Письма в ЖЭТФ, том 93, вып. 8, с. 516 – 521 © 2011 г. 25 апреля

Модель возникновения лавинообразных биоэлектрических разрядов в нейронных сетях мозга

А. Ю. Симонов[1)], *В. Б. Казанцев*

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 83100 Нижний Новгород, Россия

Институт прикладной физики РАН, 831000 Нижний Новгород, Россия

Поступила в редакцию 10 марта 2011 г.

Эффект возникновения спонтанных биоэлектрических разрядов в нейронных системах мозга, как показывают нейробиологические эксперименты, подчиняется статистике самоорганизованной критичности. Теоретические исследования свидетельствуют о том, что критическое поведение является своего рода оптимальным режимом для хранения и обработки информации в мозге. Многие модельные работы ориентированы на аппроксимацию экспериментальных данных, а также на исследование информационных характеристик сигналов, в то время как вопрос о динамических механизмах их лавинообразной генерации остается практически незатронутым. В работе в рамках биофизической модели сети нейронов анализируются условия возникновения высокочастотных разрядов на пороге критической динамики. Предложена вероятностная модель послойной активации клеток, позволяющая оценить ключевые соотношения параметров для лавинообразной генерации разряда.

1. Введение. Нейронные системы мозга представляют собой яркий пример сложных динамических систем, способных спонтанно генерировать самоорганизованные паттерны биоэлектрической активности [1–3]. Оказывается, что подобно многим другим природным системам [4], спонтанная динамика нейронных сетей подчиняется статистике самоорганизованной критичности [5]. Такое поведение обнаружено в динамике нейронных сетей мозга с сигнальными событиями, не имеющими характерных временных масштабов [6–9]. Нейроны коры головного мозга [7, 8] и культуры клеток [9], высаженные на многоэлектродные матрицы, способны генерировать распределенные по степенному закону кластеры биоэлектрических разрядов как спонтанно, так и под воздействием электрической и фармакологической стимуляций. Среди последних результатов имеются также свидетельства о наличии степенной статистики нейрональной активности, записанной с части целого мозга *in vivo* [10, 11]. Кроме того, самоорганизованная критичность, будучи естественным свойством подобных систем, является ключевым условием для оптимальной обработки и хранения информации в кортикальных структурах [8, 11].

Для математического описания паттернов активности в нейронных сетях мозга были предложены модели, учитывающие различные аспекты их функционирования [8, 9, 12, 13]. Абстрактные модели [7, 8, 12–14], предлагают феноменологическое описание критического поведения без учета внутренних механизмов самоорганизации. Существуют и биологически детализированные модели, учитывающие динамику отдельных элементов сети и связей между ними [15, 16]. Показано, например, что упрощенная модель импульсных нейронов достаточно хорошо воспроизводит критическую динамику, обнаруженную *in vivo* [16], что указывает на грубость данного эффекта. В данной работе мы рассматриваем модельную сеть нейронов Ходжкина-Хаксли с учетом пластичных (частотно-зависимых) связей и задержек проведения сигнала между клетками, реализованную на основе нейросимулятора NEST [17]. Модель хорошо аппроксимирует экспериментальные данные с диссоциированных нейрональных культур [9, 18], демонстрируя высокочастотные биоэлектрические разряды на фоне сравнительно низкой активности спонтанных импульсных событий. В работе предложено вероятностное описание критических функциональных связей в сети, приводящих к генерации таких разрядов, и получено условие их послойного лавинообразного распространения.

2. Модель. В качестве единичного нейрона использовалась модификация модели Ходжкина-Хаксли [19], описанная в [20], состоящая из 4 обыкновенных дифференциальных уравнений следующего вида:

$$C\frac{dV}{dt} = -g_{Na}m^3h(V-E_{Na}) - g_K n^4(V-E_K) - \\ - g_{\mathrm{leak}}(V-E_{\mathrm{leak}}) - \sum(I_{\mathrm{exc}}+I_{\mathrm{inh}}) + I_e,$$

$$\frac{d\mathbf{g}}{dt} = \frac{(\mathbf{g}_\infty(V)-\mathbf{g})}{\tau_\mathbf{g}(V)}, \mathbf{g} = (m,h,n), \qquad (1)$$

[1)]e-mail: simonov@neuro.nnov.ru

где $C = 200$ пкФ/см^2 – удельная мембранная емкость, V – мембранный потенциал, измеряемый в милливольтах, t – время в миллисекундах. Собственная динамика мембранного потенциала нейрона определяется тремя токами: натриевым, калиевым и омическим током утечки с соответствующими максимальными проводимостями (в нСм/см^2) $g_{\rm Na} = 20000$, $g_{\rm K} = 6000$, $g_{\rm leak} = 10$ и реверсивными потенциалами (в мВ) $E_{\rm Na} = 50$, $E_{\rm K} = -90$, $E_{\rm leak} = -60$. Мгновенные значения активных ионных токов зависят от состояния воротных переменных m, h и n. $m_\infty(V)$, $h_\infty(V)$, $n_\infty(V)$, $\tau_m(V)$, $\tau_h(V)$ и $\tau_n(V)$ – их соответствующие равновесные функции активации и характерные потенциалзависимые времена релаксации, вид которых для краткости здесь не приводится (см. [20]). Возбуждающие и тормозные синаптические токи вычисляются как $I_{\rm exc} = wy_{\rm exc}(V - E_{\rm exc})$ и $I_{\rm inh} = wy_{\rm inh}(V - E_{\rm inh})$, где y – синаптическая переменная. Значения реверсивных синаптических потенциалов в милливольтах равны $E_{\rm exc} = 0$ и $E_{\rm inh} = -80$. Ток I_e моделирует внешнее воздействие.

Отметим, что в нейронных сетях связи между элементами обладают эффектом пластичности – изменения силы взаимодействия в зависимости от активности. Этот эффект, именуемый синаптической пластичностью, является основой общего энергетического баланса, необходимого для появления критического поведения [15]. Кроме того, в нейрофизиологии его ассоциируют с процессами обучения и памяти [21, 22]. Модель пластичной связи, используемая в данной работе, базируется на уравнениях [23]:

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= \frac{z}{\tau_{\rm rec}} - ux\delta(t - (t_{sp} + d)),\\
\frac{dy}{dt} &= -\frac{y}{\tau_1} - ux\delta(t - (t_{sp} + d)),\\
\frac{dz}{dt} &= \frac{y}{\tau_1} - \frac{z}{\tau_{\rm rec}},\\
\frac{du}{dt} &= -\frac{u}{\tau_{\rm facil}} + U(1-u)\delta(t - (t_{sp} + d)).
\end{aligned} \tag{2}$$

Здесь x, y и z – доли синаптического ресурса в восстановленном, активном и неактивном состояниях, соответственно. Значение переменной y используется для вычисления синаптического тока на постсинаптическом нейроне. Переменная u отвечает за синаптическую “фасилитацию” (усиление), $U = 0.5$. Переменные модели удовлетворяют условию нормировки $x + y + z = 1$. Переменная t_{sp} – момент времени генерации импульса на пресинаптическом нейроне, d – задержка распространения импульса от пресинаптического нейрона. Динамика такого синапса определяется следующими характерными временами: $\tau_1 = 3$ мс – константа затухания постсинаптического тока, $\tau_{\rm rec} = 800$ мс – время восстановления после синаптической депрессии, $\tau_{\rm facil} = 0$ мс – константа синаптического усиления.

В расчетах использовалась сеть из 400 возбуждающих нейронов, случайным образом расположенных на подложке размером 2.2×2.2 мм, с вероятностью $p_{\rm couple}$ для любой пары клеток быть связанными однонаправленной синаптической связью. Скорость распространения сигнала от одной клетки к другой равна $V_{\rm prop} = 50$ мм/с, а время задержки пропорционально расстоянию между клетками. Все нейроны такой сети находятся в возбудимом режиме в состоянии покоя и могут генерировать сигнальные события различных масштабов лишь в ответ на синхронную активацию нескольких нейронов. Здесь нас интересуют крупномасштабные события (популяционные пачечные разряды или “берсты”), состоящие из высокочастотных последовательностей импульсов, возникающих на всех элементах сети. Рассмотрим более детально механизм возникновения таких разрядов, используя априорную информацию о топологии сети и динамике ее локальных элементов.

3. Условия генерации. Очевидно, что популяционный разряд всегда начинается с изначально активных (стартовых) нейронов, передающих сигнал на другие возбуждающие элементы сети. При указанных параметрах существует определенный пороговый вес связи $w = w_{thr} \lessapprox 27.88$, выше которого при генерации импульса на пресинаптическом нейроне происходит активация постсинаптического нейрона. Если задать надпороговое значение максимального веса для всех связей сети ($w = 30$), то разряд можно вызвать активацией только одного стартового нейрона (“нулевой слой” распространения возбуждения), который имеет около $Np_{\rm couple}$ сильных выходных связей, что ведет при его активации к возбуждению примерно $Np_{\rm couple}$ других нейронов (“первый слой” распространения возбуждения), каждый из которых в свою очередь также имеет около Np_{couple} сильных выходных связей. Пример такого лавинообразного распространения показан на рис. 1. Вызванный разряд заканчивается через несколько десятков миллисекунд из-за синаптической депрессии (истощения синаптического ресурса). На рис. 1c видно, что синаптический ресурс истощается уже к концу фазы нарастания разряда. К этому времени количество активировавшихся нейронов уже достаточно велико, чтобы передать возбуждение дальше по сети даже через ослабленные синаптические контакты. Однако после нескольких проходов возбуждение за-

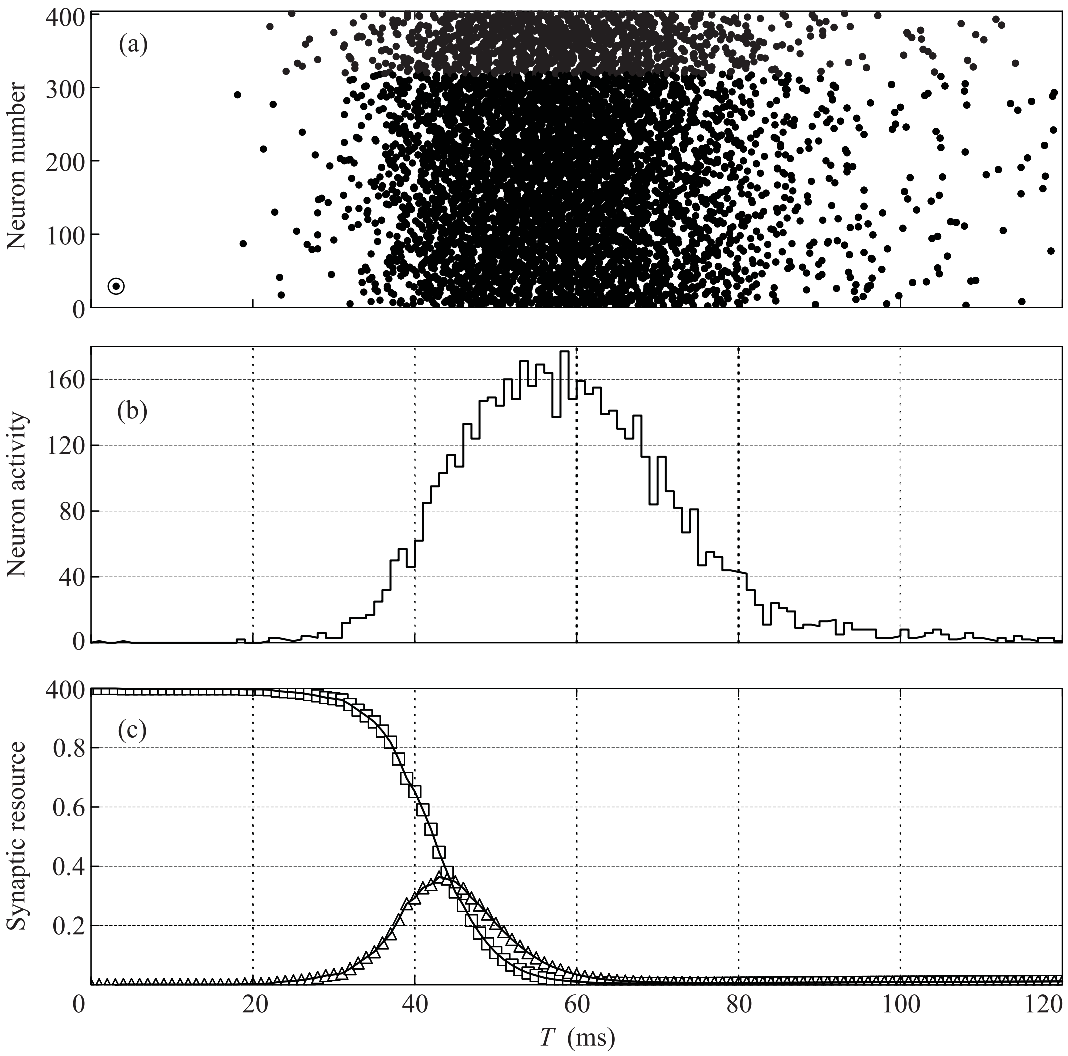

Рис. 1. Лавинообразное распространение возбуждения при надпороговых значениях связей. (a) Растр импульсной активности. Точкой с координатой (T, N) отмечена генерация импульса нейроном с номером N в момент времени T. Активация стартового нейрона отмечена кружком. (b) График сетевой активности, показывающий суммарное количество импульсов в единицу времени (1 мс). (c) Изменение среднего по всей сети синаптического ресурса во время генерации разряда. Квадратные маркеры – переменная x, треугольные маркеры – переменная y

тухает, и синаптический ресурс начинает постепенно восстанавливаться.

Эффект лавинообразного распространения можно показать и на примере сети с более слабыми весами синаптических связей. При $w < w_{thr}$ одного стартового нейрона недостаточно для инициации разряда. Пусть количество стартовых нейронов равно n_0. Тогда каждый из стартовых нейронов будет иметь в среднем по Np_{couple} выходных синаптических контактов. Вероятность найти i-й нейрон среди целей одного из стартовых нейронов также равна p_{couple}. А вероятность найти i-й нейрон среди целей нескольких m из n_0 стартовых нейронов подчиняется биномиальному распределению и может быть вычислена по формуле Бернулли как

$$p_m(n_0) = \frac{n_0!}{m!(n_0-m)!} p_{\mathrm{couple}}^m (1-p_{\mathrm{couple}})^{n_0-m}. \quad (3)$$

Пусть m_{thr} – минимальное количество входных импульсов, необходимое для преодоления порога генерации потенциала действия. Тогда первый слой распространения возбуждения будет состоять из

$$n_1 = N \sum_{j=m_{thr}}^{n_0} p_{m_{thr}}(n_0) \quad (4)$$

нейронов.

Таким образом, можно сформулировать условие лавинообразного распространения возбуждения как увеличение количества активных нейронов при последовательном распространении возбуждения от од-

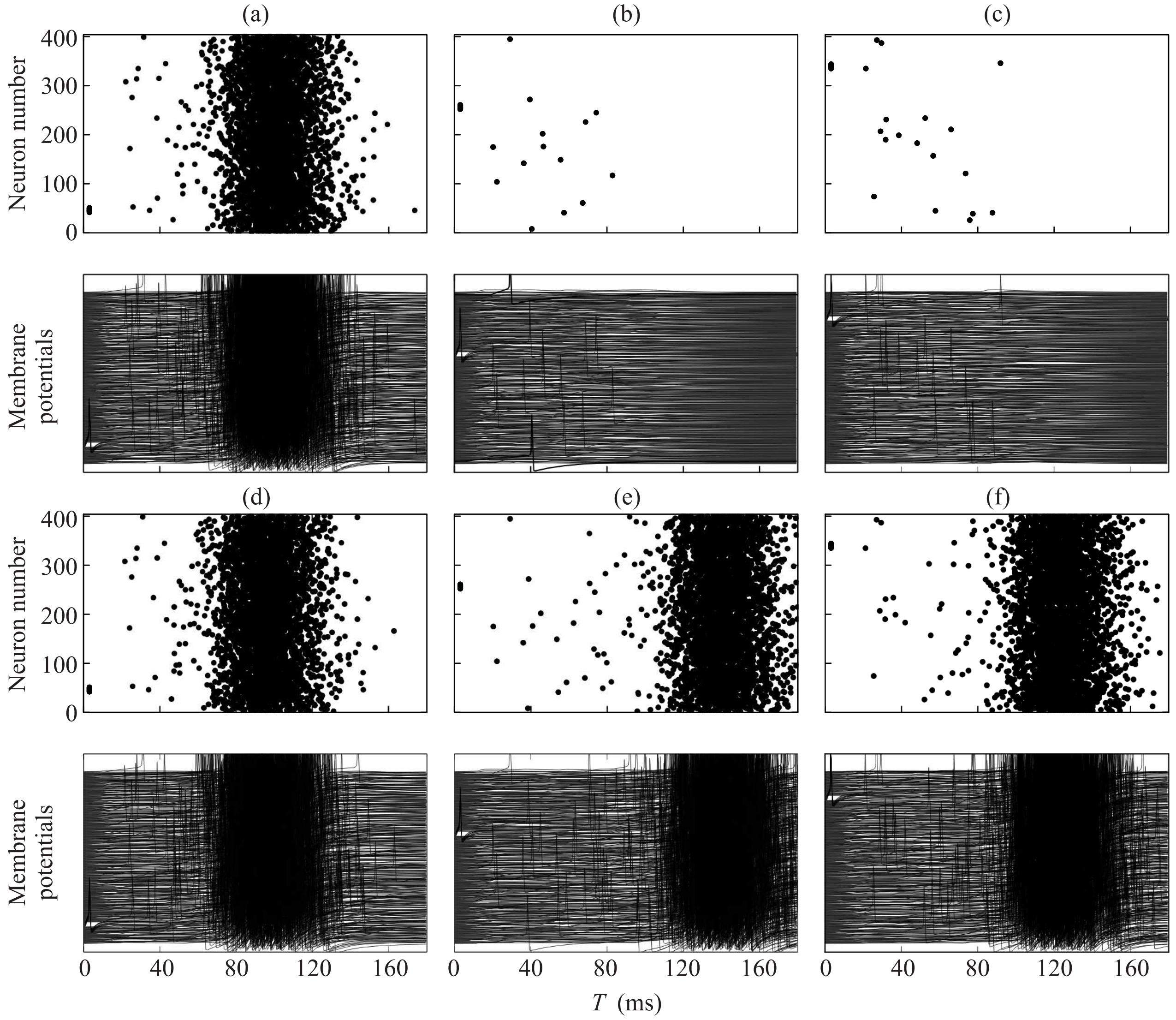

Рис. 2. Инициация разряда различными наборами стартовых нейронов при $N = 400$, $p_{\text{couple}} = 0.1$, $n_0 = 10$. Верхние графики каждой пары – растр активности. Нижние графики – динамика мембранных потенциалов; (a)–(c) Докритическое значение веса $w = 9.2$; (d)–(f) Суперкритическое значение веса $w = 9.3$. Наборы стартовых нейронов для (a) и (d) №№42 – 51; для (b) и (e) №№252 – 261; для (c) и (f) №№335 – 344

ного слоя к другому. Более того, условия случайности связей и гомогенности сети позволяют утверждать, что превышение численности первого слоя над нулевым (стартовым) гарантирует нарастание численности дальнейших слоев распространения возбуждения. Таким образом, имеем $n_1 > n_0$ или, принимая во внимание (3) и (4),

$$\frac{n_0}{N} < \sum_{j=m_{thr}}^{n_0} \binom{n_0}{j} p_{\text{couple}}^{j} (1 - p_{\text{couple}})^{n_0 - j}. \qquad (5)$$

Поскольку в рассматриваемой сети большинство задержек укладывается в характерное время релаксации нейрона, в большинстве случаев фазовый сдвиг пресинаптических импульсов окажется несущественным, и следующий спайк активирует постсинаптические токи раньше, чем значение постсинаптического мембранного потенциала снизится на существенную величину. Следовательно, можно считать, что суммация пресинаптических импульсов происходит квазилинейно. Условие инициации разряда (5) позволяет оценить минимальное количество входных импульсов, и, следовательно, критическое значение веса возбуждающей связи $w \approx w_{thr}/m_{thr}$ при заданных размере сети (N), связности (p_{couple}) и численности стартового слоя (n_0). Например, при $N = 400$

$p_{\rm couple} = 0.1$, $n_0 = 10$ (первые 10 нейронов), $m_{thr} = 3$ и $w_{thr} \approx 9.3$. Примеры околокритического поведения показаны на рис. 2 в виде растров (верхние рисунки) и соответствующих им реализаций мембранных потенциалов (нижние рисунки), где также видна подпороговая динамика. При значении веса $w = 9.3$ генерация разряда происходит при любом наборе стартовых нейронов (рис. 2d–f), а при $w = 9.2$ – только в случае (a), когда стартовый слой состоит из нейронов №№42 – 51. При таком стартовом наборе разряд инициируется даже при весе минимум $w_{ee} = 8.8$.

Данное расхождение с теоретической оценкой (5) связано с предположением о квазилинейной суммации входящих импульсов, а также с тем, что при оценке в расчет не брались циклы распространения возбуждения, возможные варианты которых схематически изображены на рис. 3.

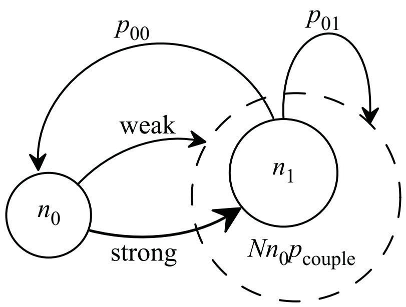

Рис. 3. Схематическое изображение слоев распространения возбуждения. Стартовый слой численностью n_0 возбуждает, как минимум, по одному разу $Nn_0p_{\rm couple}$ нейронов (weak connection) и, как минимум, по m_{thr} раз n_1 нейронов (strong connection). Часть из слабовозбужденных нейронов с вероятностью p_{01} могут получить сверхпороговое возбуждение от активировавшихся n_1 нейронов первого слоя, и их численность увеличится. В другом случае возбуждение не будет распространяться дальше, если импульсы с первого слоя попадут на рефрактерный период стартовых нейронов (вероятность p_{00})

Вероятность возникновения цикла между первым и нулевым слоями может быть вычислена как вероятность одновременной принадлежности минимум одного нейрона нулевому и первому слоям $p_{00} = n_0 n_1/N^2$.

Вероятность активации тех нейронов, которые были деполяризованы стартовыми входными импульсами, но в ответ на это не сгенерировали импульс, вычисляется следующим образом. Аналогично (3), можно вычислить вероятность того, что нейроны имеют по m_1 входных синапсов от нейронов первого слоя как

$$p_{m_1}(n_1) = \begin{pmatrix} n_1 \\ m_1 \end{pmatrix} p_{\rm couple}^{m_1} (1 - p_{\rm couple})^{n_1 - m_1}, \qquad (6)$$

где n_1 – количество нейронов первого слоя, оцениваемое с помощью (4). Данные нейроны могут также иметь входные контакты от стартового слоя и оказаться в числе дополнительных нейронов первого слоя, если они сгенерируют импульс. Для этого им необходимо набрать как минимум m_{thr} входных импульсов, причем это количество входных импульсов будет складываться из m_0 импульсов от стартового слоя и m_1 импульсов от первого слоя. Соответственно, $m_0 + m_1 \geq m_{thr}$. Вероятность этого можно вычислить как сумму возможных произведений вероятностей иметь, как минимум, m_{thr} входных импульсов без учета повторений. А именно,

$$p_{01} = \sum_{j=1}^{n_1} \sum_{\substack{k=(m_{thr}-j)\times \\ \times H(m_{thr}-j)}}^{m_{thr}-1} p_k(n_0) p_j(n_1), \qquad (7)$$

где $H(x)$ – функция Хэвисайда.

С учетом циклов получим выражение для вероятности нейрону попасть в первую волну возбуждения после активации стартовых нейронов:

$$p_1 = (1 - p_{01}) \sum_{k=m_{thr}}^{n_0} p_k(n_0) + p_{01} - p_{00}. \qquad (8)$$

Если количество таких нейронов превысит количество стартовых нейронов, иначе говоря, если

$$\frac{n_0}{N} < p_1, \qquad (9)$$

то распространение нейросетевой активности будет носить лавинообразный характер, и реализуется высокочастотный популяционный разряд.

4. Обсуждение. В работе предложено описание механизма генерации высокочастотных биоэлектрических разрядов в нейронных сетях через оценку вероятности послойной активации элементов на пороге самоорганизованной критичности. Полученное условие вынужденной генерации крупномасштабных событий связывает между собой ключевые критические параметры. Так, например, при фиксированных размере сети и связности критическим является параметр веса синаптической связи. Суперкритический режим соответствует лавинообразному нарастанию возбуждения и многократной активации всех нейронов сети, в то время как при докритическом значении масштабы распространения возбуждения существенно меньше размеров сети. Возможна также и спонтанная генерация сетевых разрядов, наблюдаемая как в эксперименте [18], так и в моделях, где возбуждение распространяется на всю сеть от нескольких изначально активных элементов с разными собственными частотами, что соответствует найденному в подобных системах критическому режиму [9, 11, 15]. Причем учет торможения в сети только расширяет область параметров, при которых возможна такая генерация [23].

Отметим, что рассмотренная модель обладает всеми свойствами сложной системы, способной демонстрировать критическое поведение. Наличия нелинейности и слабых весов не позволяют рассматривать части нейронной сети по отдельности, поскольку динамика группы нейронов любого размера зависит также и от остальных частей целой сети. В случае генерации импульса на одном нейроне невозможно предсказать его распространение без учета предшествующих импульсов других нейронов, способных довести возбуждение до порогового уровня. Данное свойство целостности и масштабная инвариантность следуют также из нелокальности межэлементных связей, поскольку на любом пространственном масштабе равновероятны связи как между ближайшими, так и между наиболее удаленными нейронами. Грубость критических свойств рассмотренной модели достигается за счет механизмов синаптической пластичности, поскольку при их учете эффективный вес, являющийся критическим параметром, обладает собственной динамикой, помещая систему в докритическое состояние во время истощения синаптического ресурса после генерации разряда и возвращая в суперкритичность за период восстановления после синаптической депрессии.

Работа поддержана грантами ФЦП (контракты # 14.740.11.0075, # 16.512.11.2136, # 02.740.11.0839), грантом Президента РФ МД-5096.2011.2, программой МКБ Президиума РАН, программой МКБ фонда Династия.

1. M. I. Rabinovich, P. Varona, A. I. Selverston, and H. D. I. Abarbanel, Rev. Mod. Phys. **78**, 1213 (2006).
2. P. Gong and C. van Leeuwen, Phys. Rev. Lett. **98**, 048104 (2007).
3. E. M. Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*, USA, MA, Cambridge: The MIT Press., 2007.
4. P. Bak, *How nature works: the science of self-organized criticality*, New York: Copernicus Press., 1996.
5. P. Bak, C. Tang, and K. Wiesenfeld, Phys. Rev. A **38**, 364 (1988).
6. D. R. Chialvo, Physica A **340**, 756 (2004).
7. J. M. Beggs and D. Plenz, J. Neurocsi. **23** 11167 (2003).
8. J. M. Beggs and D. Plenz, J. Neurosci. **24**, 5216 (2004).
9. V. Pasquale, P. Massobrio, L. L. Bologna et al., J. Neurosci. **4**, 1354 (2008).
10. G. Hahn, T. Petermann, M. N. Havenith et al., J. Neurophysiol. **104**, 3312 (2010).
11. W. L. Shew, H. Yang, S. Yu et. al, J. Neurosci. **31**, 55 (2011).
12. A. Corral, C. J. Perez, A. Diaz-Guilera, and A. Arenas, Phys. Rev. Lett. **74**, 118 (1995).
13. D. Hsu and J. M. Beggs, Neurocomputing **69**, 1134 (2006).
14. L. F. Abbott and R. Rohrkemper, Progress in Brain Research **165**, 13 (2007).
15. A. Levina, J. M. Herrmann, and T. Geisel, Nature Physics **3**, 857 (2007).
16. M. J. Rasch, K. Schuch, N. K. Logothetis, and W. Maass, J, Neurophysiol, **105**,757 (2011).
17. M.-O. Gewaltig and M. Diesmann, Scholarpedia **2**, 1430 (2007).
18. E. Maeda, H. P. Robinson, and A. Kawana, J. Neurosci. **15**, 6834 (1995).
19. A. Hodgkin and A. Huxley, J. Physiol. **117**, 500 (1952).
20. R. Traub and R. Miles, *Neuronal Networks of the Hippocampus*, UK, Cambridge: Camb. Univ. Press., 1991.
21. L. F. Abbott and S. B. Nelson, Nature Neurosci. **3**, 1178 (2000).
22. S. J. Martin, P. D. Grimwood, and R. G. M. Morris, Annu. Rev. Neurosci. **23**, 649 (2000).
23. M. Tsodyks, A. Uziel, and H. Markram, J. Neurosci. **20**, RC50 (2000).