

# Моделирование гиппокампального тета-ритма

**Роман Борисюк**

Институт математических проблем биологии РАН, Пущино, Московской обл.,  
142290

School of Computing, University of Plymouth, Plymouth, PL4 8AA, UK

[borisyuk@soc.plym.ac.uk](mailto:borisyuk@soc.plym.ac.uk)

## Аннотация

В работе рассматриваются математические и вычислительные модели, основанные на различных гипотезах о механизмах генерации тета-ритма в гиппокампе. Задача моделирования тета-ритма является трудной для моделирования, поскольку требуется генерировать медленные колебания (с частотой 5 герц) на основе относительно быстро работающих нейронных популяций. Изучается модель эндогенного септального пейсмекерного нейрона, которая следует подаваемой частоте внешнего сигнала в определенных пределах. Вне этих пределов пейсмекер возвращается к собственной тета-частоте. Модель "септального пейсмекера" тета-ритма основана на представлениях о том, что гиппокампальный тета-ритм генерируется нейронными пулами медиального септума, каждый из которых управляется пейсмекерным нейроном. Активность септальных нейронов воздействует на нейроны гиппокампа, и такое воздействие приводит к генерации гиппокампального тета. Показано, что модель септального пейсмекера соответствует многим экспериментальным данным, но, тем не менее, степень синхронизации активностей различных пулов в модели не достаточно высока. Другая модель генерации тета-ритма основана на анатомических данных о существовании тормозной ГАМК-эргической петли обратной связи между медиальным септумом и гиппокампом. Модель "септо-гиппокампальной петли" демонстрирует устойчивые колебания с частотой тета-ритма в широком диапазоне изменения параметров и позволяет объяснить различные экспериментальные данные об изменении частоты и амплитуды тета-колебаний при различных воздействиях на систему. Обсуждается роль тета-ритма в различных процессах связанных с обработкой информации в гиппокампе.

**Ключевые слова:** математические и компьютерные модели, септальный пейсмекер, торможение, септо-гиппокампальные взаимодействия, медленные колебания.

## 1 Введение

Несколько десятилетий гиппокампальный тета-ритм находится в центре внимания нейрофизиологии, привлекая внимание многих исследователей своей загадочной формой, похожей на низкочастотную синусоиду (около 5 герц, с периодом около 200 миллисекунд), интригуя своей коррелированностью с поведенческими процессами и участием в различных функциях гиппокампа. Имеется много обзорных статей посвященных тета-ритму (см., например, [12, 26, 27]).

Тета-колебания имеют наиболее регулярную частоту и наибольшую амплитуду в поле CA1 (CA1 str. lacunosum-moleculare). Как частота, так и амплитуда изменяются с глубиной погружения электрода в разные слои, но в пределах слоя частота и амплитуда остаются постоянными и не изменяются при движении вдоль длинной оси гиппокампа. Тета-колебания также присутствуют в зубчатой фасции и поле CA3 гиппокампа. Кроме того, медленные колебания с частотой тета и синхронизованные по фазе с тета-волной, наблюдаются в нескольких структурах, например, в энторинальной коре, периринальной коре, цингулярной коре, амигдале, субикулярном комплексе [12].

Несмотря на интенсивные исследования, природа, функции и механизмы генерации тета-ритма все еще остаются загадкой [12].

Математические и вычислительные модели тета-ритма помогают проверить различные гипотезы о механизмах генерации, формулируемые на

основе имеющихся экспериментальных данных, а также дают возможность рассматривать различные пути использования тета-ритма в процессе обработки информации.

Как отмечается в недавнем обзоре по тета-ритму в гиппокампе [12], имеется три основных гипотезы о механизмах генерации медленных колебаний:

### 1. Гипотеза септального пейсмекера.

В соответствие с этой гипотезой тета-колебания в гиппокампе являются следствием колебаний в медиальном септуме [27], который является пейсмекерной структурой, генерирующей такие колебания. Ритмически воздействуя на гиппокамп, септальный пейсмекер вызывает медленную ритмическую активность в гиппокампе. В обзоре [12] приводится шесть основных аргументов, которые не позволяют безоговорочно принять гипотезу септального пейсмекера. Одной из основных трудностей является проблема фазовых соотношений между тета-волной и колебаниями активности различных популяций гиппокампальных нейронов, таких, например, как популяция пирамидных клеток поля CA1 и различных популяций интернейронов.

### 2. Гипотеза эндогенного тета-генератора в гиппокампе.

В соответствие с этой гипотезой взаимодействующие популяции гиппокампальных нейронов, например, пирамид и интернейронов, способны генерировать эндогенные колебания, которые возникают в поле CA1 под

влиянием поля СА3 и других структур лимбической системы, активность которых не является колебательной. В то же время возникновение колебаний, их амплитуда и частота, возможно, управляются сигналами, приходящими из различных структур мозга. Кроме того, в экспериментах со срезами гиппокампа показано, что медленные тета-колебания, длящиеся несколько периодов, могут появляться при определенных экспериментальных условиях, например, при воздействии карбахола (см. детали в работе [24]). Гипотеза генератора тета-активности внутри гиппокампа представляется мало правдоподобной с точки зрения математического моделирования, поскольку период колебаний в системе взаимодействующих возбуждающих и тормозных нейронов, при соответствующем выборе параметров в физиологической области, лежит скорее в диапазоне гамма-ритма, чем в диапазоне тета (см. рис. 8-9).

### 3. Гипотеза нейронной схемы, включающей гиппокамп и другие структуры.

В соответствие с этой гипотезой, тета-ритмические колебания генерируются не в одной структуре, а возникают в результате взаимодействия нейронной активности между нейронными популяциями, расположенными в различных структурах, включая гиппокамп. Такие взаимодействующие популяции образуют нейронную схему (обычно представляемую как замкнутую петлю), включающую популяции нейронов, принадлежащие различным структурам. Такая схема может генерировать тета-ритм и, тем самым, гиппокампальный тета является лишь одним из проявлений тета-

ритмической активности, существующей в большой нейронной системе. Одна из таких распределенных схем включает нейронные популяции гиппокампа и медиального септума, соединенные прямыми и обратными связями. Такая септо-гиппокампальная схема может включать, например, пирамидные нейроны поля CA1, а также несколько тормозных популяций интернейронов как в гиппокампе, так и в медиальном септуме, образуя тормозную петлю обратной связи. Математические модели показывают, что такая петля способна генерировать устойчивые колебания в диапазоне тета-ритма [13].

Основываясь на сформулированных гипотезах, мы рассматриваем три математические модели, сформулированные в соответствие с каждой из гипотез на основе экспериментальных данных, и приводим результаты изучения этих моделей.

Модель септального пейсмекера включает в себя как модель пейсмекерного нейрона, так и модель распределенной нейронной популяции, управляемой эндогенным пейсмекерным нейроном. Показано, что периодическое воздействие на пейсмекерный нейрон может управлять частотой пейсмекера в определенном диапазоне частот, где пейсмекер следует частоте подаваемого на него периодического внешнего входа. Вне этого диапазона пейсмекер демонстрирует ритмические колебания с частотой, близкой к его собственной частоте, игнорируя подаваемый периодический сигнал. Такое поведение пейсмекерного нейрона было обнаружено в экспериментах на медиальном септуме кролика [10]. Идея о септальном генераторе тета-ритма в

виде распределенной популяции регулярных септальных нейронов, управляемых пейсмекером, была сформулирована в работах [11, 27]. Математическая модель включает несколько слоев регулярных взаимодействующих элементов, получающих воздействие пейсмекера различной интенсивности. Показано, что такая система генерирует устойчивый ритм в тета-диапазоне как на уровне усредненной популяционной активности, так и на уровне активности одиночных элементов. Анализ импульсных последовательностей показывает согласующееся с экспериментом разнообразие типов пачечной активности.

Исследование различных моделей взаимодействующих нейронных популяций свидетельствует, что колебательный режим существует в широком диапазоне изменения параметров. При выборе параметров модели, соответствующих нейрофизиологическим данным о нейронах гиппокампа, период колебаний изменяется в ограниченном диапазоне, который соответствует быстрым колебаниям в диапазоне гамма ритма (30-70 герц). Для получения длиннопериодических колебаний с периодом около 200 мсек необходимо рассматривать дополнительные условия, такие, например как введение длительной деполяризации тормозных интернейронов. Без таких дополнительных ухищрений, как правило, не удастся получить колебания в диапазоне тета-ритма.

Модель септо-гиппокампальной схемы (раздел 5) включает четыре нейронных популяции: возбуждающую популяцию пирамидных нейронов поля

CA1, тормозную популяцию интернейронов поля CA1, тормозную популяцию интернейронов медиального септума и еще одну тормозную популяцию интернейронов поля CA1 гиппокампа. Связи между этими популяциями направлены в одну сторону и образуют замкнутую петлю с одной возбуждающей и тремя тормозными популяциями. Исследование модели показывает, что в системе существуют устойчивые колебания с периодом, соответствующим периоду тета-ритма. Эти колебания существуют в широком диапазоне изменения параметров, что дает основание рассматривать эту модель как весьма перспективную в плане объяснения механизма генерации тета-ритма. Вычислительные эксперименты с моделью, соответствующие различным нейрофизиологическим экспериментам, показывают, что поведение модели отражает изменения нейронной активности, наблюдаемые в эксперименте.

В заключительной части статьи мы обсуждаем возможную роль тета в процессе обработки информации. Например, ритмическая модуляция информационного потока, поступающего в гиппокамп, позволяет управлять распределением активности вдоль длинной гиппокампальной оси, приписывая обрабатываемым порциям информации определенный пространственно-временной код наподобие "штрих-кода", наносимого на этикетки товаров [8]. Другое интересное применение тета связано с запоминанием информации. Использование временного окна с длинным периодом тета-ритма позволяет разделить паттерны активности в запоминаемой временной

последовательности, а также обеспечить задержку между пре- и пост-синаптической активностью, которая требуется для запоминания (модифицированное правило Хебба [5]).

## **2 Модель одиночного пейсмекера, управляемого периодическим входным сигналом**

При изучении моделей нейронных сетей из интегративно-пороговых элементов возникает вопрос о том, как нужно моделировать пейсмекерный элемент. Из нейрофизиологии известно, что такие элементы играют важную роль в различных структурах нервной системы. Так, например, в септуме имеется порядка 6% нейронов, которые являются эндогенными пейсмекерами и демонстрируют ритмическую активность при блокировании синаптической передачи [27]. Большая часть моделей эндогенного пейсмекера основывается на детальном рассмотрении проводимостей различных ионных каналов, при этом, как правило, основным регулятором залповой пейсмекерной активности выступает Ca (см., например, [28]). Такие модели, описываемые системой нескольких дифференциальных уравнений (обычно 4 и более) сложны для исследования.

Предлагаемый подход к моделированию эндогенного пейсмекера основан на принципе минимальности, в соответствии с которым модель пейсмекера должна базироваться на минимальном числе постулатов. Применяя такой подход, мы можем надеяться получить достаточно простую модель,

соответствующую рассматриваемым экспериментальным данным. Кроме того, мы исходим из представлений о генерации нервных импульсов, принятых при рассмотрении интегративно-пороговых элементов. Это означает, что рассматривается порог нейрона и мембранный потенциал, нелинейно изменяющийся во времени, являющийся "интегральной" характеристикой как мембранных процессов, так и поступающих на нейрон воздействий.

## 2.1 Описание модели

Рассмотрим модель простейшего пейсмекерного нейрона. Предположим, что подпороговый потенциал изменяется периодически

$$y = b + A \sin(2\pi\omega t + \varphi), \quad (1)$$

где  $b$  - среднее значение,  $A$  - максимальная амплитуда,  $\omega, \varphi$  - частота и начальная фаза мембранного потенциала. Генерация пачки импульсов происходит при выполнении условия  $y > U$ , где  $U$  - постоянный порог. Время  $t$  предполагается дискретным, изменяющимся с шагом  $\Delta t$  (шаг изменения равен 1 мсек). Таким образом, пачки импульсов будут возникать периодически с периодом  $T = 1000 / \omega$  (мсек), продолжительность пачки

$T_b = \frac{1000}{\omega} \left( \pi - 2 \arcsin \left( \frac{U - b}{A} \right) \right)$ . Изменение параметров модели позволяет

управлять частотой и длительностью пачек.

Предположим, что в момент  $t$  пейсмекерный нейрон получает внешнее воздействие величины  $c$ , которое изменяет поведение мембранного потенциала

и тем самым приводит к изменению процесса генерации пачек. Мы рассматриваем как случай положительных, так и отрицательных значений параметра  $c$ . Отметим, что в нейрофизиологических экспериментах [10] наблюдалось два типа захвата частоты пейсмекерного нейрона: "захват паузой" и "захват пачкой", что, по-видимому, соответствует тормозным и возбуждающим синаптическим воздействиям на пейсмекер. Опишем подробно три варианта воздействия внешнего стимула.

### Вариант 1.

а) Величина внешнего воздействия  $c > 0$  "добавляется" к подпороговому потенциалу и вероятность начала периода пачечной активности увеличивается.

При этом:

- Если воздействие приходит на возрастающую часть синусоиды и суммарная величина  $c + y < U$ , то изменяется фаза синусоиды

$$\varphi = \arcsin\left(\frac{c + y - b}{A}\right) - 2\pi\omega t. \quad (2)$$

Такое изменение фазы приводит к уменьшению интервала времени до начала следующей пачки.

- Если воздействие приходит на убывающую часть синусоиды и суммарная величина  $c + y < U$ , то изменяется фаза синусоиды

$$\varphi = \pi - \arcsin\left(\frac{c + y - b}{A}\right) - 2\pi\omega t. \quad (3)$$

Такое изменение фазы приводит к увеличению интервала времени до начала следующей пачки.

- Если суммарная величина  $c + y \geq U$ , то начинается генерация следующей пачки, при этом фаза синусоиды становится равной

$$\varphi = \arcsin\left(\frac{U - b}{A}\right) - 2\pi\omega t, \quad (4)$$

здесь  $(U - b)$  рассматривается по модулю величины  $A$ .

- Воздействие, приходящее во время генерации пачки, не оказывает влияния на работу пейсмекера.

- Воздействие, приходящее сразу после окончания пачки, не может вызвать новую пачку, пока величина мембранного потенциала не станет меньше, чем порог рефрактерности  $y < U_{ref}$ .

б) Величина внешнего воздействия  $c < 0$  "вычитается" из подпорогового потенциала, при этом:

- Пусть  $c + y < U$ . Если воздействие приходит на возрастающую часть синусоиды, то фаза изменяется в соответствии с формулой (2), а если воздействие приходит на убывающую часть синусоиды, то фаза выбирается в соответствии с формулой (3). При этом, если  $c + y$  меньше, чем минимальное значение  $y$ , то фаза синусоиды выбирается таким образом, что синусоида начинает возрастать от своего минимального значения  $\varphi = -\pi / 2 - 2\pi\omega t$ .

- Воздействие, поступающее на возрастающую фазу синусоиды в период генерации пачки, не оказывает влияния на работу пейсмекера.

- Воздействие, поступающее на убывающую фазу синусоиды в период генерации пачки, уменьшает продолжительность пачки, фаза синусоиды

устанавливается в соответствии с формулой (4). Отметим, что если при этом  $c + y < U$ , то генерация пачки прекращается.

Вариант 2. Основное отличие этого варианта от предыдущего состоит в том, что здесь отсутствует убывающая часть синусоиды. Подпороговый потенциал  $y(t)$ , в соответствии с формулой (1), возрастает от минимального значения до порогового значения  $U$ , при превышении порогового значения, происходит генерация пачки импульсов. Предположим, что после окончания процесса генерации пачки пейсмекерный нейрон переходит в состояние рефрактерности, которое продолжается в течение  $\tau_{ref}$  (мсек). В этом состоянии нейрон не может генерировать импульсы, а потенциал линейно убывает до минимального значения

$$y(t) = -\frac{U - y_{\min}}{\tau_{ref}}(t - (t_1 + \tau_{ref})) + y_{\min},$$

здесь  $t_1$  - момент окончания генерации пачки,  $y_{\min}$  - минимальное значение потенциала.

Предположим, что в момент  $t$  пейсмекерный нейрон получает внешнее воздействие величины  $c$ , которое изменяет поведение мембранного потенциала и тем самым приводит к изменению процесса генерации пачек. Опишем воздействия внешнего стимула.

а) Величина внешнего воздействия  $c > 0$  "добавляется" к подпороговому потенциалу, при этом:

- Если воздействие приходит на возрастающую часть синусоиды и суммарная величина  $c + y < U$ , то фаза синусоиды изменяется по формуле (2). Такое изменение фазы приводит к уменьшению интервала времени до начала следующей пачки.

- Если суммарная величина  $c + y \geq U$ , то начинается генерация следующей пачки, период пачки равен  $T_b$ , при этом фаза синусоиды вычисляется по формуле (4).

- Воздействие, приходящее во время генерации пачки, не оказывает влияния на работу пейсмекера.

- Воздействие, приходящее в рефрактерный период, никакого действия не оказывает и величину мембранного потенциала не изменяет.

б) Величина внешнего воздействия  $c < 0$  "вычитается" из подпорогового потенциала, при этом:

- Пусть  $c + y < U$  и воздействие приходит на возрастающую часть синусоиды, тогда время до начала пачки увеличивается и фаза изменяется в соответствии с формулой (2). При этом, если  $c + y$  меньше, чем минимальное значение  $y$ , то фаза синусоиды выбирается таким образом, что синусоида начинает возрастать от своего минимального значения:  $\varphi = -\pi/2 - 2\pi\omega t$ .

- Воздействие, поступающее на возрастающую фазу синусоиды в период генерации пачки, не оказывает влияния на работу пейсмекера.

- Воздействие, поступающее на убывающую фазу синусоиды в период генерации пачки, уменьшает продолжительность пачки, при этом фаза

синусоиды устанавливается в соответствии с формулой (3). Отметим, что если  $c + y < U$ , то генерация пачки прекращается.

Вариант 3. Основное отличие этого варианта от Варианта 1 состоит в том, что после генерации пачки нейрон переходит в состояние абсолютной рефрактерности длительностью  $\tau_{ref}$ . На нейрон в состоянии абсолютной рефрактерности приходящее воздействие не оказывает влияния, а мембранный потенциал изменяется в соответствии с формулой (1). Кроме того, положительное воздействие ( $c > 0$ ), приходящее на убывающую часть синусоиды после периода абсолютной рефрактерности, приводит к переключению мембранного потенциала: убывающая ветвь синусоиды сменяется возрастающей ветвью. Для реализации этого механизма переключения мембранного потенциала в момент прихода возбуждающего воздействия на убывающую часть синусоиды значение фазы устанавливается в соответствии с формулой (2). Таким образом, положительное воздействие будет приводить к уменьшению продолжительности межпачечного интервала как при действии на возрастающую, так и при действии на убывающую части синусоиды (исключение составляет период абсолютной рефрактерности, когда приходящее воздействие, положительное или отрицательное, не оказывает влияния на мембранный потенциал).

## 2.2 Описание результатов

Результаты численных экспериментов с моделью пейсмекерного нейрона в различных вариантах соответствуют нейрофизиологическим экспериментам, проводившимся в лаборатории О.С. Виноградовой [10, 11].

Предположим, что пейсмекерный нейрон получает периодически подаваемое внешнее воздействие постоянной амплитуды  $c$ . Период и частоту стимуляции обозначим  $T_{st}$  и  $\omega_{st}$  соответственно. При фиксированных параметрах пейсмекерного нейрона вычислим средний период ( $T_{out}$ ) и среднюю частоту ( $\omega_{out}$ ) функционирования пейсмекера под влиянием внешнего воздействия. Для этого внешнее воздействие подается на пейсмекер в течение 50 сек и подсчитывается число пачек, которые генерирует пейсмекерный нейрон. Такая процедура повторяется 100 раз, при этом фаза начала стимуляции пейсмекера выбирается случайно. После этого вычисляется средний период пейсмекера как результат усреднения (и соответственно средняя частота).

На рис. 1 показаны зависимость среднего периода пейсмекера  $T_{out}$  от периода внешнего воздействия  $T_{st}$  (слева) и зависимость средней частоты пейсмекера  $\omega_{out}$  от частоты стимуляции  $\omega_{st}$  (справа). Графики для случая отрицательной величины внешнего воздействия, а также графики для вариантов 2 и 3 как при положительной, так и при отрицательной величине внешнего воздействия выглядят аналогично графикам, показанным на Рис. 1 (не приводятся в этой статье). В каждом случае имеется диапазон подаваемых

частот, которые захватывают частоту пейсмекера. В случае положительной амплитуды стимула наблюдается захват пачкой импульсов, а в случае отрицательной амплитуды – захват паузой. Вне диапазона захвата средняя частота пейсмекера колеблется в районе собственной частоты.

На рис. 1 (слева) видно, что при стимуляции воздействием положительной амплитуды  $c = +5$  с периодом  $100 < T_{st} < 166$  период пейсмекера нерегулярно колеблется вблизи собственного периода пейсмекера (200 мсек). При стимуляции с периодом  $166 < T_{st} < 276$  наблюдается навязывание частоты: пейсмекер работает с тем же периодом, каков период стимуляции. При дальнейшем увеличении периода стимуляции  $T_{st} > 276$  пейсмекер перестает следовать периоду стимуляции и работает с периодом близким к собственному периоду. На рис.1 (справа) аналогичное явление представлено в виде зависимости частот.

\*\*\*\*\* РИС 1 должен быть где-то здесь \*\*\*\*\*

### **3 Модель септальной популяции, управляемой пейсмекером**

Как свидетельствуют экспериментальные данные, часть нейронов медиального септума является эндогенными пейсмекерами, генерирующими ритмические пачки импульсов и в условиях заблокированных синаптических связей. Другая же часть получает возбуждение от пейсмекера и соседних клеток, и их активность отражает как силу влияния пейсмекера, так и долю

участия нейрона в коллективном поведении. Такие клетки, являющиеся вторичными носителями тета-ритма, демонстрируют широкий спектр тета-ритмической активности, от одиночных разрядов различной степени регулярности до пачечной активности с различной степенью заполнения пачек [10, 11, 27].

Рассмотрим нейронную сеть, состоящую из одного пейсмекерного нейрона, окруженного популяцией возбуждающих и тормозных нейронов. В качестве модели элемента рассмотрим интегративно-пороговый элемент, описанный в Приложении 1. Модель пейсмекерного элемента отличается тем, что к подпороговому потенциалу добавляется периодическая компонента, описываемая синусоидальной функцией типа (1). Это позволяет моделировать эндогенную периодическую пачечную активность даже при отсутствии внешних воздействий на пейсмекерный нейрон. Элементы сети соединены друг с другом по следующей схеме. Возбуждающие и тормозные нейроны расположены в узлах прямоугольной решетки, в каждом узле один возбуждающий и один тормозный нейрон. Центральное положение занимает пейсмекерный нейрон, который оказывает возбуждающее воздействие на все нейроны сети, как возбуждающие, так и тормозные. Причем, нейроны, расположенные вблизи пейсмекера получают наиболее сильное воздействие, сила связи от пейсмекера на нейроны ближайшего слоя самая большая. Нейроны следующего слоя получают более слабое воздействие, нейроны следующего, третьего слоя еще более слабое воздействие пейсмекера и т.д.

Всего рассматриваются пять слоев с уменьшающимся воздействием пейсмекера. Возбуждающие нейроны связаны между собой локальными связями, каждый возбуждающий элемент получает воздействие от своих четырех ближайших соседей (см. схему на рис. 5, левая панель).

Тормозные нейроны связаны между собой связями типа все на всех и аналогичные связи типа все на всех установлены от тормозной популяции на возбуждающую и от возбуждающей на тормозную.

Динамика нейронной активности показана на рис. 2. В верхней части рисунка показаны (сверху вниз) спайковая активность пейсмекерного нейрона и спайковые активности возбуждающих нейронов из разных слоев, из слоя с наибольшим влиянием пейсмекера, из следующего слоя и т.д. Из рисунка видно, что нейроны ближайшего к пейсмекеру слоя имеют спайковую активность близкую к активности пейсмекера, нейроны следующего слоя имеют менее ярко выраженную пачечную активность, в следующих слоях пачечная активность выражены все слабее и, наконец, в самом далеком пятом слое активность носит характер отдельных периодических импульсов.

\*\*\*\*\* РИС 2 должен быть где-то здесь \*\*\*\*\*

Следующие два фрагмента рис. 2 показывают среднюю активность тормозных и возбуждающих популяций. Эта форма усредненной активности типична для тета-ритма. На рисунке четко видны периодические колебания

синусоидальной формы с периодом 200 мсек. Отметим, что дополнительные более частые колебания на графике средней активности соответствуют гамма ритмической компоненте, которая во многих случаях сопровождает тета-ритм [12, 17].

В нижней части рисунка показана развертка во времени импульсной активности всех нейронов сети. В верхней части показаны тормозные нейроны, а в нижней части показаны возбуждающие элементы. Пейсмекерный нейрон представлен в верхней части возбуждающей популяции.

Численные эксперименты показывают, что режим тета-ритмической активности очень устойчив относительно возмущения параметров модели. Так, например, мы рассматривали аналогичную нейронную сеть, состоящую из возбуждающих нейронов с добавлением небольшого ансамбля тормозных элементов, со случайно распределенными связями. В этой сети режим тета-ритмической активности также чрезвычайно устойчив. Таким образом, результаты моделирования поддерживают гипотезу, выдвинутую в работах О.С. Виноградовой [10, 11, 27] и демонстрируют, что нейронный пул, состоящий из возбуждающих и тормозных элементов, управляемый пейсмекерным нейроном, является вероятным кандидатом на роль распределенного септального пейсмекера. Режим тета-колебаний чрезвычайно устойчив по отношению к вариациям параметров системы, и различные элементы пула демонстрируют разнообразные ритмические паттерны пачечной и одиночной активности с периодом тета-ритма.

Предположим, что имеется два или больше нейронных пулов, и каждый из них управляется своим пейсмекерным нейроном. Предположим сначала, что пулы независимы и частоты пейсмекеров немного различаются. Если в начальный момент такие пулы будут работать синхронно, посылая в гиппокамп значительную синхронизованную активность в ритме тета, то с течением времени синхронизация исчезнет из-за различия частот и воздействие септума на гиппокамп не будет уже таким значительным, как в начальный момент. Возникает вопрос, как синхронизовать активности различных септальных пулов и обеспечить мощный поток активности в гиппокамп, достаточный для возбуждения тета-ритма в гиппокампе?

Наша идея состоит в том, чтобы рассматривать нейронные пулы с перекрывающимися зонами воздействия пейсмекеров, которые обеспечивают общий источник активности, способный повлиять на пейсмекеры и изменить их частоты. Рассматривается нейронная сеть с двумя пейсмекерными нейронами, каждый из которых имеет свою зону влияния. Значительная часть нейронов входит в зону влияния обоих пейсмекеров, и, в свою очередь, эти нейроны являются общим источником обратного влияния на пейсмекеры. Такой общий источник может рассматриваться как возможный механизм синхронизации активности в такой системе.

\*\*\*\*\* РИС 3А,В должен быть где-то здесь \*\*\*\*\*

Рис. 3А показывает примеры пространственных паттернов активных элементов в различные моменты времени в течение одного периода тета-ритма. В сети имеется два пейсмекера с периодами 200 и 220 мсек. На первом фрагменте (слева вверху) рис. 3А показаны места расположения пейсмекерных нейронов на решетке. Течение времени – слева направо и сверху вниз. Из рисунка видно, что в течение периода часть времени активен один пейсмекер, а часть времени – другой. Имеется интервал времени, когда оба пейсмекера активны одновременно. Рис. 5 показывает фрагменты видео фильма, который доступен в Интернете по адресу:

<http://www.tech.plym.ac.uk/soc/staff/roman/home2.htm>.

Соответствующий график суммарной активности показан на рис. 3В. За счет перекрытия областей влияния и обратного воздействия на пейсмекер создается потенциальная возможность синхронизации активности в пулах. Рис. 3В показывает пример такой синхронизации. Участки графика с низким уровнем активности соответствуют моментам времени, когда лишь один пейсмекер активен, а участки с относительно высоким уровнем активности соответствуют одновременной активности обоих пейсмекерных нейронов. Отметим, что, несмотря на значительный размер области перекрытия и достаточно сильные величины обратных связей на пейсмекерный нейрон, тем не менее, не удается достичь надежной синхронизации активности в двух пулах, пачечная активность элементов не достаточно регулярна и величина периода изменяется в достаточно широких пределах. Чтобы преодолеть эту трудность, мы

предлагаем, кроме влияния септального пейсмекера, рассматривать еще один механизм генерации тета – ГАМК-эргическую септо-гиппокампальную систему с обратной связью, управляемую сигналами из структур ствола мозга, в частности от ретикулярной формации. Мы полагаем, что взаимодействие двух механизмов (систем) генерации тета-ритма позволяет получить надежную систему генерации гиппокампального тета-ритма, управляемую по частоте, фазе и амплитуде приходящими сигналами от энторинальной коры и ретикулярной формации.

#### **4 Модель эндогенного генератора ритмической активности в гиппокампе**

Известно, что нейронная сеть, которая включает в себя по крайней мере одну возбуждающую и одну тормозную нейронные популяции, способна генерировать колебания. Примером такой сети служит нейронный осциллятор Вилсона-Коуэна [9, 29]. Нейронный осциллятор состоит из одной возбуждающей популяции, средняя активность которой в момент  $t$  описывается переменной  $E(t)$  и одной тормозной популяции, средняя активность которой описывается переменной  $I(t)$ . Динамика системы описывается следующей системой дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}\tau_e \frac{dE}{dt} &= -E + (k_e - E)Z_e(w_{11}E - w_{12}I + P), \\ \tau_i \frac{dI}{dt} &= -E + (k_i - E)Z_i(w_{21}E - w_{22}I + Q),\end{aligned}$$

где  $\tau_e, \tau_i$  - константы, определяющие характерный временной масштаб нейронной активности для возбуждающей и тормозной популяций, соответственно;  $w_{11}, w_{12}, w_{21}, w_{22}$  - положительные константы, характеризующие величины связей;  $P, Q$  - величины внешних входов.

Функция  $Z_p$  - монотонно возрастающая сигмоидная функция, определенная уравнением

$$Z_p(x) = 1/(1 + \exp(-b_p(x - \theta_p))) - 1/(1 + \exp(b_p\theta_p)), p \in \{e, i\}, \quad (5)$$

где  $b_p$  и  $\theta_p$  - постоянные и  $k_p = 1/Z_p(\infty)$ . Значения параметров и детали исследования модели см. в публикации [9]. Типичный пример осцилляторной активности в такой сети при выбранных значениях параметров, соответствующих гиппокампальным нейронам, имеет форму регулярных колебаний, близких к синусоидальным с частотой 30-40 герц. Такая частота ближе к области гамма, а не тета-ритма. Параметры временного масштаба выбраны в диапазоне 10-30 мсек, что соответствует известным экспериментальным данным. Детали выбора параметров временного масштаба и подробное объяснение смысла этих параметров см. в [13].

Рассмотрим другой пример колебаний в нейронной сети, состоящей из взаимодействующих популяций возбуждающих и тормозных элементов. На этот раз мы рассматриваем нейронную сеть, состоящую из интегративно-пороговых элементов. В Приложении приведено описание интегративно-порогового элемента. Нейронная сеть состоит из 200 возбуждающих и 50 тормозных элементов со связями типа все-на-всех как внутри, так и между

популяциями. Детали модели и значения параметров приведены в работе [4]. Верхняя часть рис. 4 показывает внутреннюю динамику типичного возбуждающего нейрона: затухающий порог, изменение мембранного потенциала, генерация импульса при пересечении порога мембранным потенциалом. Следующие два прямоугольника (сверху вниз) показывают динамику средней активности тормозной и возбуждающей популяций соответственно, и в нижней части рисунка показаны моменты срабатывания всех нейронов сети (возбуждающие нейроны - внизу). Частота колебаний, наблюдаемых в сети, приблизительно равна 23 герцам. Нейроны сети генерируют одиночные импульсы, причем срабатывания происходят с некоторой нерегулярностью, иногда встречаются пропуски в срабатывании элемента. Тем не менее, на уровне средней популяционной активности осцилляторная динамика хорошо выражена. В работе [4] приведено подробное исследование колебательной активности в сети из интегративно-пороговых элементов. Один из приведенных там результатов показывает, что режим колебаний чрезвычайно устойчив относительно вариации параметров. Колебания сохраняются также в сети со случайно выбранными и чрезвычайно разреженными связями.

\*\*\*\*\* РИС 4 должен быть где-то здесь \*\*\*\*\*

Отметим, что колебания, показанные на рисунке, имеют гораздо меньший период, чем тета-ритмические колебания. Для получения более длиннопериодических колебаний в таких моделях обычно вводят дополнительные предположения о каких-либо медленных мембранных процессах. В ряде случаев такие предположения не имеют достаточных нейрофизиологических оснований.

## **5 Модель септо-гиппокампальной петли с тормозной обратной связью**

Модель септо-гиппокампальной системы генерации тета-ритма основана на недавних экспериментальных данных [22, 23] о существовании прямых и обратных связей от медиального септума к гиппокампу. Основываясь на этих данных, мы рассматриваем нейронную схему, состоящую из четырех нейронных популяций: возбуждающая популяция пирамидных клеток поля СА1 (активность этой популяции обозначим  $E$ ), проецирующаяся на тормозную ГАМК-эргическую популяцию кальбундин-содержащих интернейронов поля СА1 (активность этой популяции обозначим  $I_1$ ), которая в свою очередь проецируется в медиальный септум на тормозную ГАМК-эргическую популяцию парвалбумин-содержащих интернейронов медиального септума (активность этой популяции обозначим  $I_S$ ), проецирующуюся обратно в гиппокамп на еще одну, отличную от предыдущей, тормозную ГАМК-эргическую популяцию кальбундин-содержащих интернейронов поля СА1

(активность этой популяции обозначим  $I_2$ ), которая проецируется на популяцию пирамидных нейронов поля СА1. Схема нейронных популяций и связей между ними показана на рис. 5 (правая панель). Заметим, что имеется два внешних возбуждающих входа на рассматриваемую систему: вход от пирамид поля СА3, которые не включены в модель, но возбуждающее воздействие которых создает необходимый уровень возбуждения для функционирования петли обратной связи и генерации тета-ритма; и внешний вход на интернейроны медиального септума.

\*\*\*\*\* РИС 5 должен быть где-то здесь \*\*\*\*\*

Активности рассматриваемых популяций мы описываем средним уровнем возбуждения в момент времени  $t$  и используем уравнения динамики усредненной активности типа Вилсона-Коуэна [9, 29]. Модель описывается следующей системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned}\dot{E}_1 &= -E_1 + (k_1 - E_1) \cdot Z_e(w_{11}E_1 - w_{13}I_2 + P_1), \\ \dot{I}_1 &= -I_1 + (k_2 - I_1) \cdot Z_i(w_{21}E_1), \\ \dot{I}_2 &= -I_2 + (k_2 - I_2) \cdot Z_i(-w_{34}I_S + P_3), \\ \dot{I}_S &= -I_S + (k_2 - I_S) \cdot Z_i(-w_{42}I_1 + P_4),\end{aligned}$$

где  $E_1$  – средняя активность пирамид поля СА1,  $I_1$  – средняя активность непиримидных СаВР-содержащих клеток СА1,  $I_2$  – средняя активность СаВР-содержащих непиримидных клеток СА1,  $I_S$  – средняя активность PV-содержащих непиримидных клеток септума,  $w_{ij}$  – величина связи между

популяциями.  $P_1$  и  $P_4$  описывают внешние входы на соответствующие популяции. Функция  $Z_p$  - монотонно возрастающая сигмоидная функция, определенная уравнением (5). Значения параметров и детали исследования модели см. в публикации [13].

Отметим, прежде всего, что включение в схему обратной связи трех тормозных популяций оказывается достаточным для генерации длиннопериодических колебаний с периодом тета-ритма. Параметры модели выбраны с учетом известных нейрофизиологических данных о функционировании нейронов гиппокампа. С формальной точки зрения в схему может быть включено любое количество тормозных популяций. Как мы видели выше, включение в схему одной или двух тормозных популяций недостаточно для получения длиннопериодических колебаний. Показано, что три тормозные популяции дают возможность получить период колебаний в тета-диапазоне. Когда же мы включили в схему четыре тормозных популяции, то период колебаний увеличился по сравнению со случаем трех тормозных популяций и приблизился к верхней границе тета-ритма. Дальнейшее увеличение числа тормозных популяций приводит к дальнейшему увеличению периода колебаний.

На рис. 6А показан пример тета-ритмической активности. Наши исследования модели показали, что режим колебаний существует в широкой области изменения параметров. Колебания, наблюдаемые в септо-гиппокампальной модели, имеют низкую частоту, немного изменяющуюся в

диапазоне 4-6 герц при вариации параметров системы. Устойчивость частоты колебаний, обнаруженная в модели, поддерживает гипотезу о том, что изменчивость гиппокампального тета-ритма обеспечивается не за счет внутренних изменений параметров септо-гиппокампальной системы, а за счет управления сигналами, приходящими от структур ствола мозга [14, 15, 16].

\*\*\*\*\* РИС 6 ,А, В, С должен быть где-то здесь \*\*\*\*\*

Найдена граница области существования колебаний в пространстве параметров. На рис. 6В показан пример границы на плоскости двух параметров. Внутри отмеченной области существуют колебания, а вне области система работает в режиме стационарной активности. При пересечении границы области колебания исчезают, причем исчезновение колебаний происходит таким образом, что их амплитуда уменьшается до нуля, а частота колебаний остается неизменной в диапазоне тета. В терминах математической теории бифуркаций, граница области колебаний отвечает бифуркации Андронова-Хопфа.

Исследуя модель, мы нашли, что модель не только демонстрирует колебательный режим в широкой области изменения параметров, но также правильно отражает различные свойства системы, исследованные в нейрофизиологических экспериментах. Так, например, в работах [1, 2] показано, что введение малых доз маскимола (вещество, увеличивающее

действие ГАМК-эргических А-рецепторов) в медиальный септум приводит к постепенному уменьшению амплитуды тета-ритмической активности и, далее, к ее полному исчезновению. Однако, что очень существенно, частота тета-ритма остается при этом неизменной вплоть до исчезновения колебаний. Действие маскимола приводит к активации рецепторов, что приводит либо к гиперполяризации постсинаптической мембраны, либо уменьшает существующий уровень деполяризации. Модельный эквивалент таких экспериментальных воздействий – это уменьшение величины внешнего входа на медиальный септум  $P_S$ . На рис. 6В такое уменьшение величины внешнего входа на септум показано стрелкой, что соответствует постоянной величине параметра  $w_{13} = 50$  и уменьшению величины параметра  $P_S$ . При приближении к границе области колебаний величина амплитуды будет уменьшаться до нуля и после пересечения колебания исчезнут, но при этом частота практически не изменится и останется в диапазоне тета-ритма.

Еще одно интересное свойство модели связано с наличием определенных фазовых соотношений в колебательной активности различных популяций. Так, например, на рис. 6С видно, что популяция непирамидных нейронов медиального септума (на рисунке эти колебания имеют большую амплитуду) демонстрирует фазовое опережение колебаний пирамид поля CA1. Величина фазового опережения примерно равна одной шестой периода тета-ритма. Результаты моделирования согласуются с экспериментальными данными [1].

Афферентные пути, приходящие на медиальный септум от ствола мозга, чрезвычайно важны, поскольку они определяют частоту тета [16, 26, 27]. Тета-активность появляется при стимуляции ретикулярной формации, а также при различных состояниях, связанных с повышением активности нейронов ретикулярной формации. Такая повышенная активность ретикулярной формации, сопровождаемая появлением тета-ритма в гиппокампе, возникает во время эраузела, обусловленного появлением сенсорного стимула, во время исследовательского поведения, а также во время определенной фазы сна, называемой РЭМ-сон. Постепенное увеличение интенсивности стимуляции вызывает соответствующий линейный рост в частоте тета-ритма до 9-10 герц [27], а также увеличение синхронизованности пачечной активности.

Рассмотрим периодическую стимуляцию септальных непирамидных нейронов периодическим входным воздействием с частотой превышающей частоту тета ритма. Это означает, что все параметры модели такие же, как и прежде, но к внешнему входу на септум добавлена синусоидальная функция с частотой, например, 9 герц, что приводит к колебаниям в септо-гиппокампальной системе с частотой 9 герц. Также имеется соответствие поведения нейронной активности в модели и экспериментах с перерезкой афферентных входов на медиальный септум. В частности, полная перерезка входа означает нулевое значение для величины  $P_S$ , что приводит к потере ритмической активности в гиппокампе (см. рис. 6B).

## **6 Обсуждение: участие тета-ритмической активности в процессе обработки информации**

Функциональная значимость тета-ритма остается до сих пор не ясной. Имеется несколько наиболее широко обсуждаемых функций гиппокампа, связанных с появлением или исчезновением тета-ритмической активности. Одной из таких функций является детекция новизны стимула и ориентировочный рефлекс, наблюдаемый в гиппокампе [21]. Модель детектора новизны представлена в работах [6, 7]. Гиппокамп рассматривается как система взаимодействующих осцилляторов, состоящих из возбуждающих и тормозных нейронных популяций. Разреженное фазово-частотное кодирование используется для представления входных сигналов с частотами, принадлежащими тета-ритмическому диапазону. Для запоминания информации о представленном на входе системы стимуле используется идея модификации собственных частот гиппокампальных осцилляторов. Использование модификации собственных частот, вместо модификации связей, позволяет построить очень эффективную систему запоминания, поскольку число изменяемых параметров в такой системе пропорционально числу элементов (а не квадрату числа элементов, как в случае запоминания на связях) при сохранении достаточной информационной емкости.

Для детекции новизны используется идея частотного резонанса: частота, соответствующая входному сигналу подается на все осцилляторы системы и в случае знакомого объекта в системе найдутся осцилляторы с аналогичной

частотой, они начнут работать в резонансе с входным сигналом. Благодаря резонансу, амплитуда колебаний у этих осцилляторов резко увеличится и система в течение короткого времени зарегистрирует, что на вход подан знакомый объект. Тета-ритмическая активность в системе будет остановлена и обработка информации о входном сигнале прекращена. Другой тип поведения системы наблюдается в случае нового входного сигнала, когда резонанс в системе не возникает и система поддерживает тета-ритмическую активность значительное время, необходимое для модификации собственных частот гиппокампальных осцилляторов, кодирующих поданный на вход новый сигнал.

Другая важная функция тета-ритма – это функция временного окна, которое существенным образом используется в процессе обработки информации и, в частности, при запоминании информации. В работе [3] разработана осцилляторная модель гиппокампа, позволяющая запоминать последовательности паттернов. Временное окно, длительность которого соответствует периоду тета-ритма, позволяет дискретизировать процесс подачи входных паттернов и ввести временной порядок. Правило обучения также существенным образом использует временное окно. Для модификации связи между двумя элементами сети необходимо, чтобы "пресинаптический" элемент был активен в предыдущем временном окне, а "постсинаптический" элемент - в последующем. При запоминании информации каждый паттерн подается в отдельном временном окне и удерживается в течение одного периода тета-ритма. Вспоминание – быстрый процесс и все запомненные паттерны

временной последовательности проигрываются в течение одного периода тета-ритма, т.е. все паттерны запомненной последовательности появляются в одном временном окне. Модель обладает ассоциативными свойствами, вспоминание последовательности может начинаться с любого паттерна (или его части), естественно, что при этом будут вспомнены лишь те паттерны временной последовательности, которые следуют за паттерном, инициирующим вспоминание, а все предыдущие не будут участвовать в процессе.

Еще одна интересная функция тета-ритма основана на экспериментально обнаруженных "клетках места" (place cell). Так называют нейроны поля СА1 гиппокампа, которые генерируют импульсы при условии, что экспериментальное животное (обычно крыса) находится в определенном месте лабиринта [18, 25]. Таким образом, во время движения крысы по лабиринту клетка места будет срабатывать, когда крыса будет находиться в определенном месте лабиринта и не будет генерировать импульсы в других местах лабиринта. Кроме того, обнаружены определенные фазовые соотношения между тета-волной и импульсами клетки места, которые монотонно изменяются при движении крысы от центра рецептивного поля, где активность клетки места наиболее ярко выражена, к периферии [19]. Эти данные позволяют рассматривать тета-ритм как определенный пространственно-временной ориентир, используемый при навигации в пространстве.

В работе [8] тета-ритмическая активность используется для создания определенного кода, приписываемого событиям на входе в гиппокамп от

энториальной коры, типа штрих-кода на этикетках. Гиппокамп моделируется как цепочка локально связанных осцилляторов с двумя входами. Периодический сигнал с частотой тета поступает по септальному входу с одного конца цепочки. Другой сигнал, модулированный тета-ритмом, приходит от энториальной коры на другой конец гиппокампальной цепочки. Таким образом, два периодических сигнала распространяются навстречу друг другу и создают паттерн пространственно-временной активности в гиппокампе. Показано, что разность фаз является критическим параметром, от которого зависит картина пространственно-временной активности в гиппокампе. Изменяя этот параметр, можно получать разные паттерны активности ("штрих-коды").

## **7 Заключение**

Две модели тета-ритмических колебаний были представлены и проанализированы в этой статье.

1. Модель септального пейсмекера. Изучены свойства пейсмекерного нейрона получающего периодическое импульсное воздействие. Показано, что пейсмекер следует подаваемой частоте в определенной области частот входного сигнала. Вне этой области пейсмекер как бы игнорирует вход и генерирует импульсную активность с присущей ему собственной частотой. Изучена модель нейронной сети, включающая пейсмекер и окружающие его возбуждающие и тормозные нейроны. Показано, что такая система генерирует

устойчивые колебания в диапазоне тета-ритма с различными паттернами осцилляторной активности.

2. Мы предположили, что септо-гиппокампальная схема является механизмом генерации тета-ритма, основанным на взаимодействии ГАМК-эргических популяций гиппокампальных и септальных нейронов, и разработали минимальную математическую модель этой системы, основанную на описании среднего уровня активности популяции нейронов. Результаты исследования модели показывают хорошее соответствие между различными нейрофизиологическими экспериментами на септо-гиппокампальной системе и соответствующими манипуляциями с параметрами модели. Это соответствие относится к динамическим режимам, амплитудам и частотам колебаний, а также фазовым соотношениям между активностями различных популяций нейронов. Исследование модели септо-гиппокампальной схемы генерации тета-ритма показывает, что колебательный режим существует в широкой области изменения параметров и частота колебаний остается почти постоянной при выборе нейрофизиологически допустимых величин параметров.

Во многих обзорах по тета-ритму отмечается, что гипотеза септального пейсмекера все еще остается наиболее популярной гипотезой о механизме генерации тета-ритма. Мы показали, что септо-гиппокампальная модель может генерировать устойчивые тета-ритмические колебания, тем не менее, мы не отвергаем возможность, того что, весьма вероятно, одной из основных функций такой схемы является увеличение эффективности септального пейсмекера.

Действительно, экспериментальные и модельные данные свидетельствуют, что синхронизация разрядов различных нейронов септального пейсмекера не является высокой [20, 28]. Принимая это во внимание, можно предположить, что роль септо-гиппокампальной схемы состоит в том, чтобы синхронизовать между собой различные септальные пейсмекеры с их нейронными пулами. Септо-гиппокампальная схема может рассматриваться как механизм ритмического подавления активности в гиппокампе, которую называют тета-ритмом с низким уровнем активности [26]. Эта компонента тета-ритма связана скорее с пачечной активностью ГАМК-эргических нейронов медиального септума, чем с холинэргическими атропин-чувствительными нейронами септума.

Наша гипотеза о септо-гиппокампальной схеме, генерирующей тета-ритм, не противоречит тому, что имеется две взаимодействующие нейронные системы в медиальном септуме: ГАМК-эргическая система и холинэргическая и что имеются эндогенные пейсмекеры в медиальном септуме, способные генерировать низкочастотную активность при отсутствии входа от гиппокампа. Такое влияние пейсмекеров может быть включено в модель септо-гиппокампальной схемы аналогично тому, как мы включили в модель периодический вход на септальные нейроны. Тем не менее, разработка полной модели, включающей в себя обе нейронные системы и их взаимодействие (рис. 5), является делом будущего. Такая модель поможет прояснить гипотезу о

возможной синхронизирующей роли септо-гиппокампальной схемы в работе системы септальных пейсмекеров и управляемых ими нейронных пулов.

## 8 Приложение (динамика интегративно-порогового нейрона)

Динамика интегративно-порогового нейрона задается следующими соотношениями.

1. Порог:

$$r(t+1) = (r_{\max} - r_{\infty}) \exp(-\alpha_{th}(t - t_{sp})) + r_{\infty},$$

где  $r_{\max}$  - максимальное значение порога;  $r_{\infty}$  - асимптотическое значение порога при  $t \rightarrow \infty$ ;  $\alpha_{th}$  - скорость падения величины порога;  $t_{sp}$  - момент генерации последнего спайка до момента  $t$ .

2. Постсинаптический потенциал для входного сигнала на нейрон:

$$PSP^j(t+1) = PSP^j(t) \exp(-\alpha_{PSP}^j) + a,$$

$$a = \begin{cases} w^j, & \text{if } t_{sp}^j + \tau^j = t + 1, \\ 0, & \text{otherwise,} \end{cases}$$

где  $w^j$  - сила связи (положительная величина для возбуждающей связи и отрицательная для тормозной);  $\tau^j$  - временное запаздывание;  $\alpha_{PSP}^j$  - скорость затухания постсинаптического потенциала  $j$ -го нейрона;  $t_{sp}$  - момент генерации последнего спайка до момента  $t$  для  $j$ -го нейрона.

3. Шум:

$$N(t+1) = N(t) \exp(-\alpha_N) + \xi,$$

$$\xi \in \mathbf{N}(0, \sigma),$$

где  $\alpha_N$  - скорость затухания шума;  $\xi$  - нормально распределенная случайная величина.

4. Мембранный потенциал сомы:

$$V(t+1) = V_{AHP} \exp(-\alpha_V(t - t_{sp})),$$

где  $V_{AHP}$  - величина послеспайковой гиперполяризации;  $\alpha_V$  - скорость затухания мембранного потенциала сомы;  $t_{sp}$  - момент генерации последнего спайка до момента  $t$ .

5. Суммарный потенциал:

$$P(t+1) = \sum_j PSP^j(t+1) + N(t+1) + V(t+1) + I_{ext}$$

где  $I_{ext}$  - внешний сигнал.

6. Генерация спайка:

если  $P(t+1) > r(t+1)$ , то  $t_{sp} = t+1$

## Благодарности

Многие из представленных в этой статье идей, гипотез, моделей, результатов были инициированы или возникли в результате обсуждений гиппокампального тета-ритма с О.С. Виноградовой. Я глубоко признателен Ольге Сергеевне за многолетнее плодотворное сотрудничество. Утрата невосполнима.

## Список литературы

1. Bland B. H., Oddie S. D., Colom L. V. Mechanisms of neural synchrony in the septohippocampal pathways underlying hippocampal theta generation//J. Neurosci. 1999. V. 19. PP.3223-3237.
2. Bland B. H., Trepel C., Oddie S. D., Kirk IJ. Intraseptal microinfusion of muscimol: effects on hippocampal formation theta field activity and phasic theta-ON cell discharges//Exp. Neurol. 1996. V. 138. PP. 286-297.
3. Borisyuk R., Denham M., Denham S., Hoppensteadt F.. Computational models of predictive and memory-related functions of the hippocampus//Rev. Neurosci. 1999. V. 10. PP. 213-232.
4. Borisyuk R. Oscillatory activity in neural networks of spiking elements//BioSystems, 2002 (in press)
5. Borisyuk R., Denham M., Denham S. and Hoppensteadt F. Computational models of predictive and memory-related functions of the hippocampus//Rev. Neurosci. 1999. V. 10. PP. 213-232.
6. Borisyuk R., Denham M., Kazanovich Y., Hoppensteadt F. Vinogradova O. An Oscillatory Neural Network Model of Sparse Distributed Memory and Novelty Detection//BioSystems. 2000. V. 58, PP. 265-272.
7. Borisyuk R., Denham M., Kazanovich Y., Hoppensteadt F. Vinogradova O. Oscillatory Model of Novelty Detection//Network. 2001. V. 12, PP. 1-20.

8. Borisyuk R., Hoppensteadt F. Oscillatory model of the hippocampus: A study of spatio-temporal patterns of neural activity//Biol. Cybern. 1999. V. 81. PP. 359-371.
9. Borisyuk R. M., Kirillov A. B. Bifurcation analysis of a neural network model//Biol. Cybern. 1992. V. 66. PP. 319-325.
10. Brazhnik E. S., Vinogradova O. S., Karanov A. M. Frequency modulation of neuronal theta-bursts in rabbit's septum by low-frequency repetitive stimulation of the afferent pathways//Neurosci. 1985. V. 14. PP. 501-508.
11. Brazhnik E. S., Vinogradova O. S. Control of the neuronal rhythmic bursts in the septal pacemaker of theta-rhythm: effects of anaesthetic and anticholinergic drugs//Brain Res. 1986. V. 380. PP. 94-106.
12. Buzsaki G. Theta oscillations in the hippocampus//Neuron. 2002. V. 33, PP. 325-340. 2002
13. Denham M., Borisyuk R. A Model of Theta Rhythm Production in the Septal-Hippocampal System and its Modulation by Ascending Brainstem Pathways//Hippocampus. 2000. V. 10, PP. 698-716.
14. Kirk I. J., McNaughton N. Mapping the differential effects of procaine on frequency and amplitude of reticularly elicited hippocampal rhythmical slow activity//Hippocampus. 1993. V. 3. PP. 517-525.
15. Kirk I. J., Oddie S. D., Konopacki J., Bland B. H. Evidence for differential control of posterior hypothalamic, supramammillary, and medial mammillary theta-

- related cellular discharge by ascending and descending pathways//J. Neurosci. 1996. V. 16. PP. 5547-5554.
- 16.Kirk I. J.. Frequency modulation of hippocampal theta by the supramammillary nucleus, and other hypothalamo-hippocampal interactions: mechanisms and functional implications//Neurosci. Biobehav. Rev. 1998. V. 22. PP. 291-302.
- 17.Llisman J. E., Idiart M. A. Storage of  $7 \pm 2$  short-term memories in oscillatory subcycles//Science. V. 267. PP. 1512-1515.
- 18.O'Keefe J., Nadel L. The hippocampus as a cognitive map. Oxford, 1978.
- 19.O'Keefe J., Recce M. L. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm//Hippocampus. 1993. V. 3, PP. 317-330.
- 20.Petsche H., Gogolak G., Van Zwieten P. A. Rhythmicity of septal cell discharges at various levels of reticular excitation//Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1965. V. 19. PP. 25-33.
- 21.Sokolov E. N. The neural mechanism of the orienting reflex. In Neural mechanisms of the orienting reflex, E N Sokolov and O S Vinogradova (eds.). Hillsdale, N.J.: Erlbaum, 1975. PP. 217-35.
- 22.Toth K., Borhegyi Z., Freund T. F. Postsynaptic targets of GABAergic hippocampal neurons in the medial septum – diagonal band of Broca complex//J. Neurosci. 1993. V. 13. PP. 3712-3724.
- 23.Toth K., Freund T. F. Calbindin D 28k-containing nonpyramidal cells in the rat hippocampus: their immunoreactivity for GABA and projection to the medial septum// Neurosci. 1992. V. 49. PP. 793-805.

24. Traub R. D., Miles R., Buzsaki G. Computer simulation of carbachol-driven rhythmic population oscillations in the CA3 region of the in vitro rat hippocampus//J. Physiol. 1992. V. 451. PP. 653-672.
25. Tsodycs M., Skaggs W. E., Sejnowski T. J., McNaughton B. L. Population dynamics and theta rhythm phase precession of hippocampal place cell firing: a spiking neuron model//Hippocampus. 1996. V. 6. PP. 271-280.
26. Vertes R. P., Kocsis B. Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus//Neurosci. 1997. V. 81. PP. 893-926.
27. Vinogradova O. S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm//Progr. Neurobiol. 1995. V. 45. PP. 523-583.
28. Wang X.-J. Pacemaker neurons for the theta rhythm and their synchronisation in the septohippocampal reciprocal loop//J. Neurophysiol. 2001. V. 87. PP. 889-900.
29. Wilson H. R., Cowan J. D.. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons//Biophys. J. 1972. V. 12. PP. 1-24.
30. Wilson M. A., McNaughton B. L. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space// Science. 1993. V. 261. PP. 1055-1058.

## **Modeling the hippocampal theta rhythm**

***Roman Borisyuk***

Institute of Mathematica Problems in Biology, Russian Academy of Sciences,  
Pushchino, Moscow region, 142290, Russia

School of Computing, University of Plymouth, Plymouth, PL4 8AA, UK

[borisyuk@soc.plym.ac.uk](mailto:borisyuk@soc.plym.ac.uk)

Basing on the hypotheses about the mechanism of theta rhythm generation, the paper presents mathematical and computer models of theta activity in the hippocampus. The problem of the theta rhythm modeling is non-trivial because slow theta oscillations (about 5 Hz) should be generated by a neural system composed of frequently firing neural populations. We study a model of neural pacemakers in the septum. In this model, the pacemaker follows the frequency of the external signal if this frequency does not deviate too far from the natural frequency of the pacemaker, otherwise the pacemaker returns to the frequency of its own oscillations. These results are in agreement with the experimental records of medial septum neurons. Our model of the septal pacemaker of the theta rhythm is based on the hypothesis that the hippocampal theta appears as a result of the influence of the assemblies of neurons in the medial septum which are under control of pacemaker neurons. Though the model of the pacemaker satisfies many experimental facts, the synchronization of activity in different neural assemblies of the model is not as strong as it should be. Another

model of the theta generation is based on the anatomical data about the existence of the inhibitory GABA-ergic loop between the medial septum and the hippocampus. This model shows stable oscillations at the frequency of the theta rhythm in a broad range of parameter values. It also provides explanation to the experimental data about the variation of the frequency and the amplitude of the theta rhythm under different external stimulations of the system. The role of the theta rhythm for information processing in the hippocampus is discussed.

## Подписи к рисункам

Рис. 1. Зависимость среднего периода пейсмекерного нейрона от периода входного сигнала (слева) и средней частоты пейсмекера от частоты входного сигнала (справа) для варианта 1 при стимуляции сигналом с положительной амплитудой.

Рис. 2. Нейронная активность эндогенного пейсмекера и управляемого им пула из возбуждающих и тормозных нейронов. Сверху вниз: активность пейсмекера и примеры пяти типичных возбуждающих нейронов из пяти различных зон влияния пейсмекера; динамика средней (по ансамблю) активности тормозных и возбуждающих нейронов; импульсы тормозных и возбуждающих нейронов. Импульсы пейсмекера показаны в верхней части панели импульсов возбуждающих элементов.

Рис. 3. А) Примеры пространственной активности двух перекрывающихся нейронных пулов, управляемых двумя пейсмекерными нейронами. Пространственная активность пейсмекеров и возбуждающих элементов двух пулов показана в различные моменты в течение периода тета-ритма (200 мсек). Время изменяется слева направо и сверху вниз. В начальный момент времени показаны места расположения пейсмекерных нейронов. В) Средняя (по ансамблю) активность возбуждающих нейронов в течение периода тета-ритма. Повышенная активность соответствует одновременной работе нейронов из двух пулов.

Рис. 4. Пример активности нейронной сети из интегративно-пороговых элементов. Сверху вниз: пример генерации импульсов типичным возбуждающим нейроном; усредненная активность тормозных нейронов; усредненная активность возбуждающих нейронов; импульсы тормозных нейронов; импульсы возбуждающих нейронов.

Рис. 5. Схема, показывающая две модели генерации гиппокампального тета-ритма и их взаимное влияние, позволяющее получить устойчивые синхронизованные тета-ритмические колебания. Слева показана модель септального пейсмекера, состоящая из многих пейсмекерных нейронов с соответствующими нейронными пулами. Справа показана схема модели септо-гиппокампальной петли обратной связи, которая включает одну возбуждающую популяцию пирамид поля CA1 гиппокампа (P), непирамидные тормозные нейроны поля CA1 (I1, NP CB), популяцию непирамидных тормозных нейронов медиального септума (IS NP PV)), еще одну популяцию непирамидных тормозных нейронов поля CA1 (I2 NP CB). Также показаны внешний вход от пирамид поля CA3 (PCA3) и вход на нейроны медиального септума (PS).

Рис. 6. А) Пример тета-ритмической активности (6 герц) в модели септо-гиппокампальной петли. В) Пример области колебаний на плоскости двух параметров в модели септо-гиппокампальной петли. При выборе значений параметров внутри показанной области, колебания существуют и их период

близок к периоду тета-ритма. Стрелка показывает пример уменьшения величины входа на септум, которое приводит к уменьшению амплитуды колебаний и их исчезновению. При этом период колебаний остается практически неизменным. С) Пример фазового опережения колебаний в модели септо-гиппокампальной петли. Колебания непирамидных нейронов медиального септума (большая амплитуда) опережают колебания пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа.

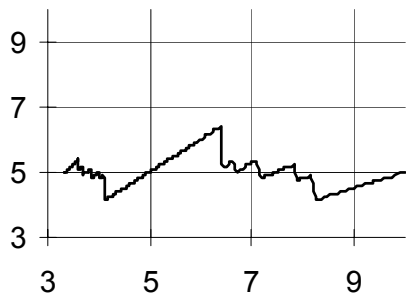
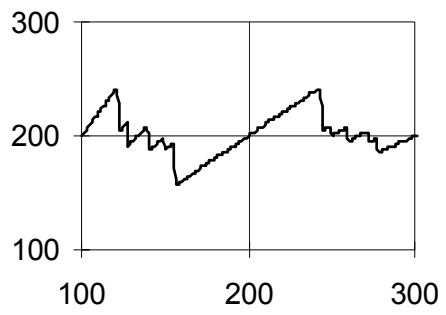


Рис 1

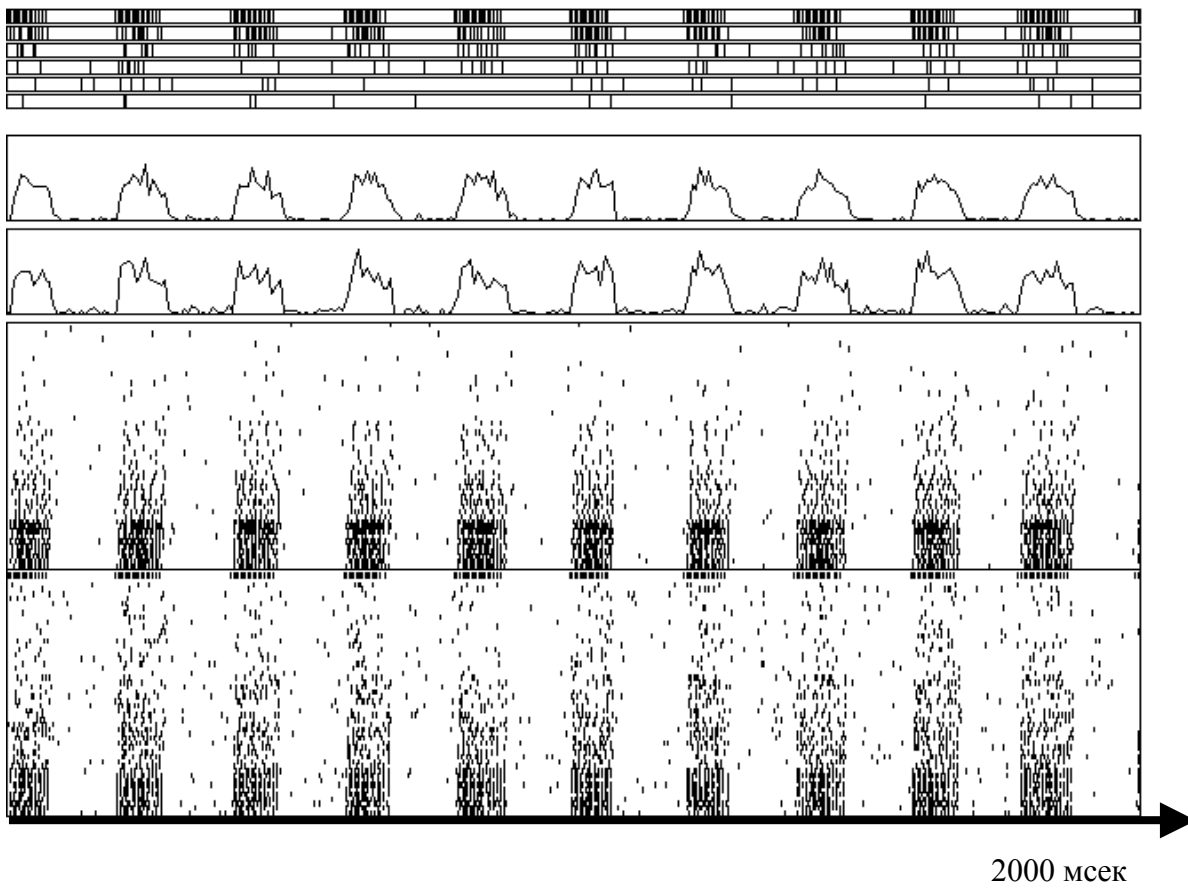
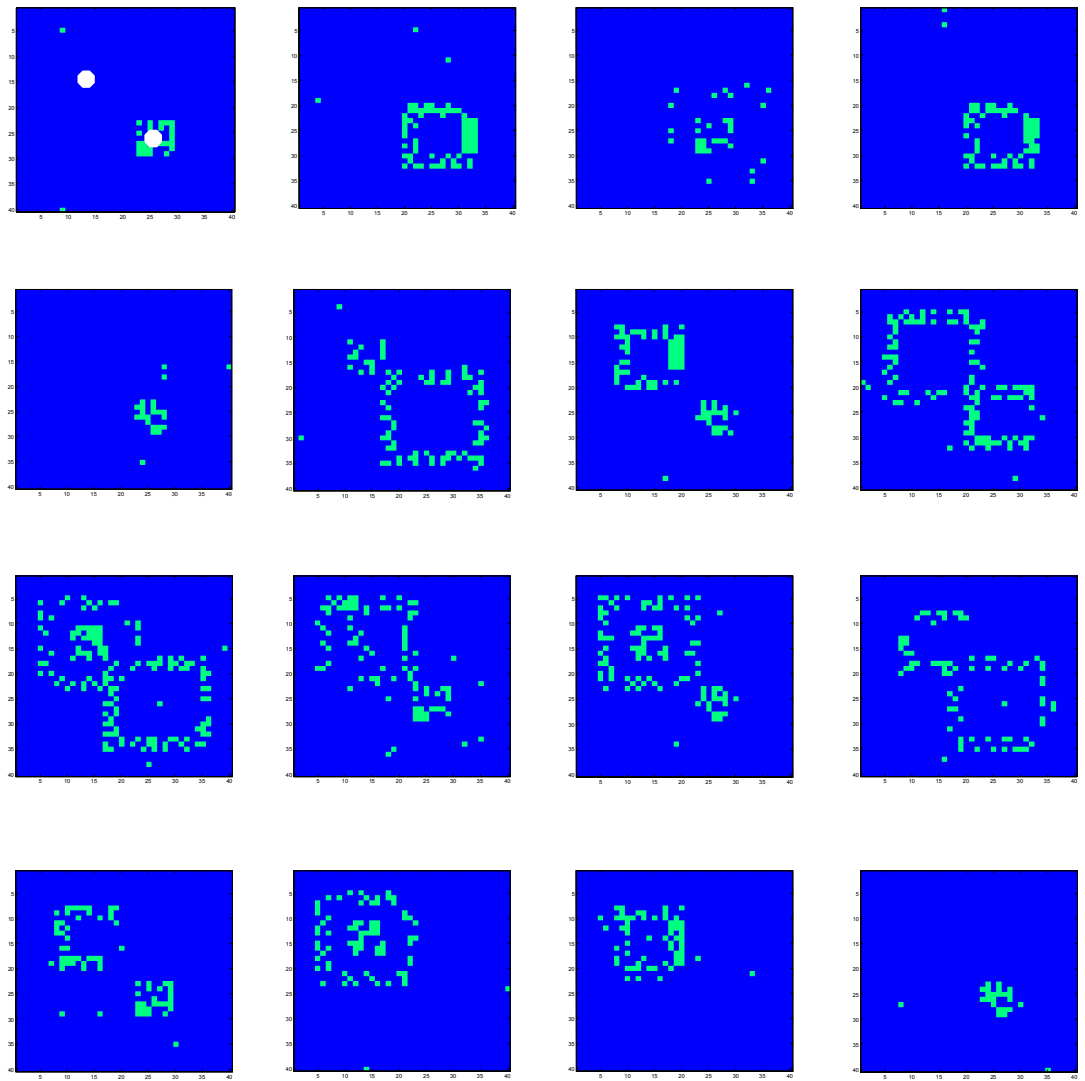
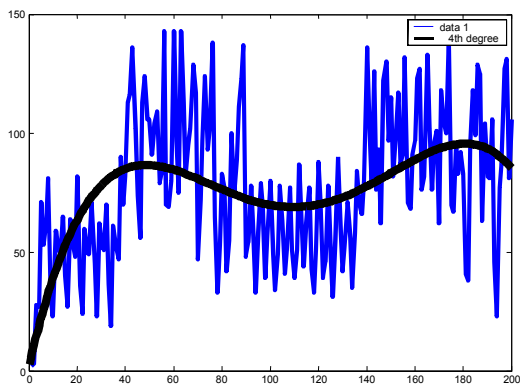


Рис. 2



A



B

Рис 3

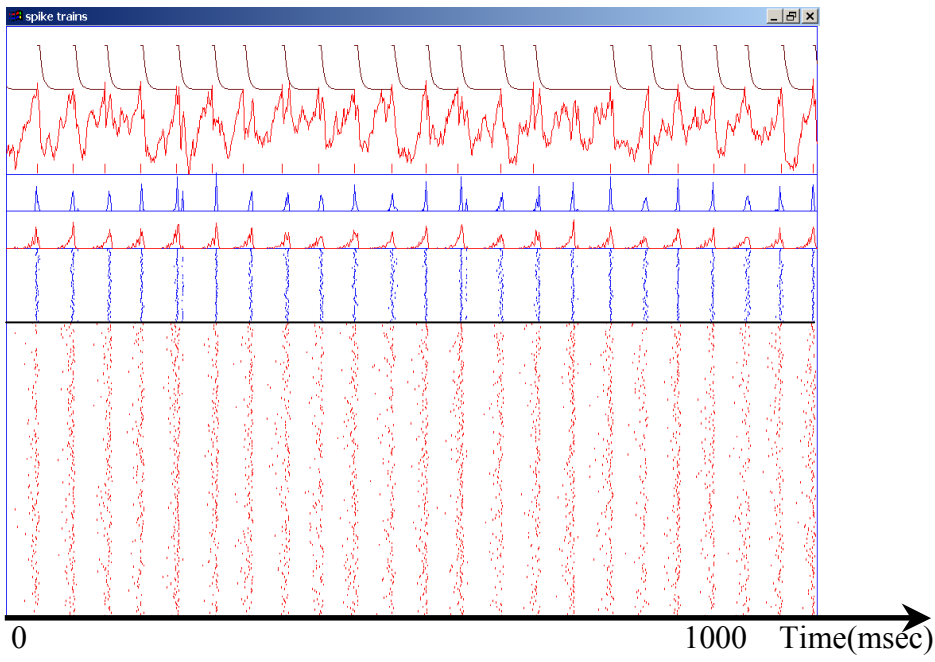


Рис. 4

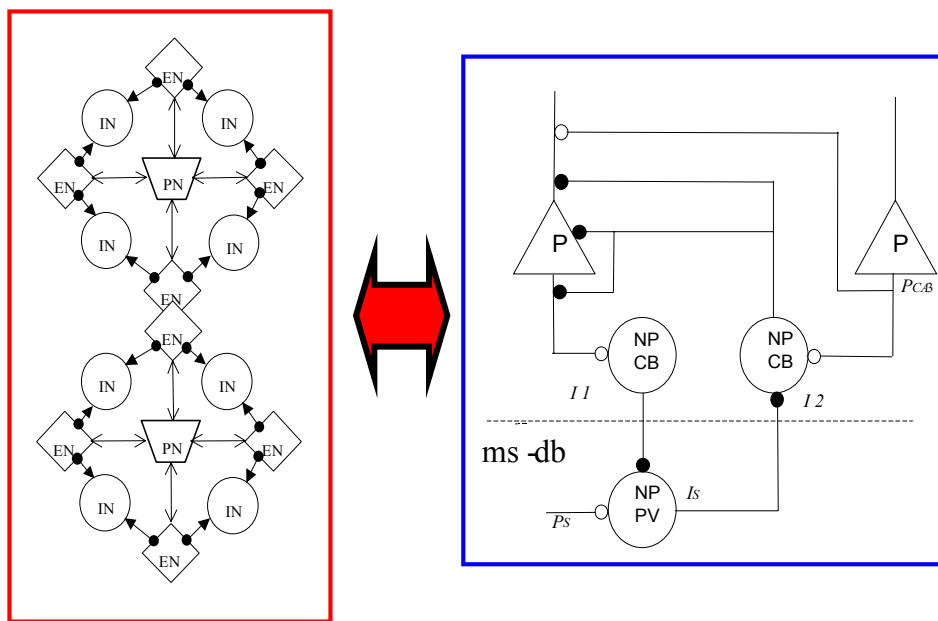
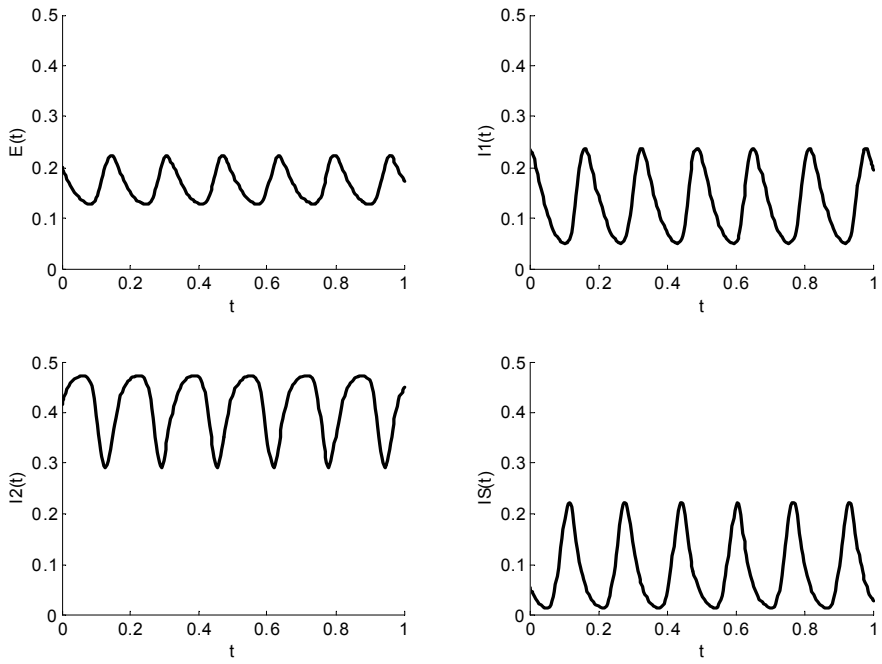
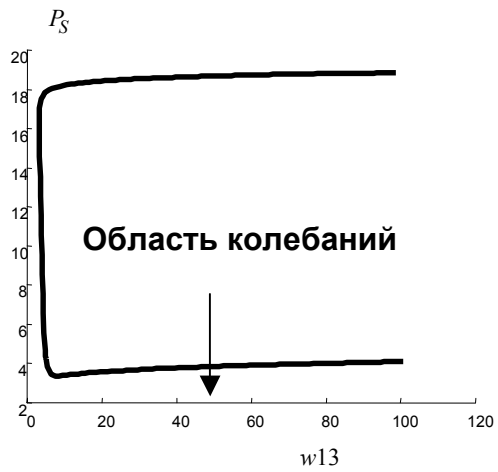


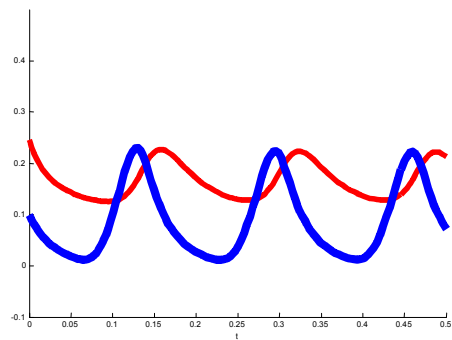
Рис. 5



**A**



**B**



**C**

Рис. 6 А, В, С