee})|H_{ei}|}{c_{ei}i_1\text{Re}(H_{ei})\text{Re}(H_{ie})} \quad (\text{A.17})$$

Funkcje przenoszenia mają postać:

$$\begin{aligned} H(\omega) &= A\frac{a_2 - a_1}{(a_1 + j\omega)(a_2 + j\omega)} = A\frac{(a_2 - a_1)(a_2 - j\omega)(a_1 - j\omega)}{(a_1^2 + \omega^2)(a_2^2 + \omega^2)} \\ &= A\frac{a_2 - a_1}{(a_1^2 + \omega^2)(a_2^2 + \omega^2)}[(a_1a_2 - \omega^2) - j(a_1 + a_2)\omega] \end{aligned} \quad (\text{A.18})$$

Po uwzględnieniu postaci funkcji $H(\omega)$ można przekształcić równanie (A.17). Podobnie jak w obliczeniach analizy liniowej otrzymuje się wielomian 6. stopnia na ω^2 . Analityczne rozwiązanie można uzyskać tylko dla przypadku $e_1c_{ee} = 0$ (gdy nie ma dodatniego sprzężenia zwrotnego populacji piramidalnej) otrzymując wzór zgodny ze wzorem uzyskanym przez L.H. Zetterberga [54]:

$$\omega^2 = \frac{(b_1 + b_2)c_1c_2 + (c_1 + c_2)b_1b_2}{b_1 + b_2 + c_1 + c_2} \quad (\text{A.19})$$

¹ $\cos(\alpha + \beta) = \cos(\alpha)\cos(\beta) - \sin(\alpha)\sin(\beta)$

² $\sin(\alpha + \beta) = \cos(\alpha)\sin(\beta) + \sin(\alpha)\cos(\beta)$

Bibliografia

- [1] M. Angulo, J. Rossier, and E. Audinat. Postsynaptic glutamate receptors and integrative role of fast-spiking interneurons in the rat neocortex. *Journal of Neuroscience*, 82:1295–1302, 1999.
- [2] A. Bacci, J. Huguenard, and D. Prince. Functional autaptic neurotransmission in fast-spiking interneurons: a novel form of feedback inhibition in the neocortex. *The Journal of Neuroscience*, 23:859–866, 2003.
- [3] A. Beck. Oznaczenie lokalizacji w mózgu i rdzeniu za pomocą zjawisk elektrycznych. In *Rozprawy Wydziału mat-przyr*, pages 186–232. Polska Akademia Umiejętności, 1891.
- [4] H. Berger. Über das elekrenkephalogramm des menschen. *Arch. f. Psychiat.*, 87:527–570, 1929.
- [5] A. Bochenek and M. Reicher, editors. *Anatomia człowieka*, volume IV, pages 336 – 337. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2002.
- [6] B. Cauli, E. Audinat, B. Lambolez, M. C. Angulo, N. Ropert, K. Tsuzuki, S. Hestrin, and J. Rossier. Molecular and physiological diversity of cortical nonpyramidal cells. *The Journal of Neuroscience*, 17(10):3894–3906, V 1997.
- [7] P. Churchland and T. Sejnowski. Prospectives of cognitive neuroscience. *Science*, 242:741–745, 1988.
- [8] K. Cieślak-Blinowska. Zjawiska elektryczne w organizmach i podstawy biocybernetyki. Notatki z wykładu, 2002.
- [9] N. Crone, D. Miglioretti, B. Gordon, and R. P. Lesser. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis: II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain*, 121:2301–2315, 1998.
- [10] F. L. da Silva, A. Hoeks, H. Smits, and L. Zetterberg. Model of brain rhythmic activity. *Kybernetik*, 15:27–37, 1974.
- [11] F. L. da Silva and G. Pfurtscheller. *Basic concepts on EEG synchronization and desynchronization*, chapter 1. Volume 6 of Pfurtscheller and da Silva [38], 1999. Event Related Desynchronization.
- [12] P. Durka, H. Klekowicz, and J. Żygierewicz. World Wide Web, <http://brain.fuw.edu.pl/~durka/papers/tfstats>, 2004.

- [13] P. J. Durka, D. Ircha, C. Neuper, and G. Pfurtscheller. Time-frequency microstructure of event-related EEG desynchronization and synchronization. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 39(3), V 2001.
- [14] G. N. Elston, R. Benavides-Piccione, and J. DeFelipe. The pyramidal cell in cognition: A comparative study in human and monkey. *The Journal of Neuroscience*, 21, 2001.
- [15] E. Evarts. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary finger movement. *Journal of Neurophysiology*, 31:14–27, 1968.
- [16] W. J. Freeman. *Mass action in the nervous system*. Academic Press, New York, 1975.
- [17] M. Galarreta and S. Hestrin. Electrical synapses between gaba releasing interneurons. *Nat Rev Neurosci*, 2:425–433, 2001.
- [18] M. Galarreta and S. Hestrin. Electrical and chemical synapses among parvalbumin fast-spiking gabaergic interneurons in adult mouse neocortex. *PNAS*, 99(19):12438–12443, VIII 2002.
- [19] A. Georgopoulos, J. Kalaska, R. Caminiti, and J. Massey. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *Journal of Neuroscience*, 2:1527–1537, 1982.
- [20] C. Gray and D. McCormick. Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science*, 274:109–113, 1996.
- [21] M. Hirata, A. Kato, M. Taniguchi, H. Ninomiya, D. Cheyne, S. Robinson, M. Maruno, N. Hirabuki, H. Nakamura, and T. Yoshimine. Frequency-dependent volumetric distribution of somatosensory evoked magnetic fields. In *12th International Conference on Biomagnetism*, Helsinki, Finland, 13–17. VIII 2000.
- [22] A. Hiroshi and I. Rosén. Topographical organization of cortical effect zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Experimental Brain Resources*, 14:242–256, 1972.
- [23] P. Hoser. *Fizjologia organizmów z elementami anatomii człowieka*. ISBN 83-02-06194-8. Wydawnictwa Szkolne i Pedagogiczne, ii edition, 1998.
- [24] B. M. Jaworski and A. A. Dietlaf. *Fizyka. Poradnik encyklopedyczny*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 1995.
- [25] G. Jensen, M. Pohja, P. Goel, B. Ermentrout, N. Kopell, and R. Hari. On the physiological basis of the 15–30 Hz Motor-Cortex rhythm. In H. Nowak, J. Haneisen, F. Giessler, and R. Hwonklar, editors, *13th International Conference on Biomagnetism*, pages 313–315, Berlin, 2003. VDE Verlag GMBH.
- [26] E. K. Kandel, J. H. Schwartz, and T.M.Jessell, editors. *Principles of Neural Science*. ISBN 0-8385-8068-8. Appletone & Lange, third edition, 1991.

- [27] Y. Kawaguchi and Y. Kubota. Gabaergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cerebral Cortex*, 7:476–486, 1997.
- [28] N. Kopell, G. Ermentrout, M. Whittington, and R. Traub. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *PNAS*, 97(4):1867–1872, February 2000.
- [29] P. Kudela, P. Franaszczuk, and G. Bergey. Model of the propagation of synchronous firing in a reduced neuron network. *Neurocomputing*, 26-27:411–418, 1999.
- [30] K. MacDonald, E. Fifkova, M. Jones, and D. S. Barth. Focal stimulation of the thalamic reticular nucleus induces focal gamma waves in cortex. *Journal of Neurophysiology*, 79:474–477, 1998.
- [31] D. McCormick and J. Huguenard. A model of electrophysiological properties of thalamocortical relay neuron. *Journal of Neurophysiology*, 58(4):1384–1400, 1992.
- [32] A. Michajlik and W. Ramotowski. *Anatomia i fizjologia człowieka*. ISBN 83–200–2818–3. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003.
- [33] P. L. Nunez. *Electric Fields of the Brain. The Neurophysics of EEG*. Oxford University Press, New York, 1981.
- [34] P. L. Nunez. *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*. Oxford University Press, New York, 1995.
- [35] G. Pfurtscheller. *ERD and ERS in voluntary movement of different limbs*, chapter 16. Volume 6 of Pfurtscheller and da Silva [38], 1999.
- [36] G. Pfurtscheller. *Quantification of ERD and ERS in the time domain*, chapter 6. Volume 6 of Pfurtscheller and da Silva [38], 1999.
- [37] G. Pfurtscheller and F. L. da Silva. *Functional meaning of event-related desynchronization (ERD) and synchronization (ERS)*, chapter 4. Volume 6 of Pfurtscheller and da Silva [38], 1999. Event Related Desynchronization.
- [38] G. Pfurtscheller and F. L. da Silva, editors. *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Revised Series*. Elsevier Science B.V., 1999.
- [39] C. J. Rennie, J. J. Wright, and P. A. Robinson. Mechanisms of cortical electrical activity and emergence of gamma rhythms. *Journal of theoretical Biology*, 205:17–35, 2000.
- [40] J. Rinzel, D. Terman, X.-J. Wang, and B. Ermentrout. Propagating activity in large-scale inhibitory neuronal networks. *Science*, 279:1351–1355, 1998.
- [41] M. Steriade, D. R. Curró, and D. Contreras. Electrophysiological properties of intralaminar thalamocortical cells discharging rhythmic (40 Hz) spike-bursts at c.1000 Hz during waking and rapid eye movement sleep. *Neuroscience*, 56:1–9, 1993.

- [42] P. Suffczyński. *Neural dynamics underlying brain thalamic oscillations investigated with computational models*. PhD thesis, Institute of Experimental Physics, Department of Physics, Warsaw University, October 2000.
- [43] P. Suffczyński, S. Kalatzin, and L. da Silva. Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network. *Neuroscience*, 2004. (accepted).
- [44] G. Tamás, E. Buhl, and P. Somogyi. Fast ipsp elicited via multiple synaptic release sites by different types of gabaergic neurone in the cat visual cortex. *Journal of Physiology*, 500:715–738, 1997.
- [45] I. The Math Works. Dynamic System Simulation for MATLAB, VI 2002. Simulink version 5.0 (R13).
- [46] I. The Math Works. MATLAB 6. The Language of Technical Computing, VI 2002. Version 6.5.0 180913a. Release 13.
- [47] A. Thomson and J. Deuchars. Synaptic interactions in neocortical local circuits: Dual intracellular recordings *in Vitro*. *Cerebral Cortex*, 7:510–522, 1997.
- [48] A. M. Thomson. Activity-dependent properties of synaptic transmission at two classes of connections made by rat neocortical pyramidal axons *in vitro*. *Journal of Physiology*, 502.1:131–147, 1997.
- [49] H. Tokuno and A. Nambu. Organization of nonprimary motor cortical inputs on pyramidal and nonpyramidal tract neurons of primary motor cortex: An electrophysiological study in the macaque monkey. *Cerebral Cortex*, 10:58–68, January 2000.
- [50] R. Traub and R. Miles. *Neural Networks of the Hippocampus*. Cambridge University Press, New York, 1991.
- [51] M. Whittington, R. Traub, N. Kopell, B. Ermentrout, and E. Buhl. Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *International Journal of Psychophysiology*, 38:315–336, June 2000.
- [52] H. R. Wilson and J. D. Cowan. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophysical Journal*, 12:1–24, 1972.
- [53] J. Wright and D. Liley. Simulation of electrocortical waves. *Biological Cybernetics*, pages 347–356, 1995.
- [54] L. Zetterberg, L. Kristiansson, and K. Mossberg. Performance of a model for a local neuron population. *Biological Cybernetics*, 31:15–26, 1978.
- [55] J. Żygierewicz and P. Suffczyński. Modele symulacyjne. In M. Nałęcz, editor, *Problemy biocybernetyki i inżynierii biomedycznej*, volume V. Wydawnictwa Komunikacji i Łączności, 2002. Polska Akademia Nauk.
- [56] J. Żygierewicz and A. Grabska. A lumped model of event related dynamics in beta and gamma frequency bands. In *Conference on Modeling Mental Processes and Disorders*, Kusadasi, Turkey, 25–29.V 2004. AGORA for Biosystems and Ege University Center for Brain Research.