
Обзоры и рецензии

РОЛЬ БЕТА- И ГАММА-РИТМОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ

Н.А. НОВИКОВ^а, Б.С. ГУТКИН^{а,б}

^а *Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 101000, Россия, Москва, ул. Мясницкая, д. 20*

^б *École Normale Supérieure, 75005, France, Paris, rue d'Ulm, 29*

Резюме

Рабочая память как способность мозга удерживать информацию, недоступную непосредственно органам чувств, лежит в основе многих высших когнитивных функций. Нейробиологической основой рабочей памяти считается самоподдерживающаяся спайковая активность нейронов ассоциативных отделов коры. Помимо частоты спайков, в задачах на рабочую память модулируется коллективная осцилляторная активность нейронных ансамблей в различных частотных диапазонах. В данной статье проведен обзор экспериментальных данных, касающихся роли бета- и гамма-ритмов в реализации функций рабочей памяти. Особое внимание уделено освещению роли этих ритмов в различных фазах экспериментальной задачи, в частности — в момент предъявления подлежащего запоминанию стимула и в момент удержания стимула в рабочей памяти. Продемонстрировано соответствие между разными исследованиями в части взаимосвязи усиления префронтального гамма-ритма с кодированием стимулов и взаимосвязи усиления бета-ритма с удержанием следа памяти. Полученные результаты также рассмотрены в более общем контексте роли бета- и гамма-ритмов в организации нейрональной активности: считается, что гамма-ритм связан с восходящим распространением информации и со сменой состояния нейрональных популяций, а бета-ритм — с нисходящими воздействиями и с поддержанием статуса-кво. Наконец, рассмотрены основные проблемы, касающиеся доказательства каузальной роли префронтальных бета- и гама-ритмов в процессах кодирования и удержания стимулов, а также проблемы, связанные с недостаточным пониманием механизмов влияния бета-ритма на активность сетей рабочей памяти. Обсуждается потенциальная роль экспериментов с инвазивной и неинвазивной стимуляцией коры, а также роль численного моделирования нейрональной активности в разрешении указанных выше проблем.

Ключевые слова: рабочая память, нейрональные осцилляции, бета-ритм, гамма-ритм.

Рабочая память и ее электрофизиологические корреляты

Рабочая память представляет собой способность мозга к удержанию в течение небольшого периода времени некоторой информации, не воспринимаемой непосредственно сенсорными системами, в такой форме, что эта информация может быть использована при совершении когнитивных операций или при реализации поведения (Baddeley, 2003).

Наиболее четко установленным электрофизиологическим коррелятом процесса удержания информации в рабочей памяти является устойчивое изменение частоты генерации спайков нейронами коры в течение периода удержания (Goldman-Rakic, 1995). Помимо изменения частоты спайков, при выполнении задач на рабочую память модулируется коллективная осцилляторная активность популяций нейронов (Díorppa et al., 2016). В отличие от модуляции частоты спайков, связь которой с рабочей памятью достаточно хорошо осмыслена теоретически, взаимосвязь нейрональных осцилляций с функциями рабочей памяти установлена не до конца. Данный обзор направлен на освещение роли бета- и гамма-ритмов в реализации функций рабочей памяти. Будут рассмотрены современные экспериментальные данные, касающиеся данного вопроса, а также упомянуты общетеоретические взгляды на роль указанных ритмов в организации нервной деятельности.

Бета- и гамма-ритм в разных фазах выполнения задач на рабочую память

В последние десятилетия был проведен ряд исследований рабочей памяти, в ходе которых были обнаружены следующие явления: (1) усиление гамма-ритма (Pesaran et al., 2002; Naegens et al., 2010); (2) усиление бета-ритма (Spitzer et al., 2010), (3) повышение когерентности между различными областями коры в бета-диапазоне (Tallon-Baudry et al., 2001; Salazar et al., 2012), а также когерентность между спайками и бета-активностью (Salazar et al., 2012; Siegel et al., 2009). Однако полученные данные не позволяют сделать однозначный вывод о конкретной функциональной роли каждого из этих ритмов. Существенным продвижением, сделанным в последние годы, стало изучение динамики ритмов в зависимости от конкретной фазы экспериментальной задачи.

В работе К. Виммера с соавт. (Wimmer et al., 2016) регистрировались спайковая активность и локальный потенциал (LFP) в дорзолатеральной префронтальной коре (dlPFC) обезьян, выполняющих задачу на отложенное установление соответствия (delayed match-to-sample task, DMS), в которой требовалось сопоставлять скорости или направления движения двух зрительных паттернов, разнесенных во времени. В качестве контрольной ситуации использовалась пассивная фиксация взгляда с предъявлением аналогичных стимулов. Было установлено, что

гамма-ритм усиливается в DMS-задаче в течение всего периода ее выполнения, причем это усиление является наиболее выраженным в моменты предъявления стимулов; усиление гамма-ритма было достоверно менее выраженным при пассивной фиксации в моменты предъявления стимулов и в середине периода удержания. Мощность бета-ритма в DMS-задаче уменьшалась во время предъявления стимулов и восстанавливалась в середине периода удержания; при пассивной фиксации полного восстановления мощности не происходило. Кроме того, в DMS-задаче, но не при пассивной фиксации наблюдалось подготовительное снижение мощности бета-ритма еще до предъявления запоминаемого стимула. Также была установлена когерентность между спайками и LFP в бета-диапазоне.

В работе С. Корнблита с соавт. (Kornblith et al., 2016) регистрировалась LFP-активность в префронтальной и в теменной коре обезьян при выполнении ими задачи на отложенное установление цветового соответствия. В качестве подлежащих запоминанию стимулов выступали одновременно предъявляемые массивы из 2–5 цветных квадратов (1–3 в каждом зрительном полуполе); тестовые стимулы были аналогичны запоминаемым, за исключением того, что один из квадратов менял цвет и обезьяна должна была совершить саккаду в направлении этого квадрата. В работе анализировались три временных окна: (1) начало предъявления стимула, (2) конец предъявления стимула/начало удержания, (3) поздний период удержания. Предполагалось, что обработка и удержание стимула реализовыва-

лись преимущественно в полушарии, контралатеральном зрительному полуполу, в котором предъявлялся стимул. В связи с этим изучалась зависимость мощности колебаний в двух частотных диапазонах [альфа + бета (8–50 Гц) и гамма (50–100 Гц)] в зависимости от контра- и ипсилатеральной загрузки рабочей памяти. Было установлено, что мощность низкочастотной активности в dIPFC снижается как с контра-, так и с ипсилатеральной загрузкой памяти в периоды (1) и (2). В период (3) мощность бета-ритма повышалась с контралатеральной загрузкой памяти и снижалась с ипсилатеральной загрузкой. Мощность высокочастотных колебаний в dIPFC снижалась с контралатеральной загрузкой в период (1) и повышалась в периоды (2) и (3); также мощность снижалась с ипсилатеральной загрузкой во всех временных интервалах. Дополнительный анализ показал, что найденное ослабление низкочастотной активности с контралатеральной загрузкой в периоды (1) и (2) происходило как в областях, селективных к пространственному расположению стимула, так и в областях, неселективных к нему. Напротив, усиление низкочастотной активности с контралатеральной загрузкой в период (3) происходило только в селективных областях. Кроме того, в селективных областях высокочастотные колебания усиливались с контралатеральной загрузкой во всех временных интервалах; в неселективных областях они ослаблялись в периоды (1) и (3), а в период (2) — усиливались, но достоверно слабее, чем в селективных областях.

В работе М. Лундквиста с соавт. (Lundqvist et al., 2016) обезьянам

последовательно предъявлялось 1–3 стимула, каждый из которых представлял собой цветной квадрат с некоторым пространственным расположением; за последним стимулом следовала задержка, после которой предъявлялись тестовые стимулы. Количество тестовых стимулов совпадало с количеством запоминаемых стимулов, также совпадало расположение квадратов в них; при этом цвет одного из квадратов мог измениться, в случае чего обезьяна должна была совершить саккаду в направлении этого квадрата. Регистрировались спайки и LFP-сигналы в dIPFC. Анализировалась LFP-активность в бета-диапазоне (20–35 Гц) и в гамма-диапазоне (45–100 Гц). Было установлено, что бета- и гамма-активность возникают в виде коротких узкополосных вспышек со стереотипной амплитудой и длительностью; изменение мощности указанных ритмов, наблюдаемое в подавляющем большинстве работ, в действительности представляет собой изменение вероятности возникновения вспышек соответствующей частоты. Селективные к стимулу области регистрации определялись в соответствии с критерием усиления гамма-активности в момент предъявления стимула; было обнаружено, что определенные таким способом области совпадают с областями, спайки в которых несут информацию о предъявленном стимуле. В периоды между стимулами гамма-активность в селективных областях ослабевала по сравнению с моментом предъявления, однако ее уровень оставался существенно выше, чем в пассивном состоянии. При последовательном предъяв-

лении нескольких стимулов гамма-активность повышалась в селективных областях с ростом загрузки как в моменты предъявления, так и между стимулами; в неселективных областях гамма-активность медленно ослабевала с ростом загрузки. Бета-активность при предъявлении стимулов ослабевала; это ослабление увеличивалось с загрузкой памяти и было более выраженным в селективных областях. В периоды между стимулами бета-активность восстанавливалась, причем максимум активности повышался с загрузкой памяти в селективных популяциях и снижался в неселективных. Кроме того, наблюдалось повышение частоты спайков во время гамма-вспышек, но не во время бета-вспышек. Также были обнаружены две различные популяции нейронов, одна из которых активировалась в моменты предъявления стимулов, а вторая – в периоды удержания; временная динамика частоты спайков в этих популяциях была похожа на динамику гамма- и бета-активности соответственно.

Функциональное значение бета- и гамма-ритмов в задачах на рабочую память

Описанные выше результаты указывают на существование двух функционально различных состояний сетей префронтальной коры: (1) «динамическое» состояние в периоды поступления новых стимулов и (2) «стационарное» состояние в периоды между стимулами и до поступления первого стимула. Стационарное состояние характеризуется сильным бета-ритмом (причем более сильным в селективных популяциях

при удержании следа памяти), а также умеренно повышенным гамма-ритмом в селективных популяциях в период удержания. Напротив, динамическое состояние характеризуется генерализованным подавлением бета-ритма и значительным усилением гамма-ритма в селективных популяциях. Указанные факты позволяют выдвинуть следующие гипотезы относительно функциональной роли рассматриваемых ритмов: (1) селективное повышение гамма-ритма при поступлении стимулов обеспечивает их запись в рабочую память; (2) селективная остаточная гамма-активность между предъявлениями стимулов отражает процесс удержания следа памяти; (3) селективное повышение бета-активности между предъявлениями стимулов обеспечивает стабилизацию следа памяти; (4) генерализованное подавление бета-активности в периоды предъявления стимулов на короткое время дестабилизирует состояние префронтальных сетей, позволяя изменить его, записав новый стимул в память.

Взаимосвязь бета- и гамма-ритмов с функционированием префронтальных сетей при выполнении задач на рабочую память имеет аналоги, наблюдаемые в других экспериментальных условиях и в других отделах коры. В частности, в сенсорных и ассоциативных отделах коры бета-активность меняется на гамма-активность при поступлении стимула и восстанавливается после его окончания (Panagiotaropoulos et al., 2013), а в моторных отделах бета-активность меняется на гамма-активность при инициации движения и восстанавливается после его окончания (Talakoub et al., 2016).

Совокупность имеющихся данных позволила выдвинуть теорию о бета-ритме как о корреляте поддержания статуса-кво в кортикальных сетях (Engel, Fries, 2010), частным случаем которого является удержание информации в рабочей памяти.

Открытые вопросы и пути их решения

Основная проблема, касающаяся понимания связи бета- и гамма-осцилляций с рабочей памятью, заключается в отсутствии убедительных доказательств каузальной роли этих осцилляций в реализации описанных выше функций. Общеетеоретические выводы относительно роли бета- и гамма-ритмов в основном опираются на исследования моторной системы. В частности, показано, что транскраниальная стимуляция моторной коры в бета-диапазоне приводит к замедлению инициации движений (т.е. к стабилизации позы), а стимуляция в гамма-диапазоне, напротив, облегчает ее (Moisa et al., 2016; Pogosyan et al., 2009). Существует также ряд исследований, демонстрирующих улучшение рабочей памяти при транскраниальной стимуляции префронтальной коры в гамма-диапазоне (Hou et al., 2015), а также при стимуляции теменной коры в бета-диапазоне (Feurra et al., 2016). Исследования, показывающие влияние бета-ритма на рабочую память при стимуляции префронтальной коры, на данный момент отсутствуют. Кроме того, транскраниальная стимуляция обычно проводится в непрерывном режиме, что не позволяет четко установить, в какой фазе выполнения задачи эта

стимуляция оказывает эффект. Существенное продвижение могло бы быть достигнуто путем проведения опытов с животными с использованием инвазивной ритмической стимуляции, а также путем применения транскраниальной стимуляции, привязанной к определенным экспериментальным событиям (предъявление стимула, начало удержания и т.д.).

Другая проблема связана с отсутствием четкого понимания механизма стабилизации состояния нейрональных популяций при помощи бета-ритма. Существует исследование срезов теменной коры (Roopin et al., 2008), показывающее возможность конкатенации гамма-ритма и верхнего бета-ритма, в результате чего возникает нижний бета-ритм. В теоретической работе Н. Копелл с соавт. (Copell et al., 2011) была построена численная модель данного явления и продемонстрирована возможность формирования устойчивых нейрональных ансамблей за счет возникновения самоподдерживающегося нижнего бета-ритма после кратковременной стимуляции сети. В то же время в префронтальной коре не наблюдается конкатенации

бета- и гамма-ритмов; напротив, наблюдается конкуренция между ними. На данный момент не существует вычислительных моделей, предлагающих какой-либо механизм каузального влияния бета-ритма на функции рабочей памяти в префронтальной коре. Ситуация осложняется тем, что большинство моделей рабочей памяти основано на явлении самоподдерживающегося повышения частоты спайков (Amit, Brunel, 1997), в то время как экспериментально повышения частоты спайков в моменты всплеск бета-ритма обнаружено не было (Lundqvist et al., 2016). Можно предложить два пути решения проблемы: (1) построение мультипопуляционных моделей, подобных описанной в работе М. Лундквитца с соавт. (Lundqvist et al., 2010), и изучение роли бета- и гамма-ритмов в синхронизации популяций, а также (2) построение спайковых нейросетевых моделей, в которых след памяти кодируется не средней частотой спайков, а их определенной последовательностью (Szatmary, Izhikevich, 2010), и исследование роли колебаний в стабилизации таких последовательностей.

Ссылки на зарубежные источники см. в разделе References после англоязычного блока.

Новиков Никита Александрович — младший научный сотрудник, Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

Сфера научных интересов: нейрональные осцилляции, рабочая память, компьютерное моделирование нейрональных процессов.

Контакты: nikknovikov@gmail.com

Гуткин Борис Самуэль — ведущий научный сотрудник, Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Group for Neural Theory, École Normale Supérieure (Париж, Франция), Ph.D.

Сфера научных интересов: теоретическая нейронаука, нейромодуляция, рабочая память, моделирование механизмов наркотической зависимости.

Контакты: boris.gutkin@gmail.com

Role of Beta and Gamma Oscillations in Working Memory Functions

N.A. Novikov^a, B.S. Gutkin^{a,b}

^a National Research University Higher School of Economics, 20 Myasnitskaya Str., Moscow, 101000, Russian Federation

^b École Normale Supérieure, 75005, Paris, France, rue d'Ulm, 29

Abstract

Working memory, the brain's ability to retain information that is not directly present in the sensory systems, underlies many higher cognitive functions. The putative neurobiological basis of working memory is the self-sustained spiking activity of neurons in the associative regions of the cortex. In addition to the firing rates, collective oscillatory activity of neural ensembles in various frequency ranges is modulated during working memory tasks. In this review, we discuss the existing experimental evidence for the possible roles of beta and gamma oscillations in implementation of working memory functions. We specifically focus on the role of these oscillations in the different phases of the experimental tasks; in particular during the presentation of the to-be-memorized stimuli and during retention of the stimuli in the working memory. We demonstrate that the various studies provide a converging evidence toward the role of the prefrontal gamma oscillations in stimulus encoding and for the prefrontal beta oscillations in working memory retention. We also discuss the reviewed data in a more general framework that implies specific roles for the beta and gamma oscillations in the organization of neural activity. The framework suggests that gamma oscillations are related to the bottom-up propagation of information, as well as to changing the states of the neuronal populations. At the same time, the beta oscillations are presumably related to top-down influences and to maintaining the status quo. Finally, we discuss the main problems of proving the causal roles for prefrontal beta and gamma oscillations in stimulus encoding and retention, as well as lacunae in our understanding of the mechanisms via which beta oscillations influence the activity of the working memory networks. We discuss the potential role of experiments with invasive and non-invasive cortical stimulation, as well as the role of computational modeling of the neural activity in solving the aforementioned difficulties.

Keywords: working memory, neural oscillations, beta oscillations, gamma oscillations.

References

- Amit, D. J., & Brunel, N. (1997). Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 7(3), 237–252.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(10), 829–839. doi:10.1038/nrn1201
- Dippoppa, M., Szwed, M., & Gutkin, B. S. (2016). Controlling working memory operations by selective gating: the roles of oscillations and synchrony. *Advances in Cognitive Psychology*, 12(4), 209–232. doi:10.5709/acp-0199-x

- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, *20*(2), 156–165. doi:10.1016/j.conb.2010.02.015
- Feurra, M., Galli, G., Pavone, E. F., Rossi, A., & Rossi, S. (2016). Frequency-specific insight into short-term memory capacity. *Journal of Neurophysiology*, *116*(1), 153–158. doi:10.1152/jn.01080.2015
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron*, *14*(3), 477–485.
- Haegens, S., Osipova, D., Oostenveld, R., & Jensen, O. (2010). Somatosensory working memory performance in humans depends on both engagement and disengagement of regions in a distributed network. *Human Brain Mapping*, *31*(1), 26–35. doi:10.1002/hbm.20842
- Hoy, K. E., Bailey, N., Arnold, S., Windsor, K., John, J., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2015). The effect of gamma-tACS on working memory performance in healthy controls. *Brain and Cognition*, *101*, 51–56. doi:10.1016/j.bandc.2015.11.002
- Kopell, N., Whittington, M. A., & Kramer, M. A. (2011). Neuronal assembly dynamics in the beta1 frequency range permits short-term memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *108*(9), 3779–3784. doi:10.1073/pnas.1019676108
- Kornblith, S., Buschman, T. J., & Miller, E. K. (2016). Stimulus load and oscillatory activity in higher Cortex. *Cerebral Cortex*, *26*(9), 3772–3784. doi:10.1093/cercor/bhv182
- Lundqvist, M., Compte, A., & Lansner, A. (2010). Bistable, irregular firing and population oscillations in a modular attractor memory network. *PLoS Computational Biology*, *6*(6), e1000803. doi:10.1371/journal.pcbi.1000803
- Lundqvist, M., Rose, J., Herman, P., Brincat, S. L., Buschman, T. J., & Miller, E. K. (2016). Gamma and Beta Bursts Underlie Working Memory. *Neuron*, *90*(1), 152–164. doi:10.1016/j.neuron.2016.02.028
- Moisa, M., Polania, R., Grueschow, M., & Ruff, C. C. (2016). Brainnetwork mechanisms underlying motor enhancement by transcranial entrainment of gamma oscillations. *Journal of Neuroscience*, *36*(47), 12053–12065. doi:10.1523/JNEUROSCI.2044-16.2016
- Panagiotaropoulos, T. I., Kapoor, V., & Logothetis, N. K. (2013). Desynchronization and rebound of beta oscillations during conscious and unconscious local neuronal processing in the macaque lateral prefrontal cortex. *Frontiers in Psychology*, *4*, 603. doi:10.3389/fpsyg.2013.00603
- Pesaran, B., Pezaris, J. S., Sahani, M., Mitra, P. P., & Andersen, R. A. (2002). Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nature Neuroscience*, *5*(8), 805–811. doi:10.1038/nn890
- Pogosyan, A., Gaynor, L. D., Eusebio, A., & Brown, P. (2009). Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Current Biology*, *19*(19), 1637–1641. doi:10.1016/j.cub.2009.07.074
- Roopun, A. K., Kramer, M. A., Carracedo, L. M., Kaiser, M., Davies, C. H., Traub, R. D., ...Whittington, M. A. (2008). Period concatenation underlies interactions between gamma and beta rhythms in neocortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *2*, 1. doi:10.3389/neuro.03.001.2008
- Salazar, R. F., Dotson, N. M., Bressler, S. L., & Gray, C. M. (2012). Content-specific fronto-parietal synchronization during visual working memory. *Science*, *338*(6110), 1097–1100. doi:10.1126/science.1224000
- Siegel, M., Warden, M. R., & Miller, E. K. (2009). Phase-dependent neuronal coding of objects in short-term memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *106*(50), 21341–21346. doi:10.1073/pnas.0908193106

- Spitzer, B., Wacker, E., & Blankenburg, F. (2010). Oscillatory correlates of vibrotactile frequency processing in human working memory. *Journal of Neuroscience*, *30*(12), 4496–4502. doi:10.1523/JNEUROSCI.6041-09.2010
- Szatmary, B., & Izhikevich, E. M. (2010). Spike-timing theory of working memory. *PLoS Computational Biology*, *6*(8). doi:10.1371/journal.pcbi.1000879
- Talakoub, O., Neagu, B., Udupa, K., Tsang, E., Chen, R., Popovic, M. R., & Wong, W. (2016). Time-course of coherence in the human basal ganglia during voluntary movements. *Scientific Reports*, *6*, 34930. doi: 10.1038/srep34930
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., & Fischer, C. (2001). Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *Journal of Neuroscience*, *21*(20), RC177.
- Wimmer, K., Ramon, M., Pasternak, T., & Compte, A. (2016). Transitions between multiband oscillatory patterns characterize memory-guided perceptual decisions in prefrontal circuits. *Journal of Neuroscience*, *36*(2), 489–505. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3678-15.2016

Nikita A. Novikov — junior research fellow, Center for Cognition and Decision Making, National Research University Higher School of Economics.
Research area: neural oscillations, working memory, computational neuroscience.
E-mail: nikknovikov@gmail.com

Boris S. Gutkin — leading research fellow, Center for Cognition and Decision Making, National Research University Higher School of Economics; Group for Neural Theory, École Normale Supérieure, Ph.D.
Research area: theoretical neuroscience, neuromodulation, working memory, computational modelling of addiction mechanisms.
E-mail: boris.gutkin@gmail.com