



University of Tehran

School of Electrical and Computer Engineering



---

# Dynamic Systems in Neuroscience

---

Instructor: Dr. Fariba Bahrami

## Assignment 7

Sasan Keshavarz

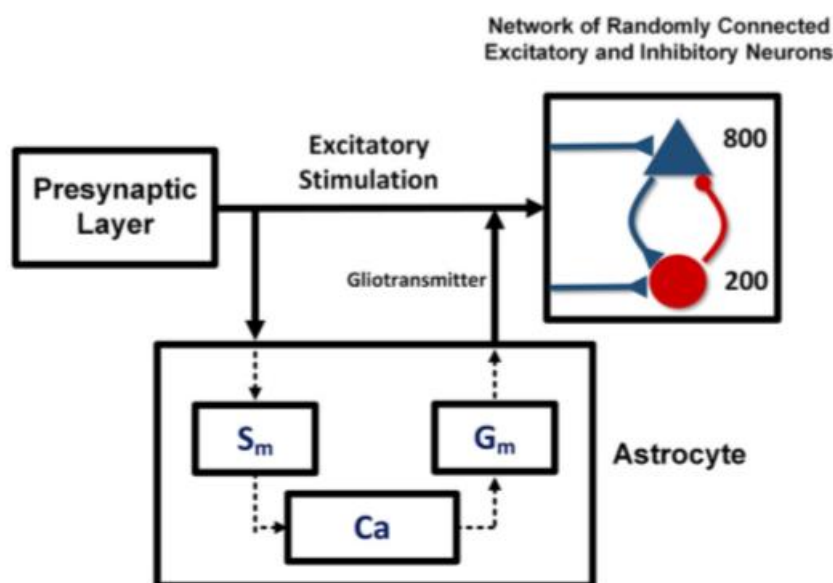
810199253

winter 2023

## فهرست

2.....	سوال 1
4.....	سوال 2
5.....	سوال 3
6.....	سوال 4
8.....	سوال 5
9.....	سوال 6
11.....	سوال 7
12.....	سوال 8

مدل ارائه شده شامل لایه های پیش سیناپسی و پس سیناپسی و یک آستروسیت است. که در شکل 1 نمایش داده شده است. در این مدل مجموعاً 1000 نورون در نظر گرفته شده که 800 تا از آنها که در شکل با با مثلث آبی نشان داده شده اند تحریکی هستند و 200 تای باقی مانده که با دایره قرمز نمایش داده شده اند مهاریه هستند. لایه پیش سیناپسی یک سیگنال خروجی تصادفی با توزیع نرمال، تولید میکند که توسط شبکه پس سیناپسی و آستروسیت دریافت میشود. تحریک آستروسیت باعث ایجاد نوسانات کلسیم در آن می شود که منجر به ترشح گلیوترانسمیتر می شود. گلیوترانسمیتر منتشر شده به همراه سیگنال تحریکی لایه پیش سیناپسی بر لایه پس سیناپسی اثر میگذارد. در این مدل آستروسیت با یک پارامتر تعریف میشود که قدرت سیگنالهای تحریکی را تنظیم میکند.



شکل 1 مدل پیشنهادی برای شبکه

یکی از مدل های محاسباتی برای نورن ها که توجه زیادی به آنها شده است، مدل توصیف شده توسط Izhikevich برای نورون های پستانداران است. اگرچه این مدل ساختار ساده ای دارد، الگوی فعال شدن نورونهای مختلف را میتواند تولید کند. در این مقاله از این مدل استفاده شده تا رفتار نورن های پست سیناپتیک در مدار عصبی بررسی شود.

اتصالات سیناپسی با ماتریسی به ابعاد  $1000 * 1000$  و با نام  $S$  نشان داده می‌شوند. این ماتریس به شکل زیر ساخته می‌شود.

$$S = [S_{Exc}g_1, S_{Inh}g_2]$$

در رابطه بالا  $g_1$  یک ماتریس با ابعاد  $1000*800$  با ورودی‌های رندوم است که اتصالات شبکه تحریکی را با سایر نورون‌ها نمایش می‌دهد.  $g_2$  یک ماتریس با ابعاد  $1000*200$  با ورودی‌های رندوم است که اتصالات شبکه مهاري را با سایر نورونها نشان می‌دهند. همچنین  $S_{Exc}$  و  $S_{Inh}$  به ترتیب قدرت اتصالات تحریکی و مهاري را نشان می‌دهند.

$$\begin{aligned} v'_i &= 0.04v_i^2 + 5v_i + 140 - u_i + I_{Exc/Inh} + I_{Astro} \\ u'_i &= a_i(b_iv_i - u_i) \\ \text{if } v_i &\geq 30 \text{ mv, then } \begin{cases} v_i \leftarrow c \\ u_i \leftarrow u_i + d \end{cases} \end{aligned}$$

رابطه 1 معادلات مربوط به تأمین نورون در شبکه

در رابطه بالا  $v_i$  و  $u_i$  به ترتیب، متغیرهای مربوط به ولتاژ غشاء و ترمیم هستند. پارامترهای نورونهای تحریکی:

$$(a_i, b_i) = (0.02, 0.2) \quad i=1:800$$

$$(c_i, d_i) = (-65, 8) + (15, -6)r_i^2$$

پارامترهای نورونهای مهاري:

$$r_i(a_i, b_i) = (0.02, 0.25) + (0.08, -0.05) \quad i=800:1000$$

$$(c_i, d_i) = (-65, 2)$$

در این جا  $r_i$  یک متغیر تصادفی با توزیع یکنواخت بین صفر و یک می‌باشد. ورودی شبکه‌های تحریکی ( $I_{Exc}$ ) و شبکه‌های مهاري ( $I_{Inh}$ ) به صورت زیر تعریف می‌شوند.

$$I_{Exc} = \delta K_{Exc}f_1 + I_{Syn}$$

$$I_{Inh} = \delta K_{Inh}f_2 + I_{Syn}$$

رابطه 2 ورودی شبکه‌های تحریکی و مهاري

در رابطه بالا  $f_1$  و  $f_2$  اعداد تصادفی با توزیع نرمال استاندارد هستند و  $K_{Exc}$  و  $K_{Inh}$  دامنه جریان اعمالی به نورونهای تحریکی و مهاري هستند. پارامتر دلتا نیز فعالیت حامل آستروسیتی را نشان می‌دهد. به طوریکه

اگر  $\delta = 0.5$  باشد ، فعالیت انتقال دهنده آستروسیتی بالاست و وقتی  $\delta = 1$  باشد ، فعالیت حامل آستروسیتی صفر است .

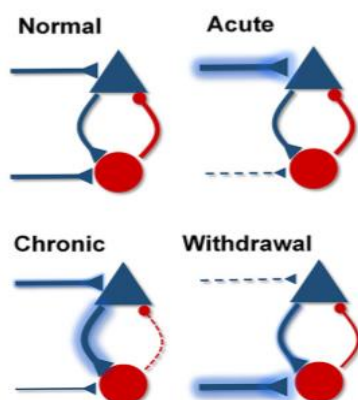
$I_{syn}$  ورودی سیناپسی از شبکه را به ما نشان می دهد و به صورت زیر محاسبه می شود :

$$I_{syn} = \sum_{\text{رابطه}} S_{fired}$$

## سوال 2

مصرف حاد مواد مخدر با استفاده از مکانیزمهای غیرمهارى ورودى نورونهای تحریکى را تقویت کرده و ورودى نورونهای واسطه را کاهش میدهد. وزنهای طبیعى اتصالات میان نورونها در این وضعیت حفظ میشود. اگر مصرف مواد بیشتر شود و مصرف مزمن شود، علاوه بر تغییرات ورودى نورونها، وزنهای اتصالات سیناپسى نیز اصلاح میشوند. پس اتصالات تحریکى تقویت شده و اتصالات مهارى تضعیف میشوند. در مصرف مزمن در مقایسه با حالت عادى ورودى نورونهای تحریکى بزرگتر و ورودى نورونهای واسطه تضعیف میشوند، اما با این وجود سیگنالهای تحریکى تمایل دارند به وضعیت عادى خود برگردند. مصرف طولانى مدت مواد مخدر باعث میشود سیناپسهای تحریکى قوی و سیناپسهای مهارى ضعیف شوند.

در دوره ترک به علت نبود مواد مخدر و عدم وجود مکانیسمهای مهارکننده، ورودى نورونهای تحریکى ضعیفتر و ورودى نورونهای مهارى قوی تر از حالت عادى است. با گذشت زمان اتصالات سیناپسى تدریجا به وضعیت عادى برمیگردند. توضیحات ارائه شده در شکل 2 بصرى شده اند.



شکل 2 وضعیت ورودى نورونها و اتصالات سیناپسى در چهار حالت مصرف حاد، مزمن، ترک و حالت عادى

### سوال 3

مدلی که برای نشان دادن تعامل نورون-آستروسیت در نظر گرفته شده است ، مدل Postnov می‌باشد. در این مدل ، سیگنال دریافت شده توسط آستروسیت باعث نوسانات کلسیم شده و این نوسانات باعث رهایش گلیوترانسمیتر می‌شود.

$$0.05 * \frac{dc}{dt} = -c - (2/0.04)f(c, c_e) + (0.31 + 0.006 * S_m)$$

$$0.04 * 0.05 * \frac{dc_e}{dt} = f(c, c_e)$$

$$f(c, c_e) = 0.13 * \frac{c^2}{1 + c^2} - \left( \frac{c_e^2}{1 + c_e^2} \right) \left( \frac{c^4}{0.9^4 + c^4} \right) - 0.004 c_e$$

$$5 * \frac{dS_m}{dt} = (1 + \tanh [5 * (K_{Exc} |f_1| - 0.45)]) \times (1 - S_m) - \frac{S_m}{3}$$

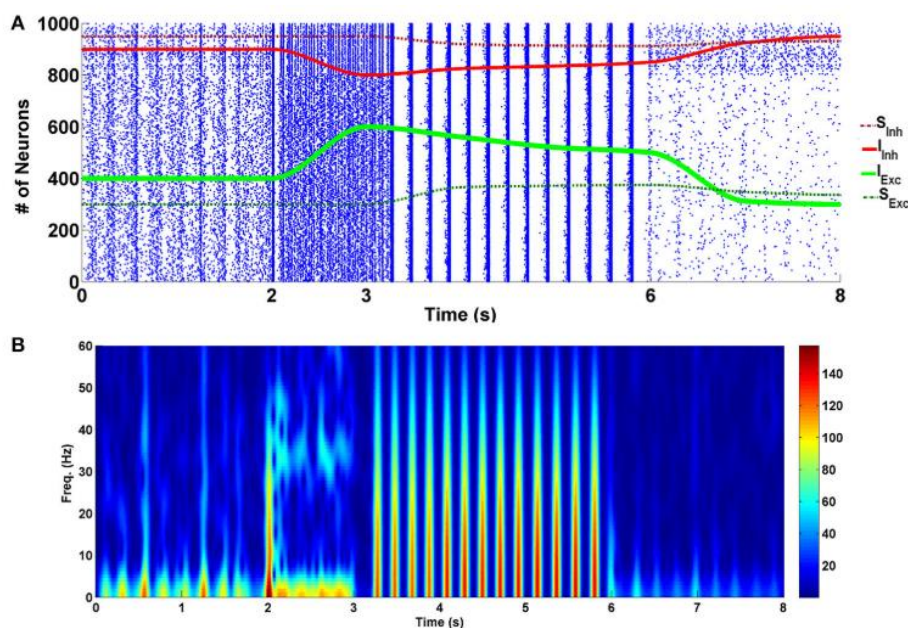
$$0.025 * \frac{dG_m}{dt} = (1 + \tanh [10 * (c - 0.5)]) \times (1 - G_m) - \frac{G_m}{3}$$

$$I_{Astro} = K_{Glio} \delta G_m$$

رابطه 4 معادلات Postnov برای تعامل نورون-آستروسیت

$C$  و  $C_e$  به ترتیب غلظت کلسیم در سیتوپلاسم و شبکه آندوپلاسمی را نشان می‌دهند.  $S_m$  غلظت  $Ip_3$  را نشان می‌دهد که هجوم کلسیم از فضای خارج سلولی را مدوله می‌کند.  $f(C, C_e)$  یک تابع غیر خطی است که تبادل کلسیم بین سیتوپلاسم و شبکه آندوپلاسمی را نشان می‌دهد. همچنین  $G_m$  دینامیک گلیوترانسمیتر را نشان می‌دهد که همواره به غلظت کلسیم آستروسیت وابسته است و  $K_{Glio}$  ثابتی است که رهایش گلیوترانسمیتر را کنترل می‌کند.

در شکل زیر نتایج شبیه‌سازی خود مقاله اصلی (یعنی شکل 2 خواسته شده در تمرین) برای چهار حالت مختلف شرایط نرمال، حاد، مزمن و دوره ترک نشان داده شده است که تصویر بالا مربوط به Raster Plot و پنل پایین مربوط به spectrogram of the population spike count است.

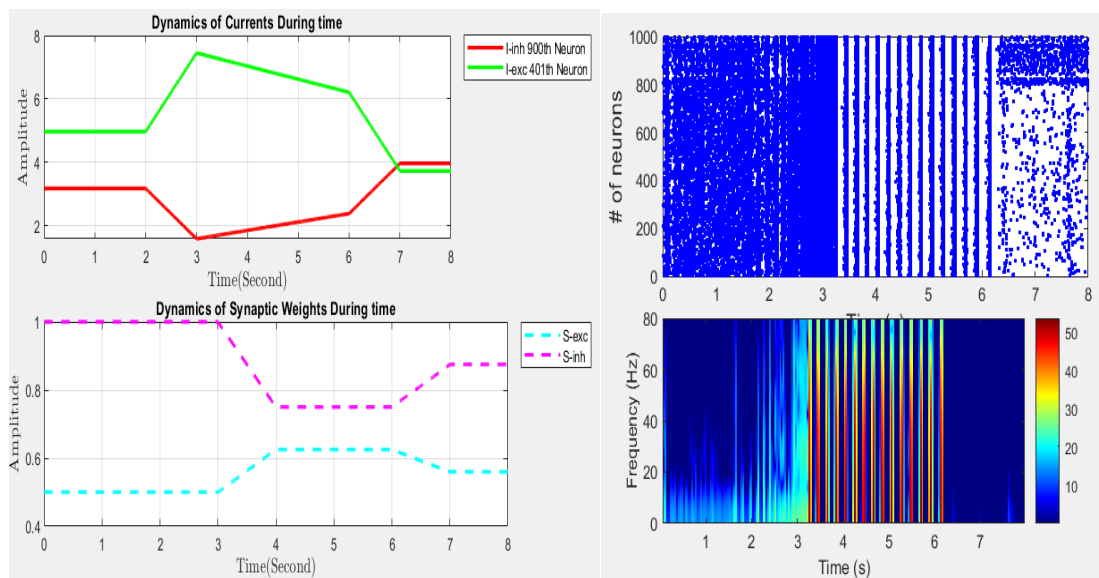


شکل 3 نتایج شبیه‌سازی چهار حالت مختلف در تشکیل حافظه اعتیاد در مقاله اصلی

بین 0 تا 2 ثانیه شبکه در حالت نرمال قرار دارد و مقادیر پارامترها در این شرایط مقادیر اولیه هستند، یعنی  $s_{Inh} = -1$ ،  $s_{Exc} = 0.5$ ،  $K_{Inh} = 2$ ،  $K_{Exc} = 5$  در نظر گرفته شدند. بین 2 تا 3 ثانیه که دوره مصرف حاد (Acute) مواد را نشان می‌دهد، ورودی نورونهای تحریکی 50% افزایش و ورودی نورونهای مهارتی 50% کاهش داده شده‌اند، یعنی  $K_{Inh} = 1$ ،  $K_{Exc} = 7.5$  خواهد شد. دیده می‌شود که در این بازه زمانی، برخی نورونها به سمت سنکرون شدن با یکدیگر پیش می‌روند. در ادامه و بین بازه زمانی 3 تا 6 ثانیه که دوره مصرف مزمن مواد را نشان می‌دهد، ورودی نورونهای تحریکی و مهارتی به طور پیوسته تغییر داده شده‌اند تا به حالت نرمال نزدیک‌تر شویم. در همین زمان، اتصالات تحریکی که با رنگ سبز به صورت نقطه چین دیده می‌شوند را به صورت دستی افزایش و اتصالات مهارتی که با رنگ قرمز به صورت نقطه چین دیده می‌شوند را به صورت دستی کاهش داده شده‌اند. در این بازه ورودی نورونهای تحریکی 25% افزایش نسبت به حالت نرمال و ورودی نورونهای مهارتی 25% کاهش نسبت به حالت نرمال داشتند. همچنین قدرت اتصالات تحریکی 25% افزایش و قدرت اتصالات مهارتی 25% کاهش را نسبت به حالت نرمال تجربه کردند. یعنی در بازه 3 تا 6 ثانیه،  $s_{Exc} = 0.625$ ،  $K_{Exc} = 6.25$ ،  $K_{Inh} = 1.5$  و  $s_{Inh} = -0.75$  در

نظر گرفته شدند. همانطوری که در شکل بالا دیده می‌شود، در بازه مصرف مزمن نورونها در رنج فرکانسی امواج تتا با یکدیگر سنکرون شده‌اند و توان امواج تتا (5 تا 10 هرتز) در این بازه زمانی بزرگتر از حالت نرمال می‌باشد. همچنین در Raster Plot مربوط به دوره مزمن، الگوهای شلیک Burst مانند دیده می‌شود. دوره ترک در بازه زمانی 6 تا 8 ثانیه نشان داده شده است. در این بازه ورودی نورونهای تحریکی تمایل دارند که از حالت نرمال کمتر و ورودی نورونهای مهارتی تمایل دارند که از حالت نرمال بیشتر باشند. بنابراین  $K_{Exc} = 3.75$  و  $K_{Inh} = 2.5$  در نظر گرفته شدند. همچنین چون در دوره ترک، قدرت اتصالات سیناپسی به سمت شرایط نرمال پیش می‌رود،  $s_{Exc} = 0.56$  و  $s_{Inh} = -0.875$  در نظر گرفته شدند. همانطوری که در شکل بالا دیده می‌شود، در این بازه زمانی هیچ الگوی سنکرونی دیده نمی‌شود و تولید اسپایک در شبکه به صورت بی‌قاعده و نا منظم می‌باشد.

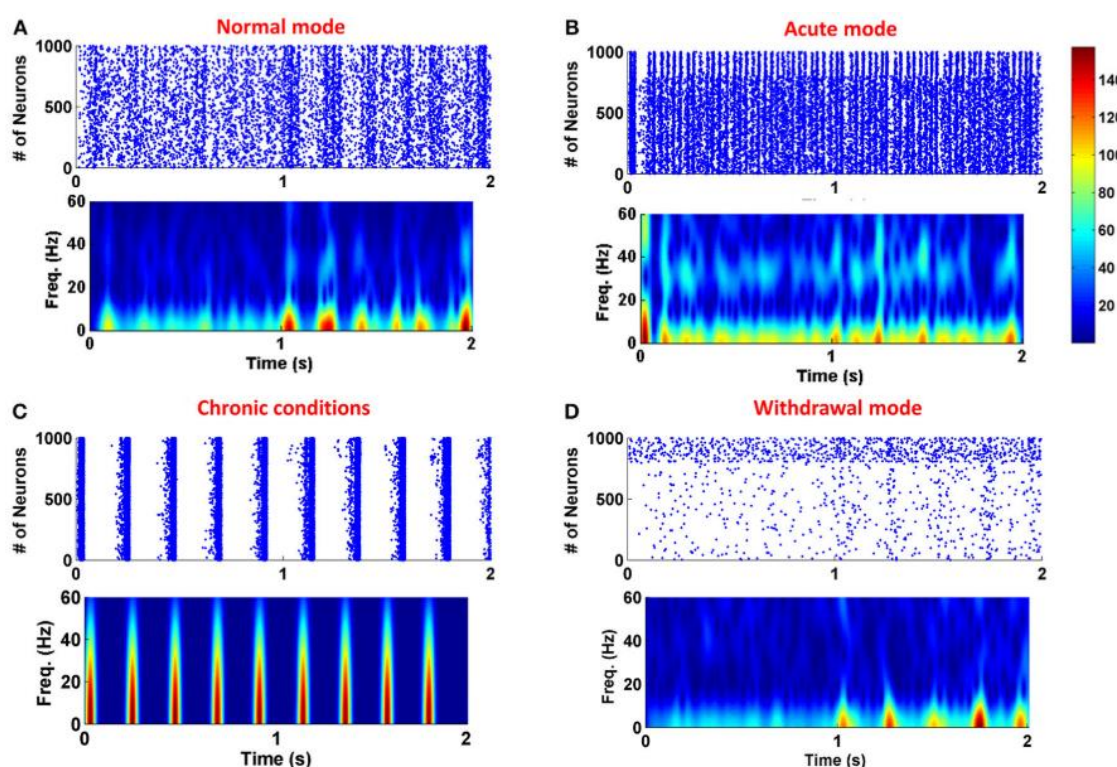
نتیجه شبیه سازی در شکل زیر نمایش داده شده است. اما برای جلوگیری از شلوغ شدن شکل، تغییرات جریانهای تحریکی و مهارتی و قدرت اتصالات تحریکی و مهارتی در طول زمان در شکلی مجزا نشان داده شده است. توجه داشته باشید که جریان تحریکی برای نورون 401 ام و جریان مهارتی برای نورون 900 ام نشان داده شده است. همانطوری که در شکلها دیده می‌شود، نتایج حاصل شده بسیار شبیه به نتایج شکل 2 میباشد.



شکل 4 خروجی شبیه سازی شکل گیری حافظه اعتیاد



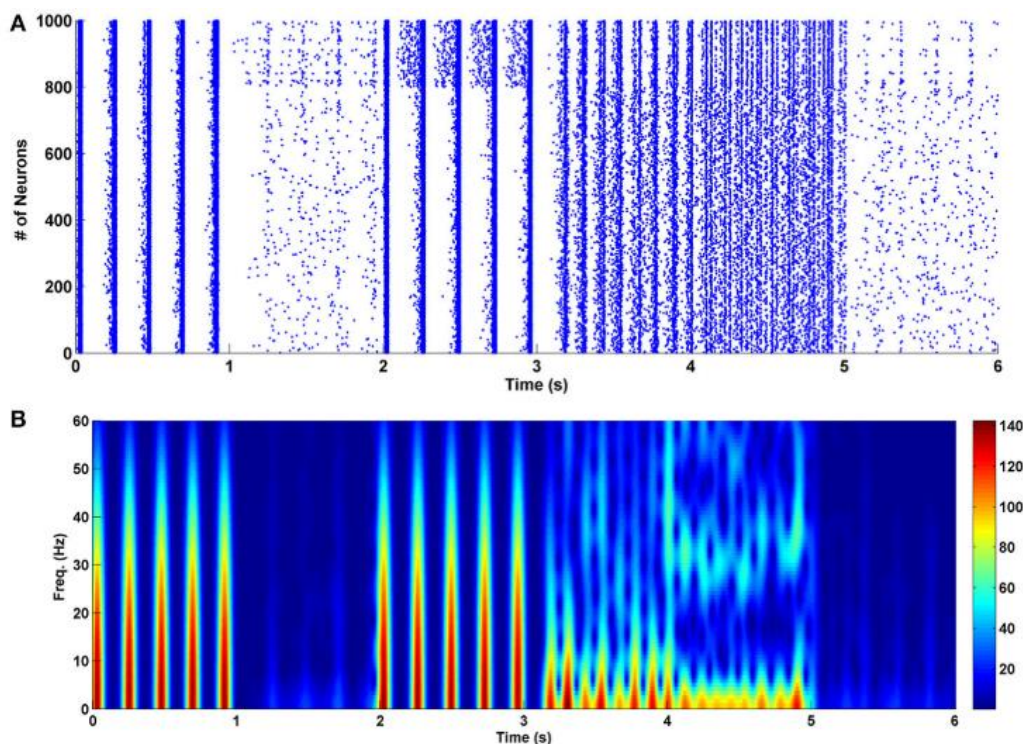
برای نشان دادن اثر رهایش گلیوترانسمیتر در فازهای مختلف اعتیاد، یک بار شبیه سازی‌ها با حضور آستروسیت در شبکه عصبی و یک بار بدون حضور آستروسیت انجام شد و نتیجه در شکل زیر در مقاله اصلی آورده شده است.



شکل 5 نتایج شبیه سازی چهار حالت اعتیاد همراه و بدون رهایش گلیوترانسمیتر در مقاله اصلی

در 0 تا 1 ثانیه گلیوترانسمیتر آزاد نمی‌شود اما در 1 تا 2 ثانیه رهایش گلیوترانسمیتر را شاهد هستیم. در حالت طبیعی رهایش گلیوترانسمیتر باعث ایجاد نوسانات فرکانس پایین همزمان می‌شود. در حالت حاد، آزاد شدن گلیوترانسمیتر باعث افزایش این نوسانات می‌شود و در حالت مزمن، آزاد شدن گلیوترانسمیتر هیچ تأثیری بر ایجاد نوسانات سنکرون ندارد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تشکیل حافظه اعتیاد بیشتر به علت تغییر در neurotransmission می‌باشد و نه به علت تغییر در gliotransmission. اما در دوره ترک، دیده می‌شود که رهایش گلیوترانسمیتر باعث ایجاد نوسانات فرکانس پایین سنکرون خواهد شد. در آزمایشات مشاهده شده است که ریتم تتا در فرآیند یادگیری و تشکیل حافظه در جوندگان به ویژه در نورون‌های هیپوکامپ نقش دارد. در نتیجه می‌توانیم ظهور فرکانس‌های باند تتا را در شبیه‌سازی‌ها را به عنوان تشکیل حافظه مرتبط با مواد تفسیر کنیم.

برای جلوگیری از تشکیل حافظه مرتبط با مواد مخدر در شرایط مزمن مصرف مواد ، در هر بازه زمانی پارامترهای به خصوصی را دستکاری میکنیم و نتیجه را بررسی میکنیم. تصویر زیر شکل 4 مقاله اصلی است.



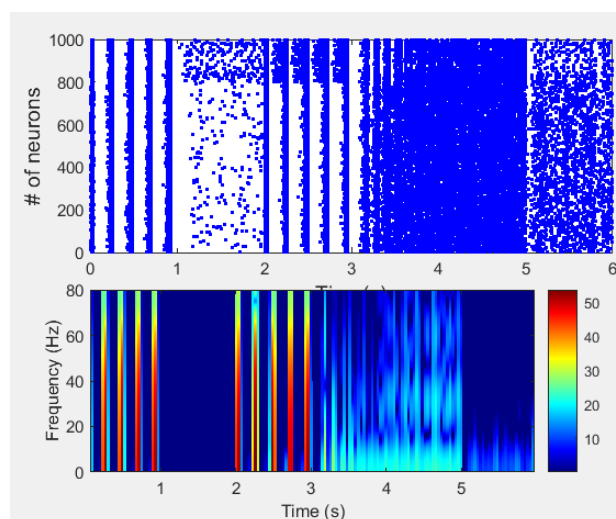
شکل 6 تاثیر تغییر پارامترهای مختلف شبکه بر کارایی مدل در حالت مزمن در مقاله اصلی

حالت مصرف مزمن مواد در شکل بالا از 0 تا 1 ثانیه نشان داده شده است .  
 از 1 تا 2 ثانیه ، دامنه ورودی نورونهای تحریکی را کاهش داده به طوریکه نوسانات همزمان از بین رفته‌اند.  
 در این بازه  $K_{Exc} = 3.8$  می‌باشد و سایر پارامترها برابر با مقادیر مربوط به حالت مزمن می‌باشند . کاهش دامنه ورودی نورونهای تحریکی، باعث شده الگوهای همزمان در رنج فرکانسی امواج تتا از بین بروند. چون سیگنالهای تحریکی توسط نورونهای پیش‌سیناپسی ایجاد می‌شوند ، بنابراین خروجی‌های تحریکی پیش سیناپسی (مانند غلظت گلوتامات) ، نقش به سزایی در تشکیل حافظه پاتولوژیک دارد. در نتیجه کاهش گلوتامات سیناپسی می‌تواند از تشکیل حافظه پاتولوژیک مرتبط با مواد مخدر جلوگیری کند .  
 بین 2 تا 3 ثانیه دامنه ورودی نورونهای مهارتی نسبت به حالت نرمال دو برابر شده است و  $K_{Inh} = 4$  است .  
 علی رغم تغییرات زیاد در دامنه ورودی ، فعالیت‌های سنکرون و همزمان همچنان وجود دارد . بنابراین افزایش دامنه ورودی نورونهای مهارتی، نمی‌تواند از تشکیل حافظه مربوط به مواد مخدر جلوگیری کند .

بین 3 تا 4 ثانیه اتصالات سیناپسی تحرکی تضعیف شده‌اند و در نتیجه فعالیت‌های همزمان از بین رفته‌اند. مشاهده شده است هنگامی که تضعیف 6% کمتر از حالت نرمال است، یعنی  $s_{Exc} = 0.47$  الگوهای سنکرون از بین رفته‌اند. به دلیل این که قدرت سیناپس‌های تحرکی مرتبط با رسانایی گیرنده‌های AMPA و NMDA است، کاهش رسانایی این گیرنده‌ها ممکن است از فرآیند تشکیل حافظه پاتولوژیک در مصرف مزمن مواد مخدر جلوگیری کند.

بین 4 تا 5 ثانیه قدرت اتصالات سیناپسی مهارری را به منظور حذف همزمانی در الگوهای آتش نوروها افزایش داده و مشاهده شده که افزایش 40% نسبت به حالت نرمال، یعنی  $s_{Inh} = -1.4$  الگوی آتش نوروها همانند حالت حاد مصرف مواد مخدر می‌شود. در واقع، الگوهای سنکرون فرکانس پایین به الگوهای سنکرون فرکانس بالا تغییر وضعیت می‌دهند. با افزایش بیشتر قدرت اتصالات سیناپسی مهارری، همزمانی به طور کامل از بین می‌رود.

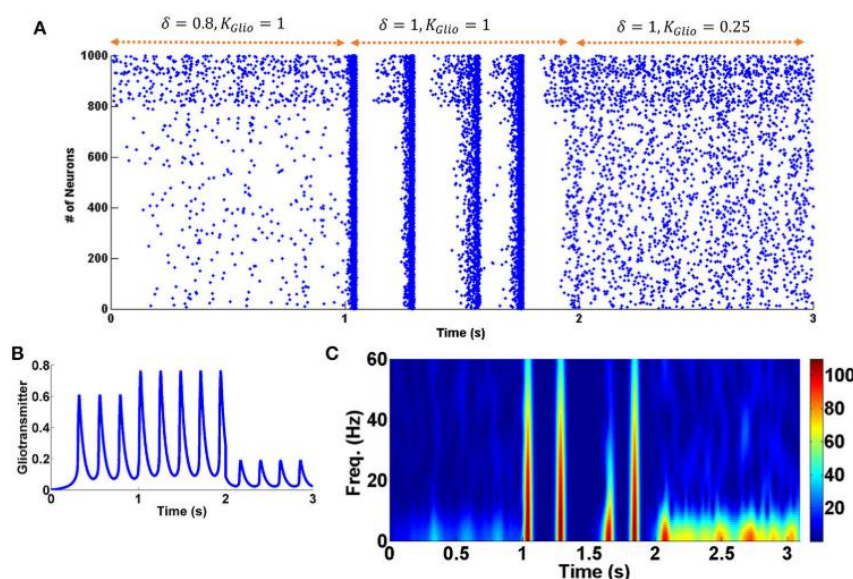
بین 5 تا 6 ثانیه، فعالیت حاملان آستروسیتی به مقدار 37.5% افزایش می‌یابد، یعنی  $\delta = 0.5$  و نوسانات سنکرون به طور کامل از بین می‌روند. بر این اساس یک راه حل دیگر برای جلوگیری از حافظه پاتولوژیک مربوط به اعتیاد، تحریک حاملان آستروسیتی برای پاک کردن گلوتمات اضافی در سیناپس‌ها می‌باشد.



شکل 7 نتایج شبیه سازی شکل 4 مقاله اصلی

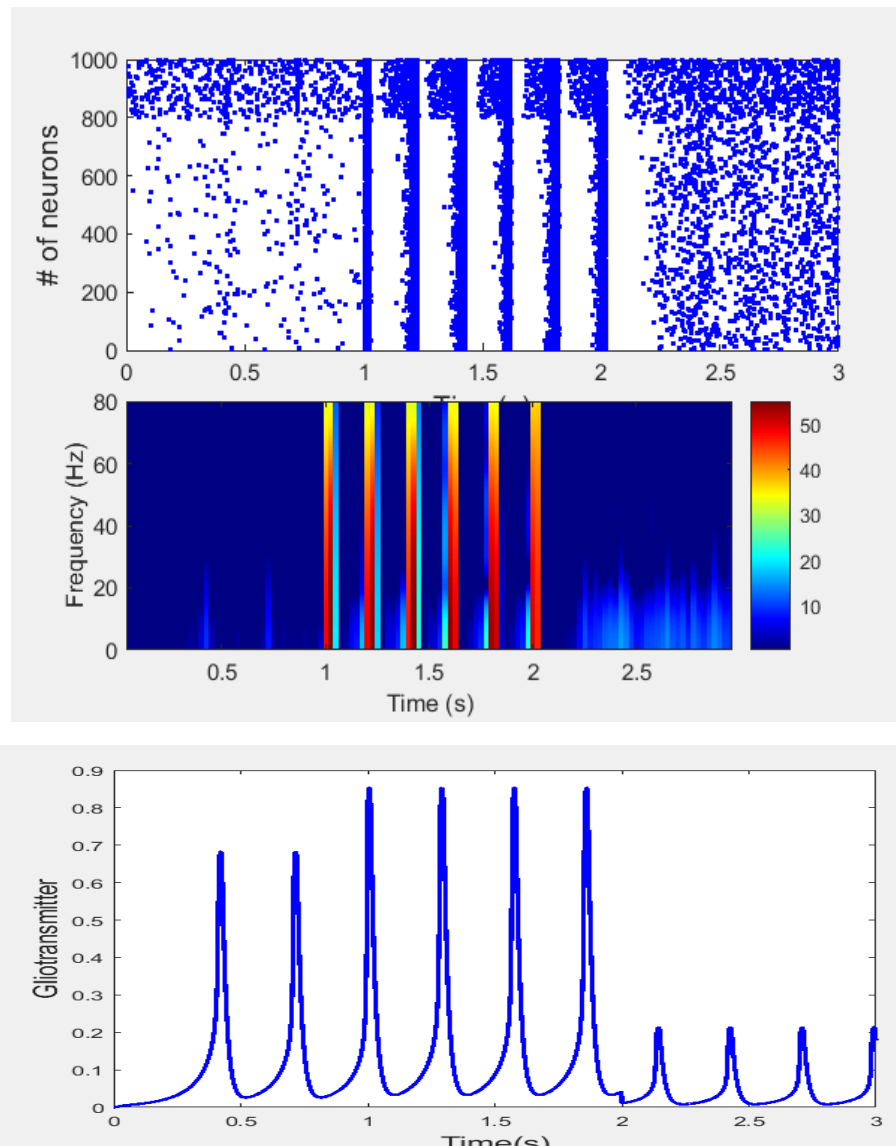
شکل 7 خروجی شبیه سازی برای این سوال است. که بسیار به شکل 4 مقاله شبیه است.

در طی دوره ترک ، الگوی فعال شدن نورونها به صورت غیرسنکرون و تصادفی است . همچنین شواهد تجربی وجود دارد که در طی دوره ترک، فعالیت انتقال دهنده آستروسیتی به طور زیادی کاهش می‌یابد . این کار در شکل زیر (شکل 5 مقاله اصلی) نشان داده شده است .



شکل 8 تغییرات در فعالیت انتقال دهنده آستروسیتی و رهایش گلیوترانسمیتر در مقاله اصلی

در بازه 0 تا 1 ثانیه ، پارامترهای دوره ترک در نظر گرفته شده است . در بازه 1 تا 2 ثانیه ، با غیر فعال کردن انتقال دهنده آستروسیتی ( $\delta = 1$ ) ، الگوهای آتش نورونها سنکرون شده و پتانسیل عمل‌ها به صورت burst خواهند شد. شباهت این حالت با دوره مزمن مصرف مواد نشان میدهد که حافظه اعتیاد تشکیل شده در دوره مزمن مصرف مواد به شخص یادآوری می‌شود . در بازه زمانی 2 تا 3 ثانیه نشان داده شده است که با تضعیف رهایش گلیوترانسمیتر (با در نظر گرفتن  $K_{Glio} = 0.25$ ) ، نوسانات سنکرون که نشان‌دهنده بازگشت هستند ، از بین می‌روند.



شکل 9 نتایج شبیه سازی شکل 5 مقاله اصلی

مقایسه شکل 9 با شکل 5 مقاله اصلی نشان می‌دهد که توانسته‌ایم این شبیه سازی را با دقت بالایی انجام دهیم. همچنین برای ترسیم شکل آخر که دینامیک گلیوترانسمیتر است، مقدار جریان آستروسیتی بدست آمده برای هر نقطه از شبیه سازی در یک ماتریس ذخیره شده است و در نهایت در طول زمان شبیه سازی رسم شده است.

## سوال 8

از آنجایی که بر اساس مشاهدات تجربی، القای فرکانس تتا با فرآیند شکل گیری حافظه مرتبط است، بنابراین، احتمالاً نورون‌ها حافظه فرآیند اعتیاد را یاد می‌گیرند.

روش‌های مؤثر برای عدم تشکیل حافظه پاتولوژیک شامل افزایش ورودی نورون‌های تحریکی، تضعیف یا کاهش اتصالات سیناپسی تحریک و تحریک حاملان آستروسیتی تا سیناپس را از گلوتامات‌های اضافی پاک کنند، میشود.