



# مدل سازی شبکه نوروئی CA3-CA1

## و مطالعه امواج تیز ریپل

مریم قربانی

گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران  
مرکز علوم اعصاب و رفتار رایان، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

### چکیده

هر فرد حدود یک سوم عمر خود را در حالت خواب می گذراند. نکته جالب این است که مغز یک فرد خوابیده به هیچ عنوان در حالت غیر فعال و ساکت نیست و به خصوص در شبکه عصبی هیپوکمپ امواج تیز ریپل مشاهده می شوند. در اینجا یک مدل پدیده شناختی که در آن تطبیق پذیری برای نوروئهای تحریکی در نظر گرفته شده است، برای شبکه CA1-CA3 هیپوکمپ ارائه می دهیم. این مدل ساده در غیاب محرک خارجی نوساناتی با خواص مشابه امواج تیز ریپل که در تجربه به دست آمده است، تولید می کند؛ به خصوص نشان می دهیم در اثر کاهش تحریک در شبکه، دامنه ریپل ها افزایش می یابد و فرکانس ریپل ها کم می شود؛ به علاوه احتمال تشکیل دوتایی های ریپل در اثر کاهش تحریک افزایش می یابد. این نتایج با نتایج تجربی هم خوانی بسیار خوبی دارد.

واژگان کلیدی: مدل جرم نوروئی، امواج تیز ریپل، spike frequency adaptation

## A neural mass model of CA1-CA3 neural network and studying sharp wave ripples

Maryam Ghorbani

Department of Electrical Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran  
Rayan Center for Neuroscience and Behavior, Ferdowsi University of Mashhad,  
Mashhad, Iran

### Abstract

We spend one third of our life in sleep. The interesting point about the sleep is that the neurons are not quiescent during sleeping and they show synchronous oscillations at different regions. Especially sharp wave ripples are observed in the hippocampus. Here, we propose a simple phenomenological neural mass model for the CA1-CA3 network of the hippocampus considering the spike frequency adaptation for excitatory neurons. The model consists of one group of identical CA1 excitatory neurons, one group of identical CA1 inhibitory neurons, one group of identical CA3 excitatory neurons, and one group of identical CA3 inhibitory neurons. All the recurrent connections between the neurons of CA3 network are considered. For CA1 neurons the excitatory to inhibitory, inhibitory to excitatory and inhibitory to inhibitory connections are considered. CA1 and CA3 neurons are connected by long-range connections from CA3 excitatory neurons to both CA1 excitatory and inhibitory neurons. We show that this simple model can spontaneously generate the oscillations similar to the sharp waves in the CA3 network. The duration of the sharp waves is determined by the slow dynamic of the adaptation process. The excitatory inputs from CA3 network to the CA1 network during these sharp waves induce ripples in the CA1 network due to the interaction of excitatory and inhibitory neurons. We next show that contrary to intuition and in a very good agreement with the recent experimental findings, reduction of the excitation increases the amplitude of the ripples while decreases the frequency of them. This model can also spontaneously generate ripple doublets. The decrease in the excitation is associated with the increase in the probability of observing ripple doublets. Our results shed light on our understanding of the mechanism underlying the generation of sharp wave ripples.

**Keywords:** Neural mass model, Sharp wave ripples, Spike frequency adaptation.

\* Corresponding author

\* نویسنده عهده دار مکاتبات

• تاریخ ارسال مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۰۷ • تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۱۲ • تاریخ انتشار: ۱۴۰۰/۱۲/۲۹ • نوع مطالعه: پژوهشی

سال ۱۴۰۰ شماره ۴ پیاپی ۵۰

فصلنامه

پژوهش های روانشناختی

در هنگام استراحت و نوسانات آهسته خواب، در ناحیه CA1 هیپوکمپ نوساناتی موسوم به امواج تیز با دامنه بزرگ دیده می‌شوند. این امواج تیز با نوسانات دیگری با فرکانس بالا (80-250 Hz) به نام ریپل همراه هستند و مجموعه امواج تیز ریپل را تشکیل می‌دهند [1]. در حین امواج تیز ریپل که حدود ۲۰۰-۵۰ میلی ثانیه طول می‌کشد، جمعیت زیادی از نورون‌ها به‌طور سنکرون فعال می‌شوند. شواهد تجربی نشان می‌دهند که امواج تیز در ناحیه CA3 و ریپل‌ها در ناحیه CA1 هیپوکمپ تولید می‌شوند [2]. به این ترتیب برای مطالعه این امواج لازم است که هر دو شبکه به‌صورت هم‌زمان در نظر گرفته شوند. مانند دیگر نوسانات مغزی تعادل بین تحریک و مهار<sup>۱</sup> نقش مهمی در شکل‌گیری امواج تیز ریپل ایفا می‌کند و انتظار می‌رود در اثر برهم‌زدن این تعادل ویژگی‌های امواج تیز ریپل تغییر کند.

با وجود مطالعات گسترده‌ای که بر روی امواج تیز ریپل در شرایط مختلف آزمایشی انجام شده است [3، 4]، [5] سازوکار تولید این نوسانات همچنان ناشناخته است. در یکی از مدل‌های ارائه‌شده شبکه تنک<sup>۲</sup> نورون‌های هرمی ناحیه CA1 با در نظر گرفتن اتصال گپ<sup>۳</sup> بین آکسون‌ها قادر به تولید نوسانات جمعی ریپل مانند با فرکانس نوسانات حدود 220 Hz است [6، 7]. این سازوکار گرچه می‌تواند کاهش ریپل‌ها در اثر بلوک کردن اتصالات را توضیح دهد، [8، 9] اما نمی‌تواند تولید نشدن امواج تیز ریپل را در اثر تحریک آکسون‌های CA1 و همچنین باقی ماندن امواج تیز ریپل را با برداشتن قسمت دور<sup>۴</sup> این آکسون‌ها توضیح دهد [10].

در یک سازوکار دیگر ارتباط دوسویه نورون‌های هرمی و مهار به‌عنوان سازوکار مؤثر پیشنهاد شده است. در این مدل در اثر تحریک نورون‌های هرمی CA3 و CA1 پتانسیل غشای نورون‌های مهار افزایش می‌یابد و با فرکانس بالا شروع به نوسان می‌کند. این نوسانات در عوض آهنگ برانگیختگی نورون‌های هرمی را هماهنگ می‌کند. به این ترتیب توزیع مکانی نورون‌های مهار باعث سنکرون شدن نوسانات یک ناحیه می‌شود [11]. در یک مقاله اخیر یک مدل بیوفیزیکی با در نظر گرفتن مدل

پینسکی-رینزل<sup>۵</sup> برای نورون‌ها و دینامیک سیناپس‌ها برای شبکه CA1 و CA3 هیپوکمپ ارائه شده است [12]. مدل بالا یک مدل دومحفظه‌ای کاهش‌یافته از مدل پیچیده ۱۹ محافظه‌ای مدل کابل است که شامل هشت متغیر برای نورون هرمی CA3 است. در این مدل جریان‌های سریع سدیمی در محافظه متناظر به سوما و جریان‌های کند کلسیمی در محافظه متناظر با دندریت در نظر گرفته می‌شود. در شبکه CA3 اتصال بلند برد بین نورون‌های تحریکی در نظر گرفته شده است؛ درحالی‌که در شبکه CA1 اتصالات بین نورون‌های هرمی با خودشان در نظر گرفته نشده است؛ به‌علاوه در هر دو ناحیه اتصالات بین نورون‌های مهار و تحریکی منظور شده است. در شبکه CA3 در اثر تعادل بین تحریک و مهار نوسانات جمعی در باند تتا (10-40 Hz) مشاهده می‌شود؛ درحالی‌که شبکه CA1 نوسانات جمعی در باند فرکانسی گاما (40-100 Hz) تولید می‌کند.

ما در اینجا یک مدل پدیده‌شناختی ساده برای شبکه CA1-CA3 با در نظر گرفتن تطبیق‌پذیری فرکانس اسپایک دندریتی<sup>۶</sup> DSFA برای نورون‌های هرمی که از نوع تحریکی هستند [13]، ارائه می‌دهیم. نشان می‌دهیم که این مدل ساده که یک مدل میدان متوسط (مدل جرم نورونی) آهنگ برانگیختگی است، می‌تواند نوساناتی مشابه امواج تیز ریپل ایجاد کند و تعدادی از نتایج تجربی به‌تازگی به‌دست‌آمده را به‌خوبی توضیح دهد. در این مدل شبکه عصبی هیپوکمپ با در نظر گرفتن نورون‌های تحریکی و مهار دو ناحیه CA1 و CA3 و اتصالات مربوطه مدل‌سازی می‌شود. آزمایش‌های مختلف وجود DSFA را در نورون‌های هرمی نواحی مختلف کورتکس و هیپوکمپ نشان داده‌اند. این اثر در نورون‌های مهار مشاهده نمی‌شود و مختص به نورون‌های هرمی است. در این مدل DSFA عنصر کلیدی مدل است و نقش مؤثر در تولید امواج تیز دارد. در ادامه اثر کاهش تحریک<sup>۷</sup> بر ویژگی‌های مختلف ریپل‌ها را بررسی می‌کنیم و به‌خصوص نشان می‌دهیم که در اثر کاهش تحریک دامنه ریپل‌ها افزایش، فرکانس ریپل‌ها کاهش و احتمال تشکیل دوتایی‌های ریپل<sup>۸</sup> افزایش می‌یابد. این نتایج با نتایج به‌دست‌آمده در تجربه هم‌خوانی بسیار خوبی دارد [14].

<sup>5</sup> Pinsky-Rinzel

<sup>6</sup> Dendritic spike frequency adaptation

<sup>7</sup> excitation

<sup>8</sup> Ripple doublets

<sup>1</sup> inhibition

<sup>2</sup> sparse

<sup>3</sup> Gap junction

<sup>4</sup> distal

مدل در نظر گرفته شده مشابه مدل ارائه شده توسط اینجانب و همکاران [13] برای شبکه کورتکس است. تفاوت مدل بالا با مدل کورتکسی در اتصالات بین نواحی مختلف است؛ به این ترتیب که نورون‌های CA1 تنها نورون‌های مهاری CA1 را برانگیخته می‌کنند و تأثیری بر روی نورون‌های تحریکی CA1 و CA3 ندارند [12] (شکل ۱). این مدل یک مدل میدان متوسط است؛ به این معنی که متغیرها مقدار متوسط مقادیر کمیت‌های مختلف شبکه را نشان می‌دهند. برای مثال  $v_1$  نشان‌دهنده پتانسیل غشای زیر مقدار آستانه نورون‌های تحریکی ناحیه CA3 هیپوکمپ می‌باشد که مقدار آن برای تمامی نورون‌های تحریکی CA3 یکسان است؛ به علاوه در این مدل تطبیق‌پذیری فرکانس اسپایک،  $SFA^1$  برای سیناپس‌های نورون‌های تحریکی در نظر گرفته می‌شود. به این ترتیب که در اثر افزایش ورودی تحریکی، قدرت سیناپس تحریکی بین نورون‌های تحریکی کاهش می‌یابد و زمانی از مرتبه نیم‌ثانیه لازم است تا مقدار قدرت سیناپسی به مقدار تعادلی خود برسد. در این مدل نوع خاصی از SFA موسوم به DSFA در نظر گرفته می‌شود. در اثر DSFA پتانسیل‌های عملی که از سلول‌های دیگر دریافت می‌شوند، باعث افزایش رسانش غشای دندریت در جهت خارج سلولی می‌شوند. این افزایش رسانش می‌تواند در اثر افزایش محلی غلظت یون کلسیم ایجاد شود. DSFA در اغلب نورون‌های تحریکی دیده می‌شود؛ درحالی‌که به‌ندرت در نورون‌های مهاری اتفاق می‌افتد. در این مدل غلظت یون کلسیم با متغیر  $c$  نشان داده می‌شود و قدرت سیناپسی بین نورون‌های تحریکی یک تابع سیگموئیدی نزولی از این متغیر در نظر گرفته می‌شود؛ به علاوه در این مدل اثر نورون‌های مهاری علاوه بر نورون‌های تحریکی منظور و تمامی اتصالات فیزیولوژیکی ممکن در نظر گرفته می‌شود (شکل ۱). آهنگ برانگیختگی<sup>۲</sup> نورون‌ها نیز به‌صورت یک تابع سیگموئیدی از پتانسیل غشا نشان داده می‌شود. به این ترتیب یک سیستم دینامیکی مرتبه ۵ غیرخطی خواهیم داشت. معادلات آهنگ<sup>۳</sup> و تعاریف پارامترهای مختلف مدل در ادامه است. مقدار پارامترها نیز مشابه مرجع [13] اختیار شده است:

$$\frac{dv_1}{dt} = -\frac{v_1(t)}{\tau_v} + j1_{ee}(c)r(v_1) - j1_{ie}r(v_1). \quad (۱)$$

$$\frac{dy_1}{dt} = -\frac{y_1(t)}{\tau_y} + j1_{ei}r(v_1). \quad (۲)$$

$$\frac{dc}{dt} = -\frac{c(t)}{\tau_c} + \Delta c r(v_1). \quad (۳)$$

$$\frac{dv_2}{dt} = -\frac{v_2(t)}{\tau_v} - j2_{ie}r(v_2) + jc_{ee}r(v_1). \quad (۴)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = -\frac{y_2(t)}{\tau_y} + j2_{ei}r(v_2) - j2_{ii}r(v_2) + jc_{ei}r(v_1). \quad (۵)$$

$$r(v) = r_0 + \frac{r_1}{1 + e^{-\frac{v-v^*}{g_1}}} \quad (۶)$$

$$j1_{ee}(c) = \frac{j1_{ee}(0)}{1 + e^{-\frac{c-c^*}{g_c}}} \quad (۷)$$

$j1(2)_{mn}$ : قدرت سیناپسی از نورون نوع  $m$  به نورون  $n$  در شبکه CA1 (CA3) ضربدر مقدار متوسط اتصالاتی که نورون  $n$  از نورون  $m$  دریافت می‌کند.  $m$  و  $n$  برای نورون‌های تحریکی  $e$  و برای نورون‌های مهاری  $i$  در نظر گرفته می‌شود.

$jc_{em}$ : قدرت سیناپسی از نورون تحریکی CA3 به نورون نوع  $m$  ناحیه CA1 ضربدر تعداد متوسط اتصالات دریافت‌شده از نورون CA3 به‌وسیله نورون نوع  $m$  CA1.

$v1(2)$ : پتانسیل غشای نورون‌های تحریکی ناحیه CA3 (CA1).

$y1(2)$ : پتانسیل غشای نورون‌های مهاری ناحیه CA3 (CA1).

$\tau_v(y)$ : ثابت زمانی پتانسیل غشا برای نورون‌های تحریکی (مهاری)  $((10 \text{ ms}) (20 \text{ ms}))$ .

$v^*$ : پتانسیل برانگیختگی آستانه (30 mV).

$g1(2)$ : مشخص‌کننده پهنای گذار از مقدار کمینه آهنگ برانگیختگی  $r_0$  (0.1 Hz) به مقدار بیشینه آهنگ برانگیختگی  $r_1$  (70 Hz) در ناحیه CA1 (CA3).  
 $r$ : آهنگ برانگیختگی.

$c$ : متغیر افت سیناپسی برای سیناپس‌های بین نورون‌های تحریکی ناحیه CA3.

$c^*$ : مقدار آستانه  $c$  (10).

$\tau_c$ : ثابت زمانی  $c$  (500 ms).

$g_c$ : مشخص‌کننده پهنای گذار از مقدار بیشینه  $j1_{ee}(0)$  ( $j1_{ee}$ ) به مقدار صفر (3).

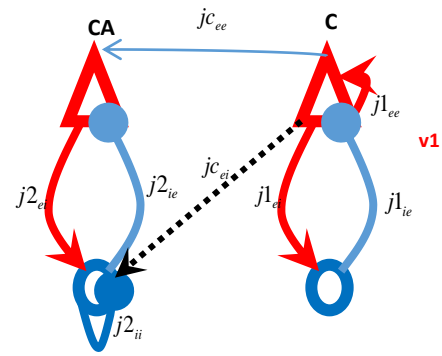
$\Delta c$ : نشان‌دهنده مقدار افزایش  $c$  در اثر ورود هر پتانسیل عمل (0.014).

<sup>1</sup> spike frequency adaptation

<sup>2</sup> Firing rate

<sup>3</sup> Rate equations

در این مدل ریپل‌ها در ناحیه CA1 به دلیل تعادل بین تحریک و مهار<sup>۱</sup> ایجاد می‌شود. گفتنی است چنین تعادلی در ناحیه CA3 وجود ندارد و اثر تحریک خیلی بیشتر از اثر مهار است؛ به‌طوری‌که نورون‌های مهاری اثر قابل ملاحظه‌ای بر روی نورون‌های تحریکی ندارند. از آنجایی که نورون‌های CA1 ورودی‌ای از نورون‌های مهاری CA3 دریافت نمی‌کنند، نتایج مشابهی را می‌توانیم تنها با در نظر گرفتن نورون‌های تحریکی در شبکه CA3 به دست آوریم. ورودی‌های تحریکی از نورون‌های تحریکی CA3 به نورون‌های تحریکی و مهاری CA1 باعث افزایش هر دو مقدار  $v_2$  و  $y_2$  می‌شود. همان‌طور که در بالا بیان شد، نوسانات ریپل گونه  $v_2$  و  $y_2$  هنگام دریافت ورودی‌های زیاد از CA3 به دلیل تعادل بین تحریک و مهار ایجاد می‌شود.



(شکل-۱): گروه‌های کوپل شده از نورون‌های تحریکی (قرمز) و مهاری (آبی) که نشان‌دهنده شبکه CA1-CA3 هیپوکمپ هستند.

(Figure-1): Coupled neural network consisting of excitatory neurons (red) and inhibitory neurons (blue) which represents hippocampal CA1-CA3 network.

### ۳- نتایج

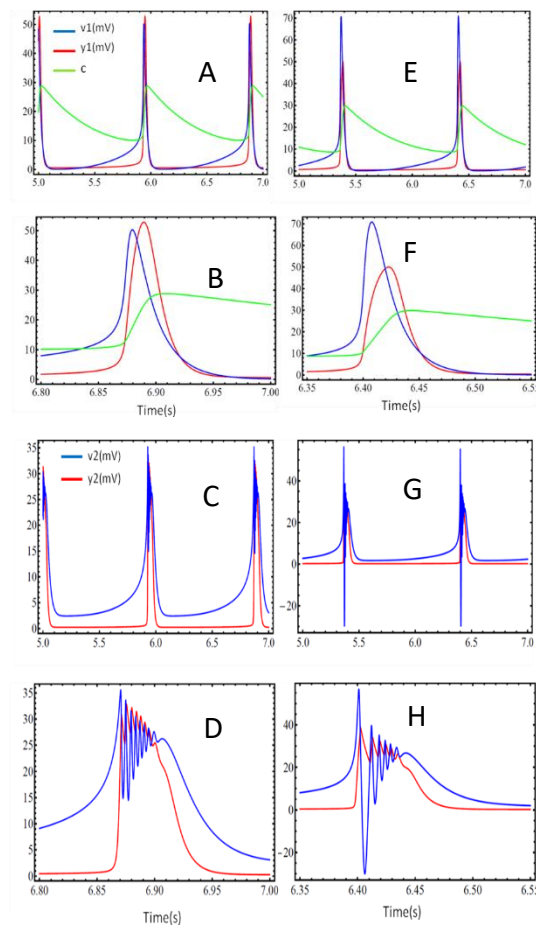
#### ۳-۱- تولید امواج تیز ریپل

این مدل ساده می‌تواند نوساناتی مشابه با امواج تیز ریپل تولید کند. پتانسیل غشای نورون‌های مختلف در دو مقیاس زمانی متفاوت در شکل (۲-۲-A-D) رسم شده است. نتایج به‌ازای مقادیر در بازه 1-8 mV برای قدرت‌های سیناپسی بررسی شده‌اند (جدول ۱). مقادیر پارامترها طوری تعیین شده‌اند که ابتدا نورون‌های تحریکی CA3 یکدیگر را تحریک می‌کنند و  $v_1$  شروع به افزایش می‌کند، در نتیجه c که نشان‌دهنده پارامتر افت سیناپسی است و همچنین  $y_1$  افزایش می‌یابد. افزایش c از طرف دیگر قدرت سیناپسی بین نورون‌های تحریکی ناحیه CA3 را کاهش می‌دهد و در نتیجه بعد از حدود 50 ms به مقدار استراحت خود کاهش می‌یابد. به این ترتیب بعد از حدود یک ثانیه چرخه دوباره تکرار شروع می‌شود؛ در واقع در این مدل به یک متغیر با تغییرات آهسته جهت ایجاد امواج تیز با فاصله زمانی حدود یک ثانیه نیاز داریم. این فرکانس مشخصه حدود 1Hz به‌وسیله پارامتر  $\tau_c$  تعیین می‌شود که از ثابت زمانی غشا بزرگتر است.

(جدول-۱): مقادیر قدرت‌های سیناپسی

(Table-1): The values of the synaptic strengths

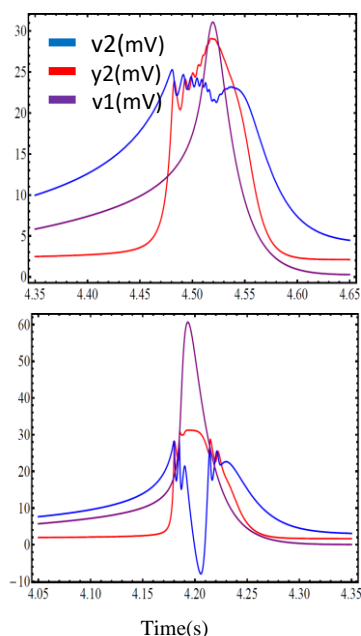
متغیر	مقدار	متغیر	مقدار
متغیر (mV)	متغیر (mV)	متغیر	مقدار
$j_{1_{ee}}$	3.87	$j_{2_{ie}}$	8
$j_{1_{ie}}$	2.18	$j_{2_{ei}}$	2.10
$j_{1_{ei}}$	1.10	$j_{2_{ii}}$	1
$j_{c_{ee}}$	8	$j_{c_{ei}}$	1



(شکل-۲): پتانسیل غشا و پارامتر افت سیناپسی در مقیاس‌های زمانی مختلف (A-D). افزایش دامنه و کاهش فرکانس ریپل‌ها در اثر کاهش تحریک ( $j_{ee}$  و  $j_{1_{ee}}$ ) در دو ناحیه CA1 و CA3 با اندازه 20% (E-H).

(Figure-2): The trace of membrane potential and c parameter in different time scales (A-D). The increase in amplitude and reduction of ripple frequency as a result of 20% decrease in excitation.

<sup>1</sup> balance of excitation and inhibition



(شکل-۳): دو تایی های ریل. (بالا) یک مثال از ریل بدون دو تایی ریل. (پایین) کاهش تحریک پذیری به اندازه 20% در هر دو ناحیه CA1 و CA3 باعث افزایش اثر نورون های مهاری CA1 می شود؛ به طوری که دو تایی های ریل ایجاد می شوند.

(Figure-3): Ripple doublets. (Up) an example of one simple ripple. (Bottom) 20% reduction decreases the influence of inhibitory neurons and generates ripple doublets.

همان طور که در قبل بیان شد، کاهش تحریک در CA3 ورودی تحریکی به نورون های مهاری CA1 را افزایش می دهد، در حالی که کاهش تحریک در CA1 اثر معکوس دارد و در نتیجه دو اثر هنگامی که تحریک کلی در دو ناحیه کاهش می یابد با یکدیگر رقابت می کنند. برای بعضی بازه های قدرت سیناپسی اثر کاهش تحریک در CA3 می تواند در این تقابل پیروز شود و در نتیجه کاهش تحریک در دو ناحیه CA1 و CA3 منجر به ایجاد دو تایی های ریل می شود (شکل ۳).

مشخصات دو ریل مانند دامنه و فرکانس با کاهش تحریک پذیری به صورت یک نواخت تغییر نمی کند. برای مثال در بعضی حالات، هنگامی که تحریک به اندازه 20% کاهش می یابد، دامنه ریل دوم بزرگ تر از ریل اول می شود؛ اما با کاهش تحریک به اندازه 25% اثر معکوس اتفاق می افتد.

## ۳-۲- تغییرات بین چرخه ها

در ادامه برای به دست آوردن جواب هایی که مشابه مشاهدات تجربی تغییرات<sup>۱</sup> بیشتری در هر چرخه داشته باشد، مدل را غیر همگن در نظر می گیریم. به این ترتیب که قدرت اتصال E-E در ناحیه CA3 را یک عدد تصادفی

اگر اکنون تحریک را در هر دو ناحیه CA1 و CA3، با کم کردن مقادیر پارامترهای  $j_{1ee}$  و  $j_{c_{ee}}$  به اندازه 20% مقدار اولیه کاهش دهیم، دامنه ریل ها افزایش می یابد و فرکانس ریل ها کم می شود (شکل ۲-E-H). این نتایج به صورت کیفی با نتایج تجربی همخوانی بسیار خوبی دارد [14]. هر دو نتایج مدل و تجربی نشان می دهند که کاهش تحریک نسبت به مهار در شبکه هیپوکمپ باعث افزایش دامنه امواج تیز ریل همبستگی می شود. سازوکار این تغییرات به این ترتیب است که کاهش تحریک در CA3 اثر افت سیناپسی نورون های تحریکی CA3 را کاهش می دهد؛ به طوری که مقدار قله  $v_1$  افزایش می یابد. به این ترتیب ورودی محرکی به نورون های CA1 افزایش یافته و ریل های با دامنه بزرگ تری تولید می شود. کاهش تحریک در CA1، ورودی تحریکی وارد شده به نورون های CA1 را کاهش می دهد؛ اما همچنین باعث کاهش قدرت سیناپس های تحریکی ای که نورون های مهاری CA1 از نورون های تحریکی CA1 دریافت می کنند، می شود و از طرف دیگر اثر مهاری نورون های مهاری CA1 را بر روی نورون های تحریکی CA1 کاهش می دهد. به این ترتیب تعادل بین تحریک و مهار از بین می رود؛ در نتیجه دامنه ریل ها افزایش می یابد؛ به علاوه فرکانس نوسانات کاهش می یابد؛ زیرا زمان بیشتری لازم است تا نورون های مهاری CA1 به اندازه کافی فعال شوند تا بتوانند اثر نورون های تحریکی را کاهش دهند.

## ۳-۱- دو تایی های ریل

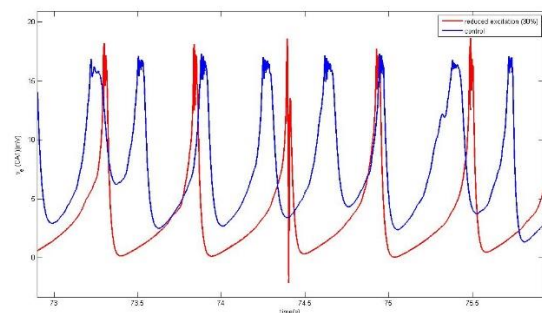
حال اگر قدرت های سیناپسی را تغییر دهیم، به طوری که تعادل بین تحریک و مهار را در CA1 با افزایش ورودی نورون های مهاری CA1 بر هم بزنیم، مدل می تواند دو تایی های ریل را تولید کند (شکل ۳). در این حالت در هنگام نخستین ریل آهنگ برانگیختگی نورون های مهاری CA1 به اندازه کافی زیاد می شود تا  $v_2$  را کاهش دهد و در نتیجه باعث تمام شدن نخستین ریل می شود. در انتهای چرخه از آنجایی که ورودی از نورون های تحریکی CA3 کاهش می یابد،  $y_2$  افت می کند و در نتیجه  $v_1$  دوباره افزایش می یابد. مشابه قبل به دلیل تعادل بین تحریک و مهار ریل دوم ایجاد می شود. این ریل دوم در انتهای چرخه هنگامی که ورودی تحریکی از CA3 به سمت صفر کاهش می یابد، تمام می شود.

<sup>1</sup> variability



در نظر می‌گیریم که از یک تابع توزیع گوسی با میانگین  $j1\_ee$  و انحراف معیار  $j1\_ee/5$  به‌دست می‌آید. در این حالت یک نورون تحریکی دیگر ورودی تحریکی با وزن ثابت از همه نورون‌های تحریکی دیگر دریافت نمی‌کند بلکه نورون‌های تحریکی با وزن‌ها متفاوت و رندم به آن ورودی وارد می‌کنند. مشاهده می‌کنیم (شکل ۴) که در این حالت چرخه‌های مختلف به‌صورت قابل ملاحظه‌ای با یکدیگر متفاوت هستند. کاهش تحریک در هر دو ناحیه CA1 و CA3 باعث ۵ اثر زیر می‌شود:

- ۱- کاهش کلی آهنگ برانگیختگی
  - ۲- رپل‌های با دامنه بزرگتر
  - ۳- افزایش فاصله بین رپل‌ها
  - ۴- افزایش احتمال تشکیل دوتایی‌های رپیلی
  - ۵- افزایش بیشتر آهنگ برانگیختگی به‌ازای هر رپیل.
- گر چه به نظر می‌رسد این کاهش به‌صورت قابل ملاحظه‌ای تابع دامنه نیست. همچنین با در نظر گرفتن ورودی نوفه سفید گوسی به نورون‌های تحرکی CA3 منجر به تولید نتایج مشابهی می‌شود.



(شکل-۴): اثر نویز بر روی شکل رپل‌ها  
(Figure-4): The effect of noise on the ripples.

#### ۴- بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله با در نظر گرفتن یک مدل ساده میدان متوسط برای نواحی CA1 و CA3 هیپوکمپ، امواج تیز رپیل را تولید کردیم و تأثیر تغییر تحریک در شبکه را مورد مطالعه قرار دادیم. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که امواج تیز رپیل نقش مهمی در فرآیند تثبیت حافظه حین خواب دارند. فرآیندی که در حین آن حافظه کوتاه‌مدت و شکننده در ناحیه هیپوکمپ به حافظه بلندمدت پایدار در کورتکس تبدیل می‌شود [15]. عنصر اصلی مورد استفاده در این مدل در نظر گرفتن DSFA برای نورون‌های هرمی ناحیه CA1 و CA3 است. در اثر فعالیت نورون‌های

تحریکی قدرت برانگیختگی این نورون‌ها کمتر می‌شود که به همراه اثر نورون‌های مهاری ناحیه CA3 به خاتمه امواج تیز رپیل کمک می‌کند. در واقع در این مدل ساده DSFA به‌عنوان سازوکار مؤثر برای تولید امواج تیز رپیل معرفی می‌شود. منطبق بر شواهد تجربی، در این مدل نیز امواج تیز در شبکه CA3 و رپیل‌ها در شبکه CA1 تولید می‌شوند. نشان دادیم که منطبق بر نتایج تجربی [14]، در اثر کاهش تحریک‌پذیری، دامنه رپیل‌ها افزایش می‌یابد. دلیل این افزایش، کاهش قدرت سیناپس‌های تحریکی‌ای است که نورون‌های مهاری CA1 از نورون‌های تحریکی CA1 دریافت می‌کنند. کاهش تحریک همچنین باعث کاهش فرکانس رپیل‌ها و افزایش احتمال تشکیل دوتایی‌های رپیل می‌شود. دوتایی‌های رپیل به‌خصوص به دلیل نقشی که در فرآیند تثبیت حافظه می‌توانند داشته باشند حائز اهمیت هستند گرچه سازوکار تولید دوتایی‌های رپیل به‌خوبی شناخته شده نیست [15]. با وجود این که به دلیل داشتن سه معادله کوپل‌شده غیر خطی مقادیر پتانسیل نورون‌ها در هر چرخه به‌طور دقیق برابر با چرخه‌های دیگر نیست، اما میزان تغییرات در هر چرخه به‌صورت قابل ملاحظه کمتر از مشاهدات تجربی هست. به همین دلیل در ادامه برای ایجاد تغییرات در جواب‌های مدل در هر چرخه، مدل را به‌صورت غیرهمگن در نظر گرفتیم. در این حالت نشان دادیم که در بعضی از چرخه‌ها می‌توانیم دوتایی‌های رپیل داشته باشیم؛ در صورتی که در اغلب چرخه‌ها رپیل‌ها به‌صورت تکی دیده می‌شوند. مدل‌های ارائه‌شده برای امواج تیز رپیل به‌طور عمومی مدل‌های  $LIF^1$  با نورون‌های متفاوت بودند که پویای سیناپس‌ها به‌عنوان یک عامل کلیدی برای تولید نوسانات سریع رپیل در آنها در نظر گرفته شده است [12,16-18]. مدل پیشنهادی ما یک مدل جرم نرونی<sup>۲</sup> است؛ به این معنی که تمامی نورون‌های تحریکی/مهاری یک ناحیه با یکدیگر یکسان هستند؛ به‌علاوه در این مدل تأخیر سیناپسی در نظر گرفته نشده است و معادلات مربوط به پویای سیناپس‌ها برای سادگی از مدل حذف شده‌اند. نکته جالب توجه این است که نتایج حاصل بدون در نظر گرفتن خواص پلاستیک سیناپس‌ها به‌دست می‌آمده‌اند. نتایج مدل ما نشان می‌دهند که نقش پلاستیک‌بودن سیناپس‌ها و جزئیات بیوفیزیکی دیگر که در اغلب مدل‌های دیگر در نظر گرفته شده‌اند؛ عوامل لازم برای ایجاد امواج تیز رپیل نیستند. شناخت سازوکار تولید

<sup>1</sup> Leaky integrate and fire

<sup>2</sup> Neural mass model

- associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms.”, *J Neurosci*, vol.15, pp. 30–46, 1995.
- [9] N. Maier, V. Nimrich, A. Draguhn, “Cellular and network mechanisms underlying spontaneous sharp wave-ripple complexes in mouse hippocampal slices,” *J Physiol*, vol.550, pp. 873–887, 2003.
- [10] M. Both, F. Ba’hner, OB. Halbacht, A. Draguhn, “Propagation of specific network patterns through the mouse hippocampus,” *Hippocampus*, vol.18, pp. 899–908, 2008.
- [11] J. Csicsvari, H. Hirase, A. Czurko, A. Mamiya, G. Buzsa’ki, “Oscillatory coupling of hippocampal pyramidal cells and interneurons in the behaving rat,” *J Neurosci*. Vol. 19, pp. 274–287, 1999.
- [12] J. Taxidis, S. Coombes, R. Mason, MR. Owen, “Modeling sharp wave-ripple complexes through a CA3-CA1 network model with chemical synapses,” *Hippocampus*, vol. 22(5), pp. 995–1017, 2012.
- [13] M. Ghorbani, M. Mehta, R. Bruinsma, and J. A. Levine, “Nonlinear-dynamics theory of up-down transitions in neocortical neural networks,” *Phys. Rev. E*, vol. 85, pp. 21–98, 2012.
- [14] J. Gan, S. Weng, AJ. Pernía-Andrade, J. Csicsvari, P. Jonas, “Phase-locked inhibition, but not excitation, underlies hippocampal ripple oscillations in awake mice in vivo,” *Neuron*, vol. 93 (2), pp. 308–314, 2017.
- [15] G. Buzsáki, “Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning, *Hippocampus*”, vol. 25(10): pp.1073–1188, 2015.
- [16] J. Sven, M. Timme, and R. Memmesheimer, “A unified dynamic model for learning, replay, and sharp-wave/ripples,” *Journal of Neuroscience*, pp. 16236–16258, 2015.
- [17] R. Memmesheimer, “Quantitative prediction of intermittent high-frequency oscillations in neural networks with supralinear dendritic interactions,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, pp.11092–11097, 2010.
- [18] A. Amélie, et al. “A detailed anatomical and mathematical model of the hippocampal formation for the generation of sharp-wave ripples and theta-nested gamma oscillations,” *Journal of computational neuroscience*, pp. 207–221, 2018.

امواج تیز ریپل به خصوص می تواند به ارائه روش های تداخلی مؤثر جهت بهبود فرآیند تثبیت حافظه حین خواب کمک کند. برای مدل سازی دیالوگ بین هیپوکمپ و کورتکس حین فرآیند تثبیت حافظه در آینده می بایست مدل شبکه هیپوکمپ و کورتکس توسعه یابد و همزمانی امواج تیز ریپل با نوسانات شبکه تالامو کورتکس به خصوص دوک ها و امواج آهسته خواب بررسی شود.

## سیاس گذاری

از پیشنهادهای سازنده پروفیسور میانهک مهتا، استاد دانشگاه کالیفرنیا در نگارش این مقاله سیاس گذاری می شود. این پروژه با حمایت دفتر همکاری های علمی بین المللی وزارت علوم در قالب طرح ICRP به شماره ۷۴۱ انجام شده است.

## 5- References

## ۵- مراجع

- [1] P. Anderson, et al., “Modeling sharp wave ripple complexes through a CA3-CA1 network model with chemical synapses,” *Hippocampus*, 2012 May, vol. 22(5), pp.995–1017, 2011.
- [2] D. Sullivan, J. Csicsvari, K. Mizuseki, S. Montgomery, K. Diba, G. Buzsáki, “Relationships between hippocampal sharp waves, ripples, and fast gamma oscillation: influence of dentate and entorhinal cortical activity,” *J Neurosci*, vol.31 (23), pp. 8605–16, 2011.
- [3] G. Buzsa’ki, “Hippocampal sharp waves: their origin and significance”, *Brain Res* 398, pp.242–252, 1986.
- [4] G. Buzsa’ki, “Rhythms of the Brain”, Oxford University Press, 2006.
- [5] G. Buzsa’ki, Z. Horvath, R. Urioste, J. Hetke, K. Wise, “High-frequency network oscillation in the hippocampus”, *Science* vol. 256, pp. 1025–1027, 1992.
- [6] A. Draguhn, RD. Traub, D. Schmitz, JGR. Jefferys, “Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro,” *Nature* vol. 394, pp.189–192, 1998.
- [7] D. Schmitz, S. Schuchmann, A. Fisahn, A. Draguhn, EH. Buhl, E. Petrasch-Parwez, R. Dermietzel, U. Heinemann, RD. Traub, “Axo-axonal coupling: a novel mechanism for ultrafast neuronal communication,” *Neuron* vol.31, pp. 31831–840, 2001.
- [8] A. Ylinen, A. Bragin, Z. Nadasdy, G. Jando, I. Szabo, A. Sik, G. Buzsa’ki, “Sharp wave-



**مریم قربانی** استادیار گروه مهندسی برق  
دانشکده مهندسی دانشگاه فردوسی  
مشهد هستند. ایشان فوق دکترای خود را  
در حوزه نوروفیزیک از دانشگاه کالیفرنیا  
لس آنجلس دریافت کرده‌اند. زمینه‌های  
پژوهشی مورد علاقه ایشان مدل‌سازی شبکه‌های عصبی و  
تحلیل سیگنال‌های ثبت خارج سلولی و EEG است.  
نشانی رایانامه ایشان عبارت است از:

**maryamgh@um.ac.ir**