Praktyczne aspekty modelowania układu nerwowego

Ćwiczenia 6

Dynamika sieci korowych

dr Daniel Wójcik

na podstawie „The Book of GENESIS”

Uruchamiamy tutorial:

genesis Piriform

Uwaga: żeby generować dane musimy być w katalogu, w którym mamy prawo do pisania.

Dwa tryby pracy: PLAYBACK i SIMULATE

Najpierw generujemy dane w trybie SIMULATE
Analizę wyników prowadzimy w trybie PLAYBACK

Klikamy guzik „simulate”, następnie
„start simulation”

Przełączamy w tryb „PLAYBACK”

Klikamy „field potential”, potem „eeg”, potem „cancel”
„spike count” -> „pyramidal” -> „cancel”
„suplb” -> „network view” -> „synaptic conductance (Na)”
„playback” -> „run”

Zauważ oscylacje 40Hz w EEG i w częstości generacji iglic

Zauważ fale pobudzenia synaptycznego propagujące się od nosa do ogona. Ten kierunek jest wynikiem asymetrycznego układu połączeń asocjacyjnych w korze.

W prawdziwym mózgu kora węchowa dostaje pobudzenie oscylacyjne z opuszki węchowej w tych samych pasmach theta i gamma obserwowanych w korze. W modelu wejście z opuszki jest losowe, a jednak oscylacje są dalej widoczne. Oznacza to, że za generację tych oscylacji odpowiadają raczej własności wewnętrzne kory węchowej, a nie rodzaj wejścia.

Wiele parametrów badanej sieci można zmieniać. Pytanie: które i jak?

Jeżeli parametr jest precyzyjnie wyznaczony doświadczalnie i wiadomo, że się nie zmienia, to zmieniamy go co najwyżej żeby badać jego znaczenie dla normalnego funkcjonowania sieci. W tym modelu wiadomo np., że prędkości przewodzenia włókien w korze są precyzyjnie wyznaczone doświadczalnie i nie zmieniają się podczas normalnego funkcjonowania.

Z drugiej strony skuteczność synaptyczna znacząco zmienia się w obecności pewnych neuromodulatorów. Doświadczenia pokazały, że transmisja synaptyczna w warstwie Ib znacząco maleje w obecności acetylocholiny lub noradrenaliny. Ponadto karbachol, lek, który naśladuje działanie acetylocholiny, gasi oscylacje gamma i wzmacnia rytm theta w korze gruszkowatej kota. Zmniejszymy więc skuteczność synaptyczną wejść pobudzających do warstwy Ib i zbadamy wpływ tej zmiany na EEG.

Klikamy na synapsę pobudzającą w supIb
Zmieniamy wagę z 1.0 na 0.05
Klikamy na synapsę pobudzającą w deepIb
Zmieniamy wagę z 1.0 na 0.05
Klikamy „apply”

„simulate” -> zmieniamy katalog na „ach” [Enter] -> „reset” -> „start simulation”

Po zakończeniu symulacji wchodzimy w tryb PLAYBACK

W oknie „playback” ustawiamy „data directory” na „default”
1. „field potential” -> „eeg” -> „cancel”
2. „spike count” -> „pyramidal” -> „cancel”
3. „supIb” -> „network view” -> „synaptic conductance (Na)”

W oknie „playback” ustawiamy „data directory” na „ach”
i powtarzamy kroki 1 do 3, następnie
4. „playback” -> „run”

Czy różnice są subtelne, czy dramatyczne?

1. Amplituda oscylacji gamma jest 3 razy mniejsza
2. Pojawiły się oscylacje wysokoczęstotliwościowe na tle gamma
3. EEG różni się od doświadczalnego, ale tłumienie gamma jest jakościowo podobne.

Możemy się zastanawiać, dlaczego model nie oddaje wyników doświadczalnych w pełni. Może pominęliśmy ważny parametr? Na przykład wiadomo, że acetylocholina i noradrenalina zwiększają pobudliwość komórek piramidalnych poprzez blokadę wolnych prądów K^+. Ani ten prąd ani jego wzrost nie są tu modelowane. Ambitny student może dołożyć te elementy do modelu.

Klikamy „field potential”
włączamy „supIb”, „deepIb” -> „display”

„full cell view” -> „Gk” -> row 5 -> „display”
widzimy 6 składowych, bo 6 wejść synaptycznych;
dla Vm i Im tylko po 5 – tyle ile przedziałów

Ćwiczenie -1

Zbadaj, które parametry układu mają charakter oscylacyjny, a które nie.

Ćwiczenie -2

Znajdź związki pomiędzy różnymi wielkościami w modelu. Porównaj wykresy „pyramidal cell spike count”, EEG, supIb i deepIb field potential, i całkowitą przewodność synaptyczną dla przedziału deepIb. Zauważ, że wszystie wykresy przedstawiają oscylacje o różnych amplitudach. Przeskaluj wykresy tak, żeby miały taką samą amplitudę [użyj „scale”]. Zauważ, że wartości maks. na wszystkich wykresach odpowiadają sobie. To nam mówi wiele ważnych rzeczy. Po pierwsze, pozwala nam powiązać EEG z aktywnością komórek piramidalnych. Porównując wykresy aktywności komórek piramidalnych (iglice) i EEG widzimy, że szczyt EEG odpowiada szczytowi aktywności komórek piramidalnych (weźmy xmax=100). Porównajmy teraz EEG i sumę potencjałów polowych generowanych przez synapsy w warstwach supIb, deepIb. Szczyty i doliny tych krzywych odpowiadają sobie bardzo blisko, co więcej obie krzywe maja podobne amplitudy. To sugeruje, że potencjały polowe generowane przez potencjały synaptyczne drogi asocjacyjnej dają dominujący wkład do EEG. Porównajmy teraz wykres przewodności z EEG. Doliny EEG odpowiadają szczytom przewodności. Powodem jest to, że prąd do komórki generowany przez przewodność synaptyczną w warstwie deepIb daje ujemny potencjał. Na koniec porównajmy liczbę iglic generowanych przez komórki piramidalne z przewodnictwem synaptycznym. Zauważmy, ze przewodność synaptyczna jest dodatnio przesunięta w fazie w stosunku do liczby iglic. Jest to wynikiem opóźnienia pomiędzy generacją iglicy przez komórki w części tylnej kory a ich nadejściem wejściem synaptycznym do warstwy deepIb.

Ćwiczenie 1

Zmień wagi synaptyczne projekcji z interneuronów zwrotnych (fb) na komórki piramidowe z 1.0 na 0.0 i uruchom symulację. Następnie zmień tą wagę tak jak było, po czym zmień wagę połączenia od komórki piramidowej na hamujący interneuron zwrotny z 1.0 na 0.0. Porównaj dane uzyskane w obu wypadkach z danymi uzyskanymi wcześniej. Co się dzieje z EEG w każdym wypadku? Jaką rolę wydają się odgrywać interneurony hamujące w generacji oscylacji 40Hz?

Ćwiczenie 2

Receptor $GABA_A$ aktywuje szybkie kanały synaptyczne bramkowane ligandem przepuszczalne dla CL^-, odpowiedzialne za hamowanie bocznikujące generowane przez hamujące komórki zwrotne (fb) w obszarze warstwy II komórki piramidowej. Wiadomo, że barbiturany działają na specjalnym elemencie receptora $GABA_A$, który przedłuża czas wysyłania paczek przez kanał Cl^-. Zasymuluj efekt stosowania barbituranów do kory gruszkowej zmieniając czas otwarcia kanałów hamującego wejścia synaptycznego do warstwy II z 7.0 ms na 18.0 ms. Jak to wpływa na EEG? Jak myślisz, jakie jest podłoże fizjologiczne tego efektu?

Ćwiczenie 3

Wiadomo, że opuszka węchowa generuje zarówno szybkie jak i wolne rytmy EEG, które odpowiadają rytmom znajdowanym w korze gruszkowej, kiedy rejestracje są robione symultanicznie. W modelu kory gruszkowej opuszka jest modelowana przez generator liczb losowych o płaskim rozkładzie częstości. Pomimo tego szybkie oscylacje dalej zachodzą w częstości około 40Hz. Zmień wagę synaptyczną drogi wstępującej (przychodzącej z opuszki przez LOT i idącej do komórki piramidalnej) na 0.1. Następnie wygeneruj nowy zestaw danych, gdzie waga synaptyczna drogi wstępującej wynosi 5.0. Porównaj wygenerowane EEG z domyślnym nagraniem. Czy jest znacząca różnica? Czy wydaje Ci się, że kora gruszkowa wymaga konkretnego wzoru stymulacji z innych obszarów mózgu, żeby wygenerować oscylacje 40Hz? Jeżeli nie, to czemu może służyć wejście o konkretnej strukturze?