

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ СТАТЬЯ

Эфаптическая связь в пучках волокон белого вещества модулирует задержки аксональной передачи

Гельмут Шмидт ^{1*}, Джеральд Хан 

, Густаво Деку^{2,3,4}, Томас Р. Кнёше ^{1,5}

1Институт когнитивных и мозговых наук имени Макса Планка, Лейпциг, Германия, **2**Центр мозга и познания, Группа вычислительной нейронауки, Кафедра информационных и коммуникационных технологий, Университет Помпеу Фабра, Барселона, Испания, **3**Каталонский институт исследований и научных исследований (ICREA), Барселона, Испания, **4**Факультет психологических наук, Университет Монаша, Мельбурн, Австралия, **5**Технический университет Ильменау, Институт биомедицинской инженерии и информатики, Ильменау, Германия

* hschmidt@cbs.mpg.de



ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

Цитата: Шмидт Х., Хан Г., Деку Г., Кнёше ТР. (2021) Эфаптическая связь в пучках волокон белого вещества модулирует задержки аксональной передачи. PLoS Comput Biol 17(2): e1007858. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858>

Редактор: Лайл Дж. Грэм, Парижский университет Декарта, Национальный центр научных исследований, ФРАНЦИЯ

Полученный: 2 апреля 2020 г.

Принят: 6 октября 2020 г.

Опубликовано: 8 февраля 2021 г.

Авторские права: ©2021 Шмидт и др. Это статья открытого доступа, распространяемая на условиях [Лицензия Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), что позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника.

Заявление о доступности данных: Все уравнения и параметры модели указаны в Рукописи. Компьютерный код, использованный для генерации результатов, можно найти здесь: https://github.com/hschmidt82/ephaptic_fibre_bundle.

Финансирование: HS и GN были поддержаны грантом Немецкого исследовательского совета (DFG) (№ KN 588/7-1 и DE 832/1-1), предоставленным GD и TRK в рамках приоритетной программы «Вычислительная коннектомика» (SPP 2041)). GD был поддержан Испанским Исследовательским проектом (ссылка PID2019-105772GB-I00 AEI)

Абстрактный

Аксональные связи широко рассматриваются как верные передатчики нейронных сигналов с фиксированными задержками. Обоснованием этого является то, что внеклеточные потенциалы, вызванные спайками, проходящими по аксонам, слишком малы, чтобы оказывать влияние на другие аксоны. Здесь мы разрабатываем вычислительную структуру, которая позволяет нам изучать влияние внеклеточных потенциалов, генерируемых залпами спайков в пучках аксональных волокон, на задержки аксональной передачи. Мы демонстрируем, что, хотя внеклеточные потенциалы, генерируемые одиночными спайками, имеют порядок микровольт, коллективный внеклеточный потенциал, генерируемый залпами спайков, может достигать нескольких милливольт. Как следствие, результирующая деполяризация аксональных мембран увеличивает скорость спайков и, следовательно, уменьшает аксональные задержки между областями мозга. Управляя моделью нейронной массы с такими залпами спайков, мы далее демонстрируем, что только эфаптическая связь может объяснить сокращение задержек стимула при увеличении интенсивности стимула, как это наблюдается во многих психологических экспериментах.

Автор резюме

Пучки аксональных волокон, соединяющие отдаленные кортикальные области, содержат миллионы плотно упакованных аксонов. Когда синхронные залпы спайков проходят через такие пучки волокон, внеклеточный потенциал внутри пучков нарушается. Мы используем компьютерное моделирование для изучения величины и формы этого возмущения и демонстрируем, что оно достаточно сильное, чтобы повлиять на скорость аксональной передачи. Поскольку большинство спайков в залпе спайков расположены в области, где внеклеточный потенциал отрицателен (относительно отдаленного эталона), результирующая деполяризация аксональных мембран в среднем ускоряет залп спайков. Это открытие противоречит предыдущим исследованиям эффектов эфаптической связи между аксонами, где было обнаружено, что эфаптическая связь замедляет распространение спайков. Наше открытие имеет последствия для передачи информации и синхронизации между кортикальными областями.

FEDER EU), финансируемый Министерством науки, инноваций и университетов Испании (MCIU), Государственным исследовательским агентством (AEI) и Европейскими фондами регионального развития (FEDER); HBP SGA3 Human Brain Project Specific Grant Agreement 3 (Грантовое соглашение № 945539), финансируемый программой EU H2020 FET Flagship и поддержкой SGR Research Support Group (ref. 2017 SGR 1545), финансируемой Каталонским агентством по управлению университетскими и исследовательскими грантами (AGAUR). Финансирующие организации не играли никакой роли в разработке исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи.

Конкурирующие интересы: Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Введение

Обработка и передача сигнала в нейронных системах включает токи, протекающие через мембраны нейронных клеток. Из-за сопротивления внеклеточной среды такие трансмембранные токи генерируют внеклеточные потенциалы (ВП), также называемые локальными полевыми потенциалами (ЛПП). Источниками ВП являются синаптические токи, потенциалы действия, кальциевые пики и зависящие от напряжения внутренние токи [1]. Нейроны могут, таким образом, взаимодействовать со своими соседями, изменяя электрический потенциал внеклеточной среды (и, следовательно, мембранный потенциал своих соседей) без формирования синапсов. Такое взаимодействие называется эфаптическим взаимодействием или эфаптическим сопряжением [2–4]. Поскольку ВП, генерируемые в коре, обычно имеют порядок 100 мкВ [5] и, следовательно, малы по сравнению с пороговыми потенциалами нейронов, влияние ВП на нейронные вычисления часто считается незначительным. ВП можно измерить с помощью внутричерепных электродов и использовать в качестве прокси для базовой нейронной активности [6–9].

Основополагающие эксперименты Каца и Шмитта [10], Розенблюта [11], Арванитакиса [2] и Маррацци и Лоренте де Но [12] продемонстрировали, что потенциалы действия, проходящие по параллельным аксонам, могут взаимодействовать друг с другом, если внеклеточная среда имеет высокое сопротивление. Они продемонстрировали, что потенциалы действия с начальным смещением будут ресинхронизироваться, а также замедлять друг друга. Более того, потенциалы действия могут быть инициированы в пассивных аксонах потенциалами действия, проходящими в соседнем аксоне. Несколько исследований воспроизвели эти эффекты с использованием вычислительных моделей [13–20]. Однако экспериментальная установка такова, что аксоны помещаются в среду с высоким сопротивлением (либо вазелиновое масло [10], или влажный воздух [11]) по сравнению с внутриклеточной средой, и вычислительные модели предполагают, что аксоны встроены во внеклеточную среду конечного размера. Последнее было бы оправдано наличием эпиневирии или периневирии, которая является тканью, ограничивающей внеклеточное пространство вокруг аксонов в периферической нервной системе. Однако оба сценария маловероятны для пучков аксональных волокон в мозге: внеклеточная среда всего лишь примерно в три раза более резистивна, чем внутриклеточная среда, и аксоны в центральной нервной системе не обернуты эпиневрией и периневрией, которые оправдывали бы подход «кабели внутри кабеля». По этим причинам амплитуда внеклеточных потенциалов вокруг аксонов, несущих спайки, должна быть небольшой, и эфаптическая связь не должна играть значительной роли между отдельными парами аксонов внутри пучков аксональных волокон в мозге. Однако мы предполагаем, что коллективное взаимодействие между несколькими аксонами влияет на передачу аксонального сигнала.

Мы проверяем нашу гипотезу, вводя модельную структуру, в которой ВП модулируют пороги спайков и, следовательно, скорости распространения спайков. Сначала мы определяем ВП, генерируемые потенциалами действия в отдельных аксонах, которые можно вычислить с использованием аксиального профиля потенциала действия (Рис. 1А). Важность вычисления ВП заключается в том, что они возмущают мембранный потенциал пассивного волокна (Рис. 1Б). Затем следует вычисление EP, генерируемых залпами спайков в пучках волокон (Рис. 1С и 1D). Поскольку пучки аксонов содержат миллионы аксонов, мы вычисляем кумулятивный эффект залпов спайков в макроскопическом масштабе в пучках аксонов диаметром в несколько миллиметров. Результаты этого анализа используются для построения модели распространения спайков, в которой каждый спайк перемещается со скоростью, которая определяется структурными параметрами аксона и внеклеточным потенциалом. Затем эта модель объединяется с моделью нейронной массы для исследования в *силико* взаимодействия между латентностью и интенсивностью сенсорных стимулов и роль эфаптической связи.

Модель распространения спайка, которую мы предлагаем в этой статье, представляет собой сильное упрощение биофизических моделей распространения спайка в (миелинизированных) аксонах. Вместо того, чтобы численно вычислять мембранный потенциал вдоль аксона, мы назначаем каждому спайку положение на аксоне, которое изменяется со временем в соответствии со скоростью его распространения. При отсутствии каких-либо внешних возмущений скорость распространения постоянна вдоль аксона и масштабируется с его структурным

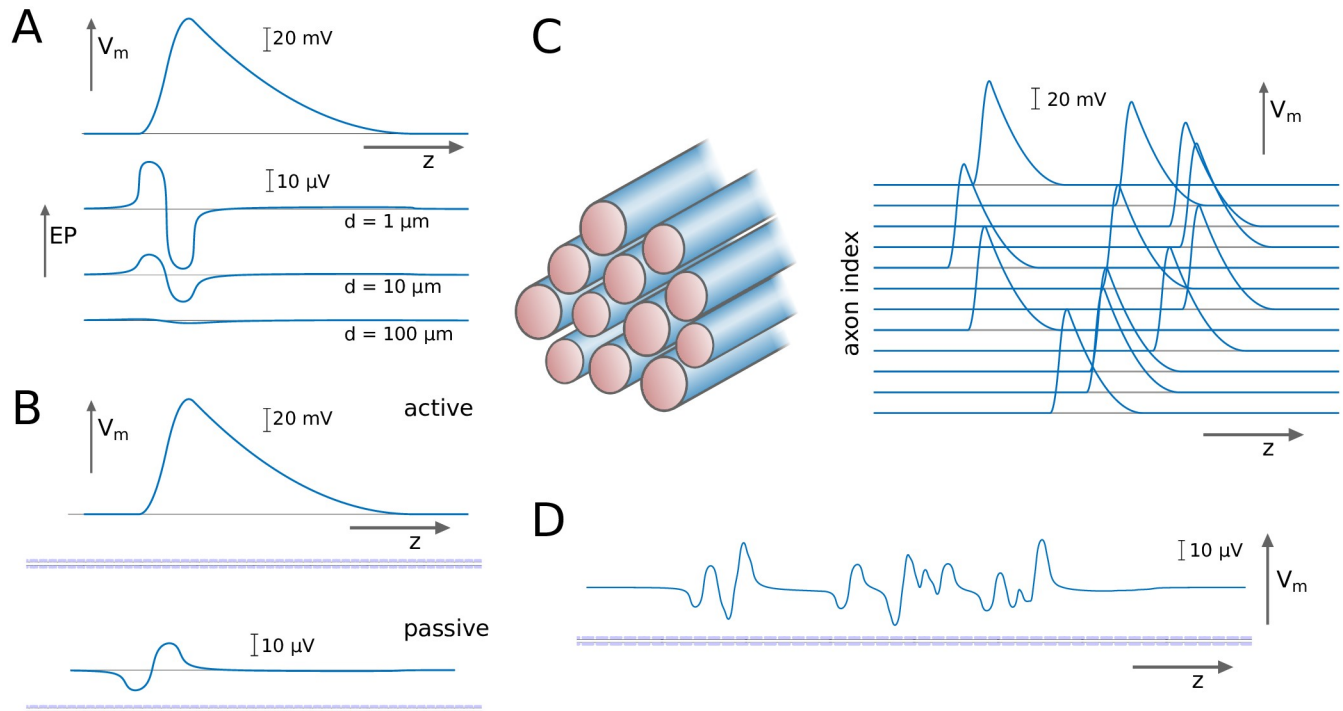


Рис 1. Вычисление внеклеточного потенциала (ВП), генерируемого залпом спайков. А: Потенциал действия, выраженный мембранным потенциалом V_m вдоль осевого размера, генерирует EP, который меняется в зависимости от расстояния от аксона. Б: Потенциал действия в активном аксоне возмущает мембранный потенциал пассивного аксона через EP. В: Мы рассматриваем залпы спайков, распространяющиеся по пучкам аксональных волокон, и Д: вывести из EP кумулятивный эффект на мембранный потенциал пассивного аксона.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.g001>

параметры. Например, скорость распространения увеличивается линейно с диаметром аксона. Затем эффект внеклеточных потенциалов моделируется функцией связи, которая масштабирует скорость распространения как функцию EP в позиции спайка. EP в пучке волокон вычисляется на основе теории сердечника-проводника. Каждому спайку, который перемещается по пучку волокон, назначается характерный пространственный профиль, длина которого линейно масштабируется со скоростью распространения. Поскольку эта модель является сильным упрощением стандартных биофизических моделей, мы используем вычислительно осуществимый сценарий, в котором синхронный залп спайков взаимодействует сам с собой в качестве испытательного стенда для калибровки члена связи в упрощенной модели.

Нет прямых доказательств того, как распространение спайков в аксональных пучках зависит от эффектов эфепической связи. Поэтому мы представляем косвенные доказательства, основанные на психологических экспериментах, которые исследуют связь между интенсивностью сенсорного стимула и латентностью между предъявлением стимула и максимальным ответом вызванного потенциала. Такие эксперименты были проведены для ряда сенсорных стимулов, включая визуальные [21], слуховой [22–25] и ноцицептивные стимулы [26, 27]. Для слуховых стимулов первый максимум (P1) наблюдается примерно через пятьдесят миллисекунд после предъявления стимула, а падение между стимулами низкой и высокой интенсивности составляет порядка десяти миллисекунд [23]. Все нейронные сигналы, включая сенсорные стимулы, должны проходить через пучки аксонов, чтобы достичь корковых областей. Следовательно, мы создали модельную систему, в которой пучок аксонов связан с моделью нейронной массы Янсена-Рита, которая способна производить вызванные потенциалы. Важнейшее предположение, которое мы здесь делаем, заключается в том, что сенсорные стимулы кодируются как высокосинхронизированные залпы спайков или их последовательности. Такие залпы спайков могут генерироваться сенсорными нейронами, которые кодируют быстрые изменения сенсорных стимулов, или путем взаимодействия между возбуждающими и тормозными нейронами.

Вычислительные исследования продемонстрировали, что корковые цепи способны генерировать высокосинхронизированные залпы импульсов длительностью в миллисекунды [28, 29].

Результаты

Внеклеточные потенциалы вокруг отдельных аксонов

Сначала мы вычислили ВП, генерируемые потенциалами действия в отдельных аксонах. Мы использовали линейное приближение [30–32], учитывая, что диаметры аксонов на несколько порядков меньше диаметра (или общих поперечных размеров) пучков аксональных волокон:

$$\Phi_{\delta z}^{\text{вн}}(r) \approx \frac{C_2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r} \frac{dV_{\text{мем}}}{dz} \quad (1)$$

Здесь, $\Phi_{\delta z}^{\text{вн}}$ — осевой размер, расстояние от аксона, $V_{\text{мем}}$ — мембранный потенциал, $dV_{\text{мем}}/dz$ — вторая производная (кривизна) мембранного потенциала. ВП вычисляется для различных приближений пространственного профиля потенциала действия, которые включают кусочно-линейную и кусочно-квадратичную аппроксимацию профилей спайков, а также профили спайков, созданные биофизической моделью [33] (Рис. 2А–2С). Преимущество кусочной аппроксимации профиля потенциала действия заключается в том, что ВП можно вычислить аналитически (см. Методы раздел для подробностей). ЭП, полученный из биофизической модели, вычисляется численно. Для всех профилей мы находим, что максимальная амплитуда ЭП имеет порядок микровольт (Рис. 2D–2F), и на больших расстояниях $\Phi_{\delta z}^{\text{вн}}$ распадается с $1/r$ (Рис. 2G–2I), родственные электрическим потенциалам квадрупольей.

Внеклеточные потенциалы в пучках волокон

Чтобы вычислить эффект множественных потенциалов действия в пучке волокон, мы предположили, что полностью синхронный залп спайков проходит через пучок волокон. Пучок волокон был организован как набор концентрических колец аксонов, как показано на Рис. 3А. Точка отсчета для вычисления ВП была установлена в центре пучка аксона. Мы вычислили ВП для увеличивающегося числа спайков, начиная с шести спайков в самом внутреннем кольце аксонов, затем 18 спайков в двух самых внутренних кольцах, и последовательно увеличивая число колец, в которых все аксоны несут потенциалы действия (Рис. 3А). Максимальное количество колец, рассматриваемых в этой установке, составляло 10, что соответствует диаметру пучка волокон 10 мм, если диаметр однородных аксонов равен 0,5 $\mu\text{м}$. Этот пучок волокон содержит приблизительно 3×10^8 аксонов, аналогичные числу аксонов в мозолистом теле [34].

Увеличение активной площади (см. Рис. 3Б для макроскопического представления) дал продольный профиль ЭП, который насыщался при больших диаметрах (Рис. 3С). Интересно, что профиль приблизительно пропорционален $1/r$, с $1/r$ являющийся пространственным профилем потенциала действия (Рис. 3D). В разделе «Методы» мы демонстрируем, что этот профиль можно вычислить аналитически с очень хорошим приближением с помощью следующего выражения:

$$\Phi_{\delta z}^{\text{вн}}(r) \approx \frac{C_2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r} \frac{dV_{\text{мем}}}{dz} \frac{1}{\Gamma} \quad (2)$$

Здесь, Γ представляет собой отношение между диаметром аксона и диаметром волокна (аксон плюс миелин), обычно называемое g-отношением. Относительный размер объема, занимаемого волокнами, доля объема волокна, представлена величиной Γ , и Γ — радиус пучка волокон.

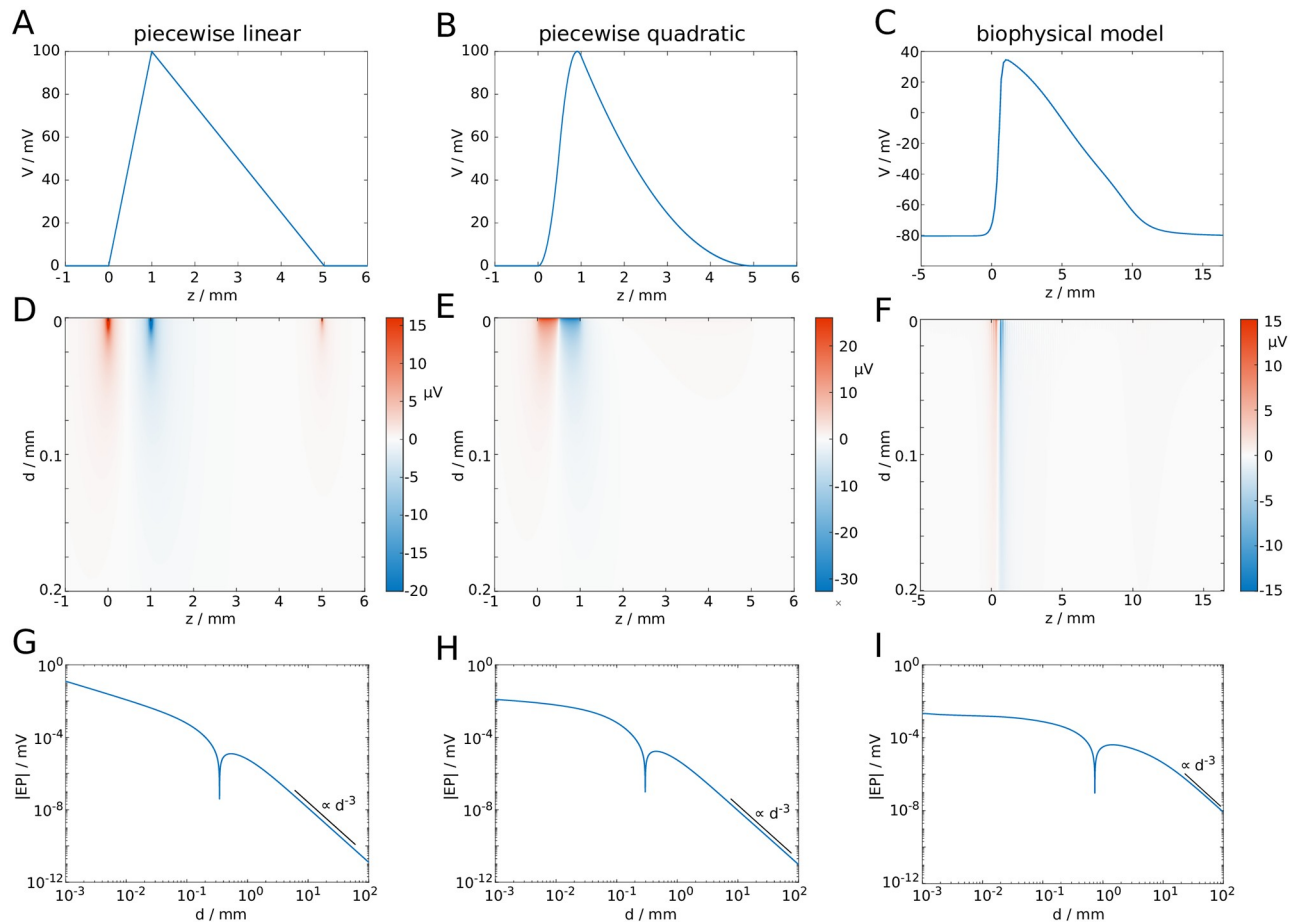


Рис 2. Пространственные профили потенциалов действия и их ВП. Показаны **А**: кусочно-линейный профиль, **Б**: кусочно-квадратичный профиль, и **С**: профиль потенциала действия, полученный с помощью биофизической модели. **Д**: ВП, соответствующие профилям потенциала действия в **А**. **Е**: ВП, соответствующие профилям потенциала действия в **Б**. **Г**: Логарифмические графики ЕР (абсолютные значения) $v_z=0$. Черные линии указывают на распад d^{-3} . (Выемка на $d=0,3$ мм — из-за смены знака).

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.g002>

Далее мы исследовали, как изменяется ЭП в зависимости от положения опорной точки, т.е. точки в плоскости поперечного сечения, в которой вычисляется ЭП (Рис. 4А). Мы обнаружили, что амплитуда и продольный профиль остаются практически неизменными, даже если опорная точка находится близко к поверхности, как показано на Рис. 4Б и 4В. Более конкретно, уменьшение амплитуды составляет менее десяти процентов, когда опорная точка перемещается из центра пучка волокон на расстояние 0,8 радиуса пучка от центра. Ближе к поверхности падение амплитуды более заметно. За пределами пучка, при перемещении опорной точки дальше от центра, ЕР быстро падает, и на достаточно больших расстояниях падение амплитуды пропорционально d^{-3} . Мы принимаем это как доказательство того, что ЭП в центре пучка характерен для ЭП по всему поперечному сечению пучка волокон, т.е. мы предполагаем, что ЭП однороден в радиальном направлении.

Мы рассматриваем залпы спайков, которые задействуют все аксоны в пучке волокон, что приводит к ВП с амплитудами порядка 100 мВ, как можно видеть на рисунках 3С и 4Е. Это, безусловно, нефизиологический сценарий, поскольку маловероятно, что все аксоны в пучке волокон несут идеально синхронизированные потенциалы действия, и поскольку такие большие ВП, безусловно, нарушат передачу сигнала в участвующих аксонах. Однако вполне вероятно, что (достаточно синхронный) залп спайков

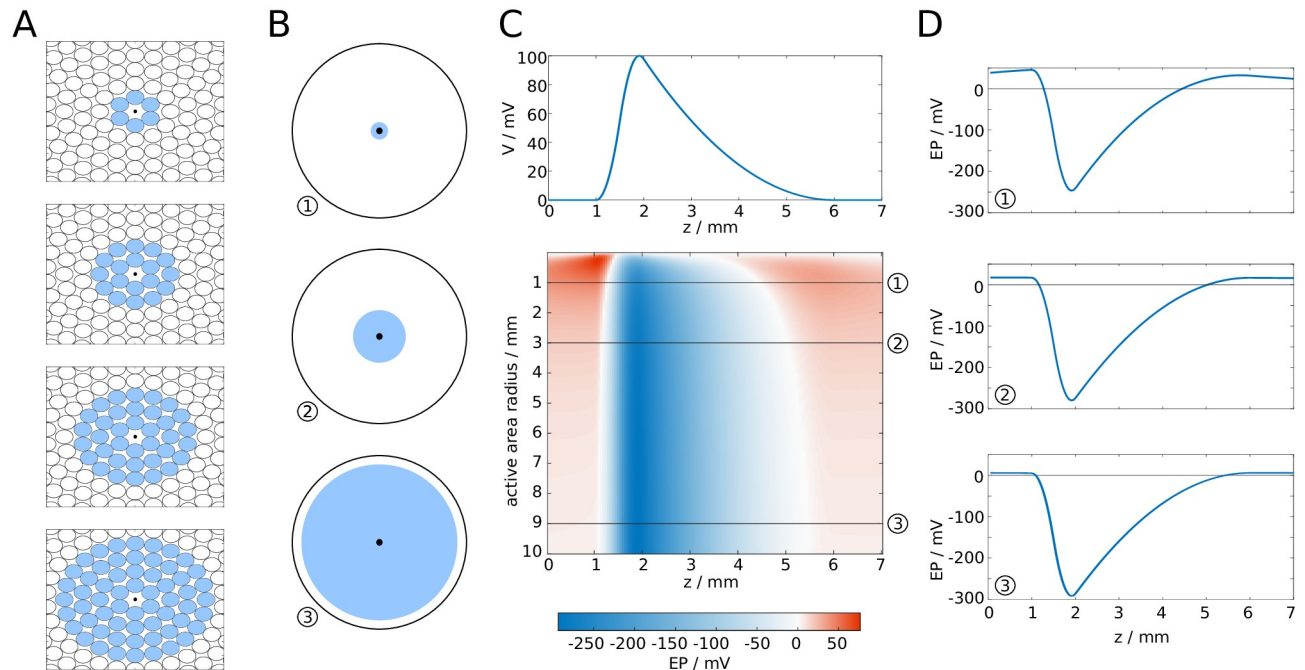


Рис 3. ВП в центре кольцевого аксонального пучка из-за концентрических залпов спайков. **А:** Микроскопическое поперечное сечение пучка волокон, аксоны с шипами отмечены синим цветом. **Б:** Макроскопическое расширение (а), активная область (т. е. область, где аксоны несут шипы) отмечена синим цветом. **С:** Форма волны пика (вверху) и результирующий пространственный (осевой) профиль EP в центре пучка волокон. **Д:** Поперечные сечения.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.g003>

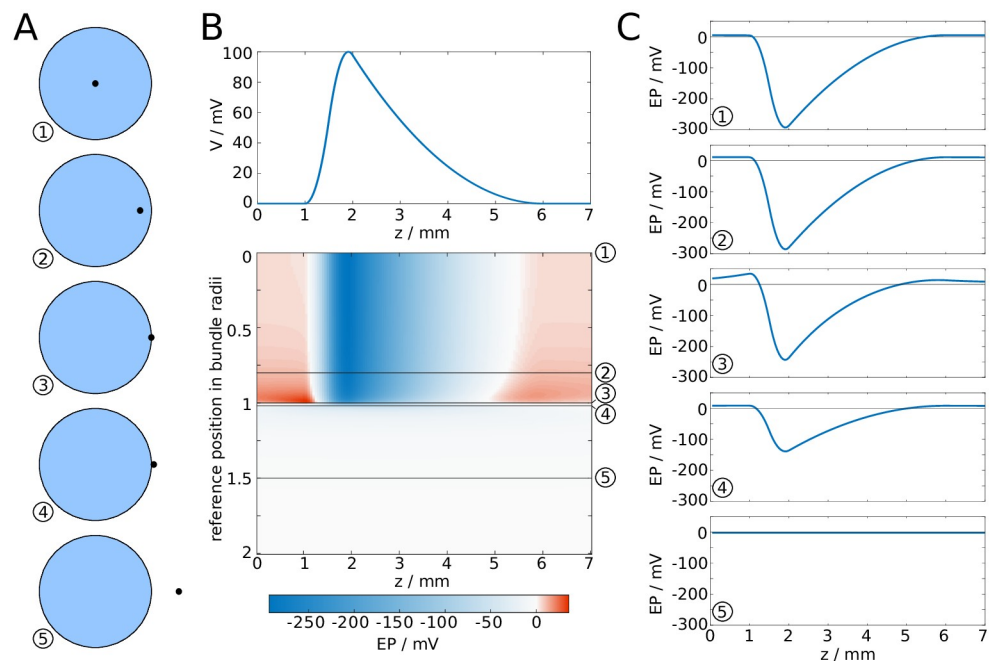


Рис 4. ЭП в пучке волокон с синхронным залпом спайков в зависимости от положения опорной точки. **А:** Опорная точка перемещается из центра пучка волокон в положение за пределами пучка волокон. **Б:** Форма волны пика (вверху) и полученный EP, отображенный в зависимости от продольной координаты и расстояние отсчетной точки до центра. **С:** Поперечные сечения.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.g004>

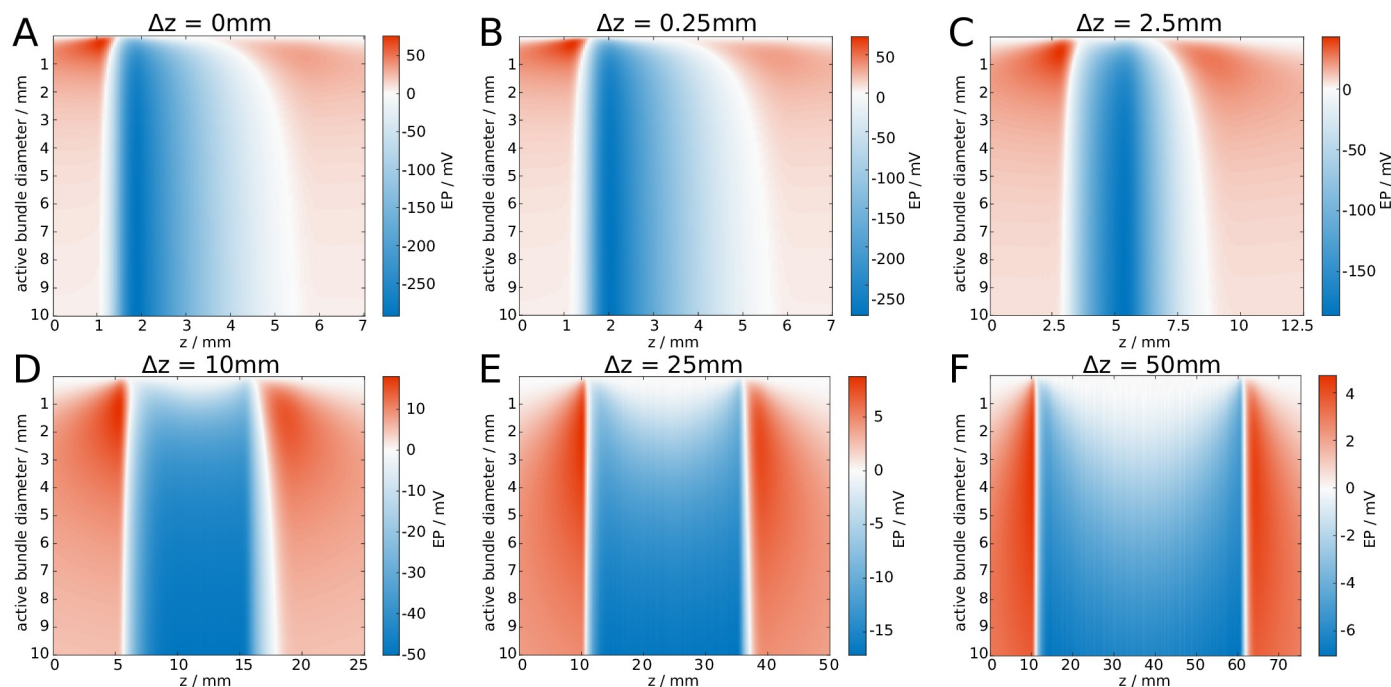


Рис 5. Увеличение длины залпа спайков ослабляет амплитуду ВП. EP показан для различных диаметров пучка из. Мы постоянно увеличиваем ширину Δz залпа шипов от **A**: $\Delta z = 0$ мм, до **Ф**: $\Delta z = 50$ мм.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.g005>

может задействовать один процент аксонов в пучке волокон, в этом случае амплитуда ВП будет порядка 1 мВ.

В качестве альтернативы можно рассмотреть залп спайков, который не идеально синхронизирован, т. е. спайки распределены в пространстве из-за разного времени эмиссии. Чтобы проиллюстрировать эффект такого пространственного распределения, мы рисуем позиции спайков случайным образом из равномерного распределения разной ширины Δz . Это пространственное распределение может быть связано с временным распределением через соотношение $\Delta z = v \Delta t$, где v — это (внутренняя) скорость распространения однородных аксонов. В **Рис. 5** мы показываем, как увеличение активной площади влияет на ЭП для разных Δz . Видно, что максимальная амплитуда уменьшается с увеличением Δz , а для достаточно широких залпов с шипами наибольшая амплитуда ЭР возникает вблизи краев залпа с шипами, а не в его центре.

Модель распространения спайка

Помимо изучения ВП, генерируемых залпами спайков в аксональных пучках волокон, нас интересует влияние ВП на передачу аксонального сигнала. Поскольку мембранный потенциал измеряется как разница между внутриклеточным и внеклеточным потенциалом, изменение ВП подразумевает изменение мембранного потенциала. Например, если ВП уменьшается, то мембранный потенциал увеличивается, т. е. мембрана деполяризуется. Мы предполагаем, что ВП не компенсируются трансмембранными токами, или если такие процессы происходят, то эти процессы слишком медленные, чтобы быть релевантными для коротких залпов спайков.

Процедуру моделирования мы начинаем с создания пучка волокон. Аксоны, каждый из которых имеет диаметр, полученный на основе смещенного альфа-распределения, которое было выбрано для точного соответствия результатам Ливальда и др. [35] (**Рис. 6А**). Для числовых целей мы устанавливаем количество аксонов N между 10 и 100. Реалистичный пучок волокон содержит гораздо больше аксонов, вероятно, на несколько порядков. Концептуально, каждый из наших модельных аксонов, таким образом, представляет собой большое количество

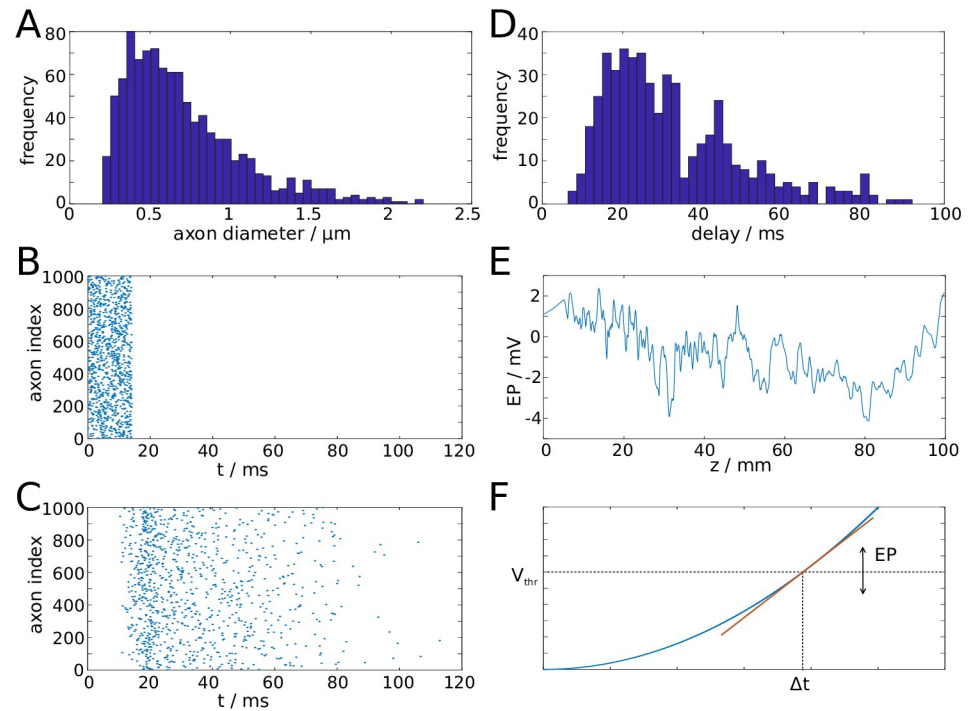


Рис 6. Иллюстрация свойств вычислительной модели. **А:** Распределение диаметров аксонов, выбранное из смещенного альфа-распределения для соответствия экспериментальным данным [35]. **Б:** Растровая диаграмма залпа спайков, генерируемых на проксимальном конце пучка волокон. **С:** Растровая диаграмма залпа спайков, достигающих дистального конца пучка волокон. **Д:** Распределение времени задержки. **Е:** Моментальный снимок продольного профиля EP, сформированного залпом спайков. **Ф:** EP модулирует порог спайка (V_{thr}) и, следовательно, задержка Δt генерации потенциала действия между двумя контрольными точками (например, двумя последовательными перехватами Ранвье).

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.g006>

аксоны с идентичными свойствами, но равномерно распределенные по площади поперечного сечения. Пучок волокон также наделен макроскопическими свойствами, а именно длиной и радиусом пучка волокон.

Для проверки свойств передачи пучка волокон мы настраиваем залп спайков с временами спайков, взятыми из равномерного распределения. Времена спайков определяют, когда потенциалы действия генерируются на проксимальном конце пучка (Рис. 6Б). Распространение спайков вдоль аксона определяется моделью распространения спайков, которая описана в следующем параграфе. Затем залп спайков достигает дистального конца пучка волокон (Рис. 6С). Из-за распределения диаметров аксонов этот процесс приводит к распределению задержек передачи (Рис. 6Д). Если положение спайка известно, можно определить EP, генерируемый этим спайком. Поскольку каждый модельный аксон представляет собой большое количество биологических аксонов, мы не используем выражение для отдельных аксонов (Уравнение (1)), а один для кумулятивных EP, генерируемых залпами шипов (Уравнение (2)). Таким образом, EP, генерируемый спайком, представляет собой EP, показанный на Рис. 3С, деленное на объемную долю, занимаемую модельным аксоном. Таким образом, можно вычислить пространственный профиль EP, генерируемого залпом спайков, см. Рис. 6Е.

Модель распространения спайка отслеживает положение потенциала действия вдоль пучка волокон, которое определяется передним краем (фазой подъема) потенциала действия. Для линейной и квадратичной аппроксимации профиля спайка положение определяется точкой, в которой мембранный потенциал впервые отклоняется от потенциала покоя. При отсутствии возмущений ненулевыми EP скорость постоянна вдоль пучка волокон. Поэтому положение спайка можно отслеживать, умножая собственную скорость (определяемую структурным

параметры аксона) с временем, прошедшим с момента генерации спайка. Скорость спайка также определяется предполагаемым порогом спайка, который может быть интерпретирован в рамках спайк-диффузный-спайк [19]. Было показано, используя некоторые упрощающие предположения, что порог скачка V_{th} может быть связано с задержкой активации Δt между двумя последовательными узлами Ранвье некоторой нелинейной функцией, и, следовательно, к скорости спайка [19]. В присутствии EPs мембранный потенциал, а следовательно, и скорость распространения, возмущаются. Возмущающий мембранный потенциал можно интерпретировать как возмущение порога спайка. Если мембрана деполяризована (гиперполяризована) EP, то порог спайка эффективно снижается (повышается). Для простоты мы предполагаем линейную зависимость между V_{th} и Δt (Рис. 6F). Это приводит к следующему соотношению между возмущенной скоростью распространения v и EP:

$$v = v_0 + \frac{1}{4} \frac{P_1}{C_m} \frac{dV}{dt} \quad (3)$$

Настройка префактора позволяет выполнить калибровку модели распространения спайка с помощью более подробной биофизической модели, что мы продемонстрируем далее.

Калибровка модели с помощью биофизической модели

Аксон можно рассматривать как сердечник-проводник, а пространственно-временную эволюцию мембранного потенциала V можно описать следующим уравнением кабеля:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{1}{4} P_1 \frac{d^2 V}{dx^2} - P_m \frac{dV}{dx} + I_{leak} - I_{Na} - I_{K} - I_{A} \quad (4)$$

Термин слева описывает емкостные трансмембранные токи. Первый термин справа описывает изменения аксиальных токов внутри аксона, а второй и третий термины справа описывают резистивные токи через аксональную мембрану и миелиновую оболочку. Второй термин представляет пассивные токи, а I_{leak} представляет собой токи, управляемые напряжением, как описано в модели Ходжкина-Хаксли. Уравнение (4) описывает сценарий, когда внеклеточный потенциал ϕ_{ext} равен нулю, в этом случае мембранный потенциал V выравнивает внутриклеточный потенциал ϕ_{int} . Если EP не равен нулю, то соответствующее уравнение для результирующего мембранного потенциала $V = \phi_{int} - \phi_{ext}$ является

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{1}{4} P_1 \frac{d^2 V}{dx^2} - P_m \frac{dV}{dx} + I_{leak} - I_{Na} - I_{K} - I_{A} - C_m \frac{d\phi_{ext}}{dt} \quad (5)$$

Теперь ЭП влияет на резистивные токи (второй и третий члены в правой части), а также на емкостный ток (четвертый член в правой части).

Мы фокусируем усилия по калибровке на вычислительно осуществимом примере. Мы рассматриваем синхронный залп спайков в пучке, состоящем из идентичных аксонов. Залп спайков состоит из спайков в одном проценте всех волокон. Поскольку все спайки идентичны, Уравнение (36) является репрезентативным для всех аксонов, несущих спайки. EP рассчитывается численно на каждом временном шаге из полученного профиля мембранного потенциала с использованием Уравнение (2). Мы изменяем диаметр аксонного пучка и регистрируем изменение скорости распространения для биофизической модели и модели распространения спайка (Рис 7).

Чтобы подогнать модель распространения спайка к биофизической модели, мы настраиваем параметр связи α и стандартизированный профиль шипа. В частности, мы регулируем длину профиля шипа и положение максимума. Параметр α определяет величину относительного замедления, наблюдаемого в обеих моделях, тогда как профиль пиков модели определяет, как этот эффект изменяется при изменении диаметра пучка (Рис 7).

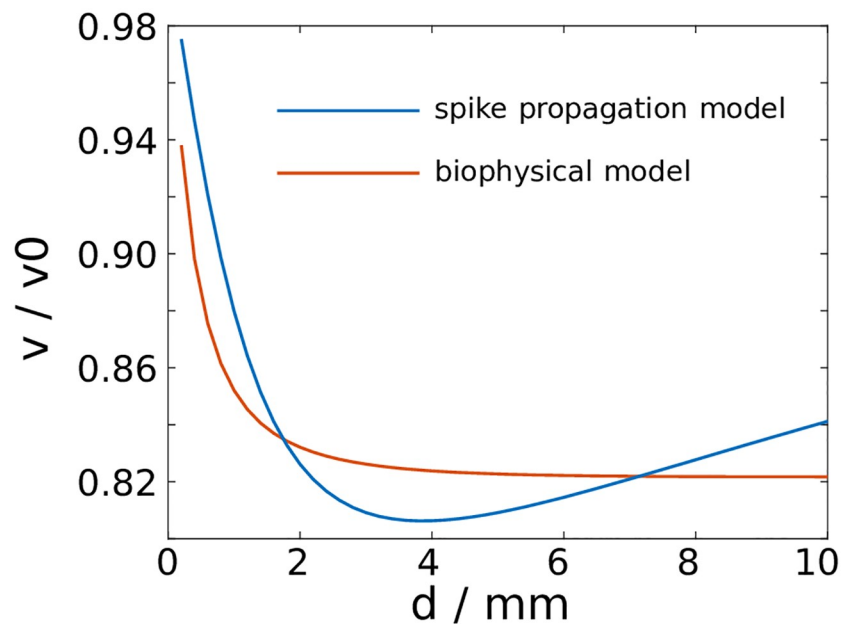


Рис 7. Сравнение модели распространения спайка с биофизической моделью. Синхронный залп спайков замедляется в результате эфептической связи в пучках волокон с идентичными аксонами. Относительное изменение скорости распространения зависит от диаметра пучка.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.g007>

Влияние внеклеточных потенциалов на задержки передачи

Модель распространения спайка позволяет нам проверить последствия эфептической связи через EP в макроскопическом пучке волокон. Мы исследуем динамику залпов спайков с эфептической связью и без нее, а также результирующие различия в аксональных задержках. Существует несколько структурных параметров, которые мы сохраняем фиксированными для простоты, например, доля объема волокна (80% [36]), длина волокна (10 см) и распределение диаметров аксонов. Шипы генерируются на проксимальном конце пучка волокон, при этом время спайков выбирается из равномерного распределения. Ширина этого распределения определяет длительность стимула, а количество спайков определяет его интенсивность. Мы регистрируем время прибытия, когда спайк достигает дистального конца аксона, и разница между временем прибытия и временем, когда спайк был инициирован на проксимальном конце, составляет аксональную задержку.

Сначала мы исследовали, как эфептическая связь влияет на аксональные задержки, и сосредоточились на среднем значении распределения задержки. При наличии эфептической связи мы наблюдаем уменьшение средних аксональных задержек по мере увеличения интенсивности стимула (сплошные линии на Рис. 8). При отсутствии такой связи средние аксональные задержки остаются постоянными (пунктирные линии на рис. Рис. 8). Длительность стимула устанавливается на 1 мс, 2 мс и 3 мс, а диаметры пучков варьируются от 2 мм до 8 мм. Средние аксональные задержки нелинейно снижаются с ростом интенсивности при наличии эфептической связи, но остаются неизменными при ее отсутствии (Рис. 8A–8C). При полной интенсивности (100%) и при эфептической связи средние задержки аксонов снижаются с 35 мс до 20 мс, поскольку диаметр пучка волокон увеличивается с 2 мм до 8 мм, если длительность стимула составляет 1 мс (Рис. 8A). При длительности стимула 2 мс средняя аксональная задержка снижается с 36 мс (без изменений) до 28 мс с увеличением диаметра пучка волокон (Рис. 8B). Другими словами, средняя аксональная задержка уменьшилась до 40% при полной интенсивности стимула.

Далее мы исследовали, как стандартное отклонение аксональных задержек (мера его дисперсии) вело себя в присутствии эфептической связи. Мы обнаружили, что его качественное поведение

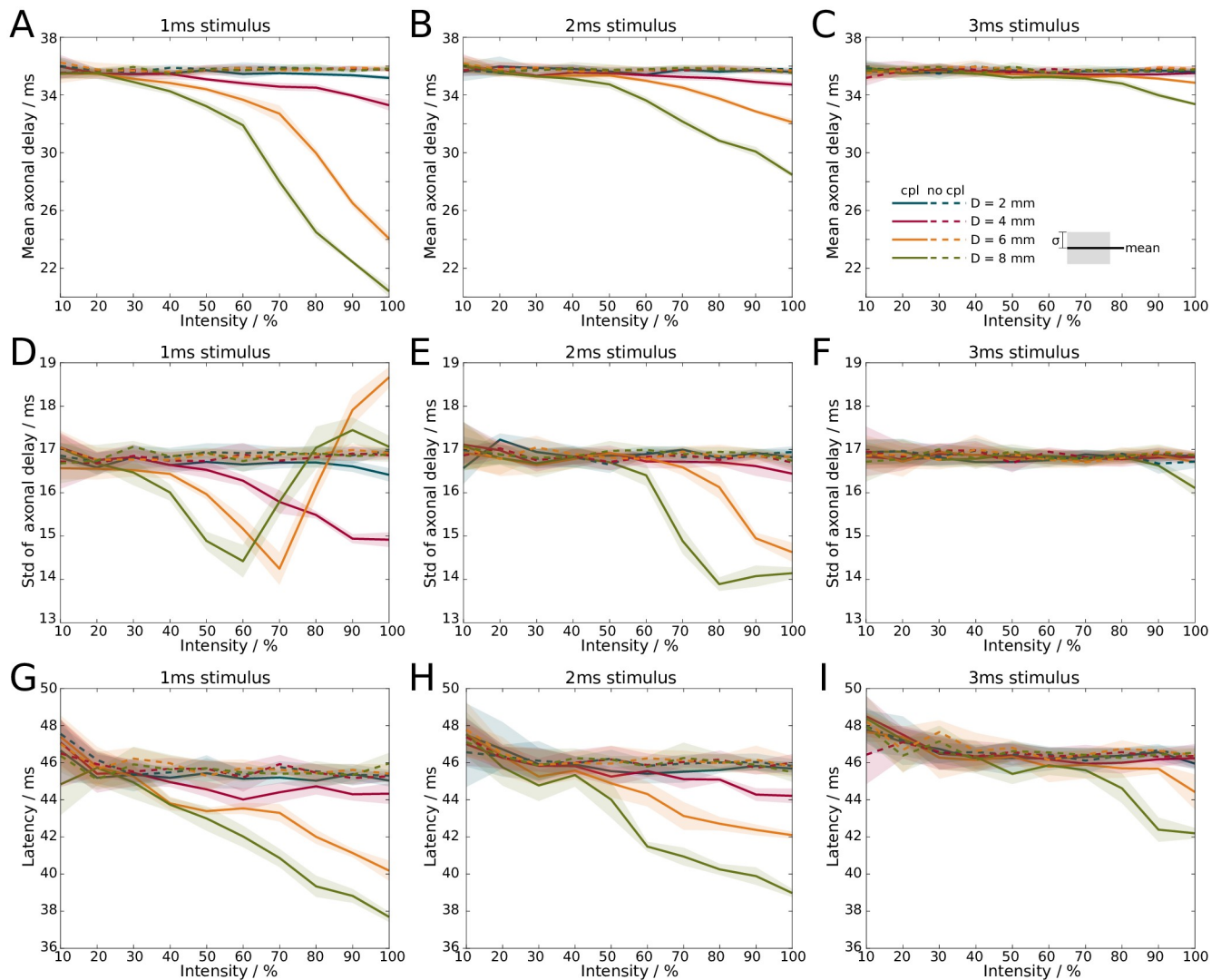


Рис 8. Увеличение интенсивности стимула, т. е. количества спайков в залпе, уменьшает время аксональной передачи и латентность реакции на стимул. АС: Средняя аксональная задержка с эфептической связью (сплошная) и без эфептической связи (пунктирная) для: А: 1 мс, Б: 2 мс, и С: длительность стимула 3 мс. ДФ: Стандартное отклонение от среднего значения задержки аксонов с эфептической связью (сплошная линия) и без эфептической связи (пунктирная линия) для: Д: 1 мс, Е: 2 мс, и Ф: Длительность стимула 3 мс. Среднее значение и стандартное отклонение вычисляются из распределения времени задержки (ср. Рис. 6Д). ГИ: Задержка от начала стимула до первого максимума в модели нейронной массы при: Г: 1 мс, ЧАС: 2 мс, и Я: длительность стимула 3 мс. Линии (заштрихованные области) указывают среднее значение (1σ доверительный интервал) по 5 симуляциям. Цвета указывают на различные диаметры пучков.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.g008>

отличается от среднего значения аксональных задержек (Рис. 8D–8F), с первоначальным уменьшением и последующим увеличением стандартного отклонения.

Наконец, мы включили пучок аксонов в модель нейронной массы Янсена-Рита [37]. Прибытие каждого спайка на дистальный конец генерирует ток, который вводится в модель нейронной массы. Задержка ответа определяется разницей во времени между началом стимула и максимальным ответом модели нейронной массы. Это приводит к увеличению задержек по мере увеличения длительности стимула. Однако при наличии эфептической связи мы снова наблюдаем уменьшение задержек по мере увеличения интенсивности стимула, тогда как при отсутствии эфептической связи уменьшение является лишь незначительным (Рис. 8G–8I). Независимо от длительности стимула, при полной интенсивности стимула эфептическая связь сокращает задержку ответа до 8 мс, что соответствует сокращению примерно на 15%.

Обсуждение

Ключевым выводом нашего исследования является то, что залпы спайков генерируют ВП с достаточно большими амплитудами, чтобы модулировать задержки аксонов. В частности, средняя задержка залпа спайков уменьшается по мере увеличения количества спайков в залпе спайков. Таким образом, наши результаты показывают, что изменение амплитуды нейронного сигнала может регулировать его задержку. Используя модель нейронной массы, мы продемонстрировали, что уменьшение задержек аксонов приводит к уменьшению задержек ответа по мере увеличения интенсивности стимула.

Мы откалибровали модель распространения спайков с помощью биофизической модели, сравнивая изменение скорости залпа спайков в пучке волокон, состоящем из идентичных аксонов. Здесь мы наблюдали противоположный эффект: при наличии эфаптической связи залп спайков замедлялся. Это согласуется с предыдущими численными исследованиями, в которых изучались эффекты эфаптической связи между небольшим количеством идентичных аксонов. Там эфаптическая связь приводила к синхронизации спайков в залпе и одновременному замедлению спайков. Ускорение залпов спайков, которое мы наблюдаем в пучках волокон с распределенными диаметрами аксонов, можно объяснить эффектом дисперсии, который является результатом распределения диаметров аксонов и препятствует синхронизации залпа спайков. Как мы показываем в [Рис. 5](#), аксиально распределенный залп спайков вызывает в первую очередь деполяризацию внутри пучка волокон, что затем приводит к ускорению большинства спайков внутри залпа. Таким образом, наши результаты не противоречат предыдущим исследованиям, а обобщают предыдущие подходы к моделированию. Тем не менее, модель распространения спайков, которую мы здесь разработали, потребовала нескольких предположений, которые мы собираемся обсудить более подробно.

Мы вычислили EP, используя линейное приближение (т.е. аксон предполагается бесконечно тонким), которое, как было показано, является очень точным [\[30\]](#). Мы также предположили, что пучок аксонов большой, круглый, однородный и густо заселен аксонами. Последнее подтверждается исследованиями электронной микроскопии, которые предполагают, что только небольшая часть пучка аксонов состоит из внеклеточного пространства [\[35, 38\]](#). Поскольку аксональные мембраны и миелиновые оболочки имеют гораздо большее удельное сопротивление по сравнению с внеклеточной средой, электрические токи могут проходить только через внеклеточную среду. Мы предположили, что среда однородна и что эффективная проводимость пучка волокон представляет собой проводимость внеклеточной жидкости, умноженную на относительный размер внеклеточного пространства. Это требует более детального моделирования распространения ВП с учетом пространственной неоднородности. Для математического удобства мы выбрали пучки волокон большими с круглыми поперечными сечениями. Реалистичные пучки волокон действительно большие, но часто демонстрируют более листообразную морфологию [\[39\]](#). Открытым вопросом является то, влияет ли эта морфология на эффект ВП в нашей структуре (недавнее исследование использовало связанные аксоны с динамикой ФицХью-Нагумо для демонстрации эффектов эфаптической связи в листовидных пучках [\[20\]](#)).

Более того, мы проигнорировали возможные эффекты, обусловленные аксональной микроструктурой. Мы предположили, что аксональная мембрана гладкая (фактически гомогенизированный аксон [\[40\]](#)), и поэтому перехваты Ранвье не являются точечными источниками. Это, безусловно, имеет место на больших расстояниях от аксона, как можно видеть в [Рис. 2F](#). Однако в непосредственной близости такие эффекты были бы актуальны, поскольку EP в узле Ранвье может достигать нескольких сотен милливольт. Неизвестно, достаточно ли выровнены узлы соседних аксонов, чтобы влиять на генерацию потенциала действия таким образом. Поскольку олигодендроциты могут миелинизировать несколько аксонов [\[41, 42\]](#), можно предположить, что соседние аксоны показывают некоторую степень выравнивания, в этом случае можно было бы наблюдать эффекты эфаптической связи в гораздо меньших пучках волокон, при условии, что залпы спайков достаточно синхронизированы. Кроме того, мы продемонстрировали, что вычисление EP в пучке волокон может быть очень хорошо аппроксимировано [Уравнение \(2\)](#). Это выражение зависит только от мембранного потенциала \bar{V}_m и его свертка. Как видно из [Рис. 2](#), пространственный

Профиль мембранного потенциала вдоль аксона достаточно гладкий, что объясняется тем, что длина характерного спайка по крайней мере на порядок больше длины миелинизированного сегмента.

Чтобы продемонстрировать влияние ВП на задержки аксонов, мы использовали сильно упрощенную модель распространения спайков. Эта модель предполагает, что скорость спайков, обусловленная морфологией аксона, известна, и что эта скорость нарушается ВП. Она не содержит возможных эффектов компенсации, возникающих из динамики Ходжкина-Хаксли (т. е. подпороговых токов, которые реполяризуют аксональную мембрану), и необходимы дальнейшие исследования с использованием структуры Ходжкина-Хаксли для подтверждения наших результатов. Хотя мы использовали простой сценарий для калибровки модели распространения спайков, воспроизведение всех наших результатов в рамках структуры Ходжкина-Хаксли было бы чрезвычайно затратным с точки зрения вычислений и, следовательно, выходит за рамки настоящего исследования.

Мы включили модель аксонного пучка в модель нейронной массы Янсена-Рита, чтобы построить модельную систему для первичной обработки сенсорной информации и исследовать связь между интенсивностью стимула и задержкой реакции. Психологические эксперименты по различным сенсорным модальностям дают ту же качественную связь, при которой задержка уменьшается с увеличением интенсивности [21–27]. Такие эксперименты обычно измеряют задержку между предъявлением стимула и первым максимумом или минимумом нейронного ответа, измеренного электрографически. Чтобы воспроизвести этот экспериментальный проект, мы измерили разницу во времени между началом стимула, т. е. началом залпа спайков, и первым максимумом в ответе модели Янсена-Рита. Интересно, что только наличие эфаптической связи может объяснить связь задержки-интенсивности. Мы знаем, что модель Янсена-Рита является довольно простым представлением кортикальной микросхемы, и что другие нелинейные процессы, не принятые во внимание при ее выводе, также могут уменьшать задержку ответа с увеличением интенсивности стимула, такие как передача информации, опосредованная колебаниями [43]. Тем не менее, наш подход к моделированию предполагает, что эффекты эфаптической связи играют роль в нейронных реакциях.

Хотя есть такие неявные доказательства, необходимы дальнейшие экспериментальные исследования для проверки нашей гипотезы. Экспериментальный дизайн будет крайне инвазивным, поскольку ВП быстро падают с расстоянием за пределами пучков волокон. Эксперименты на животных уже продемонстрировали возможность регистрации ВП в аксональных пучках волокон [32, 44]. Интересным испытательным стендом может стать анализ задержки в рамках парадигм стимуляции-реакции, используемых у пациентов с эпилепсией для определения фокуса приступа [45, 46].

Если такие зависящие от активности (или скорости) задержки происходят в пучках волокон, то можно предположить их предполагаемую роль в обработке информации. Поскольку аксональные задержки в целом довольно малы (около 30 мс в пучке волокон длиной 10 см), основное влияние должно оказываться на быстрые колебания. Действительно, заманчиво предположить, что такие переменные задержки могут влиять на гамма-синхронизацию на больших расстояниях и что паттерны синхронизации могут гибко переключаться путем изменения амплитуды передаваемых залпов спайков. Мы обнаружили, что эфаптическая связь может уменьшать задержки до 10 мс, что составляет половину периода гамма-цикла при 50 Гц. Было показано, что задержки имеют решающее значение в формировании функциональной архитектуры мозга [47–49], и эфаптическая модуляция таких задержек может, следовательно, играть роль в гибкой синхронизации отдаленных областей мозга.

Методы

В этом разделе мы описываем математическую структуру, лежащую в основе нашего исследования. Мы используем подробное микроскопическое описание взаимодействия между аксональными волокнами и приближение передового края, которое уменьшает вычислительные усилия, но сохраняет ключевые свойства взаимодействия. Мы исследуем пучок волокон, в котором аксоны связаны EP, генерируемыми

шпы. Сначала мы покажем, как вычислить EP, генерируемые одиночными шпами и залпами шпов, а затем представим структуру модели распространения шпов.

Одиночное волокно

В открытом пучке волокон EP определяется токами, входящими и выходящими из аксона. Радиальные токи вокруг аксона можно вывести из пространственного профиля потенциала действия [32] задается уравнением кабеля:

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{1}{4\pi a^2} \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial V}{\partial z} \right) = \frac{1}{4\pi a^2} \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial V}{\partial z} \right) \quad (6)$$

где $V(z, t)$ являющиеся радиальными (трансмембранными) токами, $V(z, t)$ мембранный потенциал, a радиус аксона и σ проводимость внутриклеточной среды. Аксиальное измерение представлено z , и время по t . EP, обозначаемый как ϕ для одиночного пика можно затем вычислить из радиального тока с помощью:

$$\phi(z, t) = \frac{1}{4\pi a^2} \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial V}{\partial z} \right) \quad (7)$$

где σ — внеклеточная проводимость, и r — радиальная координата, измеряющая расстояние от аксона.

Вставка [Уравнение \(6\)](#) в [Уравнение \(7\)](#) урожайность

$$\phi(z, t) = \frac{1}{4\pi a^2} \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{\partial V}{\partial z} \right) \quad (8)$$

Этот интеграл представляет собой свертку кривизны профиля потенциала действия с ядром $I(z-z_0) = ((z-z_0)^2 + r^2)^{-1/2}$. В общем случае этот интеграл должен быть оценен численно. Чтобы получить аналитическое решение, мы аппроксимируем форму потенциала действия кусочно-линейными или кусочно-квадратичными функциями.

Кусочная аппроксимация профиля потенциала действия. В общем случае профиль потенциала действия должен быть определен либо численно, либо с использованием формализмов спайк-диффузный-спайк. В первом случае невозможно параметризовать профиль, а во втором аналитические выражения все еще не позволяют следовать расчетам EP. Поэтому мы представляем формализм, который аппроксимирует профиль потенциала действия либо кусочно-линейными, либо кусочно-квадратичными функциями. Этот метод может быть распространен на произвольные полиномиальные выражения и похож на подгонку кривой с помощью сплайнов.

Кусочно-линейная аппроксимация

Простейшее приближение потенциала действия задается двумя линейными функциями на двух последовательных интервалах, описывающими восходящую и нисходящую фазы потенциала действия соответственно:

$$V(z, t) = \begin{cases} \frac{V_{\max}}{z_1 - z_0} z & \text{если } z_0 < z < z_1; \\ \frac{V_{\max}}{z_2 - z_1} (z - z_1) & \text{если } z_1 < z < z_2; \\ 0 & \text{еще;} \end{cases} \quad (9)$$

Первая производная этого приближения является кусочно-постоянной с разрывами в $z = z_0$,

$$B_{00} \partial_3 p \approx \frac{B_{\max}}{3130} \text{ гдз } \approx \frac{B_{\max}}{3130} p \frac{B_{\max}}{3231} \text{ гдз } \approx p \frac{B_{\max}}{3231} \text{ гдз } \approx p: \partial_{10} p$$

$\diamond \delta_3; d; \tau \frac{1}{4}$
 $\frac{c_{25} B_{MAK}}{4c_e}$
 $\frac{3_1}{3_0}$
 $\frac{0}{1}$
 $\frac{\delta_3}{\delta_3}$
 $\frac{3_1}{3_0}$
 $\frac{p_2}{p_1}$
 $\frac{2}{2}$
 $\delta_{11} p$

The diagram illustrates the experimental setup for studying the effect of a magnetic field on plasma properties. It features a central electrode (1) and a surrounding ring of electrodes (2). The setup is connected to a power source (B_max) and a control system (C). A scale bar labeled δ12p is provided for reference.

$$\begin{array}{lcl}
 \begin{array}{c} \nearrow \\ \searrow \end{array} & \begin{array}{c} 8 \\ a\check{\partial}z \end{array} & \begin{array}{c} 30p_2 \\ \text{если } \langle z \rangle < z_1; \end{array} \\
 B\check{\partial}z \text{ } 1/4 & \begin{array}{c} B_{\text{макс}} \\ a_2\check{\partial}z \end{array} & \begin{array}{c} 3_{\text{макс}}p_2 \\ \text{если } \langle z \rangle < z_2; \end{array} \\
 \begin{array}{c} \nearrow \\ \searrow \end{array} & \begin{array}{c} a_3\check{\partial}z \\ 3p \end{array} & \begin{array}{c} \text{если } \langle z \rangle < z_3; \end{array}
 \end{array}
 \quad \delta 13p$$
$$3_{\text{max}} \quad \frac{1}{4} \quad \frac{3_2 3}{3_2 | 3_3} \quad ; \quad \text{đ14p}$$

$$a_2 \approx \frac{B_{\max}}{\delta z_1 + 3_{\max} \delta z_1}; \quad \delta 15 \text{p}$$

$$a_1 \approx \frac{1}{4} \frac{B_{\max} a_2 \delta_3}{z_2}; \quad \delta_{16p}$$

$$a_3 \approx \frac{B_{\max} a_2^2 \delta_2}{\delta_2^2 z_3 p_2} z_{3\max} p_2; \quad \delta_{17p}$$

$$B_{00} \delta \mathcal{P} \frac{1}{4} \begin{cases} 2a_1 & \text{если } \alpha < z < z_1; \\ 2a_2 & \text{если } \alpha < z < z_2; \\ 2a_3 & \text{если } \alpha < z < z_3; \end{cases} \quad \delta 18 \mathcal{P}$$

Затем обнаруживается, что EP является

$$\begin{aligned}
 & \text{ЭПДЗ; } \frac{1}{4} \frac{C_{\text{я}} a_2 B}{2 C_e} \frac{B \Gamma_2 \rho \delta_3 \alpha_1 \rho_2 \rho_3}{\Gamma_2 \rho \delta_3 \alpha_1 \rho_2 \rho_3} \frac{1}{3} \frac{3}{\Delta} \quad \delta 19 \text{p} \\
 & \text{ЭПДЗ; } \frac{1}{4} \frac{C_{\text{я}} a_2 B}{2 C_e} \frac{B \Gamma_2 \rho \delta_3 \alpha_1 \rho_2 \rho_3}{\Gamma_2 \rho \delta_3 \alpha_1 \rho_2 \rho_3} \frac{1}{3} \frac{3}{\Delta} \quad \delta 20 \text{p} \\
 & \text{ЭПДЗ; } \frac{1}{4} \frac{C_{\text{я}} a_2 B}{2 C_e} \frac{B \Gamma_2 \rho \delta_3 \alpha_1 \rho_2 \rho_3}{\Gamma_2 \rho \delta_3 \alpha_1 \rho_2 \rho_3} \frac{1}{3} \frac{3}{\Delta} \quad \delta 21 \text{p}
 \end{aligned}$$

Волоконный жгут

Пучок с идентичными аксонами. Для вычисления верхней границы EP, создаваемого множественными потенциалами действия, мы предполагаем, что идеально синхронный залп спайков проходит через плотный пучок волокон. Все аксоны в этом пучке волокон имеют одинаковый диаметр и расположены в концентрических кольцах (Рис. 3А). В центре пустой позиции сетки мы вычисляем EP путем суммирования фна расстоянии $(2n+1)a$ из n аксонов, с n от 1 до N , с N большой:

$$\text{ЭПДЗ; } \frac{1}{4} \frac{X_N}{N^{1/4}} \frac{6 N \rho \delta_3 \delta_2 n \rho_1 \rho_2 \rho_3}{N^{1/4}} \quad \delta 22 \text{p}$$

Хотя ϕ примерно 20 мкВ на поверхности изолированного аксона, в пучке волокон комбинированный эффект может привести к EPs многих мВ. Интересно, что мы обнаружили, что для достаточно больших диаметров пучка волокон профиль кумулятивного EP почти пропорционален профилю генерирующих потенциалов действия. Мы дадим математическое объяснение этому далее.

Аналитическое решение. Кумулятивный EP в ядре пучка аксона вычисляется с помощью следующего интеграла:

$$\text{ЭПДЗ; } \frac{1}{4} \frac{2\pi}{O \delta a \rho_0} \frac{3\pi}{O \delta a \rho_0} \frac{\rho \delta_3 \delta_2 \rho_1 \rho_2 \rho_3}{O \delta a \rho_0} \quad \delta 23 \text{p}$$

с ρ диаметр пучка аксона, и $O(a)$ представляет собой площадь поперечного сечения, занимаемую аксоном с радиусом a . Мы устанавливаем $O(a) = \pi a^2 / (\rho \Gamma_2)$, где Γ_2 — коэффициент и ρ — объемная доля волокна.

Вставка [Уравнение \(1\)](#) в [Уравнение \(23\)](#), и решая интеграл по ρ , результаты в

$$\text{ЭПДЗ; } \frac{1}{4} \frac{C_{\text{я}} \Gamma_2 \Gamma}{2 C_e} \frac{3}{1} \frac{B \rho \delta_3 \rho}{\rho \delta_3 \rho} \frac{\rho \delta_3 \delta_2 \rho_1 \rho_2 \rho_3}{\rho \delta_3 \rho} \frac{1}{\rho \delta_3 \rho} \quad \delta 24 \text{p}$$

Интеграция по частям дает

$$\text{ЭПДЗ; } \frac{1}{4} \frac{C_{\text{я}} \Gamma_2 \Gamma}{2 C_e} \frac{3}{1} \frac{B \rho \delta_3 \rho}{\rho \delta_3 \rho} \frac{\rho \delta_3 \delta_2 \rho_1 \rho_2 \rho_3}{\rho \delta_3 \rho} \frac{1}{\rho \delta_3 \rho} \quad \delta 25 \text{p}$$

Далее мы используем приближение

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} \approx \frac{\partial \phi}{\partial t} \bigg|_{t=0} + \frac{\partial \phi}{\partial t} \bigg|_{t=0} \frac{t}{\tau} + \dots \quad (26)$$

что приводит к

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} \approx \frac{\partial \phi}{\partial t} \bigg|_{t=0} + \frac{\partial \phi}{\partial t} \bigg|_{t=0} \frac{t}{\tau} + \dots \quad (27)$$

Используя интегрирование по частям, этот интеграл в конечном итоге дает

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} \approx \frac{\partial \phi}{\partial t} \bigg|_{t=0} + \frac{\partial \phi}{\partial t} \bigg|_{t=0} \frac{t}{\tau} + \dots \quad (28)$$

Мы можем рассматривать этот результат как приближение дальнего поля ВП в аксональных пучках волокон. Мы также отмечаем здесь, что в пределе $\tau \rightarrow 0$, $\exp(-|\mathbf{r}-\mathbf{r}_0|/\tau) \rightarrow \delta(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)$, что дает

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} \approx \frac{\partial \phi}{\partial t} \bigg|_{t=0} + \frac{\partial \phi}{\partial t} \bigg|_{t=0} \frac{t}{\tau} + \dots \quad (29)$$

[Уравнение \(24\)](#) предполагает, что приближение кумулятивного ЕР в дальнем поле не зависит от морфологии аксона. Однако на данном этапе мы не учли, что аксоны разного диаметра передают потенциалы действия с разной скоростью, и что, следовательно, пространственный профиль расширяется с увеличением скорости потенциала действия.

Модель распространения спайка

Два наиболее распространенных способа моделирования передачи аксонального сигнала — это либо динамика типа Ходжкина-Хаксли, встроенная в модель сердечника-проводника, либо более простые подходы спайк-диффузный-спайк. Оба способа позволяют определить скорость спайка как функцию электрофизиологических и структурных параметров. Здесь мы используем гораздо более простую модель, которая описывает положение ЭР потенциала действия (точнее, его переднего фронта или восходящей фазы), проходящего вдоль аксона одним простым уравнением:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + v \frac{\partial \phi}{\partial x} = D \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} \quad (30)$$

где $v(x, t)$ — скорость потенциала действия как функция аксиального направления и время t . Если аксон однороден и не испытывает пространственных или временных возмущений, то скорость можно выразить как $v(x, t) = v_0$, которая является собственной скоростью аксона, определяемой его морфологическими и электрофизиологическими свойствами. Мы предполагаем здесь, что эта скорость известна для каждого аксона. При отсутствии возмущений можно, следовательно, выразить аксональные задержки как $t_d = L/v_0$, L — длина пучка волокон. Мы устанавливаем здесь $v_0 = 1 \text{ мкс}^{-1} / \mu\text{м}$.

Изменения в ЕР приводят к возмущениям мембранного потенциала аксона. Отрицательный (положительный) ЕР эффективно деполяризует (гиперполяризует) аксональную мембрану и, следовательно, увеличивает (уменьшает) скорость распространения. Удобным формализмом для включения таких изменений является структура спайк-диффузный-спайк, в которой порог спайка является параметром для явного описания начала потенциала действия [19]. Такие пороги также можно определить в рамках формализма Ходжкина-Хаксли, хотя эти пороги изменяются в зависимости от скорости деполяризации [50]. ЕР, следовательно, можно рассматривать как возмущение такого порога. В рамках модели спайк-диффузный-спайк следующая связь между порогом спайка $V_{\text{три}}$

задержка генерации спайка Δt между двумя последовательными узлами Ранвье можно вывести:

$$V_{tr} \approx \frac{1}{4} \frac{d\phi}{dt} \Delta t; \quad (31)$$

видеть [Рис. 6F](#) для визуального представления. Функция $\phi(\Delta t)$ зависит от структурных и электрофизиологических параметров аксона. ВП может быть включен в порог спайка, $V_{tr}(\Delta t) = V_{tr,0} + \Delta \phi(\Delta t)$, с $V_{tr,0}$ являясь равномерным порогом спайков невозмущенного аксона. Через [Уравнение \(31\)](#) можно связать $V_{tr,0}$ к Δt_0 невозмущенного аксона и его собственной скорости через $V_{n,0} = l/\Delta t_0$, где l — расстояние между двумя последовательными узлами Ранвье. Для дальнейшего упрощения нашей схемы мы линеаризуем [Уравнение \(31\)](#) вокруг $V_{tr,0}$ и Δt_0 :

$$V_{tr} \approx V_{tr,0} + \frac{1}{4} \frac{d\phi}{dt} \Delta t; \quad (32)$$

что можно переформулировать в

$$\frac{V_{tr} - V_{tr,0}}{V_{tr,0}} \approx \frac{1}{4} \frac{d\phi}{dt} \Delta t; \quad (33)$$

Здесь мы использовали $\phi = \Delta \phi / \Delta t$, что приводит к $\Delta \phi / \Delta t = V_{tr} - V_{tr,0}$. Параметр s обозначает относительную крутизну $\phi(\Delta t)$ вокруг Δt_0 . Для простоты мы объединяем V_{tr} в один параметр $u = 1/(резюме_{tr})$, что приводит к [Уравнению \(3\)](#). Этот параметр может быть использован в качестве параметра настройки для обратной силы эфепической связи, и в численном моделировании мы устанавливаем $u=0$ означает отсутствие какого-либо эфепического взаимодействия.

Вычисление EP, генерируемого спайком, требует знания его аксиального профиля, который может быть выведен из временной эволюции спайка в любой заданной точке вдоль аксона. Чтобы получить вычислительно эффективную структуру, мы фокусируемся на кусочно-линейной аппроксимации уха. Временной профиль спайка в линейной аппроксимации задается как

$$V(\Delta t) \approx \begin{cases} \frac{V_{max}}{T_1} \Delta t & \text{если } 0 < \Delta t < T_1; \\ \frac{V_{max}}{T_2} (\Delta t - T_1) & \text{если } T_1 < \Delta t < T_2; \\ 0 & \text{еще;} \end{cases} \quad (34)$$

где T_1 — время наступления пика, T_2 — это время, когда он достигает максимальной деполяризации, и T_3 — это время, когда мембрана полностью реполяризуется. Переменная $V(\Delta t)$ представляет собой скорость переднего края шипа, которая может быстро меняться. Мы вводим эффективную скорость для оценки скорости всего шипа или его центра масс. Эта эффективная скорость, по сути, является усредненной по времени величиной. Мы аппроксимируем эффективную скорость шипа как

$$V_{eff} \approx \frac{1}{4} \frac{d\phi}{dt} \Delta t; \quad (35)$$

с $\Delta t = 1$ мс. Временной профиль затем можно перевести в пространственный профиль, установив $\Delta t = V_{eff}(\Delta t) \times T$, и $z = V_{eff}(\Delta t) \times T$. Параметры модели распространения спайка перечислены в [Таблица 1](#).

Биофизическая модель

Аксона можно рассматривать как сердечник-проводник с внутриклеточным потенциалом $\phi_i(\Delta t)$, и внеклеточный потенциал $\phi_e(\Delta t)$. Разница между внутриклеточным и внеклеточным потенциалом приводит к мембранному потенциалу $V(\Delta t) = \phi_i(\Delta t) - \phi_e(\Delta t)$. Внеклеточный потенциал равен

Таблица 1. Список параметров, используемых для модели распространения спайка.

Параметр	стандартные значения
H	104
L	10 см
α	5 мс-1/μм
γ	1/180 мВ
$V_{\text{макс}}$	100 мВ
τ_1	0,3 мс
τ_2	2 мс
τ	1 мс
ρ	0,8
σ_1/σ_e	$3/(1-\rho)$
Γ	0,8

Если явно не указано иное, мы используем параметры, представленные в этом списке. Для большинства фигур мы используем стандартные параметры.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.t001>

в зависимости от настройки модели. Здесь мы рассматриваем пучок аксонов, состоящий из идентичных аксонов, часть которых несет спайки синхронно. Поскольку внеклеточный потенциал считается однородным внутри пучка волокон (Уравнение 2), динамика всех спайков одинакова, и достаточно решить одно кабельное уравнение, чтобы описать распространение всех спайков:

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{1}{4} P_1 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = P_m \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{1}{4} C_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (36)$$

Поскольку мы рассматриваем миелинизированные аксоны, радиальная емкость C_m и радиальное сопротивление P_m изменяются в зависимости от осевой координаты x , в зависимости от того, является ли сегмент миелинизированным (междоузлие) или немиелинизированным (перехват Ранвье):

$$C_m = \begin{cases} C_n & \text{если } l_n/l_m < 3 \\ C_{\text{мой}} & \text{еще} \end{cases} \quad P_m = \begin{cases} P_n & \text{если } l_n/l_m < 3 \\ P_{\text{мой}} & \text{еще} \end{cases} \quad (37)$$

Модель аксона периодически миелинизируется с узлами длиной l , емкость C_m удельное сопротивление P_n , и миелинизированные междоузлия длиной l , емкость $C_{\text{мой}}$ удельное сопротивление $P_{\text{мой}}$. Внутриклеточное сопротивление $R_{\text{топор}}$ остается постоянным вдоль аксона.

Термин β представляет собой токи, управляемые напряжением, смоделированные с помощью модели Ходжкина-Хаксли. Эти токи возникают только в узловых сегментах:

$$\beta = \frac{1}{4} g_{\text{на}} \frac{dV}{dt} + \frac{1}{4} g_{\text{на}} \frac{dV}{dt} + \frac{1}{4} g_{\text{на}} \frac{dV}{dt} + \frac{1}{4} g_{\text{на}} \frac{dV}{dt} \quad (38)$$

Переменные стробирования m, α, β, γ подчиняются следующей динамике:

$$\frac{dm}{dt} = -\frac{1}{4} \alpha \frac{dV}{dt} - \beta \frac{dV}{dt} \quad (39)$$

$\alpha = m, \beta = \alpha, \gamma = \beta$. Переменные α, β, γ определяются следующим образом:

$$\alpha = \frac{1}{4} \cdot 86 \frac{dV}{dt} - 25.4 \text{ мВ} = 1 \text{ эксп} \frac{dV}{dt} - 25.4 \text{ мВ} = 10.3 \text{ мВ} = P_C;$$

$$\beta = \frac{1}{4} \cdot 0.086 \frac{dV}{dt} - 29.7 \text{ мВ} = 1 \text{ эксп} \frac{dV}{dt} - 29.7 \text{ мВ} = 9.16 \text{ мВ} = P_C;$$

$$\gamma = \frac{1}{4} \cdot 0.0336 \frac{dV}{dt} - 118 \text{ мВ} = 1 \text{ эксп} \frac{dV}{dt} - 118 \text{ мВ} = 1 \text{ мВ} = P_C;$$

$$b_{\text{max}} \delta B_p \quad 1/4 \quad 2:31 = \delta 1 \text{ эксп} \delta B_p 35.8 \text{ мВ} = 13.4 \text{ мВ} \text{ РР} = \text{РС};$$

$$a_{\text{r}} \delta B_p \quad 1/4 \quad 0.186 \delta B_p 48.4 \text{ мВ} = \delta 1 \text{ эксп} \delta B_p 48.4 \text{ мВ} = 10.3 \text{ мВ} \text{ РР} = \text{РС};$$

$$b_{\text{r}} \delta B_p \quad 1/4 \quad 0.0086 \delta B_p 42.7 \text{ мВ} \text{ РР} = \delta 1 \text{ эксп} \delta B_p 42.7 \text{ мВ} = 9.16 \text{ мВ} \text{ РР} = \text{РС};$$

$$a_{\text{c}} \delta B_p \quad 1/4 \quad 0.00122 \delta B_p 19.5 \text{ мВ} = \delta 1 \text{ эксп} \delta B_p 19.5 \text{ мВ} = 23.6 \text{ мВ} \text{ РР} = \text{РС};$$

$$b_{\text{c}} \delta B_p \quad 1/4 \quad 0.000739 \delta B_p 87.1 \text{ мВ} \text{ РР} = \delta 1 \text{ эксп} \delta B_p 87.1 \text{ мВ} = 21.8 \text{ мВ} \text{ РР} = \text{РС};$$

Параметры биофизической модели приведены в [Таблица 2](#).

Микросхема Янсена-Рита

Спайковые залпы представляют собой корковую, подкорковую или сенсорную информацию, передаваемую пучками аксонов. Для описания реакции нейронных цепей, например, корковых микроцепей, мы используем модель Янсена-Рита [37, 51, 52] и записать максимальный ответ в мембранном потенциале его пирамидальной популяции клеток. Модель Янсена-Рита состоит из шести дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} y_0 & \quad 1/4 \quad y_3 \\ y_3 & \quad 1/4 \quad A a c 1/2 y_1 \quad y_2 \quad 2 a i_3 \quad a_2 y_0 \\ y_1 & \quad 1/4 \quad y_4 \\ y_4 & \quad 1/4 \quad A a p \delta \tau p C_2 c 1/2 C_1 y_0 \quad 2 a i_4 \quad a_2 y_1 \\ y_2 & \quad 1/4 \quad y_5 \\ y_5 & \quad 1/4 \quad B i - B i - C i a c 1/2 C_3 y_0 \quad 2 K_5 \quad b_2 y_2. \end{aligned} \quad \delta 40 \text{ Р}$$

Таблица 2. Список параметров, используемых для биофизической модели.

Параметр	стандартные значения
Γ	0,7706 $\mu\text{м}$
L	200 Γ
λ	2 $\mu\text{м}$
Γ	0,6
$C_{\text{мой}}$	$3,6 \times 10^{-6} / \ln(1/\Gamma) \mu\text{Фсм}^{-2}$
$C_{\text{н}}$	1 $\mu\text{Фсм}^{-2}$
$\Gamma_{\text{мой}}$	$7,7 \times 10^{-6} / \ln(1/\Gamma) \text{мсм}^{-2}$
$\Gamma_{\text{н}}$	80 мсм^{-2}
$\Gamma_{\text{гопор}}$	14.3 мсм^{-1}
ρ	0,8
$\sigma_{\text{al}} \sigma_{\text{e}}$	$3/(1 - \rho)$
$\Gamma_{\text{на,ф}}$	3000 мсм^{-2}
$\Gamma_{\text{на,п}}$	5 мсм^{-2}
$\Gamma_{\text{к,с}}$	80 мсм^{-2}
$e_{\text{на}}$	132 мВ
$e_{\text{к}}$	- 2 мВ

Диаметр был скорректирован для получения скорости распространения 4 м/с. Параметры, относящиеся к модели Ходжкина-Хаксли, взяты из Ref [33]. Значения, относящиеся к переменным a_i, b_i здесь не перечислены, но прямо указаны в основном тексте.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.t002>

Таблица 3. Список параметров, используемых для модели Янсена-Рита.

Параметр	стандартные значения
A	3,25 мВ
B	22 мВ
a	100-е-1
b	50-е-годы-1
B_0	6 мВ
e_0	5 с-1
Γ	0,56 мВ-1
C_1	135
C_2	0,8
C_3	33,75
C_4	33,75
Γ	0,1 с-1

Параметры взяты из Ref [51] и используются на протяжении всей рукописи. Γ настроен таким образом, что даже при низких интенсивностях наблюдается реакция с четким максимумом.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007858.t003>

Здесь, u_2 это постсинаптический потенциал (ПСП), генерируемый выходом пирамидальных клеток на двух типах интернейронов, u_1 и u_2 возбуждающие и тормозные ПСП, генерируемые в пирамидальных клетках внешними стимулами $I(t)$ и активность интернейронов. Кроме того, u_2 , u_1 и u_2 являются вспомогательными переменными в синаптическом преобразовании частоты импульсов в ПСП, при этом a и b являются обратными постоянными времени возбуждающих и тормозных синапсов, и A и B соответствующие максимальные амплитуды синаптического ответа. PSP преобразуются в частоту импульсации с помощью сигмоидальной функции

$$C_1 B_0 \frac{e_0}{1 + e^{C_2 B_0 u_2}}; \quad (41)$$

e_0 максимальная скорострельность, B_0 мембранный потенциал на уровне половины максимальной скорости срабатывания, и C_2 задает крутизну сигмоиды. Взаимодействие между различными типами нейронов масштабируется константами связности C_1 и C_4 . Параметры выбираются как в [37] (видеть Таблица 3).

Внешняя скорострельность $I(t)$ генерируется входящими пиками,

$$I(t) = \frac{X_H}{N} \sum_{i=1}^N \delta(t - t_i); \quad (42)$$

t_i время прибытия i -го пика, N общее количество шипов, и $\Gamma = 0.1$ с-1 устанавливает силу синаптической связи для последовательности импульсов.

Мембранный потенциал популяции пирамидных клеток определяется разницей между возбуждающими и тормозными ПСП, т.е. $u = u_1 - u_2$. Затем задержка ответа рассчитывается как положение абсолютного максимума u .

Вклады авторов

Концептуализация: Хельмут Шмидт, Джеральд Хан, Густаво Деко, Томас Р. Кнеше.

Формальный анализ: Хельмут Шмидт.

Финансирование приобретения: Густаво Деко, Томас Р. Кнеше.

Расследование: Гельмут Шмидт.

Методология: Гельмут Шмидт, Томас Р.

Кнеше. Надзор: Томас Р. Кнеше.

Визуализация: Гельмут Шмидт. **Написание –**

первоначальный черновик: Гельмут Шмидт.

Написание – рецензирование и редактирование: Гельмут Шмидт, Джеральд Хан, Густаво Деку, Томас Р. Кнеше.

Ссылки

1. Бужаки Г., Анастасиу КА, Кох К. Происхождение внеклеточных полей и токов — ЭЭГ, ЭКОГ, ЛФП и спайки. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13:407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241> PMID:22595786
2. Арванитакис А. Эффекты, вызываемые в аксоне активностью смежного аксона. *J Neurophysiol.* 1942; 5:89–108. <https://doi.org/10.1152/jn.1942.5.2.89>
3. Анастасиу КА, Перин Р, Маркхам Х, Кох К. Эфептическая связь корковых нейронов. *Nat Neurosci.* 2011; 14:217–223. <https://doi.org/10.1038/nn.2727> PMID:21240273
4. Anastassiou CA, Koch C. Эфептическая связь с активностью эндогенного электрического поля: зачем беспокоиться? *Curr Opin Neurobiol.* 2015; 31:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.09.002> PMID:25265066
5. Destexhe A, Contreras D, Steriade M. Пространственно-временной анализ локальных полевых потенциалов и единичных разрядов в коре головного мозга кошки во время естественного бодрствования и сна. *J Neurosci.* 1999; 19:4595–4608. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-11-04595.1999> PMID:10341257
6. Линден Х., Тецлафф Т., Потьянс Т.К., Петтерсен К.Х., Грюн С., Дисманн М. и др. Моделирование пространственного охвата LFP. *Neuron.* 2011; 72:859–872. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.006> PMID:22153380
7. Łęski S, Lindén H, Tetzlaff T, Pettersen KH, Einevoll G. Частотная зависимость мощности сигнала и пространственная досягаемость локального полевого потенциала. *PLoS Comp Biol.* 2013; 9:e1003137. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003137> PMID:23874180
8. Эйневолл Г., Кайзер К., Логотетис НК., Панцери С. Моделирование и анализ локальных полевых потенциалов для изучения функции корковых цепей. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14:770–785. <https://doi.org/10.1038/nrn3599> PMID:24135696
9. Эрперас О. Локальные полевые потенциалы: мифы и недоразумения. *Front Neural Circuits.* 2016; 10:101. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00101> PMID:28018180
10. Katz B, Schmitt OH. Электрическое взаимодействие между двумя соседними нервными волокнами. *J Physiol.* 1940; 97:471–488. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1940.sp003823> PMID:16995178
11. Розенблют А. Стимуляция миелинизированных аксонов нервными импульсами в соседних миелинизированных аксонах. *Amer J Physiol.* 1941; 132:119–128. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1941.132.1.119>
12. Маррацци АС, Лоренте де Но Р. Взаимодействие соседних волокон в миелинизированном нерве. *J Neurophysiol.* 1944; 7:83. <https://doi.org/10.1152/jn.1944.7.2.83>
13. Eilbeck JC, Luzader SD, Scott AC. Эволюция импульса на связанных нервных волокнах. *Bull Math Biol.* 1981; 43:389–400. PMID:7317672
14. Барр Р.Г., Плоски Р. Электрофизиологическое взаимодействие через интерстициальное пространство между соседними немиелинизированными волокнами. *Biophys J.* 1992; 61:1164–1175. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(92\)81925-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(92)81925-2) PMID:1600078
15. Бинчак С., Эйлбек Дж. К., Скотт А. К. Эфептическое сопряжение миелинизированных нервных волокон. *Physica D.* 2001; 148:159–174. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(00\)00173-1](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(00)00173-1)
16. Реуцкий С., Россони Э., Тироцци Р. Проведение в пучках демиелинизированных нервных волокон: компьютерное моделирование. *Биол. Кибернетика.* 2003; 89:439–448. <https://doi.org/10.1007/s00422-003-0430-x> PMID:14673655
17. Майна И., Таби К.Б., Экобена Фуда Х.П., Мохаммаду А., Кофана Т.К. Дискретные импульсы в эфептической связанных нервных волокнах. Хаос. 2015; 25:043118. <https://doi.org/10.1063/1.4919077> PMID:25933666
18. Голдвин Дж. Х., Ринцель Дж. Нейронная связь эндогенными электрическими полями: теория кабеля и ее применение к нейронам детекторов совпадений в слуховом стволе мозга. *J Neurophysiol.* 2016; 115:2033–2051. <https://doi.org/10.1152/jn.00780.2015> PMID:26823512
19. Шмидт Х., Кнеше ТР. Распространение потенциала действия и синхронизация в миелинизированных аксонах. *PLoS Comp Biol.* 2019; 15:e1007004. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007004> PMID:31622338

- 20.Шехейтли Х., Джирса В.К. Математическая модель эфепических взаимодействий в путях нейронных волокон: может ли быть что-то большее, чем передача по трактам? *Network Neurosci.* 2020; 4:595–610.https://doi.org/10.1162/netn_a_00134 PMID:32885117
- 21.Bell AH, Meredith MA, Van Opstal AJ, Munoz DP. Интенсивность стимула изменяет время саккадической реакции и латентность зрительного ответа в верхнем холмике. *Exp Brain Res.* 2006; 174:53–59.<https://doi.org/10.1007/s00221-006-0420-z> PMID:16528494
- 22.Адлер Г., Адлер Дж. Обработка слуховых стимулов при различной интенсивности стимулов, отраженная в слуховых вызванных потенциалах. *Биологическая психиатрия.* 1991; 29:347–356.[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90220-G](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90220-G) PMID:2036478
- 23.Яковски П., Рыбарчик К., Ярошик Ф. Связь между латентностью слуховых вызванных потенциалов, временем простой реакции и интенсивностью стимула. *Psychol Res.* 1994; 56:59–65.<https://doi.org/10.1007/BF00419712>
- 24.Ульрих Р., Ринкенауэр Г., Миллер Дж. Влияние длительности и интенсивности стимула на время простой реакции и силу ответа. *J Exp Psychol.* 1998; 24:915–928. PMID:9627425
- 25.Бергамин О., Кардон Р. Х. Латентность светового рефлекса зрачка: частота выборки, интенсивность стимула и вариации у нормальных субъектов. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44:1546–1554.<https://doi.org/10.1167/iov.02-0468> PMID:12657591
- 26.Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson RC, Donaldson GW. Фазовая реакция расширения зрачка на болевые раздражения у здоровых добровольцев: связь с вызванными потенциалами мозга и отчетом о боли. *Психофизиология.* 1999; 36:44–52.<https://doi.org/10.1017/S0048577299970373> PMID:10098379
- 27.Мейхью SD, Ианнетти GD, Вулрич MW, Уайз RG. Автоматизированное измерение амплитуды и латентности вызванных лазером потенциалов (LEP) в ходе одного испытания с использованием множественной линейной регрессии. *Clin Neurophys.* 2006; 117:1331–1344.<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.02.017> PMID:16644270
- 28.Diesmann M, Gewaltig MO, Rotter S, Aertsen A. Анализ пространства состояний синхронных импульсов в корковых нейронных сетях. *Neurocomputing.* 2001; 38–40:565–571.[https://doi.org/10.1016/S0925-2312\(01\)00409-X](https://doi.org/10.1016/S0925-2312(01)00409-X)
- 29.Молдакаримов С., Баженов М., Сейновски Т.Дж. Обратная связь стабилизирует распространение синхронных импульсов в корковых нейронных сетях. *Proc Nat Ac Sci.* 2007; 112:2545–2550.<https://doi.org/10.1073/pnas.1500643112>
- 30.Холт ГР, Кох К. Электрические взаимодействия через внеклеточный потенциал вблизи тел клеток. *J Comp Neurosci.* 1999; 6:169–184.<https://doi.org/10.1023/A:1008832702585> PMID:10333161
- 31.Gold C, Henze DA, Koch C, Buzsáki G. О происхождении формы волны внеклеточного потенциала действия: модельное исследование. *J Neurophysiol.* 2006; 95:3113–3128.<https://doi.org/10.1152/jn.00979.2005> PMID:16467426
- 32.Макколган Т., Лю Дж., Куокканен ПТ., Карп СЕ., Вагнер Х., Кемптер Р. Дипольные внеклеточные потенциалы, генерируемые аксональными проекциями. *eLife.* 2017; 6:e26106.<https://doi.org/10.7554/eLife.26106> PMID:28871959
- 33.Арансибия-Каркамо ИЛ, Форд М.К., Косселл Л., Ишида К., Тохьяма К., Этвелл Д. Длина узла Ранвье как потенциальный регулятор скорости проводимости миелинизированных аксонов. *eLife.* 2017; 6:e23329.<https://doi.org/10.7554/eLife.23329> PMID:28130923
- 34.Филлипс КА, Стивенсон КД, Смайерс ДжБ, Раганти МА, Джейкобс Б, Попратилофф А и др. Мозолистое тело приматов: скорость обработки аксонов и эволюция асимметрии полушарий. *Proc R Soc B.* 2015; 282:20151535.<https://doi.org/10.1098/rspb.2015.1535> PMID:26511047
- 35.Ливальд Д., Миллер Р., Логотетис Н., Вагнер Х. Дж., Шюц А. Распределение диаметров аксонов в корковом белом веществе: электронно-микроскопическое исследование трех человеческих мозгов и макаки. *Biol Cybern.* 2014; 108:541–557.<https://doi.org/10.1007/s00422-014-0626-2> PMID:25142940
- 36.Ху J, Li H, Harkins KD, Jiang X, Xie J, Kang H и др. Картирование среднего диаметра аксона и доли аксонального объема с помощью MPT с использованием временной диффузионной спектроскопии. *Neuroimage.* 2014; 103:10–19.<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.006> PMID:25225002
- 37.Янсен Б. Х., Рит В. Г. Электроэнцефалограмма и генерация зрительного вызванного потенциала в математической модели связанных корковых колонок. *Biol Cybern.* 1995; 73:357–366.<https://doi.org/10.1007/BF00199471> PMID:7578475
- 38.Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Состав волокон мозолистого тела человека. *Brain Res.* 1992; 598:143–153.[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90178-C](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90178-C)
- 39.Wedeen VJ, Rosene DL, Wang R, Dai G, Mortazavi F, Hagmann P и др. Геометрическая структура путей мозговых волокон. *Science.* 2012; 335:1628–1634.<https://doi.org/10.1126/science.1215280> PMID:22461612
- 40.Basser PJ. Уравнение кабеля для миелинизированного аксона, полученное на основе его микроструктуры. *Med & Biol Eng Comput.* 1993; 31:587–592.<https://doi.org/10.1007/BF02446655> PMID:8231331

41. Саймонс М., Наве К.А. Олигодендроциты: миелинизация и аксональная поддержка. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016; 8:a020479. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020479>
42. Harty BL, Coelho F, Pease-Raissi SE, Mogha A, Ackerman SD, Herbert AL и др. Миелинизирующие шванновские клетки покрывают множественные аксоны при отсутствии компонента лигазы E3 Fbxw7. *Nat Commun.* 2019; 10:2976. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10881-y> PMID:31278268
43. Хан Г., Понсе-Альварес А., Деко Г., Аэртсен А., Кумар А. Портреты коммуникации в нейронных сетях. *Nat Rev Neurosci.* 2019; 20:117–127. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0094-0> PMID: 30552403
44. Куокканен ПТ, Ашида Г, Крамер А, МакКолган Т, Фунабики Т, Вагнер Х и др. Вклад потенциалов действия в потенциал внеклеточного поля в ламинарном ядре сипухи. *J Neurophysiol.* 2018; 119:1422–1436. <https://doi.org/10.1152/jn.00175.2017> PMID:29357463
45. Мацумото Р., Наир Д. Р., ЛаПресто Э., Бингаман В., Шибасаки Х., Людерс Х. О. Функциональная связность в кортикальной двигательной системе человека: исследование кортико-кортикального вызванного потенциала. *Мозг.* 2007; 130:181–197. <https://doi.org/10.1093/brain/awl257> PMID:17046857
46. Требаул Л., Деман П., Туйсенге В., Йединак М., Хьюз Э., Рудрауф Д. и др. Повторный взгляд на вероятностную функциональную трактографию коры головного мозга человека. *Neuroimage.* 2018; 181:414–429. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.039> PMID:30025851
47. Петкоски С., Шпиглер А., Пруа Т., Арам П., Темпрадо Дж. Дж., Йирса В. К. Неоднородность временных задержек определяет синхронизацию связанных осцилляторов. *Phys Rev E.* 2016; 94:012209. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.94.012209> PMID:27575125
48. Петковски С., Йирса В.К. Задержки времени передачи организуют синхронизацию мозговой сети. *Phil Trans R Soc A.* 2019; 377:20180132. <https://doi.org/10.1098/rsta.2018.0132> PMID:31329065
49. Фингер Х., Гаст Р., Герлофф К., Энгель АК., Кёниг П. Исследование нейронных сетей для динамических переключений путей связи. *PLoS Comp Biol.* 2019; 15:e1007551. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007551> PMID:31841504
50. Platkiewicz J, Brette R. Пороговое уравнение для инициации потенциала действия. *PLoS Comp Biol.* 2010; 6:e1000850. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000850> PMID:20628619
51. Гримберт Ф., Фогерас О. Бифуркационный анализ модели нейронной массы Янсена. *Neural Comput.* 2006; 18:3052–3068. <https://doi.org/10.1162/neco.2006.18.12.3052> PMID:17052158
52. Шпиглер А., Кнёше ТР., Шваб К., Хауэйзен Дж., Атай Ф.М. Моделирование явлений резонанса мозга с использованием модели нейронной массы. *PLoS Comp Biol.* 2011; 7:e1002298. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002298>