

Вклад простых и сложных спайков клеток Пуркинье в формирование BOLD-ответа мозжечка: энергетическое моделирование нейроваскулярного сопряжения

А. К. Бережной¹, В. Л. Дунин-Барковский²

¹Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
г. Долгопрудный

²НИЦ «Курчатовский институт» – НИИСИ, г. Москва

e-mail: berezhnoi.ak@phystech.edu

Аннотация. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) широко используется для картирования моторных и когнитивных функций мозжечка, однако количественная интерпретация BOLD-сигнала этой структуры остаётся нерешённой задачей: уникальная архитектура коры мозжечка, особенности её энергетического бюджета и двойственный характер импульсной активности клеток Пуркинье (простые и сложные импульсы) существенно затрудняют соотношение фМРТ-сигнала с активностью отдельных типов клеток. В настоящей работе построена вычислительная модель клетки Пуркинье на основе формализма Маука, включающая непрерывную биполярную пластичность синапсов параллельных волокон (постоянная потенциация, прерываемая короткими окнами депрессии после сложного импульса), и LIF-энкодер простых импульсов. Энергопотребление клетки описано двумя независимыми моделями: линейной, калиброванной по экспериментальному энергетическому бюджету мозжечка, и полиномиальной. BOLD-сигнал рассчитан по полному уравнению Дэвиса с явным учётом нейроваскулярного сопряжения. Показано, что отклонение частоты сложных импульсов от равновесной (1 имп/с) приводит к статистически значимому изменению BOLD: повышение частоты вызывает положительный ответ, снижение – отрицательный, причём знак сигнала устойчив к выбору модели энергетики. В фазе возврата к равновесию модель предсказывает отрицательный BOLD как след депрессии синапсов параллельных волокон – количественно описанный нейрональный механизм пост-стимульного снижения BOLD, альтернативный чисто гемодинамическому. Полученные результаты связывают фМРТ-сигнал мозжечка с конкретными нейронными и синаптическими процессами и открывают путь к количественной интерпретации фМРТ-данных через активность нейронных микросетей.

Ключевые слова: мозжечок; клетка Пуркинье; BOLD-сигнал; фМРТ; формализм Маука; уравнение Дэвиса; нейроваскулярное сопряжение; синаптическая пластичность

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГУ ФНЦ НИЦ Курчатовский институт - НИИСИ РАН по теме № FNEF-2024-0001 «Создание и реализация доверенных систем искусственного интеллекта, основанных на новых математических и алгоритмических методах, моделях быстрых вычислений, реализуемых на отечественных вычислительных системах» (1023032100070-3-1.2.1).

I. ВВЕДЕНИЕ

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) остаётся основным неинвазивным методом картирования активности головного мозга. За последние десятилетия роль мозжечка существенно переосмыслена: помимо координации движений, убедительно показано его участие в когнитивных и аффективных функциях [1, 2]. Тем не менее интерпретация BOLD-сигнала мозжечка существенно затруднена по сравнению с корой больших полушарий ввиду уникальных особенностей его архитектуры и энергетического метаболизма [3].

Центральным элементом обработки информации в коре мозжечка является клетка Пуркинье (КП). Её активность характеризуется двумя качественно различными типами импульсов: простыми (simple spikes, SS) с частотой до 200 имп/с, отражающими возбуждающий вход от зернистых клеток (ЗК) через параллельные волокна [4], и сложными (complex spikes, CS), инициируемыми одиночными импульсами по лианнным волокнам с частотой ≈ 1 имп/с [5, 6]. Существенной особенностью синапсов «параллельное волокно – КП» является постоянное усиление эффективности (potentiation forwarded, PF), прерываемое короткими (≈ 20 мс) окнами депрессии (depression forwarded, DF) сразу после CS [7, 8]. Этот биполярный механизм формально описан в формализме Маука [9, 10] и обеспечивает непрерывную настройку выхода КП к экстрацеребеллярному входу нижних олив.

BOLD-сигнал отражает локальное соотношение концентраций окси- и дезоксигемоглобина и косвенно связан с энергопотреблением ткани [11]. Энергетический бюджет мозжечка детально охарактеризован в работе Howarth et al. [3]: ≈ 54 % энергии расходуется на поддержание ионного гомеостаза, ≈ 22 % – на постсинаптические токи, ≈ 17 % – на генерацию потенциалов действия. При этом затраты на один CS приблизительно эквивалентны затратам на 40 SS [12]. До настоящего времени не описано точных методов соотношения фМРТ-сигнала мозжечка с импульсной активностью отдельных типов клеток.

Целью настоящей работы является исследование того, как биполярность процесса настройки синаптической связи ЗК-КП (непрерывное PF,

прерываемое короткими окнами DF) отражается на BOLD-сигнале фМРТ. В работе проверяются следующие гипотезы: основная гипотеза (H1): отклонение частоты CS от равновесной (1 имп/с), нарушающее баланс PF и DF, приводит к изменению суммарного энергопотребления клетки Пуркинье и, как следствие, к статистически значимому изменению BOLD-сигнала, детектируемому при стандартных параметрах фМРТ. Уточняющая гипотеза (H2): знак этого изменения определяется нейроваскулярным сопряжением и соответствует физиологии функциональной гиперемии – повышение активности CS вызывает положительный BOLD, снижение – отрицательный. Гипотеза о механизме пост-стимульного ответа (H3): после завершения пробы BOLD временно становится отрицательным вследствие остаточного «следа» депрессии синапсов параллельных волокон, снижающего постсинаптическую энергетическую компоненту ниже базовой до восстановления через PF. Для проверки этих гипотез построена вычислительная модель клетки Пуркинье на основе формализма Маука с двумя независимыми подходами к описанию энергетике.

II. МЕТОДЫ

2.1. Модель клетки Пуркинье. Модель реализована в формализме Маука [9, 10] и включает: (а) генерацию входных спайковых последовательностей ЗК и CS как неоднородных пуассоновских процессов; (б) функцию пластичности $\chi(\tau)$, задающую депрессию синаптического веса $\sigma(t)$ в окне $\xi = 20$ мс после CS ($\chi = -A_{DF}$) и потенциацию в остальное время ($\chi = +A_{PF}$); (в) eligibility trace $e(t)$ с $\tau_e = 200$ мс, скачкообразно возрастающий при каждом спайке ЗК; (г) LIF-энкодер простых импульсов с параметрами $C = 107$ пФ, $g_L = 2.32$ нС, $E_L = -68$ мВ, $V_{th} = -55$ мВ. Шаг моделирования $dt = 1$ мс.

2.2. Протокол моделирования. Протокол включает три фазы: (1) крейсерская (600 с): $SS \approx 40$ имп/с, $CS = 1$ имп/с – верификация энергетического равновесия; (2) проба (60 с): CS принимает одно из значений 0.25; 0.5; 2; 4 имп/с; (3) возврат (≥ 180 с) до восстановления равновесия. Частота ЗК не менее 100 имп/с. Для каждого условия выполнено по 10 независимых прогонов с различной инициализацией.

2.3. Модели энергетике. Используются две независимые модели. *Линейная модель (ЛМ)* калибрована по бюджету Howarth et al. [3]: $E(t) = E_{rest} + w_{syn} \cdot \Pi(t) + w_{SS} \cdot f_{SS}(t) + w_{CS} \cdot f_{CS}(t)$, где $E_{rest} \approx 54\% E_0$, $w_{CS} = 40 \cdot w_{SS}$ [12]. *Полиномиальная модель (ПМ)*: $E(t) = A \cdot f_{SS} + B \cdot f_{SS}^2 + C \cdot f_{CS} + D \cdot f_{CS}^2$, параметры подобраны методом сеточного поиска при условии $E_{CS}/E_{SS} \approx 40$ в равновесии.

2.4. Расчёт BOLD-сигнала. BOLD рассчитывается по полному уравнению Дэвиса [13]: $BOLD = M \cdot (1 - f^{\alpha-\beta} \cdot m^\beta)$, где $m = r \cdot E/E_0 + (1 - r)$ – нормализованный метаболизм $CMRO_2$; $f = m^n$ – нормализованный кровоток; $n \approx 2$ – коэффициент нейроваскулярного сопряжения $CBF/CMRO_2$ [14, 15]; $\alpha = 0.38$ [16] Принципиально, что использование полного уравнения (а не упрощённой формы $BOLD = M \cdot (1 - m^\beta)$) восстанавливает физиологически корректный знак сигнала, поскольку при нейроактивации CBF возрастает быстрее, чем $CMRO_2$, создавая избыток оксигемоглобина.

2.5. Статистический анализ. BOLD-сигнал усреднялся по трём временным окнам: pre (последние 60 с крейсерской фазы), mid (60 с пробы), post (первые 60 с возврата). Глобальное различие оценивалось критерием Фридмана; парные сравнения – парным t-критерием с уровнем значимости $\alpha = 0.05$. Доверительные интервалы построены по t-распределению. Моделирование выполнено на Python 3.11 (NumPy, SciPy, Pandas).

III. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Динамика нейронной активности. В крейсерском режиме модель достигает стабильного равновесия с $SS \approx 40$ имп/с при $CS = 1$ имп/с. Снижение CS до 0.25 имп/с приводит к росту SS вследствие преобладания PF; повышение CS до 4 имп/с – к снижению SS до ≈ 20 имп/с за счёт усиленной DF. Во всех 10 независимых прогонах для каждого условия наблюдалось согласованное направление изменений.

3.2. BOLD-сигнал и сравнение моделей энергетике. Обе модели предсказывают повышение энергопотребления при $CS > 1$ имп/с и снижение при $CS < 1$ имп/с (см. сводные значения за фазу пробы по 10 прогонам ниже). В линейной модели $\Delta E/E_0$ составляет единицы процентов: от -1.7% при $CS = 0.25$ имп/с до $+9.3\%$ при $CS = 4$ имп/с. Принципиально важно: знак BOLD при всех исследованных CS у обеих моделей совпадает.

Сводные значения за фазу пробы (среднее \pm SD по $N = 10$ прогонам): при $CS = 0.25$ имп/с – $SS = 43.3 \pm 4.3$ имп/с, BOLD (ЛМ) = -0.00039 ± 0.00044 , BOLD (ПМ) = -0.017 ± 0.014 ; при $CS = 0.50$ имп/с – $SS = 41.1 \pm 4.5$ имп/с, BOLD (ЛМ) = -0.00024 ± 0.00041 , BOLD (ПМ) = -0.013 ± 0.013 ; при $CS = 2.00$ имп/с – $SS = 29.8 \pm 5.1$ имп/с, BOLD (ЛМ) = $+0.00046 \pm 0.00043$, BOLD (ПМ) = $+0.013 \pm 0.012$; при $CS = 4.00$ имп/с – $SS = 15.8 \pm 3.8$ имп/с, BOLD (ЛМ) = $+0.00167 \pm 0.00053$, BOLD (ПМ) = $+0.002 \pm 0.089$.

3.3. Статистическая значимость. Для условия $CS = 2$ имп/с критерий Фридмана подтверждает глобальное различие трёх фаз ($\chi^2 = 18.2$, $p = 1.1 \cdot 10^{-4}$). Парный t-критерий выявляет значимое повышение BOLD в фазе пробы (mid vs. pre: $p = 0.005$, эффект Коэна $d_z = 1.18$). В фазе возврата BOLD становится отрицательным (post vs. pre: $p = 1.8 \cdot 10^{-7}$, $d_z = -4.49$), что обусловлено «следом» депрессии: после 60 с повышенной активности CS синаптический вес $\sigma(t)$ снижен, и SS остаётся ниже равновесного до восстановления через PF. При $CS = 0.5$ имп/с (отклонение от равновесия в 2 раза) изменение BOLD для линейной модели не достигает значимости ($p > 0.05$), что указывает на порог детектируемости, лежащий между $CS = 0.5$ и $CS = 0.25$ имп/с.

3.4. Интерпретация. Полученные результаты допускают прозрачную физиологическую интерпретацию. Повышение частоты CS смещает баланс пластичности в сторону депрессии: в каждом CS-интервале накапливается больше «окон» DF, суммарный синаптический вес $\sigma(t)$ снижается, соответствующим образом снижается и частота SS. На первый взгляд это должно уменьшать импульсную составляющую энергобюджета. Однако энергетический вклад одного CS эквивалентен ≈ 40 SS, и при равновесных частотах именно поступающие CS и синаптические токи, а не SS, доминируют в модулируемой части бюджета. В

результате при росте CS суммарное энергопотребление растёт, и через нейроваскулярное сопряжение ($f = m^n$, $n \approx 2$) это даёт положительный BOLD. При снижении CS вклад CS-компоненты падает быстрее, чем растёт вклад SS за счёт доминирования PF, и суммарная энергия снижается – BOLD становится отрицательным. Тот факт, что обе модели энергетики дают одинаковый знак BOLD при всех исследованных частотах CS, указывает, что направление ответа определяется не деталями энергетической модели, а самой структурой биполярной пластичности: DF всегда усиливается с ростом CS, а PF – убывает. Именно это делает предсказание модели устойчивым и потенциально верифицируемым на реальных данных. В отличие от фазы пробы, где изменение BOLD отражает мгновенный сдвиг баланса CS и синаптических токов, в фазе возврата ни частота CS, ни частота ЗК не отличаются от крейсерских значений. Тем не менее BOLD достоверно отрицателен. Этот эффект целиком обусловлен внутренним состоянием пластичности: $\sigma(t)$, накопленный во время пробы с CS = 2 имп/с, снижен и восстанавливается с характерным временем PF. Пока $\sigma(t)$ не вернулся к равновесию, постсинаптическая компонента энергии ($\approx 22\%$ бюджета по калиброванной модели) удерживается ниже базовой, что и даёт отрицательный BOLD. Таким образом, модель предлагает *нейрональный* механизм пост-стимульного снижения BOLD как альтернативу чисто гемодинамическому объяснению через медленную релаксацию объёма крови. То, что при CS = 0.5 имп/с линейная модель не обнаруживает значимого эффекта, а при CS = 0.25 имп/с – обнаруживает, задаёт количественный прогноз: для детектирования двукратного снижения CS на стандартной фМРТ потребовалось бы усреднение по значительно большему числу событий, чем для четырёхкратного. Этот прогноз допускает прямую экспериментальную проверку.

IV. ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты моделирования подтверждают все три выдвинутые гипотезы. Гипотеза Н1 о детектируемости отклонений КП от равновесного режима в BOLD-сигнале подтверждается статистически значимым изменением BOLD при CS = 2 имп/с и CS = 0.25 имп/с для обеих моделей энергетики. Гипотеза Н2 о знаке ответа подтверждается тем, что повышение CS даёт положительный BOLD, а снижение – отрицательный, в согласии с физиологией функциональной гиперемии. Гипотеза Н3 о природе отрицательного BOLD в фазе возврата подтверждается количественным воспроизведением этого эффекта в модели и его прозрачной связью со следом синаптической депрессии (см. раздел 3.4). Принципиальное значение при этом имеет применение полного уравнения Дэвиса с учётом нейроваскулярного сопряжения $f = m^n$ ($n \approx 2$). Упрощённая форма $BOLD = M \cdot (1 - m^b)$, не учитывающая кровотока, инвертирует знак сигнала: рост энергопотребления формально приводит к отрицательному BOLD, что противоречит физиологии функциональной гиперемии [11, 14, 15].

Линейная модель, калиброванная по экспериментальным данным Howarth et al. [3], демпфирована постоянной компонентой ионного гомеостаза ($\approx 54\% E_0$), благодаря чему $m = 1 \pm 0.07$ при всех исследованных значениях CS. Это обеспечивает корректную работу уравнения Дэвиса в области

линейного приближения и согласуется с экспериментальными данными о том, что BOLD-сигнал мозжечка преимущественно отражает входную синаптическую активность, а не частоту CS напрямую (Thomsen et al., 2004; Lauritzen, 2001 [17]). Полиномиальная модель остаётся в области применимости только при умеренных отклонениях; для CS = 4 имп/с потребовалось бы привлечение нелинейной модели гемодинамики (полная balloon model Бакстона [18]).

Типичная амплитуда BOLD мозжечка при моторных задачах составляет 0.1–1 % (Alahmadi et al., 2015). Предсказание модели для одной КП – порядка 0.01–0.05 %, что на 1–2 порядка меньше; это различие согласуется с тем, что один воксель фМРТ содержит $\sim 10^5$ КП, и при условии их координированной активности эффект масштабируется линейно. Предсказание модели о нейрональной природе пост-стимульного снижения BOLD (см. раздел 3.4) допускает прямую экспериментальную проверку методами одновременной регистрации фМРТ и электрофизиологии при контролируемой стимуляции лианых волокон. Ограничениями работы являются нульмерность модели, моделирование одной КП без вклада корзинчатых, звёздчатых и клеток Гольджи, а также отсутствие пространственного моделирования гемодинамического ответа. Работа над расширением модели до нескольких взаимодействующих клеток и исследованием динамики работы такой системы уже ведётся.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построена вычислительная модель клетки Пуркинье на основе формализма Маука с двумя независимыми поделями энергетики и расчётом BOLD-сигнала по полному уравнению Дэвиса. Показано, что (1) повышение частоты CS приводит к положительному, а снижение – к отрицательному BOLD-сигналу, что согласуется с физиологией функциональной гиперемии; (2) для CS = 2 имп/с изменение BOLD статистически значимо ($p = 0.005$, $dz = 1.18$); (3) отрицательный BOLD в фазе возврата отражает след депрессии синапсов параллельных волокон – предсказание, верифицируемое экспериментально. Результаты подтверждают принципиальную детектируемость отклонений режима системы «лианная клетка – клетка Пуркинье – зернистые клетки» на фМРТ мозжечка и открывают перспективу количественной интерпретации фМРТ-сигнала через активность нейронных микросетей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Diedrichsen J., King M., Hernandez-Castillo C., Sereno M., Ivry R. B. Universal transform or multiple functionality? Understanding the contribution of the human cerebellum across task domains // *Neuron*. 2019. Vol. 102, № 5. P. 918–928.
- [2] Stoodley C. J., Schmahmann J. D. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing // *Cortex*. 2010. Vol. 46, № 7. P. 831–844.
- [3] Howarth C., Gleeson P., Attwell D. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2012. Vol. 32, № 7. P. 1222–1232.
- [4] Thach W. T. Discharge of Purkinje and cerebellar nuclear neurons during rapidly alternating arm movements in the monkey // *Journal of Neurophysiology*. 1968. Vol. 31, № 5. P. 785–797.
- [5] Eccles J. C., Llinás R., Sasaki K. The excitatory synaptic action of climbing fibres on the Purkinje cells of the cerebellum // *Journal of Physiology*. 1966. Vol. 182, № 2. P. 268–296.

- [6] Llinás R., Sugimori M. Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices // *Journal of Physiology*. 1980. Vol. 305, № 1. P. 197–213.
- [7] Ito M. Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles // *Physiological Reviews*. 2001. Vol. 81, № 3. P. 1143–1195.
- [8] Coesmans M., Weber J. T., De Zeeuw C. I., Hansel C. Bidirectional parallel fiber plasticity in the cerebellum under climbing fiber control // *Neuron*. 2004. Vol. 44, № 4. P. 691–700.
- [9] Mauk M. D., Donegan N. H. A model of Pavlovian eyelid conditioning based on the synaptic organization of the cerebellum // *Learning & Memory*. 1997. Vol. 4, № 1. P. 130–158.
- [10] Medina J. F., Mauk M. D. Computer simulation of cerebellar information processing // *Nature Neuroscience*. 2000. Vol. 3, Suppl. P. 1205–1211.
- [11] Ogawa S., Lee T. M., Kay A. R., Tank D. W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1990. Vol. 87, № 24. P. 9868–9872.
- [12] Sengupta B., Stemmler M., Laughlin S. B., Niven J. E. Action potential energy efficiency varies among neuron types in vertebrates and invertebrates // *PLoS Computational Biology*. 2010. Vol. 6, № 7. P. e1000840.
- [13] Davis T. L., Kwong K. K., Weisskoff R. M., Rosen B. R. Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1998. Vol. 95, № 4. P. 1834–1839.
- [14] Hoge R. D., Atkinson J., Gill B., Crelier G. R., Marrett S., Pike G. B. Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1999. Vol. 96, № 16. P. 9403–9408.
- [15] Leontiev O., Dubowitz D. J., Buxton R. B. CBF/CMRO₂ coupling measured with calibrated BOLD fMRI: sources of bias // *NeuroImage*. 2007. Vol. 36, № 4. P. 1199–1210.
- [16] Grubb R. L., Raichle M. E., Eichling J. O., Ter-Pogossian M. M. The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time // *Stroke*. 1974. Vol. 5, № 5. P. 630–639.
- [17] Lauritzen M. Relationship of spikes, synaptic activity, and local changes of cerebral blood flow // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2001. Vol. 21, № 12. P. 1367–1383.
- [18] Buxton R. B., Wong E. C., Frank L. R. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model // *Magnetic Resonance in Medicine*. 1998. Vol. 39, № 6. P. 855–864.
- [19] Attwell D., Laughlin S. B. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2001. Vol. 21, № 10. P. 1133–1145.