

Моделирование пик-волновых разрядов в мозге малыми сетями нейроосцилляторов

Капустников А. А.^{*1,2}, Сысоева М. В.^{†1,3}, Сысоев И. В.^{‡1,2}

¹*Саратовский филиал Института радиотехники и электроники имени
В. А. Котельникова РАН, Саратов, Россия*

²*Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени
Н.Г. Чернышевского, Саратов, Россия*

³*Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю. А.,
Саратов, Россия*

Аннотация. Патология архитектуры связей в таламо-кортикальной системе считается основной причиной абсансной эпилепсии, проявляющейся на электроэнцефалограмме в виде пик-волновых разрядов. Непосредственной причиной начала разряда могут быть увеличение взаимодействий внутри коры или внешняя стимуляция коры или таламуса. При этом механизмы завершения разрядов до сих пор не ясны, поэтому с точки зрения теории динамических систем пик-волновой разряд можно считать длинным переходным процессом. В данной работе предлагается простая математическая модель из 14 идентичных модельных нейронов типа ФитцХью – Нагумо, организованных в соответствии с современными представлениями о таламо-кортикальной сети мозга. Для этой модели показано, что исключительно за счёт структуры связей возможно получить длинные переходные процессы в ответ на кратковременное импульсное воздействие со стороны отдельного нейрона, моделирующего тройничный нерв. Бифуркационный анализ показывает, что такие переходные процессы развиваются в системе в окрестности бифуркации рождения цикла из сгущения фазовых траекторий. Модель должна быть полезна в качестве составной части более детальных моделей таламо-кортикальной системы, создаваемых с фундаментальными целями, а также используемых для тестирования эффектов электрической стимуляции мозга, фармакологических воздействий и для тестирования методов оценки связанности в мозге.

Ключевые слова: абсансная эпилепсия, пик-волновые разряды, таламо-кортикальная система, нейронные ансамбли, динамические системы, переходной процесс, математическое моделирование.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время исследование и моделирование биологических систем, в том числе мозга, стало одним из самых распространённых приложений методов нелинейной динамики. В частности, математический аппарат теории бифуркаций и катастроф активно используется при синтезе моделей перехода от нормальной к патологической динамике в мозге при различных расстройствах: болезни Альцгеймера [1], болезни Паркинсона и деменции [2], таламо-кортикальной дизритмии [3] и при эпилепсии [4]. Поскольку

* anton.kapustnikov.02@mail.ru

† bobrichkek@mail.ru

‡ ivssci@gmail.com

различные типы эпилепсии представляют собою по сути различные заболевания, задействующие разные подсистемы мозга и имеющие различное проявление, в том числе энцефалографическое, большинство моделей эпилепсии также весьма специфичны. В частности, для абсансной эпилепсии [5, 6] – формы, широко распространённой среди детей и подростков – созданы несколько видов математических моделей, в основном относящихся к нейронным популяциям [7, 8].

Для данных моделей характерно описание целой популяции нейронов определённого типа, например, пирамид или интернейронов коры, одним, как в [8], или несколькими, как в [7], уравнениями. Преимуществами такого подхода является сочетание относительной простоты и возможности описания хотя бы части специфических для определённого типа эпилепсии биохимических процессов. Как следствие, такие модели допускают частичный бифуркационный анализ. Большинство видов эпилепсии, в том числе абсансная, – сетевое явление, то есть важно учесть связи как между задействованными структурами мозга и типами клеток, что модели нейронных ансамблей позволяют, так и внутри них, что с их помощью сделать невозможно. Этот существенный недостаток заложен в модели нейронных ансамблей по построению и не может быть преодолен. Для его преодоления появились сетевые модели, в которых каждой структуре мозга соответствует достаточно большое число модельных клеток [9, 10]. Однако механизмы перехода между нормальным и патологическим состояниями в таких больших моделях изучить очень проблематично из-за большой размерности и большого числа параметров. В пределе некоторые результаты могут быть получены, если перейти к рассмотрению мозга как сплошной среды, как это сделано в [11], но такое моделирование не всегда согласуется с современными представлениями о наличии большого числа дальних связей между нейронами коры и таламуса, хотя может быть полезно для некоторых типов активности, например, при изучении распространяющейся депрессии [12].

В данной работе мы предлагаем минималистичную сетевую модель генерации пик-волновых разрядов из 14-ти нейронов, воспроизводящую один из известных сценариев инициации, известный из работы [13]. В модели рассматривается только небольшая часть таламо-кортикальной сети, непосредственно задействованная в зарождении эпилептиформной активности. В работах [14, 15] попытки детектировать механизмы завершения пик-волновых разрядов предпринимались, но отдельный процесс завершения и ответственные за него структуры не были обнаружены. Так что в настоящее время по-прежнему считается, что пик-волновые разряды заканчиваются спонтанно [16]. Поэтому в предлагаемой модели пик-волновой разряд рассматривается как переходной процесс, вызванный кратковременным внешним стимулом.

2. МОДЕЛЬ

Так как изначально ставилась цель моделировать в первую очередь сетевые эффекты, по возможности уменьшив сложность описания отдельных узлов сети, для отдельного нейрона была использована одна из простейших моделей нейрона – модель ФитцХью – Нагумо [17, 18] в записи (1), предложенной в [19], поскольку такая запись содержит всего один бифуркационный параметр, регулирующий одновременно амплитуду и частоту колебаний, а также удобна для дальнейшей реализации в виде электрической схемы, как это сделано в [20].

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{du_i}{dt} &= u_i - \frac{u_i^3}{3} - v_i + \sum_{j=1, j \neq i}^N k_{i,j} u_j, \\ \frac{dv_i}{dt} &= u_i + a_i, \end{aligned} \quad (1)$$

где u_i – описывает динамику мембранного потенциала i -того нейрона; v_i – совокупное действие всех медленных ионных токов, отвечающих за восстановление потенциала покоя мембраны; параметр a_i определяет характеристики проводимости ионных каналов; $\epsilon > 0$ – относительная скорость изменения медленных ионных токов; $k_{i,j}$ – коэффициент связи между i -тым и j -тым нейронами.

Поскольку для моделирования пик-волновых разрядов важно учесть как минимум два ядра таламуса: ретикулярное и вентропостериальное медиальное, а также соматосенсорную кору, состоящую в свою очередь из клеток двух типов: пирамид и интернейронов, мы взяли за основу схему из работы [7], а соотношение нейронов в популяции как в работе [21]. При этом число нейронов было редуцировано в каждой из популяций до минимума, так что у нас число интернейронов $N_{IN} = 1$, число пирамид $N_{PY} = 4$, число ретикулярных клеток $N_{RE} = 4$ и число таламокортикальных клеток $N_{TC} = 4$. Кроме того, следуя [10] в систему был введён внешний вход, моделирующий тройничный нерв (один нейрон, обозначенный далее как NT, $N_{NT} = 1$); в целях минимизации размера модели он представлялся единственным нейроном, так что общее число нейронов в системе было $N = N_{IN} + N_{PY} + N_{RE} + N_{TC} + N_{NT} = 14$.

Связи в сети получены с помощью генератора псевдослучайных чисел с наложением ограничений, которые следуют из известных законов анатомии таламо-кортикальной системы: пирамиды могут быть связаны друг с другом произвольно, как и ретикулярные клетки, интернейроны могут воздействовать только на пирамиды, таламо-кортикальные клетки могут воздействовать на пирамиды и ретикулярные клетки, причём коллатерально, то есть если есть воздействие с данной таламо-кортикальной клетки на одну из пирамид, то есть и воздействие на одну из клеток ретикулярного ядра. Также и ретикулярные клетки воздействуют на пирамиды и таламокортикальные клетки. Кроме того, были наложены дополнительные условия, вызванные необходимостью максимально использовать имеющиеся модельные нейроны, так как их очень мало по сравнению с известными сетевыми моделями [10, 22]: несвязанные нейроны, а также нейроны, имеющие только исходящие связи или только входящие связи, были запрещены. Также все нейроны пирамид должны были влиять друг на друга прямо или опосредованно, аналогично и ретикулярные клетки. Получившаяся сеть изображена на рисунке 1.

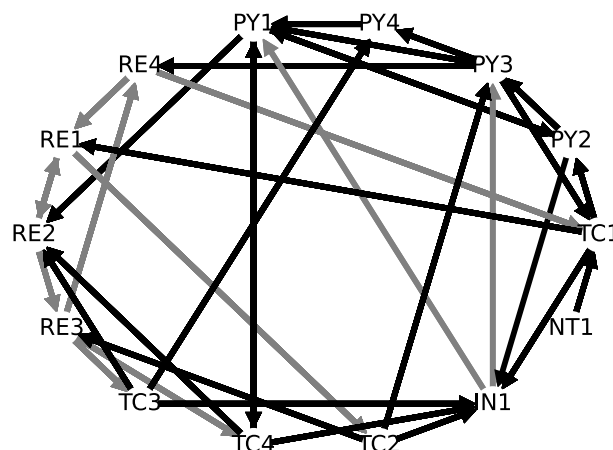


Рис. 1. Граф связи 14 нейронов модели (1). Чёрным цветом обозначены положительные связи (для которых $k_{i,j} > 0$), серым – отрицательные ($k_{i,j} < 0$).

Все коэффициенты связи $k_{i,j} \neq 0$ принимали одно из трёх значений: k_{br} для положительных связей внутри сети, $-k_{br}$ для отрицательных связей внутри сети и k_{NT} для связи NT→TC1, то есть со стороны внешнего входа на сеть. Все нейроны были идентичны, кроме нейрона NT. Параметр $\epsilon = 0.1$ был фиксирован, а параметр $a_{i \neq NT} =$

a_{br} менялся, чтобы достигнуть желаемого поведения системы. Параметр $a_{NT} = 0.82$ был установлен таким образом, чтобы нейрон тройничного нерва всегда находился в колебательном режиме: в работе [19] было показано, что значение $a = 1$ является бифуркационным – имеет место бифуркация Андронова – Хопфа, причём колебания развиваются при $a < 1$.

Далее для простоты будем говорить об автономной системе из 13 нейронов при $k_{NT} = 0$ и о неавтономной системе иначе.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Уравнения модели (1) решались с использованием функции `scipy.integrate.odeint` из пакета `scipy` [23], основанной на стандартной библиотечной процедуре LSODA, которая в свою очередь использует метод Адамса и «формулу дифференцирования назад» (BDF), выбор между которыми происходит автоматически. Функция использовалась с шагом выборки $\Delta t = 2^{-5}$. Переходной процесс в 15000 значений отбрасывался.

1. Колебания в модели автономной таламо-кортикальной сети

Бифуркация Андронова – Хопфа, существующая в отдельных модельных нейронах при $a = 1$, сохраняется при малых k_{br} в автономной системе. Однако начиная примерно с $k_{br} \approx 0.02$, рождение колебаний происходит жёстко через бифуркацию рождения цикла из сгущения фазовых траекторий. При этом бифуркация Андронова – Хопфа никуда не девается, она просто происходит позднее – при меньшем значении a_{br} . Впоследствии, с увеличением k_{br} , возникают всё новые бифуркации рождения цикла из сгущения, например, при $k_{br} \approx 0.11$, $k_{br} \approx 0.20$ и $k_{br} \approx 0.23$, как это видно на рисунке 2, где присутствуют разрывы на линии рождения цикла при соответствующих k_{br} .

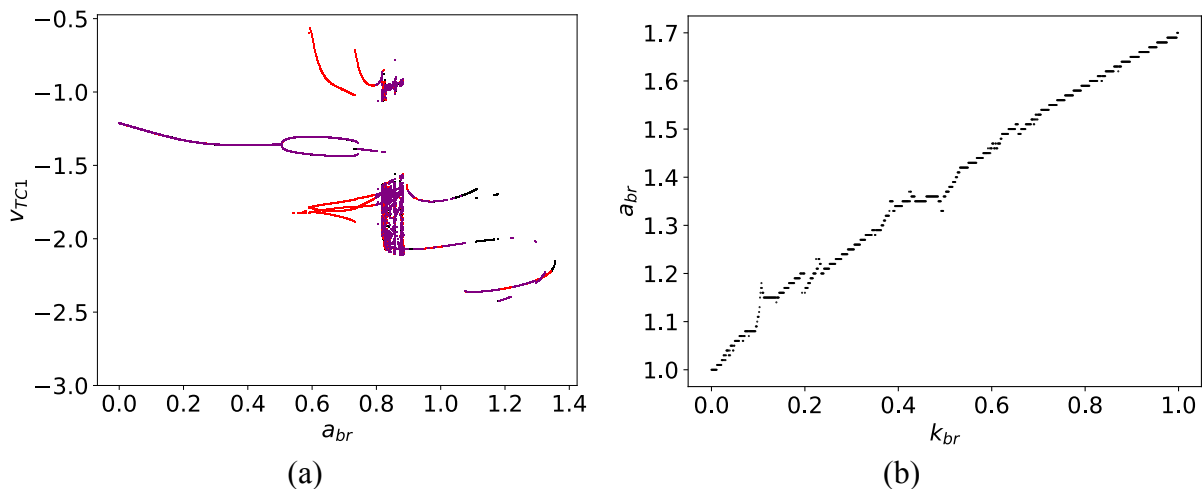


Рис. 2. Бифуркационная диаграмма по параметру a_{br} для нейрона TC1 при $k_{br} = 0.4$, построенная путём наложения диаграмм, рассчитанных при трёх различных начальных условиях (чёрным, красным и сиреневым цветами соответственно) – (а) и бифуркационная линия рождения предельного цикла в модели (1) при различных уровнях связей внутри таламо-кортикальной сети на плоскости (k_{br}, a_{br}) – (б).

Таким образом, в системе последовательно с увеличением силы внутренних связей формируются всё новые механизмы реализации колебательной динамики с жёстким возбуждением при сохранении предыдущих. Эти механизмы позволяют реализовать колебания при всё больших a_{br} , то есть всё дальше от порога возбуждения индивидуального нейрона. Одновременно вдали (ниже) от приведённой на рисунке 2,б

линии формируется мультистабильность, когда присутствуют сразу несколько колебательных режимов, поскольку предыдущие бифуркации не исчезают, а с ростом k_{br} смещаются в сторону больших a_{br} , что хорошо видно по бифуркационной диаграмме (см. рисунок 2,а), где различными цветами (чёрным, красным и сиреневым) обозначены точки, полученные при различных начальных условиях. Чуть ниже самой линии (кроме очень малых $k_{br} \leq 0.02$) имеет место бистабильность: сосуществование устойчивой точки и цикла.

2. Вызванные колебания

В работе [13] показано, что одним из возможных сценариев перехода к эпилептиформной активности может быть стимуляция тройничного нерва. Далее мы предполагаем, что в таламус из тройничного нерва приходит относительно короткая последовательность импульсов, запускающая колебания в сети. Эти колебания сначала носят характер вынужденных, а затем, по окончании воздействия, продолжают ещё некоторое время. Возможность продолжения колебаний по окончании воздействия обусловлена таким заданием параметра a_{br} , чтобы система находилась в неколебательном возбужденном состоянии вблизи бифуркации рождения цикла из сгущения фазовых траекторий – чуть выше кривой на рисунке 2,б при $k_{br} > 0.02$. В такой ситуации после прекращения внешнего воздействия система попадает в сгущение фазовых траекторий и продолжает колебаться ещё некоторое время, как это показано на рисунке 3. Фактически, такие колебания представляют собою длительный переходный процесс. Они являются в значительной степени регулярными, но в то же время не точно периодическими, что характерно и для экспериментально наблюдаемых пик-волновых разрядов.

Количество колебаний ν после окончания воздействия зависит от нескольких факторов. Во-первых, воздействие должно быть достаточно длительным (см. рис. 3,а), поскольку иначе оно не успеет раскачать сеть целиком. В случае, рассмотренном на рисунке 3, часть нейронов RE включаются в колебательную активность только после 7–8 осцилляций. Прекращение воздействия до этого момента обязательно ведёт к немедленному окончанию колебаний, поскольку сеть не успела целиком возбудиться. Во-вторых, число ν зависит от близости к бифуркационной кривой: небольшое изменение параметров существенно меняет число остаточных колебаний. Например, если взять $a_{br} = 1.338$ вместо $a_{br} = 1.337$ для режима, показанного на рисунке 3, это приводит к уменьшению количества колебаний после окончания воздействия с 9 до 1. Выход траектории из неавтономного режима в режим остаточных колебаний показан на рисунке 3,б, где неавтономная динамика показана красным, а автономная динамика, предшествующая и последующая за нею – чёрным (чёрная и красная кривые – две части одной и той же траектории). При этом из рисунка 3,а видно, что колебания в модели сети имеют период вдвое больший, чем внешнее воздействие. В-третьих, число остаточных колебаний зависит не просто от длительности воздействия, но, начиная с некоторой минимальной длительности, – в первую очередь от фазы его окончания (времени окончания t_{fin}). Причина в том, что от фазы воздействия и, следовательно, от фазы собственных колебаний зависит, в какой части фазового пространства (и, значит, как близко от сгущения траекторий) окажется система по окончании воздействия. Зависимость $\nu(t_{fin})$ на рисунке 4 имеет ярко выраженную периодическую структуру, хотя с увеличением времени воздействия более длинные переходные процессы встречаются чаще.

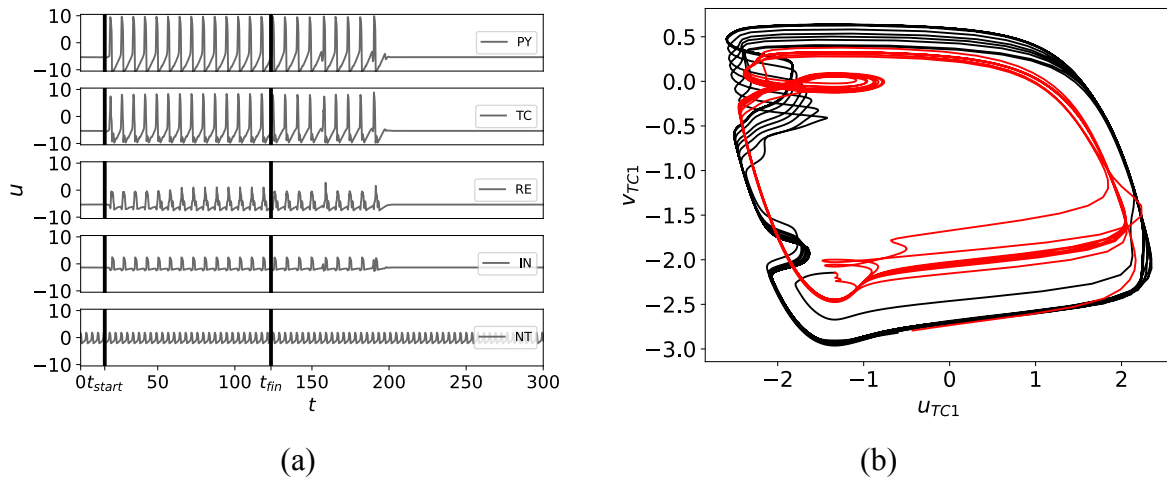


Рис. 3. Часть (а) – временные ряды, просуммированные по типам нейронов, колебаний u модели таламо-кортикальной сети до подключения, во время и после отключения воздействия со стороны тройничного нерва (нейрон NT) при $a_{br} = 1.337$, $a_{NT} = 0.82$, $k_{br} = 0.4$, $k_{NT} = 0.4$. Чёрными линиями обозначены начало и конец воздействия. Часть (б) – проекция фазовой траектории на плоскость переменных нейрона TC1 на том же интервале времени, что и представлены на фрагменте (а), где красным обозначена неавтономная динамика, а чёрным – автономная, включая 9 остаточных колебаний непосредственно по завершении воздействия.

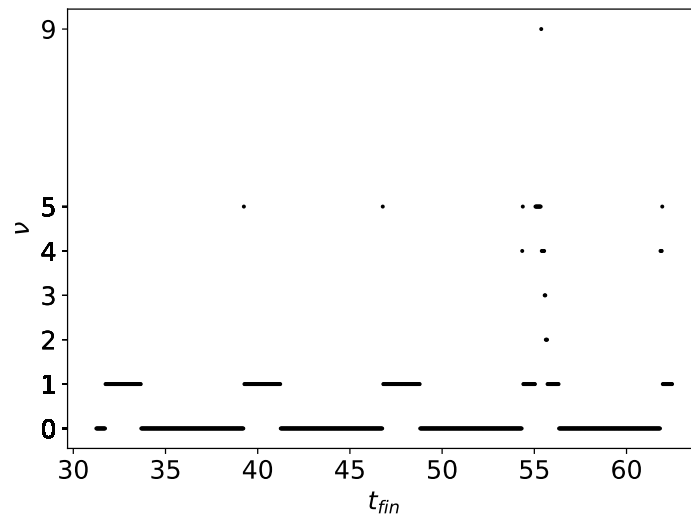


Рис. 4. Зависимость числа остаточных колебаний ν в системе (1) от длительности (конечного момента t_{fin}) внешнего воздействия.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе демонстрируется возможность моделирования пик-волновых разрядов – основного энцефалографического проявления абсансной эпилепсии – длинными переходными процессами, возникающими вблизи бифуркации рождения цикла из сгущения фазовых траекторий. При этом само возникновение такой бифуркации оказывается возможно вследствие сетевой структуры модели, а не заложено в уравнения для отдельного элемента сети, поэтому можно ожидать, что соответствующие эффекты

можно получить и с использованием других моделей для отдельного узла, например, Моррис – Лекара [24] или Хиндмарш – Роуз [25]; достаточно свежий обзор моделей одиночных нейронов см., например, в работе [26].

Предложенный подход является новым по сравнению с существующими. От моделей нейронных ансамблей типа [7, 8] и других он отличается наличием иерархически организованной сети нейроосцилляторов, что соответствует современному представлению об эпилепсии как о сетевом явлении. От моделей, где переход между режимами нормальной и эпилептиформной активности осуществляется за счёт переключения между аттракторами (мультистабильность), как в [7], предложенная модель отличается также тем, что эпилептиформной активности в ней не соответствует никакое устойчивое многообразие, благодаря чему модель демонстрирует самопроизвольное прекращение разрядов, как это в настоящее время предполагается на основе анализа экспериментальных данных [14, 15]. Использование переходного процесса для моделирования пик-волновых разрядов также позволяет решить вопрос о неполной регулярности колебаний, когда основной ритм сохраняется, но каждая осцилляция отличается от других, что невозможно в моделях, основанных на переключении между аттракторами без использования шума, как это было сделано в большой сетевой модели в [10]. Естественным образом также решается вопрос о различиях в длительности пик-волновых разрядов, поскольку длительность разряда по времени зависит от того, в каком месте система вышла в сгущение фазовых траекторий после окончания внешнего воздействия со стороны нейронов тройничного нерва. Таким образом, модель претендует на то, что оказывается способна описать механизм переключения, а не просто разные формы активности как, например, модели, предложенные в [27, 28].

Авторы придерживаются теории «коркового фокуса» [29] в том смысле, что есть относительно небольшая популяция нейронов в первичной соматосенсорной коре и таламусе, ответственная за генерацию патологической активности, но эта популяция может быть (и скорее всего) пространственно распределена в соответствующих областях, составляя скорее сеть, чем область. При этом генерализация разряда вызывается тем, что нейроны патологической сети имеют проекции также и на большинство других нейронов соматосенсорной коры, вентропостериального медиального и ретикулярного ядер таламуса, и при возбуждении в патологической сети она в свою очередь синхронизирует значительные области вокруг себя. Таким образом, предлагаемая малая модель не претендует на описание всей таламо-кортикальной сети, а моделирует только сравнительно небольшую её часть – ту самую фокальную сеть, ответственную за запуск разрядов. Построение большой динамической мезомасштабной модели абсансов неизбежно влечёт необходимость моделирования нормальной динамики, для чего необходимо гораздо больше узлов сети, чем для непосредственно моделирования пик-волновых разрядов [21]. Очевидно также, что предлагаемая модель может рассматриваться скорее как подтверждение работоспособности идеи моделирования пик-волновых разрядов с помощью переходных процессов, предложенной в [21]. За счёт малого числа узлов в сети оказалось возможно произвести первичный бифуркационный анализ модели. Но это же малое число элементов препятствует воспроизведению экспериментальных характеристик. Так, число полученных после окончания разряда колебаний не более 9, что мало для настоящих пик-волновых разрядов, длительность которых в среднем составляет около 6 с и порядка 50 колебаний [16]. Поскольку целью было именно показать возможность реализации сценария возбуждения длительного переходного процесса в форме квазирегулярных колебаний в сети благодаря её топологии, было решено ограничиться рассмотрением единственной матрицы связей,

представленной на рисунке 1, хотя результаты работ [10, 21] показывают, что в общем случае должна существовать «популяция» таких матриц. Исследование данного вопроса не являлось целью настоящей работы, но было бы полезно для подтверждения общности представленных механизмов и планируется в дальнейшем.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант №19-72-10030.
This research was supported by Russian Science foundation, grant No. 19-72-10030.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Helal M., Hingant E., Pujol-Menjouet L., Webb G.F. Alzheimer's disease: analysis of a mathematical model incorporating the role of prions. *Journal of Mathematical Biology*. 2014. V. 69. P. 1207–1235. doi: [10.1007/s00285-013-0732-0](https://doi.org/10.1007/s00285-013-0732-0).
2. Stam C.J., Jelles B., Achtereekte H.A.M., Rombouts S.A.R.B., Slaets J.P.J., Keunen R.W.M. Investigation of EEG non-linearity in dementia and Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1995. V. 95. № 5. P. 309–317. doi: [10.1016/0013-4694\(95\)00147-Q](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00147-Q).
3. Proske J.H., Jeanmonod D., Verschure P.F. A Computational Model of Thalamocortical Dysrhythmia. *The European Journal of Neuroscience*. 2011. V. 33. № 7. P. 1281–1290. doi: [10.1111/j.1460-9568.2010.07588.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07588.x).
4. Destexhe A. Spike-and-wave oscillations based on the properties of GABAB receptors. *Journal of Neuroscience*. 1998. V. 18. P. 9099–9111. doi: [10.1523/JNEUROSCI.18-21-09099.1998](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-21-09099.1998).
5. Karlov V.A., Gnezditski V.V. *Absence epilepsy in children and rats*. Presservis, 2005.
6. Volnova A.B., Lenkov D.N. Absence epilepsy: mechanisms of hypersynchronization of neuronal networks. *Medical Academic Journal*. 2012. V. 12. № 1. P. 7–19.
7. Suffczynski P., Kalitzin S., Lopes da Silva F. Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network. *Neuroscience*. 2004. V. 126. No. 2. P. 467–484. doi: [10.1016/j.neuroscience.2004.03.014](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.03.014).
8. Taylor P.N., Wang Y., Goodfellow M., Dauwels J., Moeller F., Stephani U., Baier G. A Computational Study of Stimulus Driven Epileptic Seizure Abatement. *PLoS ONE*. 2014. V. 9. № 12. Article No e114316. doi: [10.1371/journal.pone.0114316](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114316).
9. Destexhe A. Network models of absence seizures. In: *Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics*. Academic Press, 2014. P. 11–35.
10. Medvedeva T.M., Sysoeva M.V., van Luijtelaar G., Sysoev I.V. Modeling spike-wave discharges by a complex network of neuronal oscillators. *Neural Networks*. 2018. V. 98. P. 271–282. doi: [10.1016/j.neunet.2017.12.002](https://doi.org/10.1016/j.neunet.2017.12.002).
11. Kolosov A.V., Nujdel I.V., Yakhno V.G. Research of dynamic modes in the mathematical model of elementary thalamocortical cell. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2016. V. 24. № 5. P. 72–83. doi: [10.18500/0869-6632-2016-24-5-72-83](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2016-24-5-72-83).
12. Kuznetsova G.D., Pelinovskij D.E., Yakhno V.G. Mathematical models of the dynamics of the spreading depression waves in cerebrum cortex. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 1994. V. 2. № 3. P. 86–99.
13. Abbasova K., Chepurnov S., Chepurnova N., van Luijtelaar G. The role of perioral afferentation in the occurrence of spike-wave discharges in the WAG/Rij model of absence epilepsy. *Brain Research*. 2010. V. 1366. P. 257–262. doi: [10.1016/j.brainres.2010.10.007](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.007).
14. Lüttjohann A., van Luijtelaar G. The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy. *Neurobiology of Disease*. 2012. V. 47. P. 47–60.
15. Sysoeva M.V., Lüttjohann A., van Luijtelaar G., Sysoev I.V. Dynamics of directional

- coupling underlying spike-wave discharges. *Neuroscience*. 2016. V. 314. P. 75–89. doi: [10.1016/j.neuroscience.2015.11.044](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.11.044).
16. Lüttjohann A., van Luijtelaar G. Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man. *Frontiers in Physiology*. 2015. V. 6. P. 16. doi: [10.3389/fphys.2015.00016](https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00016).
 17. FitzHugh R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*. 1961. V. 1. P. 445–466. doi: [10.1016/S0006-3495\(61\)86902-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(61)86902-6).
 18. Nagumo J., Arimoto S., Yoshizawa S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of the IRE*. 1962. V. 50. P. 2061–2070.
 19. Dahlem M.A., Hiller G., Panchuk A., Schöll E. Dynamics of delay-coupled excitable neural systems. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 2009. V. 19. № 2. P. 745–753. doi: [10.1142/S0218127409023111](https://doi.org/10.1142/S0218127409023111).
 20. Kulminskiy D.D., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Hramov A.E. Synchronization in ensembles of delay-coupled nonidentical neuronlike oscillators. *Nonlinear Dynamics*. 2019. V. 98. № 1. P. 735–748. doi: [10.1007/s11071-019-05224-x](https://doi.org/10.1007/s11071-019-05224-x).
 21. Medvedeva T.M., Sysoeva M.V., Sysoev I.V. Coupling analysis between thalamus and cortex in mesoscale model of spike-wave discharges from time series of summarized activity of model neurons. In: *2nd School on Dynamics of Complex Networks and their Application in Intellectual Robotics, DCNAIR 2018*. IEEE, 2018. P. 137–138. doi: [10.1109/DCNAIR.2018.8589208](https://doi.org/10.1109/DCNAIR.2018.8589208).
 22. van Drongelen W., Lee H.C., Hereld M., Chen Zh., Elsen F.P., Stevens R.L. Emergent epileptiform activity in neural networks with weak excitatory synapses. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2005. V. 13. № 2. P. 236–241. doi: [10.1109/TNSRE.2005.847387](https://doi.org/10.1109/TNSRE.2005.847387).
 23. Virtanen P., Gommers R., Oliphant T.E., Haberland M., Reddy T., Cournapeau D., Burovski E., Peterson P., Weckesser W., Bright J. et al. SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nature Methods*. 2020. V. 17. P. 261–272. doi: [10.1038/s41592-019-0686-2](https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2).
 24. Morris C., Lecar H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.* 1981. V. 35. № 1. P. 193–213. doi: [10.1016/S0006-3495\(81\)84782-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(81)84782-0).
 25. Hindmarsh J.L., Rose R.M. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 1984. V. 221. № 1222. P. 87–102. doi: [10.1098/rspb.1984.0024](https://doi.org/10.1098/rspb.1984.0024).
 26. Dmitrichev A.S., Kasatkin D.V., Klinshov V.V., Kirillov S.Yu, Maslennikov O.V., Shchapin D.S., Nekorkin V.I. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2018. V. 26. № 4. P. 5–58. doi: [10.18500/0869-6632-2018-26-4-5-58](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2018-26-4-5-58).
 27. Sargsyan A., Sitnikova E., Melkonyan A., Mkrtchian H., van Luijtelaar G. *Journal of Neuroscience Methods*. 2007. V. 164. № 1. P. 161–176. doi: [10.1016/j.jneumeth.2007.03.023](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.023).
 28. Sysoeva M.V., Kuznetsova G.D., Sysoev I.V. The modeling of rat EEG signals in absence epilepsy in the analysis of brain connectivity. *Biophysics*. 2016. V. 61. № 4. P. 661–669. doi: [10.1134/S0006350916040230](https://doi.org/10.1134/S0006350916040230).
 29. Meeren H., van Luijtelaar G., Lopes da Silva F., Coenen. A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Archives of Neurology*. 2005. V. 62. P. 371–376.

Рукопись поступила в редакцию 28.06.2020. Переработанный вариант поступил 01.09.2020.

Дата опубликования 15.09.2020.

Modeling Spike-Wave Discharges in the Brain with Small Neurooscillator Networks

Kapustnikov A.A.^{1,2}, Sysoeva M.V.^{1,3}, Sysoev I.V.^{1,2}

¹*Saratov Branch of Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics of Russian Academy of Sciences, Saratov, Russia*

²*Saratov State University, Saratov, Russia*

³*Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Saratov, Russia*

Abstract. Pathology of coupling architecture in the thalamo-cortical system is considered to be the main cause of absence epilepsy, which electroencephalographic primary manifestation is spike-wave discharges. The onset of discharge may be An increase of intracortical connectivity or external stimulation of the cortex or thalamus can be an immediate trigger for discharge onset. At the same time, the mechanisms of discharge termination are still not clear; so from the point of view of the dynamical system theory, the spike-wave discharge can be considered as a long transient process. In this paper, we propose a simple mathematical model of 14 identical Fitzhugh–Nagumo neurons, organized in accordance with modern ideas about the thalamo-cortical brain network. In this model long transients in response to short-term pulse driving from a separate neuron, representing the nervus trigeminus, are shown to be possible. Bifurcation analysis reveals such transients to develop in the system in the vicinity of the bifurcation of the cycle birth from the condensation of phase trajectories. The model should be useful as part of more detailed models of the thalamo-cortical system created for fundamental purposes, as well as it can be used to test the effects of electrical brain stimulation, pharmacological effects, and to test methods for evaluating connectivity in the brain.

Key words: *absence epilepsy, spike-wave discharges, thalamo-cortical system, neuron ensembles, dynamical systems, transient process, mathematical modeling.*