

Санкт-Петербургский Государственный Политехнический Университет
Физико-Механический Факультет
Кафедра Биофизики

Работа допущена к защите и.о.
зав. Кафедрой, проф. Орлов
Ю.Н. " _ " _____ 2011 г.

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени МАГИСТРА

Тема:

**Адаптация, синхронизация и волновые решения в частотной модели
популяции нейронов**

Направление: 510400 - Физика

Магистерская программа: 510406 - Биофизика

Выполнил студент гр. 6052/11

Анатолий Юрьевич Бучин

(подпись)

Руководитель, к.ф.м.н.

Антон Вадимович Чижов

(подпись)

Рецензент, к.ф.м.н.

Сергей Валентинович Божокин

(подпись)

Рецензент, к.ф.м.н.

Екатерина Марковна Мясникова

(подпись)

Консультант по охране труда

Виктор Владимирович Монашков

(подпись)

Санкт-Петербург 2011

Адаптация, синхронизация и волновые решения в частотной модели популяции нейронов

РЕФЕРАТ

В представленной работе обобщается частотная модель нейронной популяции для случая адаптивных токов, а также составляется и анализируется модель распространения нервной активности в континуальной среде связанных популяций и описывается процесс синхронизации в модели одной популяции. Для описания токов спайковой адаптации на уровне частотных моделей, в исходной точечной модели нейрона осуществляется переход от потенциал-зависимых к спайк-зависимым аппроксимациям медленных ионных каналов, а затем - к частотно-зависимым. С помощью частотной модели описывается процесс синхронизации популяции нейронов при предъявлении сложного стимула. Показана необходимость учёта неравномерного распределения потенциалов нейронов внутри популяции в случае режимов быстрой синхронизации популяции для учёта активности нейронов в рамках частотных моделей. Для обобщения модели на пространственно-распределённый случай, рассматриваются уравнения полной модели, описывающие взаимодействующую тормозную и возбуждающую популяцию, затем система редуцируется до возбуждающей популяции без торможения, в которой учитываются только первые спайки. В полученной упрощённой модели численно найдены решения, соответствующие распространению волновой активности, обладающие постоянной формой и скоростью. Обнаружена линейная зависимость скорости волны от синаптической проводимости. Также найдено, что инициация волны является пороговой, что соответствует литературным экспериментальным данным. Найдена минимальная частотная модель с синаптической кинетикой нулевого порядка, обладающая волновыми решениями.

Ключевые слова: популяция нейронов, адаптивные токи, модель нейрона-порогового интегратора с утечкой, синхронизация, волны нервной активности

Adaptation, Synchronization and Wave Solutions in the Firing-Rate Model of Population of Leaky Integrate-and-Fire neurons

ABSTRACT

In the present work we propose a modified firing-rate model generalized for the case of adaptive currents and propagation of neuronal waves. To take into account the process spike adaptation on the population level we derive the firing-rate approximations for these currents. We start with voltage-based approximations, then come to spike-dependent one and then find the rate-dependent expression. Also we describe the process of synchronization of uncoupled population of leaky integrate-and-fire neurons using proposed modified firing-rate model. We show the necessity to take into account non-random distribution of potentials during the processes of fast synchronization in the firing-rate models. Based on the modified model we propose modifications to take into account the propagation of neuronal activity. We describe the process of neuronal wave propagation in a single population of excitatory neurons. We found a minimal model possessing wave-solutions which is suit to explicit mathematical analysis. We show the linear relationship between the coupling strength and velocity of propagation. Proposed model predicts that stimulating amplitude and the time course of stimulation has a threshold value for triggering of neural waves.

Keywords: Population of Neurons, Adaptation, Leaky Integrate-and-Fire Neuron, Synchronization, Noise, Waves of Neuronal Activity

СОКРАЩЕНИЯ

AHP - After Hyper Polarization, адаптивный кальций-зависимый калиевый ток

FR - Firing Rate, частотная модель

H - Hazard function, функция, определяющая вероятность генерации спайка

LIF - Leakage Integrate-and-Fire, модель нейрона порогового интегратора с утечкой

RD - Refractory Density, модель с распределением по времени, прошедшему с момента последнего спайка

M - Адаптивный калиевый ток

Х. Х. - Ходжкин-Хаксли

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: Для понимания динамических процессов, происходящих в нервной системе является важным их адекватное описание. Для этого необходимо как обобщение электрофизиологических данных, так и моделирование процессов, недоступных для эксперимента. Использование описания на уровне популяций нейронов позволяет учесть характеристики отдельных клеток и то, как они отражаются на поведении множества нейронов. В случаях, когда клетки ведут себя синхронным образом, они могут оказывать наиболее значительное воздействие на синаптически связанные с ними нейроны. Поэтому модели популяций должны воспроизводить различные способы синхронной активности. В тоже время многие простые модели нейронов и популяций не учитывают медленные процессы, происходящие в них. Одним из примеров таких процессов являются адаптивные токи, изменяющие свойства нейрона при воздействии стимула. Ещё одной важной формой динамического поведения нейронов является распространение электрической активности. Так называемые волны нервной активности обнаружены в зрительной, обонятельной и других сенсорных областях коры, также они могут возникать при патологических состояниях, например, при эпилепсии. Для анализа данной активности является необходимым построение математических моделей, обобщающих понимание этих процессов. Помимо численного описания активности, такие модели должны быть доступны для математического анализа для более полного понимания динамики. Поэтому важными является не только использование сложных подробных моделей, но и построение минимальных.

Цель и задачи: Целью данной работы является обобщение существующей частотной популяционной модели для описания медленных процессов спайковой адаптации, синхронизации и распространения волновой активности. Для достижения первой цели, осуществляется переход от потенциал-зависимых аппроксимаций к спайк-зависимым, а затем к частотным, что позволяет включить их в модель популяции. Для достижения второй цели, мы проводим сравнение существующей частотной модели с результатами, полученными методом Монте-Карло и с более подробной популяционной моделью. Для достижения третьей цели мы обобщаем существующую точечную частотную модель на пространственный случай, находим минимальную модель волны и проводим численный анализ волновых решений.

Полученные результаты: Нами найдены частотные аппроксимации для адаптивных

токов, позволяющие описать медленные процессы спайковой адаптации на уровне популяции нейронов без существенной потери точности. Обнаружено, что для описания синхронизации популяции нейронов при стимуляции сложным сигналом необходимо учитывать неравномерное распределение потенциалов. Построена одномерная частотная модель, описывающая распространение нервной активности. Численно найдены и проанализированы решения, соответствующие волнам. Найдена линейная зависимость скорости распространения волн от силы возбуждающих синаптических связей. Обнаружено, что форма и скорость распространения импульса не зависят от силы и времени приложения стимула, что подтверждается экспериментальными данными известными из литературы.

Апробация работы: Материалы магистерской диссертации были частично представлены на конференциях “Всероссийский Форум Студентов, Аспирантов и Молодых Учёных 2008”, “Нейроинформатика 2009”, “Процессы Управления и Устойчивость 2009”, , а также опубликованы в двух рецензируемых журналах в 2010 году. Список публикаций по данной работе:

- Бучин А. Ю., Чижов А. В.. Модель Популяции Адаптивных LIF нейронов. // 2008. Материалы всероссийского форума студентов, аспирантов и молодых учёных. Санкт-Петербург. С. 194-196.
- Бучин А. Ю., Чижов А. В.. Синхронизация Популяции Нейронов Сигналом Сложной Формы. // 2009. Сборник научных трудов конференции Нейроинформатика. Ч. 1. Москва. С. 264-273.
- Бучин А. Ю., Чижов А. В., Частотная модель популяции адаптивных LIF нейронов // 2010. Биофизика. 55(4). С. 664-673.
- Buchin A. Ju., Chizhov A. V.. Modified Firing Rate Model Reproduces Synchronization of a Neuronal Population Receiving Complex Input // 2010. Optical Memory and Neural Networks, Vol. 19, No. 2, P. 166-171.

Общий план: Модели одиночного нейрона, описание популяции и частотная модель популяции нейронов приведены в главе **Материалы и Методы Исследования**. Глава **Результаты и Обсуждение** содержит несколько пунктов: *Адаптивные токи в популяции нейронов, Синхронизация популяции при стимуляции сложным стимулом, Полная модель волны и редукция уравнений системы, Упрощение синаптической динамики и Анализ скорости волны*. В первом пункте рассматриваются адаптивные токи на уровне отдельного нейрона и популяции клеток. Мы находим частотные аппроксимации этих токов. Во втором пункте описывается процесс синхронизации популяции нейронов при стимуляции

сложным стимулом и проводится сравнение с другими популяционными моделями. В третьем пункте приводятся уравнения модели для описания тормозной и возбуждающей популяции нейронов, связанных синаптически. Затем проводится последовательная редукция уравнений системы до модели одной возбуждающей популяции. В следующем подпункте анализируются численные решения полученной модели. После этого проводится дальнейшая редукция уравнений до минимальной системы, обладающей волновыми решениями. Свойства скорости волны в различных моделях анализируются в последнем подпункте. В **приложении 1** приводятся аппроксимации кинетики ионных каналов модели пирамидного нейрона гиппокампа крысы. В **приложении 2** приводится краткий вывод уравнений частотной модели популяции нейронов. В **приложении 3** рассматривается известный из литературы вывод уравнения, связывающего частоту генерации спайков на сомах и аксонах. В **приложении 4** описывается численный метод решения уравнений и параметры используемых моделей. В **приложении 5** описываются правила охраны труда при работе с ЭВМ, которые были выполнены при проведении данной работы.

Работа проведена на материальной базе Физико-Технического Института им. Иоффе в Санкт-Петербурге в 2010 - 2011 году.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕФЕРАТ.....	2
ABSTRACT.....	3
СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5-7
-Актуальность проблемы	
-Цель и задачи	
-Основные результаты	
-Апробация работы	
-Общий план	
СОДЕРЖАНИЕ.....	8
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9-14
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	15-18
- <i>Модели одного нейрона.....</i>	<i>15-18</i>
- <i>Модели популяции нейронов.....</i>	<i>17-18</i>
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	19-45
- <i>Адаптивные токи в популяции нейронов.....</i>	<i>19-23</i>
- <i>Синхронизация популяции при стимуляции сложным стимулом.....</i>	<i>24-28</i>
- <i>Полная модель волны и редукция уравнений системы.....</i>	<i>29-40</i>
-Полная модель	
-Упрощение уравнения для частоты	
-Описание первых спайков	
-Система без торможения	
-Кинетика синаптической проводимости и её упрощение	
- <i>Анализ скорости волны.....</i>	<i>41-47</i>
ВЫВОДЫ.....	48
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	49-50
ПРИЛОЖЕНИЕ 1: Аппроксимации кинетики ионных каналов.....	51-52
ПРИЛОЖЕНИЕ 2: Краткий вывод модели FR на основе модели RD	53-55
для LIF нейронов	
ПРИЛОЖЕНИЕ 3: Связь частоты спайков на аксонах и сомах в модели.....	56-58
популяции нейронов	
ПРИЛОЖЕНИЕ 4: Численная схема и параметры моделей.....	59-62
ПРИЛОЖЕНИЕ 5: Охрана труда при работе с ЭВМ.....	62-67

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Присутствие неоднородных сигналов характерно для большинства живых объектов и систем, нервная система не является исключением. Под шумом в общем смысле понимают беспорядочные колебания, отличающиеся сложной временной и спектральной структурой. Существуют различные способы моделирования стохастических процессов. Обычно в качестве моделей сложных сигналов используются различные цветные шумы.

Экспериментально известно, что нейрон при получении сложного шумоподобного сигнала со средней сверхпороговой амплитудой отвечает с большей достоверностью, т.е. демонстрирует тот же ответ на множественное предъявление одного и того же стимула [1]. Некоторые авторы считают, что ответы, обладающие высокой повторяемостью могут нести существенную информацию о стимуле [1-2]. Следуя этому предположению, вопрос о синхронном и воспроизводимом поведении нервных клеток является важным для понимания работы нервной системы.

Существуют различные классификации шумов по таким характеристикам, как природа возникновения, стационарность и многие другие. Обычный белый гауссов шум нечасто используется для моделирования стохастических процессов, поскольку сигнал с равномерным спектром редко встречается в реальных физических процессах. В данной работе для моделирования сложного стимула, который получает популяция нейронов, мы использовали хорошо известные уравнения Орнштейна-Уленбека. Этот цветной шум является простейшим стохастическим процессом, поскольку имеет только 2 параметра: амплитуда сигнала и время корреляции. Этот сигнал часто используется в экспериментах при стимуляции нервных клеток в качестве модели синаптического входа [1, 3, 4].

Источником шумоподобного стимула может являться природа сигналов, получаемых от рецепторов. Например, известно, что глаза приматов постоянно совершают быстрые и стремительные переходы, так называемые саккады, от одного участка зрительной сцены к другому с интервалом от 30 до 300 мс. В дополнении к этому в естественных условиях почти всегда присутствуют движения головы и объектов зрительного восприятия [5]. С другой стороны, стохастический сигнал является естественным стимулом для нейрона, поскольку обусловлен присутствием большого количества синапсов на дендридном древе, на которых осуществляется пространственная и временная интеграция постсинаптических потенциалов [2, 6].

Из указанных примеров видно, что сложные шумоподобные сигналы являются неотъемлемыми характеристиками нервной системы. Поэтому изучение влияния таких

стимулов является необходимым для понимания работы как одного нейрона, так и больших популяций.

В тоже время мозг обладает пластичностью на различных уровнях организации: от одной клетки до специализированной области коры. На уровне одного нейрона пластичность может проявляться в изменении силы синапсов, экспрессии генов, фосфорилировании ионных каналов и во многих других реакциях. Существуют различные адаптивные механизмы, которые изменяют со временем свойства нейрона в зависимости от параметров внешнего стимула. Эти изменения происходят на разных временных масштабах, экспрессия генов в течение всей жизни клетки, потенциация синапсов от минут до нескольких суток, изменения активностей специализированных каналов порядка десятков миллисекунд.

Одним из сравнительно простых механизмов адаптации нейрона ко внешнему стимулу являются специализированные ионные токи, обычно кальций-зависимые калиевые. При генерировании нейроном постоянных спайков, они постепенно увеличивают расстояние между потенциалами действия, уменьшая таким образом среднюю частоту спайков нейрона. Некоторые авторы считают, что так называемые АНР-токи (After Hyper Polarization), обуславливающие данный эффект, играют важную роль в генерации эпилептической активности в гиппокампе [7]. Данный механизм адаптации присутствует в различных частях нервной системы и является одной из её неотъемлемых характеристик. По этой причине необходимо учитывать их в моделях как одного нейрона, так и целых популяций.

Впервые идея о том, что нервная активность может представлять собой волны была высказана Чарльзом Скоттом Шеррингтоном около 70 лет назад [8]. Лишь сравнительно недавно разработка современных методов оптической регистрации активности нейронов позволила визуализировать эту активность [8, 9]. Данные методы основаны на потенциал-чувствительных или кальций-чувствительном маркерах, способных изменять свой оптический флуоресцентный сигнал в зависимости от концентрации внеклеточного кальция или вблизи изменения внеклеточного потенциала. Визуализированная таким образом нервная активность, например, в зрительной коре может нести важную информацию о функциональной обработке сенсорной информации при прохождении активности из одной кортикальной области в другую. Волны также были обнаружены и в других областях нервной системы: слуховой, барельной и моторной коре, [8], а также при генерировании эпилептических разрядов [10]. Помимо этого волны также могут возникать спонтанно, как например, в зрительной коре при отсутствии стимула. По приведённым выше причинам волновое распространение активности можно считать неотделимым свойством нервной системы.

Существуют различные гипотезы о функциональной роли таких нейрональных волн. Во-первых, переход активности из одной области в другую приводит к повышению вероятности генерирования спайков, т.е. к повышению возбудимости данной области. Таким образом, волны, пришедшие в невозбуждённую область коры, способны управлять поведением нейронов за счёт увеличения вероятности генерации спайков и повышая с другой стороны синхронность ответа в пределах популяции. Ещё одной потенциальной функцией волн является привнесение периодических различий в фазах активности нейронов, как, например при генерировании спиральных волн [11]. Такие самоподдерживающиеся спиральные волны могут играть роль локальных генераторов ритма [8, 12, 13].

Не смотря на то, что волновая активность известна достаточно давно, до сих пор не существует единой гипотезы о её функциональной роли. Однако определённо можно сказать, что волны являются неотделимым свойством нервной системы, возникающим при взаимодействии множества нервных клеток. По этой причине необходима разработка теоретических моделей, описывающих волновую активность для обобщения экспериментальных данных и углубления понимания этого феномена.

Существует большое количество теоретических работ, описывающих распространение волн в нейронных сетях. Одним из подходов является рассмотрение нейрона в качестве осциллятора [12], где фазовая переменная описывает поведение потенциала, который колеблется от своего максимального значения в точке деполяризации до минимального значения в состоянии покоя. Таким образом, процесс распространения активности описывается с помощью изменения фазы связанных осцилляторов. В ряде других работ рассматриваются биофизически подробные модели нейронов, соединённых в цепочку с убывающими в зависимости от расстояния синаптическими связями [13, 14].

Существующие модели способны описать распространение волновой активности на уровне отдельных клеток. Однако, для описания подобных моделей необходимо использовать большое количество параметров зачастую неизвестных из эксперимента, к тому же не всегда понятно какое число нейронов необходимо использовать при моделировании. Для частичного преодоления этих трудностей возможно использование так называемого популяционного подхода. В таком случае поведение нейронов рассматривается исходя из предположения континуума, в котором описывается распределение клеток по их состояниям, а не отдельные клетки. Количество параметров при этом подходе существенно меньше, чем при подробном моделировании, что делает такие модели более доступными для математического анализа.

В общем случае под популяциями подразумевают группы нейронов, которые проявляют схожую спайковую активность. Популяции обнаружены в различных областях

центральной нервной системы: в зрительной, обонятельной и соматосенсорной, коре [8]. В данной работе популяции рассматриваются как большие группы одинаковых нейронов, где все клетки получают общий входной сигнал и небольшое возмущение в виде белого шума, специфичного для каждого нейрона. Первая часть сигнала моделирует синаптический стимул, вторая спонтанную активность некоррелированную со стимулом.

Прежде чем переходить к описанию популяции нейронов, необходимо определить динамику одной клетки. Большинство физиологических моделей нейрона базируется на ставшей канонической системе уравнений, предложенной Аланом Ходжкиным и Эндрю Хаксли в 1952 году, описывающей возникновение и проведение потенциала действия (спайка) на гигантском аксоне кальмара [15]. В этой модели фосфолипидная мембрана нервной клетки рассматривается в виде изолятора, снаружи и внутри которого находится электролит. Такая система является конденсатором с ёмкостью около $1 \mu F/cm^2$. В мембране присутствуют натриевые и калиевые каналы разных типов, которые избирательны к соответствующим ионам. Сами каналы рассматриваются в модели в виде активных элементов электрической цепи. Проводимость каждого из них при прочих равных условиях зависит от напряжения на мембране и времени. Полный ток, проходящий через мембрану, состоит из ёмкостного, натриевого и калиевого тока, а также тока утечки. С помощью блокаторов каналов оказалось возможным разделить и отдельно изучить работу натриевого и калиевого каналов, а затем полуэмпирическим образом подобрать коэффициенты в уравнениях для описания их кинетики. В итоге была решена обратная задача, которая состояла в восстановлении ионных токов при экспериментально доступном измерении полного тока и напряжения на мембране, за что Аланом Ходжкиным и Эндрю Хаксли была получена Нобелевская премия. Данная модель и подобные ей обладают следующими преимуществами: во-первых, они имеют биофизический смысл, во-вторых, при известном наборе ионных каналов, возможно, использовать эти уравнения для описания практически любой нервной клетки.

Однако, в определённых случаях не умаляя общности, является возможным использование упрощённых моделей типа пороговых для уменьшения вычислительных затрат и более простого анализа уравнений. Предельным случаем таких моделей является нейрон-пороговый интегратор с утечкой, LIF (Leaky Integrate-&Fire). Данная модель не имеет прямого биофизического смысла, но может достаточно точно воспроизводить поведение частоты спайков и грубо оценить ход потенциала на межспайковых интервалах нейрона. По этим двум причинам, мы использовали LIF модель нейрона для описания частотного поведения популяции.

Несомненно, популяционную активность можно моделировать непосредственно методом Монте-Карло, рассматривая большое количество клеток, описываемых уравнениями Х.-Х. или LIF. Но данный метод имеет ряд недостатков: во-первых, не всегда оправданы столь высокие вычислительные затраты, во-вторых, оказывается слишком большим количество неизвестных из эксперимента параметров, в-третьих, анализ данных, полученных таким образом часто является достаточно сложным. Тем не менее прямой метод является относительно простым в программной реализации и поэтому хорошо подходит для проверки допущений популяционных моделей. Наиболее распространённой их разновидностью являются частотные модели типа FR (Firing-Rate), которые вычисляют частоту спайков нейронов популяции либо по усреднённому входному току, получаемому каждой клеткой, либо по подпороговому потенциалу. Иногда такая зависимость выхода от входа имеет вид S-образной функции, сигмоиды, и отражает стационарную активность единичного нейрона. Такой вид функции часто используется в искусственных нейронных сетях. Более строго, для связи частоты популяции нейронов с входным током можно получить интегральное уравнение [16], верное в предположении о малости изменения входного сигнала по сравнению с его стационарной компонентой. Расчёт популяционной частоты по таким стационарным или квазистационарным зависимостям адекватен в случаях, когда нейроны десинхронизированы по их состояниям между спайками. Поэтому ошибка сильно возрастает при проявлении существенной синхронизации спайков, из-за чего оказывается невозможным, например, описание режимов с быстро нарастающим сильным возбуждением [17]. Наиболее детальным подходом, лишённым указанного недостатка, является так называемый вероятностный способ описания (Probability Density Approach) [18], [19]. Его основой является использование математического метода, подобного статистической физике. Популяция рассматривается в качестве статистического ансамбля, где состояние нейронов определяется функцией распределения. В работе [20] предложена модель такого класса - Refractory Density model (RD), где одной переменной состояния, т.е. характеристикой, различающей клетки внутри популяции, является время, прошедшее с момента последнего спайка (время рефрактерности). Данная модель позволяет практически точно вычислить частоту спайков большого количества нейронов типа Х.-Х, если заданы входные сигналы - полный синаптический ток и полная синаптическая проводимость. Предложенный подход также применим к нейронам, описываемым в рамках аппроксимаций типа Ходжкина-Хаксли для потенциал-зависимых ионных токов. Описывая синаптически связанные популяции с помощью RD модели, можно реалистично моделировать отдельные структуры нервной системы и проводить количественное согласование с экспериментальными

внутриклеточными записями. В то же время, для крупномасштабного моделирования и анализа биофизически подробных моделей требуются ещё более простые частотные модели типа FR, которые, тем не менее, способны воспроизводить не только квазистационарные режимы спайковой генерации, но и режимы быстрой синхронизации при стремительном изменении внешнего стимула [17, 21]. Важно отметить, что исходная модель нейрона типа LIF, также как и более детальные модели типа Х.-Х., обладают двумя входными параметрами - синаптическим током и синаптической проводимостью, которая вносит вклад в постоянную времени мембраны. Иными словами даже простая модель сохраняет столь важное свойство нейрона, как способность управления с помощью двух параметров: входного тока и проводимости [22, 23].

Таким образом, приведённые выше рассуждения показывают, что для анализа поведения популяций нейронов возможно использовать моделирование методом Монте-Карло и RD подход. Несмотря на их высокую точность, оба этих метода достаточно дороги с вычислительной точки зрения, а также сложны для математического анализа. Поэтому для приближённого описания поведения популяций нейронов имеет смысл использовать упрощённые частотные модели типа FR. В данной работе мы обобщаем известную частотную модель типа FR и моделируем с помощью неё прохождение волны нервной активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Модели одного нейрона

Для построения частотной модели популяции нейронов необходимо использовать модель отдельной клетки, которая может адекватно описывать поведение нейрона с точки зрения частоты спайков. Для этой цели в этой работе мы используем модель линейного порогового интегратора с утечкой (Leaky Integrate-and-Fire), LIF нейрона.

Модель LIF состоит из уравнения для потенциала, в состав которого входят ток утечки и синаптический ток вместе с условием обновления потенциала. После того, как потенциал V превосходит порог V^T , он обновляется до значения V_{reset} , и каждое такое событие считается спайком. В случае получения достаточного стимула $I(t)$ при достижении потенциалом порога, модель генерирует спайки. Уравнение имеет вид:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) - g_S(V - V_S) + I(t), \quad (1)$$

если $V > V^T$, то $V = V_{reset}$

Чтобы сделать поведение LIF нейрона реалистичным с точки зрения частоты спайков необходимо подобрать параметры этой модели в соответствии с экспериментальной записью потенциала отдельной клетки, либо с подробной биофизической моделью, основанной на экспериментальных данных. Для этого мы используем модель пирамидной клетки области CA1 гиппокампа крысы [24]. В этом разделе приведены уравнения, описывающие динамику потенциала действия на мембране клетки, их обоснования приведены в соответствующих работах, а кинетика и численные параметры приведены в Приложении 1. В этой модели присутствуют следующие потенциал-зависимые ионные токи: $I_{Na}(V, t)$ - натриевый ток, $I_{Ka}(V, t)$ - калиевый ток; $I_L(V, t) = g_L(V - V_L)$ - ток утечки, неселективный к виду ионов и ёмкостной ток $C \frac{\partial V}{\partial t}$. В представленной системе обозначений $V(t)$ имеет смысл потенциала на мембране нейрона, а V_{Na} , V_{Ka} - потенциалы реверсии токов соответствующих ионных каналов, V_S - потенциал реверсии синаптического тока, V_L - потенциал реверсии тока утечки, \bar{g}_{Na} , \bar{g}_{Ka} - максимальные проводимости натриевого и калиевого каналов, g_L - проводимость утечки, g_S - синаптическая проводимость, $I(t)$ - ток, подаваемый на электрод, либо синаптический ток, который измеряется при потенциале, фиксированном на уровне V_S . Уравнения имеют следующий вид:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) - I_{Na} - I_{Ka} - g_S(V - V_S) + I(t) \quad (2)$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} x_{Na}(t)(V - V_{Na}) \quad (3)$$

$$I_{Ka} = \bar{g}_{Ka} x(t)y(t)(V - V_{Ka}) \quad (4)$$

Зависимости проводимостей ионных каналов от потенциала выражаются через безразмерные проводимости $x_{Na}(V, t)$, $x(V, t)$, $y(V, t)$, аппроксимации которых приведены в приложении 1.

Данная система уравнений описывает регулярные спайки, которые возникают на мембране пирамидного нейрона в отсутствие адаптации. Адекватное описание квазипериодических спайков нейрона с помощью этой модели возможно на временных интервалах около нескольких секунд. Это вызвано тем, что по прохождении некоторого времени после начала стимуляции спайковая активность перестаёт быть периодичной из-за различных адаптивных механизмов.

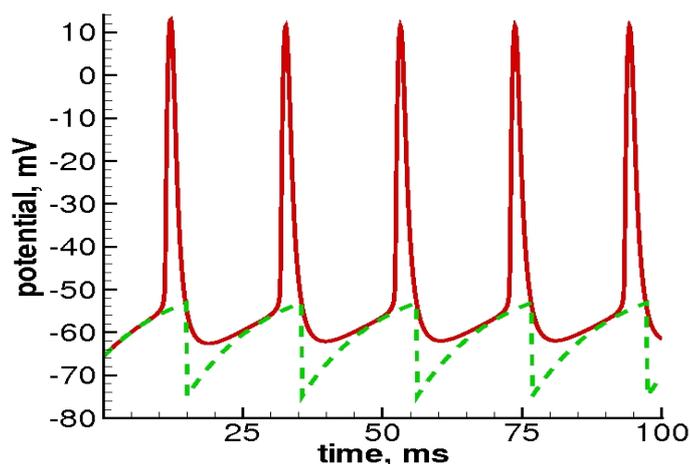


Рис. 1 Потенциал нейрона типа X.-X., ур. (2-4) (сплошная линия) и LIF, ур. (1), (пунктирная линия).

На рис. 1 представлено решение модели типа X.-X., ур. (2-4) и LIF, ур. (1) при предъявлении постоянного стимула величиной 150 pA . Видно, что при удачном подборе параметров V^T , V_{reset} и g_L количество спайков и следовательно их частота в обеих моделях хорошо совпадают, а также грубо соизмерим ход потенциала на межспайковых интервалах. Таким образом, данная редукция применима для воспроизведения частотной активности биологического нейрона и может быть использована для описания популяции клеток.

Модель популяции нейронов

Для описания нейронной популяции в математических моделях [6] рассматривается большое количество подобных нейронов, получающих общие входные сигналы. Внутри популяции клетки могут различаться порогом V^T , мембранной константой τ_m , различными ионными каналами и внутренним шумом. В данной работе исследуется популяция одинаковых LIF нейронов, где каждая клетка получает один и тот же ток $I(t)$ и дополнительный вход в виде белого шума, который определяется дисперсией σ_I . Каждый нейрон в рамках LIF модели описывается ур. (4) с добавлением шумовой компоненты входного тока [20]:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) - g_S(V - V_S) + I(t) + \sigma_I \xi(t), \quad (5)$$

если $V > V^T$, то $V = V_{reset}$,

Белый шум $\xi(t)$, который отвечает условиям: $\langle \xi(t) \rangle = 0$, $\langle \xi(t) \xi(t') \rangle = \tau_m^0 \delta(t - t')$,

где $\tau_m^0 = \frac{C}{g_L}$ - постоянная времени мембраны в состоянии покоя. Амплитуда шума определяет дисперсию потенциалов нейронов популяции в стационарном состоянии $\sigma_V = \sqrt{2} \sigma_I / g_{tot}$, где полная мембранная проводимость: $g_{tot} = g_L + g_a$, а $\tau_m = C / g_{tot}$ - эффективная константа времени мембраны нейрона.

Чтобы получить частоту спайков популяции $\nu(t)$, рассматривается бесконечно большое количество нейронов (в случае прямого моделирования просто большое их число), описываемых ур.(5). Количество спайков, произошедших в каждый малый интервал времени $n_{act}(t; t + \Delta t)$, относится к количеству нейронов N и к величине этого временного интервала Δt . После этого осуществляется формальный переход к бесконечному числу клеток и бесконечно малому Δt . Полученное таким образом значение частоты описывает активность популяции:

$$\nu(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \lim_{N \rightarrow 0} \frac{n_{act}(t + \Delta t)}{\Delta t N} \quad (6)$$

Согласно введённому определению, ответ нейронов популяции эквивалентен множеству ответов одного нейрона с различными реализациями шума. При прямом моделировании методом Монте-Карло возможно ограничиться только конечным числом нейронов (или множественными решениями для одного нейрона), что приводит к приближенному вычислению $\nu(t)$.

Для описания больших популяций нейронов имеет смысл использовать частотные

модели, требующие меньшего количества параметров и обладающие большей вычислительной простотой. Одной из моделей такого типа является простая FR (Firing Rate) модель популяции нейронов. Она описывает не поведение спайков отдельных клеток, а общую импульсную активность, характеризуемую популяционной частотой. Главным предположением такой модели является то, что в определённые моменты времени значения потенциалов в популяции распределены случайно в соответствии с полученным шумом, но около среднего значения $U(t)$. Причём величина разброса этих внутренних параметров зависит от уровня шума, присутствующего у каждого нейрона популяции, ур. (5).

Модель FR, записанная для LIF нейронов состоит из обыкновенного дифференциального уравнения для мембранного потенциала, ур. (1) без порогового критерия. Потенциал в таком случае описывает среднее подпороговое значение потенциалов в популяции:

$$C \frac{dU}{dt} = -g_L(U - V_L) - g_S(U - V_S) + I(t) \quad (7)$$

Популяционная частота спайков в модели FR выражается как зависимость от среднего мембранного потенциала популяции, который зависит от стимула. Выражение для частоты состоит из двух членов:

$$\nu(t) = \bar{A}(U) + \bar{B}(U, dU/dt) \quad (8)$$

$$\bar{A}(U) = (\tau_m \sqrt{\pi} \int_{(U_{reset}-U)/\sigma_V \sqrt{2}}^{(V^T-U)/\sigma_V \sqrt{2}} e^{u^2} (1 + \operatorname{erf}(u)) du)^{-1} \quad (9)$$

$$\bar{B}(U, dU/dt) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \sigma_V} \left[\frac{dU}{dt} \right]_+ \exp\left(-\frac{(U - V^T)^2}{2\sigma_V^2}\right) \quad (10)$$

где $[x]_+ = \{x \text{ для } x > 0; 0 \text{ в других случаях}\}$, $\tau_m = C/g_{tot}$, $\sigma_V = \sqrt{2} \sigma_I / g_{tot}$, $g_{tot} = g_L + g_S$.

Здесь $\bar{A}(U)$ обозначает частоту в стационарном режиме, $\bar{B}(U, dU/dt)$ - в нестационарном. Первая формула была получена в работе [25] и приведена в книге [6]. Она описывает состояние популяции, когда потенциалы распределены равномерно, т.е. когда спайковая активность полностью десинхронизованна. В таком случае частота популяции практически линейно зависит от входного тока. Для второго режима формула следует из рассмотрения гауссова распределения среднего значения потенциала нейронов популяции $U(t)$ около порога V^T . Краткий вывод данной частотной модели на основе более общей RD модели находятся в приложении 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Адаптивные токи в популяции нейронов

Под адаптацией нейрона в данной работе подразумевается увеличение межспайковых интервалов с течением времени после предъявления стимула, вызванное действием медленных калиевых токов. Аппроксимации для их кинетики найдены в работе [26], здесь представлено краткое описание этого перехода. Рассмотрим модель пирамидной клетки области CA1 гиппокампа крысы из работы [24].

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) - I_{Na} - I_{Ka} - I_{AHP} - I_M + I \quad (11)$$

$$I_{Na} = \overline{g_{Na}} x_{Na}(t)(V - V_{Na}) \quad (12)$$

$$I_{Ka} = \overline{g_{Ka}} x^4(t)y^3(t)(V - V_{Na}) \quad (13)$$

$$I_{AHP} = \overline{g_{AHP}} w(t)(V - V_{AHP}) \quad (14)$$

$$I_M = \overline{g_M} n^2(t)(V - V_M) \quad (15)$$

Зависимости проводимостей ионных каналов от потенциала выражаются через безразмерные проводимости $x_{Na}(V, t)$, $x(V, t)$, $y(V, t)$, $w(V, t)$, $n(V, t)$, аппроксимации для которых приведены в работе [20]. Для адаптивных токов потенциал-зависимая кинетика каналов выглядит следующим образом (точные выражения представлены в приложении 1):

$$\frac{dw}{dt} = \frac{w_\infty(V) - w}{\tau_{AHP}(V)} \quad (16)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_M(V)} \quad (17)$$

Рассмотрим решения модели пирамидной клетки при стимуляции постоянным стимулом со сверхпороговой амплитудой. В таком случае система генерирует спайки. Адаптивные проводимости при этом испытывают приращение в моменты спайков, а между ними постепенно уменьшаются. Их зависимость от времени выглядит следующим образом:

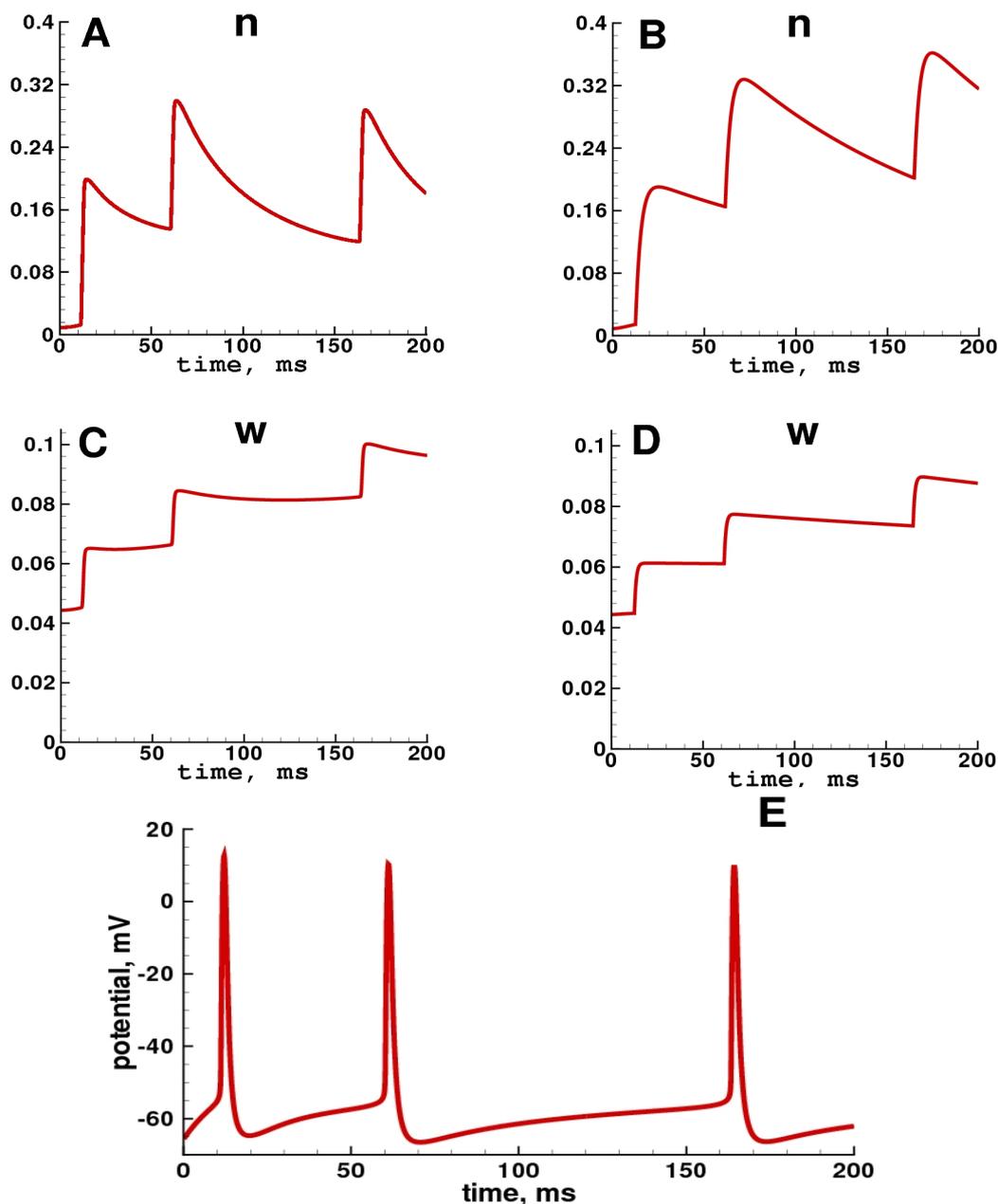


Рис. 2. Безразмерные потенциал-зависимые проводимости М- и АНР-каналов (А и С), ур.(16-17), спайк-зависимые аппроксимации (В и D), ур.(19-20) и потенциал (Е) адаптивного нейрона типа X.-X., ур. (11-17).

Исходя из вида потенциал-зависимых проводимостей для М- и АНР-каналов в модели X.-X., представленных на рис.2, А и С, видно, что они слабо зависят от хода потенциала на межспайковых интервалах, рис. 2 Е, но испытывают быстрое приращение в моменты спайков. Это позволяет перейти от потенциал-зависимых аппроксимаций к спайк-зависимым. Кинетика открытия каналов управляется спайками (дельта-функциями) и

характеризуется временными константами τ_{AHP}^1 и τ_M^1 , а кинетика закрытия - константами τ_{AHP}^0 и τ_M^0 . Аппроксимации для спайк-зависимых безразмерных проводимостей адаптивных токов в модели LIF нейрона представляют собой обыкновенные дифференциальные уравнения второго порядка.

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) - I_{AHP} - I_M + I \quad (18)$$

если $V > V^T$, то $V = V_{reset}$

$$\tau_{AHP}^1 \tau_{AHP}^0 \frac{d^2 w}{dt^2} + (\tau_{AHP}^0 + \tau_{AHP}^1) \frac{dw}{dt} - w_\infty + w = \frac{\chi(1-w)}{K(1/\tau_{AHP}^1, 1/\tau_{AHP}^0)} \sum_i \delta(t-t_i) \quad (19)$$

$$\tau_M^1 \tau_M^0 \frac{d^2 n}{dt^2} + (\tau_M^0 + \tau_M^1) \frac{dn}{dt} - n_\infty + n = \frac{\xi(1-n)}{K(1/\tau_M^1, 1/\tau_M^0)} \sum_i \delta(t-t_i) \quad (20)$$

Здесь $K(a, b) = \frac{ab}{a-b} \left[\left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{b}{b-a}} - \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{a}{b-a}} \right]$, а $\delta(t-t_i)$ - дельта-функция Дирака, соответствующая спайку в момент времени t_i . Численные параметры аппроксимации (приложение 1) были подобраны таким образом, чтобы величины приращения проводимостей на спайке, и характерные времена возрастания и убывания проводимостей были приближённо равны для двух видов аппроксимаций: потенциал-зависимых и спайк-зависимых. Нормировка $K(a, b)$ необходима для того, чтобы приращения проводимостей на спайках явно выражались константами χ и ξ .

Для проведения дальнейшей редукции необходимо добиться того, чтобы проводимости для М- и АНР-токов, управлялись с помощью $v(t)$, ур. (8). Усредним все спайки по множеству нейронов популяции, для этого заменим $\sum_i \delta(t-t_i)$ на $v(t)$ в ур. (19-20).

$$\tau_{AHP}^1 \tau_{AHP}^0 \frac{d^2 w}{dt^2} + (\tau_{AHP}^0 + \tau_{AHP}^1) \frac{dw}{dt} - w_\infty + w = \frac{\chi(1-w)}{K(1/\tau_{AHP}^1, 1/\tau_{AHP}^0)} v(t) \quad (21)$$

$$\tau_M^1 \tau_M^0 \frac{d^2 n}{dt^2} + (\tau_M^0 + \tau_M^1) \frac{dn}{dt} - n_\infty + n = \frac{\xi(1-n)}{K(1/\tau_M^1, 1/\tau_M^0)} v(t) \quad (22)$$

При этом все численные значения коэффициентов остаются такими же, как в ур. (19-20). Чтобы проверить адекватность такого усреднения, сравним частотно-зависимые и спайк-зависимые адаптивные проводимости.

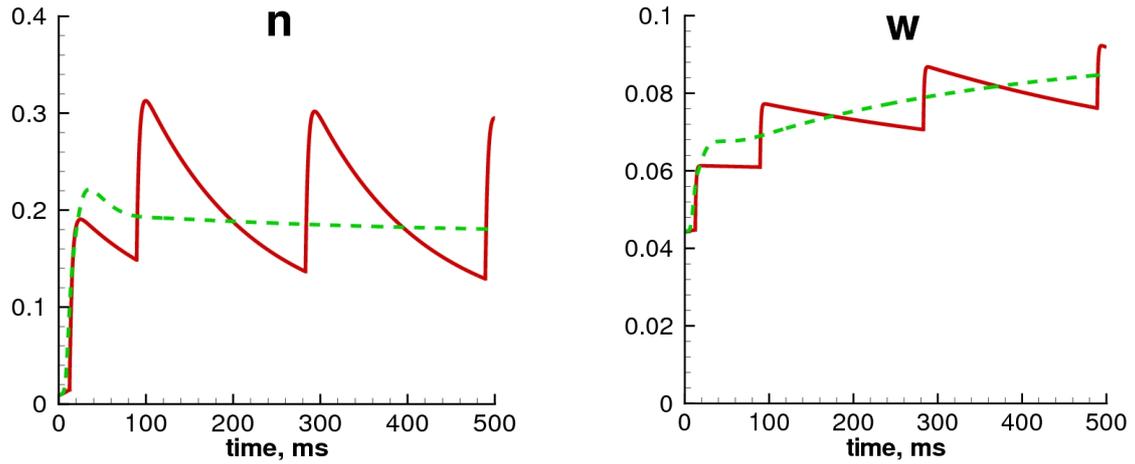


Рис. 3. Вид частотно-зависимых проводимостей АНР- и М-каналов в FR- модели (штрихованная линия), ур. (21-24), и спайк-зависимых проводимостей для единичного LIF нейрона (сплошная линия), ур (18-20).

Сравним поведение проводимостей адаптивных каналов $w(t)$ и $n(t)$ в модели одного LIF нейрона, ур.(18-20), и модели FR, ур.(23-24), в случае стимуляции постоянным стимулом $I=500 \text{ pA}$.

$$C \frac{dU}{dt} = -g_L(U - V_L) - I_{AHP} - I_M + I \quad (23)$$

$$v(t) = \bar{A}(U) + \bar{B}(U, dU/dt) \quad (24)$$

Из Рис. 3 видно, что частотно-зависимая проводимость представляет собой адекватное усреднение по времени спайк-зависимой проводимости. В начале стимуляции проводимости резко нарастают, затем стремятся к пределу, соответствующему установившемуся режиму генерации спайков.

Чтобы подобрать параметры найденных проводимостей и проверить аппроксимации, необходимо сравнить полученную FR модель адаптивной популяции LIF нейронов с более точной. Для этой цели мы воспользовались RD моделью. Уравнения популяции адаптивных LIF нейронов, записанные для RD модели выглядят следующим образом.

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial \rho}{\partial t^*} = -\rho H \quad (25)$$

$$C \left(\frac{\partial U}{\partial t} + \frac{\partial U}{\partial t^*} \right) = -g_L(U - V_L) - I_{AHP} - I_M + I \quad (26)$$

$$H(U(t, t^*)) = \frac{1}{\tau_m} (A(U) + B(U, dU/dt)) \quad (27)$$

$$v(t) = \rho(t, 0) = \int_{+0}^{\infty} \rho H dt^* \quad (28)$$

$$U(t,0) = V_{reset} \quad (29)$$

Использовались одни и те же значения параметров обеих моделей. Параметры для кинетики частотно-зависимых проводимостей χ и ξ , ур. (21-22) подбирались таким образом, чтобы популяционные частоты моделей FR и RD максимально совпадали. На рис. 4 приведены решения для $\nu(t)$ в обеих моделях.

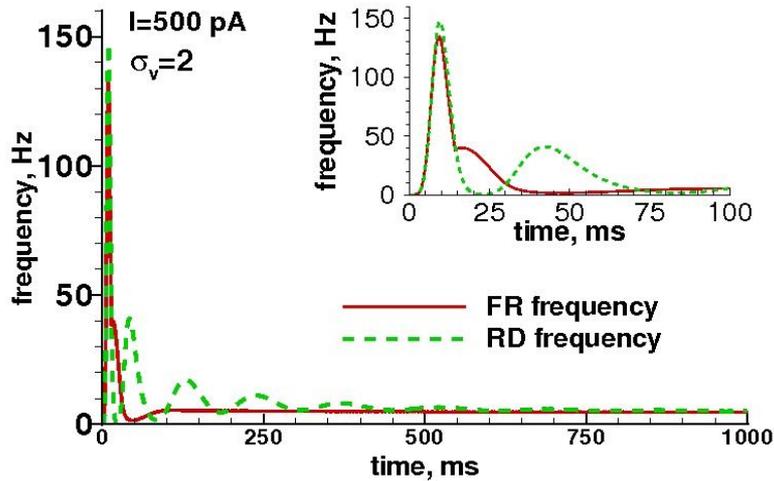


Рис. 4. Частота популяции в модели FR (сплошная линия), ур. (21-24), и RD (штрихованная линия), ур. (25-29), при предъявлении постоянного стимула величиной 150 pA.

Первый пик синхронной активности и значение в стационарном режиме хорошо воспроизводится с помощью FR модели. В переходном режиме между этими двумя состояниями полная популяционная частота оценивается лишь приблизительно. Невозможность подробного описания переходного режима в FR модели связана с изначальными предположениями самой модели, а не с точностью аппроксимаций. Соответствие первого пика активности и стационарного режима говорит о приемлемом качестве полученных аппроксимаций адаптивных токов FR модели по сравнению с точной RD моделью.

Таким образом, мы можем заключить, что полученные частотно-зависимые аппроксимации обладают хорошей точностью и могут быть применены в частотных моделях для описания медленных адаптивных токов.

Синхронизация популяции при стимуляции сложным стимулом

Под синхронизацией в общем случае понимают приведение параметров нескольких объектов к одному и тому же значению во времени. Объектами в этой работе являются нейроны, а параметрами - моменты их спайков. В исследуемом случае стимуляции нейронов сложным сигналом причиной синхронизации является сильный внешний стимул, который управляет поведением каждой клетки в популяции. Мы рассматриваем два вида синхронной активности: при предъявлении постоянного и переменного стимула, представляющего собой цветной шум.

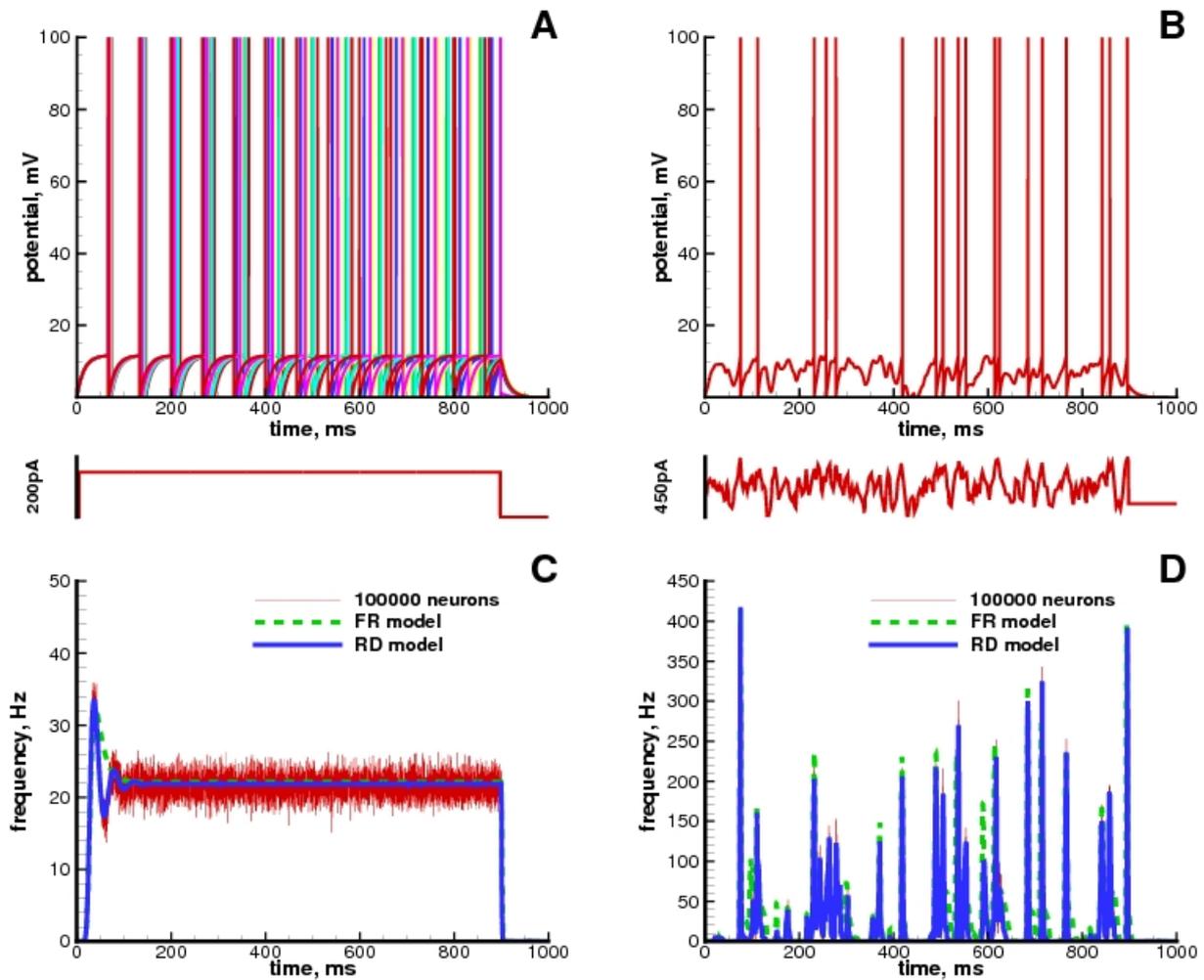


Рис. 5 А - множество потенциалов LIF нейронов, получающих одинаковый ступенчатый входной ток и различные реализации шума (7 штук); амплитуда спайков показана условно. В - средний потенциал LIF нейрона при подаче общего шумоподобного сигнала; С, D - частоты популяций в режиме постоянной и шумовой стимуляции соответственно, при прямом моделировании методом Монте-Карло 100000 нейронов (сплошная линия), при использовании модели FR (штрихованная линия) и RD (пунктирная линия).

В качестве модели единичного нейрона, демонстрирующего регулярные спайки, мы использовали LIF нейрон с шумом, ур. (5). В данном случае мы отождествляем шумовой сигнал σ_I , используемый в модели с естественным шумом, который присутствует у реальных нейронов. Параметр g_S считается равным 0, потому что мы не учитываем заблокированные синаптические токи. Состояние, в котором спайки нейронов популяции распределены равномерно вдоль временного интервала, мы называем асинхронным, при этом популяционная частота является постоянной. Состояние, когда моменты спайков популяции наиболее близки во времени, мы называем синхронным, а процесс, приводящий к этому - синхронизацией. Синхронизации соответствует каждый значительный всплеск популяционной частоты.

На рис. 5A показаны решения ур. (5) для потенциалов LIF нейронов при стимуляции одинаковым для всех клеток ступенчатым стимулом величиной 150 pA при различных реализациях внутреннего шума нейронов. На рис. 5C представлено решение для частоты популяции, ур. 8, получающей постоянный сигнал. Видно, что в первый момент времени после начала стимуляции возникает пик, что говорит о том, что моменты спайков популяции совпадают в этот момент. После этого происходит быстрая релаксация частоты до стационарного значения, когда спайки всех нейронов популяции стремятся к равномерному распределению вдоль временного интервала. Решение, полученное для популяционной частоты с помощью FR модели, ур. (7-10), приведено на рис. 5C, штрихованной линией. Хорошо видно, что модель воспроизводит первый пик популяционной активности, а потом происходит постепенное падение частоты до постоянного уровня, что соответствует стационарному режиму. Хорошо описывается первый только первый популяционный пик и стационарное значение, а в переходном режиме возможна лишь приблизительная оценка. Решение для частоты, полученное с помощью RD модели, приложение 2, приведено на рис. 5C, хорошо видно, что она точно описывает поведение нейронов популяции во всех режимах.

На рис. 5B приведено решение для одного LIF нейрона популяции, ур. (7), при стимуляции шумоподобным стимулом. Видно, что при предъявлении такого входа, нейрон даёт спайки в случайные моменты времени в зависимости от уровня входного сигнала. На рис. 5D приведено решение для популяционной частоты, полученное помощью FR и RD модели в случае стимуляции сложным сигналом. На графике видны отчётливые всплески популяционной частоты, соответствующие быстрой синхронизации. Величина этих пиков меняется в зависимости от уровня сигнала и не падает после начала стимуляции, что говорит о том, что большая часть нейронов не переходит в асинхронный режим.

Однако пики частоты модели FR не всегда совпадают популяционной частотой, полученной с помощью RD модели и метода Монте-Карло. Это связано с тем, что FR модель лишь приближённо оценивает частоту нейронов популяции. Дело в том, что точно она может оценить только первый пик и стационарный уровень частоты, что хорошо видно на рис. 5А (подробности находятся в приложении 2 и работе [27]). В тех случаях, когда модель FR получает импульсы входного тока в стимуле, которые происходят слишком быстро, она не может полностью оценить частоту сразу после первого всплеска. Это приводит к тому, что частота, полученная в модели, оценивается неточно. Можно сказать, что если импульсы входного тока достаточно разнесены во времени, это приведёт к адекватной оценке частоты, если же нет, то популяционный пик FR модели не будет полностью совпадать с реальным. Однако ошибки такого порядка не являются ключевыми при оценке больших пиков популяционной частоты. На рассмотренном временном интервале стимуляции сложным стимулом большая часть пиков хорошо учитывается с помощью FR модели.

Рассмотренные случаи поведения несвязанной популяции LIF нейронов позволяют заключить, что синхронизация в течение долгого времени возможна при стимуляции сложным сигналом. В случае предъявлении стимула с постоянным уровнем в первые моменты времени возникает пик синхронной спайковой активности, а затем моменты спайков постепенно десинхронизируются, что приводит к постоянному уровню активности. В том случае, когда популяция получает сложный сигнал, наблюдаются отчётливые всплески популяционной частоты в соответствии со значением стимула. При этом в отличие от стимуляции ступенчатым током, отсутствует постепенная десинхронизация, т.е. величины пиков популяционной частоты зависят только параметров сигнала и не зависят от времени, прошедшего с момента начала стимуляции.

Причиной десинхронизации нейронов в популяции является внутренний шум, который присутствует у всех нейронов, ур. (5). Именно он приводит к тому, что спайки смещаются друг относительно друга, т.е. нейроны ансамбля постепенно переходят в различные состояния. В дальнейшем это ведёт к равномерному распределению спайков вдоль временного интервала. В случае стимуляции популяции сложным сигналом, синхронный ответ формируется по причине того, что нейроны популяции находятся в схожем состоянии рефрактерности, которое обновляется при каждом новом импульсе входного тока. Иными словами они не успевают десинхронизоваться, поскольку входной сигнал достаточно быстро меняется, что приводит к близкому значению их потенциалов.

Решение для популяционной частоты в модели FR состоит из двух членов, ур. (8), каждый из которых описывает разные состояния нейронов популяции. Стационарный член

$\bar{A}(U)$ определяет состояние нейронов при полной десинхронизации, когда их потенциалы распределены равномерно, нестационарный член $\bar{B}(U, dU/dt)$ описывает нейроны при повышенном возбуждении, когда потенциалы находятся в соответствии с Гауссовым распределением около порогового значения V^T . Данные члены имеют различный смысл и поэтому вносят разный вклад в значение популяционной частоты.

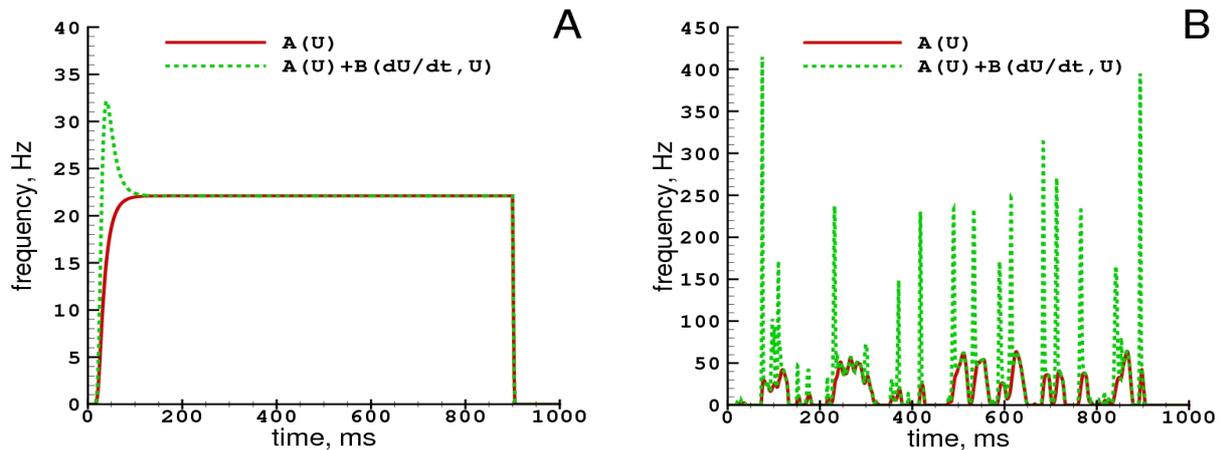


Рис. 6. А - полная частота популяции $\nu(t)$ (штрихованная линия) и её стационарная компонента $\bar{A}(U)$ (сплошная линия) при подаче постоянного стимула величиной 150 pA; В - то же при предъявлении шумоподобного стимула такого же, как на рис. 5 D.

При учёте только стационарного члена при предъявлении постоянного стимула происходит значительная недооценка частоты в первые моменты времени, рис 6А. В стационарном режиме именно этот член определяет частоту популяции. При предъявлении сложного стимула, рис. 6В, стационарное решение почти не воспроизводит существенной синхронизации нейронов ансамбля по сравнению с полной популяционной частотой. При предъявлении внешнего постоянного стимула нейроны постепенно десинхронизируются, однако, в первые моменты времени генерируют несколько синхронных спайков, поскольку по предположению модели изначально находятся в одном и том же состоянии покоя. В случае стимуляции сложным стимулом нейроны популяции постоянно находятся в синхронизированном состоянии за счёт импульсов входного тока. Для учёта быстрой синхронизации в обоих случаях необходимо считать, что потенциалы нейронов в синхронизированном состоянии распределены по Гауссову закону около порога V^T , а не десинхронизованы, как это предполагает ур. (9) или аналогичная зависимость частоты от потенциала или тока, часто сигмоидная во многих часто-употребительных частотных моделях.

Таким образом, мы можем заключить, что для полноценного описания режимов активности популяции нейронов при постоянной и шумоподобной стимуляции необходимо учитывать как стационарное, ур. (9), так и нестационарное решение, ур.(10).

Полная модель волны и редукция уравнений системы

Экспериментально известно, что волны активности могут возникать в нервной ткани при приложении внешнего стимула. Для описания таких волн на уровне большого количества нейронов необходимо использовать популяционный подход. В этом подпункте мы рассматриваем модели распространения волновой активности в рамках частотных популяционных моделей типа FR. Помимо описания активности, необходимым является также нахождение минимальных моделей, доступных для математического анализа. Для этого мы рассматриваем полную модель возбуждающей и тормозной популяции, затем проводим редукцию уравнений и находим минимальную модель, обладающую волновыми решениями. В последнем пункте проведён анализ свойств волновых решений в полученных системах.

Полная модель

В этом разделе мы рассмотрим простую частотную модель типа FR, описывающих пространственное распространение активности и её редукции. Стоит отметить, что все приведённые модели могут быть обобщены на случай двух и более пространственных переменных, однако, для математического анализа и большей ясности повествования имеет смысл использовать наиболее простой одномерный случай. Для того чтобы описать пространственное распространение активности с помощью популяционных моделей, необходимо расширить их определение. В предыдущей главе описывалась частотная модель популяций нейронов типа FR, применяемая только для временной динамики. Мы будем использовать эту модель в качестве отправной точки. Для рассмотрения пространственной активности необходимо помимо частоты спайков на сомах нейронов ввести частоту на пресинаптических терминалях. В таком случае связь между этими двумя переменными будет определять синаптические связи нейронов популяции. В общем случае она может быть выражена через интегральное уравнение, однако в частных случаях можно выразить её в форме уравнений в частных производных, более доступных для анализа. Следующее уравнение основывается на том, что число синаптических связей экспоненциально убывает с

расстоянием в соответствии со следующей зависимостью: $f_r(r) = \frac{1}{2d} e^{-\frac{|r|}{d}}$, где d

обозначает характерный масштаб, за пределами которого число синаптических связей убывает более чем в e раз. Детали вывода представлены в работах [28, 29] и частично в приложении 3. Уравнение, записанное для одномерного случая имеет вид:

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial t^2} + 2\gamma \frac{\partial}{\partial t} + \gamma^2 - c^2 \nabla^2\right) \phi(x, t) = \gamma \left(\frac{\partial}{\partial t} + \gamma\right) \nu(x, t) \quad (40)$$

где $\nu(x, t)$ - частота на сомах нейронов, $\phi(x, t)$ - частота на пресинаптических терминалях, $\gamma = c/d$, где c - постоянная скорость распространения импульса вдоль аксона нейрона.

Рассмотрим систему, описывающую две пространственно распределённых популяции клеток в рамках модели FR, рис. 7. Обе группы нейронов обладают самовозбуждением и самоторможением, также имеются возбуждающие и тормозные связи между группами.

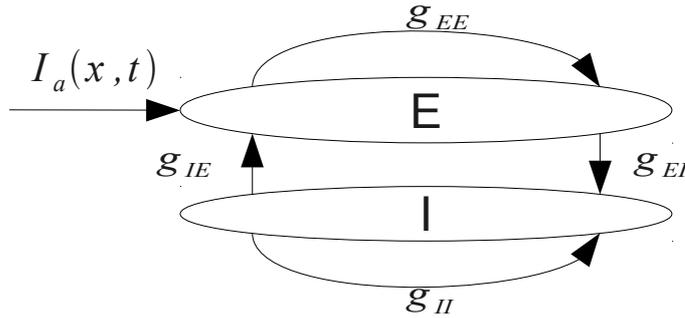


Рис. 7 Схема пространственных связей возбуждающей и тормозной популяции нейронов в модели FR. E - возбуждающая, I - тормозная, g_{ij} - синаптические проводимости, где $i, j = E, I$, I_a - внешний стимул.

Рассмотрим полную систему уравнений, описывающих поведение двух популяций возбуждающих и тормозных нейронов, записанных с помощью FR модели, ур. (7-10) и частоты на пресинаптических терминалях, ур. (40). В таком случае уравнения выглядят следующим образом:

$$C \frac{\partial U_E(x, t)}{\partial t} = -g_L(U_E - V_L) - g_{EE}r(U_E - V_{exc}) - g_{IE}k(U_I - V_{inh}) + I_a(x, t) \quad (41)$$

$$C \frac{\partial U_I(x, t)}{\partial t} = -g_L(U_I - V_L) - g_{EI}r(U_E - V_{exc}) - g_{II}k(U_I - V_{inh}) \quad (42)$$

$$\tau_{EI}\tau_{E2} \frac{\partial^2 r(x, t)}{\partial t^2} + (\tau_{EI} + \tau_{E2}) \frac{\partial r(x, t)}{\partial t} + r(x, t) = \tau \phi_E \quad (43)$$

$$\tau_{II}\tau_{I2} \frac{\partial^2 k(x, t)}{\partial t^2} + (\tau_{II} + \tau_{I2}) \frac{\partial k(x, t)}{\partial t} + k(x, t) = \tau \phi_I \quad (44)$$

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial t^2} + 2\gamma \frac{\partial}{\partial t} + \gamma^2 - c^2 \nabla^2\right) \phi_E(x, t) = \gamma \left(\frac{\partial}{\partial t} + \gamma\right) \nu_E(x, t) \quad (45)$$

$$v_E(x, t) = A(U_E) + B(U_E, \frac{dU_E}{dt}) \quad (46)$$

$$(\frac{\partial^2}{\partial t^2} + 2\gamma \frac{\partial}{\partial t} + \gamma^2 - c^2 \nabla^2) \phi_I(x, t) = \gamma (\frac{\partial}{\partial t} + \gamma) v_I(x, t) \quad (47)$$

$$v_I(x, t) = A(U_I) + B(U_I, \frac{dU_I}{dt}) \quad (48)$$

Система ур. (41-48) описывает две взаимодействующие популяции нейронов. Возбуждающие $r(x, t)$ и тормозные $k(x, t)$ безразмерные синаптические проводимости, ур. (43-44) управляются с помощью частоты на аксональных терминалях соответствующих популяций: возбуждающей $\phi_E(x, t)$ и тормозной $\phi_I(x, t)$. Частота спайков на сомах обеих популяций описывается в соответствии с FR моделью с помощью среднего мембранного потенциала каждой популяции, ур. (41, 42). Для связи частоты спайков на сомах и аксонах используется ур. (40), записанное для обеих популяций, ур. (45-47). Внешний стимул $I_a(x, t)$ получают только возбуждающие нейроны.

Данная система 6-го порядка, записанная для уравнений в частных производных является достаточно сложной как для численного решения, так и для дальнейшего математического анализа. Поэтому важным и необходимым шагом является упрощение этой системы уравнений.

Упрощение уравнения для частоты

Рассмотрим ур. (40), описывающее связь между частотой спайков на пресинаптических терминалях нейронов $\phi(x, t)$ в зависимости от частоты на сомах $v(x, t)$. Будем считать, что скорость распространения спайков c достаточно велика, тогда:

$$(\gamma^2 - c^2 \nabla^2) \phi(x, t) \gg (\frac{\partial^2}{\partial t^2} + 2\gamma \frac{\partial}{\partial t}) \phi(x, t), \text{ где } \gamma = c/d$$

$$\gamma^2 v(x, t) \gg \frac{\partial}{\partial t} v(x, t), \text{ что соответствует пренебрежению аксональной задержкой}$$

Тогда ур. (40) можно переписать следующим образом:

$$\frac{\partial^2 \phi(x, t)}{\partial x^2} = \frac{1}{d^2} (\phi - v) \quad (49)$$

Таким образом, в полученном уравнении при большой скорости распространения спайков, их частота на пресинаптических терминалях практически полностью и без

задержки определяется за счёт частоты на сомах нейронов. В таком случае коэффициент d , соответствующий характерному масштабу синаптических связей, определяет пространственный разброс частоты $\phi(x, t)$ относительно $v(x, t)$.

Описание первых спайков

По мнению некоторых авторов [14] для описания распространения волновой активности достаточно использовать только первые спайки, поскольку именно они вносят наибольший вклад в скорость волны. Для того, чтобы это учесть, рассмотрим вклад различных решений частоты в точечной FR модели:

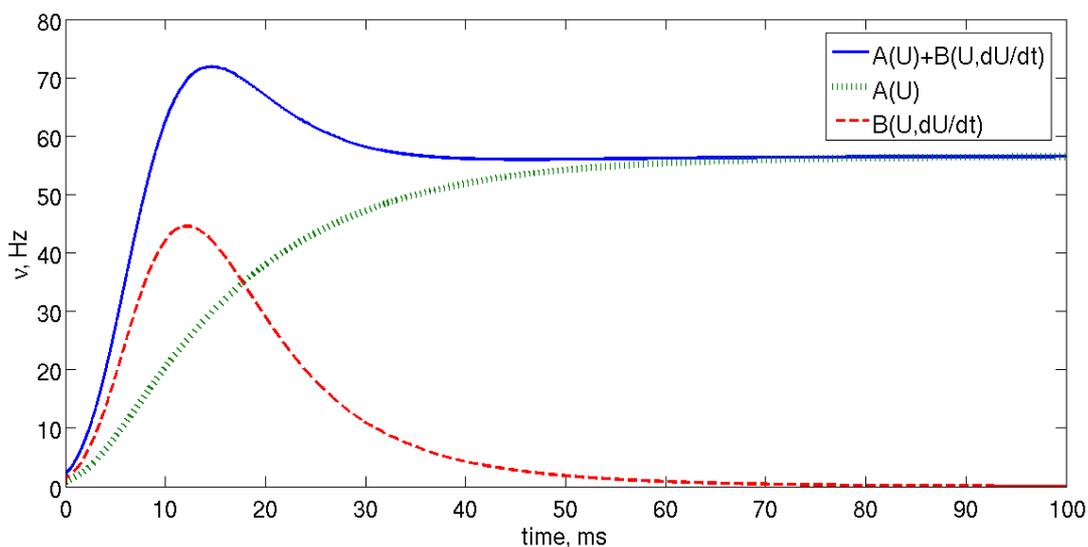


Рис. 8 Решение для частоты FR модели, , ур. (7-10) при стимуляции постоянным током $I = 150 \text{ pA}$.

На рис. 8 видно, что в первые моменты времени наибольший вклад в популяционную частоту оказывает нестационарный член $\bar{B}(U, dU/dt)$. В дальнейшем он постепенно затухает и основной вклад в частоту на больших временах вносит стационарный член $\bar{A}(U)$. Таким образом, в последующих моделях мы будем использовать только часть $\bar{B}(U, dU/dt)$ для описания первых спайков в пространственно распределённой FR модели.

Система без торможения

В ряде работ [10, 13] показано, что в отсутствии торможения, т.е. при химической блокаде тормозных синапсов возможно распространение как вызванной, так и спонтанной волновой активности. Чтобы описать данный процесс с помощью FR модели,

воспользуемся ур. (41-48) и запишем их при отсутствии торможения, а также учтём поправки, описанные в предыдущих подпунктах. Схема связей в таком случае значительно упрощается и выглядит следующим образом:

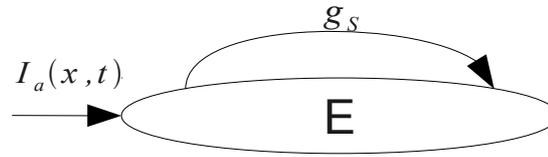


Рис. 9 Схема пространственных связей возбуждающей популяции нейронов в модели FR. E - возбуждающая, $I_a(x, t)$ - внешний стимул.

Уравнения для возбуждающей популяции, с учётом всех упрощений, описанных в предыдущих пунктах, выглядят таким образом:

$$C \frac{\partial U(x, t)}{\partial t} = -g_L(U - V_L) - g_S m(U - V_S) + I_a(x, t) \quad (50)$$

$$\tau_S^2 \frac{\partial^2 m(x, t)}{\partial t^2} + 2\tau_S \frac{\partial m(x, t)}{\partial t} + m(x, t) = \tau \phi \quad (51)$$

$$\frac{\partial^2 \phi(x, t)}{\partial x^2} = \frac{1}{d^2} (\phi - \nu) \quad (52)$$

$$\nu(x, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_V} \left[\frac{dU}{dt} \right] \exp\left(-\frac{(U - V^T)^2}{2\sigma_V^2}\right) \quad (53)$$

Следует отметить, что модель в данном случае сохраняет устойчивость решений несмотря на отсутствие торможения. Это связано с тем, что мембранный потенциал популяции, ур. (50) управляется двумя процессами: утечкой и синаптическим током. Утечка является постоянной, а синаптический ток управляется частотой на пресинаптических терминалях ур. (51), которая управляется популяционной частотой на сомах, ур. (52). Поскольку в выражении для частоты на сомах учитываются только первые спайки, потенциал популяции не растёт до бесконечности за счёт самовозбуждения после прохождения волны, а постепенно убывает за счёт утечки.

Данную модель можно интерпретировать следующим образом: в том случае, если возбуждающий фронт движется достаточно быстро, тормозные интернейроны не успевают оказать воздействие на него. Иными словами, ур. (50-53) описывают первый фронт волны в возбуждающей популяции нейронов при отсутствии торможения.

Кинетика синаптической проводимости и её упрощение

Для того, чтобы описать ход безразмерной синаптической проводимости $m(x, t)$ в зависимости от частоты на пресинаптических терминалях $\phi(x, t)$, необходимо использовать следующее уравнение второго порядка:

$$\tau_1 \tau_2 \frac{\partial^2 m(x, t)}{\partial t^2} + (\tau_1 + \tau_2) \frac{\partial m(x, t)}{\partial t} + m(x, t) = \tau \phi(x, t) \quad (54)$$

Уравнение такого же вида было использовано для описания полной модели, ур. (41-48). Подбор двух синаптических констант τ_1 и τ_2 помогает наиболее гладко описать ход переменной $m(x, t)$ в зависимости от источника члена $\tau \phi(x, t)$. Однако для упрощения динамики модели будем считать, что $\tau_1 = \tau_2 = \tau_s$, в таком случае уравнение для проводимости будет выглядеть следующим образом:

$$\tau_s^2 \frac{\partial^2 m(x, t)}{\partial t^2} + 2\tau_s \frac{\partial m(x, t)}{\partial t} + m(x, t) = \tau \phi(x, t) \quad (55)$$

Использование одинаковых временных констант предполагает, что переменная $m(x, t)$ возрастает и убывает с одинаковым характерным временем τ_s . Поскольку мы рассматриваем быстрые процессы, при которых проводимость меняется стремительно, возможно использовать одно и тоже значение временной константы без существенной потери точности.

На рис. 10 представлено решение FR модели, ур. (50-53) через 100ms после стимуляции иницирующим током в середине отрезка. Приведены решения для основных переменных: потенциала популяции $U(x, t)$, безразмерной синаптической проводимости $m(x, t)$ и частоты спайков на пресинаптических терминалях $\phi(x, t)$, которая управляется частотой спайков на сомах $\nu(x, t)$. Видно, что после стимуляции в модели возникают два решения, которые распространяется от точки стимуляции в центре к границам.

Следует отметить, что решение может сохранять форму и скорость только вдали от границ. Это связано с тем, что при подходе к ним решение постепенно затухает, поскольку нейроны не получают синаптического тока от клеток, находящихся за пределами отрезка. Поскольку связи экспоненциально убывают с расстоянием с постоянной d , можно утверждать, что решение сохраняет свои свойства на расстоянии большем, чем d от границ отрезка.

После того как потенциал V превосходит порог V^T , он растёт за счёт действия синаптических токов. Поскольку частота спайков на сомах и пресинаптических терминалях нейронов управляется с помощью потенциала, ур. (52-53), она принимает максимальное

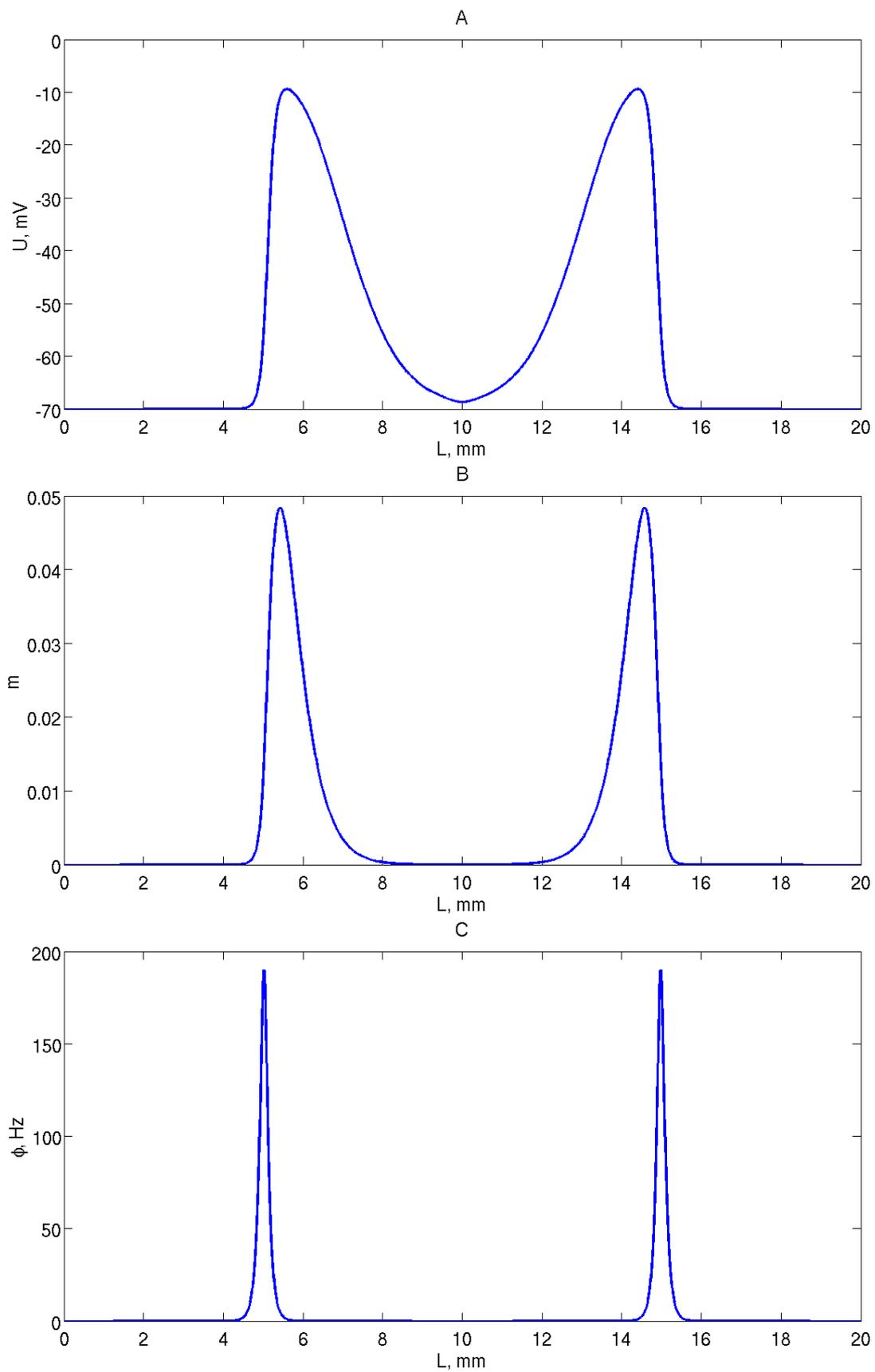


Рис. 10 Решения модели FR, ур. (50-53), через 100ms после стимуляции постоянным током величиной $5\mu A$ в середине отрезка в течение 10ms , $g_S=10\mu A/cm^2$. А - потенциал, В - безразмерная синаптическая проводимость, С - частота спайков на пресинаптических терминалях.

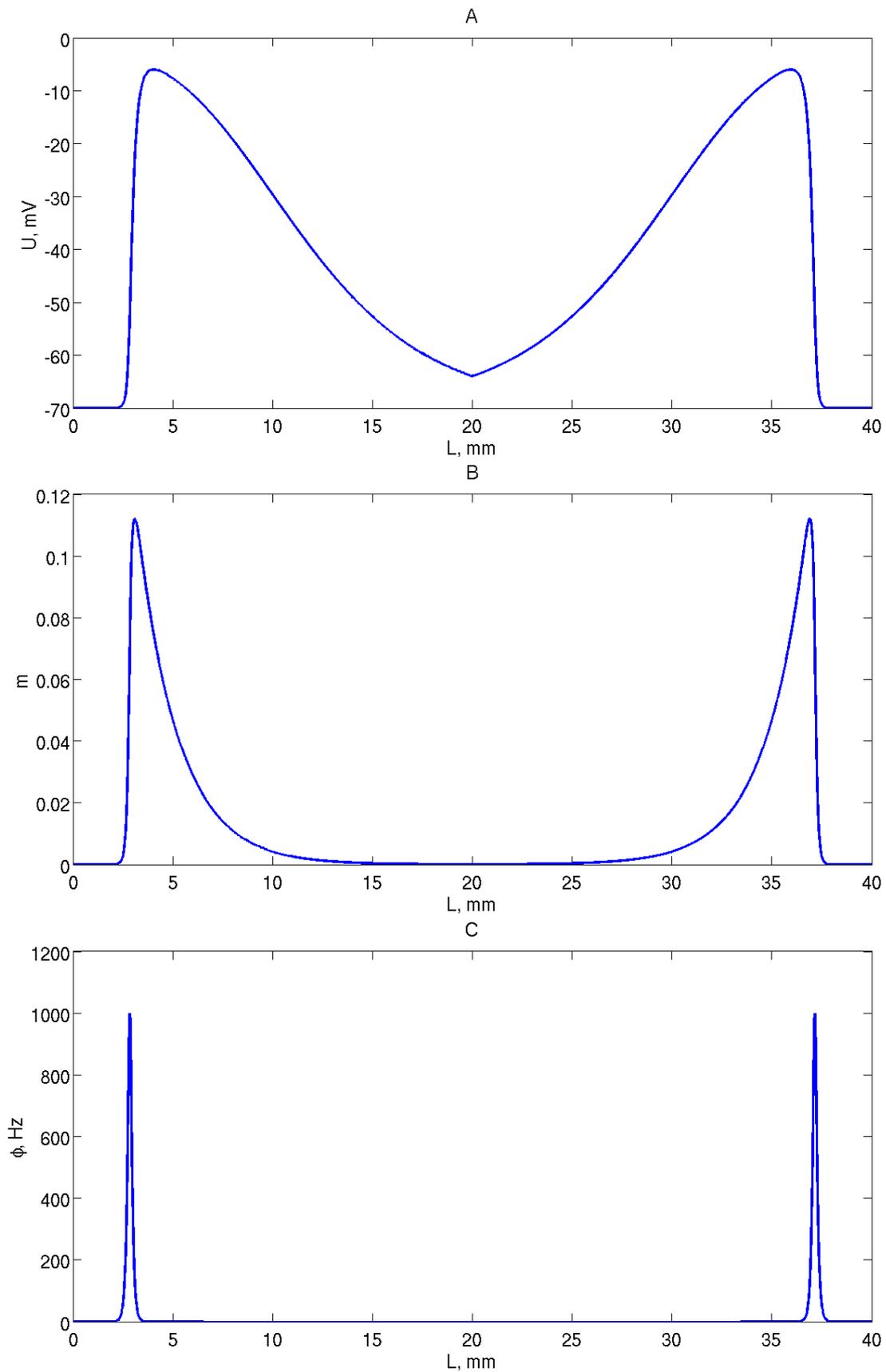


Рис. 11 Решения модели FR, ур. (50, 52, 53, 56), через 100ms после стимуляции постоянным током величиной $5\ \mu\text{A}$ в середине отрезка в течение 10ms , $g_s = 10\ \mu\text{A}/\text{cm}^2$. А - потенциал, В - безразмерная синаптическая проводимость, С - частота спайков на пресинаптических терминалях.

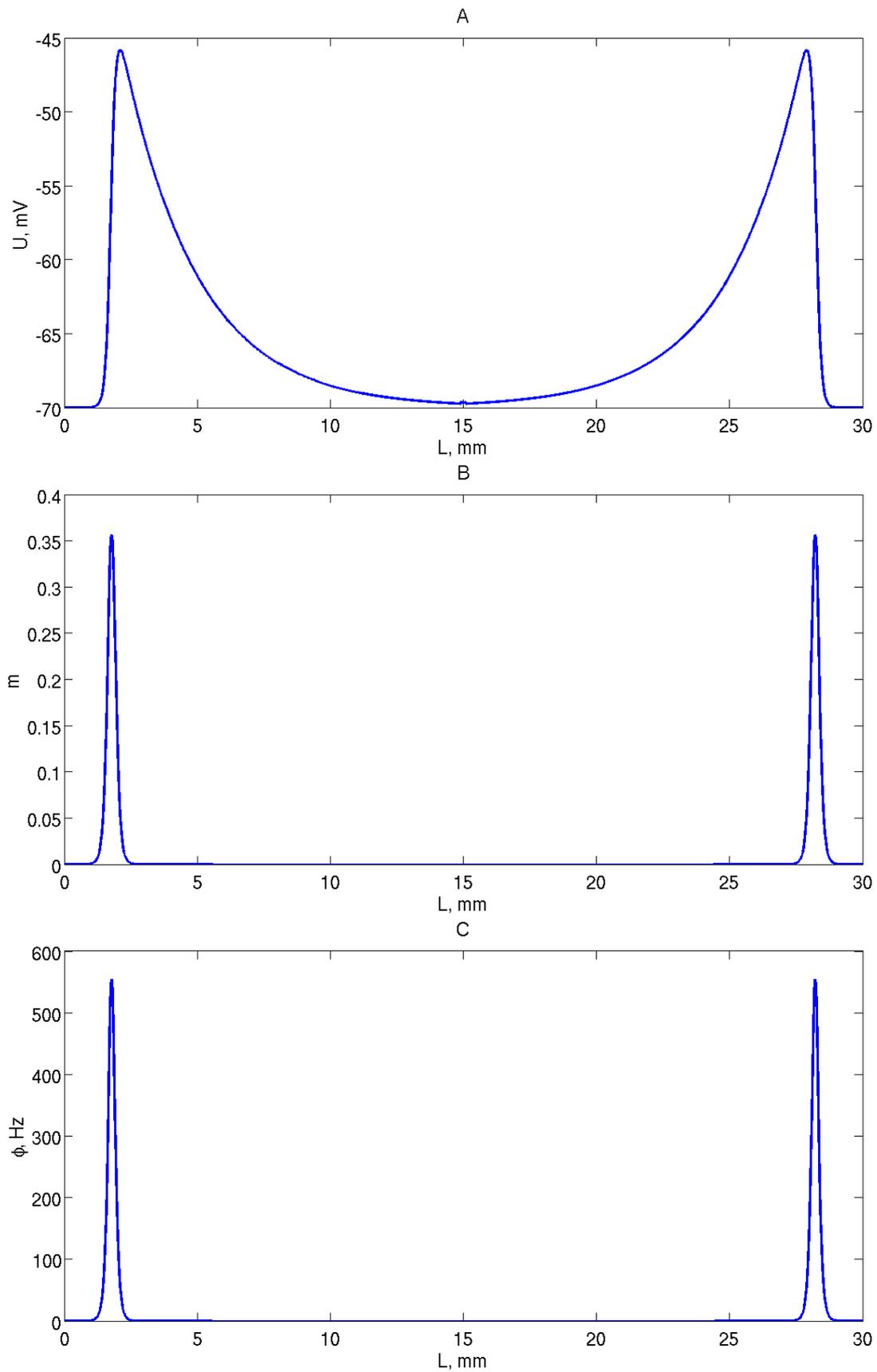


Рис. 12 Решения модели FR, ур. (58-61), через 100ms после стимуляции постоянным током величиной $5\mu\text{A}$ в середине отрезка в течение 10ms , $g_s=0.7\mu\text{A}/\text{cm}^2$. А - потенциал, В - безразмерная синаптическая проводимость, С - частота спайков на пресинаптических терминалях.

значение в момент пересечения порога, рис. 10С. Синаптическая проводимость в свою очередь изменяется за счёт частоты спайков на пресинаптических терминалях с небольшой задержкой τ_s относительно неё, рис. 10В. Следовательно, при распространении активности сначала изменяется частота спайков на сомах и пресинаптических терминалях нейронов, ур. (52-53), затем увеличивается значение синаптической проводимости, ур. (51), что приводит к росту потенциала до состояния насыщения, пик на рис. 10А. В этом состоянии синаптические токи уравниваются токами утечки, ур. (50), после этого потенциал постепенно спадает до значения V_L за счёт действия последней. Таким образом, после прохождения волны возбуждения, описывающей только первые спайки, система приходит в своё начальное состояние.

Для дальнейшего упрощения модели, будем считать, что синаптическая проводимость возрастает мгновенно, а убывает в соответствии с константой τ_s . Математически это

значит, что $\tau_s^2 \frac{\partial^2 m}{\partial t^2} = \tau_1 \tau_2 \frac{\partial^2 m}{\partial t^2} = 0$ в ур. (51). В таком случае уравнение для безразмерной синаптической проводимости будет выглядеть следующим образом:

$$\tau_s \frac{\partial m(x, t)}{\partial t} + m(x, t) = \tau \phi \quad (56)$$

На рис. 11 представлено решение модели в случае синаптической кинетики первого порядка. При сравнении данного решения с более полной моделью, рис. 10, видно, что активность распространяется с большей скоростью. Это связано с тем, что нарастание проводимости происходит быстрее, ур. (54), чем при учёте синаптической динамики второго порядка, ур. (51). Это приводит к большей скорости нарастания синаптических токов и более высокой скорости распространения волны впоследствии. Поскольку уравнение для частоты

спайков на сомах зависит от $\frac{dU(x, t)}{dt}$, ур. (53), т.е. скорости в каждой точке, и поскольку частота на синапсах определяется через ур. (52), это приводит к тому, что частота на пресинаптических терминалях становится более высокой, рис. 11С, чем при учёте синаптической динамики второго порядка, рис. 10С.

Проведём дальнейшую редукцию уравнения для синаптической проводимости. Будем считать, что частота на спайках мгновенно изменяет значение проводимости без какой-либо задержки, т.е. $\tau_s = 0$ в ур. (54). Такая модель описывает распространение первого фронта возбуждения в нервной ткани в предположении, что возможно пренебречь синаптической

задержкой, т.е. $\tau_m = \frac{C}{g_L + g_S} \gg \tau_S$. В случае относительно небольшой синаптической проводимости такое упрощение можно считать оправданным.

Поскольку безразмерная проводимость является величиной меньше 1 по определению, необходимо ввести дополнительный механизм, который должен сдерживать её рост в случае насыщения, т.е. в случае когда все синапсы активны. Для того, чтобы добиться этого мы использовали следующее уравнение:

$$m(x, t) = \frac{\tau \phi}{\tau \phi + 1} \quad (57)$$

В таком случае, если частота на пресинаптических терминалях будет возрастать слишком сильно, это приведёт к максимальному значению проводимости, которое будет равно 1 по свойству предела $\lim_{\tau \phi \rightarrow \infty} \frac{\tau \phi}{\tau \phi + 1} = 1$. С формальной точки зрения необходимо ввести такие же ограничения на уравнения как второго, ур. (51) так и первого порядка, ур. (54). Однако в этих случаях рост проводимости в достаточной степени ограничивается производными первого и второго порядков. Это приводит к тому, что она принимает значение меньше 1 и без такого ограничения. Уравнения системы без учёта синаптической кинетики выглядят следующим образом:

$$C \frac{\partial U(x, t)}{\partial t} = -g_L(U - V_L) - g_S m(U - V_S) + I_a(x, t) \quad (58)$$

$$\frac{\partial^2 \phi(x, t)}{\partial x^2} = \frac{1}{d^2} (\phi - v) \quad (59)$$

$$m(x, t) = \frac{\tau \phi}{\tau \phi + 1} \quad (60)$$

$$v(x, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_V} \left[\frac{dU}{dt} \right]_+ \exp\left(-\frac{(U - V^T)^2}{2\sigma_V^2}\right) \quad (61)$$

На рис. 12 представлено решение для этой модели. Видно, что скорость волны значительно повышена по сравнению с двумя предыдущими моделями, рис. 10, 11. Это связано с тем, что даже при использовании данного ограничения, ур. (57), из-за отсутствия какой-либо временной задержки, проводимость возрастает мгновенно в соответствии со значением частоты на пресинаптических терминалях. Это приводит к значительно более высоким скоростям волны. Поэтому для избежания этого необходимо использовать меньшие значения максимальной синаптической проводимости g_S .

Таким образом, поскольку даже при отсутствии синаптической динамики, система по-прежнему имеет волновые решения, можно заключить, что синаптическая задержка не

влияет на существование волновых решений, однако играет важную роль для скорости распространения волны.

Анализ скорости волны

В этом разделе мы проводим анализ скорости волновых решений в полученных FR моделях. Мы показываем, что такие решения существуют для всех рассмотренных упрощённых систем, а также рассматриваем зависимость скорости от синаптической проводимости и показываем особенности инициации волн.

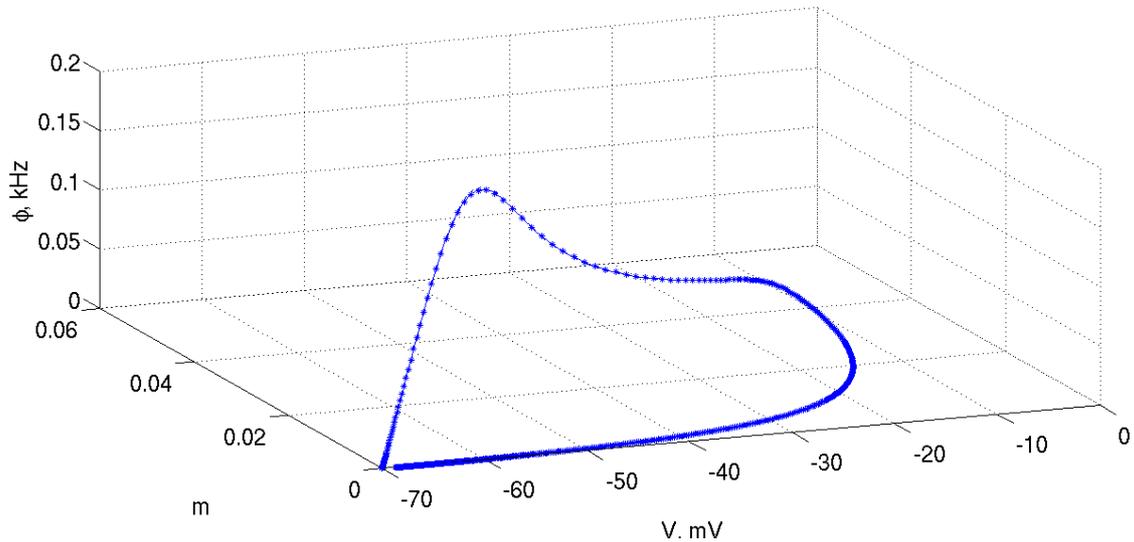


Рис. 13 Волновая траектория по координате x в модели FR, ур. (50-53) через 100ms после стимуляции постоянным током величиной $5 \mu A$, $g_S = 10 \mu A/cm^2$. * соответствует узлу численного решения, а прямая вектору скорости в данном узле.

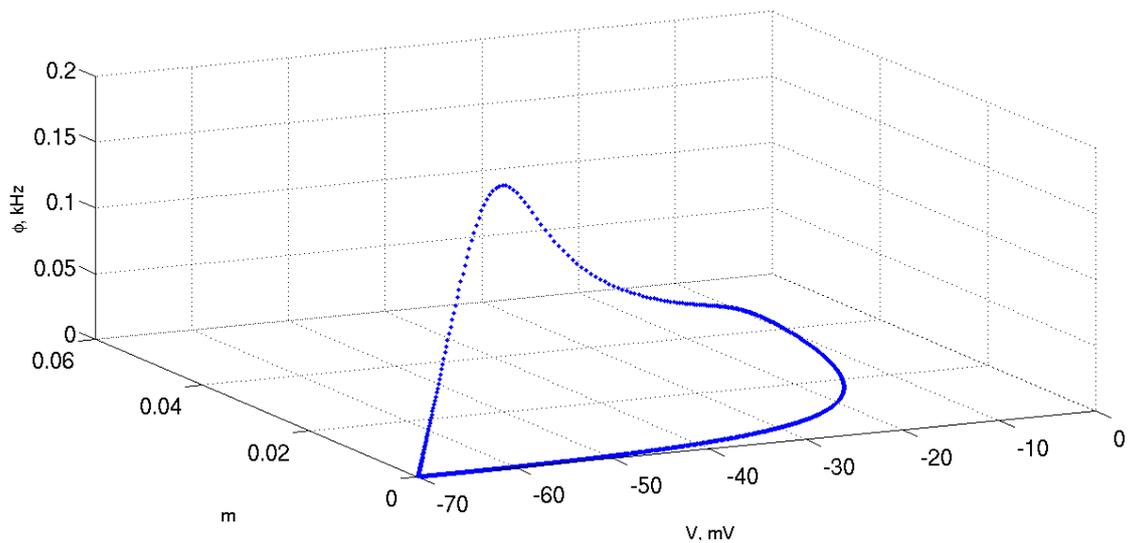


Рис. 14 Волновая траектория во времени t в модели FR, ур. (50-53) через 100ms после стимуляции постоянным током величиной $5 \mu A$, $g_S = 10 \mu A/cm^2$. * соответствует узлу численного решения.

Рассмотрим решения FR модели в отсутствии торможения, ур. (50-53), представленные на рис. 10. Изобразим такое решение в пространстве $V(x, t)$, $m(x, t)$, $\phi(x, t)$, рис. 13. Траектория системы в этих переменных построена при $t=100\text{ms}$, таким образом, движению вдоль траектории в этом пространстве соответствует перемещение по x вдоль отрезка. Видно, что траектория выходит и приходит в одну и ту же точку, соответствующую состоянию покоя, $V=V_L=-70\text{mV}$, $m=0$, $\phi=0$. С точки зрения системы это значит, что при прохождении волны вдоль отрезка, система начинает и заканчивает своё движение в одном и том же состоянии.

Стоит отметить, что в рассматриваемой модели все три переменные зависят одновременно от двух координат: времени t и координаты x . Поэтому для полного описания системы необходимо рассмотреть также траекторию во времени. На рис. 14 приведена траектория той же системы системы в точке $x=L/4$ при прохождении волны через неё. В таком случае движению вдоль траектории в пространстве $V(x, t)$, $m(x, t)$, $\phi(x, t)$ соответствует движение вдоль оси времени. Видно, что, как и в случае рассмотрения движения вдоль координаты x , система выходит и приходит в одну и ту же точку, соответствующую состоянию покоя.

Поскольку при движении системы, как по координате, рис. 13, так и по времени, рис. 14, траектория начинается и заканчивается в одной и той же точке, то нет разницы между тем какое решение подвергать дальнейшему анализу. Поэтому мы используем решение по координате, рис. 13. Для того, чтобы проанализировать его, численно были построены касательные векторы в каждой точке решения, рис. 13. Направление вектора в таком случае определяет касательную к траектории системы, а длина соответствует скорости. Видно, что скорость системы увеличивается при движении к верхней точке траектории, затем движение постепенно замедляется при приближении траектории к состоянию покоя. Это связано с тем, что при быстром нарастании потенциала, скорость движения определяется стремительно растущим синаптическим током, ур. (50-51), который быстро убывает после перехода потенциала через порог, после чего скорость определяется в основном медленным током утечки, ур. (50). Чем быстрее движется система, тем меньше времени она находится в данном состоянии и тем меньшее количество точек описывают траекторию в численном решении, рис. 13, 14. В точках замедления и состоянии покоя наоборот количество точек больше.

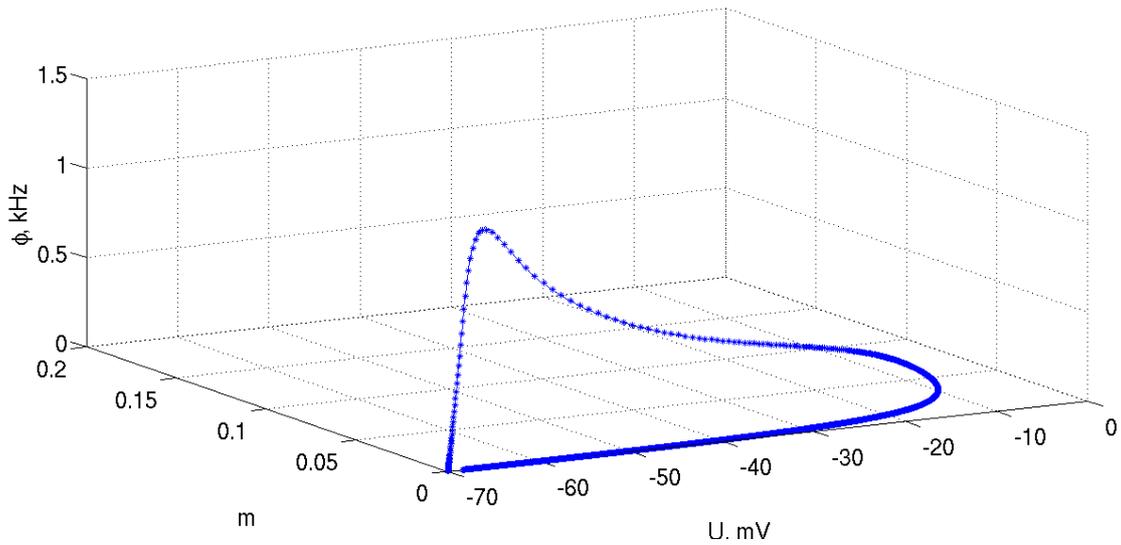


Рис. 15 Волновая траектория модели FR с синаптической кинетикой первого порядка, ур. (50, 52, 53, 56) через 100ms после стимуляции постоянным током величиной $5 \mu A$, $g_s = 10 \mu A/cm^2$. * соответствует узлу численного решения, а прямая вектору скорости в данном узле.

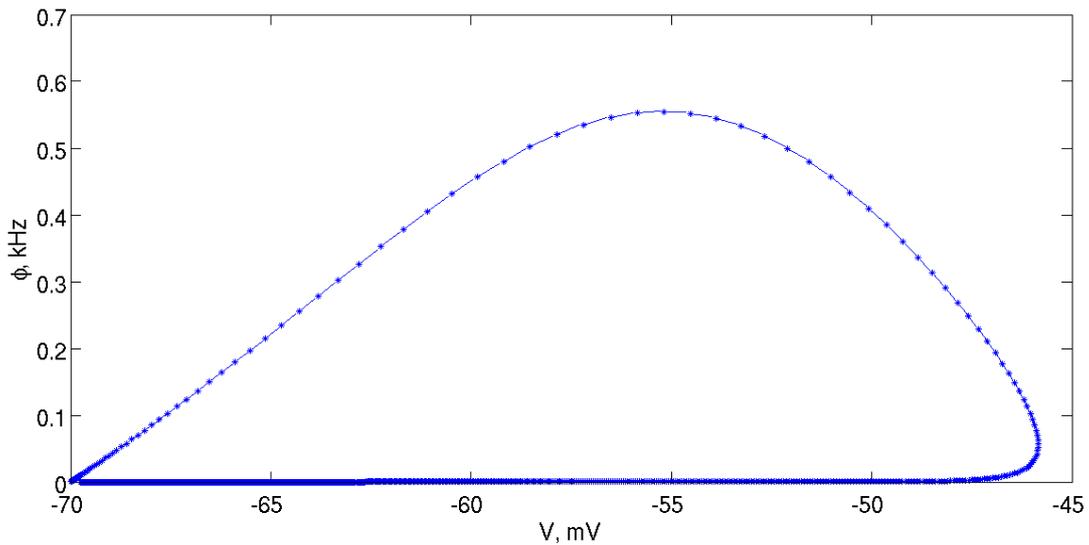


Рис. 16 Волновая траектория модели FR с синаптической кинетикой нулевого порядка, ур. (58-61) через 100ms после стимуляции постоянным током величиной $1 \mu A$, $g_s = 0.7 \mu A/cm^2$. * соответствует узлу численного решения, а прямая вектору скорости в данном узле.

На рис. 13 видно, что практически все векторы скорости направлены по касательной к траектории решения. Это говорит о том, что движение происходит вдоль полученной гладкой траектории, следовательно такое решение сохраняет свою форму. Те же рассуждения применимы к моделям с упрощённой синаптической динамикой ур. (50, 52 - 24) и ур. (50, 52, 53, 55), их решения представлены на рис. 15, 16 соответственно. Мы обнаружили, что такое

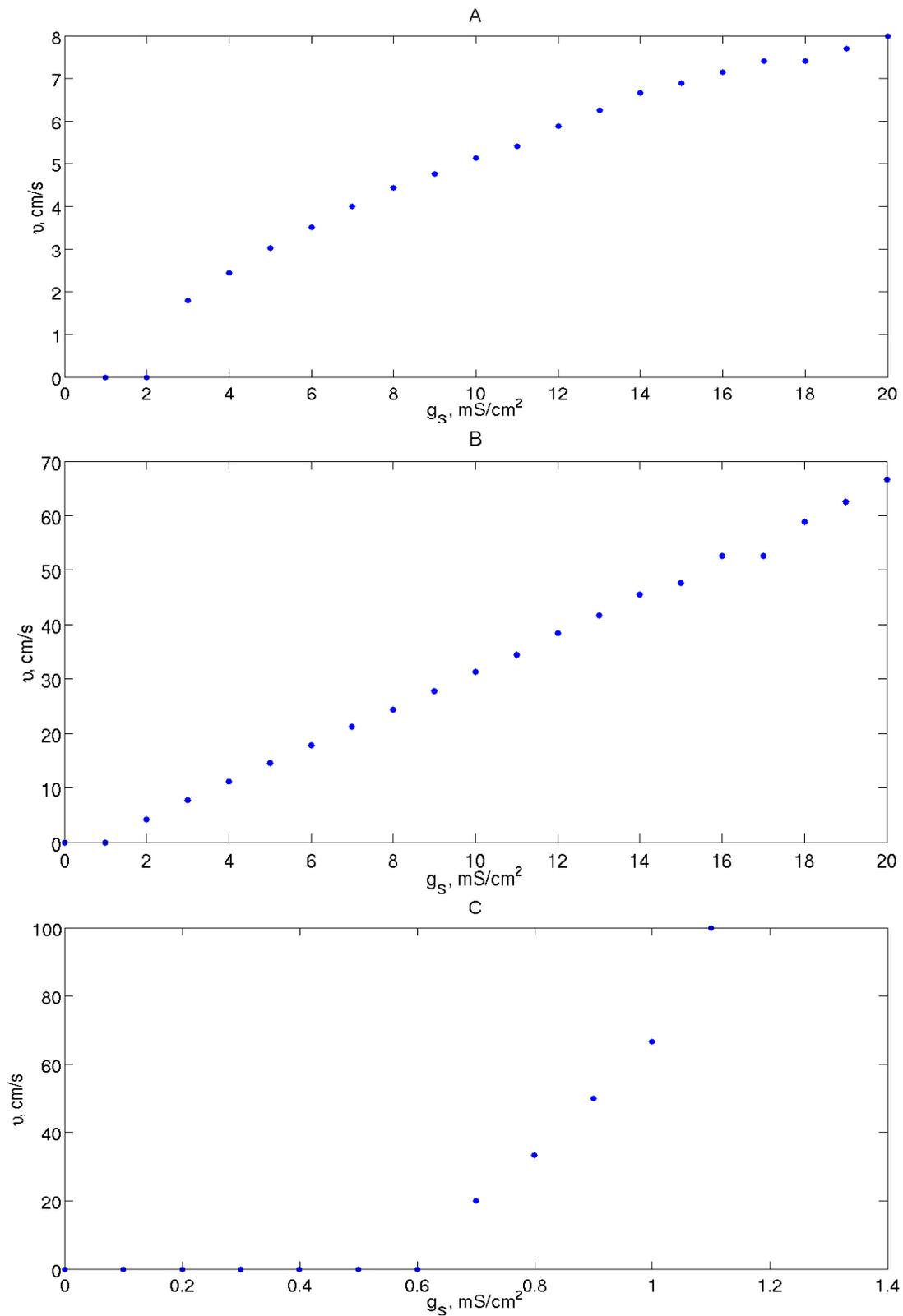


Рис. 17 Зависимость скорости волны от максимальной синаптической проводимости g_s для различных FR моделей: А - FR модель с синаптической кинетикой второго порядка, ур. (50-53), В - FR модель с синаптической кинетикой первого порядка, ур. (50, 52, 53, 54), С - FR модель с синаптической кинетикой нулевого порядка, ур. (50, 52, 53, 55)

свойство не зависит от размера сетки как в полной, так и в упрощённых моделях, детали приведены в приложении 4.

Таким образом, поскольку полученные решения в рассмотренных системах сохраняют свою форму, возможна следующая автомодельная замена переменных: $V(x, t) = V(\xi)$, $m(x, t) = m(\xi)$, $\phi(x, t) = \phi(\xi)$, где $\xi = x + vt$. При использовании такой замены, система уравнений в частных производных, ур. (50-53), превращается в динамическую систему относительно координаты ξ с неизвестным параметром v , который соответствует скорости волны.

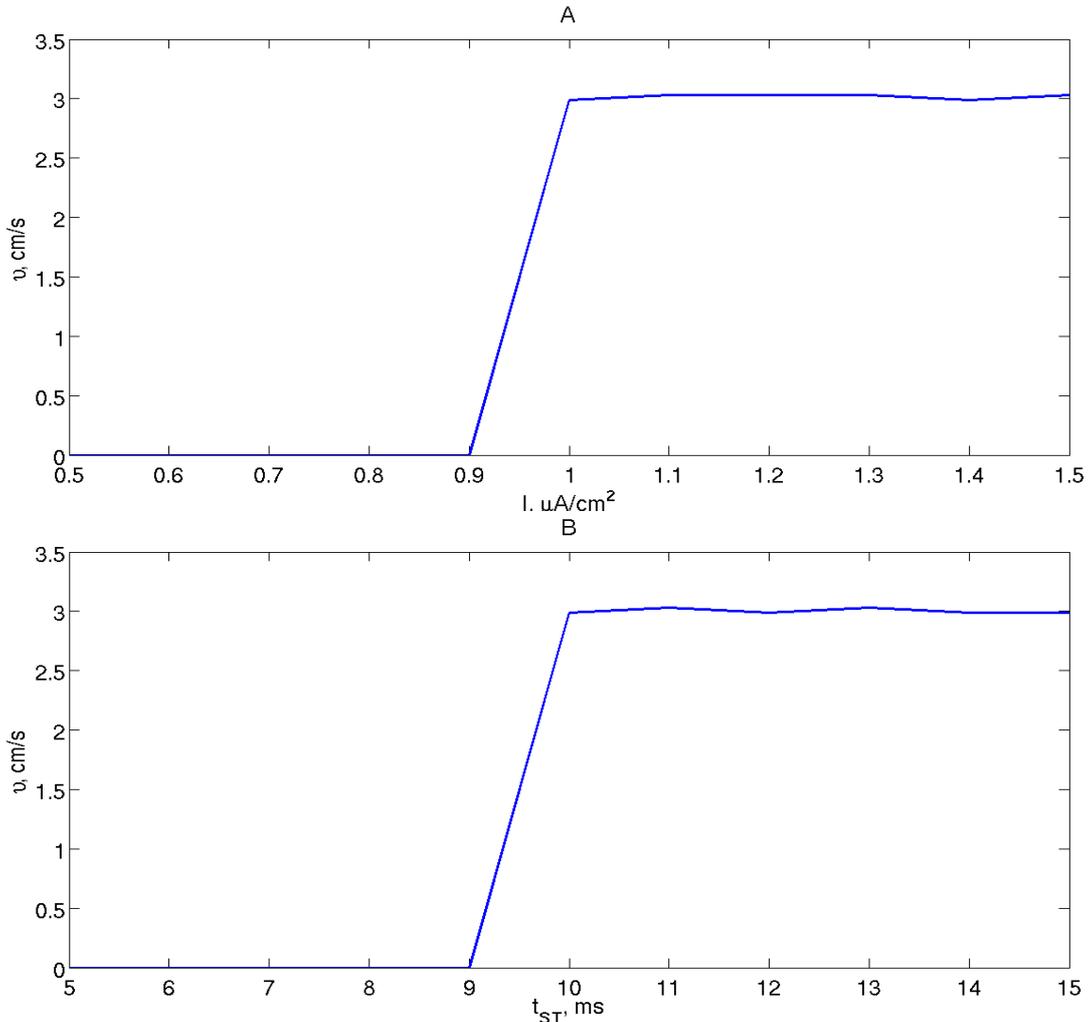


Рис. 18 Зависимость скорости волны в FR модели с синаптической динамикой второго порядка, ур. (50-53), $g_s = 5 \mu A/cm^2$: А - от амплитуды инициирующего стимула, время стимуляции $5 ms$; В - от времени приложения стимула, амплитуда $1 \mu A$.

Скорость является наиболее существенной характеристикой волновых процессов в рассмотренных FR моделях, поскольку её значение возможно измерить экспериментально. В ряде частных случаев, как например, для цепи LIF нейронов возможно аналитически определить зависимость скорости от параметров [14]. В случае более сложных систем это

становится затруднительным. Поэтому мы воспользовались численной оценкой для определения скорости. На рис. 17 приведены зависимости скорости рассмотренных FR моделей от максимальной синаптической проводимости.

Видно, что во всех случаях, как с полной, так и с упрощённой синаптической динамикой, скорость зависит от проводимости практически линейно, рис. 17. Точность определения связана в основном с численными погрешностями, которые увеличиваются при увеличении силы синаптических связей. Можно заметить, что при переходе к моделям с упрощённой синаптической динамикой, рис. 17 В, С, значительно повышается приращение скорости относительно проводимости по сравнению с более полной моделью, рис. 17 А.

Это связано в первую очередь с тем, что при пренебрежении синаптической динамикой, проводимость начинает быстро возрастать, а в модели, без синаптической задержки возрастает мгновенно в соответствии с частотой спайков на пресинаптических терминалях.

Поскольку в рассмотренных FR моделях потенциал управляется синаптическим током, пренебрежение синаптической задержкой приводит к более быстрому изменению потенциала в ответ на изменение частоты спайков на пресинаптических терминалях и как следствие к увеличению скорости распространения волны. Тем не менее, стоит отметить, что даже при полном пренебрежении синаптической задержкой, линейная зависимость скорости от проводимости сохраняется. Таким образом, полученный результат для FR моделей хорошо согласуется с известными литературными данными [13, 14] о линейной зависимости скорости от проводимости.

Необходимо подчеркнуть ещё одну особенность волновых решений. Из литературных данных [12, 13] известно, что генерация волн нервной активности подчиняется закону «всё-или-ничего», т.е. является пороговым процессом, как и генерация спайков на одном нейроне. Поскольку распространение активности обладает как временной, так и пространственной динамикой, различные характеристики стимула являются критическими при инициации волны. На рис. 18 представлена зависимость скорости волны от амплитуды и времени приложения стимула в FR модели с синаптической динамикой второго порядка, ур. (50-53). Видно, что в случае, когда амплитуда или время стимуляции меньше порога, генерации волны не происходит. При таких условиях решение модели постепенно затухает после приложения стимула за счёт действия тока утечки. Если же амплитуда стимула превосходит порог, генерируется волновое решение.

Следует отметить, что после пересечения порогового значения стимула, скорость волны остаётся неизменной вне зависимости от параметров иницирующего тока. Это

связано с тем, что после инициации, решение распространяется от точки стимуляции за счёт свойств популяции нейронов, которые обладают одним и тем же значением тока утечки и синаптической проводимости. Поскольку волновое решение является самоподдерживающимся процессом, начальные условия не влияют на характеристики решения вдали от точки стимуляции. По этой причине после достижения порога скорость волны больше не зависит от начальных условий, рис. 18.

Таким образом, можно заключить, что в частотной модели популяции нейронов типа FR как с полной, ур. (50-53), так и с упрощённой синаптической динамикой, ур. (50, 52, 53, 54) и ур. (50, 52, 53, 55), существуют волновые решения, сохраняющие форму. Скорость этих решений является постоянной и линейно зависит от значения максимальной синаптической проводимости. Генерация волн является пороговым процессом и зависит как от амплитуды иницирующего стимула, так и от времени его приложения. В тоже время свойства полученных волновых решений не зависят от параметров иницирующего стимула, поскольку определяются свойствами среды, т.е. внутренними характеристиками нейронов и их синаптическими связями.

ВЫВОДЫ

1. Разработана частотная модель популяции нейронов

- Модель обобщена для описания медленных ионных токов спайковой адаптации.
- Показана необходимость учёта неравномерного распределения потенциалов нейронов при описании быстрых процессов синхронизации.

2. Разработана частотная модель распространения нервной активности в корковой ткани

- Численно обнаружены волновые решения, описывающие первый фронт возбуждения при отсутствии торможения.
- Найдена минимальная модель, обладающая волновыми решениями.

3. Полученные волновые решения обладают следующими свойствами:

- Форма и скорость сохраняется при распространении активности в однородной среде.
- Скорость линейно зависит от синаптической проводимости.
- Существует пороговое значение стимула, зависящее от времени приложения и амплитуды, необходимое для генерирования волны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Mainen Z. F., Sejnowsky T. J.. Reliability of spike timing in Neocortical neurons. // Science. New series. 1995. Vol. 268. No. 5216. P. 1503-1506.
- [2] Ermentrout G. B., Galan R. F., Urban N. N., Reliability, Synchrony and noise. // 2008. Trends in Neuroscience. P. 428-434.
- [3] Galan R. F., Fourcaud-Trocme N., Ermentrout G. B., Urban N. N.. Correlation-induced synchronization of oscillations in olfactory bulb neurons. // Journal of Neurophysiology. 2006. 26(14). P. 3646-3655.
- [4] Galan R. F., Ermentrout G. B., Urban N. N.. Optimal time scale for spike-time reliability: theory, simulations and experiments. // Journal of Neurophysiology. 2007. 99(1). P. 277-283.
- [5] Buracas T., Zador A. M., De Weese M. R., Allbright T. D.. Efficient Discrimination of Temporal Patterns by Motion-Sensitive Neurons in Primate Visual Cortex. // Neuron. 1998. Vol. 20. P. 959-969.
- [6] Gerstner W., Kistler W. M.. Spiking Neuron Models Single Neurons, Populations, Plasticity. // 2002. Cambridge University Press.
- [7] Karnup S., Stelzer A.. Seizure-like activity in the disinhibited CA1 minislice of adult guinea-pigs. // 2001. Journal of Physiology. 532. P. 713-730.
- [8] Wu J. Y., Huang X., Zhang Ch. . Propagating Waves of Activity in the Neocortex: What They Are, What They Do . // 2008. Neuroscientist. 14(5). P. 487-502.
- [9] Xu W., Huang X., Takagaki K., Wu J., Compression and Reflection of Visually Evoked Cortical Waves // 2007. Neuron. 55(1). P. 119-129.
- [10] Huberfeld G., De la Prida L. M., Pallud J., Cohen I., Le Van Quyen M. Adam C., Clemenceau S., Baulac M., Miles R.. Glutamatergic Pre-Ictal Discharges Emerge at the Transition to Seizure in Human Epilepsy // 2011. Nature Neuroscience. 14(5). P. 627-634.
- [11] Huang X., Troy W. C., Yang Q., Ma H., Laing C. R., Schiff S. J., Wu J-Y. . Spiral Waves in Disinhibited Mammalian Neocortex. // 2004. The Journal of Neuroscience. 24(44). P. 9897-9902 .
- [12] Ermentrout G.B., Kleinfeld D.. Traveling Electrical Waves in Cortex: Insights from Phase Dynamics and Speculation on a Computational Role. // 2001. Neuron. 29(1). P. 33-44.
- [13] Golomb D, Amitai Y.. Propagating Neuronal Discharges in Neocortical Slices: Computational and Experimental Study. // 1997. Journal of Neurophysiology. 78(3). P. 1199-1211.
- [14] Ermentrout G. B.. The Analysis of Synaptically Generated Traveling Waves. // 1998. Journal of Computational Neuroscience. 5(2). P. 191-208.
- [15] Hodgkin A. L., Huxley A. F.. The Dual Effect of Membrane Potential on Sodium Conductance

- in the Giant Axon of Loligo // 1952. Journal of Neurophysiology. 116. P. 497-506.
- [16] Дунин-Барковский А. Л. Информационные Процессы в Нейронных Структурах. // 1978. Москва Наука.
- [17] Buchin A. Ju., Chizhov A. V.. Modified Firing Rate Model Reproduces Synchronization of a Neuronal Population Receiving Complex Input // 2010. Optical Memory and Neural Networks, Vol. 19, No. 2, P. 166-171.
- [18] Omurtag A., Knight B., Sirovich L.. On the Simulation of Large Populations of Neurons // 2000. Journal of Computational Neuroscience. Vol. 12. No. 5. P. 1045-1055.
- [19] Deco G., Jirsa V. K., Robinson P. A., Breakspear M., Friston K., The Dynamic Brain: from Spiking Neurons to Neural Masses and Cortical Fields // 2008. PLoS Computational Biology. 4(8).
- [20] Chizhov A. V., Graham L. J.. Population Model of Hippocampal Pyramidal Neurons, Linking a Refractory Density Approach to Conductance-Based Neurons. // 2007. Physical Review. E 75.
- [21] Чижов А. В.. Модель Вызванной Активности Популяций Нейронов Гиппокампа. // 2002. Биофизика. 47 (6).
- [22] Чижов А. В., Грэм Л. Дж.. Метод Оценки Возбуждающих и Тормозных Синаптических Проводимостей Адаптивного Нейрона для Внутриклеточных Регистраций In-vivo. // 2007. Сборник научных трудов. Ч.3. Москва МИФИ. С. 17-24.
- [23] Покровский А. Н.. Процессы Управления в Нервных Клетках. // 1987. ЛГУ Ленинград.
- [24] Chizhov A. V., Graham L. J.. Efficient Evaluation of Neuron Populations Receiving Colored-Noise Current Based on a Refractory Density Method. // 2008. Physical Review E 77.
- [25] Johannesma P. I. M.. Diffusion Models of the Stochastic Activity of Neurons In Neural Networks. // 1968. Berlin. Springer.
- [26] Бучин А. Ю., Чижов А. В., Частотная модель популяции адаптивных LIF нейронов // 2010. Биофизика. 55(4). С. 664-673.
- [27] Chizhov A.V., Rodrigues S., Terry J. R.. A comparative analysis of an EEG model and a conductance-based neural population model. // 2007. Physics Letters. A. Vol. 369. P. 31-36.
- [28] Jirsa V. K., Haken H., Field Theory of Electromagnetic Brain Activity. // 1996. 77(5). P. 960-963.
- [29] Jirsa V. K., Haken H., A Derivation of a Macroscopic Field Theory of the Brain from the Quasi-Microscopic Neural Dynamics . // 1997. Physica D: Nonlinear Phenomena. P. 503-526.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1: Аппроксимации кинетики ионных каналов и параметры моделей

Подробная модель одного нейрона

Единичный нейрон, демонстрирующий регулярные спайки можно описать с помощью ур. (A1-A22). Следует отметить, что в данной модели использовано минимальное количество ионных токов, необходимых для генерации регулярных спайков. Аппроксимации для токов взяты из работы [17]. Здесь I_{Na} - быстрый потенциал-зависимый натриевый ток, ответственный за гиперполяризацию, а I_{Ka} - потенциал-зависимый калиевый ток, ответственный за реполяризацию.

Натриевый ток:

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} x_{Na}(t)(V - V_{Na}), \quad V_{Na} = -65 \text{ mV} \quad (\text{A1})$$

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1, j \neq i}^4 A_{j,i} x_j - x_i \sum_{j=1, j \neq i}^4 A_{i,j} \quad i=1,2,3 \quad (\text{A2})$$

$$A = \begin{pmatrix} - & 3 \text{ ms}^{-1} & f_1^{1,3}(V) & f_1^{1,4}(V) \\ 0 & - & f_2^{2,3}(V) & 0 \\ f_1^{3,1}(V) & 0 & - & f_2^{3,4}(V) \\ f_1^{4,1}(V) & 0 & 0 & - \end{pmatrix} \quad (\text{A3})$$

$$f_1^{i,j} = [\tau_{min}^{i,j} + 1 / \exp(\frac{V - V_{1/2}^{i,j}}{k^{i,j}})]^{-1} \quad (\text{A4})$$

$$f_2^{i,j} = [\tau_{min}^{i,j} + [(\tau_{max}^{i,j} - \tau_{min}^{i,j}) + \exp(\frac{V - V_{1/2}^{i,j}}{k^{i,j}})]^{-1}]^{-1} \quad (\text{A5})$$

Калиевый ток:

$$I_{Ka} = \bar{g}_{Ka} x^4(t) y^3(t)(V - V_{Na}), \quad V_{Ka} = -70 \text{ mV} \quad (\text{A6})$$

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty(V) - x}{\tau_x(V)}, \quad \frac{dy}{dt} = \frac{y_\infty(V) - y}{\tau_y(V)} \quad (\text{A7})$$

$$\tau_x = \frac{1}{a_x + b_x} + 1 \text{ ms}, \quad x_\infty(V) = \frac{a_x}{a_x + b_x} \quad (\text{A8})$$

$$a_x = 0.08 \exp(0.089(V + 41)) \text{ ms}^{-1} \quad (\text{A9})$$

$$b_x = 0.08 \exp(-0.016(V + 41)) \text{ ms}^{-1} \quad (\text{A10})$$

$$\tau_y = \frac{1}{a_y + b_y} + 2ms, \quad y_\infty = \frac{a_y}{a_y + b_y} \quad (A11)$$

$$a_y = 0.04 \exp(-0.11(V + 49)) ms^{-1} \quad (A12)$$

$$b_x = 0.04 ms^{-1} \quad (A13)$$

Адаптивный калиевый М-ток:

$$I_M = \overline{g_M} n^2(t)(V - V_M), \quad V_M = -80mV \quad (A14)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)} \quad (A15)$$

$$\tau_x(V) = \frac{1}{a + b} + 8ms, \quad n_\infty(V) = \frac{a_n}{a_n + b_n} \quad (A16)$$

$$a_n = 0.003 \exp(0.135(V + 45)) ms^{-1} \quad (A17)$$

$$b_n = 0.003 \exp(-0.090(V + 41)) ms^{-1} \quad (A18)$$

Адаптивный кальций-зависимый АНР-ток:

$$I_{AHP} = \overline{g_{AHP}} w(t)(V - V_{AHP}), \quad V_{AHP} = -70mV \quad (A19)$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{w_\infty(V) - w}{\tau_w(V)} \quad (A20)$$

$$\tau_w(V) = 2000 / (3.3 \exp((V + 35)/20) + \exp(-(V + 35)/20)) ms \quad (A21)$$

$$w_\infty(V) = 1 / (1 + \exp(-(V + 35)/20)) ms \quad (A22)$$

Значение параметров для аппроксимаций ионных токов:

$$\overline{g_{Na}} = 2.28 mS/cm^2, \quad \overline{g_{Kd}} = 4.36 mS/cm^2, \quad \overline{g_M} = 0.76 mS/cm^2 \quad \text{и} \quad \overline{g_{AHP}} = 0.6 mS/cm^2$$

$$\tau_{min}^{1,3} = 1/3 ms, \quad V_{1/2}^{1,3} = -51 mV, \quad k^{3,1} = -2 mV, \quad \tau_{min}^{1,4} = 1/3 ms, \quad V_{1/2}^{1,4} = -57 mV, \quad k^{1,4} = -2 mV$$

$$\tau_{min}^{2,3} = 1 ms, \quad V_{1/2}^{2,3} = -53 mV, \quad k^{3,1} = -1 mV, \quad \tau_{min}^{2,3} = 100 ms, \quad \tau_{min}^{3,4} = 100 ms, \quad \tau_{min}^{3,1} = 1/3 ms,$$

$$V_{1/2}^{3,1} = -42 mV, \quad k^{3,1} = 1 mV, \quad \tau_{min}^{3,4} = 1 ms, \quad V_{1/2}^{3,4} = -60 mV, \quad k^{3,4} = 1 mV, \quad \tau_{min}^{4,3} = 1/3 ms,$$

$$V_{1/2}^{4,1} = -51 mV, \quad k^{4,1} = 1 mV$$

$$w_\infty^0 = 0.058, \quad n_\infty^0 = 0.082, \quad \tau_{AHP}^0 = 414 ms, \quad \tau_M^0 = 124 ms, \quad \tau_{AHP}^1 = 1 ms, \quad \tau_M^1 = 3 ms, \quad \chi = 0.018, \\ \xi = 0.175.$$

ПРИЛОЖЕНИЕ 2: Краткий вывод модели FR на основе модели RD для LIF нейронов

В работе [27] показано, что можно перейти от подробной популяционной RD модели к упрощённой FR модели с некоторой потерей точности. Проведём аналогичные рассуждения. Полная RD модель достаточно подробно описывает множество нейронов типа Х.Х., получающих одинаковый входной сигнал, что подтверждается прямым моделированием большого количества нейронов. Как было показано в подпункте *Модели одного нейрона*, возможно, перейти от описания Х.Х. к LIF с сохранением частоты спайков. Поэтому рассмотрим уравнения для RD модели, записанные для LIF нейрона:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial \rho}{\partial t^*} = -\rho H \quad (B1)$$

$$C \left(\frac{\partial U}{\partial t} + \frac{\partial U}{\partial t^*} \right) = -g_L(U - V_L) - g_S(U - V_S) + I(t) \quad (B2)$$

$$H(U(t, t^*)) = \frac{1}{\tau_m} (A(U) + B(U, dU/dt)) \quad (B3)$$

$$\nu(t) = \rho(t, 0) = \int_{+0}^{\infty} \rho H dt^* \quad (B4)$$

$$U(t, 0) = V_{reset} \quad (B5)$$

Динамический порог $U^T = U^T(dU/dt)$ вместе с функцией $H(U, dU/dt)$ определяет действие ионных токов. Расстояние между порогом и средним потенциалом популяции определяет количество спайков в данный момент времени. Первым шагом в упрощении модели является введение фиксированного порога U^T вместо динамического. Это сопровождается небольшой потерей точности. Затем мы отказываемся от рассмотрения распределения нейронов по их состоянию рефрактерности, т.е. по времени t^* , отсчитываемому от момента спайка и описываем только поведение частоты популяции. Для описания частоты популяции LIF нейронов воспользуемся выражением, найденным в работе в работе [25], которое также приведено в книге [6].

$$\bar{A}(U) = \left(\tau_m \sqrt{\pi} \int_{(U_{reset}-U)/\sigma_V \sqrt{2}}^{(U^T-U)/\sigma_V \sqrt{2}} e^{u^2} (1 + \operatorname{erf}(u)) du \right)^{-1} \quad (B6)$$

Это выражение для частоты популяции выведено исходя из среднего значения межспайкового интервала множества нейронов типа LIF в стационарном состоянии. Потенциалы клеток внутри такой популяции считаются распределёнными равномерно. При

выводе выражения были использованы следующие предположения: внешний ток I является одинаковым и постоянным для всех нейронов, а все спонтанные токи и различия в характеристиках отдельных нейронов учитываются в виде белого гауссова шума.

Для второго режима формула следует из предположения Гауссова распределения потенциала около порогового значения V^T . Это соответствует поведению популяции нейронов при повышенной возбудимости. Рассмотрим распределение нейронов по потенциалу:

$$f_G(V) = \frac{1}{\sigma_V \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(U - V^T)^2}{2\sigma_V^2}\right) \quad (B7)$$

В таком случае число нейронов популяции будет задаваться следующим образом:

$$\rho(t) = \int_{-\infty}^{V^T} f_G(V) dV \quad (B8)$$

Поскольку изменение количества клеток, соответствующих данному распределению, может быть вызвано только спайками, то оно будет представлять собой популяционную частоту:

$$\bar{B}(U, dU/dt) = -\frac{d\rho}{dt} = -\frac{d\rho}{dU} \frac{dU}{dt} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_V} \left[\frac{dU}{dt}\right]_+ \exp\left(-\frac{(U - V^T)^2}{2\pi\sigma_V^2}\right) \quad (B9)$$

Функция $[x]_+ = \{x \text{ для } x > 0; 0 \text{ в других случаях}\}$ используется здесь, поскольку необходимо рассматривать только возрастание потенциала при учёте генерации спайков, в противном случае частота может быть отрицательной, что не соответствует её физическому смыслу.

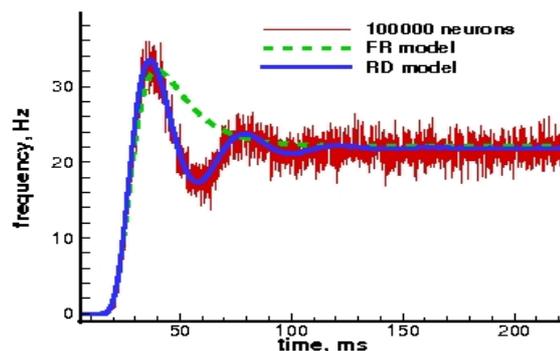


Рис. B1 Популяционная частота моделей FR, ур. (7-8), RD, [17] и прямое моделирование, ур. 5 при стимуляции током $I = 300 \mu A$.

Выражение для полной популяционной частоты, описывающее как стационарный режим при равномерном распределении потенциала, так и режим повышенной возбудимости

описывается с помощью суммы двух решений:

$$v(t) = \bar{A}(U) + \bar{B}(U, dU/dt) \quad (B10)$$

Каждое из решений предполагает определённое распределение потенциалов нейронов в популяции, а их сумма является аппроксимацией. На рис. B1 изображена популяционная частота модели FR в сравнениями с другими моделями.

При стимуляции постоянным током FR модель хорошо описывает первый всплеск синхронной популяционной активности и стационарный уровень частоты по сравнению с точной RD моделью и прямым моделированием. Переходный режим, который находится между двумя этими состояниями, описывается моделью только приближённо.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3: Связь частоты спайков на аксонах и сомах в модели популяции нейронов

Модели типа FR или RD позволяют вычислить частоту спайков $\nu(x, t)$ на сомах нейронов популяции, если известны управляющие синаптические сигналы, такие как проводимости и токи. Синаптические проводимости возникают в нейронах за счёт разрядов на пресинаптических терминалях. Будем считать, что все спайки на пресинаптических терминалях приводят к выбросу медиатора в синаптическую щель и генерации токов на постсинаптической мембране нейронов. Обозначим частоту спайков на пресинаптических терминалях за $\phi(x, t)$. В таком случае уравнение, которое определяет зависимость частоты спайков на соме нейронов от частоты на пресинаптических терминалях будет определять схему пространственных связей. В общем случае эта активность может быть описана с помощью интегрального уравнения, однако в частных случаях она сводится к уравнениям в частных производных. В работах [24, 25] предлагается и обосновывается такое уравнение, представляющее собой гиперболическое уравнение в частных производных второго порядка. В этом приложении приведён его краткий вывод.

Основные предположения модели таковы:

- Аксоны равномерно расположены в плоскости слоёв коры
- Скорость распространения спайков по аксонам c постоянна и одинакова для всех нейронов
- Вероятностное распределение расстояний от сомы нейрона до его пресинаптических аксонных терминалей r подчиняется экспоненциально убывающему закону f_r с постоянной d :

$$f_r(r) = \frac{1}{2d} e^{-\frac{|r|}{d}}$$

Исходя из изложенных предположений, интегральное уравнение для зависимости частоты спайков на синапсах $\phi(x, t)$ в точке коры от x от распределения по всей коре Γ частоты спайков на сомах $\nu(x, t)$ будет иметь вид:

$$\phi(x, t) = \int_{\Gamma} f_r(x-X) \nu(X, t - \frac{|x-X|}{c}) dX \quad (C1)$$

С помощью дельта-функции перепишем ур. (C1) в виде:

$$\phi(x, t) = \int_{\Gamma} \int_{-\infty}^{\infty} \delta(t - \frac{|x-X|}{c} - T) f_r(x-X) \nu(X, T) dT dX \quad (C2)$$

Введём в рассмотрение функцию Грина $G(x-X, t-T) = \delta(t - \frac{|x-X|}{c} - T) f_r(x-X)$, затем перепишем ур. (C2) в виде:

$$\Phi(x, t) = \int_{\Gamma} \int_{-\infty}^{\infty} G(x-X, t-T) v(X, T) dT dX \quad (C3)$$

Применим преобразование Фурье:

$$\Phi(x, t) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} e^{ikx - i\omega t} \Phi(k, \omega) dk d\omega$$

$$v(x, t) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} e^{ikx - i\omega t} v(k, \omega) dk d\omega$$

$$G(x, t) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} e^{ikx - i\omega t} g(k, \omega) dk d\omega, \text{ где } \xi = x - X, \tau = t - T$$

$$\begin{aligned} g(k, \omega) &= \int_{-\infty}^{\infty} d\xi \int_{-\infty}^{\infty} d\tau G(\xi, \tau) e^{-ik\xi + i\omega\tau} = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} d\tau d\xi \delta(\tau - \frac{|\xi|}{c}) f_r(\xi) e^{-ik\xi + i\omega\tau} = \\ &= \frac{1}{2d} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} d\tau d\xi \delta(\tau - \frac{|\xi|}{c}) e^{-\frac{|\xi|}{d} - ik\xi + i\omega\tau} \end{aligned}$$

Введём переменную $\Theta = \tau - \frac{|\xi|}{c}$, тогда

$$g(k, \omega) = \frac{1}{2d} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} d\Theta d\xi \delta(\Theta) e^{-\frac{|\xi|}{d} - ik\xi + i\omega\Theta + i\omega\frac{|\xi|}{c}},$$

воспользуемся свойством преобразования Фурье:

$$\delta(x) \rightarrow \frac{1}{\sqrt{2\pi}}, \text{ интегрируем по } \Theta :$$

$$g(k, \omega) = \frac{1}{2d} \int_{-\infty}^{\infty} d\xi e^{-\frac{|\xi|}{d} - ik\xi + i\omega\frac{|\xi|}{c}}, \text{ получаем:}$$

$$\begin{aligned} g(k, \omega) &= \frac{1}{2d} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} d\xi f(|\xi|) (\cos(k\xi) - i\sin(k\xi)) = \frac{1}{2d} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^{\infty} d\xi f(\xi) \cos(k\xi) = \\ &= \frac{1}{2d} F_c(e^{-(1/d - i\omega/c)\xi}), \text{ где } F_c \text{ обозначает косинус-преобразование Фурье.} \end{aligned}$$

Воспользуемся формулой: $e^{-ax} \rightarrow \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{a}{a^2 + k^2}$, при $\Re(a) > 0$, где $a = 1/d - i\omega/c$,

получаем:

$$g(k, \omega) = \frac{1}{d\sqrt{2\pi}} \frac{1/d - i\omega/c}{(1/d - i\omega/c)^2 + k^2} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \frac{\gamma^2 - i\omega\gamma}{(\gamma - i\omega)^2 + k^2 c^2} \quad (C4)$$

, где $\gamma = \frac{c}{d}$ Таким образом преобразование ур. (C3) будет иметь вид:

$$\varphi(k, \omega) = \sqrt{2\pi} g(k, \omega) \nu(k, \omega) \quad (C5)$$

, поскольку $F(f * g) = F(f)F(g)$ для свёртки функций.

Теперь преобразуем ур. (C5) обратно в область пространственно-временных переменных. Для этого подставим ур. (C4) в ур. (C5), обратим знаменатель и применим формулы для преобразования производных:

$$F_{\xi}\left(\frac{\partial f}{\partial \xi}\right) = -ik F_{\xi}(f) \quad , \quad F_{\xi}\left(\frac{\partial f}{\partial \xi}\right) = -ik F_{\xi}(f) \quad , \quad F_t\left(\frac{\partial f}{\partial t}\right) = -i\omega F_t(f) \quad ,$$

$$F_t\left(\frac{\partial^2 f}{\partial t^2}\right) = -\omega^2 F_t(f) \quad , \text{ после подстановки получаем уравнение в частных производных:}$$

$$\left(\frac{\partial^2}{t^2} + 2\gamma \frac{\partial}{t} + \gamma^2 - \nabla^2\right) \phi(x, t) = \gamma \left(\frac{\partial}{\partial t} + \gamma\right) \nu(x, t) \quad (C6)$$

ПРИЛОЖЕНИЕ 4: Численная схема и параметры моделей

Численная схема

Для численного решения FR моделей, ур. (20-23), ур. (20, 22, 23, 24) и ур. (20, 22, 23, 25) была использована следующая численная схема. Следует отметить, что каждая переменная: $v(x, t)$, $\phi(x, t)$, $q(x, t)$, $U(x, t)$ представляет собой вектор, каждый элемент которого соответствует значению в соответствующей координате x в момент времени t :

$$v_{t+1} = \frac{1}{\sqrt{2}\sigma_V} \left[\frac{dU}{dt} \right]_t \exp\left(-\frac{(U_t - V^T)^2}{2\sigma_V^2}\right)$$

$$\frac{\phi_{t+1}^0 - 2\phi_t^0 + \phi_{t-1}^0}{\Delta x^2} - \phi_t^0 = v_{t+1}$$

$$\frac{\phi_{t+1}^1 - 2\phi_t^1 + \phi_{t+1}^0}{\Delta x^2} - \phi_t^1 = 0$$

Динамика второго порядка,

Динамика первого порядка, Динамика нулевого порядка

$$q_{t+1} = \frac{\phi_{t+1}\tau - m_t - 2\tau_S q_t}{\tau_S^2} \Delta t + q_t \quad m_{t+1} = \frac{\phi_{t+1}\tau - m_t}{2\tau_S} \Delta t + m_t \quad m_{t+1} = \frac{\phi_{t+1}\tau}{\phi_{t+1}\tau + 1}$$

$$m_{t+1} = q_{t+1} \Delta t + m_t$$

$$U_{t+1} = [-g_L(U_t - V_L) - g_S m_{t+1}(V_t - V_S) + I(x, t)] \Delta t + U_t$$

$$\left[\frac{dU}{dt} \right]_{t+1} = \frac{U_{t+1} - U_t}{\Delta t}, \quad \left[\frac{dU}{dt} \right]_{t+1} = 0 \quad \text{if} \quad \frac{U_{t+1} - U_t}{\Delta t} < 0$$

Стимулирующий ток для всех рассмотренных FR моделей выглядит следующим образом:

$I(x, t) = 0$ if $t > t_{st}$, else $I(x, t) = I$, if $x \in [L/2 - d/dl, L/s + d/dl]$, где I - амплитуда стимула. Таким образом, интегральное количество тока было нормировано с помощью масштаба d .

Все FR модели решались со следующими начальными и граничными условиями:

$$U(x, 0) = V_L, \quad m(x, 0) = 0, \quad dm/dt(x, 0) = 0, \quad \phi(x, 0) = 0, \quad \phi(0, t) = \phi(L, t) = 0.$$

Параметры для FR моделей популяции LIF нейронов

Обозначения параметров FR моделей: V^T - порог, V_L - потенциал реверсии тока утечки, σ_V - дисперсия потенциала в состоянии покоя, τ_m - постоянная мембраны в

состоянии покоя, C - ёмкость мембраны, τ - синаптическая константа, τ_s - синаптическая постоянная, V_s - потенциал реверсии возбуждающих синапсов, g_s - максимальная синаптическая проводимость, d - масштаб синаптических связей. Все параметры используемых моделей взяты из литературных данных [8, 27].

Обозначение	FR модель, динамика второго порядка, ур. (50-53)	FR модель, динамика первого порядка, ур. (50, 52, 53, 54)	FR модель, динамика нулевого порядка, ур. (50, 52, 53, 55)
V^T	$-55 mV$	$-55 mV$	$-55 mV$
V_L	$-70 mV$	$-70 mV$	$-70 mV$
σ_V	$5 mV$	$5 mV$	$5 mV$
τ_m	$14.4 ms$	$14.4 ms$	$14.4 ms$
C	$1 \mu F/cm^2$	$1 \mu F/cm^2$	$1 \mu F/cm^2$
τ	$1 ms$	$1 ms$	$1 ms$
τ_s	$7 ms$	$7 ms$	$7 ms$
V_s	$0 mV$	$0 mV$	$0 mV$
g_s	$10 mS/cm^2$	$10 mS/cm^2$	$0.7 mS/cm^2$
d	$0.1 mm$	$0.1 mm$	$0.1 mm$

Выбор сетки для численного решения

Для построения численного решения использовались одни и те же равномерные сетки для всех FR моделей. Сетки построены на следующих интервалах: $t \in [0, T]$ $x \in [0, L]$ с шагом Δt и Δx соответственно. Размер ячейки определялся таким образом, чтобы величина шага по времени и пространству была намного меньше характерных масштабов процессов происходящих в системе, т.е. $\Delta x \ll d$, $\Delta t \ll \tau_{min}$. Дополнительным критерием являлась гладкость полученных траекторий, которая определялась качественно.

На рис. D1-D4 приведены траектории для FR модели с динамикой 2-го порядка, ур. (50-53) при различных размерах сетки. Видно, что при увеличении в два раза как по времени, так и по координате, решение практически не изменяется. Это говорит о том, что полученное численное решение сходится.

$\Delta x=0.01, \Delta t=0.05$

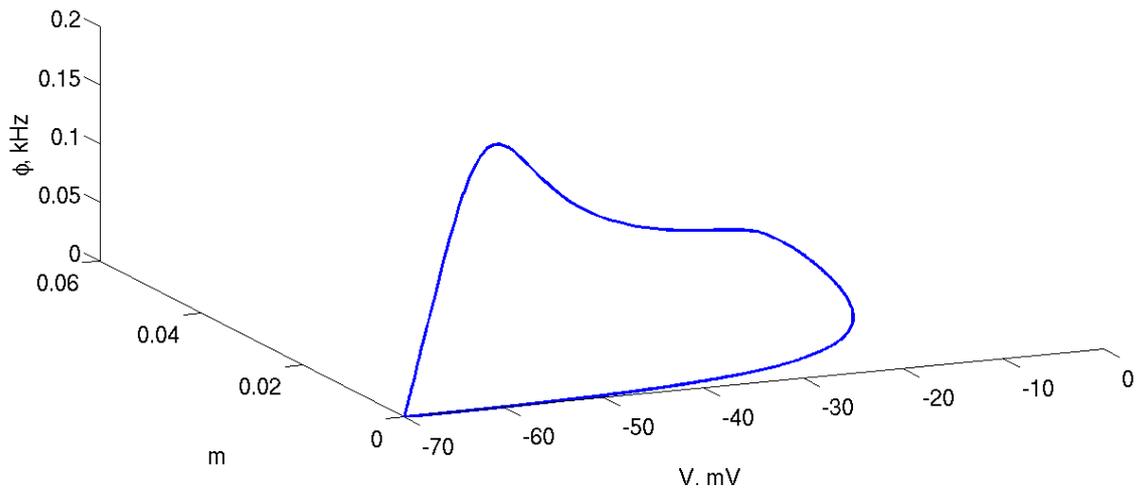


Рис. D1 Волновая траектория FR модели, ур. (50 - 53) при $t=T$.

$\Delta x=0.01, \Delta t=0.05$

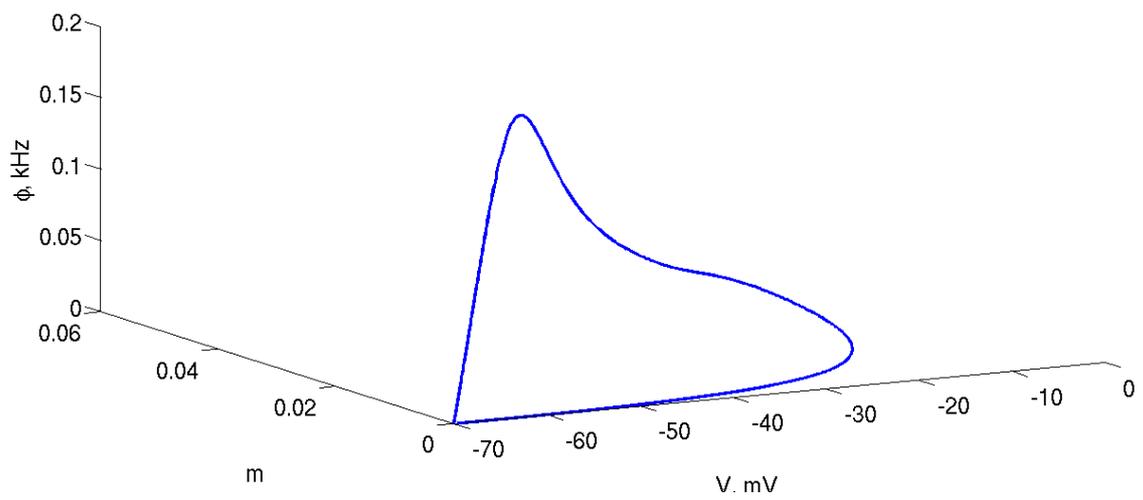


Рис. D2 Волновая траектория FR модели, ур. (50 - 53) в точке $x=L/3$.

$\Delta x=0.02, \Delta t=0.1$

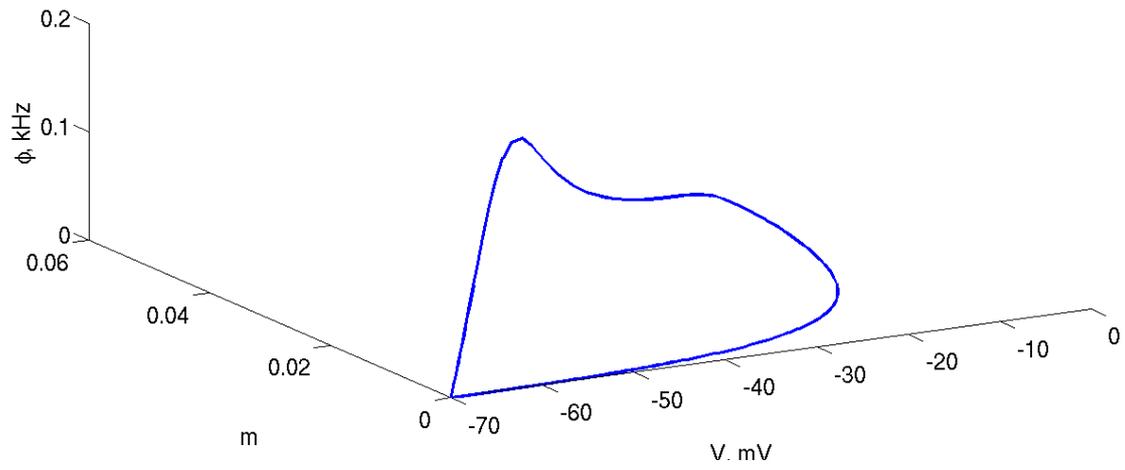


Рис. D3 Волновая траектория FR модели, ур. (50 - 53) при $t=T$.

$\Delta x = 0.02, \Delta t = 0.1$

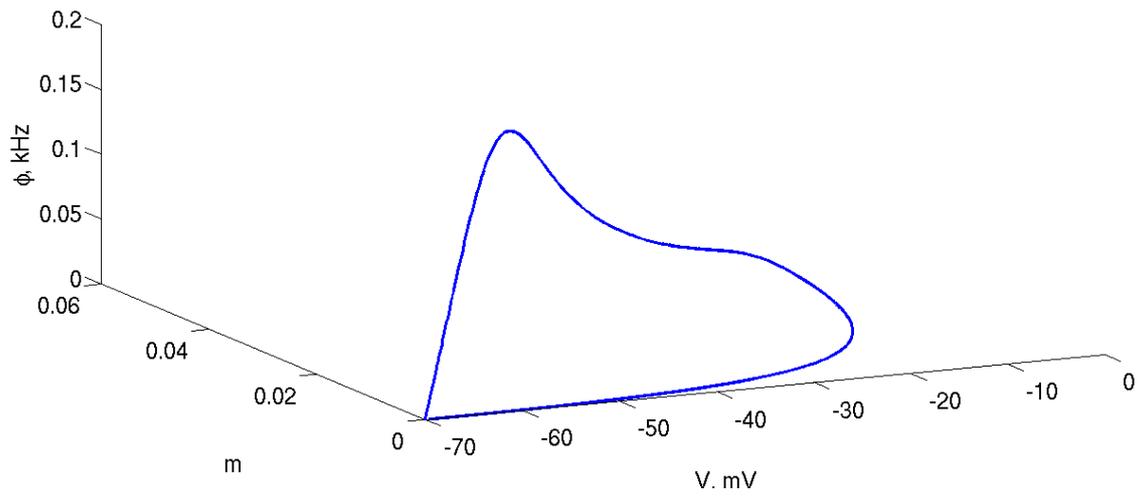


Рис. D4 Волновая траектория FR модели, ур. (50 - 53) в точке $x=L/3$.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5: Охрана труда при работе с ЭВМ

В настоящее время персональные компьютеры широко используются во всех организациях. Внедрение компьютерных технологий принципиально изменило характер труда и требования к организации и охране труда.

Несоблюдение требований безопасности приводит к тому, что через некоторое время работы за компьютером работник начинает ощущать определённый дискомфорт: у него возникают головные боли и резь в глазах, появляются усталость и раздражительность. У некоторых людей нарушается сон, ухудшается зрение, начинают болеть руки, шея, поясница и т.д.

К наиболее распространённым ошибкам, связанным с обеспечением условий труда работающих на компьютерах относятся:

- недостаточные площадь и объем производственного помещения;
- несоблюдение требований, предъявляемых к температуре и влажности рабочих помещений;
- низкий уровень освещённости в помещениях и на рабочих поверхностях аппаратуры;
- повышенный уровень низкочастотных магнитных полей от мониторов;
- произвольная расстановка техники и нарушения требований организации рабочих мест;
- несоблюдение требований к режимам труда и отдыха;
- чрезмерная производственная нагрузка работников;
- отсутствие навыков по снижению влияния психоэмоционального напряжения.

Вопросы, относящиеся к ответственности за обеспечение охраны труда при работе за компьютером, регулируются Федеральным законом «Об основах охраны труда в Российской Федерации» и Санитарными правилами и нормами СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 «Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работы».

В соответствии со ст. 14 закона об охране труда, Физико-Технический Институт им.А. Ф. Иоффе, обеспечил следующие условия труда:

- безопасность работников при эксплуатации оборудования;
- применение средств индивидуальной защиты работников;
- соответствующие требования охраны труда, условия труда на каждом рабочем месте;
- соблюдение режима труда и отдыха работников;
- обучение безопасным методам и приемам выполнения работ;

- инструктаж по охране труда;
- организацию контроля за состоянием условий труда на рабочих местах;
- проведение аттестации рабочих мест по условиям труда;
- информирование работников об условиях и охране труда на рабочих местах, существующем риске повреждения здоровья и полагающихся им компенсациях и средствах индивидуальной защиты.

В соответствии с СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03 помещение для работы на компьютере имело естественное и искусственное освещение. Площадь на одно рабочее место пользователей ЭВМ с видеомонитором на базе плоских дискретных экранов (жидкокристаллические, плазменные) составляла не менее $4,5 \text{ m}^2$.

Для внутренней отделки интерьера помещений, где располагались ЭВМ, использовались диффузно-отражающие материалы с коэффициентом отражения для потолка — 0,7; для стен 0,5; для пола — 0,3. Помещения, где размещаются рабочие места с ЭВМ, оборудованы защитным заземлением (занулением) в соответствии с техническими требованиями по эксплуатации. Уровень положительных и отрицательных аэрофонов в воздухе помещения соответствовал «Санитарно-гигиеническим нормам допустимых уровней ионизации воздуха производственных и общественных помещений».

В исследовательской лаборатории уровень шума на рабочих местах не превышал значений, установленных «Санитарными нормами допустимых уровней шума на рабочих местах», а уровень вибрации — «Санитарными нормами вибрации рабочих мест».

Искусственное освещение в помещениях для эксплуатации ЭВМ осуществлялось системой общего равномерного освещения. Освещённость на поверхности стола в зоне размещения компьютера была около 300 — 500 лк. Освещение не создавало бликов на поверхности экрана, его освещённость была не более 300 лк.

В качестве источников света при искусственном освещении применялись люминесцентные лампы типа ЛБ и компактные люминесцентные лампы. В светильниках местного освещения использовались лампы накаливания, в том числе галогенные. Также для освещения помещений с ЭВМ применялись светильники с зеркальными параболическими решётками, укомплектованными электронными пускорегулирующими аппаратами.

При размещении рабочих мест с ЭВМ расстояние между рабочими столами с видеомониторами (в направлении тыла поверхности одного видеомонитора и экрана другого видеомонитора) было не менее 2,0 м, а расстояние между боковыми поверхностями видеомониторов — не менее 1,2 м.

Конструкция рабочего стола обеспечивала оптимальное размещение на рабочей поверхности используемого оборудования с учётом его количества и конструктивных особенностей, а также характера выполняемой работы. Поверхность рабочего стола имела коэффициент отражения около 0,5. Высоту рабочей поверхности стола в лаборатории можно было регулировать в пределах 680-800 мм.

Рабочий стол имел пространство для ног высотой не менее 600 мм, шириной — не менее 500 мм, глубиной на уровне колен — не менее 450 мм и на уровне вытянутых ног — не менее 650 мм.

Конструкция рабочего стула должна обеспечивала:

- ширину и глубину поверхности сиденья не менее 400 мм;
- поверхность сиденья с закруглённым передним краем;
- регулировку высоты поверхности сиденья в пределах 400 — 550 мм и углам наклона вперёд до 15 град. и назад до 5 град;
- высоту опорной поверхности спинки 300 +/- 20 мм, ширину — не менее 380 мм и радиус кривизны горизонтальной плоскости — 400 мм;
- угол наклона спинки в вертикальной плоскости в пределах +/- 30 градусов;
- регулировку расстояния спинки от переднего края сиденья в пределах 260 — 400 мм;
- стационарные подлокотники длиной не менее 250 мм и шириной — 50мм;
- регулировку подлокотников по высоте над сиденьем в пределах 230 +/- 30 мм и внутреннего расстояния между подлокотниками в пределах 350 — 500 мм.

Рабочее место пользователя ЭВМ было оборудовано подставкой для ног, имеющей ширину не менее 300 мм, регулировку по высоте в пределах до 150 мм и по углу наклона опорной поверхности подставки до 20 град. Поверхность подставки была рифлёной и имела по переднему краю бортик высотой 10 мм.

Клавиатуру располагалась на поверхности стола на расстоянии 100 — 300 мм от края, обращённого к пользователю. Конструкция рабочего стула обеспечивала поддержание рациональной рабочей позы при работе на ЭВМ, и позволяла изменять позу с целью снижения статического напряжения мышц шейно-плечевой области и спины для предупреждения развития утомления. Тип рабочего стула был выбран с учётом роста пользователя, а также характера и продолжительности работы с ЭВМ.

Рабочий стул был подъёмно-поворотным, регулируемым по высоте и углам наклона сиденья и спинки, а также расстоянию спинки от переднего края сиденья, при этом

регулировка каждого параметра была независимой и легко осуществляемой, а также имела надёжную фиксацию. Поверхность сиденья, спинки и других элементов стула была полумягкой, с не скользящим, слабо электризующимся и воздухопроницаемым покрытием, обеспечивающим лёгкую очистку от загрязнений. Экран видеомонитора находился от глаз пользователя на расстоянии 600 — 700 мм, но не ближе 500 мм с учётом размеров алфавитно-цифровых знаков и символов.

Организация работы с ЭВМ осуществляется в зависимости от вида и категории трудовой деятельности. Виды трудовой деятельности разделяются на 3 группы: группа А — работа по считыванию информации с экрана видеомонитора с предварительным запросом; группа Б — работа по вводу информации; группа В — творческая работа в режиме диалога с ЭВМ. При выполнении в течение рабочей смены работ, относящихся к разным видам трудовой деятельности, за основную работу с ЭВМ принималась такая, которая занимает не менее 50% времени в течение рабочей смены или рабочего дня.

Для видов трудовой деятельности устанавливается 3 категории тяжести и напряжённости работы с ЭВМ, которые определяются: для группы А — по суммарному числу считываемых знаков за рабочую смену, но не более 60 000 знаков за смену; для группы Б — по суммарному числу считываемых или вводимых знаков за рабочую смену, но не более 40 000 знаков за смену; для группы В — по суммарному времени непосредственной работы с ЭВМ за рабочую смену, но не более 6 ч за смену.

В зависимости от категории трудовой деятельности и уровня нагрузки за рабочую смену при работе с ЭВМ устанавливалось суммарное время регламентированных перерывов.

Для предупреждения преждевременной утомляемости пользователей ЭВМ была организована рабочая смена путём чередования работ с использованием ЭВМ и без него. При возникновении зрительного дискомфорта при работе с ЭВМ и других неблагоприятных субъективных ощущений, несмотря на соблюдение санитарно-гигиенических и эргономических требований, был применён индивидуальный подход с ограничением времени работы с ЭВМ.

В случаях, когда характер работы требует постоянного взаимодействия с ВДТ (набор текстов или ввод данных и т.п.) с напряжением внимания и сосредоточенности, при исключении возможности периодического переключения на другие виды трудовой деятельности, не связанные с ЭВМ, были организованы перерывы на 10 — 15 мин. через каждые 45 — 60 мин. работы. Продолжительность непрерывной работы с видеомонитором

без регламентированного перерыва не превышала 1 ч. При работе с ЭВМ в ночную смену (с 22 до 6 ч), независимо от категории и вида трудовой деятельности, продолжительность регламентированных перерывов была увеличена на 30%.

Во время регламентированных перерывов с целью снижения нервно-эмоционального напряжения, утомления зрительного анализатора, устранения влияния гиподинамии и гипокинезии, предотвращения развития позотонического утомления выполнялись комплексы упражнений, изложенных в Приложениях 9-11 к СанПиН 2.2.2/2.4.1340-03.