1 Co to jest sygnał EEG?

- EEG jest zapisem czynności elektrycznej mózgu.
- EEG mierzy potencjał polowy w przestrzeni wokół neuronów.
- EEG jest średnią aktywnością elektryczną wielu neuronów na znacznym obszarze.
- Każdy kanał jonowy działa jak źródło lub zlew prądu. Waga każdego źródła/zlewu w całkowitej sumie jest odwrotnie proporcjonalna do odległości między źródłem/zlewem a elektrodą i wprost proporcjonalna do całkowitego prądu przepływającego przez kanał.
- Główny wkład do EEG wnoszą potencjały postsynaptyczne, gdyż potencjały czynnościowe powodują mniejszy przepływ ładunku niż potencjały postsynaptyczne. Ze względu na czas trwania potencjału czynnościowego ($\sim$ 1ms) znacznie trudniej jest uzyskać synchronizację potencjałów czynnościowych niż postsynaptycznych.
- Czym bardziej zsynchronizowana jest dana populacja neuronów, tym większy wkład daje do EEG.

2 Zapotrzebowanie na modele EEG

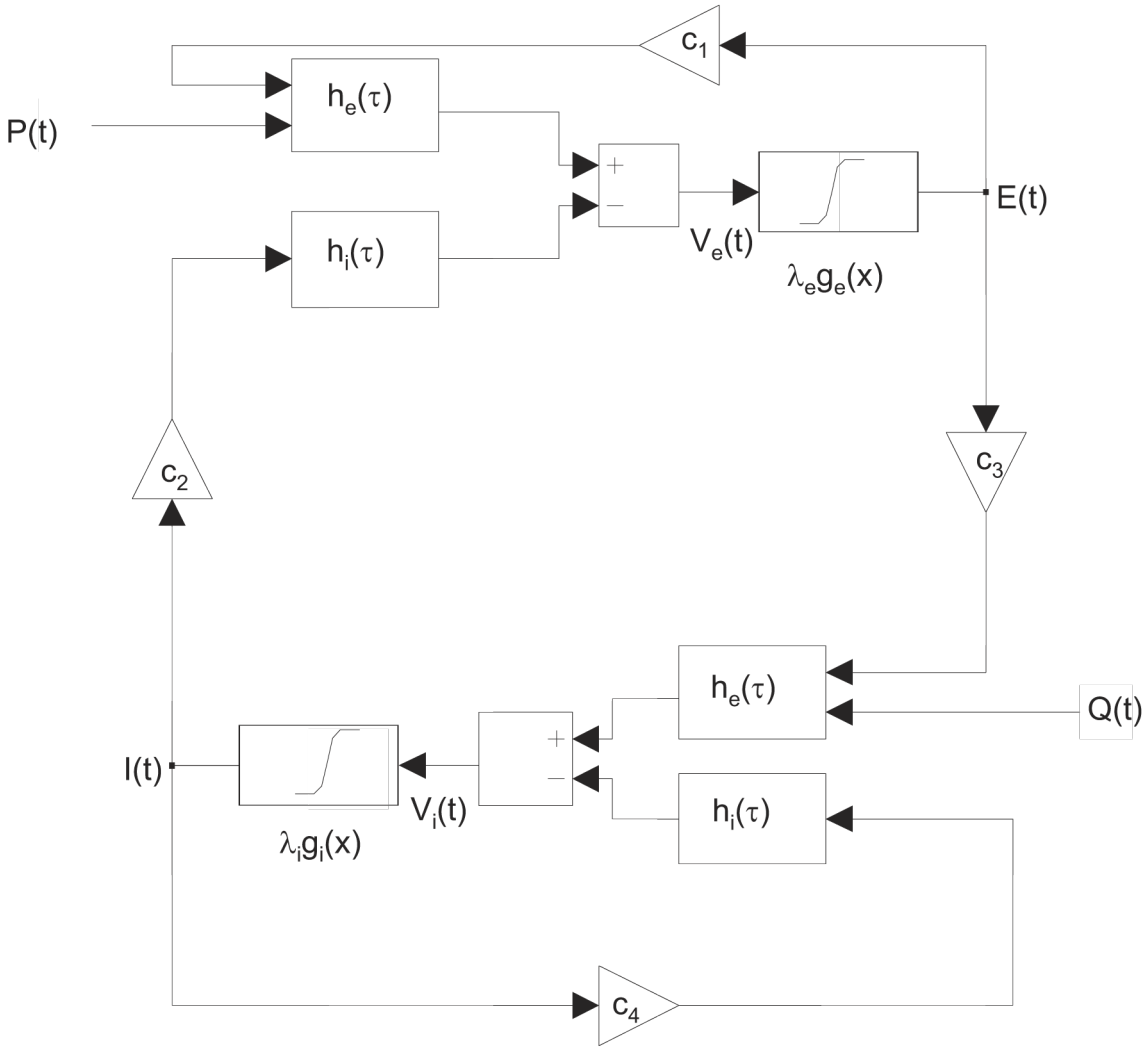
- EEG jest ważnym sygnałem w badaniach klinicznych:
  - ma długa tradycję w diagnostyce mózgu
  - pomiar jest bezpieczny dla pacjenta
  - odzwierciedla funkcjonalny stan mózgu w odróżnieniu od technik obrazowania takich jak (MRI, CT) ukazujących anatomię
  - ma dobrą rozdzielczość czasową (w odróżnieniu od fMRI)
  - jest względnie tanie
- Problem: EEG jest sygnałem bardzo złożonym i trudno jest wydobywać z niego informację.
- Jedno z rozwiązań polega na budowaniu modeli układów generujących EEG. Takie modele pomagają w dwóch aspektach:
  1. umożliwiają testowanie wpływu różnych rodzajów bodźców lub zmian parametrów modelu na jego zachowanie — w ten sposób lepiej rozumiemy mechanizmy rządzące zachowaniem modelowanego układu,
  2. implikują formułowanie nowych hipotez dotyczących modelowanego układu, wpływu jego elementarnych własności na zachowanie całości.

3 Modele dystrybuowane i modele populacyjne sieci neuronowych

Aby zbudować model odpowiedni do badania zjawisk widocznych na poziomie EEG musimy:

- opisać dynamikę pojedynczych neuronów, połączyć je w przestrzennie rozległą sieć o architekturze zbliżonej do anatomicznej. Wciąż niewykonalne jest zbudowanie modelu w skali 1:1 więc musimy używać rzadkiego próbkowania "prawdziwej sieci" – jeden neuron w modelu jest reprezentantem wielu identycznych neuronów. Musimy więc skompensować brakujące neurony. Najczęściej robi się to przez modyfikację siły połączeń.
- Inną możliwością jest model, w którym pojedynczy element reprezentuje uśrednioną odpowiedź wielu neuronów. Wówczas element ten odpowiada populacji neuronów.

4 Teoria Wilsona i Cowana



Założenia:

- każda z populacji zachowuje się jednorodnie
- rozciągłość przestrzenna populacji nie jest istotna

Definiujemy:

$E(t)$ — miara proporcji komórek pobudzających odpalających potencjały czynnościowe w jednostce czasu w czasie t.

$I(t)$ — miara proporcji komórek hamujących odpalających potencjały czynnościowe w jednostce czasu w czasie t.

Potencjały czynnościowe propagują się wzdłuż aksonów i docierają do zakończeń synaptycznych. Synapsy mają charakterystyczne funkcje odpowiedzi impulsowej. W synapsach następuje splatanie wejściowej częstości pulsacji z funkcją odpowiedzi impulsowej. W wyniku na wyjściu otrzymujemy potencjały postsynaptyczne. Potencjały te sumują się z potencjałem błonowym komórki dając efektywny potencjał błonowy.

Średni potencjał błonowy $V_e(t)$ populacji pobudzającej i średni potencjał błonowy populacji hamującej $V_i(t)$ można wyrazić następującymi równaniami:

$$\begin{aligned} V_e(t) = &\int_0^\infty \left[c_1 E(t-\tau) + P(t-\tau)\right] h_e(\tau) d\tau \\ &- \int_0^\infty c_2 I(t-\tau) h_i(\tau) d\tau \end{aligned} \tag{1}$$

$$\begin{aligned} V_i(t) = &\int_0^\infty \left[c_3 E(t-\tau) + Q(t-\tau)\right] h_e(\tau) d\tau \\ &- \int_0^\infty c_4 I(t-\tau) h_i(\tau) d\tau \end{aligned} \tag{2}$$

Współczynniki c_1 i c_2 mogą być interpretowane jako średnia ilość synaps, odpowiednio, pobudzających i hamujących na komórkę pobudzającą. Analogicznie zdefiniowane są c_3 i c_4 dla populacji hamującej. Możemy interpretować:

$c_1 E(t)$ — jako średnią ilość synaps komórki pobudzającej, które otrzymują potencjał czynnościowy w jednostce czasu w chwili t od własnej populacji,

$c_2 I(t)$ — od populacji hamującej

$P(t)$ — jest średnią ilością impulsów pobudzających docierających do pojedynczej komórki pobudzającej z zewnątrz (np. od populacji nie ujętych w modelu).

Analogicznie zdefiniowane są $c_3 E(t)$, $c_4 I(t)$ i $Q(t)$ dla populacji hamującej. $h_e(\tau)$ i $h_i(\tau)$ są funkcjami odpowiedzi impulsowej synaps pobudzających i hamujących, mogą one również uwzględniać opóźnienia i tłumienie wynikające z propagacji potencjałów czynnościowych oraz efekty pasywnego rozprzestrzeniania się potencjału postsynaptycznego.

Dalej zakładamy, że frakcja $E(t)$ neuronów pobudzających, które odpalają w jednostce czasu w chwili t jest proporcjonalna do prawdopodobieństwa, że potencjał błonowy jest powyżej progu i jednocześnie neuron jest w stanie odpalić potencjał czynnościowy tzn. nie jest w stanie refrakcji. Prawdopodobieństwo, że komórka pobudzająca jest pobudliwa może być zapisane jako:

$$1 - \int_{t-r_e}^{t} E(t')dt' \tag{3}$$

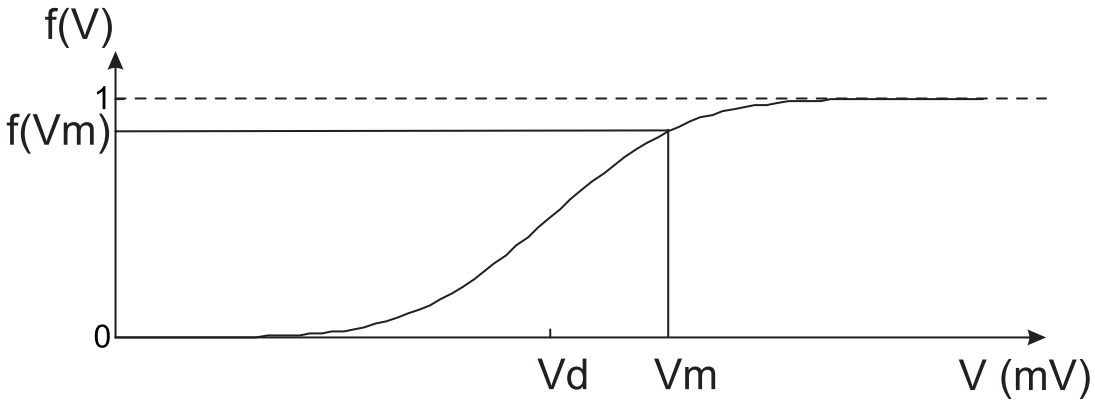
gdzie r_e jest okresem refrakcji bezwzględnej. Prawdopodobieństwo warunkowe, że neuron odpali jeśli nie jest w stanie pobudliwym zależy tylko od średniego potencjału błonowego w populacji, czyli dla komórek pobudzających od $V_e(t)$.

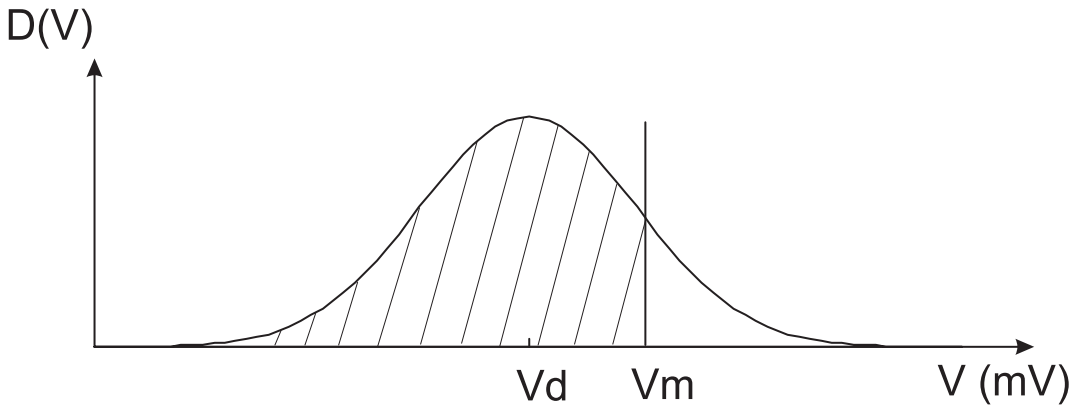
$$E(t) = \lambda_e \left[1 - \int_{t-r_e}^{t} E(t')dt'\right] f\left(V_e(t)\right) \tag{4}$$

i analogicznie

$$I(t) = \lambda_i \left[1 - \int_{t-r_i}^{t} I(t')dt'\right] f\left(V_i(t)\right) \tag{5}$$

Stałe λ_e i λ_i określają maksymalne średnie częstości odpalania pojedynczej komórki w każdej z populacji. Funkcja $f(x)$ opisuje dystrybuantę rozkładu progów na odpalanie potencjałów czynnościowych w populacji więc musi to być funkcja monotonicznie rosnąca od 0 do 1 — zazwyczaj f jest sigmoidą.





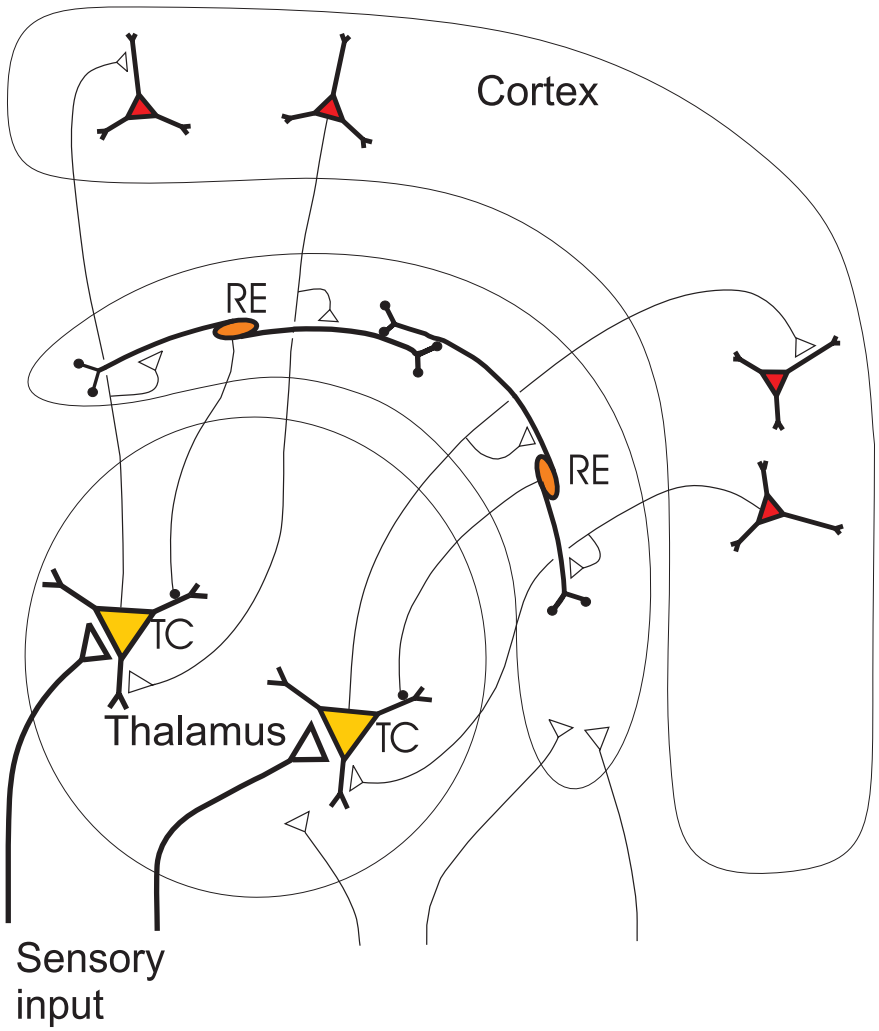
Kiedy badamy zachowanie sieci przy częstościach rejestrowanych w EEG to okresy refrakcji są znacznie krótsze niż charakterystyczne stałe czasowe EEG. To pozwala nam na zastosowanie następującego przybliżenia: całki zastepujemy przez wartości średnie $r_e E(t)$ i $r_i I(t)$ odpowiednio. Otrzymujemy:

$$E(t) = \frac{\lambda_e f\left(V_e(t)\right)}{1+\lambda_e r_e f\left(V_e(t)\right)} \equiv \lambda_e g_e\left(V_e(t)\right) \tag{6}$$

$$I(t) = \frac{\lambda_i f\left(V_i(t)\right)}{1+\lambda_i r_i f\left(V_i(t)\right)} \equiv \lambda_i g_i\left(V_i(t)\right) \tag{7}$$

Nowe funkcje $g_e(x)$ i $g_i(x)$ także mają kształt sigmoid tylko o mniejszym nachyleniu niż $f(x)$. Warto podkreślić, że okresy refrakcji mogą być uwzględnione przez transformację $f(x)$ do $g_e(x)$ lub $g_i(x)$.

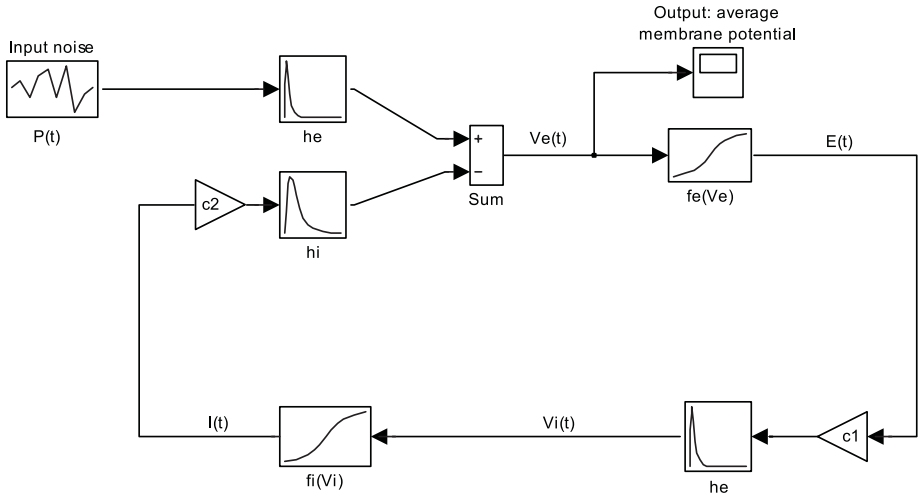
5 Troszkę anatomii dla kolejnych modeli



6 Opis modelu Lopesa da Silvy

Najpierw przedyskutujemy model Lopesa da Silvy. Celem tego modelu było wyjaśnienie pochodzenia i mechanizmów generowania rytmu alfa. Pierwotna wersja tego modelu była modelem dystrybuowanym. Późniejsza, zwinięta do populacji, wersja stała się klasycznym modelem powstawania rytmów w mózgu.

Modelu ten zawiera dwie oddziałujące populacje neuronów — tak jak w teorii Wilsona i Cowana. Utożsamiane one są odpowiednio z komórkami wzgórzowo-korowymi (thalamocortical relay cells — TC) i interneuronami hamujacymi (RE). Populacje połączone są w pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego.



Neurony TC reprezentowane są przez odpowiedzi impulsowe $h_e(t)$ i $h_i(t)$, które symulują EPSP i IPSP synaps oraz sigmoidę $f_e(V)$, która wiąże średni potencjał z częstością pulsacji. Podobnie neurony RE reprezentowane są przez funkcje odpowiedzi impulsowej $h_e(t)$ i sigmiodę $f_i(V)$. Współczynnik sprzężenia c_1 reprezentuje średnią ilość komórek RE do których projektuje pojedynczy neuron TC i podonbnie c_2 reprezentuje średnią ilość neuronów TC, do których projrektuje pojedyncza komórka IN. Populacja TC otrzymuje zewnętrzne wejście $P(t)$.

Każda populacja jest opisana przez parametry uśrednione po populacji:

$V_e(t)$ jest średnim potencjałem błonowym w populacji pobudzającej w czasie t

$V_i(t)$ jest średnim potencjałem błonowym w populacji hamującej.

$E(t)$ jest frakcją komórek pobudzających (TC), które stają się aktywne (tj., odpalają potencjał czynnościowy w jednostce czasu

$I(t)$ jest frakcją komórek hamujących (IN) odpalających w jednostce czasu.

$f_e(x)$ i $f_i(x)$ są statycznymi funkcjami, które odnoszą średni potencjał w populacji do średniej częstości odpalania w populacji pobudzającej i hamującej. Mają one postać sigmoid.

Wejście $P(t)$ reprezentuje wejście pobudzające do populacji TC i jest modelowane jako szum Gaussowski z niezerową średnią.

7 Analiza modelu w przybliżeniu liniowym

Rozpoczniemy od równań opisujących związek częstości odpalania $E(t)$, $I(t)$ z potencjałami błonowymi:

$$\begin{aligned} E(t) &= f_e(V_e(t)) \\ I(t) &= f_i(V_i(t)) \end{aligned} \tag{8}$$

gdzie

$$\begin{array}{rcl} V_e(t) & = & \int_0^\infty P(t-\tau)h_e(\tau)d\tau - \int_0^\infty c_2 I(t-\tau)h_i(\tau)d\tau \\ V_i(t) & = & \int_0^\infty c_1 E(t-\tau)h_e(\tau)d\tau \end{array} \tag{9}$$

Znajdźmy punkty stacjonarne dla tego modelu. Charakteryzują się one tym, że wielkości zależne od czasu mają pewne wartości stałe, niezależnie od czasu. Wartości te oznaczymy przez bar: $P(t) = \bar{P}$, $E(t) = \bar{E}$, $I(t) = \bar{I}$, $V_e(t) = \bar{V}_e$ i $V_i(t) = \bar{V}_i$. Dla tych wartości równanie (9) przyjmuje postać:

$$\begin{array}{rcl} \bar{V}_e & = & \int_0^\infty \bar{P}h_e(\tau)d\tau - \int_0^\infty c_2 \bar{I}h_i(\tau)d\tau \\ \bar{V}_i & = & \int_0^\infty c_1 \bar{E}h_e(\tau)d\tau \end{array} \tag{10}$$

wyciągając wielkości stałe przed całki mamy:

$$\begin{array}{rcl} \bar{V}_e & = & \bar{P}\int_0^\infty h_e(\tau)d\tau - c_2\bar{I}\int_0^\infty h_i(\tau)d\tau \\ \bar{V}_i & = & c_1\bar{E}\int_0^\infty h_e(\tau)d\tau \end{array} \tag{11}$$

Wprowadźmy oznaczenia: $H_e = \int_0^\infty h_e(\tau)d\tau$ oraz $H_i = \int_0^\infty h_i(\tau)d\tau$. Wtedy (11) przyjmuje postać:

$$\begin{array}{rcl} \bar{V}_e & = & \bar{P}H_e - c_2\bar{I}H_i \\ \bar{V}_i & = & c_1\bar{E}H_e \end{array} \tag{12}$$

Dla badania zachowania w pobliżu punktów stabilnych wygodnie jest wprowadzić nowe zmienne, które wyrażają małe odchylenia od średnich $E(t)$, $I(t)$, $P(t)$, $V_e(t)$ i $V_i(t)$:

$$\begin{array}{rcl} e(t) & = & E(t) - \bar{E} \\ i(t) & = & I(t) - \bar{I} \\ p(t) & = & P(t) - \bar{P} \\ v_e(t) & = & V_e(t) - \bar{V}_e \\ v_i(t) & = & V_i(t) - \bar{V}_i \end{array} \tag{13}$$

Podstawiając te zmienne do równań (9) mamy:

$$\begin{array}{rcl} \bar{V}_e + v_e(t) & = & \int_0^\infty \left(\bar{P} + p(t-\tau)\right) h_e(\tau)d\tau - \int_0^\infty c_2 \left(\bar{I} + i(t-\tau)\right) h_i(\tau)d\tau \\ \bar{V}_i + v_i(t) & = & \int_0^\infty c_1 \left(\bar{E} + e(t-\tau)\right) h_e(\tau)d\tau \end{array} \tag{14}$$

co można zapisać:

$$\begin{array}{rcl} \bar{V}_e + v_e(t) & = & \bar{P}H_e + \int_0^\infty p(t-\tau)h_e(\tau)d\tau - c_2\bar{I}H_i - \int_0^\infty c_2 i(t-\tau)h_i(\tau)d\tau \\ \bar{V}_i + v_i(t) & = & c_1\bar{E}H_e + \int_0^\infty c_1 e(t-\tau)h_e(\tau)d\tau \end{array} \tag{15}$$

Porównując to z (12) widzimy, że pozostaje tylko:

$$\begin{array}{rcl} v_e(t) & = & \int_0^\infty p(t-\tau)h_e(\tau)d\tau - \int_0^\infty c_2 i(t-\tau)h_i(\tau)d\tau \\ v_i(t) & = & \int_0^\infty c_1 e(t-\tau)h_e(\tau)d\tau \end{array} \tag{16}$$

Po zastosowaniu transformaty Laplace'a do obu stron (16) mamy:

$$p(s)h_e(s) - c_2 i(s)h_i(s) = v_e(s) \tag{17}$$

$$c_1 e(s)h_e(s) = v_i(s) \tag{18}$$

gdzie $p(s)$, $e(s)$, $i(s)$, $h_e(s)$, $h_i(s)$, $v_e(s)$ i $v_i(s)$ są transformatami Laplace'a $p(t)$, $e(t)$, $i(t)$, $h_e(t)$, $h_i(t)$, $v_e(t)$ i $v_i(t)$.

Funkcje f_e i f_i są monotonicznie rosnące więc istnieją do nich funkcje odwrotne:

$$\begin{aligned} V_e(t) &= f_e^{-1}(E(t)) \\ V_i(t) &= f_i^{-1}(I(t)) \end{aligned} \tag{19}$$

Funkcje $f_e^{-1}(y)$ i $f_i^{-1}(y)$ mogą być rozwinięte w szereg Tylora wokół wartości średnich $\bar{E}$ i $\bar{I}$:

$$\begin{aligned} f_e^{-1}(E(t)) &= a_{e0}(\bar{E}) + a_{e1}(E(t)-\bar{E}) + a_{e2}(E(t)-\bar{E})^2 + a_{e3}(E(t)-\bar{E})^3 + ... \\ f_i^{-1}(I(t)) &= a_{i0}(\bar{I}) + a_{i1}(I(t)-\bar{I}) + a_{i2}(I(t)-\bar{I})^2 + a_{i3}(I(t)-\bar{I})^3 + ... \end{aligned} \tag{20}$$

W przybliżeniu liniowym zachowujemy jedynie dwa pierwsze wyrazy. Zatem:

$$\begin{aligned} V_e(t) &\approx a_{e0}(\bar{E}) + a_{e1}(E(t)-\bar{E}) \\ V_i(t) &\approx a_{i0}(\bar{I}) + a_{i1}(I(t)-\bar{I}) \end{aligned} \tag{21}$$

Podstawiając małe wychylenia (13) mamy:

$$\begin{aligned} \bar{V_e} + v_e(t) &\approx a_{e0}(\bar{E}) + a_{e1}e(t) \\ \bar{V_i} + v_i(t) &\approx a_{i0}(\bar{I}) + a_{i1}i(t) \end{aligned} \tag{22}$$

Wyrazy stałe po obu stronach są sobie równe więc zostaje:

$$\begin{aligned} v_e(t) &\approx a_{e1}e(t) \\ v_i(t) &\approx a_{i1}i(t) \end{aligned} \tag{23}$$

Łącząc powyższe wyrażenie (po transformacji Laplace'a) z (17) otrzymujemy:

$$p(s)h_e(s) - c_2 i(s)h_i(s) = v_e(s) \quad \approx a_{e1}e(s) \tag{24}$$

$$c_1 e(s)h_e(s) = v_i(s) \quad \approx a_{i1}i(s) \tag{25}$$

Z drugiego równania można wyznaczyć $i(s)$ i podstawiając do pierwszego otrzymać:

$$v_e(s) = \frac{p(s)h_e(s)}{1 + \frac{c_1 c_2 h_i(s)h_e(s)}{a_{i1}a_{e1}}} \tag{26}$$

podstawiamy

$$\frac{1}{a_{i1}} = q_{i1} \text{ and } \frac{1}{a_{e1}} = q_{e1}$$

gdzie q_{e1} jest nachyleniem funkcji f_e w punkcie pracy $\bar{V_e}$ i podobnie dla q_{i1}. Otrzymujemy:

$$v_e(s) = \frac{p(s)h_e(s)}{1 + c_1 c_2 h_i(s)h_e(s)q_{i1}q_{e1}} \tag{27}$$

Funkcje odpowiedzi impulsowej $h_e(t)$ i $h_i(t)$ są przybliżane przez:

$$h_e(t) = A[exp(-a_1 t) - exp(-a_2 t)] \tag{28}$$
$$h_i(t) = B[exp(-b_1 t) - exp(-b_2 t)] \tag{29}$$

przy czym $a_2 > a_1$ i $b_2 > b_1$. W dziedzinie Laplace'a:

$$h_e(s) = \frac{A(a_2 - a_1)}{(a_1 + s)(a_2 + s)} \tag{30}$$
$$h_i(s) = \frac{B(b_2 - b_1)}{(b_1 + s)(b_2 + s)} \tag{31}$$

Włączając te wyrażenia mamy:

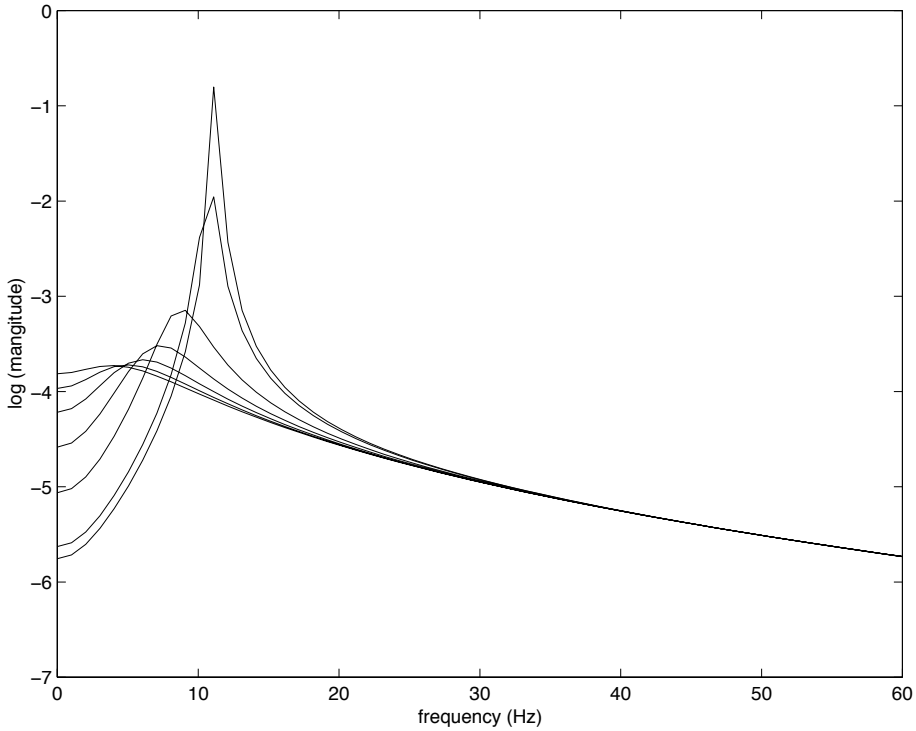
$$v_e(s) = \frac{Ap(s)(a_2 - a_1)(b_1 + s)(b_2 + s)}{(a_1 + s)(a_2 + s)(b_1 + s)(b_2 + s) + K} \tag{32}$$

gdzie

$$K = c_1 c_2 q_{e1} q_{i1} (a_2 - a_1)(b_2 - b_1) AB \tag{33}$$

Współczynnik K jest charakterystyczny dla modelu i opisuje wzmocnienie w pętli sprzężenia zwrotnego. Jest to liniowa kombinacja stałych sprzężenia c_1 i c_2, pochodnych sigmoid w punktach pracy q_{e1} i q_{i1} i parametrów odpowiedzi synaptycznych. Widmo mocy $V_e(t)$ można łatwo otrzymać z wyrażenia $v_e(s)$ przez podstawienie w miejsce s $i\omega$ i kładąc $p(s)$ stałe, ponieważ $P(t)$ jest białym szumem.

Oto widmo mocy $V_e(t)$, dla różnych wartości K zmienianych od $1 \cdot 10^7 s^{-4}$ do $3.5 \cdot 10^8$ s^{-4}.



Widmo zostało policzone z równania (32) dla płaskiego widma sygnału wejściowego $p(i\omega) = 1$. Pozostałe parametry użyte do zrobienia rysunku: $A = 1.65$ mV, $B = 32$ mV, $a_1 = 55$ s^{-1}, $a_2 = 605$ s^{-1}, $b_1 = 27.5$ s^{-1}, $b_2 = 55$ s^{-1}.