

Uticaj topologije neuronske mreže na sinhronizaciju neurona

Cilj rada je da se utvrdi uticaj topologije neuronske mreže na sinhronizaciju neurona. Topologija usmerene mreže generisana je koristeći varijaciju Watts-Strogatz (WS) modela sa inhibitornim neuronima. Korišćen je leaky integrate and fire model neurona. Da bi se proučio uticaj jačine sinaptičke povezanosti i drugih parametara WS modela na sinhronizaciju neurona korišćene su simulacije. Utvrđeno je da je porast sinhronizacije najveći dok neuronska mreža ima karakteristike small world mreža. Ovi rezultati mogu biti osnova za dalja istraživanja sinhronizacije koja bi koristila složenije modele neurona.

Uvod

Složene sisteme u realnom svetu možemo na neki način modelovati uvođenjem kompleksnih mreža. Teorija kompleksnih mreža se u toku prethodnih dvadeset godina razvila u uzbudljivo polje matematičkih nauka, sa raznovrsnim primenama u skoro svim društvenim i prirodnim naukama.

Watts i Strogatz su 1998. predstavili jednostavan model mrežne strukture koji postaje temelj moderne teorije kompleksnih mreža. Watts-Strogatz model (WS model) se po svojoj topologiji nalazi između pravilne rešetke i slučajnog grafa i pripada *small world* modelima.

Karakteristiku poznatu pod pojmom *small world* je prvi primetio socijalni psiholog Stanley Milgram (1967), izvodeći eksperiment izračunavanja dužine prosečnog puta u društvenim mrežama između ljudi u SAD. *Small world net-*

works se odlikuju relativno malim brojem veza, ali odličnom povezanošću. Istraživanja su pokazala da *small world networks* dobro modeluju veliki broj fenomena, od društvenih i akademskih mreža do neuronskih.

Sinhronizacija u neuronskim mrežama ima poseban značaj. Smatra se da sinhronizacija neuronskih aktivnosti ima ključnu ulogu u obradi informacija i procesu učenja. Bolje razumevanje sinhronizovanog ponašanja neurona u mozgu je ključ ka boljem razumevanju mnogih moždanih procesa. Smatra se da su neke bolesti (Parkinsonova bolest (Hammond *et al.* 2007) i epilepsija (Jiruska *et al.* 2012)) povezane sa takozvanom *hipersinhronizacijom* neurona i ovakva istraživanja mogu imati i medicinske primene.

Cilj rada je da se utvrdi zavisnost između topologije neuronske mreže i sinhronizacije neurona. Neuronske mreže su modelovane *small world* mrežom i sastoje se od dve vrste neurona, ekscitatornih i inhibitornih, i jednosmernih sinapsi između njih. Neuroni su modelovani modelom *leaky integrate and fire*, a simulacije su korišćene da se prouči kako jačina sinaptičke povezanosti i drugi parametri WS modela utiču na sinhronizaciju.

Metod

Model neuronske mreže

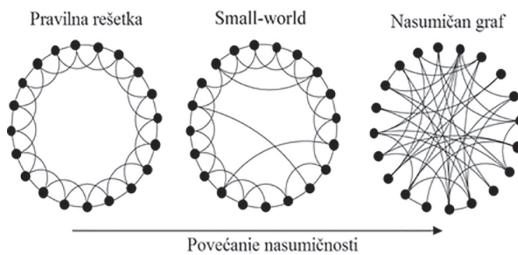
Watts i Strogatz su polazeći od standardne rešetke pokazali da se dodavanjem malog broja slučajnih veza drastično smanjuje najkraće rastojanje između čvorova mreže. *Small world* mrežu formiramo na sledeći način. Uzmemo rešetku od N čvorova u obliku prstena i spojimo svaki čvor sa susednih q čvorova i tako dobijamo mrežu sa $Nq/2$ grana. Od svih neurona, nasu-

Aleksandar Ristivojević (1999), Beograd,
Krunска 33, učenik 4. razreda Matematičke
gimnazije u Beogradu

MENTOR: Luka Ribar, University of
Cambridge

mično odabranih 20% su postavljeni da budu inhibitorni. S obzirom da je potrebna usmerena mreža, smer veze u pravilnoj rešetki se određuje nasumično. Tada se ide kroz svaku granu redom i sa verovatnoćom p (verovatnoća premrežavanja) ona se premrežava, tj. jedan njen kraj se otkači i zakači za drugi nasumični neuron. Takođe se uvode posebne verovatnoće da se prilikom ponovnog kačenja premrežene grane inhibitorni neuron zakači za ekscitatori (chance_ie) i obratno, eksitatori za inhibitorni (chance_ei). Ove dve verovatnoće su uvedene jer postoje razlike u učestanosti pojavljivanja sinapsi u zavisnosti od tipa neurona između kojih se uspostavljaju (npr. veze od inhibitornog neurona ka inhibitornom su vrlo retke) (Fink 2016).

Proces premrežavanja omogućava ubacivanje *small world* modela između modela pravilne rešetke i modela nasumičnog grafa (slika 1). Kada je $p = 0$ imamo pravilnu rešetku, a kada je $p = 1$ dobijamo slučajni graf.



Slika 1. Watts-Strogatz model za različite verovatnoće premrežavanja (prema: Sydney 2009)

Figure 1. Watts-Strogatz model for different rewiring probabilities (according to: Sydney 2009)

Topološke karakteristike mreže

Topološke karakteristike mreže koje su korišćene u ovom radu su karakteristična dužina puta i koeficijent klasterovanja.

Karakteristična dužina puta predstavlja srednju vrednost dužina puteva između svaka dva para čvorova u mreži.

Koeficijent klasterovanja se najpre definiše za jedan čvor, a koeficijent za ceo graf je srednja vrednost koeficijenata svih čvorova. Za jedan čvor definišemo koeficijent klasterovanja C_i kao udio susednih čvorova, koji su međusobno po-

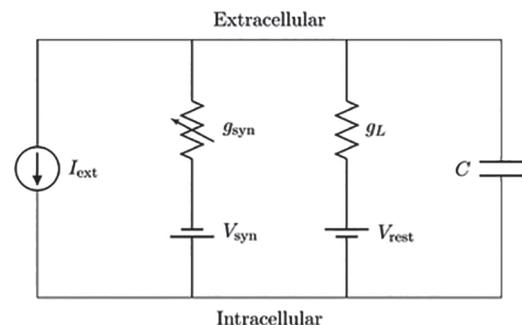
vezani. U WS modelu mreže koeficijent klasterovanja je mera koliko je jedan čvor lokalno povezan sa drugim čvorovima, pri čemu za čvorove sa stepenom 0 ili 1, stavljamo da je $C_i = 0$. Koeficijent klasterovanja za celu mrežu je:

$$C = \frac{1}{n} \sum C_i.$$

Karakteristična dužina puta i koeficijent klasterovanja mogu se izračunati pomoću alata Brain Connectivity Toolbox (koji se nalazi na internet adresi <https://sites.google.com/site/bctnet/>).

Modelovanje neurona

Neuron je predstavljen modelom *leaky integrate and fire* (Fink 2016), tj. kao kondenzator koji je vezan u kolo sa otpornikom i jednosmernim naponskim izvorom. Sinapsa se modeluje redno vezanim promenljivim otpornikom (g_{syn}) i sinaptičkom baterijom (V_{syn}), koji su paralelno vezani sa kondenzatorom. Kada susedni neuron opali, provodnost promenljivog otpornika raste i povećava se intenzitet sinaptičke struje u kolu. Na sve ovo je paralelno vezan i strujni izvor koji tokom simulacije stalno puni kondenzator da bi se nastavilo opaljivanje. Ovaj model je prikazan na slici 2.



Slika 2. *Leaky integrate and fire* model neurona (Fink 2016)

Figure 2. Leaky integrate and fire neuron model (Fink 2016)

Kada membranski potencijal dostigne kritičnu vrednost V_{tresh} , on se resetuje na V_{rest} i ostaje na toj vrednosti u toku vremenskog perioda t_{refrac} .

Jednačina koja opisuje promenu membranskog potencijala V se naziva jednačina membrane i glasi:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L [V - V_{\text{rest}}] + I_{\text{syn}}(t) + I_{\text{ext}},$$

gde je I_{syn} struja kroz granu sa sinaptičkom baterijom:

$$I_{\text{syn}}(t) = -g_{\text{syn}}(t)[V(t) - V_{\text{syn}}].$$

Kod neurona koji u trenutku t_{ij} prima j -ti impuls i -tog neurona, dolazi do porasta provodnosti promenljivog otpornika $s_{ij}(t)$. Neka su τ_r i τ_d vremena porasta i opadanja provodnosti. Tada važi:

$$S_{ij}(t) = \bar{g} \left[\exp\left(-\frac{t-t_{ij}}{\tau_d}\right) - \exp\left(-\frac{t-t_{ij}}{\tau_r}\right) \right].$$

Za računanje vrednosti promenljivog otpornika g_{syn} korišćen je vektor g_{out} koji sadrži izlaznu provodnost svakog neurona uzetovanu njegovim ranijim opaljivanjem:

$$g_{\text{out},i}(t) = \sum_j s_{ij}(t).$$

Aktivnosti koje su se desile $5\tau_d$ vremena pre datog trenutka se zanemaruju.

Sinaptička struja koju prima neuron i je:

$$I_{\text{syn},i}(t) = -g_{\text{syn},i}(t)[V_i(t) - V_{\text{syn}}].$$

Zatim je definisana je matrica $\mathbf{B}(t)$:

$$B_{ij}(t) = A_{ij}[V_{\text{syn}} - V_i(t)].$$

Sve sinaptičke struje su izračunate formulom:

$$\vec{I}_{\text{syn}}(t) = \mathbf{B}(t) \vec{g}_{\text{out}}(t),$$

gde je I_{syn} kolona vektor koji sadrži sinaptičke struje koje prima odgovarajući neuron.

Merenje sinhronizacije

U savršeno sinhronizovanoj mreži, srednja vrednost membranskog potencijala je jednaka bilo kom pojedinačnom naponu, sa velikom fluktuacijom u vremenu, koja se zapaža pri svakom skoku. Ako se sinhronizacija u mreži smanjuje, fluktuacije vrednosti membranskog potencijala pojedinačnih neurona se poništavaju kada računamo njihov prosek, pa se fluktuacija u vremenu srednje vrednosti membranskog potencijala smanjuje.

Zbog toga je za merenje sinhronizacije korišćena srednja vrednost varijanse prosečnog membranskog potencijala u mreži neurona. Formula za ovu meru sinhronizacije χ je:

$$\chi^2 = \frac{\sigma_V^2}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sigma_{V_i}^2},$$

gde srednju vrednost u vremenu označava:

$$\sigma_V^2 = \overline{[V(t)]^2} - \left[\overline{V(t)} \right]^2.$$

Simulacija aktivnosti neurona u mreži

Kôd u programskom jeziku Python koji simulira aktivnost mreže preuzet je iz dodatka rada Finka (2016). Varirana su sledeća četiri parametra:

- PROB – verovatnoća premrežavanja,
- chance_ie – verovatnoća da se prilikom ponovnog kačenja premrežene grane inhibitorni neuron zakači za ekscitatori,
- chance_ei – verovatnoća da se prilikom ponovnog kačenja premrežene grane ekscitatori pneumon zakači za inhibitorni,
- jačina sinaptičke povezanosti – \bar{g} .

Simulacija je pušтана za sve trojke vrednosti prva tri parametara od 0.1 do 0.9. Za svaku trojku parametara mreža je generisana, aktivnost simulirana i sinhronizacija izmerena 50 puta. Za rezultat pri dатој trojci parametara su uzete srednje vrednosti dobijenih mera sinhronizacije i topoloških karakteristika. Čitav postupak je ponovljen za jedanaest vrednosti jačine sinaptičke povezanosti od 1.0 mSv zaključno sa 3.0 mSv.

Tabela 1. Vrednosti parametara *leaky integrate and fire* modela

Parametar	Vrednost
C	0.526 nF
g_L	26.3 nS
V_{rest}	-70.0 mV
V_{syn}	0.0mV
V_{thresh}	-52.0 mV
t_{refrac}	2.0 ms
τ_r	0.5 ms
τ_d	2.0 ms

Početne vrednosti membranskog potencijala neurona se određuju nasumično od -55 do -80 mV, a vrednost stalne struje I_{ext} nasumično u intervalu od 490 pA do 510 pA. Vremenski ko-

rak u simulaciji je 0.05 ms, a dužina trajanja simulacije je 500 ms. Ostali parametri modela su dati u tabeli 1.

Rezultati

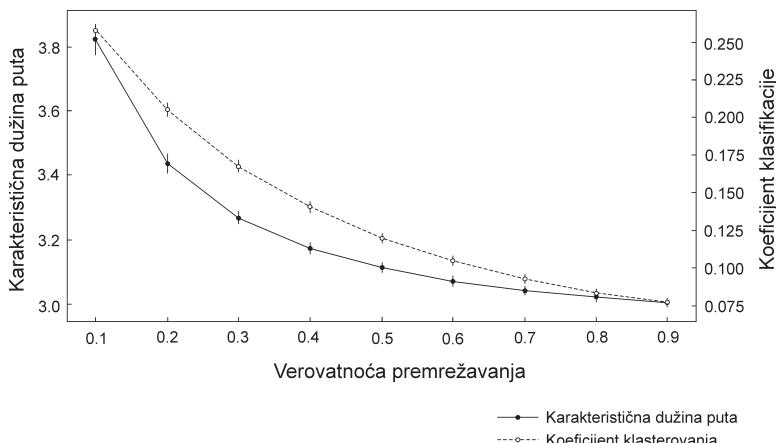
Zavisnost topoloških parametara mreže od parametara WS modela

Na slici 3 data je zavisnost srednje vrednosti koeficijenta klasterovanja i karakteristične dužine puta od verovatnoće premrežavanja. Srednja vrednost se uzima od svih četvorki parametara sa datom verovatnoćom premrežavanja.

Greške po y osi predstavljaju trostruku standardnu devijaciju (u intervalu $[\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$ ulazi 99.7% vrednosti, μ – srednja vrednost) karakteristične dužine i koeficijenta klasterovanja za datu vrednost verovatnoće premrežavanja.

Zavisnost sinhronizacije od parametara mreže

Na slici 4 prikazani su vrednosti sinhronizacije u zavisnosti od $chance_{ie}$ i $chance_{ei}$, pri vrednostima verovatnoća premrežavanja 0.1–0.9 za $\bar{g} = 2.0$ mSv. Na slici 5 je prikazana zavisnost srednje vrednosti sinhronizacije od verovatnoće

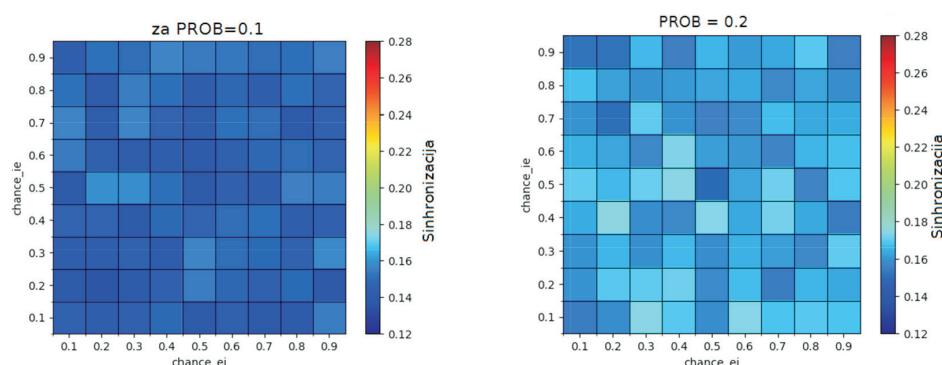


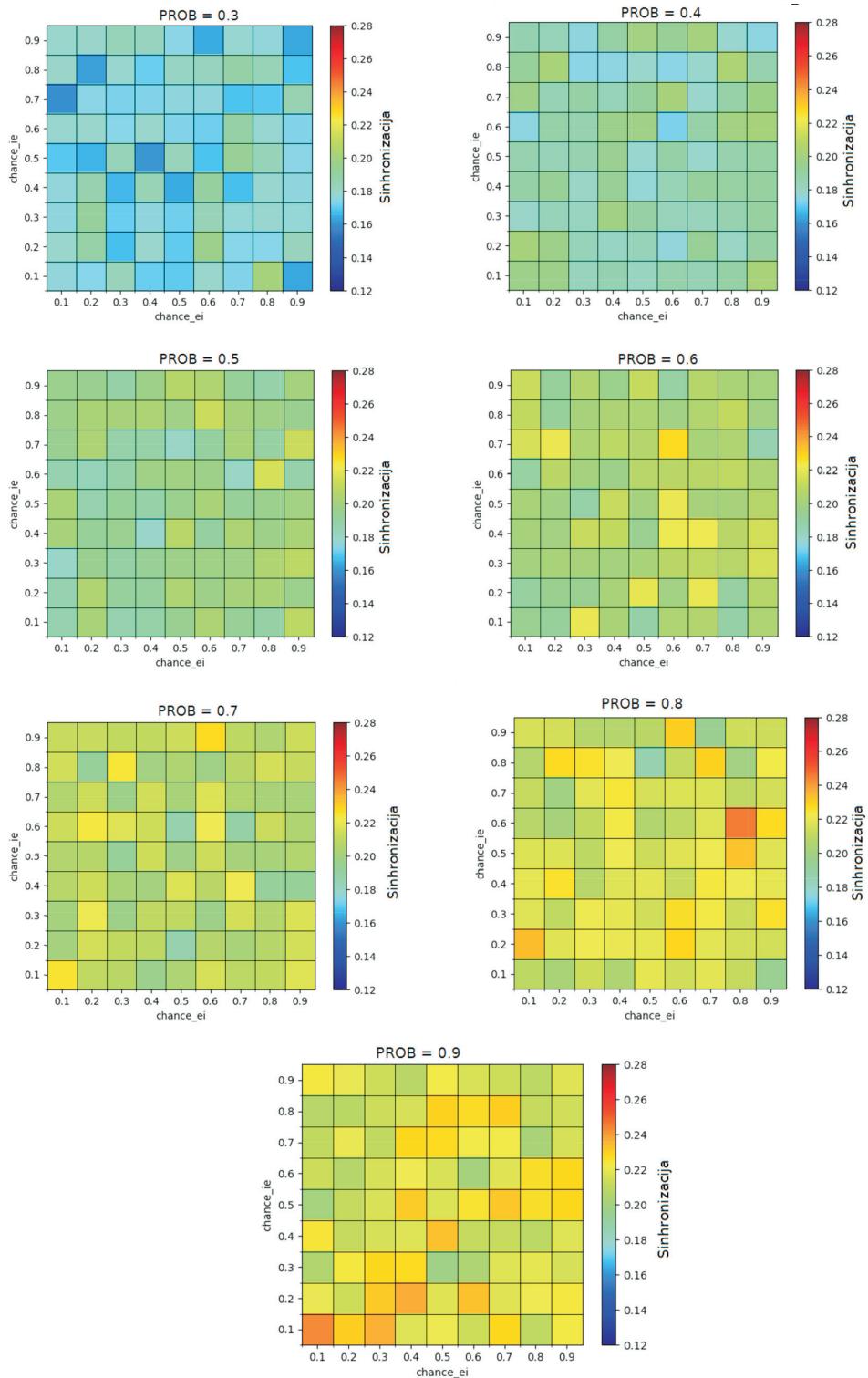
Slika 3. Zavisnost karakteristične dužine puta (puna linija) i koeficijenta klasterovanja (isprekidana linija) od verovatnoće premrežavanja

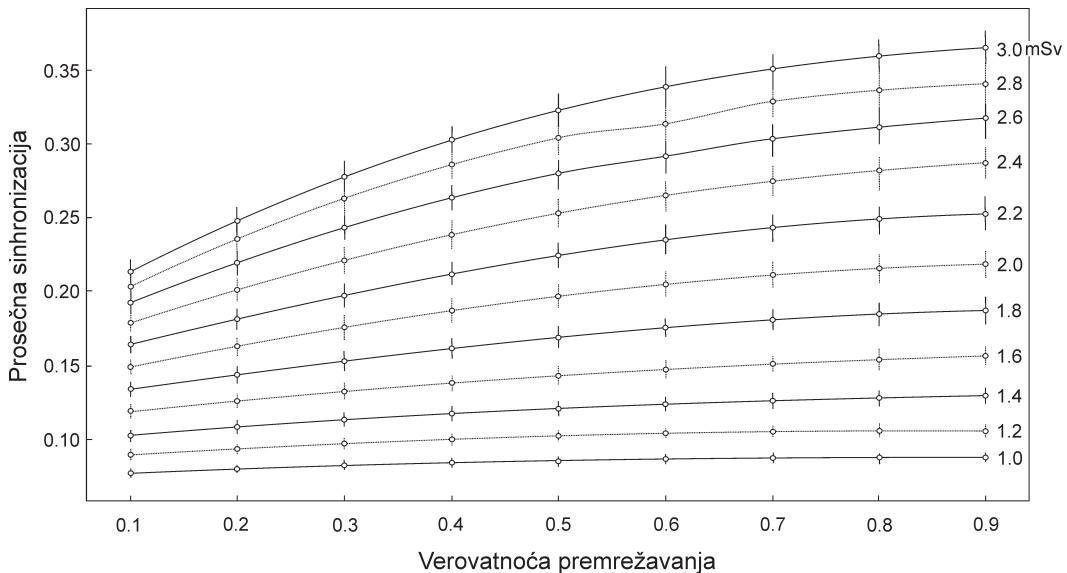
Figure 3. Plot of characteristic path length (solid line) and clustering coefficient (dashed) vs rewiring probability

Slika 4 (dole i naredna strana). Zavisnost sinhronizacije od parametara mreže za $PROB = 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8$ i 0.9

Figure 4 (below and next page). Influence of network parameters on synchronization for $PROB = 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8$ and 0.9

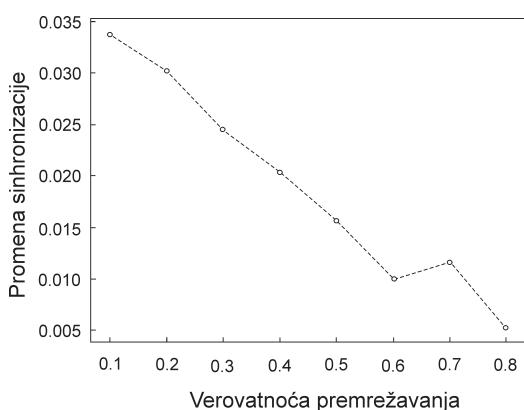






Slika 5. Zavisnost prosečne sinhronizacije od verovatnoće premrežavanja za različite jačine sinaptičke povezanosti

Figure 5. Plot of average synchronization vs rewiring probability for different strengths of synaptic coupling



Slika 6. Zavisnost promene sinhronizacije od verovatnoće premrežavanja

Figure 6. Plot of change of synchronization vs rewiring probability

premrežavanja (PROB) za različite vrednosti jačine sinaptičke povezanosti. Vrednosti sinhronizacije predstavljaju srednju vrednost sinhronizacija dobijenih za sve četvorke parametara sa

datom verovatnoćom premrežavanja i jačinom sinaptičke povezanosti.

Eror-barovima je označena standardna devijacija, i u intervalu $[\mu - \sigma, \mu + \sigma]$, (μ – srednja vrednost, σ – standardna devijacija) nalazi se oko 68% vrednosti.

Rezultati pokazuju da sinhronizacija raste sa porastom verovatnoće premrežavanja, odnosno jačine sinaptičke povezanosti.

Na slici 6 prikazana je zavisnost porasta sinhronizacije od verovatnoće premrežavanja (PROB). Pod porastom sinhronizacije podrazumevana je razlika u sinhronizaciji za susedne vrednosti verovatnoće premrežavanja.

Zaključci

Iz dobijenih rezultata izvedeni su sledeći zaključci:

1. Sa povećanjem verovatnoće premrežavanja, koeficijent klasterovanja opada i isto se dešava sa karakterističnom dužinom puta. Najveći pad je primećen u oblasti sa verovatnoćama premrežavanja od 0.1 do 0.3, što odgovara *small world* modelu mreže.

2. Standardna devijacija koeficijenta klasterovanja i karakteristične dužine puta za fiksnu vrednost verovatnoće premrežavanja je gotovo zanemarljiva u odnosu na vrednost datih topoloških karakteristika. Na osnovu toga se zaključuje da različite vrednosti *chance_ei* i *chance_ie* skoro da ne utiču na karakterističnu dužinu puta i koeficijent klasterovanja.

3. Za jačinu sinaptičke povezanosti $\bar{g} = 3.0 \text{ mSv}$ najveća promena srednje vrednosti sinhronizacije nastaje kada se verovatnoća premrežavanja menja od 0.1 na 0.2, i iznosi 16%. Za verovatnoće između 0.1 i 0.3, promena sinhronizacije je 30%. To je oblast u kojoj su topološke karakteristike najbliže *small world* mreži. Ukupna promena sinhronizacije od verovatnoće premrežavanja 0.1 do 0.9 iznosi 71%.

4. Za fiksnu vrednost verovatnoće premrežavanja, različite vrednosti verovatnoće da se prilikom ponovnog kačenja premrežene grane inhibitorni neuron zakači za ekscitatorni i da se eksitatorni zakači za inhibitorni ne utiču drastično na sinhronizaciju neurona. Najverovatniji razlog za ove rezultate je činjenica da u mreži ima 20% inhibitornih, pa zato samo 20% veza može biti inhibitorno, što znači da ove verovatnoće ne mogu mnogo uticati na sinhronizaciju.

5. Primećuje se da je za razliku od rezultata u radu Finka (2016) sinhronizacija dosta niža. Razlozi za to su postojanje inhibitornih neurona, kao i korišćenje jednosmernog modela neuronske mreže (što povećava put između čvorova).

6. Poređenjem grafika na slikama 6 i 3 primećeno je da najveća promena sinhronizacije odgovara najvećem padu u karakterističnoj dužini puta (kada mreža postaje *small world*). Ovo potvrđuje da *small world* fenomen utiče na porast sinhronizacije. Sa grafika se takođe vidi da porasti u sinhronizaciji opadaju sa povećanjem verovatnoće premrežavanja i da su najveći u *small world* domenu verovatnoće premrežavanja.

Dobijeni rezultati mogu biti osnova za dalja istraživanja sinhronizacije u neuronskim mrežama. Mogao bi se koristiti složeniji model neurona, poput Hodgkin-Huxley modela (Fink

2016; Hodgkin i Huxley 1952), koji sa većom tačnošću opisuje ponašanje neurona.

Posebno zanimljiv problem koji bi trebalo ispitati je nastajanje gama oscilacija unutar *local field potential* (LFP). Gama oscilacije imaju frekvenciju 40-80 Hz, i one se mogu modelovati oscilacijama u srednjoj vrednosti sinaptičkih struja. Potrebno je ispitati kako svi do sada analizirani parametri utiču na njihovo nastajanje.

Literatura

- Fink C. G. 2016. Simulating synchronization in neuronal networks. *American Journal of Physics*, **84**: 467.
- Hammond C., Bergman H., Brown P. 2007. Pathological synchronization in Parkinson's disease: Networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, **30**: 357.
- Hodgkin A. L., Huxley A. F. 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, **117** (4): 500.
- <https://sites.google.com/site/bctnet/>
- Jiruska P., de Curtis M., Jefferys J. G. R., Schevon C. A., Schiff S. J., Schindler K. 2012. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. *The Journal of Physiology*, **591** (4): 787.
- Koch C. 1999. *Biophysics of Computation-Information processing in single neurons*. Oxford University press
- Milgram S. 1967. The Small World Problem. *Psychology Today*, **2**: 60.
- Sydney A. 2009. Characteristics of robust complex networks. Master teza. Department of Electrical and Computer Engineering College of Engineering, Kansas state university, Manhattan, Kansas
- Strogarz S. H., Watts D. J. 1998. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, **393**: 440.

Aleksandar Ristivojević

Influence of the Topology of Neuronal Networks on the Synchronization of Neurons

The goal of this paper is to determine the influence of the topology of neuronal network on the synchronization of neurons. The topology of a directed network was generated using a variation of the Watts-Strogatz model that also added inhibitory neurons. Neurons were modeled with a leaky integrate and fire model. Simulations were used to study how synaptic coupling strength and other parameters of the Watts-Strogatz model affect the synchronization of neurons. It was determined that the greatest increase in synchronization occurs when the neuronal network has the characteristic of “small world” networks. The results of this research provide a solid base for future study of synchronization using more complex neuron models.

