Ατομική Διπλωματική Εργασία

ΜΕΤΡΙΚΗ ΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΝΕΥΡΩΝΕΣ

Χριστίνα Ζαβού

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ



ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

Μάιος 2015

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ

ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

Μετρική Συγχρονισμού σε Βιολογικούς Νευρώνες

Χριστίνα Ζαβού

Επιβλέπων Καθηγητής

Χρίστος Χριστοδούλου

Η Ατομική Διπλωματική Εργασία υποβλήθηκε προς μερική εκπλήρωση των απαιτήσεων απόκτησης του πτυχίου Πληροφορικής του Τμήματος Πληροφορικής του Πανεπιστημίου Κύπρου

Μάιος 2015

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Δρ. Χρίστο Χριστοδούλου που πίστεψε στις ικανότητες μου και μου έδωσε την ευκαιρία να συνεργαστώ μαζί του και να αποκτήσω γνώσεις σε ένα καινούριο για μένα κλάδο της Πληροφορικής. Τον ευχαριστώ επίσης για την καθοδήγηση που μου έδωσε και όσον αφορά την πρόοδο της διπλωματικής εργασίας αλλά και όσον αφορά την σταδιοδρομία μου εκτός του πανεπιστημίου.

Ευχαριστώ, επίσης, τον διδακτορικό φοιτητή Αχιλλέα Κουτσού για την διαρκή γνώση και βοήθεια που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας . Τον ευχαριστώ για την το χρόνο που αφιέρωσε καθοδηγώντας με και του εύχομαι καλή πορεία στην ακαδημαϊκή του καριέρα.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την συνεχή στήριξη, την ενθάρρυνση και την αγάπη τους, αλλά και τους φίλους και συμφοιτητές μου που ήταν δίπλα μου όλο αυτό τον καιρό των προπτυχιακών μου σπουδών και κυρίως τον τελευταίο χρόνο, κατά την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας. Τους ευχαριστώ για την συνεχή ενθάρρυνση τους και τους εύχομαι καλή σταδιοδρομία.

Περίληψη

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να ενισχύσει τις μελέτες για το Νευρωνικό Κώδικα, ένα σχετικά καινούριο πεδίο έρευνας, το οποίο σημειώνει σημαντικές εξελίξεις τις τελευταίες δεκαετίες και υπόσχεται –μακροχρόνια– πολλά. Οι έρευνες στο πεδίο αυτό αφορούν την αναγνώριση του τρόπου επικοινωνίας των νευρώνων όσον αφορά τον τρόπο κωδικοποίησης κι αποκωδικοποίησης των πληροφοριών που ανταλλάζουν. Αυτό που θέλουμε μετά από αυτή την εργασία, είναι να μπορούμε να συμπεραίνουμε το βαθμό συγχρονισμού των εισόδων ενός βιολογικού νευρώνα, χωρίς να έχουμε κανένα στοιχείο για τις εισόδους του, γνωρίζοντας μόνο την τροχιά του ηλεκτρικού δυναμικού του, όπως επίσης, να μπορούμε να συμπεραίνουμε τη λειτουργία του -τον τρόπο που κωδικοποιεί και αποκωδικοποιεί τις πληροφορίες- ανάμεσα στις δύο υποψήφιες λειτουργίες: τη χρονική συνάθροιση εισόδων και την ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων.

Υπάρχει ήδη μια μετρική, η μετρική Κουτσού et al. (2012), που χρησιμοποιείται για τους πιο πάνω συμπερασμούς σε συγκεκριμένους προσομοιωτές νευρώνων. Αυτή η μετρική υπολογίζει την κανονικοποιημένη κλίση του δυναμικού της μεμβράνης πριν από πυροδότηση και βρίσκει κατά πόσο οι συγχρονισμένες είσοδοι στο νευρώνα συμβάλλουν στην πυροδότηση του ή όχι, και κατ’ επέκταση, κατά πόσο ο νευρώνας λειτουργεί ως χρονικός συναθροιστής ή ως ανιχνευτής ταυτόχρονων εισόδων.

Στόχος λοιπόν της εργασίας είναι η εξέταση αυτής της μετρικής σε ρεαλιστικά δεδομένα νευρώνα και η κατάλληλη τροποποίηση της ώστε να μπορεί να δίνει σωστά αποτελέσματα όταν εφαρμόζεται σε βιολογικούς νευρώνες.

Χρησιμοποιώντας το εσωτερικό δυναμικό της μεμβράνης ενός δεδομένου ρεαλιστικού νευρώνα, και κατάλληλο χρονικό παράθυρο w, όπως ορίζεται από τη μετρική, υπολογίστηκε ο συγχρονισμός στις εισόδους του νευρώνα και η λειτουργία του. Αυτό που χρειάστηκε ήταν να βρεθούν τα κατάλληλα όρια -μέγιστη και ελάχιστη κλίση- για να μπορεί να κανονικοποιηθεί η κλίση του δυναμικού στο διάστημα [0,1]. Η μέγιστη κλίση στη μετρική αντιπροσωπεύει την περίπτωση με πλήρες ταυτόχρονες εισόδους, ενώ η ελάχιστη κλίση αντιπροσωπεύει την περίπτωση με πλήρες τυχαίες εισόδους. Εδώ,οι δύο

κλίσεις, έπρεπε να βρεθούν μέσα από τις κλίσεις του δυναμικού που παρουσίαζαν τα δεδομένα και αντιπροσώπευαν την περίπτωση με ψηλό ρεύμα εισόδου και την περίπτωση χωρίς είσοδο (μηδενικές διακυμάνσεις στο ρεύμα εισόδου), αντίστοιχα.

Με την ολοκλήρωση της εργασίας, η τροποποιημένη μετρική, με τιμή παραθύρου 7 ms, έδειξε να διαχωρίζει αρκετά καλά τις δύο λειτουργίες του νευρώνα και να βρίσκει το συγχρονισμό στις εισόδους, όπου ο συγχρονισμός εδώ παρουσιάζεται ως ψηλό ρεύμα στην είσοδο του νευρώνα, είτε αυτό προκλήθηκε από ταυτόχρονα προσυναπτικά δυναμικά είτε προκλήθηκε από ένα ισχυρό προσυναπτικό δυναμικό.

Η μετρική έδωσε μεγάλες τιμές – κοντά στο 1– στις περιπτώσεις που το ρεύμα εισόδου είχε ψηλές διακυμάνσεις, αναγνωρίζοντας τη λειτουργία του ανιχνευτή ταυτόχρονων εισόδων και την κωδικοποίηση των πληροφοριών σε χρονικό κώδικα, ενώ έδωσε μικρές τιμές – κοντά στο 0– στις περιπτώσεις που δεν υπήρχε ρεύμα εισόδου, αναγνωρίζοντας τη λειτουργία του χρονικού συναθροιστή και την κωδικοποίηση πληροφοριών σε κώδικα συχνοτήτων.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1 1
1.1 Κίνητρο και στόχος της διπλωματικής εργασίας 1
1.2 Οργάνωση της Εργασίας 5
Κεφάλαιο 2 6
2.1 Σχετικό Υπόβαθρο 6
2.1.1 Δομή Νευρώνα 7
2.1.2 Δυναμικό Ενεργείας 7
2.1.3 Μοντέλα Νευρώνα 9
2.2 Μετρικές Συγχρονισμού 11
2.3 Μετρική Κουτσού et al. (2012) 13
Κεφάλαιο 3 19
3.1 Δεδομένα 19
3.2 Μεθοδολογία 23
3.3 Υλοποίηση 25
3.3.1 Πυροδοτήσεις 25
3.2.2 Χρονικό Παράθυρο 27
3.2.3 Όρια Μετρικής 30
Κεφάλαιο 4 35
4.1 Αποτελέσματα 35
4.1.1 Ακραίες Περιπτώσεις 36
4.2 Αξιολόγηση Ορθότητας 37
Κεφάλαιο 5 49
5.1 Συμπεράσματα 49
5.2 Μελλοντική Εργασία 51
Αναφορές 53
Γενική βιβλιογραφία 55
Παράρτημα Α Α-1
Παράρτημα Β Β-1
Παράρτημα Γ Γ-1

Παράρτημα Δ Δ-1
Παράρτημα Ε Ε-1

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Κίνητρο και στόχος της διπλωματικής εργασίας
1.2 Οργάνωση της Εργασίας

1.1 Κίνητρο και στόχος της διπλωματικής εργασίας

Τον τελευταίο καιρό οι έρευνες στον τομέα των νευροεπιστημών και συγκεκριμένα της νευροπληροφορικής έχουν αυξηθεί. Ο άνθρωπος προσπαθεί διαρκώς να εξελίσσεται και να μαθαίνει περισσότερα για τη φύση του. Για αυτό και η νευροπληροφορική στοχεύει στη δημιουργία υπολογιστικών μεθόδων για τη μελέτη του εγκεφάλου, στη χρήση προχωρημένων τεχνικών της πληροφορικής που να μπορούν να ανταπεξέλθουν στην πολυπλοκότητα και πληθώρα δεδομένων που απαιτεί η μελέτη του εγκεφάλου και τέλος στη δημιουργία νέων τεχνολογιών της πληροφορικής οι οποίες θα βασίζονται στον τρόπο λειτουργίας του εγκεφάλου. Για να υλοποιηθούν όλα αυτά, χρειάζεται να προσεγγίσουμε τη λειτουργία του εγκεφάλου και από πάνω προς τα κάτω, δηλαδή από τις αφηρημένες έννοιες και παρατηρήσεις εγκεφαλικών συμπεριφορών να φτάσουμε στις λεπτομέρειες των δομικών στοιχείων του εγκεφάλου, αλλά και από κάτω προς τα πάνω. Για τη δεύτερη προσέγγιση, είναι αναγκαίο να κατανοηθούν οι υπολογισμοί που γίνονται στο επίπεδο των νευρώνων και η ακριβής λειτουργία των νευρώνων ώστε ο εγκέφαλος να κωδικοποιεί και να αποκωδικοποιεί πληροφορίες. Αυτό στον κλάδο της νευροπληροφορικής και πιο συγκεκριμένα της νευροεπιστήμης, αποκαλείται ως «ερώτημα του νευρωνικού κώδικα».

Αφαιρετικά, η λειτουργία ενός νευρώνα, είναι να λαμβάνει εισόδους από άλλους νευρώνες –τους νευρώνες εισόδου– και συναθροίζοντας τις, να πυροδοτεί όποτε το άθροισμα τους ξεπερνά κάποιο κατώφλι. Οι είσοδοι που λαμβάνει ο νευρώνας είναι δυναμικά ενεργείας,

δηλαδή ισχυρές αυξήσεις του δυναμικού της μεμβράνης, οι οποίες προκλήθηκαν προηγουμένως στους νευρώνες εισόδου. Το κατώφλι είναι κάποια τιμή ηλεκτρικού δυναμικού η οποία διαφέρει σε κάθε νευρώνα και καθορίζει έμμεσα την ποσότητα εισόδων που τον ενεργοποιούν. Οι πυροδοτήσεις που προκαλεί ο νευρώνας ονομάζονται μετασυναπτικές και καταλήγουν σε άλλους νευρώνες με τους οποίους συνδέεται –τους νευρώνες εξόδου. Με δεδομένο λοιπόν ότι οι πυροδοτήσεις μεταφέρονται από νευρώνα σε νευρώνα, οι επιστήμονες προσπαθούν να συνδέσουν τις πυροδοτήσεις με την κωδικοποίηση και αποκωδικοποίηση πληροφοριών. Οι διαδοχικές πυροδοτήσεις δημιουργούν τις ακολουθίες σημάτων, στις οποίες διάφορες μετρικές στηρίζουν τη μελέτη τους για την κατανόηση του νευρωνικού κώδικα.

Μέχρι τώρα, το ερώτημα του νευρωνικού κώδικα βρίσκεται ανάμεσα σε δύο αλήθειες: Κατά την πρώτη, οι νευρώνες λειτουργούν ως ανιχνευτές ταυτόχρονων εισόδων, δηλαδή οι πληροφορίες βρίσκονται στις χρονικές στιγμές των πυροδοτήσεων, ενώ κατά τη δεύτερη, οι νευρώνες λειτουργούν ως χρονικοί συναθροιστές, δηλαδή οι πληροφορίες βρίσκονται στη συχνότητα πυροδότησης .

Ενώ αρχικά οι μελέτες συμφωνούσαν ότι οι νευρώνες λειτουργούν ως χρονικοί συναθροιστές, πρόσφατα αποδείχθηκε ότι οι νευρώνες που πυροδοτούν ακανόνιστα (όπως οι νευρώνες στον οπτικό φλοιό των πιθήκων σε ψηλές συχνότητες εισόδου) δε φέρουν πληροφορίες μόνο μέσω της συχνότητας πυροδότησης αλλά και μέσω των ακριβών στιγμών πυροδότησης. Κατ’ ακρίβεια οι Softky και Koch(1993) προσπάθησαν να δημιουργήσουν τις ρεαλιστικές πυροδοτήσεις (κανονικές πυροδοτήσεις σε χαμηλές συχνότητες και ακανόνιστες πυροδοτήσεις σε ψηλές συχνότητες) προσομοιώνοντας το απλό μοντέλο Leaky Integrate and Fire που λειτουργεί ως χρονικός συναθροιστής. Αυτό δεν πέτυχε αφού οι προσομοιώσεις έδιναν μόνο κανονικές ακολουθίες σημάτων (πυροδοτήσεις σε τακτά χρονικά διαστήματα) έτσι μετέβηκαν σε άλλες προσπάθειες προσομοίωσης, ψάχνοντας το χαρακτηριστικό της λειτουργίας που θα έδινε ρεαλιστικές πυροδοτήσεις. Τελικά κατάφεραν να προκαλέσουν τις ρεαλιστικές ακολουθίες σημάτων προσομοιώνοντας το πολύπλοκο μοντέλο Hodgkin and Huxley, με χρονική σταθερά νευρώνα 3ms. Με μια τόσο μικρή χρονική σταθερά, ο νευρώνας δεν προλαβαίνει να συναθροίζει, παρά μόνο να πυροδοτεί στην παρουσία ταυτόχρονων

εισόδων (σε αυτή την περίπτωση ταυτόχρονοι είσοδοι είναι οι είσοδοι που προκύπτουν σε διάστημα 3ms). Συνεπώς, είναι πιθανόν οι νευρώνες να λειτουργούν και ως χρονικοί συναθροιστές και ως ανιχνευτές ταυτόχρονων εισόδων. Βασισμένοι σε αυτό, οι Bugmann et al.(1997), προσπάθησαν να τροποποιήσουν το αθροιστικό μοντέλο Leaky Integrate and Fire ώστε με ρεαλιστική χρονική σταθερά να δημιουργεί ρεαλιστικές ακολουθίες σημάτων. Πρότειναν δύο παραλλαγές του μοντέλου LIF: την προσθήκη ταυτόχρονης διέγερσης και αναστολής και την προσθήκη Μερικής Επαναπόλωσης. Μετά από σύγκριση των μέχρι τότε προτεινόμενων παραλλαγών του μοντέλου Leaky Integrate and Fire (Christodoulou και Bugmann, 2001), αποδείχθηκε ότι μόνο η προσθήκη της Μερικής Επαναπόλωσης δίνει Poisson ακολουθίες σημάτων (δηλαδή τα διαστήματα μεταξύ διαδοχικών πυροδοτήσεων είναι ανεξάρτητα και τυχαία) και κρίθηκε ως το καταλληλότερο για τη μοντελοποίηση των ρεαλιστικών νευρώνων που δίνουν πυροδοτήσεις υψηλής τυχαιότητας σε μεγάλες συχνότητες πυροδότησης. Για το συγκεκριμένο μοντέλο, οι ερευνητές δεν μπορούσαν να δείξουν ότι λειτουργεί μόνο ως χρονικός συναθροιστής ή μόνο ως ανιχνευτής ταυτόχρονων εισόδων κι έτσι εισηγήθηκαν ότι οι δύο λειτουργίες (συνάθροιση δυναμικών ενεργείας και ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων) μπορούν να συνυπάρχουν και να συνεργάζονται για να επιτυγχάνουν ρεαλιστικές πυροδοτήσεις.

Πρόσφατα, οι Κουτσού et al.(2012) –με δεδομένο ότι η λειτουργία ενός νευρώνα μπορεί να βρίσκεται ανάμεσα στο συνεχές των δύο λειτουργιών –πρότειναν μια μετρική για την ανίχνευση της λειτουργίας του νευρώνα. Η λειτουργία της μετρικής είναι να μετρά το βαθμό του συγχρονισμού των εισόδων που προκαλούν πυροδοτήσεις στο νευρώνα, βάσει του μεμβρανικού δυναμικού που προηγείται των πυροδοτήσεων και αναλόγως αυτού να δίνει τη λειτουργία του. Η μετρική επαληθεύτικε με προσομοιώσεις νευρώνων Leaky Integrate and Fire και LIF με Μερική Επαναπόλωση όπως επίσης και με το πιο περιγραφικό μοντέλο Hodgkin and Huxley (Ατομική Διπλωματική εργασία Ορθοδοξίας Σάββα,2014). Βάσει του συγχρονισμού που έδιναν στην είσοδο του μοντέλου η μετρική έδινε τη λειτουργία του νευρώνα.

Στόχος αυτής της διπλωματικής εργασίας, είναι με τις απαραίτητες αλλαγές, η πιο πάνω μετρική να προσαρμοστεί για να δουλεύει σωστά και σε βιολογικό επίπεδο. Συγκεκριμένα, αν προσαρμοστεί στις μετρήσεις ενός ρεαλιστικού νευρώνα και βρεθεί μια ισχυρή σχέση ανάμεσα στο ηλεκτρικό δυναμικό της μεμβράνης και στις εισόδους του, θα μπορεί να προσαρμοστεί και σε κάθε άλλο νευρώνα και να απαντά στο ερώτημα του νευρωνικού κώδικα για τον τρόπο που κωδικοποιεί και αποκωδικοποιεί τις πληροφορίες, όπως επίσης να δίνει το συγχρονισμό των εισόδων δεδομένου του μεμβρανικού δυναμικού.

Η μετρική Κουτσού et al. (2012) υπολογίζει την κανονικοποιημένη τιμή της κλίσης που έχει το δυναμικό της μεμβράνης σε κάποιο χρονικό διάστημα πριν από πυροδότηση σε τιμή από 0 μέχρι 1. Αυτή η τιμή υποδεικνύει κατά πόσο οι ταυτόχρονοι είσοδοι στο νευρώνα προκαλούν τις πυροδοτήσεις εξόδου και βάσει αυτής φαίνεται η λειτουργία του νευρώνα. Αν η τιμή της μετρικής είναι μεγάλη, έπεται ότι το δυναμικό αυξήθηκε μέχρι το δυναμικό κατωφλίου λόγω ταυτόχρονων δυναμικών ενεργείας στην είσοδο, ενώ αν η τιμή της μετρικής είναι μικρή έπεται ότι το δυναμικό αυξήθηκε μέχρι το κατώφλι σταδιακά, συναθροίζοντας μια σειρά από δυναμικά ενεργείας της εισόδου. Συνεπώς, τιμή που πλησιάζει το 1 ισοδυναμεί με πολλές ταυτόχρονες εισόδους και με τη λειτουργία του ανιχνευτή ταυτόχρονων εισόδων, ενώ τιμή που πλησιάζει το 0 ισοδυναμεί με ελάχιστες ταυτόχρονες εισόδους και με τη λειτουργία του χρονικού συναθροιστή. Έτσι η μετρική δίνει και το βαθμό συγχρονισμού στις εισόδους του νευρώνα αλλά και τη λειτουργικότητά του.

Στόχος αυτής της εργασίας ήταν να εξεταστεί η μετρική σε πραγματικά δεδομένα και να τροποποιηθεί όπου χρειάζεται ώστε να μπορεί να δίνει σωστά αποτελέσματα. Οι μετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν λήφθηκαν από νευρώνα ινδικού χοιριδίου και χρησιμοποιήθηκαν σε προηγούμενη έρευνα (Lansky et al., 2006). Δεδομένα είναι το ρεύμα εισόδου –στη θέση των προσυναπτικών δυναμικών– και το εσωτερικό δυναμικό της μεμβράνης σε τακτά χρονικά διαστήματα, των 15ms.

Η βασική ιδέα της μετρικής είναι ότι οι αλλαγές στην είσοδο ενός νευρώνα και συγκεκριμένα οι αλλαγές στο συγχρονισμό των εισόδων, αντικατοπτρίζονται στην τροχιά του δυναμικού της μεμβράνης. Δίνει λοιπόν μια σχέση ανάμεσα στο ηλεκτρικό δυναμικό του νευρώνα και

στις εισόδους του. Αντίστοιχα τώρα, χρησιμοποιώντας το εσωτερικό δυναμικό της μεμβράνης του βιολογικού νευρώνα και του ρεύματος εισόδου, έπρεπε να βρεθεί η αντίστοιχη σχέση που υπολογίζει το συγχρονισμό των εισόδων και τη λειτουργία του βιολογικού νευρώνα δεδομένου του δυναμικού του. Συγκεκριμένα, υπολογίζοντας την κλίση του δυναμικού της μεμβράνης σε κάποιο χρονικό παράθυρο w, πριν από κάθε πυροδότηση και κανονικοποιώντας την με τη μέθοδο μέγιστου- ελαχίστου στο διάστημα [0,1] έπρεπε να μπορούμε να συμπεραίνουμε το βαθμό ταυτοχρονισμού και τη λειτουργία του νευρώνα.

Για να γίνει η κανονικοποίηση έπρεπε πρώτα να βρεθεί η μέγιστη και ελάχιστη κλίση, το άνω και κάτω όριο της μετρικής, αντίστοιχα. Η μέγιστη κλίση αντιπροσωπεύει περιπτώσεις όπου το δυναμικό βρίσκεται στο δυναμικό ισορροπίας ή σε κάποιο χαμηλότερο δυναμικό (λόγω αναστολής) και πυροδοτεί λόγω ισχυρών εισόδων –στην περίπτωση μας λόγω ερεθισμού από ψηλό ρεύμα– ενώ η ελάχιστη κλίση αντιπροσωπεύει την περίπτωση που το δυναμικό βρίσκεται ήδη κοντά στο δυναμικό κατωφλίου και μια είσοδος –μικρή αύξηση στο ρεύμα καταγραφής– μπορεί να προκαλέσει πυροδότηση.

1.2 Οργάνωση της Εργασίας

Η Διπλωματική εργασία αποτελείται από πέντε κεφάλαια. Στο δεύτερο κεφάλαιο βρίσκεται το υπόβαθρο, όπου εξηγούνται βασικές έννοιες που αφορούν το Νευρωνικό Κώδικα και χρειάζονται για την κατανόηση της διπλωματικής εργασίας. Περιγράφονται η δομή και η λειτουργία του νευρώνα, τα βασικά μοντέλα Leaky Integrate and Fire και Hodgkin and Huxley που προσομοιώνουν τη λειτουργία του, ορισμένες μετρικές συγχρονισμού και η επεξήγηση της μετρικής Κουτσού et al.(2012). Στο τρίτο κεφάλαιο επεξηγείται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την υλοποίηση της εργασίας και παρουσιάζονται τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη, ενώ στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της μετρικής. Τέλος, στο πέμπτο κεφάλαιο αναφέρονται τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την εργασία και πιθανές εργασίες που μπορούν να υλοποιηθούν γύρω από αυτή τη μετρική.

Κεφάλαιο 2

Υπόβαθρο

2.1 Σχετικό Υπόβαθρο

2.1.1 Νευρώνας

2.1.2 Δυναμικό Ενεργείας

2.1.3 Μοντέλα Νευρώνων

2.1.3.1 Μοντέλο Hodgkin and Huxley

2.1.3.2 Μοντέλο Leaky Integrate and Fire

2.2 Μετρικές Συγχρονισμού

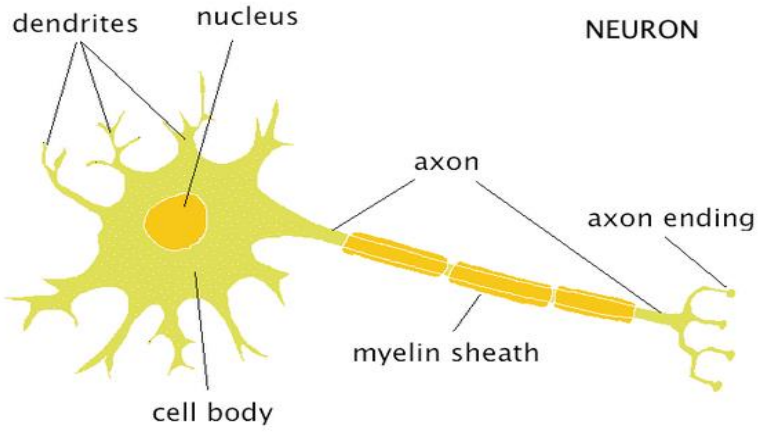
2.3 Μετρική Κουτσού et al. (2012)

2.1 Σχετικό Υπόβαθρο

Για την υλοποίηση της διπλωματικής εργασίας χρειάστηκε εκτεταμένη μελέτη στον κλάδο της Νευροπληροφορικής. Μελετήθηκε υλικό από το μάθημα Υπολογιστικά Συστήματα για την κατανόηση της βασικής δομής του εγκεφάλου και του νευρώνα, και εισαγωγή σε έννοιες του νευρωνικού κώδικα, όπως επίσης μελέτη σε προηγούμενες μελέτες γύρο από το θέμα και η κατανόηση της μετρικής Κουτσού et al.(2012).

2.1.1 Δομή Νευρώνα

Αρχικά χρειάζεται να κατανοήσει κανείς τη δομή του νευρώνα. Ο νευρώνας αποτελείται από το κυτταρικό σώμα, τους δενδρίτες, το νευράξονα και τα προσυναπτικά άκρα. Οι δενδρίτες μαζί με το σώμα αποτελούν την κύρια περιοχή υποδοχής μηνυμάτων. Το σώμα περιέχει τον πυρήνα του νευρώνα, ενώ ο νευράξονας είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά μηνυμάτων μακριά από το σώμα, προς άλλους νευρώνες. Σε ορισμένους νευρώνες το μήκος των νευραξόνων μπορεί να ξεπερνά το 1 μέτρο, ενώ η διάμετρος τους φτάνει μέχρι και το 0,1 mm. Σε ορισμένους νευρώνες, οι νευράξονες περιβάλλονται από διακεκομμένο περίβλημα μυελού, το οποίο βοηθά στη γρηγορότερη και ασφαλέστερη διάδοση πληροφοριών. Στο τέλος του νευράξονα υπάρχουν οι νευρικές απολήξεις. Εκεί βρίσκονται τα προσυναπτικά άκρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη μετάδοση μηνυμάτων προς άλλους νευρώνες ή μυϊκά και αδενικά κύτταρα.



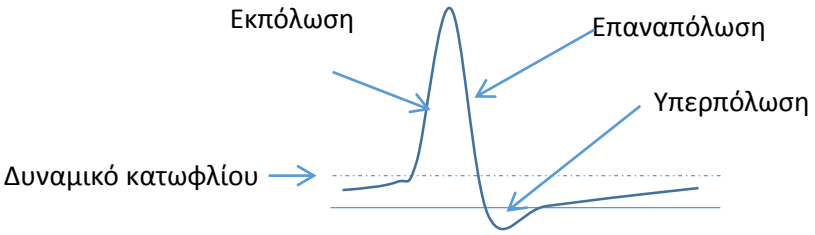
Εικόνα 2.1 Δομή του νευρώνα. Τα κύρια στοιχεία είναι ο δενδρίτης, ο οποίος δέχεται εισόδους, το σώμα, όπου επεξεργάζονται, και ο άξονας ο οποίος μεταφέρει πληροφορίες από το σώμα προς άλλους νευρώνες.

2.1.2 Δυναμικό Ενεργείας

Για να γίνει κατανοητός ο τρόπος δημιουργίας και διάδοσης σημάτων στους νευρώνες, χρειάζεται να εξετάσουμε τις ηλεκτρικές ιδιότητες της νευρικής μεμβράνης. Κατά μέρος της μεμβράνης παρατηρείται διαφορά δυναμικού. Αυτή η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι το

εσωτερικό της περιέχει περισσότερα ανιόντα και είναι περισσότερο αρνητικά φορτισμένο από ότι το εξωτερικό της, έτσι το δυναμικό ηρεμίας (το δυναμικό της μεμβράνης όταν δεν υπάρχει κίνηση ιόντων) είναι αρνητικό και βρίσκεται μεταξύ -40 και -80 mV αναλόγως του νευρώνα.

Το δυναμικό της μεμβράνης διαμορφώνεται όταν τα ιόντα που βρίσκονται μέσα και έξω από αυτήν τη διαπερνούν, προκαλώντας ροή ρεύματος. Όταν το δυναμικό μειώνεται, λέμε ότι παρουσιάζει υπερπόλωση, ενώ όταν αυξάνεται παρουσιάζει εκπόλωση.



Εικόνα 2.2 Δυναμικό Ενεργείας.

Οι είσοδοι που έρχονται στο δενδρίτη, είναι αυτές που προκαλούν την κίνηση των ιόντων, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται διακυμάνσεις στο δυναμικό. Στο λοφίσκο του νευρώνα, το σημείο όπου ενώνεται ο δενδρίτης με τον άξονα, αυτές οι διακυμάνσεις του δυναμικού συναθροίζονται, προκαλώντας εκπόλωση ή υπερπόλωση.

Όταν ο βαθμός της εκπόλωσης φτάσει σε μια κρίσιμη τιμή, το κατώφλι, τότε παράγεται δυναμικό ενεργείας, ή αλλιώς πυροδότηση. Όταν η εκπόλωση φτάσει το κατώφλι, τα κανάλια $Να^{+}$ και K^{-} που βρίσκονται στη μεμβράνη ανοίγουν, με τα κανάλια $Να^{+}$να ανοίγουν πρώτα. Έτσι παρατηρείται ραγδαία διάχυση $Να^{+}$ προς το εσωτερικό της μεμβράνης και το δυναμικό της κινείται προς το θετικότερο. Έπειτα, κλείνουν οι πύλες των καναλιών νατρίου και ανοίγουν οι πύλες των καναλιών καλίου. Τα ιόντα καλίου διαχέονται από μέσα προς τα έξω προκαλώντας επαναπόλωση, ενώ στη συνέχεια, με τη βοήθεια της αντλίας ιόντων νατρίου/καλίου, το δυναμικό επανέρχεται στο δυναμικό ηρεμίας. Αμέσως μετά την παραγωγή του δυναμικού ενεργείας, η μεμβράνη καθίσταται ανερέθιστη για ένα πολύ σύντομο χρονικό διάστημα. Αυτή η περίοδος ονομάζεται περίοδος αδρανείας και για

να δημιουργηθεί νέο δυναμικό ενεργείας θα πρέπει να φτάσουν στο νευρώνα νέα ερεθίσματα μετά από αυτή την περίοδο.

2.1.3 Μοντέλα Νευρώνα

Από τον 19ο αιώνα, όταν δημιουργήθηκε ο κλάδος της Νευροεπιστήμης, οι επιστήμονες προσπαθούν να κατανοήσουν τη λειτουργία του νευρώνα και έχουν προτείνει διάφορα μοντέλα για τη λειτουργία του, τα οποία κυμαίνονται από φαινομενικά μαθηματικά μοντέλα έως πολύ λεπτομερή βιοφυσικά μοντέλα.

Η ανάγκη να υλοποιηθούν ρεαλιστικά μοντέλα έγκειται στην ανάγκη να πειραματιστούμε σ' αυτά για πειράματα που δεν μπορούμε να υλοποιήσουμε σε ανθρώπους. Επιπλέον, οι προσομοιώσεις είναι πολύ πιο εύκολες και γρήγορες από τα φυσικά πειράματα και γλιτώνουν κόπο, ιδιαίτερα όταν μας δίνουν αποτελέσματα τα οποία δεν περιμένουμε, ανατρέποντας αυτά που γνωρίζουμε. Τα μοντέλα μας βοηθούν να κάνουμε ξεκάθαρες υποθέσεις και να έχουμε αντικειμενικά αποτελέσματα, τα οποία όταν συμβαδίζουν με αυτά των πραγματικών νευρώνων τότε γνωρίζουμε πως πραγματικά λειτουργούν.

Από τα σημαντικότερα μοντέλα θεωρείται το πολύπλοκο μοντέλο των Hodgkin και Huxley (1952) και το απλό μοντέλο Leaky Integrate and Fire του Louis Lapicque (1907). Το πρώτο περιγράφει το δυναμικό του νευρώνα επακριβώς, αλλά δύσκολα χρησιμοποιείται γιατί είναι απαιτητικό σε χώρο και χρόνο, ενώ το δεύτερο δίνει το δυναμικό της μεμβράνης κατά προσέγγιση – με συνάθροιση εισόδων- και, αν και ορισμένοι επιστήμονες θεωρούν ότι είναι πολύ αφαιρετικό, χρησιμοποιείται πολύ συχνά, ιδιαίτερα για τη μελέτη δίκτυών νευρώνων.

2.1.3.1 Μοντέλο Hodgkin and Huxley

Το μοντέλο Hodgkin και Huxley είναι ένα πολύπλοκο μη γραμμικό μοντέλο. Οι Hodgkin και Huxley, μελέτησαν δυο ρεύματα, το καθυστερημένο ανορθωτικό Κάλιο και το γρήγορο Νάτριο και περίγραψαν το δυναμικό του νευρώνα και τα κανάλια Νατρίου και Καλίου χρησιμοποιώντας τις εξής 4 διαφορικές εξισώσεις βασισμένες σε πιθανότητες:

$$c_m \frac{dV(t)}{dt} = -i_m + I_{ext}$$

$$i_{m=} g_L(V-E_L) + g_K n^4 (V-E_K) + g_{Na} m^4 h (V-E_{Na})$$

$$\frac{dn}{dt} = a_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n$$

$$\frac{dm}{dt} = a_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m$$

$$\frac{dh}{dt} = a_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h$$

Οι δύο πρώτες εξισώσεις προσομοιώνουν τη συμπεριφορά του δυναμικού της μεμβράνης ενώ οι 3 τελευταίες προσομοιώνουν την τασεοεξαρτώμενη συμπεριφορά των σωματιδίων θύρας των δύο καναλιών που ανοιγοκλείνουν στοχαστικά. Όσο αυξάνεται το δυναμικό στη μεμβράνη, αυξάνεται και η διαγωγιμότητα των καναλιών, κάνοντας πιθανότερο ένα σωματίδιο θύρας να είναι ανοικτό, και προκαλώντας αναλόγως την περισσότερη διακίνηση ιόντων νατρίου ή καλίου μέσα και έξω από τη μεμβράνη, γεγονός που αλλάζει το μεμβρανικό δυναμικό.

Οι 4 διαφορικές εξισώσεις το κάνουν απαιτητικό σε μνήμη και υπολογισμούς, ιδιαίτερα όταν χρειάζεται να προσομοιωθούν πολλοί νευρώνες μαζί.

2.1.3.2 Μοντέλο Leaky Integrate and Fire

Σε αντίθεση με το μοντέλο των Hodgkin and Huxley, το μοντέλο Leaky Integrate and Fire είναι πολύ πιο αφαιρετικό. Περιγράφει μόνο το δυναμικό της μεμβράνης και χωρίς κανένα βιοφυσικό μηχανισμό. Το μοντέλο Integrate and Fire περιγράφεται από μια εξίσωση σαν γραμμικός συναθροιστής όταν το δυναμικό της μεμβράνης βρίσκεται κάτω από μια τιμή κατωφλίου, ενώ συμπεριλαμβάνει μια απλή συνθήκη που πυροδοτεί και επαναφέρει το δυναμικό στο δυναμικό ισορροπίας κάθε φορά που το δυναμικό ξεπερνά το κατώφλι. Μπορεί να μοντελοποιήσει επίσης την περίοδο αδρανείας, με την εισαγωγή ενός κανόνα που θέτει

το δυναμικό μετά από πυροδότηση στο δυναμικό ισορροπίας για όσο χρονικό διάστημα είναι η περίοδος αδρανείας. Η εξίσωση που περιγράφει το μοντέλο είναι:

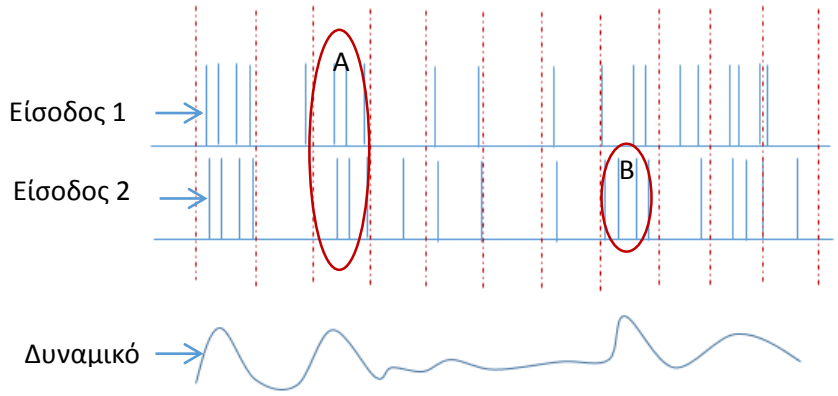
$$\tau_m \frac{dV(t)}{dt} = E_L - V(t) + R_m I_e(t)$$

Σε κάθε περίπτωση, όσον αφορά μελέτες νευρωνικού κώδικα, αυτό που μελετάται κυρίως είναι οι ακολουθίες των πυροδοτήσεων που δημιουργούνται. Αυτό έγκειται στο γεγονός ότι μόνο οι πυροδοτήσεις μεταφέρονται από τον ένα νευρώνα στον άλλο, συνεπώς στις πυροδοτήσεις μεταφράζονται οι πληροφορίες. Το αμφιλεγόμενο ερώτημα των ερευνητών, είναι κατά πόσο οι πληροφορίες μεταφράζονται στις ακριβείς χρονικές στιγμές των πυροδοτήσεων ή στο μέσο ρυθμό πυροδότησης. Αυτό, όπως έχει φανεί, εξαρτάται από το νευρώνα και πολλές φορές συνδυάζει και τους δύο τρόπους κωδικοποίησης.

2.2 Μετρικές Συγχρονισμού

Ένας τρόπος για να ελέγξουμε αν ένας μεγάλος πληθυσμός από νευρώνες έχει συγχρονισμένη δραστηριότητα είναι να μετρήσουμε το μέσο δυναμικό του, ή τη συγκέντρωση των ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) στην κοινή τους σύναψη ή την στιγμιαία δραστηριότητα (πυροδοτήσεις) σε ένα κινητό παράθυρο στο χρόνο (David Golomb, 2007). Αυξάνοντας τους νευρώνες υπό μελέτη, η διακύμανση αυτής της τιμής, θα μένει σταθερή αν ο συγχρονισμός τους είναι μεγάλος, ενώ θα αλλάζει αν ο συγχρονισμός είναι μικρός.

Υπάρχουν αρκετές μετρικές οι οποίες προτάθηκαν για να μετρούν το συγχρονισμό στις εισόδους ενός νευρώνα, δηλαδή το πόσο συσχετίζονται τα σήματα τα οποία εισέρχονται σε ένα νευρώνα, όπως δείχνει η εικόνα 2.3.



Εικόνα 2.3 Ακολουθίες εισόδου από δύο νευρώνες εισόδου. Όταν αναφερόμαστε στο συγχρονισμό από τις δύο εισόδους μας ενδιαφέρει οι δύο ακολουθίες να έχουν πυροδοτήσεις τις ίδιες χρονικές στιγμές (Α) ενώ όταν αναφερόμαστε στο συγχρονισμό από τον ένα νευρώνα εισόδου μας ενδιαφέρει οι πυροδοτήσεις του νευρώνα να είναι ταυτόχρονες (Β). Όταν οι είσοδοι είναι διεγερτικοί ο περισσότερος συγχρονισμός οδηγεί σε πιο πιθανή πυροδότηση του νευρώνα. Όταν οι είσοδοι είναι ανασταλτικοί ο συγχρονισμός οδηγεί είτε σε αύξηση είτε σε μείωση της πιθανότητας πυροδότησης.

Ορισμένες μετρικές συγχρονισμού λαμβάνουν υπόψιν τα σήματα ως διακριτά σήματα, δηλαδή ως ακολουθίες (υποθετικά) όμοιων πυροδοτήσεων, ενώ άλλες λαμβάνουν υπόψιν τα σήματα ως συνεχή (ρεύμα ή δυναμικό εισόδου), όπου συγκρίνονται τα σήματα κατά πόσον είναι όμοια αν αφαιρεθούν κάποιες μικρές αυξομειώσεις – θόρυβος. Όλες οι μετρικές μελετούν τις χρονοσειρές των σημάτων, κάποιες λαμβάνοντας υπόψιν τις γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ τους, και άλλες λαμβάνοντας υπόψιν και τις μη γραμμικές συσχετίσεις.

Μερικές διαδεδομένες μετρικές είναι η cross-correlation, η οποία χρησιμοποιεί κανονικοποίηση στα σήματα, η spectral coherence function, η οποία χρησιμοποιεί την αποσύνθεση των σημάτων με Fourier transform, η mutual information (Gray, 1990) και η transfer entropy (Schreiber, 2000), οι οποίες ποσοτικοποιούν τις πληροφορίες που δίνονται για ένα σήμα εισόδου δεδομένου ενός άλλου σήματος εισόδου, η granger causality (Granger, 1969), η οποία ποσοτικοποιεί τις πληροφορίες που δίνονται για ένα σήμα εισόδου δεδομένου και του ιστορικού της δεδομένης εισόδου και του ιστορικού των άλλων εισόδων και η nonlinear interdependence (Andrzejak et al., 2003), η οποία αναδομεί τις καταστάσεις των εισόδων.

Μια πρόσφατη μετρική, η SPIKE-distance (Kreuz et al, 2012) μετρά την ανομοιότητα στις ακολουθίες πυροδοτήσεων που δέχεται ως είσοδο ένας νευρώνας. Όσο πιο μικρή η ανομοιότητα (στο χρόνο των πυροδοτήσεων) τόσο μεγαλύτερος ο συγχρονισμός των εισόδων. Αυτή η μετρική δεν έχει παραμέτρους και προσαρμόζεται στη χρονική ακρίβεια των νευρώνων. Αυτό που κάνει η μετρική είναι να βρίσκει τη μικρότερη διαφορά των πυροδοτήσεων με τις πιο κοντινές τους πυροδοτήσεις. Η διαδικασία που ακολουθεί είναι για κάθε χρονική στιγμή να υπολογίζει τις χρονικές διαφορές μεταξύ των πυροδοτήσεων των διαφορετικών εισόδων, να υπολογίζει το σταθμισμένο μέσο όρο των τοπικών διαφορών και να κανονικοποιεί το αποτέλεσμα σε τιμή από 0 μέχρι 1, με 0 τις πλήρη συγχρονισμένες εισόδους και 1 τις πλήρη ασύγχρονες. Παρόμοια μετρική είναι η ISI- distance (Kreuz et al, 2012), η οποία λαμβάνει υπόψιν τις διαφορές ανάμεσα στις αποστάσεις μεταξύ διαδοχικών πυροδοτήσεων (interspike interval, ISI). Και οι δύο μετρικές είναι άμεσες και δίνουν καλά αποτελέσματα, ενώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε πραγματικό χρόνο με απευθείας υπολογισμούς.

2.3 Μετρική Κουτσού et al. (2012)

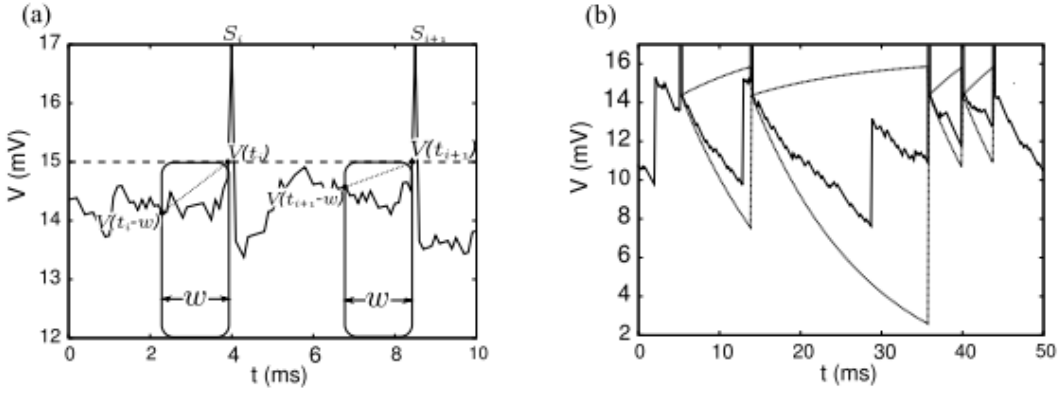
Η μετρική Κουτσού el al. (2012) διαφέρει από τις προηγούμενες μετρικές συγχρονισμού. Όλες οι προηγούμενες μετρικές μελετούν τις ακολουθίες σημάτων διάφορων νευρώνων και υπολογίζουν το συγχρονισμό μεταξύ τους. Η μετρική Κουτσού el al. (2012), όπως θα εξηγηθεί, μελετά το δυναμικό ενός νευρώνα και υπολογίζει το σχετικό συγχρονισμό στις εισόδους του ο οποίος προκάλεσε πυροδοτήσεις και δίνει τη λειτουργία του νευρώνα ανάμεσα στο συνεχές των δύο λειτουργιών: ανιχνευτής ταυτόχρονων εισόδων και χρονικός συναθροιστής.

Διάφορες έρευνες έχουν συσχετίσει το συγχρονισμό των εισόδων στην είσοδο ενός νευρώνα με τη λειτουργία του. Οι Aertsen, Diesmann & Gewaling (1996), έδειξαν ότι ο ψηλός συγχρονισμός των εισόδων οδηγεί σε γρηγορότερη ανταπόκριση του νευρώνα και σε μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης του, δύο χαρακτηριστικά που ενδεικνύουν ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων. Αργότερα, οι Rudolph και Destexhe (2003) εισηγήθηκαν ότι

αναλόγως του βαθμού συγχρονισμού των εισόδων ο νευρώνας λειτουργεί διαφορετικά. Τέλος, οι Goedeke και Diesman (2008) έδειξαν ότι η απόκριση ενός νευρώνα σε συγχρονισμένες εισόδους σχετίζεται με το δυναμικό του και την παράγωγό του, δηλαδή σχετίζεται άμεσα με την κλίση του δυναμικού της μεμβράνης. Αυτό είναι πολύ σημαντικό μιας και ο συμπερασμός του συγχρονισμού των εισόδων φαίνεται ακατόρθωτος μέσα από τις ακολουθίες πυροδοτήσεων, ενώ μελετώντας ολόκληρη την τροχιά του δυναμικού μπορούμε να δούμε περισσότερη λεπτομέρεια και να συμπεράνουμε περισσότερα. Την παράγωγο του δυναμικού της μεμβράνης χρησιμοποιεί η μετρική Κουτσού et al. (2012), και βρίσκει μια αξιόπιστη σχέση μεταξύ μεμβρανικού δυναμικού και συγχρονισμού των εισόδων σε διάφορα μοντέλα νευρώνων.

Η μετρική Κουτσού et al. (2012) μετρά το κατά πόσον ο συγχρονισμός των εισόδων προκάλεσε πυροδοτήσεις σε ένα νευρώνα και κατ' επέκταση τί λειτουργία εκτελούσε ο νευρώνας αφού ο βαθμός συγχρονισμού στους προσυναπτικούς νευρώνες συσχετίζεται άμεσα με το συνεχές των δύο λειτουργιών του μετασυναπτικού νευρώνα (Kisley και Gerstein, 1999). Αν μια πυροδότηση προκλήθηκε από πλήρες συγχρονισμό εισόδων, δηλαδή ανέβηκε μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα από κάποιο χαμηλό δυναμικό μέχρι το δυναμικό κατωφλίου, τότε ο νευρώνας θα πρέπει να ανίχνευσε τις ταυτόχρονες εισόδους ώστε να προέβη σε πυροδότηση, ενώ αν η πυροδότηση προκλήθηκε με τον ερχομό μιας ή ελαχίστων συγχρονισμένων εισόδων, που προκάλεσαν ελάχιστη αύξηση στο δυναμικό, τότε η πυροδότηση θα πρέπει να προέκυψε λόγω συνάθροισης πολλών εισόδων στο χρόνο.

Η μετρική υπολογίζει τη μέση αλλαγή του δυναμικού στο παράθυρο συμπτώσεων, w, πριν από μια πυροδότηση. Για να συσχετιστεί η κλίση αυτή με το βαθμό συγχρονισμού στις εισόδους και τη λειτουργία του νευρώνα, ορίζονται δύο ακραίες περιπτώσεις. Η μια περίπτωση αντιστοιχεί σε εισόδους πλήρες συγχρονισμένες, δίνοντας την ψηλότερη δυνατή κλίση, ενώ η άλλη αντιστοιχεί σε εισόδους πλήρες τυχαίες και δίνει τη χαμηλότερη δυνατή κλίση. Έπειτα η κλίση μπορεί να κανονικοποιηθεί και να δίνει τιμή στο [0,1]. Η εικόνα 2.3 που ακολουθεί δείχνει τον υπολογισμό της κλίσης μέσα στο παράθυρο w, και τον ορισμό των δύο ορίων της κλίσης σε διαφορετικά ενδιάμεσα διαστήματα διαδοχικών πυροδοτήσεων (ISI).



Εικόνα 2.4 α) Υπολογισμός της κλίσης στο παράθυρο συμπτώσεων. β) Υπολογισμός μέγιστου και ελάχιστου ορίου κλίσης.

Το όριο για την κατώτατη κλίση, υποδεικνύει την περίπτωση όπου στο ISI το δυναμικό αυξάνεται σταδιακά, και από τις εξισώσεις του μοντέλου LIF ισούται με

$L_i = \frac{V_{th} - \left(V_{rest} + I\left(1 - \exp\left(-\frac{\Delta t_i - w}{\tau_m}\right)\right)\right)}{w}$,όπου:

Δt_i είναι το μήκος του διαστήματος μεταξύ των πυροδοτήσεων (i-1) και i,

I είναι το σταθερό ρεύμα εισόδου που απαιτείται για την δημιουργία ενός δυναμικού ενεργείας στο διάστημα Δt_i και ισούται με

$I = \frac{V_{th} - V_{reset}}{1 - \exp(-\frac{\Delta t_i}{\tau_m})}$,

V_{th} είναι το δυναμικό κατωφλίου,

V_{rest} είναι το δυναμικό ισορροπίας και

w είναι το χρονικό παράθυρο συμπτώσεων.

Το όριο για την ανώτατη κλίση, υποδεικνύει την περίπτωση όπου στο ISI, το δυναμικό αυξάνεται καθαρά μέσα στο χρονικό παράθυρο w, ανεβαίνοντας από το χαμηλότερο σημείο που δυνατόν να βρισκόταν (το δυναμικό ισορροπίας στην περίπτωση LIF και μόνο εισόδους διέγερσης) μέχρι το δυναμικό κατωφλίου, και έτσι δίνεται από την εξίσωση $U_i = \frac{V_{th} - V_{rest}}{w}$.

Όπως φαίνεται από τις εξισώσεις και την εικόνα 2.4β, το κατώτατο όριο διαφέρει σε κάθε ξεχωριστό διάστημα μεταξύ πυροδοτήσεων (Δt_i) και μάλιστα εξαρτάται από το μέγεθος του Δt_i. Όσο μεγαλύτερο είναι το διάστημα, τόσο πιο μικρό είναι το όριο, αφού το δυναμικό θα συναθροίζει για περισσότερη χρονική διάρκεια, ανεβαίνοντας δηλαδή με μικρό ρυθμό. Από την άλλη το ανώτατο όριο υπολογίζεται ίδιο για κάθε Δt_i, και είναι η κλίση που μπορεί να δημιουργηθεί από το κατώτατο δυνατό σημείο του δυναμικού, το V_{rest} μέχρι το δυναμικό κατωφλίου σε χρόνο w. Σημειώνουμε, ότι οι παραπάνω εξισώσεις αφορούν το μοντέλο Leaky Integrate and Fire με διεγερτικές εισόδους. Αντίστοιχες υπάρχουν και για το μοντέλο Leaky Integrate and Fire με Μερική Επαναπόλωση και διεγερτικές εισόδους.

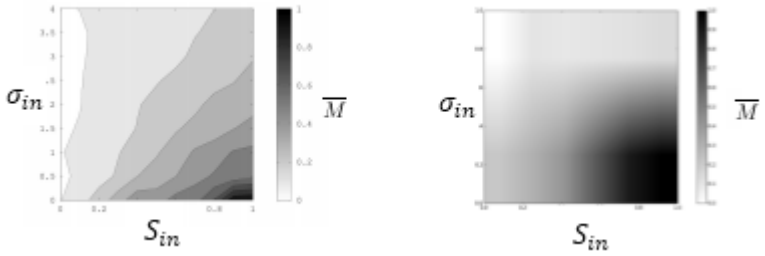
Τα δύο όρια, χρησιμοποιούνται για να κανονικοποιήσουν την κλίση του δυναμικού πριν από κάθε πυροδότηση, δίνοντας μια τιμή μεταξύ 0 και 1, που ενδεικνύει κατά πόσο η πυροδότηση προέκυψε από απλή συνάθροιση τυχαίων εισόδων, απλή ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων ή κάτι ενδιάμεσο. Η κανονικοποίηση δίνεται από την εξίσωση $M_i = \frac{m_i - L_i}{U_i - L_i}$.

Σημαντικός για τη μετρική είναι ο ρόλος και ο ορισμός του χρονικού παραθύρου. Το χρονικό παράθυρο, w, ορίζει την χρονική περίοδο μέσα στην οποία όλα τα δυναμικά ενεργείας που καταφθάνουν στον νευρώνα θεωρούνται συγχρονισμένα (χωρίς αυτή την προϋπόθεση, δύσκολα οι αυθαίρετες είσοδοι θα θεωρούνταν συγχρονισμένες). Ο ορισμός του w αφήνεται καθαρά σε αυτόν που θέλει να μελετήσει το νευρωνικό κώδικα. Όσο μικρότερο είναι το w τόσο πιο ακριβές είναι η έννοια του συγχρονισμού των εισόδων. Η μετρική (κανονικοποιημένη κλίση στο διάστημα w) δίνει πάντα το σωστό αποτέλεσμα για τη λειτουργικότητα του νευρώνα και το συγχρονισμό των εισόδων, βασισμένα στο πόση είναι η χρονική διάρκεια στην οποία οι είσοδοι θεωρούνται συγχρονισμένοι. Οι Κουτσού et al. (2012) χρησιμοποίησαν χρονικό παράθυρο 2ms, αφού για νευρώνες με χρονική σταθερά 10-20ms, το 1-3 ms θεωρείται κατάλληλη χρονική ακρίβεια για νευρωνικό κώδικα (Gerstner et al.,1996).

Η μετρική δε δίνει το συγχρονισμό των εισόδων, αλλά το σχετικό συγχρονισμό στην είσοδο που προκάλεσε πυροδότηση στην έξοδο. Όσο μεγαλύτερο είναι το δυναμικό στην αρχή του

παραθύρου τόσο μικρότερη θα είναι η συνεισφορά των συγχρονισμένων εισόδων στην πρόκληση πυροδότησης. Έτσι δίνει το βαθμό συγχρονισμού που είχαν μεταξύ τους όλα τα δυναμικά εισόδου που προκάλεσαν μια πυροδότηση. Δίνει λοιπόν τη σωστή λειτουργία του νευρώνα, αφού δε βασίζεται μόνο στο πόσος συγχρονισμός υπήρχε στην είσοδο αλλά και στο πόσο συνείσφερε ο συγχρονισμός στην πρόκληση της πυροδότησης και συνεπώς κατά πόσο η λειτουργία του νευρώνα ήταν ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων.

Τα αποτελέσματα έδιναν τιμή 1 σε περίπτωση που οι είσοδοι ήταν πλήρης συγχρονισμένοι ($\sigma_{in} = 0$ και $S_{in} = 1$) και τιμές γύρω από το 1 όταν οι είσοδοι είχαν ψηλό βαθμό συγχρονισμού, ενώ έδιναν τιμή 0 σε περίπτωση που οι είσοδοι ήταν πλήρης τυχαιοποιημένοι και χωρίς συγχρονισμό ($\sigma_{in} = 1$ και S_{in}=0) και τιμές γύρω από το 0 όταν οι είσοδοι είχαν ελάχιστο βαθμό συγχρονισμού.



Εικόνα 2.5 Η κανονικοποιημένη κλίση του δυναμικού στο παράθυρο w πριν από πυροδότηση. Αριστερά είναι τα αποτελέσματα με Leaky Integrate and Fire, Κουτσού et al. (2012) . Δεξιά είναι τα αποτελέσματα με Hodgkin and Huxley, Σάββα Ο.(διπλωματική εργασία 2014). S_{in} *είναι το πλήθος συγχρονισμένων εισόδων στο μοντέλο και* σ_{in} *είναι η διασπορά στις ακολουθίες εισόδου, που προκαλεί θόρυβο στο συγχρονισμό.*

Στις προσομοιώσεις τους οι Κουτσού et al.(2012), χρησιμοποίησαν επιπλέον το μοντέλο Leaky Integrate and Fire με Μερική Επαναπόλωση για να ανιχνεύσουν τη λειτουργικότητα του μοντέλου που προσομοιώνει αρκετά ρεαλιστικά τους νευρώνες που πυροδοτούν με μεγάλη μεταβλητότητα στις ψηλές συχνότητες πυροδότησης. Αυτό που έδειξαν τα αποτελέσματα της μετρικής είναι ότι το μοντέλο χρησιμοποιεί σχεδόν μόνο συνάθροιση εισόδων, αφού η κανονικοποιημένη κλίση έδινε τιμές μόνο κάτω από 0.1 .

Να σημειώσω εδώ, ότι τα αποτελέσματα της μετρικής δίνουν μια αξιόπιστη σχέση μεταξύ δυναμικού και εισόδων, υπό τις προϋποθέσεις ότι οι είσοδοι είναι μόνο διεγερτικοί και το άθροισμα των συγχρονισμένων εισόδων δίνει δυναμικό μεγαλύτερο του $V_{th} - V_{rest}$. Όπως αναφέρουν οι Κουτσού et al.(2012), αν στο νευρώνα υπό μελέτη εισαχθούν ανασταλτικές είσοδοι, τότε θα πρέπει τα όρια της μετρικής να λάβουν υπόψιν τις τιμές του δυναμικού κάτω από το V_{rest} που προκαλεί η αναστολή.

Αφού υπάρχουν αρκετές μελέτες που συνδέουν το δυναμικό της μεμβράνης με τα στατιστικά των πυροδοτήσεων, μια σχέση μεταξύ εισόδου και δυναμικού μπορεί να συνδέσει τις ακολουθίες πυροδότησης με την είσοδο στο νευρώνα. Παρόλα αυτά, αυτό είναι δύσκολη υπόθεση αφού και το δυναμικό αλλά και η ακολουθία πυροδοτήσεων εξαρτάται από πολλές άλλες παραμέτρους της εισόδου.

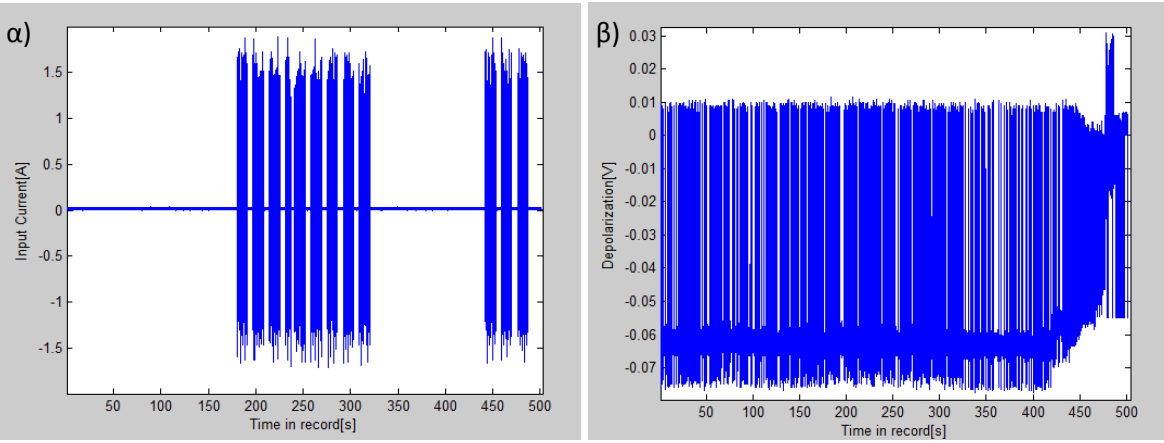
Κεφάλαιο 3

Σχεδιασμός και Υλοποίηση

3.1 Δεδομένα
3.2 Μεθοδολογία
3.3 Υλοποίηση
    3.3.1 Πυροδοτήσεις
    3.3.2 Χρονικό Παράθυρο
    3.3.3 Όρια Κλίσης

3.1 Δεδομένα

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη διπλωματική εργασία είχαν χρησιμοποιηθεί στην έρευνα των Lansky et al. (2006). Για την έρευνά τους, οι Lansky et al. (2006), χρειάζονταν ενδοσκοπικές μετρήσεις του δυναμικού του νευρώνα ώστε να έχουν καταγεγραμμένα όχι μόνο την ακολουθία πυροδοτήσεων αλλά και το δυναμικό της μεμβράνης κάτω από το κατώφλι. Για το σκοπό αυτό, οι πειραματιστές, αναισθητοποίησαν ινδικά χοιρίδια και εκτέλεσαν κατακόρυφη πρόσβαση, με κρανιοτομή, στο δεξιό εγκεφαλικό τους φλοιό. Εκεί, τοποθετούσαν ηλεκτρόδια σε απόσταση 1-2 μm από στο στόχο. Τον έλεγχο της αναισθητοποίησης είχαν με τη χρήση ηλεκτρογραφήματος του φλοιού. Με κάθε ηλεκτρόδιο που έφτανε στη μεμβράνη, καταγραφόταν στο λογισμικό το ακουστικό ερέθισμα και το δυναμικό της μεμβράνης. Για την έρευνα των Lansky et al. (2006), όπως και για αυτή τη διπλωματική εργασία, χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα ενός μόνο νευρώνα.



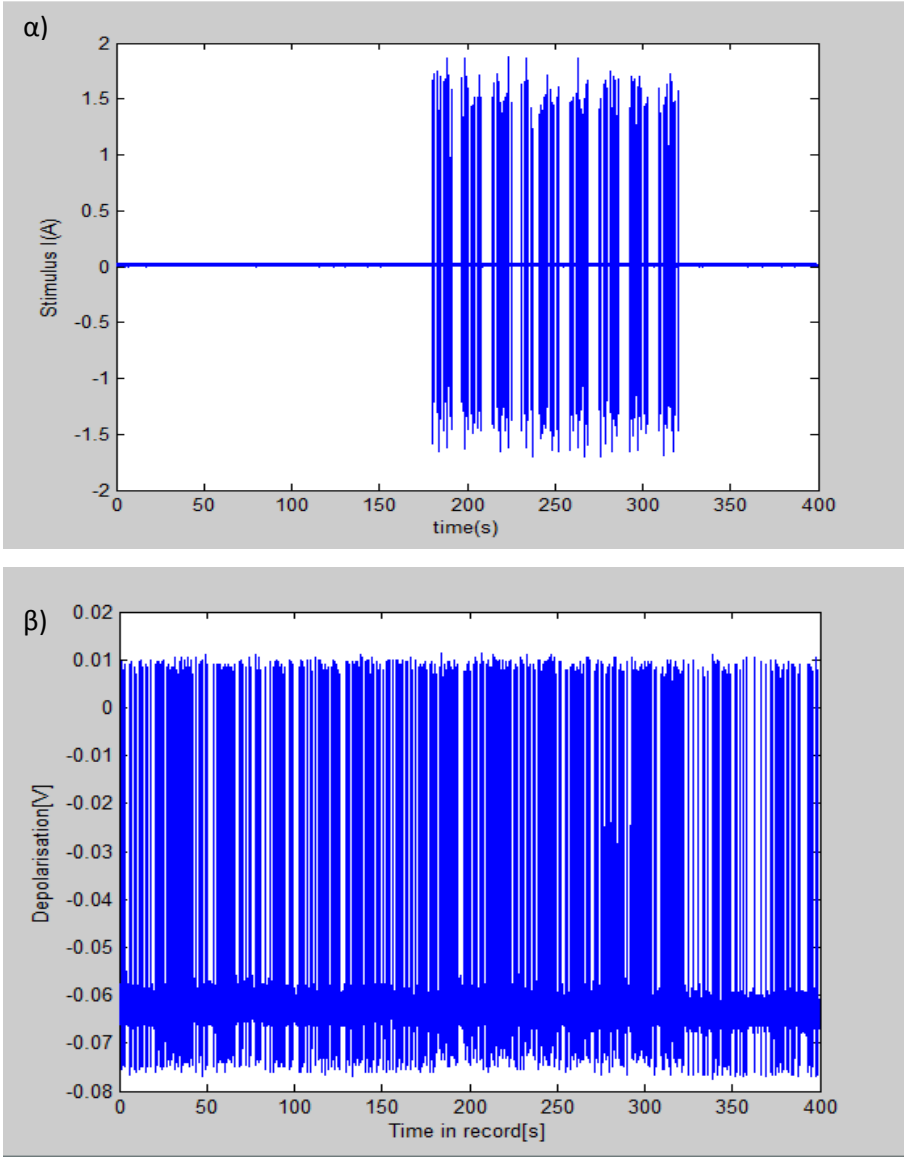
Εικόνα 3.1 α)Ρεύμα Εισόδου στο χρόνο. β) Δυναμικό Μεμβράνης στο χρόνο. Μετά τα 400 s η απόκριση του νευρώνα στην είσοδο αλλάζει. Το κατώφλι και το δυναμικό ισορροπίας φαίνεται να αλλάζουν.

Καταγεγραμμένες, ήταν οι τιμές του ηλεκτρικού δυναμικού (σε 100 mV), σε κάθε 0.15 ms, για ένα χρονικό διάστημα διάρκειας 501 s, όπως επίσης οι τιμές του ρεύματος στην είσοδο του νευρώνα. Το μέγεθος για τις μετρήσεις του ρεύματος δε διευκρινίζεται, έτσι θεώρησα ότι είναι σε Ampere. Στην έρευνα μου χρησιμοποίησα τα δεδομένα του διαστήματος 0-400 s, ενώ τα υπόλοιπα θεωρήθηκαν θόρυβος αφού όπως δείχνει η εικόνα 3.1 παρουσίαζαν περίεργες συμπεριφορές. Ίσως το ζώο, μετά τα 400s να είχε ανταποκριθεί σε κάποιο άλλο ερέθισμα.

Να σημειώσω εδώ, ότι στα διαστήματα 0-180 s και 320-400 s, ο νευρώνας βρίσκεται σε ηρεμία και πυροδοτεί αυθόρμητα, είτε λόγω κάποιας εσωτερικής διαδικασίας του νευρώνα, είτε λόγω εφέ από τους υπόλοιπους νευρώνες και το περιβάλλον του (Lansky et al.,2006). Αυτές οι αυθόρμητες διακυμάνσεις του δυναμικού ή οι μικρές επιδράσεις του περιβάλλοντος προκαλούν τις μικρές διακυμάνσεις, της τάξης 0-0.03 A, στο ρεύμα καταγραφής εισόδου. Αντίθετα, στο χρονικό διάστημα καταγραφής 180-320 s, ο νευρώνας ερεθίζεται με ρεύμα εισόδου, το οποίο σημειώνει ραγδαίες αυξομειώσεις μεταξύ -20 mA και 20 mA.

Στην εικόνα 3.2 φαίνεται το ρεύμα καταγραφής στην είσοδο του νευρώνα και το δυναμικό απόκρισης του που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Να σημειώσω εδώ, ότι οι μικρές αυξομειώσεις στο ρεύμα κατά την περίοδο που δεν υπάρχει είσοδος στο νευρώνα, είναι

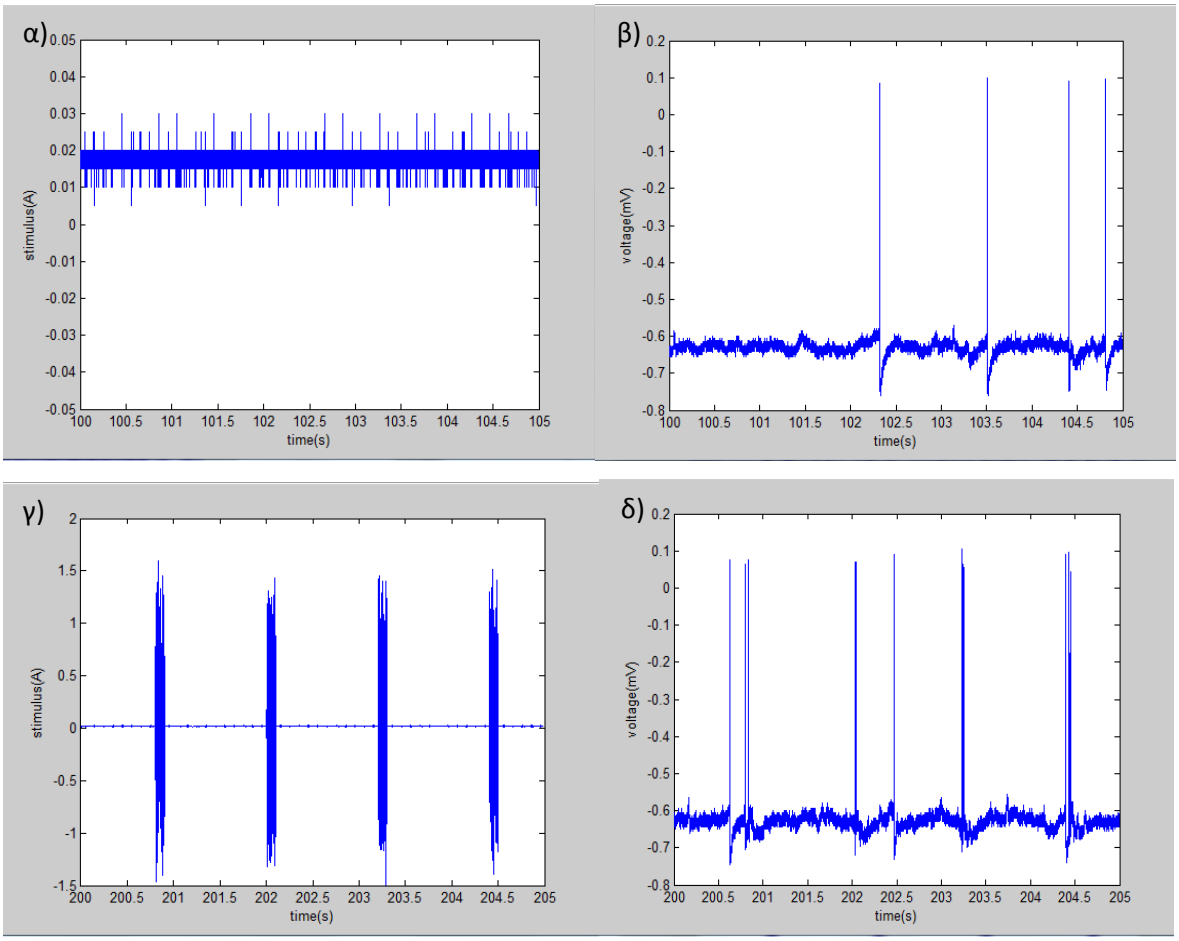
αρκετές για να προκαλέσουν τις αυθόρμητες πυροδοτήσεις που παρατηρούνται σε αυτή την περίοδο . Βέβαια προκαλούν πυροδοτήσεις με μικρότερη συχνότητα από αυτήν της περιόδου εισόδου.



Εικόνα 3.2 α) Ρεύμα εισόδου στο χρόνο. Στα διαστήματα 0-180 s και 320-400 s υπάρχουν αυξομειώσεις της τάξεως 0-0.03 Α. β) Απόκριση του δυναμικού της μεμβράνης στο χρόνο. Στο διάστημα εισόδου (180-320s) οι πυροδοτήσεις είναι συχνότερες.

Επιπλέον αυθόρμητες πυροδοτήσεις που προκαλούνται από αυξομειώσεις του δυναμικού της μεμβράνης μπορούν να παρατηρηθούν και στο διάστημα όπου υπάρχει είσοδος. Μια

τέτοια πυροδότηση παρουσιάζεται στην εικόνα 3.3 στο 200.6^{o} δευτερόλεπτο, όπου ο νευρώνας πυροδοτεί χωρίς να ανιχνεύσει ρεύμα εισόδου.



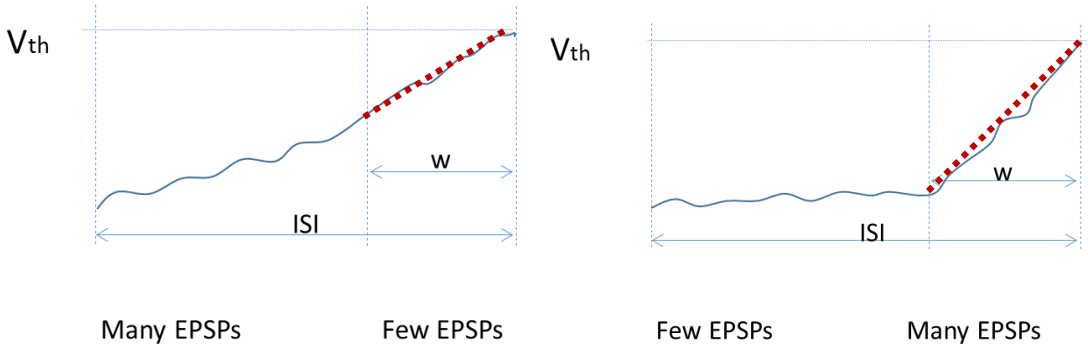
Εικόνα 3.3 α)Ρεύμα και β) δυναμικό μεμβράνης κατά την περίοδο ησυχίας. γ)Ρεύμα και δ) δυναμικό μεμβράνης κατά την περίοδο ερεθισμού. Στο διάστημα 200 s -205 s, όπου υπάρχει ρεύμα εισόδου, τα δυναμικά ενεργείας είναι συχνότερα και παρουσιάζονται πιο πυκνά από αυτά στο διάστημα 100-105 s, ενώ όλα τα δυναμικά ενεργείας έχουν περίπου ίδιο ύψος. Στο 200.6^{o} δευτερόλεπτο καταγραφής (γ και δ) παρατηρείται αυθόρμητη πυροδότηση.

Για το σκοπό της μελέτης χρειαζόταν ως δεδομένο ο συγχρονισμός που υπάρχει στις εισόδους του νευρώνα, όμως αυτό που χρησιμοποιήθηκε είναι το ρεύμα εισόδου. Αυτό δεν αποτελεί πρόβλημα, αφού όπως εξηγώ στο κεφάλαιο 2.1, η είσοδος προσυναπτικού δυναμικού σε έναν νευρώνα προκαλεί την κίνηση των ιόντων της μεμβράνης, δημιουργώντας αλλαγές στο ρεύμα της και συνεπώς αλλαγές στο δυναμικό της. Έτσι το ψηλό ηλεκτρικό ρεύμα στην είσοδο ενός νευρώνα ισοδυναμεί είτε με ταυτόχρονα προσυναπτικά δυναμικά είτε με ένα ισχυρό προσυναπτικό δυναμικό. Σε αυτή την εργασία θα θεωρήσουμε ότι ισχύει πάντα το πρώτο. Έτσι όταν θα αναφέρομαι στη διάρκεια της εισόδου ψηλού ρεύματος θα ισοδυναμεί με παρουσία ταυτόχρονων δυναμικών ενεργείας στην είσοδο του νευρώνα. Επιπλέον, το αρνητικό ρεύμα, ισοδυναμεί με ανασταλτικά προσυναπτικά δυναμικά, ενώ το θετικό ρεύμα ισοδυναμεί με διεγερτικά προσυναπτικά δυναμικά.

3.2 Μεθοδολογία

Στόχος μου, ήταν να αναλύσω τα δεδομένα καταγραφής και εφαρμόζοντας τροποποιήσεις στη μετρική Κουτσού et al. (2012) να πάρω αποτελέσματα και συμπερασμούς από την εφαρμογή της στο ρεαλιστικό νευρώνα.

Όπως αναφέρω και στο Κεφάλαιο 2.3, η μετρική δημιουργεί μια ισχυρή σχέση ανάμεσα στο δυναμικό της μεμβράνης ─συγκεκριμένα την κλίση του δυναμικού πριν από μια πυροδότηση─ και τις εισόδους του νευρώνα ─συγκεκριμένα το συγχρονισμό τους─ βάσει της οποίας για κάθε πυροδότηση, αν γνωρίζουμε την τροχιά του ηλεκτρικού δυναμικού στην μεμβράνη, μπορούμε να υπολογίσουμε με πόσο βαθμό συγχρονισμού έφτασαν οι είσοδοι που την προκάλεσαν και κατ' επέκταση κατά πόσο ο νευρώνας τη δεδομένη στιγμή εκτελούσε ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων ή χρονική συνάθροιση εισόδων, όπως εξηγείται και στην εικόνα 3.4.



Εικόνα 3.4 Οι αλλαγές στην είσοδο ενός νευρώνα και συγκεκριμένα οι αλλαγές στο συγχρονισμό των εισόδων, αντικατοπτρίζονται στην τροχιά του δυναμικού της μεμβράνης. Αριστερά φαίνεται το δυναμικό να ανεβαίνει σταδιακά και να προκαλείται μικρή κλίση. Δεξιά φαίνεται το δυναμικό να ανεβαίνει απότομα- λόγω ξαφνικών ταυτόχρονων εισόδων- προκαλώντας ψηλή κλίση.

Το ζητούμενο της μετρικής ―ο βαθμός συγχρονισμού― δίνεται ως η τιμή της κανονικοποιημένης κλίσης του δυναμικού, μέσα σε κάποιο χρονικό διάστημα, w, πριν την πυροδότηση, όπως φαίνεται και πιο πάνω. Για την κανονικοποίηση της κλίσης, χρειάζονται δύο όρια· το ανώτατο όριο κλίσης και το κατώτατο όριο κλίσης, όπως αναφέρονται και στο Κεφάλαιο 2.3.

Για αυτή τη μελέτη, τα δύο όρια χρειαζόταν να οριστούν μέσα από τα δεδομένα. Στη συνέχεια, αφού θα είχαν βρεθεί οι κλίσεις (διάνυσμα m, Παράρτημα Α) του δυναμικού της μεμβράνης στο χρονικό παράθυρο w πριν από κάθε πυροδότηση, θα μπορούσα να υπολογίσω τις τιμές της μετρικής(διάνυσμα Μ, Παράρτημα Β).

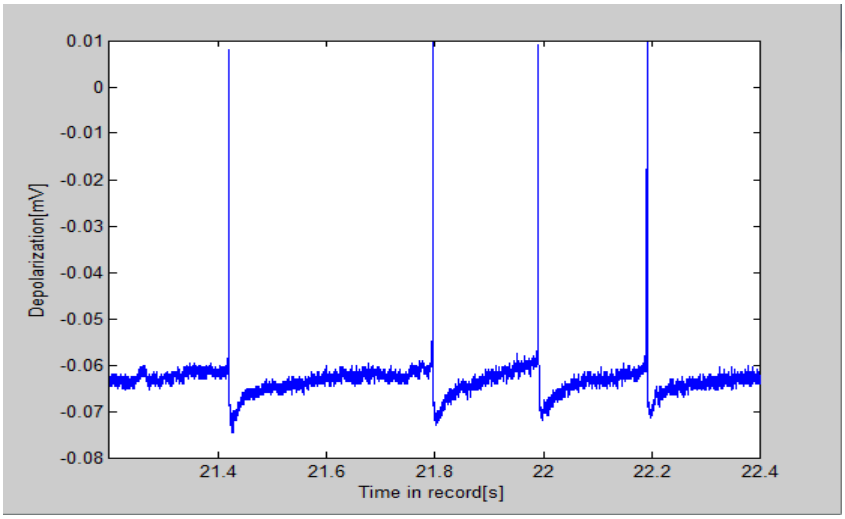
Για να βρεθούν οι κλίσεις, πρώτα θα έπρεπε να ανιχνευτούν οι πυροδοτήσεις, και συνεπώς να οριστεί το δυναμικό κατωφλίου, $Vth.$ Έπειτα χρειαζόταν το μέγεθος του παραθύρου w, με το οποίο θα μπορούσα να υπολογίζω τις κλίσεις. Κάθε κλίση υπολογιζόταν ως $\frac{Vth-u_i}{w}$, όπου u_i ήταν το δυναμικό της μεμβράνης τη χρονική στιγμή (t_i-w) και t_i η στιγμή της πυροδότησης i. Στη συνέχεια, έπρεπε να βρεθούν το ανώτατο και το κατώτατο όριο κλίσης και μετά να κανονικοποιηθούν όλες οι κλίσεις. Τα όρια της κλίσης, έπρεπε να βρεθούν από τις υπάρχουσες κλίσεις, και να είναι ανάλογα των διαστημάτων μεταξύ διαδοχικών πυροδοτήσεων.

3.3 Υλοποίηση

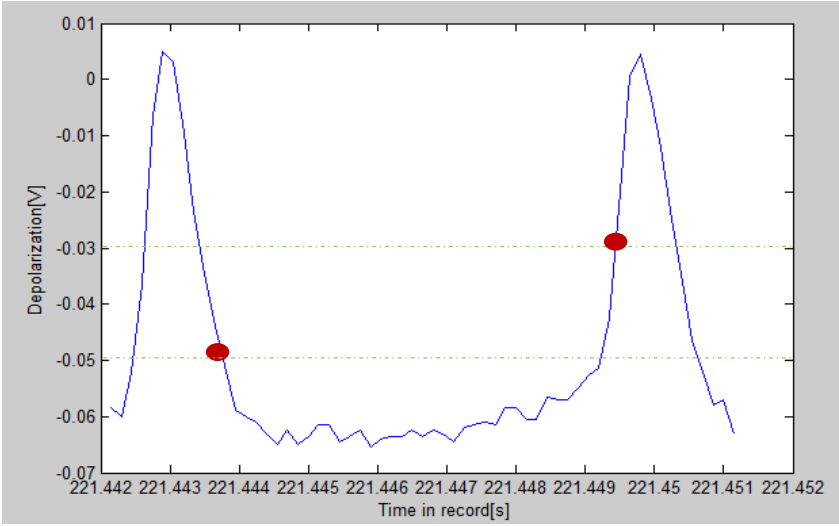
3.3.1 Πυροδοτήσεις

Τα δεδομένα δείχνουν πως ο δεδομένος νευρώνας είχε δυναμικό ισορροπίας γύρω στα -65 mV. Γνωρίζοντας ότι το δυναμικό κατωφλίου στους περισσότερους νευρώνες βρίσκεται περίπου 20 mV πάνω από το δυναμικό ηρεμίας δοκίμασα διάφορες τιμές για το κατώφλι από -30 mV μέχρι και 0 mV. Όπως φαίνεται και στην εικόνα 3.5 το δυναμικό κατωφλίου, V_{th}, και το δυναμικό ισορροπίας, V_{rest} παρουσιάζουν μικρές διακυμάνσεις. Οι πυροδοτήσεις δεν αρχίζουν στις ίδιες τιμές και το τέλος τους δεν ορίζεται σε όλες το ίδιο. Αυτό σημαίνει ότι δε μπορούμε να ξέρουμε τις ακριβείς τους τιμές άρα χρειαζόταν να οριστούν προσεγγιστικά μιας και θεωρούνται σταθερές ως παράμετροι του νευρώνα και όχι παράμετροι της εισόδου. Τα αποτελέσματα δεν είχαν σημαντικές διαφορές οπόταν κράτησα το χαμηλότερο δυναμικό των -30 mV ως δυναμικό κατωφλίου το οποίο λάμβανε υπόψιν ως πυροδοτήσεις και τα μικρότερα δυναμικά που έφταναν μέχρι το -25 mV.

Ως σημεία εκκίνησης των πυροδοτήσεων θεώρησα τις χρονικές στιγμές όπου το δυναμικό ξεπερνούσε το κατώφλι και ως σημείο τερματισμού θεώρησα την τελευταία χρονική στιγμή της επαναπόλωσης όπου το δυναμικό ξεπερνούσε τα -50 mV, αφού η στιγμή της υπερπόλωσης ήταν δύσκολο να βρεθεί με τις αρνητικές εισόδους. Έτσι κάθε ενδιάμεσο διάστημα μεταξύ διαδοχικών πυροδοτήσεων (ISI) οριζόταν από το σημείο που σταματούσε μια πυροδότηση μέχρι το σημείο που άρχιζε η επόμενή της.



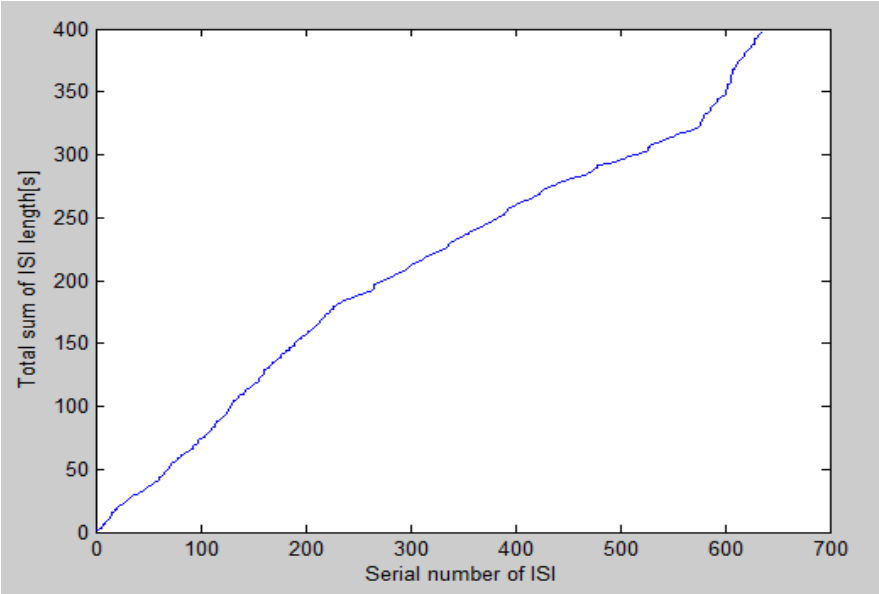
Εικόνα 3.5 Δυναμικό μεμβράνης στο χρόνο. Το δυναμικό κατωφλίου και το δυναμικό ισορροπίας δεν έχουν σταθερές τιμές.



Εικόνα 3.6 Δυναμικό μεμβράνης στο χρόνο. Δείχνει πως ορίζεται το ISI για αυτή την εργασία.

Τα διαστήματα μεταξύ διαδοχικών πυροδοτήσεων (ISI), όπως φαίνονται στην εικόνα 3.7, χωρίζονται σε τρεις περιόδους, στις οποίες για κάθε μια διατηρούνται σταθερά και δεν παρουσιάζουν κάποιο μοτίβο στο μήκος τους και κατ' επέκταση στη δημιουργία των πυροδοτήσεων. Το πρώτο και τρίτο μέρος αντιστοιχούν προφανώς στην περίοδο χωρίς είσοδο (0-180s και 320-400s), όπου οι πυροδοτήσεις είναι πιο αραιές με αποτέλεσμα η συνάθροιση των ISI να προκαλεί μεγαλύτερη κλίση στη γραφική από αυτή στο δεύτερο

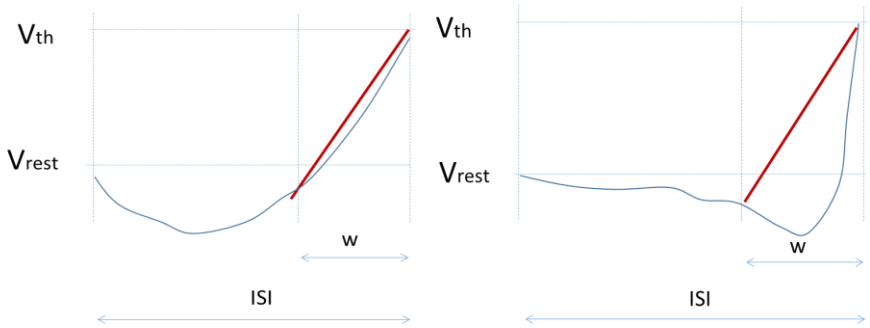
μέρος, το οποίο αντιστοιχεί στην περίοδο εισόδου (180-320s), όπου οι πυροδοτήσεις είναι πυκνότερες.



Εικόνα 3.7 Συνάθροιση των διαδοχικών ενδιάμεσων διαστημάτων (ISI) έναντι της σειράς εμφάνισης κάθε ενδιάμεσου διαστήματος.

3.2.2 Χρονικό Παράθυρο

Ο ορισμός του χρονικού παραθύρου, w, ανήκει καθαρά σε αυτόν που θέλει να μελετήσει το νευρωνικό κώδικα. Η τιμή του, καθορίζει τη χρονική περίοδο κατά την οποία οι είσοδοι στο νευρώνα θεωρούνται ταυτόχρονοι ή συγχρονισμένοι (εικόνα 3.8). Όσο πιο μικρό είναι, τόσο πιο ακριβείς θα είναι η έννοια του συγχρονισμού, άρα τόσο πιο δύσκολα η μετρική θα δίνει τιμές κοντά στο 1.



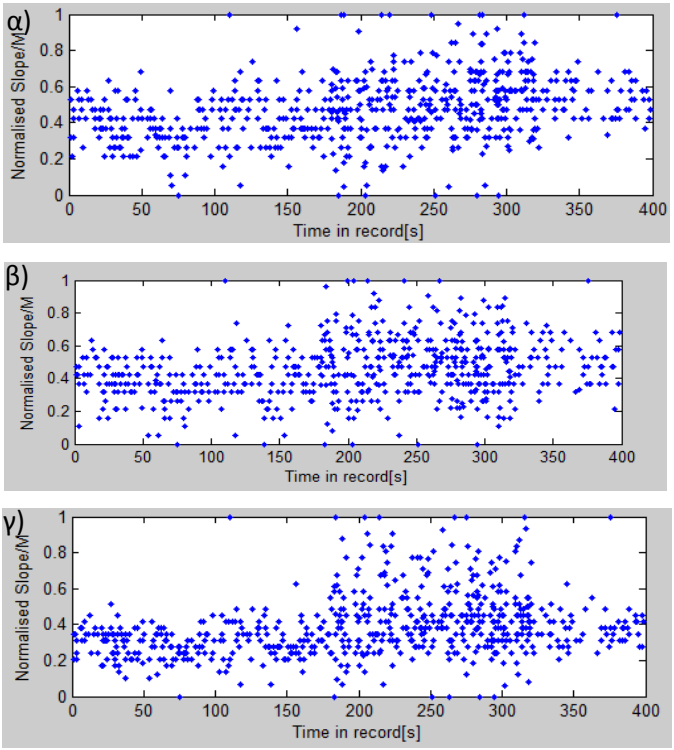
Εικόνα 3.8 Βλέπουμε δύο περιπτώσεις με ακριβώς ίδιες κλίσεις. Δεξιά φαίνεται να υπήρξαν πιο συγχρονισμένες είσοδοι αφού το δυναμικό ανέβηκε γρηγορότερα, όμως η μετρική λαμβάνει υπόψιν τις δύο πυροδοτήσεις σαν να προκλήθηκαν από ίδιο συγχρονισμό αφού μέσα στο χρονικό παράθυρο(όπου όλες οι είσοδοι θεωρούνται ταυτόχρονες) και στις δύο περιπτώσεις το δυναμικό σημειώνει την ίδια αύξηση.

Σημαντικό είναι ότι το μέγεθος του παραθύρου επηρεάζει την τιμή της κλίσης του δυναμικού, αφού αυτή ορίζεται ως $\frac{Vth-u_i}{w}$, όμως, υπολογίζοντας κάθε κλίση στο ίδιο παράθυρο, η σχετική συνεισφορά του συγχρονισμού σε κάθε πυροδότηση θα πρέπει να υπολογίζεται σωστά. Αυτό γιατί η κλίση κανονικοποιείται ανάμεσα στα δύο όρια, και γνωρίζοντας πόσο θα μπορούσε να είναι ο μέγιστος και ο ελάχιστος συγχρονισμός για το δεδομένο ISI και w, δίνει πάντα το σχετικό συγχρονισμό που προκάλεσε την πυροδότηση. Παρόλα αυτά, αλλάζοντας τις τιμές του παραθύρου στην έρευνα μου, είχε σημαντικές επιπτώσεις όπως φαίνεται στην εικόνα 4.8.

Σε αυτή τη μελέτη το μέγεθος w έπρεπε να έχει τιμή μεγαλύτερη του 0.015 ms, του χρόνου καταγραφής διαδοχικών εισόδων. Επιπλέον, όπως έχει διατυπωθεί από τους Gerstner et al. (1996), για νευρώνες με χρονική σταθερά 10-20 ms η χρονική ακρίβεια 1-3 ms είναι η κατάλληλη για τη μελέτη νευρωνικού κώδικα, γι' αυτό και στη μετρική όπου τ_μ=10 ms χρησιμοποιείται παράθυρο 2 ms. Στα δεδομένα των Lansky et al. (2006) ο νευρώνας υπολογίζεται να έχει χρονική σταθερά γύρω στα 40 ms, συνεπώς δοκίμασα να θέσω το χρονικό παράθυρο σε τιμές από 2 ms μέχρι 10 ms καταλήγοντας στο βέλτιστο χρονικό παράθυρο των 7 ms. Μικρότερες τιμές για το w δεν έδιναν πολύ ξεκάθαρα αποτελέσματα, όπως φαίνεται στην εικόνα 3.9, ενώ για μεγαλύτερες τιμές, όπως θα εξηγηθεί πιο κάτω,

έπρεπε να αφαιρεθούν από τη μελέτη πολλές πυροδοτήσεις, γεγονός που θα αλλοίωνε τα αποτελέσματα.

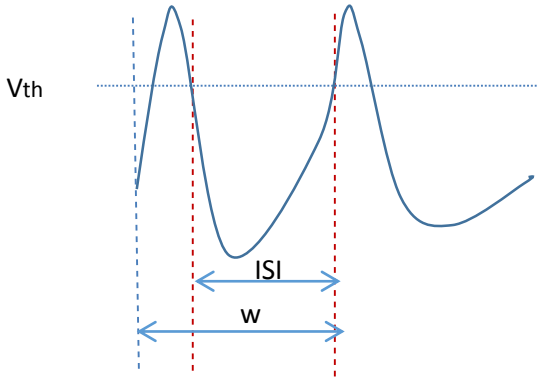
Αυτό που παρατηρούμε όταν η τιμή του παραθύρου μικραίνει είναι αντίθετο με αυτό που θα ανέμενε κανείς. Αντί να γίνεται πιο δύσκολη η ανίχνευση κανονικοποιημένων κλίσεων κοντά στο 1, τέτοιες τιμές γίνονται πιο συχνές. Αυτό οφείλεται στην εύρεση ορίων, η οποία γίνεται εμπειρικά και όσο το παράθυρο μικραίνει το φάσμα κλίσεων στενεύει, προκαλώντας το μη σωστό διαχωρισμό των κλίσεων.



Εικόνα 3.9 Τιμή της κανονικοποιημένης κλίσης στο χρόνο. α) τιμή παραθύρου 3ms β) τιμή παραθύρου 5ms γ) τιμή παραθύρου 7 ms. Βλέπουμε ότι όσο μεγαλώνει η τιμή του παραθύρου η μετρική διαχωρίζει καλύτερα τις δύο λειτουργίες του νευρώνα μεταξύ διαστήματος ησυχίας και διαστήματος με ρεύμα εισόδου.

Επιλέγοντας τιμή παραθύρου, χρειαζόταν ένας επιπλέον έλεγχος για τις πυροδοτήσεις που θα μελετούσα. Οι πυροδοτήσεις οι οποίες προκαλούσαν διάστημα από την προηγούμενη πυροδότηση (ISI) μικρότερο του παραθύρου w έπρεπε να αφαιρεθούν. Αυτό γιατί η μετρική

δε θα έδινε σωστή απάντηση για το λόγο που προκλήθηκαν τέτοιες πυροδοτήσεις, αφού δε θα υπήρχε η έννοια της κλίσης του δυναμικού σε ένα παράθυρο μεγαλύτερο από αυτό που την προκάλεσε. Τέτοιες περιπτώσεις περιγράφονται από την εικόνα 3.10. Επιπλέον αν οι πυροδοτήσεις προκύπταν σε ISI ίσο με το παράθυρο η μετρική ίσως να έδινε λάθος αποτέλεσμα λόγω της σύγκλισης των ορίων που εξηγήθηκε στο κεφάλαιο 2.3. Έτσι το παράθυρο θα έπρεπε να είναι μικρό ώστε να μην συμπίπτει με πολλά ISI και να μην να αφαιρεθούν πολλές πυροδοτήσεις.



Εικόνα 3.10. Η δεύτερη πυροδότηση βρίσκεται σε διάστημα ISI μικρότερο του w. Αυτή η πυροδότηση αφαιρείται από τα δεδομένα (το δυναμικό αντικαθίσταται με -55mV) διότι ο υπολογισμός της κλίσης του στο παράθυρο w δεν θα έδινε το σωστό λόγο πυροδότησης.

3.2.3 Όρια Μετρικής

Τα όρια της μετρικής χρειάζονταν για την κανονικοποίηση της κλίσης. Το άνω όριο στη μετρική Κουτσού et al. (2012) υπολογίζεται ως $\frac{Vth-V_{rest}}{w}$, και αναπαριστά την κλίση στην περίπτωση που ο νευρώνας πυροδοτεί λόγω ανίχνευσης πλήρη ταυτόχρονων εισόδων. Δηλαδή την περίπτωση που ο νευρώνας βρίσκεται σε ηρεμία και ένα σύνολο από εισόδους έρχονται ξαφνικά και ταυτόχρονα να ανεβάσουν το δυναμικό στο δυναμικό κατωφλίου. Το κάτω όριο υπολογίζεται ως

$Li = \frac{V_{th} - (V_{rest} + I\left(1 - \exp\left(-\frac{\Delta t_i - w}{\tau_m}\right)\right))}{w}$, όπου το $V_{rest} + I\left(1 - \exp\left(-\frac{\Delta t_i - w}{\tau_m}\right)\right)$ υπολογίζει —για το μοντέλο LIF με διεγερτικές εισόδους— την τιμή που θα έχει το δυναμικό μετά από $\Delta t_i - w$ χρόνο συνάθροισης, δίνοντας την τιμή της κλίσης για την περίπτωση που ο νευρώνας πυροδοτεί καθαρά και μόνο από συνάθροιση εισόδων που έρχονται σε τυχαίες χρονικές στιγμές. Δηλαδή, την περίπτωση που ο νευρώνας βρίσκεται ήδη σε ψηλό δυναμικό και η είσοδος μερικών διεγερτικών δυναμικών ενεργείας προκαλεί την πυροδότηση του.

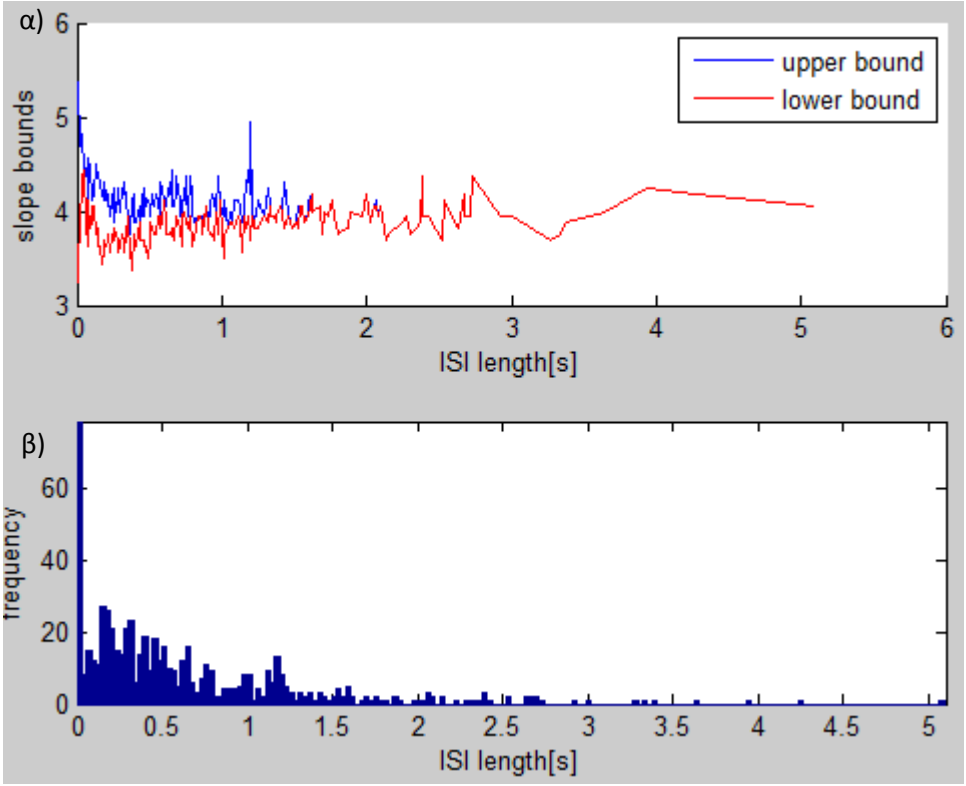
Όπως φαίνεται και από τις εξισώσεις, σε κάθε ξεχωριστή πυροδότηση αντιστοιχεί ένα ζεύγος άνω και κάτω ορίων, το οποίο εξαρτάται από τη χρονική διαφορά της συγκεκριμένης πυροδότησης από την προηγούμενη (ISI_i). Συνεπώς, τα όρια (διανύσματα low και upper, Παράρτημα Γ) έπρεπε να βρεθούν βάσει του μεγέθους ISI.

Γι' αυτό, χώρισα τις κλίσεις που προκαλούσαν οι πυροδοτήσεις σε ομάδες, ανάλογα με το ISI κάθε πυροδότησης, και βρήκα τη μέγιστη και ελάχιστη κλίση σε κάθε διάστημα. Αυτό υλοποιήθηκε με εύρος τιμών της κάθε ομάδας 0.01 ms. Οι ομάδες ξεκινούσαν από 0-0.01 μέχρι (μέγιστο ISI - 0.01) - μέγιστο ISI, περιλαμβάνοντας όλες τις τιμές ISI των δεδομένων.

Αυτή η διαδικασία είχε ένα ελάττωμα. Τα περισσότερα ISI βρίσκονταν στις πρώτες 2-3 ομάδες τιμών, ενώ στις υπόλοιπες ομάδες υπήρχαν από μερικές κλίσεις έως και καμία. Αυτό, όπως φαίνεται και στην εικόνα 3.9 δημιουργούσε πρόβλημα στην ανίχνευση ορίων. Όσο μεγαλύτερο ήταν το μέγεθος του ISI τόσο λιγότερες πυροδοτήσεις υπήρχαν, κάνοντας δύσκολη την ανίχνευση ορίων σε αυτά τα διαστήματα. Σε μερικές ομάδες όπως φαίνεται και στην εικόνα 3.10 υπήρχε μόνο μια πυροδότηση κι έτσι το άνω και κάτω όριο ορίζονταν με την ίδια τιμή, γεγονός που θα αλλοίωνε τα αποτελέσματα αφού δε θα ήταν σωστά τα όρια κλίσης.

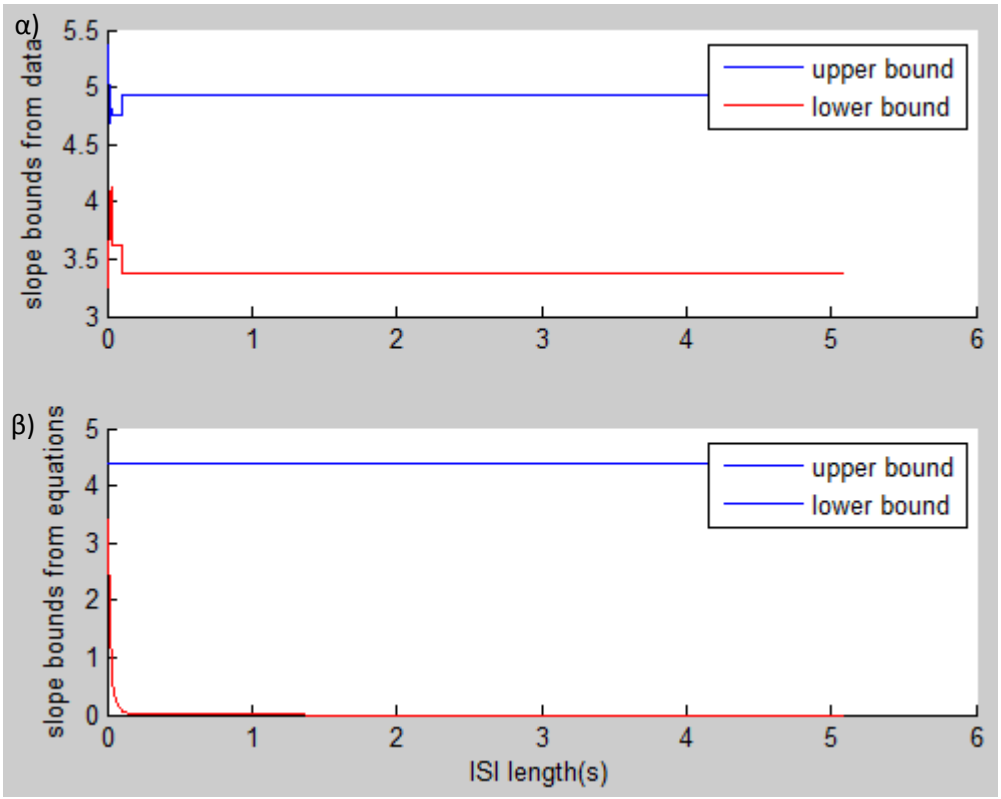
Μια τέτοια σύγκλιση των δύο ορίων έπρεπε να υπάρχει μόνο στο σημείο όπου το μέγεθος του ISI ισούται με το μέγεθος του w. Εκεί η μετρική δε μπορεί να ξεχωρίσει τη λειτουργία του νευρώνα, ούτε και να αποφασίσει πόσος είναι στα αλήθεια ο συγχρονισμός που

προκάλεσε πυροδότηση, αφού σε τέτοια περίπτωση, η λειτουργία της συνάθροισης εισόδων στο χρονικό διάστημα από την προηγούμενη πυροδότηση μέχρι τη συγκεκριμένη πυροδότηση και η λειτουργία ανίχνευσης ταυτόχρονων εισόδων που προκύπτουν στο χρονικό παράθυρο w δίνουν το ίδιο αποτέλεσμα. Αυτή η θεωρητική σύγκλιση δε φαίνεται στην γραφική παράσταση των ορίων που λήφθηκαν από τα δεδομένα διότι η μικρότερη τιμή ISI που συμπεριλήφθηκε ήταν 0.0071 ms, μεγαλύτερη από το μέγεθος του παραθύρου w που είναι 0.007 ms. Όπως ανέφερα και στο Κεφάλαιο 3.3.2, τα διαστήματα που ήταν μικρότερα του w δεν συμπεριλήφθηκαν στους υπολογισμούς.



Εικόνα 3.10 α) Ανώτατο και κατώτατο όριο μετρικής, έναντι του μήκους ISI. β) Πλήθος των κλίσεων(ή των πυροδοτήσεων) που υπάρχουν για κάθε μήκος ISI. Η εύρεση διαφορετικών ορίων για κάθε μέγεθος ISI δεν είναι επιτυχείς διότι πυροδοτήσεις με ISI>0.02 είναι ελάχιστες και δεν υπάρχει εύρος κλίσεων από τις οποίες να βρεθεί μέγιστη και ελάχιστη κλίση προκαλώντας την ανορθόδοξη σύγκλιση των ορίων στο α).

Για να λύσω το πιο πάνω πρόβλημα, βρήκα τιμές ορίων για τα πρώτα διαστήματα που είχαν πολλές τιμές, ενώ ομαδοποίησα τα υπόλοιπα διαστήματα, ώστε να έχουν αρκετές τιμές και βρήκα το ολικό άνω και κάτω όριο σε αυτά. Η ακόλουθη γραφική δείχνει τις τιμές των νέων ορίων, οι οποίες ακολουθούν τη θεωρητική γραφική.



Εικόνα 3.11 α) οι νέες τιμές των ορίων για κάθε μήκος ISI β)οι τιμές των ορίων όπως ορίζονται από τις εξισώσεις της μετρικής για κάθε μήκος ISI.

Η εικόνα 3.11 α) αναπαριστά τα νέα όρια και β) τα θεωρητικά όρια όπως αυτά προκύπτουν από τις εξισώσεις της μετρικής Κουτσού et al.(2012). Στην εικόνα 3.11β φαίνεται το κατώτατο όριο να φτάνει το μηδέν και το ανώτατο να είναι γύρω στα 4.5V/s. Τα όρια που προκύπτουν από τα δεδομένα (εικόνα 3.11α) διαφέρουν σ' αυτό. Το ανώτατο όριο σε κάποιες τιμές διαφέρει και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το δυναμικό που είχε ο νευρώνας στην αρχή του παραθύρου πιθανόν να μην ήταν το δυναμικό ηρεμίας αλλά κάποιο μικρότερο –λόγω αναστολής–, το οποίο δε λαμβάνουν υπόψιν οι εξισώσεις. Παρομοίως στις ελάχιστες περιπτώσεις των μεγάλων χρονικών διαστημάτων μεταξύ διαδοχικών πυροδοτήσεων (ISI)

το δυναμικό δεν παρουσίασε πυροδότηση λόγω πλήρης σταδιακής αύξησης με αποτέλεσμα να μην βρεθεί καμία μηδενική κλίση.

Κεφάλαιο 4

Αποτελέσματα και Συζήτηση

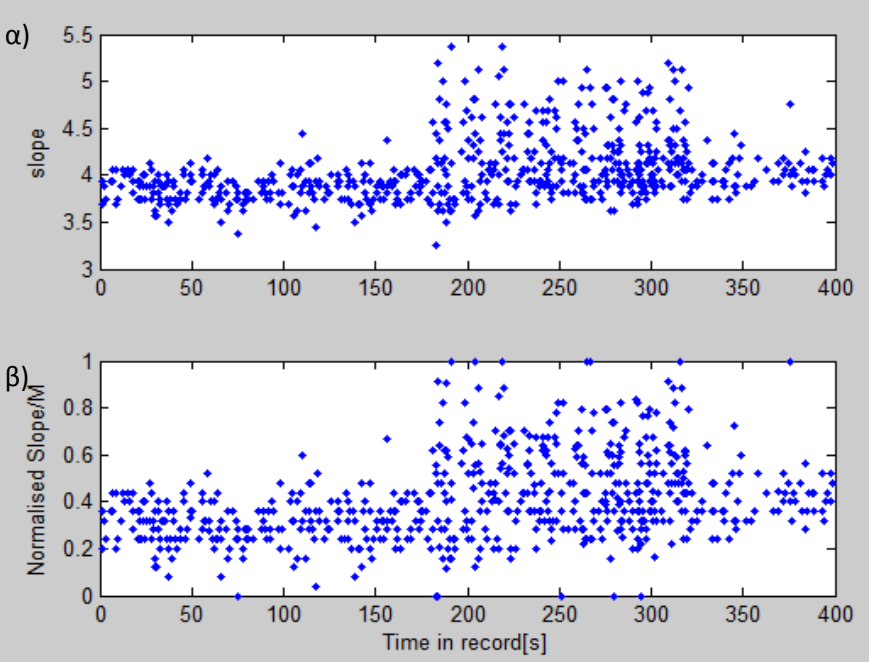
4.1 Αποτελέσματα

4.1.1 Ακραίες Περιπτώσεις

4.2 Ορθότητα Αποτελεσμάτων

4.1 Αποτελέσματα

Ως αποτέλεσμα της τροποποιημένης μετρικής πήρα τις τιμές που δείχνουν για κάθε πυροδότηση πόσος συγχρονισμός εισόδων τις προκάλεσε και παράλληλα τη λειτουργία που εκτελούσε ο νευρώνας ανάμεσα στο συνεχές των δύο λειτουργιών: χρονικής συνάθροισης και ανίχνευσης ταυτόχρονων εισόδων.

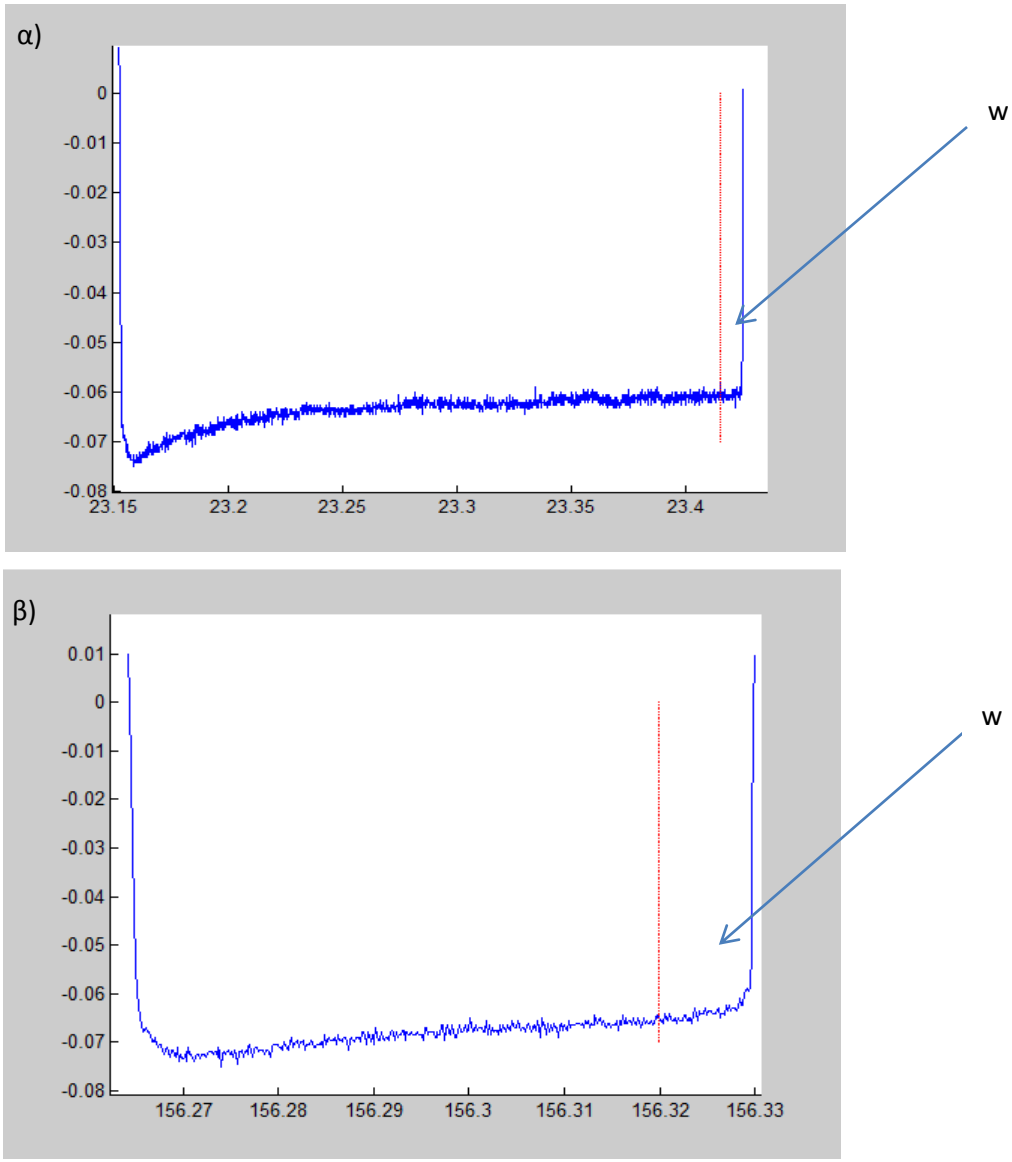


Εικόνα 4.1 α) Η κλίση του δυναμικού πριν από κάθε πυροδότηση πριν την κανονικοποίηση έναντι του χρόνου πυροδότησης. β) η κανονικοποιημένη κλίση κάθε πυροδότησης στο χρόνο. Οι κλίσεις φαίνεται να κατανέμονται σωστά στο διάστημα [0,1].

4.1.1 Ακραίες Περιπτώσεις

Πιο κάτω φαίνονται δύο περιπτώσεις πυροδοτήσεων. Η πρώτη συμβαίνει στη χρονική περίοδο όπου ο νευρώνας δε δέχεται είσοδο όμως πυροδοτεί λόγω αυθόρμητων αυξομειώσεων στο δυναμικό της μεμβράνης. Το δυναμικό φαίνεται να ανεβαίνει αργά με αποτέλεσμα η κλίση μέσα στο παράθυρο w, να είναι μικρή, όπως υπολόγισε η μετρική.

Η δεύτερη πυροδότηση συμβαίνει κατά την περίοδο που ο νευρώνας ερεθίζεται με ρεύμα. Το δυναμικό φαίνεται να είναι σε χαμηλότερο σημείο στην αρχή του παραθύρου από ότι η πρώτη πυροδότηση, ενώ φτάνει γρηγορότερα στο δυναμικό κατωφλίου, με αποτέλεσμα η κλίση να είναι μεγάλη, όπως υπολόγισε η μετρική.



Εικόνα 4.2 α) Πυροδότηση που τυχαίνει σε χρονικό διάστημα χωρίς είσοδο, λόγω σταδιακής αύξησης του δυναμικού. Η τιμή της μετρικής είναι 0 β) Πυροδότηση που τυχαίνει σε χρονικό διάστημα με είσοδο, λόγω απότομης αύξησης του δυναμικού. Η τιμή της μετρικής είναι 1.

4.2 Αξιολόγηση Ορθότητας

Για την αξιολόγηση της ορθότητάς της μετρικής, έπρεπε να δω κατά πόσο η μετρική έδινε τιμές κοντά στο 1 για τις πυροδοτήσεις που λάμβαναν χώρα την περίοδο ψηλού θετικού ρεύματος αφού όπως εξηγείται και στο κεφάλαιο 2.1 τα ψηλά ρεύματα ισοδυναμούν με ταυτόχρονα προσυναπτικά δυναμικά στην είσοδο του νευρώνα. Κατ' ακρίβεια ένα ψηλό

ρεύμα μπορεί να ισοδυναμεί και με ένα πολύ ισχυρό προσυναπτικό δυναμικό αλλά όπως ανέφερα και στο κεφάλαιο 3.1 για αυτή την έρευνα υπέθεσα ότι ένας ισχυρός παλμός στο ρεύμα προκαλείται πάντα από μαζικά προσυναπτικά δυναμικά. Παρ' όλα αυτά, περιπτώσεις με μόνο θετικό ρεύμα στο w δεν υπήρχαν αφού το ρεύμα ανεβοκατέβαινε συνεχώς, σε χρόνους μικρότερους του 1 ms. Αυτό, όμως, δεν αποτελεί πρόβλημα, μιας και το αρνητικό ρεύμα (αναστολή) έριχνε το δυναμικό με αποτέλεσμα να το κρατά σε μια χαμηλή μέση τιμή, γεγονός που έκανε την ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων (ερχομός ισχυρού παλμού) απαραίτητη για πυροδότηση.

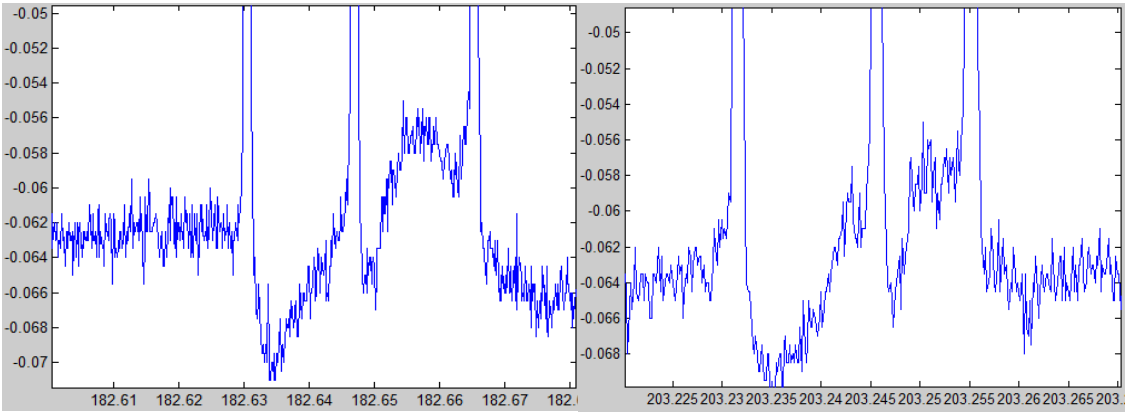
Επιπλέον η μετρική θα πρέπει να δίνει μικρότερες τιμές στην περίοδο που δεν υπάρχει είσοδος. Σε αυτή την περίοδο υπάρχουν μόνο αυθόρμητες πυροδοτήσεις οι οποίες προκύπτουν από αυθόρμητες αυξήσεις του δυναμικού της μεμβράνης. Συνήθως οι αυξήσεις αυτές είναι μικρές κι έτσι χρειάζεται χρόνος μέχρι ο νευρώνας να πυροδοτήσει άρα η μετρική θα δίνει πολύ μικρή τιμή, εκτός αν προκύψουν μεγάλες αυξήσεις οπόταν ο νευρώνας θα πυροδοτήσει γρηγορότερα, δίνοντας μεγαλύτερη τιμή μετρικής.

Όπως φαίνεται στην εικόνα 4.1β, ελάχιστες πυροδοτήσεις του νευρώνα έχουν προκληθεί καθαρά από χρονική συνάθροιση εισόδων και ελάχιστες πυροδοτήσεις έχουν προκληθεί καθαρά από ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων, ενώ οι περισσότερες πυροδοτήσεις προκλήθηκαν από το συνδυασμό των δύο λειτουργιών. Το εύρος των τιμών μένει ίδιο στο χρόνο, αλλά αλλάζει ο μέσος όρος της τιμής μεταξύ χρονικού διαστήματος με είσοδο και χρονικού διαστήματος χωρίς είσοδο. Ο μέσος όρος, συμφωνεί με τα αναμενόμενα αποτελέσματα ότι στην περίοδο εισόδου ο νευρώνας λειτουργεί κυρίως ως ανιχνευτής ταυτόχρονων εισόδων ενώ στην περίοδο χωρίς είσοδο λειτουργεί κυρίως ως χρονικός συναθροιστής.

Στην περίπτωση που δεν υπάρχει ρεύμα εισόδου ο νευρώνας πυροδοτεί λόγω αυθόρμητων αυξήσεων στο δυναμικό. Η κανονικοποιημένη κλίση δε φτάνει το 1 διότι είναι δύσκολο οι αυθόρμητες αυξομειώσεις του δυναμικού να αποτελούνται από μάζα δυναμικών με άθροισμα δυναμικού μεγαλύτερο από $(V_{th} - V_{rest})$. Από την άλλη, οι αυθόρμητες αυξήσεις στο δυναμικό του νευρώνα δύσκολα έρχονται σε μικρά διαδοχικά διαστήματα ώστε να

προκαλείται πυροδότηση μόνο από τη χρονική συνάθροιση τους. Το πιο πιθανό σε αυτή την περίπτωση είναι ο συνδυασμός των δύο λειτουργιών.

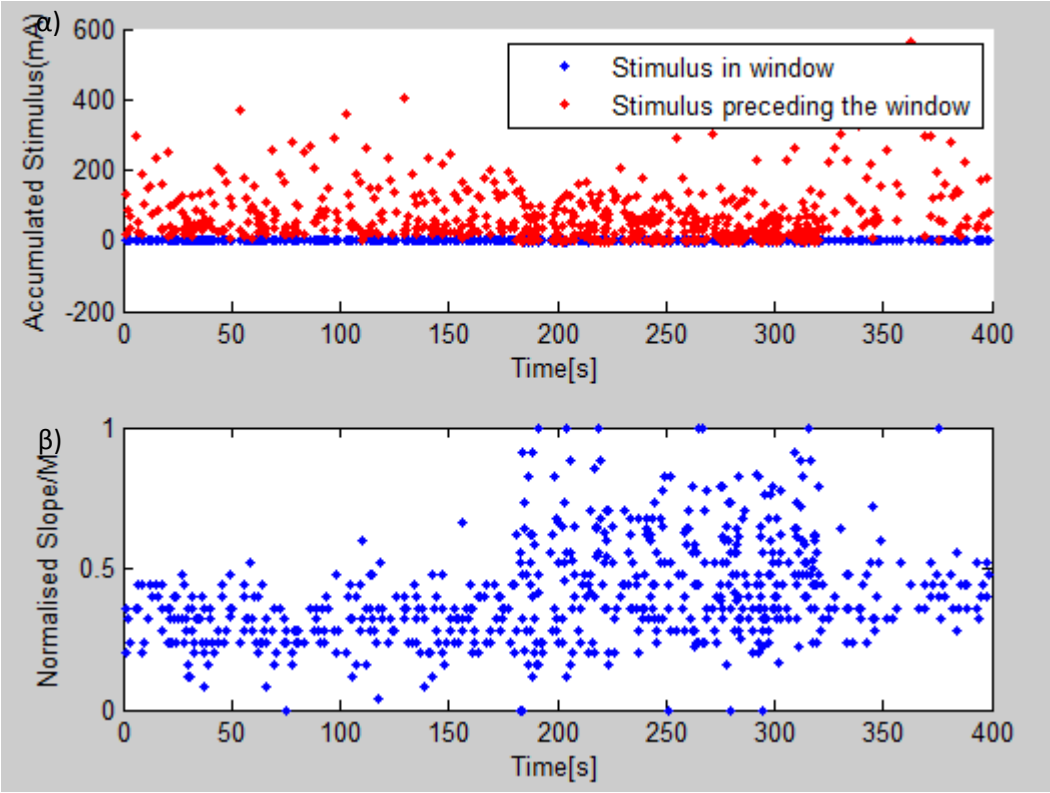
Στην περίπτωση που υπάρχει ρεύμα εισόδου ο νευρώνας πυροδοτεί κάποτε λόγω πλήρη συγχρονισμένων εισόδων και άλλοτε λόγω συνδυασμού λειτουργιών. Παρόλα αυτά μπορούμε να παρατηρήσουμε ορισμένες πολύ χαμηλές τιμές. Είναι λογικό αν το ρεύμα εισόδου ανεβοκατεβαίνει να υπάρξουν στιγμές που ο νευρώνας θα πυροδοτεί λόγω συνάθροισης. Στα πιο κάτω παραδείγματα μπορούμε να διακρίνουμε τέτοιες περιπτώσεις. Το δυναμικό έχει φτάσει σε σημείο κοντά στο κατώφλι, οπόταν είτε φτάσει ψηλό ρεύμα στο νευρώνα είτε χαμηλό ρεύμα ο νευρώνας θα πυροδοτήσει και η μετρική θα δείξει ότι προκλήθηκε από χρονική συνάθροιση αφού το δυναμικό ήταν ήδη ψηλό. Παρατηρούμε ότι οι προηγούμενες είσοδοι ίσως να ήταν συγχρονισμένοι αλλά όχι αρκετοί ώστε να προκαλέσουν πυροδότηση κι έτσι χρειάστηκαν περισσότερες ομάδες συγχρονισμένων δυναμικών να συναθροιστούν για να πυροδοτήσει.



Εικόνα 4.3 Δυναμικό της μεμβράνης στον κατακόρυφο άξονα, χρόνος στον οριζόντιο άξονα. Διαφορά ανάμεσα σε ψηλές και χαμηλές κλίσεις κατά την περίοδο εισόδου. Οι πυροδοτήσεις στους χρόνους 182.645 και 203.245 προκαλούν ψηλές κλίσεις ενώ στους χρόνους 182.665 και 203.255 προκαλούν μηδενικές κλίσεις. Αυτό δείχνει ότι χρειάστηκε συνάθροιση πάνω από μιας ομάδας ταυτόχρονων εισόδων για να φτάσει το δυναμικό στο κατώφλι. Επιπλέον οι μηδενικές κλίσεις οφείλονται στα όρια που βρίσκονται εμπειρικά

Επιπλέον επαλήθευση μπορούσε να γίνει συγκρίνοντας την ποσότητα συναθροισμένου ρεύματος στο παράθυρο w που προηγείται της πυροδότησης, με την αντίστοιχη ποσότητα

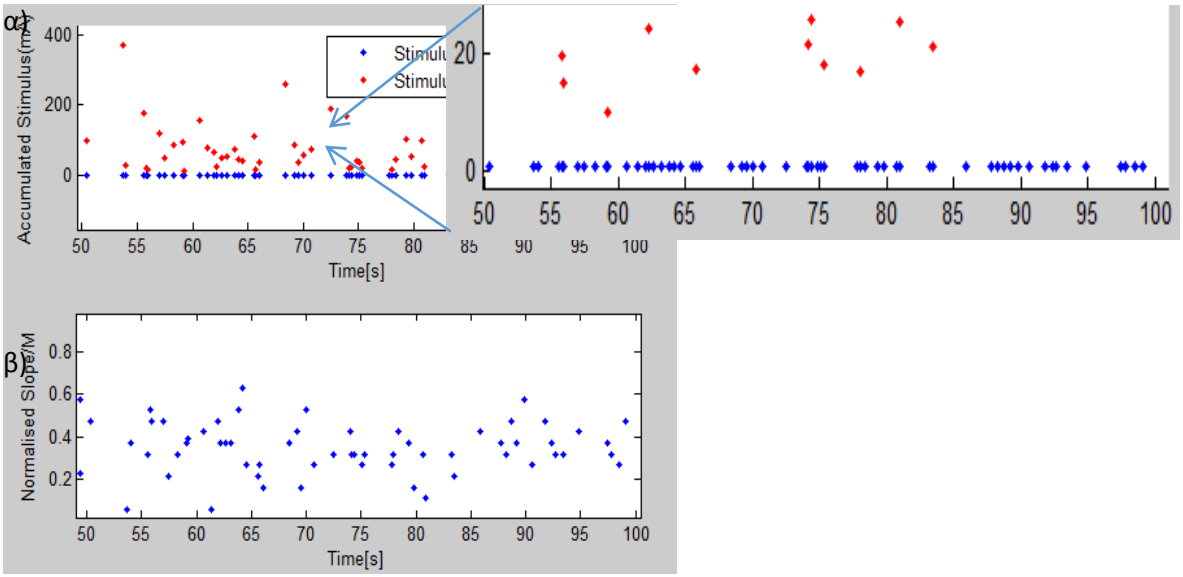
συναθροισμένου ρεύματος σε όλο το διάστημα ISI πριν το παράθυρο, όπως φαίνεται στην εικόνα 4.4α. Με αυτή τη σύγκριση αναμένουμε ότι στις περιπτώσεις όπου η μετρική δίνει μικρή τιμή, το συναθροισμένο ρεύμα που προηγείται του παραθύρου θα είναι μεγάλο (αφού σε αυτό θα ευθύνεται κυρίως η πυροδότηση) ενώ στις περιπτώσεις όπου η μετρική δίνει μεγάλη τιμή, το συναθροισμένο ρεύμα που προηγείται του παραθύρου θα είναι μικρότερο και το συναθροισμένο ρεύμα στο παράθυρο θα είναι αυξημένο, αφού σε τέτοιες περιπτώσεις οι πυροδοτήσεις οφείλονται κυρίως στο ρεύμα εισόδου που προκύπτει μέσα στο χρονικό παράθυρο.



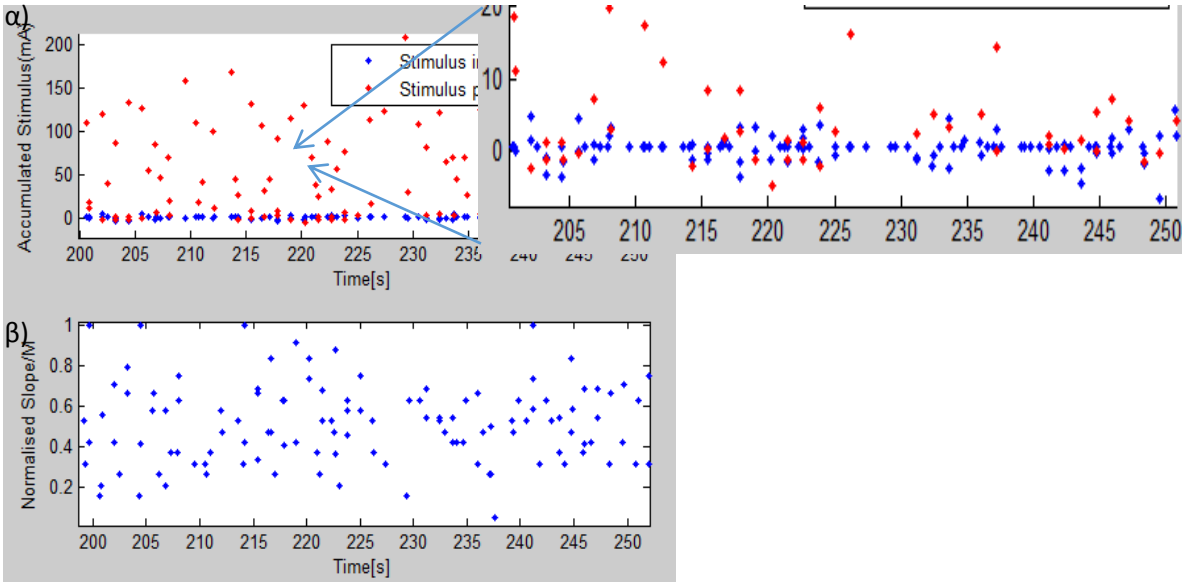
Εικόνα 4.4 α) τιμή συναθροισμένου ρεύματος μέσα σε κάθε ISI που προηγείται του παραθύρου w (κόκκινες κουκκίδες) και τιμή συναθροισμένου ρεύματος μέσα σε κάθε παράθυρο w που προηγείται της πυροδότησης (μπλε κουκκίδες) έναντι του χρόνου της κάθε πυροδότησης β) τιμές της μετρικής μέσα στο χρόνο.

Από την εικόνα 4.4 διακρίνουμε μείωση του συναθροισμένου ρεύματος στη διάρκεια της εισόδου (180-320 s) όμως αυτό από μόνο του δεν εγγυάται ότι στο παράθυρο της πυροδότησης υπήρχε περισσότερος συγχρονισμός και πως ο νευρώνας πυροδότησε λόγω

ανίχνευσης του συγχρονισμού, διότι στο νευρώνα υπήρχαν και αρνητικές είσοδοι. Κοιτάζοντας πιο προσεκτικά τις τιμές, από τις εικόνες 4.5 και 4.6, μπορούμε να διακρίνουμε την αύξηση της συναθροισμένης εισόδου στο παράθυρο w για τις πυροδοτήσεις στο διάστημα εισόδου, αφού από 0 με 1mA γίνεται -10 με 10 mA, και αυτό είναι επαλήθευση της ανίχνευσης ταυτόχρονων εισόδων που μπορεί να δώσει μεγάλες τιμές στη μετρική.

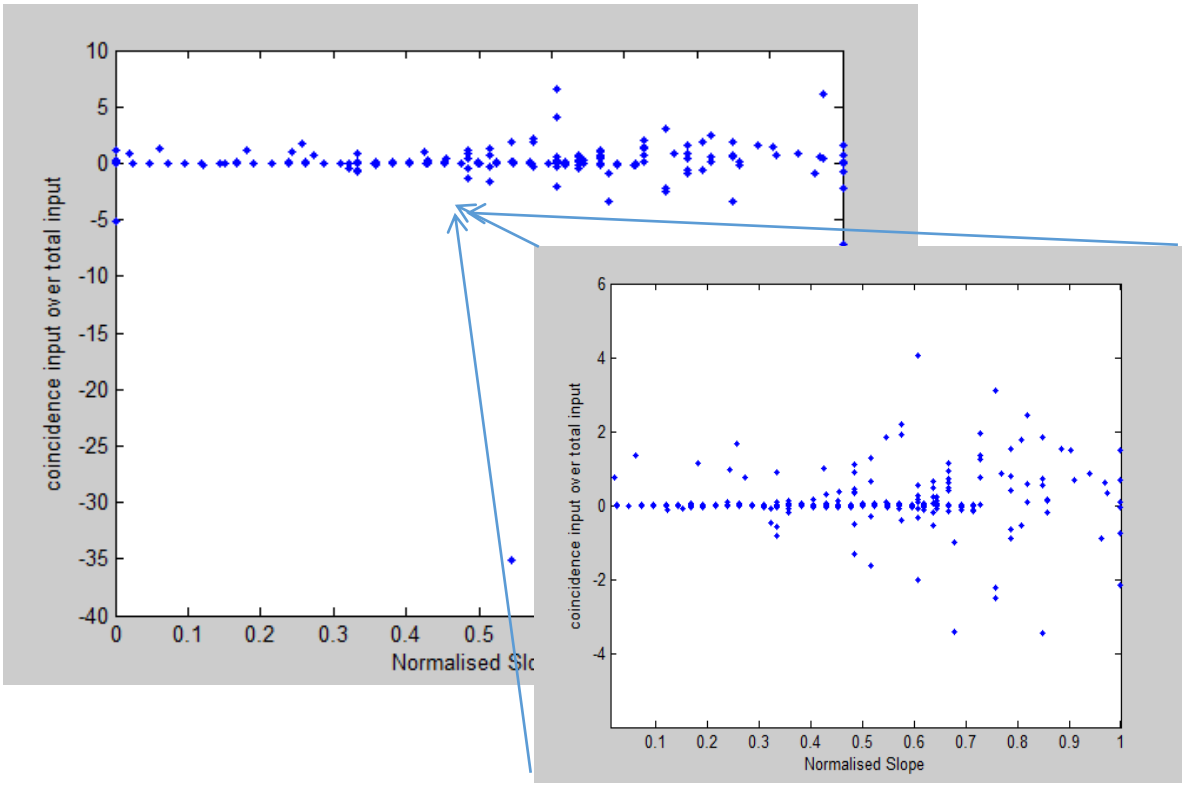


Εικόνα 4.5 Μεγέθυνση της εικόνας 4.4 σε σημείο χωρίς είσοδο.

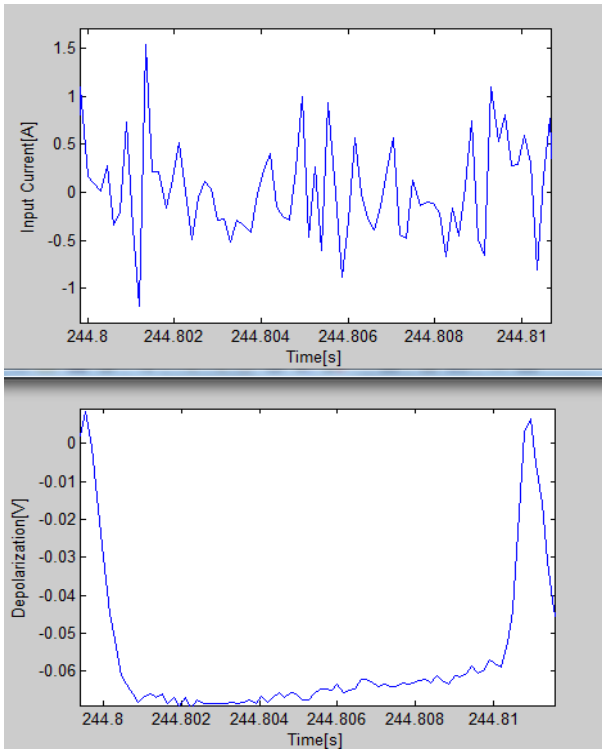


Εικόνα 4.6 Μεγέθυνση της εικόνας 4.4 σε σημείο με είσοδο.

Από την εικόνα 4.5 διακρίνουμε ότι όπου προκαλείται μικρή κανονικοποιημένη κλίση η είσοδος στο παράθυρο είναι σχετικά πολύ μικρή με την είσοδο σε όλο το ISI υποδεικνύοντας ότι χρειάστηκε συνάθροιση πολλών εισόδων για να προκληθούν εκείνες οι πυροδοτήσεις ενώ όπου προκαλείται μεγάλη κλίση (εικόνα 4.6) η συνεισφορά του ρεύματος στο παράθυρο είναι μεγάλη συγκριτικά με την είσοδο σε όλο το ISI, υποδεικνύοντας ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων. Αυτά επιβεβαιώνονται στις πιο κάτω γραφικές που φαίνεται η συνεισφορά εισόδου στο παράθυρο w.



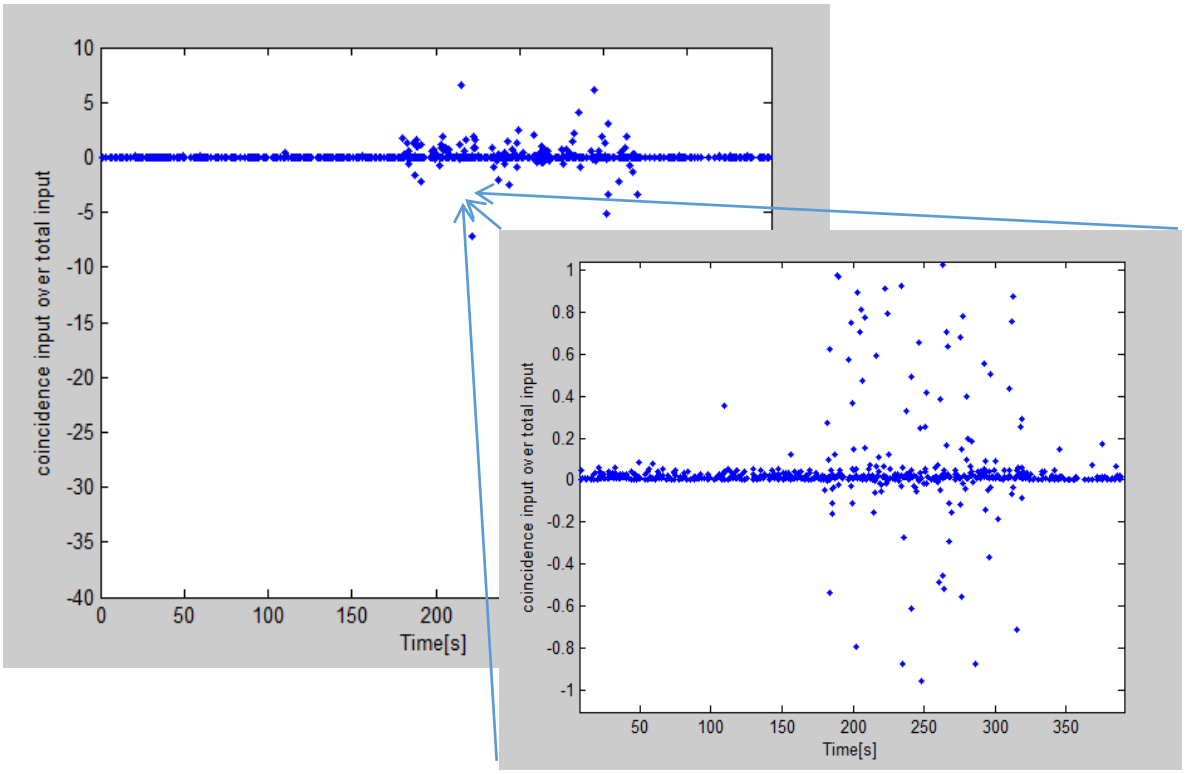
Εικόνα 4.7 Συνεισφορά εισόδου στο χρονικό παράθυρο της πυροδότησης δια συνεισφορά εισόδου στο ISI που προηγείται της πυροδότησης.



Εικόνα 4.8 α) το ρεύμα και β) το δυναμικό που καταγράφηκαν για την πυροδότηση που δίνει τη μικρότερη τιμή $\frac{input\ in\ w}{input\ in\ isi}$ *από την εικόνα 4.7*

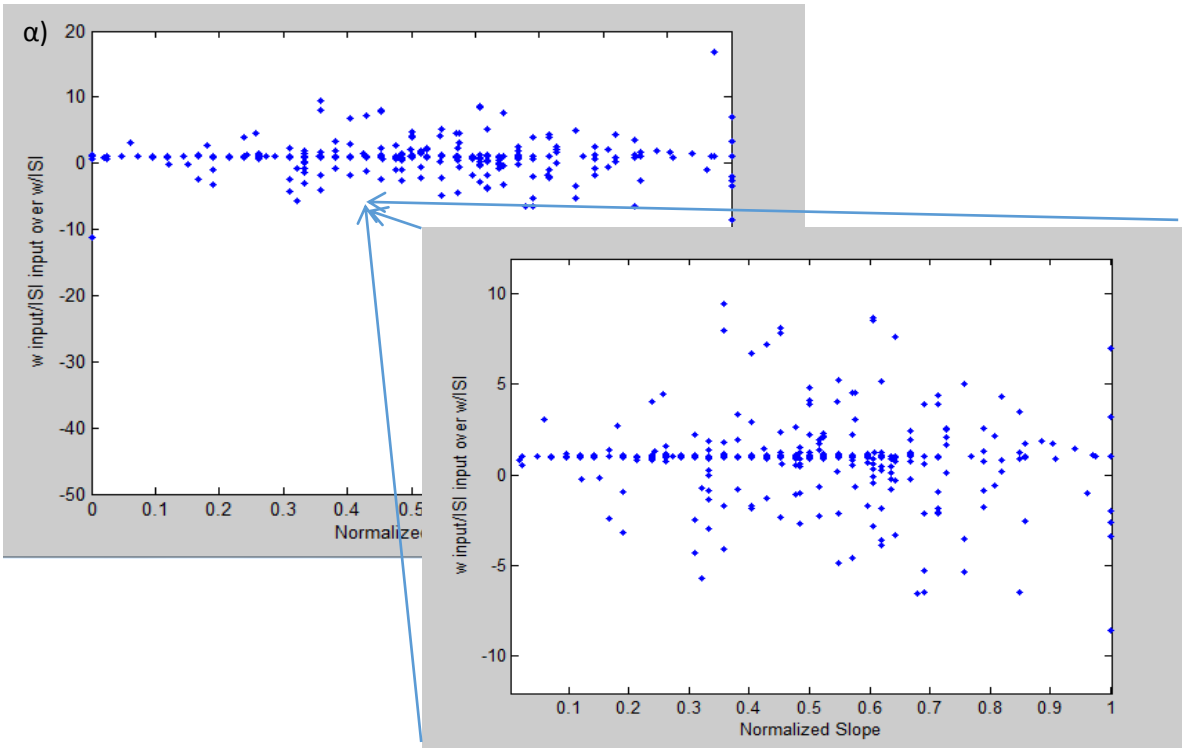
Η εικόνα 4.8 δείχνει την περίπτωση που προκαλεί την πιο χαμηλή κουκκίδα στην εικόνα 4.7. Το διάστημα μεταξύ των δύο πυροδοτήσεων είναι πολύ μικρό γύρω στα 10 ms, σχεδόν ίσο με το παράθυρο. Πριν το παράθυρο το συναθροισμένο ρεύμα μετά την πρώτη πυροδότηση δίνει τιμή 1.625 A ενώ το συναθροισμένο ρεύμα κατά τη διάρκεια του παραθύρου της δεύτερης πυροδότησης δίνει τιμή -1.580 A. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα - αν και η διαφορά των δυο τιμών είναι περίπου 3 A άρα σε περίπτωση που οι είσοδοι ήταν μόνο διεγερτικοί η τιμή θα ήταν ¼=0.25 - η τιμή να είναι -1.58/0.045=-35.1 δίνοντας πολύ μικρή συνεισφορά ρεύματος στο παράθυρο.

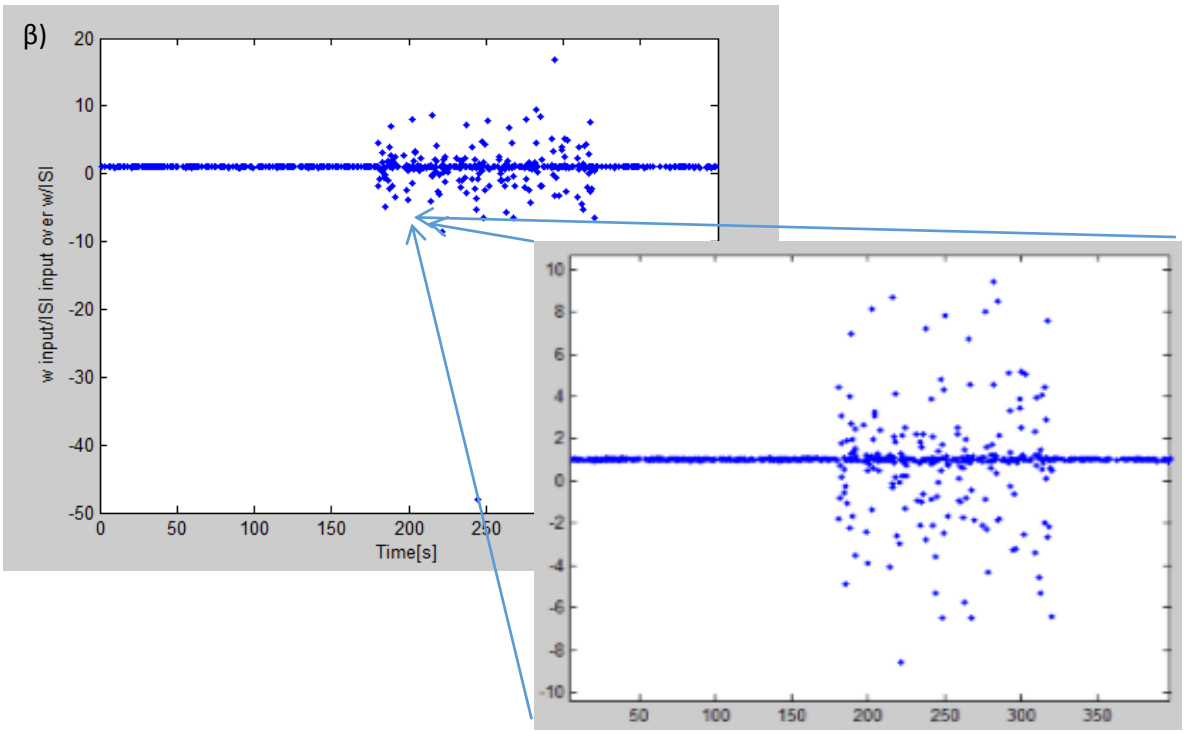
Το πιο πάνω παράδειγμα βοηθά να καταλάβουμε ότι η συνεισφορά στην εικόνα 4.6 αναγνωρίζεται βάσει της απόστασης μιας κουκκίδας από το μηδέν και όχι από την ίδια την τιμή της. Έτσι, οι τιμές στην εικόνα 4.6 που απομακρύνονται από το 0 δείχνουν μεγάλη συνεισφορά των εισόδων στο παράθυρο για την πυροδότηση, υποδεικνύοντας ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων ενώ τιμές γύρω από το 1 υποδεικνύουν χρονική συνάθροιση. Στην εικόνα φαίνονται μερικές αποκλίσεις όμως οι περισσότερες κουκκίδες συμφωνούν.



Εικόνα 4.9 Συναθροισμένο ρεύμα στο διάστημα του παραθύρου κάθε πυροδότησης δια το συναθροισμένο ρεύμα σε όλο το διάστημα από την προηγούμενη πυροδότηση (ISI) έναντι του χρόνου.

Λαμβάνοντας υπόψιν την εικόνα 4.7 και την εικόνα 4.9 βλέπουμε ότι η περίοδος που ο νευρώνας λειτουργεί ως χρονικός συναθροιστής είναι η περίοδος που δεν υπάρχει ρεύμα εισόδου και ο νευρώνας πυροδοτεί αυθόρμητα, ενώ η περίοδος που ο νευρώνας λειτουργεί ως συναθροιστής ταυτόχρονων εισόδων είναι η περίοδος με το ρεύμα εισόδου, επαληθεύοντας ότι μεγάλες τιμές της μετρικής, και η μεγάλη συνεισφορά του συγχρονισμού εισόδων συμβαδίζουν με την περίοδο εισόδου.

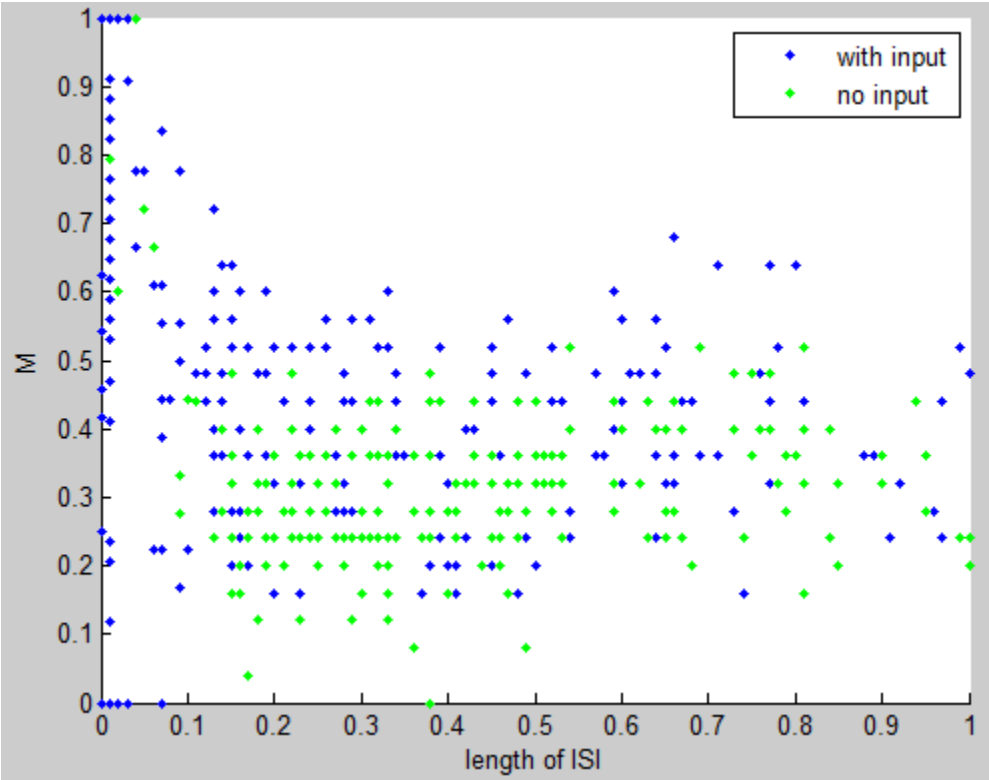

α)
w input/ISI input over w/ISI
Normalized Slope


β)
w input/ISI input over w/ISI
Time[s]

Εικόνα 4.10 Η τιμή του συναθροισμένου ρεύματος στο παράθυρο δια το συναθροισμένο ρεύμα στο ενδιάμεσο διάστημα με την προηγούμενη πυροδότηση διαιρείται με την τιμή του μεγέθους του παραθύρου δια το μέγεθος του ενδιάμεσου διαστήματος(ISI). Αυτή η τιμή δίνει τη σχετική συνεισφορά των συγχρονισμένων εισόδων(είσοδοι στο παράθυρο) έναντι όλων των εισόδων που προκάλεσαν την κάθε πυροδότηση (είσοδοι στο ISI). α) Στον άξονα χ είναι η τιμή της μετρικής. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της μετρικής τόσο απομακρύνονται οι κουκκίδες από το μηδέν επαληθεύοντας ότι οι πυροδοτήσεις που σημειώθηκαν με μεγάλη κανονικοποιημένη κλίση είχαν μεγάλη σχετική συνεισφορά συγχρονισμού στις πυροδοτήσεις (προκλήθηκαν από ανίχνευση ψηλού ρεύματος). β) Στον άξονα χ είναι ο χρόνος. Επαληθεύεται ότι στο χρόνο εισόδου οι πυροδοτήσεις προκλήθηκαν από μεγάλη σχετική συνεισφορά συγχρονισμού.

Η εικόνα 4.10α και εικόνα 4.10β παρουσιάζουν τις ίδιες γραφικές με αυτές στην εικόνα 4.7 και εικόνα 4.9, αντίστοιχα, με τη διαφορά ότι τώρα οι τιμές διαιρούνται με $\frac{w}{ISI}$ κι έτσι δείχνουν τη σχετική συνεισφορά των εισόδων στο παράθυρο για κάθε πυροδότηση. Η τιμή $\frac{συναθροισμένο\ ρεύμα\ στο\ w}{συναθροισμένο\ ρεύμα\ στο\ ISI}$ που υπολογίστηκε στην εικόνα 4.6 και 4.8 αλλάζει τώρα αναλόγως του μεγέθους του ISI και η σχετική συνεισφορά, $\frac{συναθροισμένο\ ρεύμα\ στο\ w}{συναθροισμένο\ ρεύμα\ στο\ ISI} \cdot \frac{μέγεθος\ ISI}{μέγεθος\ w}$, παίρνει την ανάλογη τιμή. Σε ένα μικρό ISI η σχετική συνεισφορά θα είναι μικρότερη από ότι σε ένα μεγάλο ISI, όπου κατάφερε να παρέχει αρκετή συνεισφορά στο μικρό διάστημα του παραθύρου.

Συγκεκριμένα, αν μια πυροδότηση έχει προκληθεί από ταυτόχρονες εισόδους στο χρονικό παράθυρο w, δηλαδή το δυναμικό της μεμβράνης από πολύ χαμηλό αυξήθηκε ραγδαία, προκαλώντας μεγάλη κανονικοποιημένη κλίση, η γραφική στην εικόνα 4.10 θα έχει μεγάλες τιμές- αφού η πυροδότηση θα οφείλεται στη σχετική συνεισφορά του συγχρονισμού, σε αντίθεση με την περίπτωση μικρής κανονικοποιημένης κλίσης, όπου το ρεύμα εισόδου μέσα στο ISI ήταν σταθερό και το δυναμικό έφτασε σταδιακά στο δυναμικό κατωφλίου. Στην τελευταία περίπτωση η πιο γραφική της εικόνας 4.10 δίνει τιμή 1, αφού η σχετική συνεισφορά του συγχρονισμού στην πρόκληση πυροδότησης είναι ίση με τη σχετική συνεισφορά των υπόλοιπων εισόδων στο ISI, οι οποίες συναθροίζονταν.



Εικόνα 4.11 Κανονικοποιημένη κλίση πριν από πυροδότηση σε σχέση με το μήκος ISI της πυροδότησης. Οι πράσινες κουκκίδες έχουν προκληθεί σε περίοδο μη ερεθισμού ενώ οι μπλε κουκκίδες έχουν προκληθεί σε περίοδο εισόδου. Σε ίδια μήκη ISI οι μπλε κουκκίδες δίνουν κατά μέσο όρο μεγαλύτερη κλίση ενώ οι πράσινες μικρότερη.

Από την εικόνα 4.11 φαίνεται πως για τα ίδια μήκη ISI η μετρική βρίσκει ψηλότερες τιμές στην περίοδο που υπάρχει ρεύμα εισόδου, αφού υπάρχουν αρκετές πυροδοτήσεις με M>0.5 ενώ όταν δεν υπάρχει είσοδος οι περισσότερες πυροδοτήσεις έχουν τιμή M<0.5. Αυτό μας εγγυάται ότι η τροποποιημένη μετρική μπορεί να διαφοροποιεί τις δύο λειτουργίες.

Επιπλέον, σε πολύ μικρά διαστήματα ISI, κοντά στο w, παρουσιάζονται πυροδοτήσεις κυρίως στην περίοδο εισόδου, στις οποίες η μετρική δίνει διάφορες τιμές. Η μετρική, όπως εξηγείται στο κεφάλαιο 2.3 παρουσιάζει σύγκλιση ορίων σε αυτές τις τιμές, και δε μπορεί να διαχωρίσει τις δύο λειτουργίες του νευρώνα. Εδώ όμως, δεν παρουσιάζεται τέτοια σύγκλιση, συνεπώς αυτές οι τιμές οφείλονται στο γεγονός ότι στην περίοδο ψηλής διακύμανσης εισόδου συμβαίνει και η περίπτωση ψηλό ρεύμα να προκαλέσει πυροδότηση

από σημείο ηρεμίας αλλά και η περίπτωση το δυναμικό να βρίσκεται κοντά στο κατώφλι κι έπειτα να πυροδοτήσει.

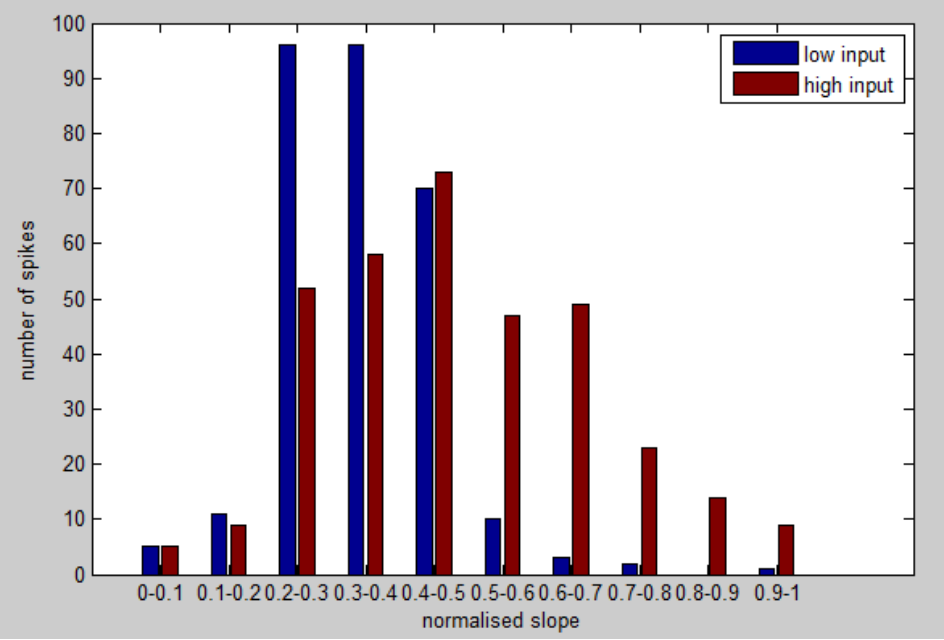
Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα και Μελλοντική Εργασία

5.1 Συμπεράσματα
5.2 Μελλοντική Εργασία

5.1 Συμπεράσματα

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 5.1 τα αποτελέσματα της μετρικής δίνουν ψηλές τιμές κυρίως στην περίοδο εισόδου, και χαμηλές τιμές κυρίως κατά την περίοδο χωρίς είσοδο, όπως αναμέναμε. Η μετρική λοιπόν, κάτω από την προϋπόθεση ότι το ψηλό ρεύμα σημαίνει ταυτόχρονα προσυναπτικά δυναμικά στην είσοδο, λειτουργεί σωστά, δίνοντας παρόμοια αποτελέσματα σε ένα φάσμα τιμών παραθύρου από 3 έως 8 ms.



Εικόνα 5.1. Πλήθος πυροδοτήσεων που προκαλούνται κατά την περίοδο ησυχίας (μπλε) και πλήθος πυροδοτήσεων που προκαλούνται κατά την περίοδο εισόδου (κόκκινο) για κάθε τιμή της μετρικής.

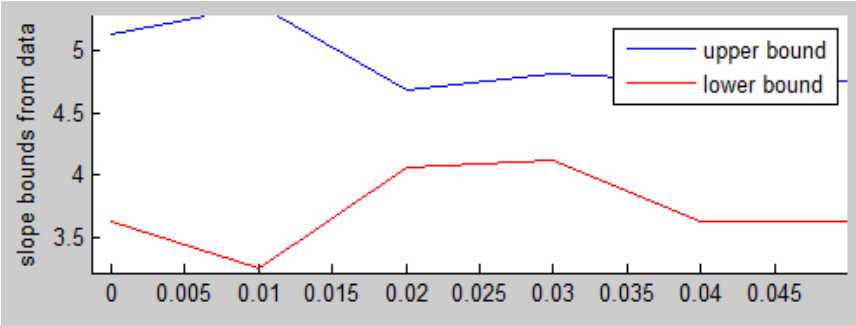
Ψηλές τιμές εμφανίζονται κυρίως στο χρόνο εισόδου ενώ μικρές τιμές εμφανίζονται κυρίως στο χρόνο ησυχίας. Επιπλέον εμφανίζονται αρκετές μικρές τιμές και κατά την περίοδο εισόδου.

Παρ' όλ' αυτά η τροποποιημένη μέθοδος είναι αρκετά εξαρτημένη από τα δεδομένα και αυτό εναπόκειται στον ανορθόδοξο και εμπειρικό τρόπο που βρίσκονται τα όρια κλίσης. Εάν για παράδειγμα καθ' όλη τη διάρκεια της καταγραφής, οι είσοδοι είναι συνέχεια συγχρονισμένοι, προκαλώντας παρόμοιες τιμές στις κλίσεις του δυναμικού πριν από κάθε πυροδότηση, τότε οι κλίσεις που παρατηρούνται στο δυναμικό (σε όμοια ISI) δε διαφέρουν πολύ μεταξύ τους με αποτέλεσμα οι κανονικοποιημένες κλίσεις να μην μπορούν να υπολογιστούν σωστά (όπως είδαμε και στο κεφάλαιο 3.2.2) ενώ επίσης ο συγχρονισμός που θα δίνει η μετρική θα είναι βάσει του μικρότερου συγχρονισμού της εισόδου (αφού οι κλίσεις κανονικοποιούνται βάσει των εμπειρικών ορίων).

Επιπλέον, φαίνεται πως το γεγονός ότι έχουμε ανασταλτικό ρεύμα κατά την περίοδο της εισόδου, το οποίο προκαλεί συνεχώς μεγάλες διακυμάνσεις, κάνει την ανίχνευση ταυτόχρονων εισόδων ακόμη πιο απαραίτητη. Σε αυτή την περίοδο ο νευρώνας δε θα μπορούσε να πυροδοτεί από συνάθροιση εισόδων αφού το δυναμικό θα έμενε κατά μέσο όρο σε ένα σταθερό επίπεδο(θα έδινε τυχαίες πυροδοτήσεις όπως στην περίπτωση ησυχίας), και θα ήταν δύσκολο μέσω απλής συνάθροισης, ο νευρώνας να φτάνει το κατώφλι με τη συχνότητα την οποία παρατηρείται. Αυτό που σωστά υπολογίζει και η μετρική είναι ότι κατά τη διάρκεια της εισόδου (180-320 s), η κανονικοποιημένη κλίση παίρνει τιμές κοντά στο 1, δηλαδή ο νευρώνας ανιχνεύει ταυτόχρονες εισόδους. Ενώ το δυναμικό μπορεί να έχει μειωθεί αρκετά λόγω της αναστολής, μια ομάδα διεγερτικών εισόδων που καταφθάνουν σχεδόν ταυτόχρονα στο νευρώνα μπορεί να αυξήσει το δυναμικό σε αυτό του κατωφλίου, και η κλίση του δυναμικού μέσα στο χρονικό παράθυρο θα είναι συνεπώς μεγάλη.

Σημαντική παρατήρηση είναι ότι τα περισσότερα διαστήματα μεταξύ διαδοχικών πυροδοτήσεων (ISI) με μέγεθος πολύ κοντά στο μέγεθος του παραθύρου παρατηρούνται στη διάρκεια εισόδου. Σε τέτοιες περιπτώσεις, όπως αναφέρουν οι Κουτσού et al.(2012), η μετρική δε μπορεί να δώσει αξιόπιστα αποτελέσματα αφού οι δύο λειτουργίες συγκλίνουν.

Εδώ τα όρια δεν συγκλίνουν ποτέ σε μεγάλο βαθμό, όπως φαίνεται και στην εικόνα 4.10, άρα η μετρική μπορεί να ξεχωρίζει τις δύο λειτουργίες και να δίνει σωστά αποτελέσματα.



Εικόνα 5.2 Όρια της μετρικής. Στο διάστημα 0-0.01 που είναι η τιμή του παραθύρου τα όρια διαφέρουν.

Τέλος, επίτευγμα αυτής της εργασίας ήταν η εύρεση μιας σωστής μεθοδολογίας η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε ρεαλιστικό νευρώνα με καταγραφή εισόδου και δυναμικού ώστε να εφαρμοστεί η μετρικής Κουτσού et al. (2012).

Η εφαρμογή της τροποποιημένης μετρικής, σε αυτό το νευρώνα, μας οδηγεί σε μια σχέση (αμφιλεγόμενα ισχυρή λόγω επαλήθευσης με αρνητικό συναθροισμένο ρεύμα) μεταξύ εισόδου και δυναμικού, η οποία αφήνει να εντοπιστεί η γενική μορφή της εισόδου στο χρόνο και η λειτουργία του νευρώνα, ο οποίος φαίνεται να λειτουργεί κυρίως ως χρονικός συναθροιστής.

5.2 Μελλοντική Εργασία

Ως μελλοντική εργασία και συνέχεια αυτής της πτυχιακής θα μπορούσε να γίνει περεταίρω επαλήθευση της τροποποιημένης μετρικής με καινούρια δεδομένα, μεγαλύτερης εμβέλειας σε χρόνο και είσοδο, που θα προκαλούσαν περισσότερες πυροδοτήσεις μέσα σε ένα εύρος από μεγέθη ISI, ώστε τα όρια κλίσης και η μετρική να έχουν πιο αξιόπιστες τιμές. Επιπλέον, ίσως να μπορούσε να βρεθεί κάποιος άλλος -πιο ορθός- τρόπος για την εύρεση ορίων στα υπάρχοντα δεδομένα, που να δίνει πιο ισχυρά αποτελέσματα.

Μια πιθανή προσέγγιση θα ήταν να βρίσκεται για κάθε μέγεθος ISI η κλίση που προκαλείται σε χρόνο μικρότερο ή ίσο του παραθύρου της μετρικής με τη μικρότερη τιμή στο δυναμικό ακολουθούμενη από τη μεγαλύτερη τιμή στο ρεύμα ως την ακραία περίπτωση με M=1(ανώτατο όριο) και αυτή με το μεγαλύτερο δυναμικό ακολουθούμενο από το λιγότερο ρεύμα ως την ακραία περίπτωση με M=1(κατώτατο όριο).

Ακόμη, πιο άμεση επαλήθευση θα γινόταν εάν στα δεδομένα υπήρχε ο συγχρονισμός των εισόδων αντί το ρεύμα εισόδου - το οποίο χρησιμοποιήθηκε με υποθέσεις και στο οποίο η συνάθροιση θετικού και αρνητικού ρεύματος μπορεί να αμφισβητηθεί.

Αναφορές

- Aertsen, A., Diesmann, M. & Gewaling, M.O. (1996). Propagation of synchronous spiking activity in feedforward neural networks. Journal of Physiology-Paris, 90(3-4), 243-247.
- Andrzejak RG, Kraskov A, Stögbauer H, Mormann F, Kreuz T (2003). Bivariate surrogate techniques: Necessity, strengths, and caveats. Phys Rev E 68:066202.
- Bugmann, G., Christodoulou, C., & Taylor, J. G. (1997). Role of temporal integration and fluctuation detection in the highly irregular firing of a leaky integrator neuron model with partial reset. Neural Computation, 9, 985–1000.
- Gerstner, W., Kempter, R., van Hemmen, J. L. & Wagner, H. (1996). A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding. Nature, 383, 76-78.
- Goedeke, S. & Diesmann, M. (2008). The mechanism of synchronization in feedforward neuronal networks. New Journal of Physics, 10, 015007.
- Granger CWJ (1969). Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. Econometrica 37:424–438.
- Gray R (1990). Entropy and Information Theory. Springer Verlag, New York.
- Kisley, M.A. & Gerstein, G. L. (1999). The continuum of operating modes for a passive model neuron. Neural Computation, 11, 1139-1154
- Koutsou ,A., Christodoulou, C., Bugmann, G., Kaven, J. (2012) Distinguishing the Causes of Firing with the Membrane Potential Slope, Neural Computation 24, 2318-2345.
- Kreuz, T., Chicharro, D., Houghton, C., Andrzejak, R.G., Mormann, F.(2012) Monitoring spike train synchrony. J Neurophysiol109:1457-1472, 2013.
- Lansky,P.,Sanda,P., He,J.(2006) The parameters of the stochastic leaky integrate and fire neuronal model, J Comput Neurosci 21:211-223.

- Rudolph, M. & Destexhe, A.(2003). Tuning neocortical pyramidal neurons between integrators and coincidence detectors. Journal of Computational Neuroscience, 14(3), 239-251.
- Schreiber T (2000). Measuring Information Transfer. Phys Rev Lett 85:461–464.
- Softky,W.R.,Koch,C.(1993) The Highly Irregular Firing of Cortical Cells is Inconsistent with Temporal Integration of Random EPSPs, The Journal of Neuroscience 13(1): 334-350.

Γενική βιβλιογραφία

- Σάββα, Ο. (2014). Μετρική Συγχρονισμού στο μοντέλο νευρώνα Hodgkin and Huxley. Ατομική Διπλωματική Εργασία, Τμήμα Πληροφορικής, Πανεπιστήμιο Κύπρου
- Christodoulou C. EPL444 notes., Nicosia 2014 - 2015.
- Thomas Kreuz (2011), Scholarpedia, 6(12):11922. Retrieved from http://www.scholarpedia.org/article/Measures_of_neuronal_signal_synchrony
- David Golomb (2007), Scholarpedia, 2(1):1347. Retrieved from http://www.scholarpedia.org/article/Neuronal_synchrony_measures
- Βιολογία Γ' Ενιαίου Λυκείου, Ανατύπωση 2007

Παραρτήματα

Για σκοπούς υπολογισμού και απεικόνισης των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η γλώσσα προγραμματισμού MatLab.

Παράρτημα Α

Σε αυτό το παράρτημα παρουσιάζεται ο κώδικας για την εύρεση των πυροδοτήσεων, των ενδιάμεσων διαστημάτων (ISI) και ο υπολογισμός των κλίσεων ως $\frac{Vth-u_i}{w}$.

(κώδικας: spikes_isis_m.m)

```
dt=times(2)-times(1);
wsize=round(w/dt);
%-------------------------------------------------------------------%
%-------------------------find spikes---------------------------------%
above=find(voltages>Vth);

spikes=[];
for i=1:length(above)
   if voltages(above(i)-1)<Vth
      spikes=[spikes;above(i)];
   end
end

isi_start=[1];
for i=1:length(spikes)-1
   p=find(voltages(spikes(i):spikes(i+1))<-0.05,1);
   if length(p)==0
      p=find(voltages(spikes(i):spikes(i+1))<-0.03,1);
```

```
    end
    isi_start=[isi_start;(spikes(i)+p)];
end
isi_end=spikes;

ISIs=times(isi_end)-times(isi_start);

temp=find(ISIs<w); display('deleted');display(times(spikes((temp))));
for i=1:length(temp)
    t1=times(spikes(temp(i)))-0.002;
    t2=times(spikes(temp(i)))+0.002;
    ans=find(times>t1&times<t2);
    voltages(ans)=-0.06;
end
spikes(temp)=[];ISIs(temp)=[];

%-------------------------------------------------------------------------%
%-----------------------find gradients---------------------------------%
m=Vth-voltages(spikes-wsize);
m=m ./ w;

clearvars above ans dt i p temp isi_end isi_start
clearvars valley_end valley_start start t1 t2
```

Παράρτημα Β

Σε αυτό το παράρτημα βρίσκεται ο κώδικας για την κανονικοποίηση των κλίσεων ως $M = \frac{m-L}{U-L}$ και τη δημιουργία της εικόνας 4.1.

(κώδικας: normalize.m)

```
M=[];%vector of normalized slope for each spike
slots=[];
for i=1:length(m)
   %find in which timeslot does the current ISI lie
   temp=find(timeslots>=ISIs(i),1);
   if length(temp)==0
      temp=length(timeslots)+1;
   end
   slots=[slots;temp-1];
end

L=[];U=[];
for i=1:length(slots)
   L=[L;lower(slots(i))];%lower bound for each spike
   U=[U;upper(slots(i))];%upper bound for each spike
end
M=(m-L)./(U-L);
%-------------------------CREATE FIG 4.1-----------------------------%
figure;
subplot(2,1,1);plot(times(spikes),m,'.');ylabel('slope');
subplot(2,1,2);plot(times(spikes),M,'.');ylabel('Normalised Slope/M');
xlabel('Time in record[s]');

clearvars slots temp
```

Παράρτημα Γ

Σε αυτό το παράρτημα βρίσκεται ο κώδικας για την αναζήτηση ορίων της μετρικής μέσα από τα δεδομένα και η δημιουργία της εικόνας 3.9 και 3.10.
(κώδικας: upLowBounds1.m και boundsFunction.m)

```
function [low,upper,timeslots]=upLowBounds1(ISIs,m,bin,Vth,w)

   split=[]; lowBounds=[]; upBounds=[];
   max_isi=max(ISIs); max_isi = round(ceil(max_isi*1e2)) / 1e2;

   timeslots=0:bin:max_isi;

   binCounts=[]; counts=zeros(1,length(timeslots));
   for i=1:length(timeslots)
      %we separate all gradients in timeslot ranges where they lie into
      temp=find(ISIs>=((i-1)*bin) & ISIs<(i*bin));
      if length(temp)==0
         timeslots(i)=-1;
         counts(i)=0;
      else
      split{i}=m(temp);
      lowBounds=[lowBounds;min(m(temp))];
      upBounds=[upBounds;max(m(temp))];
      binCounts=[binCounts,repmat((i-1)*bin,1,length(temp))];
      counts(i)=length(temp);
      end
   end
   temp=find(timeslots>-1);
   timeslots=timeslots(temp);
```

```
%----------------------CREATE FIG 3.10-----------------------------%
%--------------this figure shows the initial bounds-----------------%
%-------------that are not suitable for normalization--------------%
bins_num=length(timeslots);
figure;
subplot(2,1,1);
hold on;
plot(timeslots,upBounds,'b');
plot(timeslots,lowBounds,'r');
hold off;
legend('upper bound','lower bound');
xlabel('ISI length[s]'); ylabel('slope bounds');
subplot(2,1,2);
hist(binCounts,bins_num);
xlabel('ISI length[s]'); ylabel('frequency');
axis([0,max_isi,0,max(counts)]);

%-----------------------------------------------------------------%
%----------------------looking for new bounds----------------------%

low=lowBounds(1:4);
upper=upBounds(1:4);
timeslots=0:bin:max_isi;
temp=[];
for i=5:11
   temp=[temp;split{1,i}];
end
low(5:11)=min(temp);
upper(5:11)=max(temp);
temp=[];
```

```
    for i=12:length(split)
        temp=[temp;split{1,i}];
    end
    low(end+1:length(timeslots))=min(temp);
    upper(end+1:length(timeslots))=max(temp);

    %-----------------------------------------------------------------%
    %----------------------functions of bounds-----------------------%
    Vrest=-0.065;%constant
    tm=0.040;%constant
    [Dti,L,U]=boundsFunction(Vth,Vrest,w,tm,timeslots);

    %-------------------------CREATE FIG 3.11---------------------------%
    %-----------figure of new bounds and bounds using equations---------%
    figure;
    subplot(2,1,1);
    hold on;
    plot(timeslots,upper,'b');
    plot(timeslots,low,'r');
    hold off;
    ylabel('slope bounds from data');
    legend('upper bound','lower bound');
    subplot(2,1,2);
    hold on;
    plot(Dti,U,'b');
    plot(Dti,L,'r');
    hold off;
    xlabel('ISI length(s)');ylabel('slope bounds from equations');
    legend('upper bound','lower bound');

end
```

```
function [Dti,L,U]=boundsFunction(Vth,Vrest,w,tm,timeslots)

Dti=timeslots;

I=(Vth-Vrest)./(1-exp(-Dti/tm));
L = (Vth-(Vrest+I.*(1-exp(-(Dti-w)/tm))))/w;
U=(Vth-Vrest)/w;

end
```

Παράρτημα Δ

Σε αυτό το παράτημα βρίσκεται ο κώδικας για τη δημιουργία της εικόνας 5.1.
(κώδικας: inp.m)

```
%----------------------CREATE FIGURE 5.1-------------------------------%
%----------------------------------------------------------------------%
input=zeros(5,2);
for i=0:9
   temp_spikes=find(M>=(i*0.1) & M<=((i+1)*0.1));
   time_spikes=times(spikes(temp_spikes));
   temp=find(time_spikes<180 | time_spikes>320);
   input(i+1,1)=length(temp);
   temp=find(time_spikes>=180 & time_spikes<=320);
   input(i+1,2)=length(temp);
end

figure;bar(input);
legend('low input','high input');
set(gca,'XTickLabel',{'0-0.1' '0.1-0.2' '0.2-0.3' '0.3-0.4' '0.4-0.5' '0.5-0.6' '0.6-0.7' '0.7-0.8'
'0.8-0.9' '0.9-1'})
xlabel('normalised slope');ylabel('number of spikes');
```

Παράρτημα Ε

Σε αυτό το παράρτημα βρίσκεται ο κώδικας για τη δημιουργία της εικόνας 4.1.

(κώδικας:isi_input_m.m)

```
%-----------------------CREATE FIGURE 4.11-----------------------------%
%----------------------------------------------------------------------%
mysplit=[];
mytimes=[];
myM=[];
mytimeslots=0:0.01:ceil(max(ISIs)*1e2) / 1e2;

for i=1:length(mytimeslots)
   temp=find(ISIs>=((i-1)*bin) & ISIs<(i*bin));
   if length(temp)==0
      mytimeslots(i)=-1;
   else
   mysplit{i}=m(temp);
   mytimes{i}=times(spikes(temp));
   myM{i}=M(temp);
   end
end
temp=find(mytimeslots>-1);
mytimeslots=mytimeslots(temp);

mym=[];myt=[];myts=[];
for i=1:length(mytimeslots)
   for j=1:length(mysplit{1,i})
```

```
        mym=[mym;myM{1,i}(j)];
        myt=[myt;mytimes{1,i}(j)];
        myts=[myts;mytimeslots(i)];
    end
end

myend=find(myts>3,1);myend=myend-1;
mym=mym(1:myend);
myt=myt(1:myend);
myts=myts(1:myend);
myhigh=find(myt>=180&myt<=320);
mylow=find(myt<180|myt>320);

figure;
hold on;
plot(myts(myhigh),mym(myhigh),'b.');
plot(myts(mylow),mym(mylow),'g.');
legend('with input','no input');
xlabel('length of ISI');ylabel('M');
```