

Università Cattolica del Sacro Cuore

- Sede di Brescia -

Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali

Corso di laurea specialistica in Fisica



TESI DI LAUREA

DINAMICA DI UN MODELLO DI RETE
NEURONALE NELLA CORTECCIA VISIVA
DURANTE LA PRESENTAZIONE
DI STIMOLI VISIVI COMPLESSI

Relatore:

Dott. Francesco Banfi

Correlatori:

Prof. Stefano Panzeri

Dott. Alberto Mazzoni

Candidato:

Stefano Cavallari

Matricola N. 3708859

Anno Accademico 2010/2011

Introduzione		1
1 Elementi di base della funzione neurale e della sua modellizzazione		5
1.1 Biologia fondamentale del neurone		5
1.1.1 Struttura di un neurone		6
1.1.2 Classificazione dei neuroni		7
1.1.3 Potenziale di membrana e propagazione del segnale all'interno di un neurone		9
1.1.4 Trasmissione sinaptica		14
1.2 Modelli di funzionamento neuronale		18
1.2.1 Modelli a singolo compartimento		20
1.2.2 Equazione di Nernst e corrente di membrana		22
1.2.3 Modello integrate-and-fire		25
1.2.4 Correnti sinaptiche		26
2 Un modello locale della corteccia		31
2.1 Introduzione		31
2.2 Il modello		35
2.2.1 Local field potential (LFP)		41
2.2.2 Informazione		49
2.2.3 Codici a singola scala		58

3 Risultati: i codici multiscala	69
3.1 Phase of firing	71
3.1.1 Confronto con i dati sperimentali	71
3.1.2 Dinamica del codice	77
3.2 Robustezza dei codici multiscala	99
4 Conclusioni e prospettive	111
4.1 Perché c'è più informazione nei codici multiscala	115
4.2 Vantaggi utilizzo modello	116
4.3 Prospettive: correlazione del rumore	118
Bibliografia	118
Pubblicazione dell'autore	133

Introduzione

La sfida di fondo delle neuroscienze è capire in che modo decine di miliardi di neuroni, che sono gli elementi fondamentali del cervello, interagiscono tra loro dando luogo a tutte le funzioni del cervello, come i processi mentali che ci mettono in grado di percepire, agire, apprendere e ricordare [103].

Possiamo sintetizzare il meccanismo alla base del funzionamento del sistema nervoso nel modo seguente: in conseguenza di uno stimolo sensoriale un neurone sensoriale primario genera un segnale, che attraverso le sinapsi viene trasmesso da neurone a neurone lungo il sistema nervoso fino a giungere in quella parte del cervello deputata ad interpretarlo. Questa è in realtà una semplificazione, perché il sistema nervoso estrae informazione dal segnale neuronale in quasi tutti i passaggi sinaptici, anche se è vero che ci sono aree nel cervello deputate all'analisi di specifici segnali (come la corteccia visiva primaria, che elabora il segnale proveniente dalla retina). E' tutto questo processo che produce nel soggetto la risposta allo stimolo [10].

Un problema fondamentale nelle neuroscienze è capire come l'attività neuronale codifica il segnale sensoriale che è stato presentato. Idealmente vorremmo avere un dizionario, che, data un'istantanea dell'attività di una popolazione neuronale, ci dica qual'è il segnale sensoriale (nel nostro caso lo stimolo visivo) occorso [119].

Per capire a fondo come le reti neuronali della corteccia cerebrale funzionano, sarebbe importante monitorare precisamente quali input sinaptici arrivano ad ogni neurone, come questi segnali vengono integrati lungo i dendriti e gli

spikes in seguito generati. Tuttavia non abbiamo ancora i mezzi per studiare questi processi nelle singole cellule in vivo con la necessaria precisione. Siamo però in grado di ottenere, da registrazioni fatte con elettrodi extracellulari intracorticali su animali, l'attività di spike di alcuni neuroni (o di un solo neurone) e un segnale chiamato "*Local Field Potential*", LFP (vedi sezione 2.9).

La prima questione di nostro interesse consiste nel sapere quale (o quali) variabile neuronale è quella di nostro interesse, ovvero quella che costituirà il *codice neuronale* [108]. Per esempio, potrebbe essere il LFP, oppure il numero di spikes prodotti o ancora il tempo di generazione degli spikes di ogni neurone.

Secondariamente dobbiamo capire quali caratteristiche dello stimolo vengono codificate nel codice neuronale scelto: per esempio se il numero di spikes codifica l'ampiezza o la frequenza di uno stimolo sinusoidale [5].

In questo lavoro, attraverso un modello di rete corticale locale introdotto in [18] e già utilizzato in [92], [93] e [90], vogliamo investigare come viene codificato il segnale neuronale prodotto da stimoli sensoriali complessi (quali sono quelli naturalistici). Ci chiediamo cioè quali sono i codici che le reti neuronali sfruttano per estrarre dal segnale proveniente dallo stimolo le informazioni utilizzate per fornirne un'adeguata e stabile rappresentazione (ad esempio la visione di un'immagine o l'ascolto di un suono). Gli ingredienti di base che utilizziamo nella codifica del segnale sono dati proprio dall'attività di spike e dal LFP.

Ci interessa sapere quali sono i codici utilizzati dai neuroni perché essi riflettono i meccanismi neuronali sottesi e ci permettono così di capire meglio il significato e l'origine delle grandezze che caratterizzano l'attività delle reti neuronali, quali il LFP e l'attività di spike, insieme alla dinamica complessiva delle reti stesse. Per esempio si ritiene che il LFP rappresenti complessivamente gli input sinaptici e i processi dendritici che avvengono in una rete corticale locale [97] [78]. Dal momento che questo segnale riflette l'attività integrativa di aree, come i dendriti, altrimenti inaccessibili, caratterizzare come codifica gli stimoli sensoriali è cruciale per capire in che modo i microcircuiti delle reti neurali partecipano nel loro complesso alle capacità sensoriali e modellano l'andamento dell'attività cerebrale locale [92]. Individuare come il LFP codifica l'informazione riguardo agli stimoli sensoriali

(e più in generale quali sono i codici) è inoltre importante per capire come i segnali neuronali possono comunicare con interfacce cervello-macchina [4] e per interpretare meglio la correlazione che si osserva tra molte bande del LFP e l'ossigenazione del sangue dipendente dagli stimoli [80] [106] [79].

Il sistema biologico che andremo a modellizzare è estremamente più complesso dei sistemi (non biologici) con cui la fisica usualmente si confronta. Questo pone due problemi fondamentali:

1. E' possibile modellizzare efficacemente un tale sistema con gli strumenti e i metodi tipici della fisica?
2. Quale può essere il contributo della fisica statistica e della matematica applicata in generale nell'affrontare questi problemi?

Quando ci chiediamo in che modo i neuroni trasmettono “l'informazione” relativa allo stimolo, ci riferiamo a una precisa e quantificabile definizione di informazione introdotta da Shannon in [125] e chiamata *mutua informazione*. Il calcolo della mutua informazione necessita di un approccio quantitativo/statistico allo studio delle dinamiche neuronali. Tale approccio presenta una serie di caratteristiche e problematiche che rendono necessario l'utilizzo di alcuni strumenti matematici propri della fisica e della fisica statistica (vedi sezione 2.2.2).

Introdurre la mutua informazione nello studio dei codici neuronali è molto utile ed efficace per individuare quali sono i codici realmente più informativi. In particolare il calcolo dell'informazione non richiede alcuna assunzione su quali caratteristiche dello stimolo determinino la risposta e perciò non ne esclude nessuna. Inoltre ha il grosso vantaggio di permettere la costruzione di “codici multiscala” (vedi sezione 2.2.2), nei quali analizziamo l'informazione trasmessa dalla combinazione di diverse misure dell'attività neuronale (come il LFP e l'attività di spike). Infine il calcolo dell'informazione ci permette di testare quantitativamente la validità del modello attraverso il confronto dei nostri risultati con quelli ottenuti sperimentalmente. L'efficacia del modello e dei codici è sempre valutata, infatti, in base alla loro capacità di produrre risultati in accordo coi dati sperimentali e di adattarsi al maggior numero possibile di situazioni. Questo ci permette di giudicare quanto siano realmente significativi i modelli teorici da noi utilizzati e capire

così le caratteristiche principali delle dinamiche neuronali. Senza l'approccio matematico tipico della fisica, non solo non sarebbe possibile fare questo, ma non si potrebbero neanche costruire dei modelli teorici, che riproducano tali dinamiche, necessari per capire come i neuroni generino l'attività che registriamo.

Il cervello è un oggetto talmente complesso che è possibile analizzarlo con molti approcci diversi e, a seconda degli "occhiali" (gli strumenti sperimentali) che si indossano, appare come un sistema ogni volta diverso. Tutti questi approcci forniscono una visione, talvolta molto diversa, del "sistema-cervello" e portano uno specifico contributo alla conoscenza dei meccanismi cerebrali. Siamo però ancora molto lontani dal poter organizzare strutturalmente tutti questi apporti in un'unica visione.

In questo contesto individuare le dinamiche neuronali fondamentali (anche attraverso la costruzione di modelli) e i codici più informativi ci permette di fissare dei punti fermi e focalizzare dove anche le altre discipline possono porre la loro attenzione nello studio di questo oggetto così complesso e affascinante che è il cervello.

Elementi di base della funzione neurale e della sua modellizzazione

I neuroni non sono le uniche cellule del sistema nervoso e neanche le più numerose, tuttavia si ritiene siano loro i principali attori dell'elaborazione dell'informazione nel cervello¹. Sono infatti i neuroni che percepiscono i cambiamenti nell'ambiente, li comunicano ad altri neuroni e determinano la risposta del corpo a tali sensazioni, realizzando così le funzioni specifiche del cervello.

Iniziamo perciò da una breve introduzione su come i neuroni lavorano individualmente per poi passare a come si connettono e lavorano insieme.

1.1 Biologia fondamentale del neurone

Esponiamo alcuni concetti biologici fondamentali riguardanti i neuroni [10].

¹Le altre cellule del sistema nervoso sono le **cellule gliali** il cui numero è circa dieci volte quello dei neuroni. Non è ancora chiaro quale sia la funzione di queste cellule, ma ci sono evidenze che contribuiscano alle funzioni cerebrali supportando e nutrendo i neuroni vicini. In particolare possiamo distinguere due classi di cellule gliali: gli *astrociti* e le *guaine mieliniche*. Gli astrociti sono i più numerosi e occupano lo spazio tra i neuroni. Le guaine mieliniche (a loro volta classificate in *oligodendroglia* e *cellule di Schwann*) sono cellule che formano strati di membrana che avvolgono e isolano gli assoni velocizzando la propagazione dell'impulso nervoso [10].

1.1.1 Struttura di un neurone

Il neurone è una cellula del sistema nervoso la cui funzione è quella di ricevere dei segnali in input da altri neuroni (o dall'ambiente) e comunicarli a sua volta ad altri neuroni. Il neurone è formato da tre parti: il soma, i dendriti e l'assone (quest'ultimi due sono globalmente indicati come neuriti).

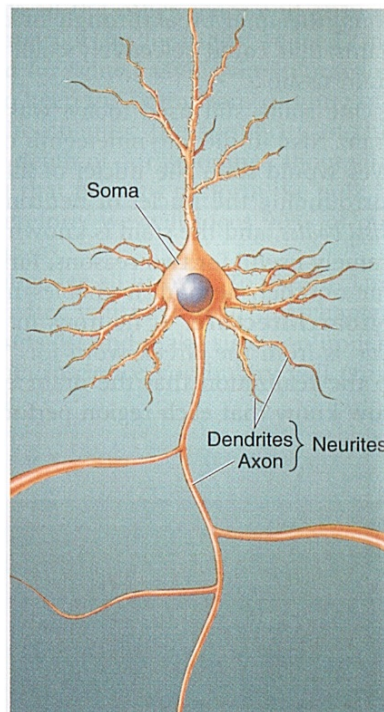


Figura 1.1: **Le parti fondamentali di un neurone:** il soma, i dendriti e l'assone. (Immagine riprodotta da [10])

l'interno innescando poi altri meccanismi. Di fatto è attraverso queste proteine che i neuroni comunicano tra loro. Una caratteristica importante dei neuroni risiede perciò nel fatto che la composizione proteica della membrana (e di conseguenza le funzioni biologiche svolte) varia tra soma, dendriti e neuroni.

Il *soma* o *corpo cellulare* è la parte all'incirca sferica, centrale del neurone; ha tipicamente un diametro di $20\mu\text{m}$ e contiene gli stessi organelli che si trovano in tutte le cellule animali e che sono immersi nel citosol. Il tutto è racchiuso all'interno della membrana cellulare.

La *membrana cellulare* serve come barriera per contenere il citoplasma all'interno del neurone e per impedire ad altre sostanze che fluttuano nel fluido esterno al neurone di entrarvi. E' spessa circa 5nm e vi si trovano infilate numerose proteine. Queste proteine sono organizzate in strutture che assolvono compiti fondamentali nel funzionamento del neurone: alcune formano delle pompe per trasportare determinati ioni attraverso la membrana cellulare, altre formano pori che regolano quali sostanze possono accedere all'interno innescando poi altri meccanismi.

L'*assone* è una struttura cellulare esclusiva dei neuroni ed è specializzato

nel trasferimento dei segnali lungo il sistema nervoso. La lunghezza degli assoni può andare da meno di un millimetro fino a oltre un metro. Il diametro di un assone è variabile e negli esseri umani va da meno di $1\mu\text{m}$ fino a circa $25\mu\text{m}$ ed influenza la velocità con cui il segnale elettrico corre lungo l'assone: più è sottile, più velocemente si muove l'impulso. Spesso un assone si ramifica e queste ramificazioni vengono chiamate *assoni collaterali*. Può accadere che un assone collaterale torni a comunicare con la stessa cellula da cui esce o coi dendriti di cellule vicine e in questo caso viene detto collaterale ricorrente.

Tutti gli assoni hanno un inizio (*cono d'emergenza*), una parte centrale (*l'assone proprio*) e una parte terminale (*assone terminale*), che solitamente appare come un disco gonfio. Questa è la parte dell'assone che attraverso le sinapsi viene in contatto con altri neuroni (o altre cellule) e trasmette il segnale. Talvolta l'assone presenta molte ramificazioni nella sua parte terminale e ognuna di esse forma una sinapsi con i dendriti o il soma di altri neuroni nella stessa regione.

I *dendriti* si estendono dal soma come i rami di un albero. La grande varietà di forme e dimensioni dei dendriti viene usata per classificare i neuroni. I dendriti funzionano come antenne del neurone, ricevendo il segnale dagli assoni dei neuroni cui sono collegati e infatti sono ricoperti da migliaia di sinapsi (vedi figura 1.3).

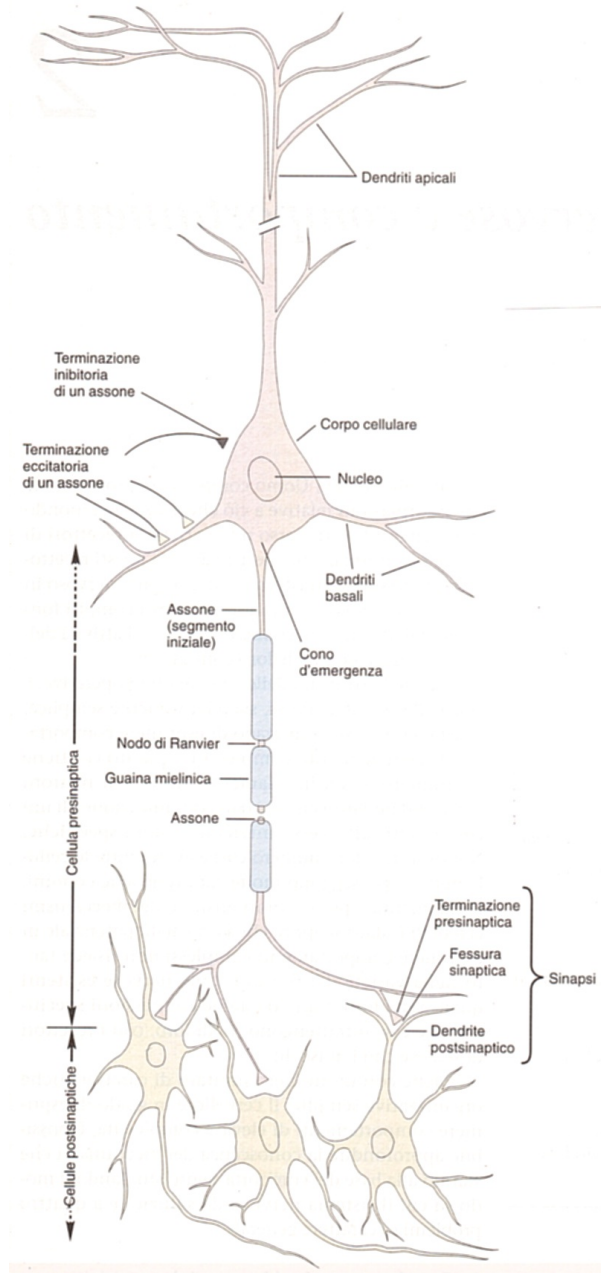
1.1.2 Classificazione dei neuroni

Con l'intento di individuare l'apporto di ogni categoria di neuroni e quindi ridurre la complessità del problema, sono state introdotte varie classificazioni dei neuroni.

Riporteremo qui soltanto quelle che verranno utilizzate nel modello:

- **classificazione basata sui dendriti.** Questa classificazione è spesso relativa a una particolare zona del cervello e si basa sulla disposizione spaziale dei dendriti rispetto al soma. Per quanto riguarda la corteccia cerebrale (dove si situa il nostro modello) ci sono due grandi classi: *cellule stellate* e *cellule piramidali* (vedi figura 1.4). Le cellule stellate sono piccoli neuroni con dendriti che si irradiano dal soma e formano connessioni locali con altri neuroni. I neuroni piramidali invece si

Figura 1.2: I neuroni del sistema nervoso dei vertebrati hanno in generale molte caratteristiche in comune. Il **corpo cellulare o soma** contiene il nucleo, che è il magazzino dell'informazione genetica. Dal corpo cellulare hanno origine due tipologie di strutture: i **dendriti** e l'**assone**. L'assone è l'elemento di trasmissione del neurone e può avere lunghezza molto variabile; alcuni assoni possono raggiungere lunghezze anche superiori al metro. La maggior parte degli assoni del sistema nervoso centrale sono molto sottili (diametro fra 0.2 e 20 μm) rispetto al soma (50 μm o più di diametro). Il potenziale d'azione prende origine dal **cono d'emergenza**, che è la zona di origine dell'assone. Gran parte degli assoni sono isolati da una guaina di mielina (lipidica) interrotta ad intervalli regolari da zone che prendono il nome di **nodi di Ranvier**. Le ramificazioni terminali di un assone (neurone presinaptico) trasmettono segnali a un altro neurone (neurone postsinaptico) a livello di una zona detta **sinapsi**. Le branche di un singolo neurone possono formare sinapsi con un gran numero di altri neuroni (fino a 1000). I dendriti (apicali e basali) costituiscono la maggior parte della superficie recettiva del neurone e, insieme al corpo cellulare, ricevono informazioni dalle cellule presinaptiche attraverso le sinapsi. (Immagine riprodotta da [63])



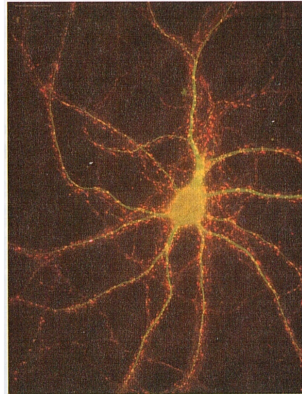


Figura 1.3: **Dendriti che ricevono input sinaptici da assoni terminali.** Le fluorescenze arancio-rosse corrispondono ad assoni terminali che formano sinapsi con il neurone sotto osservazione avente fluorescenza verde. (Immagine riprodotta da [10])

estendono su distanze maggiori poiché sono caratterizzati da più dendriti basali che si estendono orizzontalmente e da un singolo spesso dendrite apicale² che si ramifica mentre si allontana dal soma; questo gli permette di formare sinapsi con neuroni più distanti.

- **classificazione funzionale.** Questa classificazione si basa sul tipo di segnale trasferito a livello sinaptico dal neurone. Se il neurone presinaptico forma sinapsi eccitatorie (vedi sezione 2.1) viene detto *neurone eccitatorio*, mentre se le sue sinapsi sono inibitorie (vedi sezione 2.1), *neurone inibitorio*.

1.1.3 Potenziale di membrana e propagazione del segnale all'interno di un neurone

I neuroni trasmettono l'informazione attraverso segnali di tipo elettrico che corrono lungo l'assone, ma il meccanismo di trasmissione di questi segnali è molto diverso da quello che si ha, per esempio, con i segnali trasmessi dai cavi telefonici. Infatti le cariche elettriche nel citosol dell'assone sono trasportate da ioni (atomi carichi) anziché elettroni liberi e questo rende il citosol molto meno conduttivo dei fili di rame usati per i cavi telefonici. Inoltre l'assone, essendo immerso in un liquido extracellulare salato che conduce, non è ben isolato e disperde elettricità [103]. La biologia dei neu-

²I dendriti *apicali* sono quelli alle estremità più lontane dal soma, mentre i dendriti *basali* quelli più prossimi al soma.

roni ha insomma delle conseguenze sulla diffusione del segnale elettrico, che Hodgkin ha così illustrato:

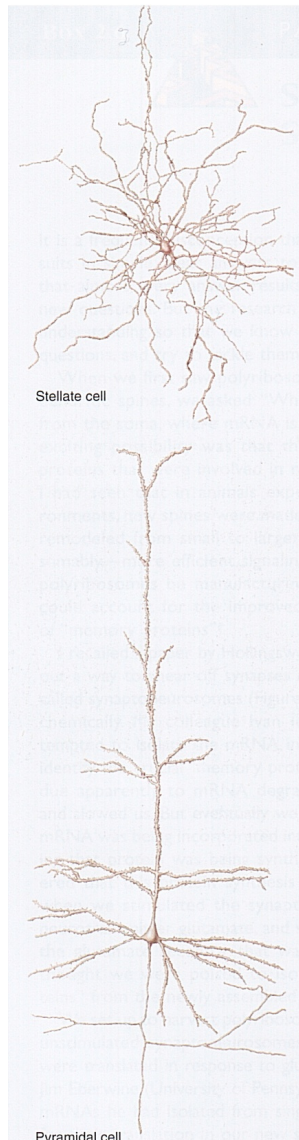


Figura 1.4: Classificazione dei neuroni basata sui dendriti. (Immagine riprodotta da [10])

“Se un ingegnere elettronico desse un’occhiata al sistema nervoso, si accorgerebbe subito che la trasmissione elettrica delle informazioni lungo le fibre nervose è un problema di ardua soluzione. [...] la resistenza elettrica di una piccola fibra nervosa di un metro di lunghezza è circa la stessa di un cavo di rame del diametro di 0.63 mm lungo 1.6×10^{10} km, che equivale a circa 10 volte la distanza tra la Terra e Saturno.” [56]

Un segnale elettrico trasportato in maniera passiva lungo un assone non andrebbe molto lontano, ma verrebbe velocemente disperso. Le proprietà della membrana dell’assone lo rendono però adatto a trasferire un particolare tipo di segnale: *l’impulso nervoso* o *potenziale d’azione*, che ha intensità e durata che non diminuiscono durante il tragitto, perché tale segnale è in un certo senso continuamente generato [103]. Vediamo sinteticamente come avviene questo processo.

Il potenziale di membrana è la differenza di potenziale presente in ogni istante tra l’interno e l’esterno della membrana, V_m , che può essere misurata inserendo un microelettrodo nel citosol.

Quando un neurone non sta generando al-

cun impulso viene detto *a riposo*. In questa situazione c'è una differenza di carica elettrica (dovuta a una diversa concentrazione di ioni) tra l'interno e l'esterno della membrana; in particolare nel citosol adiacente l'interno della membrana la carica elettrica è negativa rispetto all'esterno. Questa differenza di carica genera un potenziale elettrico³ che viene chiamato *potenziale di membrana all'equilibrio* e vale circa -65 mV rispetto al potenziale del fluido extracellulare che viene posto per convenzione uguale a 0. Il potenziale d'azione è semplicemente una breve inversione locale di questa situazione (cioè per circa 1 ms l'interno della membrana diventa carico positivamente rispetto all'esterno) che si propaga lungo l'assone.

Tutti i processi biologici alla base di questi meccanismi sono realizzati per mezzo di complessi proteici (che hanno a loro volta diversi meccanismi di attivazione e regolazione) situati nella membrana nucleare, che permettono quei movimenti di ioni tra l'interno e l'esterno della membrana responsabili della generazione e propagazione del potenziale d'azione. Per esempio il potenziale di equilibrio è generato e mantenuto da particolari strutture proteiche chiamate *pompe ioniche*, che hanno la funzione di mantenere un gradiente di concentrazione ionica tra interno ed esterno della membrana. Le pompe ioniche sono infatti enzimi che usano l'energia liberata dalla rottura dell'ATP per trasportare Na^+ e Ca^{2+} dall'interno all'esterno del neurone.

Un'altra struttura fondamentale nella fisiologia del neuroni è rappresentata dai *canali ionici*. Si tratta sempre di complessi formati da 4-6 proteine simili assemblate a formare un poro che attraversa la membrana e permette il passaggio di diverse sostanze. La maggior parte di queste strutture è caratterizzata dalla selettività ionica (sono permeabili solamente a determinati ioni) e dalla possibilità di aprirsi e chiudersi in risposta a cambiamenti nel microambiente locale della membrana.

Quando il movimento ionico è permesso (dalla presenza di questi canali), i fattori che lo influenzano sono due:

1. La diffusione, che dipende dal gradiente di concentrazione tra interno ed esterno della membrana.
2. Il campo elettrico, che si genera per effetto di una diversa concentrazione di ioni carichi tra interno ed esterno della membrana.

³Per questo si dice che la membrana è in grado di immagazzinare carica elettrica, possiede cioè una certa *capacità*.

Il potenziale d'equilibrio è il valore del potenziale in corrispondenza del quale questi due contributi (in presenza delle pompe ioniche) si bilanciano, in modo tale da non aver movimento netto di carica. Gli ioni di maggiore importanza per la neurofisiologia cellulare sono i cationi monovalenti Na^+ (sodio) e K^+ (potassio), il catione bivalente Ca^{2+} (calcio) e l'anione monovalente Cl^- (cloro). In particolare è fondamentale il fatto che all'equilibrio K^+ sia più concentrato all'interno della cellula, mentre Na^+ e Ca^{2+} siano più concentrati all'esterno. Un cambiamento del potenziale di membrana dal normale valore di equilibrio verso un valore maggiore (per esempio attraverso un aumento del potassio extracellulare, dal momento che la membrana all'equilibrio è permeabile soprattutto al K^+) è chiamato **depolarizzazione** ed è *il meccanismo che innesca la generazione di un potenziale di azione*.

Il **potenziale d'azione** presenta certe caratteristiche universali, che sono cioè condivise da tutti gli assoni del sistema nervoso di tutti gli animali [103].

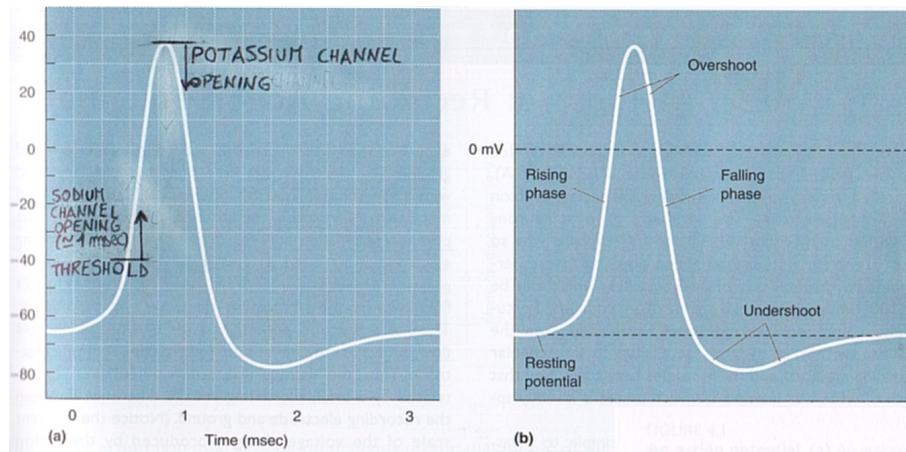


Figura 1.5: Un potenziale d'azione. (a) Mostrato sullo schermo di un oscilloscopio, dove in ordinata è riportato il potenziale di membrana in mV. (b) Le componenti di un potenziale d'azione. (Immagine riprodotta da [10])

In figura 1.5 è rappresentato un potenziale d'azione (chiamato comunemente *spike*) così come apparirebbe sullo schermo di un oscilloscopio. La prima parte, caratterizzata da una rapida depolarizzazione, che può essere

innescata in diversi modi⁴, è detta *fase di crescita* (rising phase) e continua fino a quando il potenziale di membrana raggiunge il valore di circa 40 mV. A questo punto segue una rapida ri-polarizzazione (falling phase) che continua fino a quando la membrana raggiunge un valore del potenziale che è minore di quello d'equilibrio (undershoot). Da questo livello c'è una graduale risalita al potenziale d'equilibrio. Tutto questo processo dura circa 2 ms e rappresenta il potenziale d'azione.

Anche se non entriamo nei dettagli di tale processo, è necessario sapere che affinché il potenziale d'azione sia generato, la depolarizzazione iniziale deve portare il potenziale ad una *soglia* (threshold) oltre la quale il meccanismo si innesca. Al di sotto di questa soglia invece la depolarizzazione della membrana non innesca il meccanismo sopra illustrato: **il potenziale d'azione è generato dalla depolarizzazione della membrana oltre la soglia.**

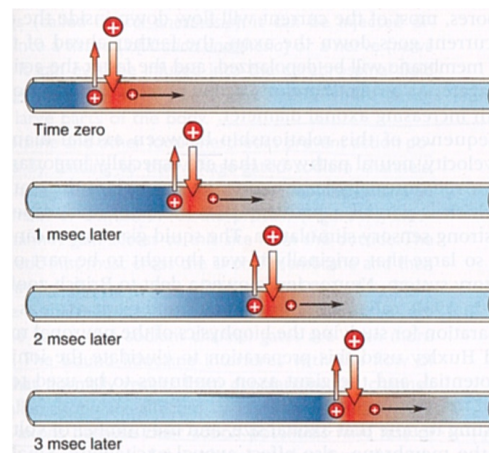
Possono essere generati anche potenziali d'azione multipli, per esempio iniettando nel neurone una corrente continua depolarizzante. In questo caso la frequenza di generazione dei potenziali d'azione dipende dall'intensità della corrente. Aumentando l'intensità della corrente aumenta anche la frequenza di generazione. C'è però un limite al valore di questa frequenza che è di circa 1000 Hz e dipende dal fatto che una volta che è innescato un potenziale d'azione, non può esserne generato un altro per circa 1 ms. Questo intervallo di tempo è detto *periodo assolutamente refrattario*. Inoltre è comunque difficile generare altri potenziali d'azione entro alcuni millisecondi, infatti, durante questo *periodo relativamente refrattario*, è necessaria una quantità di corrente maggiore per depolarizzare il neurone rispetto a quella normalmente richiesta.

Per trasferire informazione è necessario che il potenziale d'azione, una volta generato, sia trasmesso lungo l'assone fino a raggiungere la sinapsi.

La propagazione del segnale lungo l'assone è simile alla propagazione di una fiamma lungo un filo: una volta che il potenziale d'azione è innescato, l'ingresso di cariche positive che avviene nella fase di crescita depolarizza in misura minore anche il segmento di membrana immediatamente successivo, finché non raggiunge anch'esso la soglia, generando a sua volta un nuovo

⁴I neuroni possono essere depolarizzati, per esempio, anche iniettando una corrente elettrica attraverso un microelettrodo, come fanno comunemente i neuroscienziati.

Figura 1.6: **Propagazione di un potenziale d'azione.** L'ingresso di cariche positive dovuto al potenziale d'azione causa anche la depolarizzazione oltre la soglia della membrana immediatamente successiva nel dendrite: in questo modo il potenziale d'azione si propaga. (Immagine riprodotta da [10])



potenziale d'azione; e così via lungo tutto l'assone (vedi figura 1.6). In questo modo il segnale è continuamente generato e si propaga fino all'assone terminale dove avviene la trasmissione sinaptica.

Una volta che un potenziale d'azione è partito si può propagare in una sola direzione (non può tornare indietro) a causa del fatto che la membrana appena dietro il potenziale d'azione si trova nel periodo refrattario.

La velocità di conduzione dei potenziali d'azione varia in funzione di alcuni parametri come il diametro dell'assone (maggiore è il diametro, maggiore la velocità), ma una velocità tipica è di 10 m/s; considerando che un potenziale d'azione dura circa 2 ms, si ottiene che la membrana coinvolta nella propagazione di un singolo potenziale in ogni istante è dell'ordine di 2 cm.

I potenziali d'azione sono principalmente una caratteristica degli assoni e di regola non sono presenti nel soma e nei dendriti. Questo per via del fatto che i canali ionici, alla base del meccanismo che genera i potenziali d'azione, sono scarsamente presenti al di fuori dell'assone. Per questo la parte del neurone dove l'assone ha origine a partire dal soma (cono d'emergenza) viene detta anche *zona di inizio dei picchi*.

1.1.4 Trasmissione sinaptica

Una volta che il potenziale d'azione ha raggiunto la parte terminale dell'assone, l'informazione in esso contenuta deve essere trasferita ad un altro neurone: questo processo viene detto *trasmissione sinaptica*. Avviene infatti negli specifici siti di contatto tra i neuroni detti sinapsi.

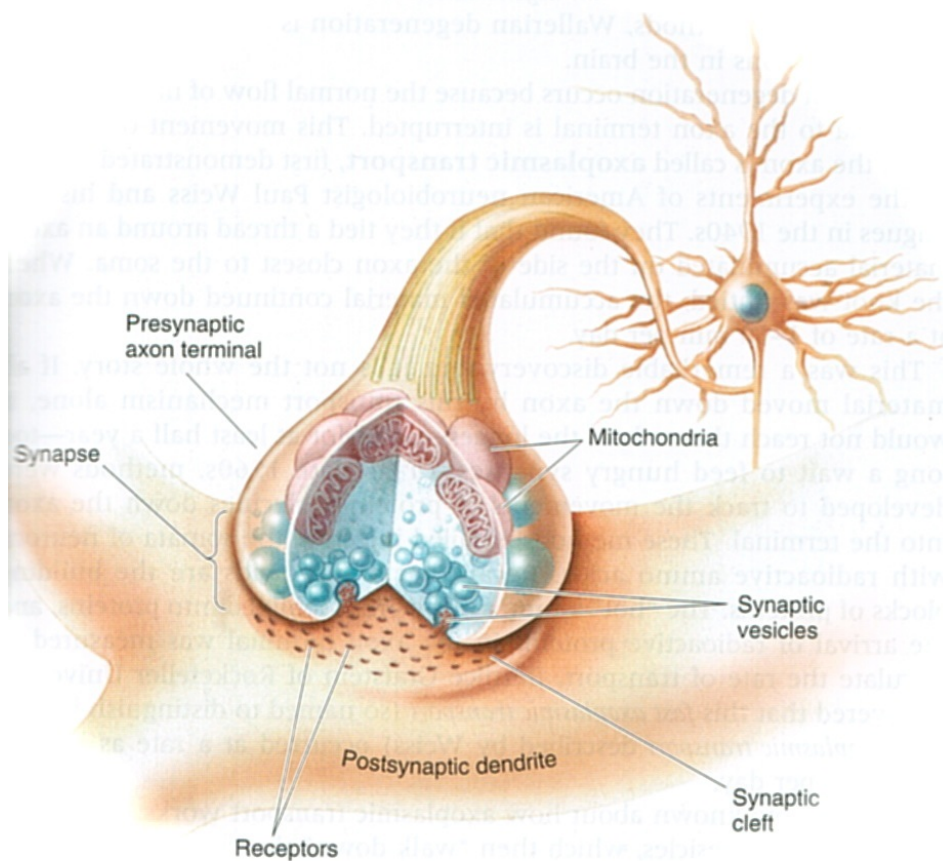


Figura 1.7: **L'assone terminale e la sinapsi.** L'assone terminale forma sinapsi con i dendriti o il soma di altri neuroni. Quando un impulso nervoso arriva all'assone terminale presinaptico (presynaptic axon terminal), le molecole del neurotrasmettitore sono rilasciate dalle vescicole sinaptiche (synaptic vesicles) all'interno della fessura sinaptica (synaptic cleft). I neurotrasmettitori si legano allora a specifici recettori proteici che causano la generazione di un segnale elettrico o chimico nella cellula postsinaptica (postsynaptic dendrite). (Immagine riprodotta da [10])

Ci sono due fondamentali classi di sinapsi: le *sinapsi elettriche* e quelle *chimiche*. Dal momento che l'informazione fluisce essenzialmente in una sola direzione, il primo neurone nella trasmissione sinaptica viene detto **presinaptico** e il secondo **postsinaptico**.

Nelle sinapsi elettriche la corrente ionica fluisce direttamente da una cellula alla successiva attraverso degli specifici pori. La quantità di corrente depolarizzante che raggiunge il neurone postsinaptico è piccola e infatti un neurone ha di solito molte sinapsi elettriche con diversi neuroni.

La maggior parte delle sinapsi nell'essere umano sono però chimiche. Questo significa che la trasmissione del segnale elettrico è mediata da un *neurotrasmettitore*, che viene liberato quando il segnale arriva alla sinapsi nel neurone presinaptico e raggiunge poi specifici complessi proteici recettori nel neurone postsinaptico. Questi convertono il segnale intercellulare (cioè i neurotrasmettitori) in segnale intracellulare (cioè cambiamenti del potenziale di membrana o cambiamenti chimici; vedi figura 1.7). In particolare i neurotrasmettitori ricadono all'interno di una delle seguenti tre categorie: *amminoacidi*, *ammine* e *peptidi*. La natura, le modalità e i tempi di realizzazione del responso postsinaptico possono essere molto diversi a seconda del neurotrasmettitore rilasciato e dei recettori che vengono da lui attivati. Ci sono però due classi fondamentali di sinapsi che anche ai nostri fini è necessario distinguere: quelle **eccitatorie** e quelle **inibitorie**. Le sinapsi eccitatorie sono quelle in cui l'azione del neurotrasmettitore induce nella membrana postsinaptica una depolarizzazione (attraverso l'ingresso nel neurone di ioni positivi come Na^+), detta *excitatory postsynaptic potential* (EPSP), che tende a portare la membrana verso la soglia di generazione di un potenziale d'azione. Viceversa quando la membrana del neurone postsinaptico viene iperpolarizzata (attraverso l'ingresso di ioni negativi come Cl^-) si parla di *inhibitory postsynaptic potential* (IPSP) e la sinapsi è detta inibitoria: tende infatti a portare il potenziale di membrana lontano dalla soglia di generazione di un potenziale d'azione. EPSP e IPSP vengono globalmente indicati come **potenziali sinaptici**.

Due tra i neurotrasmettitori più comuni nel sistema nervoso centrale (SNC), sono l'acido gamma-amminobutirrico (GABA) per le sinapsi inibitorie e il glutammato per le sinapsi eccitatorie. Convenzionalmente si usa il suffisso *-ergico* per indicare il tipo di neurotrasmettitore utilizzato dalle sinapsi: le sinapsi che usano il glutammato vengono dette **glutammatergiche**, quelle

che usano il GABA GABAergiche e così via.

Ogni neurotrasmettitore esercita il suo effetto postsinaptico legandosi a un recettore. Di norma due neurotrasmettitori non si legano a uno stesso recettore, ma un neurotrasmettitore può legarsi a più recettori (indicati come *sottotipi di recettore*). Per classificare questi sottotipi, comuni a uno stesso neurotrasmettitore, si utilizza il nome del composto chimico (detto *agonista*) che legandosi al recettore provoca lo stesso effetto del neurotrasmettitore. Questi composti chimici sono droghe i cui effetti sul sistema nervoso sono studiati dalla neurofarmacologia. Per esempio le sinapsi glutammatergiche possono avere diversi sottotipi di recettori tra cui l'AMPA (il cui composto agonista è appunto l'AMPA: α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolo propionato), caratterizzato dalla generazione di un EPSP molto rapido ma debole, e l'NMDA (N-metil-D-aspartato), che produce ancora un impulso eccitatorio, ma con dinamiche e tempi diversi rispetto alle sinapsi AMPA. In particolare, mentre le sinapsi AMPA sono usualmente permeabili solamente a Na^+ e K^+ , quelle NMDA sono permeabili anche al Ca^{2+} ; inoltre l'apertura dei canali sinaptici NMDA dipende dal potenziale di membrana (cosa che non si verifica per le AMPA) e nel complesso si ha che l'EPSP generato dalle sinapsi NMDA è meno rapido di quello proveniente dalle sinapsi AMPA [30]. In molte sinapsi del sistema nervoso centrale, la risposta provocata da un singolo potenziale d'azione presinaptico causa un EPSP di pochi decimi di millivolt. Questi neuroni ricevono infatti migliaia di input sinaptici che integrano per dare un output semplice com'è il potenziale d'azione. La trasformazione di molti input sinaptici in ingresso su uno stesso neurone postsinaptico in un singolo output costituisce *l'integrazione sinaptica*. Ogni neurone è perciò molto più di una stazione di scambio dal momento che produce calcoli sofisticati combinando insieme molti EPSPs e IPSPs.

Un'ulteriore elemento di variabilità è dato dal fatto che, per quanto riguarda il neurone postsinaptico, le sinapsi sono poste nei dendriti. La corrente che entra nel sito di contatto sinaptico deve perciò scorrere lungo il dendrite, attraversare il soma e arrivare al cono d'emergenza prima di depolarizzazione oltre la soglia la membrana e innescare così la generazione di un potenziale d'azione. Per questa ragione la capacità effettiva di una sinapsi nell'attivare un potenziale d'azione dipende anche da quanto dista la sinapsi dal cono d'emergenza e dalle proprietà di conduzione dei dendriti.

Per concludere ricordiamo che i neuroni non sono tutti uguali: variano in

forme, dimensioni, connessioni e anche le loro proprietà elettriche differiscono.

Queste poche informazioni ci danno solo un'idea di quanto sia complesso il sistema che ci accingiamo a modellizzare.

1.2 Modelli di funzionamento neuronale

Introduciamo ora il modello di funzionamento neuronale che utilizzeremo nella trattazione [30].

La membrana cellulare è una membrana fosfolipidica spessa 3-5 nm di per sé essenzialmente impermeabile alla maggior parte delle molecole cariche. Nella membrana sono però infilati numerosi canali (in una quantità che va da poche unità a centinaia per micron quadrato) in grado di condurre specifici ioni, la cui presenza abbassa di circa 10000 volte la resistenza effettiva della membrana. Abbiamo già accennato al fatto che le proprietà di conduzione dei canali possono essere influenzate da molti fattori tra i quali:

- il potenziale di membrana
- la concentrazione interna di diversi messaggeri intracellulari (ad esempio Ca^{2+})
- la concentrazione extracellulare di neurotrasmettitori
- la presenza delle pompe ioniche

Quando un neurone è inattivo la membrana interna ha un potenziale di circa -65 mV. Il bilancio del flusso degli ioni dall'interno all'esterno del neurone e viceversa può però cambiare proprio per effetto della presenza dei canali ionici nella membrana. Questo fa sì che il potenziale di membrana oscilli in un intervallo di valori che va da -90 a +50 mV.

Possiamo fare una stima del valore del potenziale di membrana tenendo conto del fatto che deve essere abbastanza piccolo da permettere ai neuroni di sfruttare anche l'energia termica per facilitare il trasporto di ioni attraverso la membrana, ma deve essere sufficientemente grande da impedire che le fluttuazioni termiche coprano le trasmissioni elettriche del segnale neuronale. Queste condizioni implicano che il potenziale di membrana debba

stare in un intervallo tale che il delta energetico, dovuto all'attraversamento della membrana da parte di uno ione, sia dello stesso ordine di grandezza della sua energia termica. Uguagliamo perciò l'energia termica di uno ione ($E_T = k_B T$, dove k_B è la costante di Boltzmann e T la temperatura assoluta) al delta energetico dovuto all'attraversamento della membrana, avente potenziale V_T , da parte dello stesso ione supposto monovalente ($\Delta E = qV_T$, dove q è la carica di un protone):

$$V_T = \frac{k_B T}{q}. \quad (1.1)$$

Per le temperature tipiche del sangue degli animali si ottiene che V_T è tra 24 e 27mV. Questi valori impostano opportunamente la scala complessiva dei valori del potenziale di membrana, dal momento che i valori misurati si collocano effettivamente tra -3 e +2 volte V_T .

Questo semplice conto è utile anche per introdurci nel modo di ragionare/modelizzare che utilizzeremo in tutta questa trattazione.

La teoria che sfrutteremo infatti per modellare il neurone e le reti neuronali è quella dei circuiti elettrici, con alcune particolari assunzioni necessarie per descrivere il potenziale d'azione (vedi sezione 1.2.3): *descriveremo le reti neuronali come particolari circuiti elettrici*. I “mattoni” che utilizzeremo per costruire il nostro modello saranno perciò cariche elettriche, potenziali elettrici, capacità, resistenze, correnti elettriche, ecc...

Questa è anche la scelta più naturale dal momento che:

1. I neuroni si scambiano potenziali d'azione, che sono potenziali elettrici.
2. I dati sperimentali con cui ci confronteremo sono ricavati da registrazioni di potenziale elettrico effettuate con microelettrodi.

Abbiamo già detto che il segnale elettrico che si trasmette lungo le reti neuronali è diverso, sia nella composizione (è una corrente ionica e non una corrente di elettroni liberi) che nella modalità di trasmissione, da una corrente di elettroni liberi che fluisce in un materiale conduttivo (non si trasmette infatti in modo “passivo” come avviene per una corrente elettrica che scorra, ad esempio, in un filo di rame). Alla base del movimento di cariche ioniche, della generazione e trasmissione dei potenziali d'azione all'interno dei neuroni, ci sono infatti meccanismi biologici complessi e diversificati.

Fatta questa premessa ci potremo sorprendere di come sia possibile analizzare e modellizzare efficacemente una serie di situazioni sperimentali complesse, sfruttando un modello che a prima vista potrebbe apparire riduttivo. Entriamo perciò in questa ottica e attendiamo di mettere alla prova il nostro modello...

1.2.1 Modelli a singolo compartimento

Il potenziale di membrana, misurato in diversi punti del neurone, può assumere valori diversi. La presenza di un gradiente di potenziale innesca il flusso di ioni lungo il neurone. Tale corrente deve attraversare il materiale intracellulare, che, nei neuriti, corrisponde a una resistenza elettrica; questa, applicando la legge di Ohm⁵, è direttamente proporzionale alla lunghezza del neurite e inversamente proporzionale alla superficie della sua sezione (vedi figura 1.8).

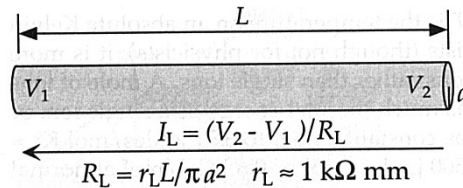


Figura 1.8: **Resistenza longitudinale di un segmento cilindrico di cavo neuronale** con lunghezza L e raggio a . La freccia indica il senso in cui scorre la corrente positiva. La costante r_L è la resistività intracellulare, a cui è assegnato un valore tipico. (Immagine riprodotta da [30])

Considerando il neurite come un cavo di sezione circolare di lunghezza 6 nm e superficie della sezione di 0.15 nm^2 , dalla seconda legge di Ohm si ottiene un valore della resistenza di circa $40 \text{ G}\Omega$, che è del giusto ordine di grandezza. Più alti sono i valori di tali resistenze e più inhomogenea sarà la distribuzione dei valori del potenziale nel neurone.

I modelli a singolo compartimento sono quelli in cui si descrive il potenziale di membrana di un neurone con una sola variabile V e possono essere immaginati come neuroni aventi soprattutto neuriti corti e spessi (corrispondenti

⁵Nell'intervallo di frequenze di interesse per gli studi fisiologici (circa da 0 a $\sim 3\text{KHz}$ [12]), tutti gli effetti induttivi, magnetici e legati alla propagazione del segnale bioelettrico nello spazio extracellulare possono essere trascurati, permettendo una descrizione quasi statica del campo elettrico in cui applicare la legge di Ohm [78].

cioè a basse resistenze).

In questo contesto il neurone corrisponde a un condensatore sferico la cui differenza di potenziale è mantenuta dalle pompe ioniche (svolgono cioè il ruolo di un generatore). In figura 1.9 è rappresentato un neurone in questo schema.

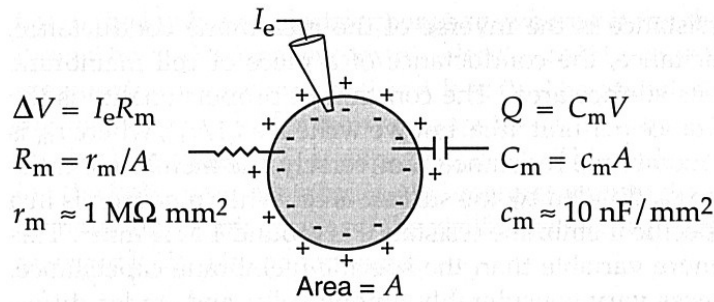


Figura 1.9: **La capacitanza e la resistenza di membrana di un neurone nel modello a singolo compartimento.** I valori della capacitanza e della resistenza specifica della membrana, c_m e r_m , sono quelli tipici. Il valore di r_m può però variare considerevolmente in condizioni diverse e per diversi neuroni. (Immagine riprodotta da [30])

Se Q è il delta di carica elettrica tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare, avremo la seguente equazione per la capacità della membrana: $C_m = Q/V$. La capacità specifica è circa la stessa per tutti i neuroni: $c_m \approx 10 \text{ nF/mm}^2$. La superficie neuronale si colloca tra 0.01 e 0.1 mm^2 , perciò C_m è tipicamente tra 0.1 e 1 nF . Da ciò ricaviamo che sono necessari circa 10^9 ioni monovalenti per produrre un potenziale a riposo di -70 mV . Il cambiamento del potenziale è legato al flusso di corrente elettrica attraverso la superficie neuronale dalla seguente equazione:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt}. \quad (1.2)$$

Il neurone presenta però anche le caratteristiche di una resistenza (vedi figura 1.9), che determina per esempio la quantità di corrente necessaria a mantenere il potenziale fisso ad un certo valore diverso dal potenziale a riposo. Possiamo perciò scrivere: $R_m = r_m/A$, dove r_m è la resistenza specifica (ovvero l'inverso della conduttanza per unità di superficie).

Il prodotto $R_m C_m = r_m c_m = \text{cost} \equiv \tau_m$ è costante e ha le dimensioni di un tempo, perciò chiamiamo τ_m **costante di tempo della membrana**; tale costante si colloca tipicamente tra 10 e 100 ms .

1.2.2 Equazione di Nernst e corrente di membrana

La concentrazione di ioni tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare non è omogenea (in particolare Na^+ e Ca^{2+} sono più concentrati all'esterno, mentre K^+ all'interno). Questo fa sì che sugli ioni agisca sia la forza elettrica (che tende a respingere gli ioni con stessa carica) che l'energia termica (che tende a diffondere gli ioni in maniera omogenea). E' conveniente caratterizzare il flusso di corrente dovuto al bilancio di questi contributi in termini di "potenziale di equilibrio". Il *potenziale d'equilibrio*, E , è definito come il potenziale di membrana che si ha quando il flusso di ioni dovuto alla carica elettrica annulla in media quello dovuto al moto diffusivo e si produce una corrente di membrana mediamente nulla. Abbiamo già detto che quando il neurone è a riposo questo potenziale vale circa -65 mV ed è ottenuto sommando i contributi di tutti i canali ionici della membrana presenti e attivi in quello stato. Vediamo ora come calcolare il potenziale di equilibrio relativo a un solo canale ionico.

Nel caso più semplice, in cui i canali nella membrana conducono un solo ione avente carica z volte la carica protonica, sfruttando la distribuzione di probabilità di Boltzmann e l'eq.1.1, si ottiene la seguente *equazione di Nernst* per il potenziale di equilibrio relativo al canale x (attraverso cui fluisce lo ione x):

$$E_x = \frac{V_T}{z} \ln \left(\frac{[\text{esterno}]_x}{[\text{interno}]_x} \right), \quad (1.3)$$

dove $[\text{interno}]_x$ ed $[\text{esterno}]_x$ sono i valori di concentrazione dello ione x rispettivamente all'interno e all'esterno del neurone all'equilibrio.

Nella tabella 1.1 sono riportati alcuni valori tipici di concentrazione dei quattro ioni più importanti per la fisiologia della trasmissione del segnale neuronale.

Quando i canali della membrana non sono specifici per un solo ione, l'eq.1.3 non è più valida e si usa un'altra equazione, detta di Goldman, che non introdurremo però in questa trattazione.

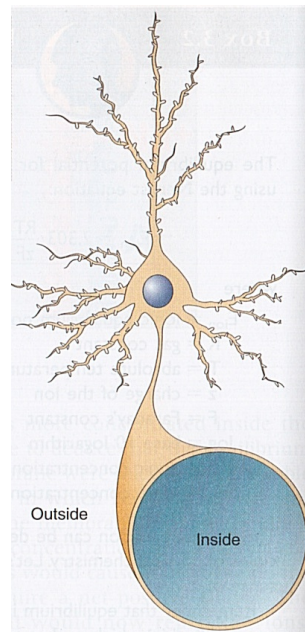
Il potenziale di equilibrio viene chiamato anche *potenziale di inversione*, perché il verso in cui scorre la corrente ionica si inverte quando il potenziale attraversa il valore di E . Il flusso di corrente attraverso i canali ionici x è tale da far tendere il valore del potenziale verso E_x . Perciò quando $V > E$ si avranno delle cariche positive che fluiscono verso l'esterno, mentre quando

Ione (x)	[esterno] _{x} (in mM)	[interno] _{x} (in mM)	[esterno]:[interno]	E_x (a 37°C) [mV]
K ⁺	5	100	1:20	-80
Na ⁺	150	15	10:1	62
Ca ²⁺	2	2·10 ⁻⁴	10 ⁴ :1	123
Cl ⁻	150	13	11.5:1	-65

Tabella 1.1: Concentrazioni approssimate degli ioni principali su entrambi i lati della membrana cellulare. (Tratto da [10])

$V < E$ le cariche positive fluiranno verso l'interno del neurone.

Dal momento che anche le sinapsi sono fondamentalmente dei canali della membrana, possiamo calcolarne il potenziale di equilibrio. In particolare, in base al valore del potenziale di inversione che si ottiene, le sinapsi vengono classificate come eccitatorie o inibitorie. **Quando dal calcolo del potenziale di inversione di una certa sinapsi si ottiene un E maggiore della soglia di generazione di un potenziale d'azione, la sinapsi è detta eccitatoria, mentre quando E è minore di tale soglia, inibitoria.** E' chiaro che per tutti quei canali (come le sinapsi) la cui apertura è regolata da cambiamenti nell'ambiente esterno, il calcolo del potenziale di inversione viene fatto nel caso di canale aperto.



Per convenzione *la corrente che fluisce attraverso la membrana è positiva quando ioni positivi escono dal neurone* (il potenziale decresce e il neurone si polarizza), *mentre è definita negativa quando ioni positivi entrano nel neurone* (il potenziale cresce e il neurone si depolarizza). Se indichiamo con i_m la corrente totale di membrana per unità di superficie, al primo ordine

possiamo scrivere:

$$i_m = \sum_x g_x (V - E_x), \quad (1.4)$$

dove con il pedice x indichiamo i diversi canali presenti nella membrana (in cui includiamo per il momento anche le sinapsi, la cui corrente avrà poi un'espressione specifica, vedi sezione 1.2.4) e con g_x la conduttanza per unità di superficie dell' i -esimo canale. Il termine $(V - E_x)$ è chiamato “forza motrice”, dal momento che è questa differenza responsabile del movimento netto di carica e quindi della presenza di una corrente. In particolare la corrente fluisce nel verso che tende ad annullare tale differenza.

Esistono ovviamente espressioni più complesse per la corrente di membrana, che tengono conto del fatto che g è una funzione del tempo. Il contributo alla corrente di membrana che può essere associato a valori di g_x costanti nel tempo (come viene fatto normalmente con la corrente dovuta all'attività delle pompe ioniche responsabili del gradiente di concentrazione all'equilibrio) è detto **corrente passiva** e la conduttanza viene detta *conduttanza passiva* per distinguerla da quella che può essere “attivata” (cioè modificata) dai cambiamenti nell'ambiente in cui si trova il neurone (come la concentrazione di determinati ioni) o nel neurone stesso (come il valore del potenziale di membrana).

Torniamo ora all'eq.1.2 in cui compare la corrente totale che fluisce attraverso il neurone. Nelle circostanze sperimentali questa quantità è data da tutte le correnti della membrana e delle sinapsi a cui va aggiunta la corrente eventualmente iniettata nel neurone attraverso un elettrodo, I_e . Riscriviamo perciò l'eq.1.2 per unità di superficie nel seguente modo:

$$c_m \frac{dV}{dt} = -i_m + \frac{I_e}{A}. \quad (1.5)$$

Questa è l'equazione di base di ogni modello a singolo compartimento.

La differenza di segno tra le due correnti è dovuta alla seguente convenzione: *la corrente di ioni positivi iniettata attraverso un elettrodo è definita positiva se entrante, mentre la corrente di membrana è definita positiva se uscente.*

La struttura del neurone all'interno di questo modello corrisponde a quella di un circuito elettrico, detto *circuito equivalente*, formato da un condensatore e da un insieme di resistenze (variabili o no) che rappresentano

le diverse conduttanze dei canali della membrana. In figura 1.10 è mostrato il circuito equivalente di un generico modello a singolo compartimento.

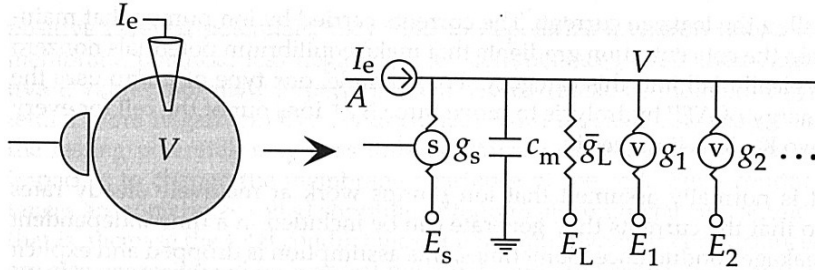


Figura 1.10: Il circuito equivalente di un modello neuronale a singolo compartimento.

Sulla sinistra è rappresentato il neurone, avente superficie A , con una sinapsi e una corrente iniettata attraverso un elettrodo, I_e .

Sulla destra è rappresentato il circuito equivalente. La s rappresenta la sinapsi, le cui proprietà elettriche dipendono dall'attività del neurone presinaptico e sono state qui modellizzate con una singola conduttanza sinaptica g_s . Con v indichiamo le conduttanze dipendenti dal potenziale. I puntini indicano altre possibili conduttanze di membrana. (Immagine riprodotta da [30])

1.2.3 Modello integrate-and-fire

Il modello integrate-and-fire [70] è il più semplice modello utilizzato per introdurre la generazione dei potenziali d'azione nella dinamica neuronale.

Un neurone genera tipicamente un potenziale d'azione quando la sua membrana raggiunge un valore di soglia, V_{th} , di circa -50 mV. Il modello integrate-and-fire suppone che ogni qual volta il neurone raggiunge tale valore V_{th} , si genera istantaneamente un potenziale d'azione seguito (sempre nello stesso istante) dal riposizionamento del potenziale su un valore $V_{reset} < V_{th}$ detto *potenziale di riposizionamento*. Noi utilizzeremo la versione più semplice di questo modello, nella quale tutta la corrente di membrana (esclusa la corrente sinaptica) è considerata una corrente passiva data dall'eq.1.4; un tale modello viene detto **integrate-and-fire passivo**.

Compattiamo in un unico termine la sommatoria dell'eq.1.4 e scriviamo: $i_m = \bar{g}_P(V - E_P)$, dove il pedice P indica che si tratta di una corrente passiva. Dall'eq.1.5 otteniamo facilmente la seguente espressione:

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = E_P - V + R_m I_e, \quad (1.6)$$

dove τ_m e R_m sono rispettivamente la costante di tempo e la resistenza della membrana.

Quando $I_e = 0$ il potenziale di membrana decade esponenzialmente con costante di tempo τ_m al valore $V = E_P$, perciò E_P è il valore del potenziale a riposo del nostro modello. Il potenziale di membrana si ottiene integrando l'eq.1.6 e applicando la regola di generazione dei potenziali d'azione. Nel caso di corrente I_e costante, è facile risolvere l'eq.1.6 e ottenere la frequenza di generazione dei potenziali d'azione (firing rate). In particolare, per I_e costante tale che $R_m I_e \gg V_{th} - E_P$, si ottiene che il firing rate cresce linearmente con la corrente I_e . In realtà, nel caso di corrente iniettata costante, i neuroni manifestano un comportamento di riduzione del ritmo dei picchi nel tempo (spike-rate adaptation), che è possibile modellizzare aggiungendo un termine ad hoc all'eq.1.6.

Abbiamo già detto che dopo la generazione di un potenziale d'azione c'è un periodo assolutamente refrattario, nel quale la generazione di un altro potenziale non è possibile. Il modo più semplice (e quello che noi utilizzeremo) per introdurre tale dinamica nel modello consiste nel porre una condizione che impedisce che per un certo periodo di tempo, successivo a un potenziale d'azione, ne sia generato un altro.

1.2.4 Correnti sinaptiche

Anche alle sinapsi è associabile una conduttanza, ma il processo di trasmissione sinaptica (nel quale il rilascio dei neurotrasmettitori in corrispondenza dell'arrivo di un potenziale d'azione presinaptico attiva i canali ionici postsinaptici) non può essere efficacemente modellato con una conduttanza sinaptica costante (passiva). Scriviamo perciò una conduttanza sinaptica come il prodotto di una conduttanza massima per una probabilità di apertura del canale:

$$g_s = \bar{g}_s P, \tag{1.7}$$

dove $P = P_s P_{rel}$; \mathbf{P}_s è la probabilità che un canale postsinaptico sia aperto quando il neurotrasmettitore è stato rilasciato, mentre \mathbf{P}_{rel} è la probabilità che il neurotrasmettitore sia rilasciato dal neurone presinaptico quando vi arriva un potenziale d'azione.

I ricettori AMPA attivano canali sinaptici che permettono l'ingresso di cationi (Na^+) all'interno del neurone, depolarizzandolo. Hanno infatti potenziale di inversione E attorno agli 0mV e si attivano e disattivano molto rapida-

mente. I recettori GABA attivano invece conduttanze sinaptiche inibitorie e aprono in modo relativamente veloce dei canali per far entrare il Cl^- all'interno del neurone, iperpolarizzandolo.

Il processo tramite cui il neurotrasmettitore si lega al recettore aprendo i canali è analogo a quello opposto in cui il neurotrasmettitore si stacca dal recettore e chiude i canali. Per questa ragione possiamo usare la stessa equazione per descrivere entrambi i processi di apertura e chiusura di un canale sinaptico:

$$\frac{dP_s}{dt} = \alpha_s([\text{neurotr}]) (1 - P_s) - \beta_s([\text{neurotr}]) P_s. \quad (1.8)$$

β_s è la *frequenza di chiusura* del canale (generalmente assunta costante), mentre α_s è la *frequenza di apertura*, che è direttamente proporzionale alla concentrazione del neurotrasmettitore. Il simbolo ($[\text{neurotr}]$) indica proprio la dipendenza dei due parametri dalla concentrazione del neurotrasmettitore nella sinapsi. Dopo l'apertura delle sinapsi, il neurotrasmettitore si slega dai recettori e viene fatto degradare da appositi enzimi. Questo fa sì che α_s vada a 0 e P_s decada esponenzialmente con *tempo di chiusura sinaptico* dato da $\tau_c = 1/\beta_s$. Il *tempo di apertura sinaptico*, $\tau_a = 1/\alpha_s$, è notevolmente minore rispetto a quello di chiusura.

I due termini che compongono il secondo membro dell'eq.1.8 possono essere interpretati nel modo seguente: il primo termine esprime il contributo alla variazione di P_s dato dai canali chiusi (in presenza del neurotrasmettitore) che si aprono, mentre il secondo quello dato dai canali aperti che si chiudono.

Il modo più semplice per modellizzare il rilascio del neurotrasmettitore nella sinapsi è quello di descrivere la sua concentrazione nel tempo come un'onda quadra con valore diverso da zero su intervalli di ampiezza T ; questi intervalli saranno localizzati in corrispondenza dell'arrivo di ogni potenziale d'azione presinaptico. Anche se la dinamica della trasmissione sinaptica varia da sinapsi a sinapsi, in prima approssimazione possiamo ipotizzare che quando la concentrazione del neurotrasmettitore è 0, anche $\alpha_s = 0$, mentre quando è diversa da 0, α_s assume un valore costante molto maggiore di β_s . Nell'intervallo di tempo $(0, T)$, nel quale supponiamo la concentrazione del neurotrasmettitore diversa da 0, possiamo perciò ignorare il termine con β_s

nell'eq.1.8 e integrando otteniamo:

$$P_s(t) = 1 + (P_s(0) - 1) \exp(-\alpha_s t) \quad \text{per } 0 \leq t \leq T, \quad (1.9)$$

dove $P_s(0)$ è la probabilità di apertura del canale nell'istante iniziale. P_s raggiunge il suo massimo in $t = T$ e decade poi esponenzialmente secondo la costante β_s :

$$P_s(t) = P_s(T) \exp(-\beta_s(t - T)) \quad \text{per } t \geq T. \quad (1.10)$$

Il modello integrate-and-fire è utile per esempio quando si vuole studiare come i neuroni sommano un alto numero di input sinaptici. Tali neuroni si comportano in due modi molto diversi a seconda del bilancio tra contributi eccitatori e inibitori cui sono soggetti. In figura 1.11 sono rappresentati questi due regimi.

Il *modo regolare* (figura 1.11A) è quello che si realizza quando gli input eccitatori sono sufficientemente forti, rispetto a quelli inibitori, da rendere il potenziale di membrana medio (calcolato in assenza del meccanismo di generazione dei potenziali d'azione) maggiore del valore di soglia V_{th} . Questo fa sì che quando si attiva il meccanismo di generazione dei potenziali, si ottiene una distribuzione di potenziali d'azione abbastanza regolare. In questa modalità il ritmo di generazione degli spikes dipende essenzialmente dal tempo di membrana τ_m e solo debolmente dagli input sinaptici.

La figura 1.11B mostra invece la situazione in cui si ha una distribuzione degli spikes *irregolare*. In questo caso il potenziale di membrana medio è minore del valore di soglia (perciò il regime irregolare viene chiamato *regime dominato dall'inibizione*) e si ha generazione di un potenziale d'azione solo quando le fluttuazioni, dovute al rumore nell'input totale sinaptico, sono tali da portare il potenziale oltre il valore di soglia [30] [18]. *L'alto grado di variabilità, che si osserva nelle registrazioni corticali in vivo, suggerisce che queste siano meglio approximate da un modello integrate-and-fire irregolare. Inoltre nel modo irregolare la distribuzione temporale degli spikes in output riflette le fluttuazioni dell'input totale e risponde più velocemente alle sue variazioni rispetto al modo regolare.*

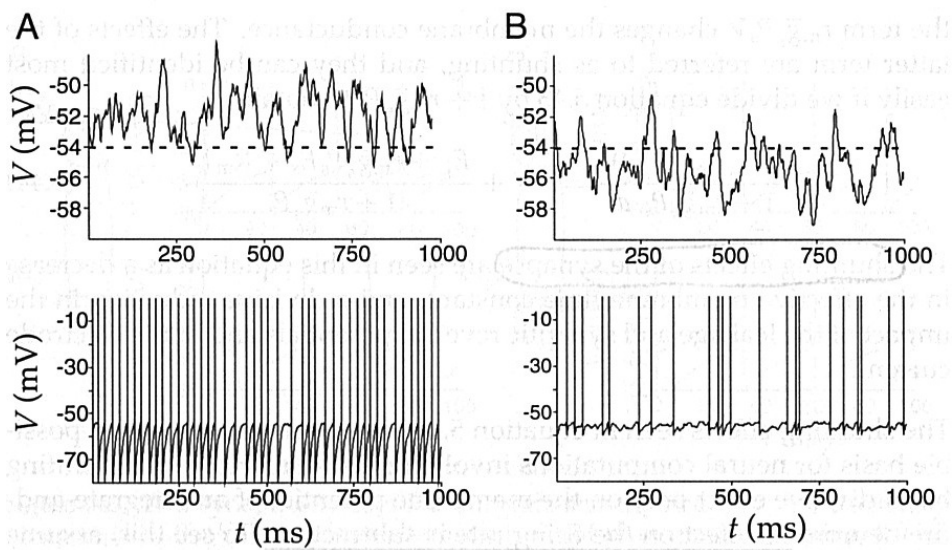


Figura 1.11: Il modo regolare e irregolare di un modello neuronale integrate-and-fire.

(A) Modo regolare. Nel pannello superiore è rappresentato il potenziale di membrana quando non c'è alcun meccanismo di generazione dei potenziali d'azione. La linea tratteggiata rappresenta il potenziale di soglia per la generazione di uno spike e si vede che il potenziale medio di membrana è al di sopra di tale soglia. Nel pannello inferiore il meccanismo di generazione dei potenziali è attivato e produce uno schema di generazione degli spikes regolare.

(B) Modo irregolare. Nel pannello superiore il meccanismo di generazione dei potenziali non è attivo e si nota che il valore medio del potenziale è al di sotto di quello di soglia. Nel pannello inferiore il meccanismo viene acceso (con un potenziale di riposizionamento maggiore di quello del caso A) producendo uno schema di generazione degli spikes irregolare. (Immagine riprodotta da [30])

Per concludere questa sezione aggiungiamo alla corrente di membrana dell'eq.1.6 il termine di corrente sinaptica appena introdotto:

$$\begin{aligned} \tau_m \frac{dV}{dt} &= -r_m i_m(t) + R_m I_e(t) \\ &= E_P - V(t) - r_m \sum_s [\bar{g}_s P_s(t)(V(t) - E_s)] + R_m I_e(t) \quad (1.11) \end{aligned}$$

dove il pedice s indica i diversi tipi di sinapsi presenti ed E_s è il potenziale di inversione sinaptico; abbiamo inoltre posto $P_{rel} = 1$ (ovvero in corrispondenza di ogni spike presinaptico e solo in quella circostanza, si ha il rilascio del neurotrasmettitore).

Facciamo notare che in letteratura i termini del tipo:

$-r_m \sum_s [\bar{g}_s P_s(t)(V(t) - E_s)]$ vengono chiamati “correnti sinaptiche”, anche se hanno le unità di misura di un potenziale.

2.1 Introduzione

Attraverso vari metodi sperimentali è stato accertato che diverse regioni cerebrali sono specializzate per singole funzioni [103] [63], anche se nessuna singola zona cerebrale può essere ritenuta responsabile dell'espressione di una facoltà mentale complessa. Ogni zona esegue infatti soltanto alcune operazioni elementari. In particolare tutte le facoltà più complesse sono rese possibili dalle reciproche connessioni, in serie e in parallelo, fra numerose e diverse aree cerebrali [103]. Presentiamo ora molto sinteticamente la struttura anatomica che dalla retina del nostro occhio giunge alla corteccia visiva centrale, che rappresenta una di queste zone cerebrali e in particolare quella dove situiamo il nostro modello [10].

Il percorso anatomico che media la percezione visiva parte dagli occhi e continua con la proiezione retinofuga che è composta nell'ordine dal nervo ottico, dal chiasmo ottico e dal tratto ottico (vedi figura 2.1). Nel chiasmo ottico le fibre del nervo ottico si incrociano e questo fa sì che il segnale proveniente dall'emisfero visuale di sinistra giunga nell'emisfero destro del cervello e viceversa (vedi figura 2.2(b)).

Una piccola parte dei neuroni del tratto ottico forma sinapsi con l'ipotalamo (questi neuroni giocano un ruolo fondamentale nella regolazione di vari ritmi biologici legati al ciclo quotidiano luce-buio) e un'altra porzione di circa il 10% passa oltre per innervarsi nel mesencefalo (questi neuroni

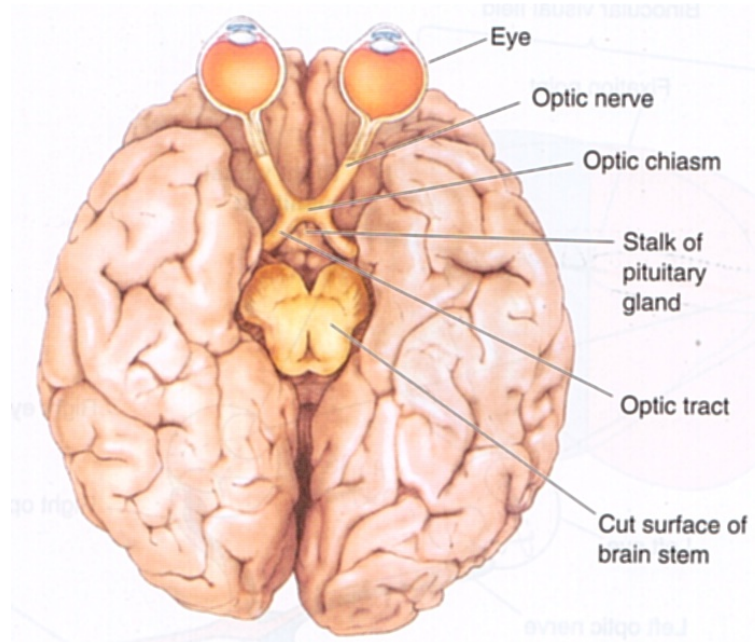


Figura 2.1: La proiezione retinofuga. (Immagine riprodotta da [10])

si occupano invece di controllare altre funzioni, quali la dimensione della pupilla e certi movimenti degli occhi). La maggior parte di questi neuroni si connette però con il nucleo genicolato laterale (LGN) destro e sinistro situato nel talamo dorsale. I neuroni del LGN danno origine ad assoni che si propagano fino a quella zona della corteccia cerebrale detta corteccia visiva primaria (o equivalentemente V1, area 17 o corteccia striata), dove si svolge “l’elaborazione” dell’immagine. Questo percorso che va da LGN alla corteccia è detto radiazione ottica. Dal momento che una qualunque lesione anatomica nel tratto che va dalla proiezione retinofuga alla corteccia causa la cecità, abbiamo una conferma che questo è effettivamente il percorso che media la percezione visiva conscia¹.

La corteccia visiva primaria (V1) deve il suo nome al fatto che è la prima area corticale che riceve il segnale proveniente dal LGN. Oltre ad essa vi sono altre due dozzine di aree corticali distinte nel cervello, ognuna delle quali contiene una rappresentazione del mondo visivo. Il contributo portato da queste aree è ancora fortemente dibattuto, a titolo indicativo riportiamo che gli sforzi degli scienziati in questo senso si stanno concentrando mag-

¹Per percezione visiva conscia si intende quella mediata dalla visione di un oggetto, in opposizione a quella che si ha nel sonno quando gli occhi sono chiusi.

giormente sulle aree V4 e MT (o V5).

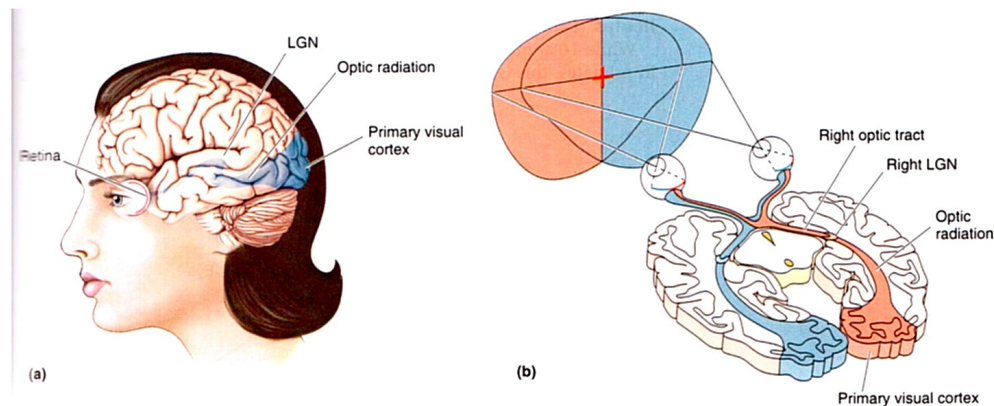


Figura 2.2: **Il cammino che media la percezione visiva.** (a) In blu è indicato il percorso che dalla retina va alla corteccia visiva primaria. (b) Una sezione orizzontale del cervello in cui è rappresentato lo stesso cammino. (Immagine riprodotta da [10])

Sia il LGN che la corteccia visiva primaria (come tutta la corteccia cerebrale di cui fa parte) sono strutturati in strati sovrapposti. Nel LGN (sia destro che sinistro) ci sono in particolare sei livelli separati e questo suggerisce che differenti tipi di informazione proveniente dalla retina siano processati separatamente in questa struttura.

I neuroni del tratto ottico non rappresentano l'unica fonte di input per il LGN, anzi, la maggior parte del segnale in ingresso (circa l'80% delle sinapsi eccitatorie) viene dalla corteccia visiva primaria. Sorprendentemente però questo non altera sostanzialmente il segnale nel LGN, che risulta infatti molto simile a quello dei neuroni del tratto ottico. Il LGN ha inoltre delle connessioni sinaptiche in ingresso anche con neuroni del mesencefalo, che sono legati all'attenzione e allo stato d'animo.

Anche nella corteccia visiva primaria ci sono sei diversi livelli, partendo dal livello I, sotto la pia madre, fino al livello VI appena al di sopra della materia bianca e hanno complessivamente uno spessore di circa 2 mm. Vi si trovano neuroni di varie forme (soprattutto stellati e piramidali), ma quello che interessa ai nostri fini è la suddivisione tra queste due macro-categorie: **i neuroni piramidali eccitatori**, i quali, grazie alla loro conformazione spaziale (vedi figura 1.4) anche se sono situati in un determinato livello hanno dendriti che possono estendersi in altri livelli e sono gli unici i cui assoni

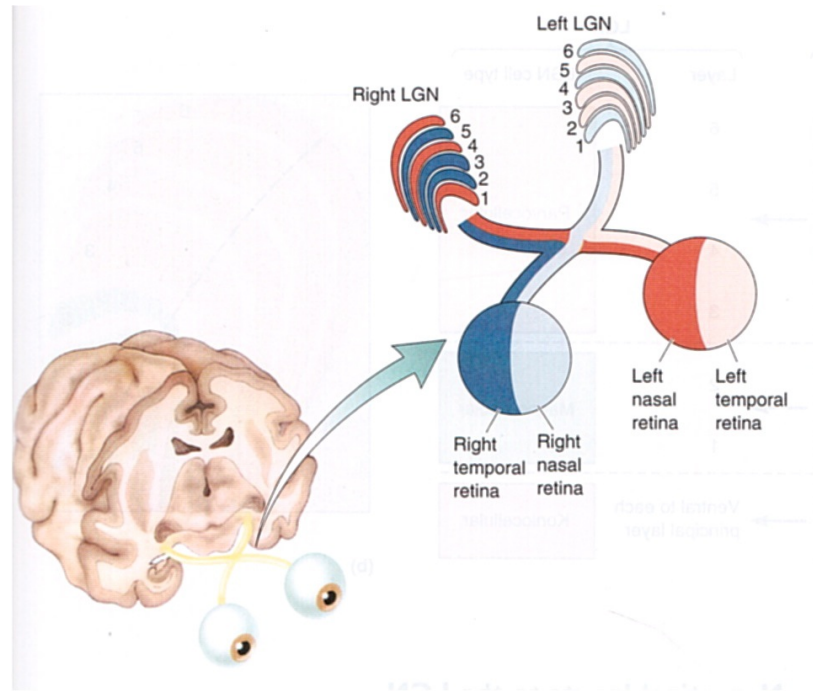


Figura 2.3: Segnale proveniente dalla retina in ingresso sui diversi livelli del LGN. (Immagine riprodotta da [10])

possono uscire da V1 per collegarsi con altre aree cerebrali (tra le quali il talamo) e i *neuroni inibitori*. Quest'ultimi formano solo connessioni locali in quanto sono privi di lunghe diramazioni; proprio perché non hanno sinapsi che escono da V1 e sono confinati all'interno della rete corticale, vengono chiamati anche **interneuroni inibitori**.

Ogni neurone piramidale della corteccia riceve circa 10000 input sinaptici, il 75% dei quali è eccitatorio (i numeri esatti variano tra le diverse strutture) [1] [14]. La convergenza di un così grande numero di input sinaptici su ogni neurone della corteccia è un indice del grado di integrazione che avviene a livello di singola cellula e della complessità della computazione che soggiace ad ogni sito di registrazione [12].

Abbiamo detto che c'è una struttura a livelli sia nel LGN che in V1, ma c'è una differenza significativa tra le due: mentre nel LGN ogni livello ha i suoi neuroni afferenti che arrivano dalla retina e i suoi efferenti che vanno verso la corteccia visiva, in V1 solo un sottoinsieme dei livelli riceve il segnale in input dal LGN e lo distribuisce poi tra i vari livelli o a diverse aree corticali.

Terminiamo questa sezione introducendo il concetto di *campo recettivo*. Il campo recettivo è quella porzione della superficie sensoriale² (nel nostro caso la retina) da cui dipende il potenziale di membrana di un neurone o di una popolazione di neuroni sotto osservazione.

Noi studieremo la dinamica relativa a un singolo campo recettivo di una rete neuronale situata in V1 dominata dall'inibizione, in caso di stimolo visivo complesso. L'input che arriva alla rete è dato da un segnale che proviene dal LGN (ovvero dalle connessioni talamo-corticali realizzate da neuroni piramidali eccitatori) a cui si somma un rumore eccitatorio, che include genericamente tutto il segnale che non proviene dal talamo e che viene trasmesso da neuroni cortico-corticali³ attraverso sinapsi AMPA. Il segnale complessivo in ingresso sulla rete (che chiameremo "input"=segnale+rumore) sarà perciò solo eccitatorio .

2.2 Il modello

Il modello di rete neuronale da noi utilizzato [18] [92] [93] [90] è composto da 5000 neuroni, l'80% dei quali ha sinapsi eccitatorie, mentre il restante 20% inibitorie. Le sinapsi considerate sono solamente chimiche (vedi sezione 1.1.4). La rete non ha una struttura geometrica, dal momento che le connessioni tra i neuroni sono casuali, determinate unicamente dal fatto che ogni coppia di neuroni ha una probabilità pari a 0.2 di essere connessa. Perciò, in media, ogni neurone sarà connesso con 800 neuroni eccitatori e 200 inibitori. Inoltre l'assenza di struttura geometrica è dovuta anche al fatto che ogni volta che un neurone genera un potenziale, questo arriva istantaneamente alle sinapsi che il neurone in oggetto forma con gli altri neuroni della rete. L'unico ritardo introdotto è infatti quello dato dal **tempo di latenza** τ_l dell'eq.2.2, che è lo stesso per tutti i neuroni.

Dal momento che non abbiamo corrente iniettata attraverso degli elettrodi ($I_e = 0$), il potenziale di membrana del k -esimo neurone evolve secondo

²Corrisponde quindi anche a una determinata porzione dello stimolo sensoriale.

³Si tratta di un segnale che rappresenta cambiamenti dell'attività della corteccia non legati allo stimolo. Può provenire da altre aree cerebrali, oppure dipendere da altri campi recettivi e da variabili quali l'attenzione.

l'eq.1.11:

$$\tau_m^k \frac{dV_k}{dt} = -V_k(t) - r_m \sum_s [\bar{g}_s P_s(t)(V(t) - E_s)], \quad (2.1)$$

dove abbiamo posto:

- $E_P = 0$.
- $\tau_m^{ecc} = 20$ ms per i neuroni eccitatori e $\tau_m^{ini} = 10$ ms per quelli inibitori. I neuroni piramidali sono infatti di dimensioni maggiori degli interneuroni e impiegano più tempo per rilassarsi.
- Il potenziale di soglia: $V_{th} = 18$ mV (sopra il potenziale a riposo).
- Il potenziale di riposizionamento, dopo la generazione di uno spike: $V_{reset} = 11$ mV (sopra il potenziale a riposo).
- Il periodo assolutamente refrattario: $\tau_r^{ecc} = 2$ ms per i neuroni eccitatori e $\tau_r^{ini} = 1$ ms per quelli inibitori.

Le equazioni 1.9 e 1.10 per l'espressione della corrente sinaptica non sono le uniche funzioni che vengono utilizzate per modellare la corrente sinaptica; in particolare nel modello che noi utilizziamo descriveremo con un'unica espressione la salita e la discesa della conduttanza sinaptica (in corrispondenza di ogni potenziale presinaptico), attraverso la differenza di due esponenziali. Aggiungeremo anche un tempo di latenza, τ_l , per esprimere il fatto che se uno spike presinaptico arriva all'istante $t=0$, occorre un tempo τ_l perché la conduttanza sinaptica ne risenta.

All'istante t avremo la seguente probabilità di apertura sinaptica:

$$P_s(t) = \frac{c_m}{\tau_c - \tau_a} \left[\exp\left(-\frac{t - \tau_l}{\tau_c}\right) - \exp\left(-\frac{t - \tau_l}{\tau_a}\right) \right], \quad (2.2)$$

dove la normalizzazione è stata scelta in modo che variando le costanti sinaptiche, l'integrale nel tempo di $P_s(t)$ rimanga costante e uguale a τ_m in modo da non influire sull'integrale nel tempo della corrente postsinaptica [18].

Il picco della funzione è dato da:

$$P_s^{max} = \frac{c_m}{\tau_c} \left(\frac{\tau_a}{\tau_c} \right)^{\frac{\tau_a}{\tau_c - \tau_a}}. \quad (2.3)$$

La cinematica delle sinapsi all'arrivo di un potenziale è perciò definita da tre parametri:

- tempo di latenza, τ_l
- tempo di apertura, τ_a
- tempo di chiusura, τ_c

Noi siamo interessati a studiare la quantità di informazione, relativa al segnale in ingresso, che è possibile estrarre dal comportamento neuronale. Dal momento che come abbiamo già osservato, nel caso di reti dominate dall'inibizione, la distribuzione degli spikes in output riflette meglio le fluttuazioni del segnale in input rispetto al caso di dinamica regolare (vedi sezione 1.2.4), **la dinamica del nostro modello sarà una dinamica irregolare** (la rete sarà cioè dominata dall'inibizione).

La rete neuronale nel modello è formata da soltanto due tipi di neuroni: i neuroni eccitatori di tipo AMPA e quelli inibitori di tipo GABA. Le sinapsi di tipo NMDA in questa trattazione vengono trascurate in quanto non influiscono significativamente sulla dinamica del modello [18]; possiamo così riscrivere l'eq.2.1 per il k -esimo neurone all'interno della rete nel modo seguente:

$$\begin{aligned} \tau_m^k \frac{dV_k}{dt} &= -V_k - r_m \sum_A [\bar{g}_{Ak} P_{Ak}(V_k - E_{Ak})] - r_m \sum_G [\bar{g}_{Gk} P_{Gk}(V_k - E_{Gk})] \\ &= -V_k(t) + I_{Ak}(t) - I_{Gk}(t), \end{aligned} \quad (2.4)$$

dove abbiamo posto:

$$I_{Ak} \equiv -r_m \sum_A [\bar{g}_{Ak} P_{Ak}(V_k - E_{Ak})] \quad (2.5)$$

e

$$I_{Gk} \equiv r_m \sum_G [\bar{g}_{Gk} P_{Gk}(V_k - E_{Gk})]. \quad (2.6)$$

Il pedice A indica il contributo alla corrente di membrana del k -esimo neurone, proveniente da ogni neurone eccitatorio di tipo AMPA (connesso col k -esimo neurone), mentre quello G il contributo proveniente dalle sinapsi inibitorie di tipo GABA.

Chiamiamo I_A **corrente AMPA** e I_G **corrente GABA**. La differenza nel segno è dovuta alla convenzione introdotta per cui le correnti di membrana sono definite positive se iperpolarizzanti (corrente GABA) e negative se depolarizzanti (corrente AMPA).

Nel nostro modello *trascuriamo la variazione temporale della forza motrice* che compare nelle eq.2.5 e 2.6 e abbiamo così che la corrente sinaptica è data dalla probabilità di apertura sinaptica dell'eq.2.2 moltiplicata per una costante, che ha le dimensioni di un potenziale.

Introduciamo poi le seguenti ulteriori semplificazioni:

1. Esistono solo quattro tipi di sinapsi caratterizzate dai tempi di apertura τ_a e di chiusura τ_c ; indicando con E i neuroni eccitatori e con I quelli inibitori, sono:

- (1) E→I;
- (2) E→E;
- (3) I→I;
- (4) I→E,

dove il primo neurone rappresenta il neurone presinaptico e il secondo quello postsinaptico.

2. Esistono solo sei possibili valori dell'integrale nel tempo della corrente postsinaptica, uno per ognuna delle seguenti sinapsi:

- (1) E→I;
- (2) E→E;
- (3) I→I;
- (4) I→E;
- (5) Stimolo esterno alla rete→I;
- (6) Stimolo esterno alla rete→E.

Sotto queste ipotesi le correnti sinaptiche, rispettivamente delle eq.2.5 e 2.6 per il k -esimo neurone, sono descritte da:

$$\left\{ \begin{array}{l} \tau_{cA} \frac{dI_{Ak}}{dt} = -I_{Ak} + x_{Ak} \\ \tau_{aA} \frac{dx_{Ak}}{dt} = -x_{Ak} + \tau_m [J_{k-pir} \sum_{pir} \delta(t - t_{k-pir} - \tau_l) + \\ \quad + J_{k-est} \sum_{est} \delta(t - t_{k-est} - \tau_l)] \end{array} \right. \quad (2.7)$$

e

$$\left\{ \begin{array}{l} \tau_{cG} \frac{dI_{Gk}}{dt} = -I_{Gk} + x_{Gk} \\ \tau_{aG} \frac{dx_{Gk}}{dt} = -x_{Gk} + \tau_m [J_{k-int} \sum_{int} \delta(t - t_{k-int} - \tau_l)], \end{array} \right. \quad (2.8)$$

dove abbiamo introdotto le variabili ausiliarie x .

Le sommatorie $\sum_{pir/int}$ sono fatte rispettivamente su tutti i neuroni eccitatori/inibitori connessi col k -esimo neurone, mentre \sum_{est} rappresenta la somma su tutti gli spikes che arrivano al k -esimo neurone dall'esterno della rete e non è presente nell'eq.2.8 perché, come abbiamo visto (vedi sezione 2.1), l'input dall'esterno della rete è solo eccitatorio; $t_{k-pir/int/est}$ è il tempo di emissione degli spikes da parte dei neuroni connessi col k -esimo neurone, che possono essere rispettivamente eccitatori/inibitori o esterni alla rete. τ_{cA} (τ_{cG}) e τ_{aA} (τ_{aG}) sono rispettivamente i tempi di chiusura e di apertura delle sinapsi di tipo AMPA (GABA) e τ_l è il tempo di latenza della corrente post-sinaptica, che assumiamo uguale per tutte le sinapsi. Infine $J_{k-pir/int/est}$ rappresenta fisicamente l'efficacia della connessione tra i neuroni rispettivamente eccitatori/inibitori o esterni alla rete col k -esimo neurone e determina il valore dell'integrale della corrente post-sinaptica.

Nelle tabelle 2.1 e 2.2 sono riportati i valori di questi parametri per tutte le sinapsi considerate. L'ordine di grandezza di tali valori è quello che si ottiene dalla misure sperimentali [42], [21], [87], [133] e [47]. Modificando tali valori non si influisce significativamente sui risultati (si producono cioè solo delle differenze quantitative, ma non qualitative, che non modificano cioè la dinamica del modello) a patto di restare all'interno del regime irregolare, nel quale i singoli neuroni emettono mediamente gli spikes con basse frequenze e in modo irregolare [18]. In particolare se si modificano questi valori restando all'interno dell'intervallo fisiologicamente rilevante, si modifica solo leggermente la relazione tra risultati del modello e dati sperimentali [92].

	$\rightarrow I$	$\rightarrow E$
I	2.7	1.7
$E_{corticali}$ (interni alla rete)	0.7	0.42
$E_{talamici}$ (esterni alla rete)	0.95	0.55

Tabella 2.1: Efficacia delle connessioni sinaptiche [mV].

Con E indichiamo i neuroni piramidali eccitatori (AMPA), mentre con I quelli inibitori (GABA).

Il fatto di trovarsi in un regime irregolare piuttosto che regolare dipende dal rapporto tra l'efficacia (ovvero la forza) delle connessioni talamo-corticali dei neuroni AMPA e di quelli GABA (che è espressa dai valori in grassetto

	τ_L	τ_r	τ_d
$I \rightarrow I$	1	0.25	5
$I \rightarrow E$	1	0.25	5
$E \rightarrow I$	1	0.2	1
$E \rightarrow E$	1	0.4	2

Tabella 2.2: Tempi sinaptici [ms].

della tabella 2.1). Questo perché a parità di segnale in input sui neuroni eccitatori e inibitori, l'eccitazione e l'inibizione sono regolate in modo da produrre un risultato medio in cui sostanzialmente si annullano a vicenda⁴. In questo modo il bilancio complessivo tra eccitazione e inibizione nella rete neuronale (che ne determina il regime, vedi sezione 1.2.4) dipende solo dal bilancio tra il segnale in input sui neuroni eccitatori e su quelli inibitori, dal momento che in seguito non viene mediamente modificato dalla dinamica. Nel nostro modello in particolare i neuroni eccitatori sono quattro volte quelli inibitori e l'efficacia della trasmissione sinaptica dei neuroni inibitori (vedi la prima riga della tabella 2.1) è circa quattro volte quella dei neuroni eccitatori (vedi seconda riga): in questo modo si realizza il bilancio eccitazione-inibizione. Abbiamo detto che l'input in ingresso dall'esterno è solo eccitatorio, quindi il regime in cui ci collochiamo dipenderà dal rapporto tra l'efficacia delle connessioni talamo-AMPA e quelle talamo-GABA (oltre che dal valore del potenziale di soglia). Nel nostro modello le sinapsi talamo-interneuroni sono più efficaci di quelle talamo-piramidali [42] (vedi ultima riga tabella 2.1), saremo perciò in un regime dominato dall'inibizione (vedi sezione 1.2.4).

⁴Questo comportamento, che è una caratteristica generale delle reti neuronali, è indicato con l'espressione: **bilancio eccitazione-inibizione**.

L'algoritmo utilizzato per risolvere le eq.2.7, 2.8 e 2.4 è quello che viene chiamato *metodo del punto medio*⁵. Si tratta di un metodo di Runge-Kutta al secondo ordine che abbiamo implementato con passo temporale $\Delta t = 0.05$ ms.⁶

Quantifichiamo l'attività della rete monitorando le seguenti grandezze:

- Gli istanti di tempo in cui ogni neurone genera un potenziale d'azione (tempi di generazione degli spikes di ogni neurone).
- Il numero totale di neuroni eccitatori e inibitori che sparano in ogni istante.
- Il potenziale di membrana medio dei neuroni eccitatori in funzione del tempo.
- Le correnti sinaptiche inibitorie (correnti GABA) ed eccitatorie (correnti AMPA) che attraversano in media ogni neurone eccitatorio in funzione del tempo.

Da un punto di vista sperimentale, per caratterizzare meglio l'attività dei neuroni corticali, la dinamica è spesso monitorata, oltre che con gli spikes generati dai singoli neuroni (misura indicata come *attività di spike*), attraverso un segnale che viene chiamato **LFP (local field potential)**.

2.2.1 Local field potential (LFP)

Sia l'attività di di spike dei neuroni che il LFP sono ricavati a partire da un'unica registrazione del segnale neuronale elettrico detta EFP (extracellular field potentials) [78]. Tale segnale si ottiene dalle registrazioni di elettrodi

⁵Data l'equazione differenziale:

$$y'(t) = f(t, y(t)), \quad y(t_0) = y_0$$

il metodo del punto medio prescrive la seguente soluzione numerica:

$$y_{n+1} = y_n + f\left(t_n + \frac{\Delta t}{2}, y_n + \frac{\Delta t}{2} f(t_n, y_n)\right) \Delta t$$

dove Δt è il passo temporale utilizzato

(vedi http://en.wikipedia.org/wiki/Midpoint_method).

⁶Passi temporali più brevi non cambiano i risultati in alcun modo significativo [18].

intracorticali extracellulari⁷ e rappresenta l'attività elettrica complessivamente generata da vari processi neuronali in un insieme di cellule localizzate attorno alla punta dell'elettrodo [12].

Da un punto di vista teorico i neuroni sono immersi in un mezzo extracellulare che agisce come un conduttore, con un'impedenza specifica⁸ maggiore ($\sim 200-400\Omega/\text{cm}$ a seconda del sito neuronale) [115] [116] [104] [96] di quella di una soluzione salina ($\sim 65\Omega/\text{cm}$); questa alta impedenza rispecchia il fatto che gli ioni devono muoversi intorno alle cellule in uno spazio molto limitato. Nelle registrazioni extracellulari l'ingresso di ioni positivi (Na^+) all'interno di un neurone, attraverso un sito attivo della membrana, equivale a un assorbimento di corrente (a una corrente entrante); la corrente fluisce poi all'interno del neurone e per la continuità della corrente stessa, i siti inattivi della membrana agiscono di fatto come sorgenti per i siti attivi (corrispondono cioè a una corrente uscente). Queste correnti elettriche, a causa dell'impedenza del mezzo extracellulare sopra descritta, danno origine al campo elettrico che viene chiamato EFP. Tale segnale rappresenta quindi una media pesata dei flussi di corrente localizzati lungo più neuroni nei pressi del sito di registrazione.

Per ottenere un EFP adatto ai nostri scopi (che registri cioè l'attività di una popolazione di neuroni e non di un solo neurone), questa misura viene fatta con elettrodi con impedenza sufficientemente bassa e la cui punta esposta sia posizionata sufficientemente lontano dalla zona di generazione degli spikes di un dato neurone, in modo che il potenziale d'azione di quel neurone non predomini sul segnale neuronale complessivo. L'EFP registrato sotto queste condizioni dipende sia dai processi integrativi (ovvero dall'integrazione del segnale che avviene nei dendriti dei neuroni) che dagli spikes generati da alcune centinaia di neuroni situati nei pressi dell'elettrodo. Questi due diversi tipi di segnale possono essere separati attraverso opportuni filtri di frequenze.

Infatti, dopo che il segnale è stato amplificato, applicando un filtro passa-basso con frequenza di taglio intorno ai 200-300Hz si ottiene il LFP, mentre con un filtro passa-alto avente frequenza di taglio di $\sim 300-400$ Hz, si ottiene

⁷Sono elettrodi posizionati all'interno della corteccia cerebrale, nella zona extracellulare (non sono cioè inseriti all'interno di un neurone).

⁸Localmente l'impedenza della corteccia è isotropica e indipendente dalla frequenza del segnale [115] [82], perciò probabilmente non modula in alcun modo le oscillazioni e la densità spettrale di frequenza del LFP.

il MUA (multiple-unit activity), da cui può essere estratta sia l'attività di generazione degli spikes di pochi neuroni che di singoli neuroni, detta SUA (single-unit activity). I risultati di molti esperimenti indicano che a una tale separazione di bande corrispondono effettivamente diversi eventi neuronali sottesi.

Indichiamo sinteticamente le principali caratteristiche dei due segnali [78].

MUA

- E' legato alla dimensione dei neuroni: la sua intensità dipende infatti dalla zona cerebrale in cui viene registrato [19] e perciò anche dalla dimensione dei neuroni [101], variando considerevolmente tra le diverse regioni cerebrali, ma restando relativamente costante per ogni sito. Popolazioni omogenee di grandi cellule sono state trovate infatti sistematicamente dove si manifestavano oscillazioni veloci e ampie del MUA e viceversa [46].
- Considerando quanto appena detto e il fatto che l'intensità degli spikes lungo gli assoni è direttamente proporzionale alla misura degli assoni stessi [38] [58], si ottiene che il MUA dipende dai potenziali d'azione (extracellulari) dei neuroni. Probabilmente rappresenta proprio una somma pesata (dipendente dalla distanza dei neuroni dalla punta dell'elettrodo [105]) dei potenziali d'azione extracellulari dei neuroni contenuti all'interno di una sfera di raggio $\sim 140\text{-}300 \mu\text{m}$ centrata sulla punta dell'elettrodo [46] [73] [45].
- Dal momento che rappresenta l'attività di generazione degli spikes dei neuroni, viene considerato l'output di un'area corticale [12].
- Attraverso lo spike sorting⁹, può essere utilizzato per ottenere l'attività di generazione degli spikes dei singoli neuroni (SUA) localizzati entro una distanza di circa $140\text{-}150 \mu\text{m}$ dalla punta dell'elettrodo [114] [55]. Considerando la densità media di neuroni, le registrazioni da un singolo elettrodo nell'area CA1 dell'ippocampo possono perciò fornire informazioni riguardo all'attività di spike di ~ 1000 neuroni. Nella corteccia

⁹Con spike sorting si intendono quelle tecniche volte ad estrarre da una registrazione elettrofisiologica gli spikes generati da un singolo neurone.

visiva primaria, dove la densità di neuroni è maggiore, questo numero è probabilmente considerevolmente più alto [78].

- Attraverso l'introduzione di una soglia di taglio (solitamente data da 3-3.5 deviazioni standard della media dell'ampiezza del segnale), si può ottenere l'attività di spike di alcuni neuroni, che viene ancora chiamata multi-unit activity. Attraverso lo spike sorting è possibile stimare il numero di questi neuroni, che è dato da poche unità (circa tra i 4 e i 10). La multi-unit activity è usualmente caratterizzata da una frequenza di sparo media di alcuni Hertz (l'ordine di grandezza è tra 1 e 10 Hz) [91].

LFP

- Riflette variazioni del segnale lente (rispetto a quelle del MUA), legate alle attività cooperative di popolazioni di neuroni (e non agli spikes dei singoli neuroni). Dal momento che l'andamento delle basse frequenze dell'elettroencefalogramma¹⁰ è essenzialmente indipendente dall'attività di generazione degli spikes dei neuroni e che il LFP non dipende dalle dimensioni dei neuroni, ma piuttosto dall'estensione e dalla geometria dei dendriti [36] [37] [89] [20], si è da subito ipotizzato che il LFP riflettesse l'attività dei potenziali postsinaptici, eccitatori (EPSP) ed inibitori (IPSP) [96] [97]. Più recentemente si è scoperto che anche gli input sinaptici inibitori contribuiscono significativamente al LFP [53] [135] e quindi le correnti sinaptiche nel loro complesso. Attraverso registrazioni intracellulari ed extracellulari combinate, si è trovato che il LFP dipende anche da altri segnali lenti, non legati ai potenziali sinaptici. Tali segnali sono legati a processi integrativi soma-dendrite quali le *oscillazioni sottosoglia del potenziale di membrana dipendenti dal voltaggio*¹¹ [62] e quelli che vengono chiamati *dopo-potenziali degli spikes soma-dendritici*¹² [23] [25].

In sintesi si ritiene che il LFP sia dato da una somma pesata di tutti i cambiamenti del potenziale nei pressi dell'elettrodo che dipendono

¹⁰L'elettroencefalogramma rappresenta la controparte extracranica del LFP [12].

¹¹Sono variazioni del potenziale che dipendono dall'apertura/chiusura di canali della membrana che è regolata dal valore del potenziale stesso.

¹²Con dopo-potenziali degli spikes soma-dendritici, si indica una breve depolarizzazione, a cui segue una iperpolarizzazione di maggiore durata, che si verifica dopo gli spikes soma-dendritici.

dal flusso di corrente nello spazio extracellulare [12] ed è perciò legato a tutti i processi integrativi sottosoglia che avvengono in aree, come i dendriti, altrimenti inaccessibili registrando solamente l'attività di generazione degli spikes di pochi neuroni [90] [48] [50] [62] [78].

- Riflette l'attività di un numero maggiore di neuroni (rispetto al MUA). L'estensione spaziale della popolazione neuronale che contribuisce al LFP è ancora dibattuta, anche in conseguenza del fatto che studi diversi riportano diverse tecniche di misurazione di tale estensione e utilizzano diverse tipologie di elettrodi [12]. Per avere un'idea diciamo che può corrispondere a una sfera centrata sulla punta dell'elettrodo e il cui raggio va dagli 0.5 ai 3mm [97] [61]; più recentemente vari studi indicano che in molti casi tale area potrebbe probabilmente occupare qualche centinaia di micrometri di tessuto cellulare [12]. In generale comunque le oscillazioni a basse frequenze sembrano essere correlate su distanze maggiori rispetto alle frequenze più alte [12] e perciò dipendere da neuroni che occupano una superficie maggiore.
- Dal momento che rappresenta le basse frequenze dell'attività neuronale (che dipendono dai potenziali sinaptici, dai dopo-potenziali degli spike somadendritici e dalle oscillazioni di membrana dipendenti dal voltaggio), si può concludere che il LFP non riflette l'output prodotto da una certa area corticale, quanto i processi sinaptici, dendritici e l'elaborazione del segnale che avviene a livello intracorticale locale [78] [12].
- Presenta uno spettro di frequenze ricco e facilmente misurabile [24].

Abbiamo fatto un sintetico elenco delle variabili da cui dipende il LFP, ma, anche se si tratta di una misura comune dell'attività neuronale, non è ancora chiaro in che modo si realizzino e compongano queste dipendenze. Esistono perciò diversi modelli computazionali per il LFP.

I neuroni corticali che contribuiscono maggiormente al LFP sono quelli disposti in una configurazione geometrica detta *a campo aperto* [60] [78]. Sono cellule piramidali in cui i dendriti apicali sono orientati in direzione opposta al soma (vedi figura 1.4) e sono la sede delle sinapsi eccitatorie, mentre nei dendriti basali vi sono le sinapsi inibitorie. Questo fa sì che

quando tali sinapsi (apicali e basali) sono attivate da input sincronizzati, si producono dei forti dipolo dendrite-soma poiché la corrente fluisce all'interno del neurone dalle sinapsi apicali ed esce da quelle basali [75].

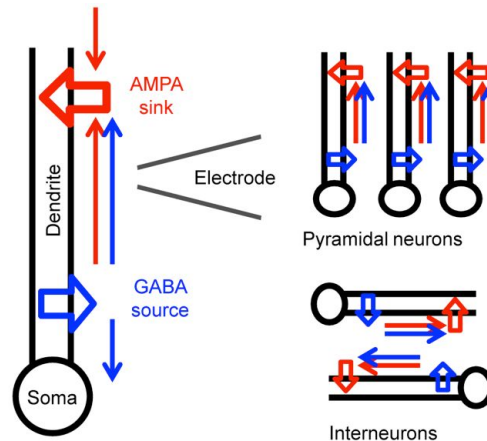


Figura 2.4: **Schema della modellizzazione del LFP.** A sinistra: è rappresentato un neurone piramidale in configurazione a campo aperto con le sinapsi eccitatorie (AMPA) sui dendriti apicali e quelle inibitorie (GABA) sui dendriti basali. A destra: i neuroni piramidali sono nella configurazione a campo aperto, perciò il contributo al LFP proveniente da ogni neurone piramidale si somma a quello prodotto da tutti gli altri neuroni piramidali. Gli interneuroni inibitori (GABA) sono invece a forma stellata [12] e interposti tra la rete di neuroni piramidali [88], hanno perciò un'organizzazione spaziale meno regolare e i vari contributi portati al LFP possono annullarsi a vicenda; perciò essi contribuiscono complessivamente molto meno alla formazione del LFP. (Immagine riprodotta da [90])

La nostra modellizzazione del LFP si basa sulle seguenti ipotesi [92]:

1. La rete neuronale che utilizziamo nel nostro modello non riproduce alcuna organizzazione spaziale dei neuroni.
2. I neuroni piramidali sono in una configurazione a campo aperto, disposti parallelamente tra di loro e perpendicolarmente alla superficie della pia madre.
3. I neuroni piramidali sono gli unici che contribuiscono alla formazione del LFP¹³ (trascuriamo cioè il contributo dei neuroni inibitori).

¹³Sia per via della configurazione a campo aperto (vedi figura 2.4), sia perché i neuroni eccitatori hanno dimensioni maggiori di quelli inibitori e producono perciò potenziali d'azione più intensi [78].

4. Il LFP è dato unicamente dal contributo dei potenziali sinaptici (trascuriamo cioè tutti gli altri contributi).

Tutto ciò per arrivare a scrivere il LFP come la somma dei valori assoluti delle correnti AMPA (I_A) e GABA (I_G) delle sole cellule piramidali:

$$LFP = \sum_{pir} (|I_A| + |I_G|) \quad (2.9)$$

Facciamo notare che questa espressione trascura completamente tutti i contributi non dovuti ai potenziali sinaptici, di cui abbiamo parlato sopra, ma rende conto correttamente di alcuni dei principali risultati sperimentali ottenuti nella decodificazione dello stimolo attraverso il LFP, come vedremo nel seguito.

Segnale esterno

Ogni neurone riceve un input eccitatorio proveniente dall'esterno della rete formato da un segnale e da un rumore (vedi paragrafo 2.1).

Questo input consiste in un certo numero di spikes (detto *treno di spikes*), che è ottenuto, in modo casuale e indipendente per ogni neurone e in ogni passo temporale dell'algoritmo risolutivo, da una distribuzione poissoniana il cui valor medio (ν_{est} , [ms^{-1}]) è dato da

$$\nu_{est}(t) = [\nu_{input}(t) + n(t)]_+ \quad (2.10)$$

dove $\nu_{input}(t)$ indica il segnale noto, mentre $n(t)$ è il rumore. Con il simbolo $[\dots]_+$ indichiamo che il contenuto delle parentesi è una funzione a soglia: se $x \geq 0 \Rightarrow [x]_+ = x$, altrimenti $[x]_+ = 0$. Questo serve per evitare che la presenza del rumore produca valori di ν_{est} negativi. Nelle simulazioni computazionali abbiamo aggiornato il valore di ν_{est} ogni 2 ms poiché la frequenza sperimentale di campionamento del segnale in input è di 500 Hz. Abbiamo usato diverse tipologie di input $\nu_{input}(t)$, che descriveremo nel seguito, mentre la funzione usata per modellizzare il rumore $n(t)$ è sempre stata la stessa.

Il rumore è descritto da una variabile stocastica $n(t)$ generata da un processo gaussiano, stazionario e Markoviano, detto processo di Ornstein-Uhlenbeck (OU):

$$\tau_n \frac{dn(t)}{dt} = -n(t) + \sigma_n (\sqrt{2\tau_n}) \eta(t)^{14}, \quad (2.11)$$

dove $\eta(t)$ è un rumore bianco gaussiano. I valori stazionari (cioè per $t \rightarrow \infty$) della media e della deviazione standard del processo di OU sono rispettivamente 0 e $\sigma_n \sqrt{\tau_n}$. Il suo spettro di potenza è piatto fino a una frequenza di taglio $f_t = \frac{1}{2\pi\tau_n}$, dopo la quale decade con andamento f^{-2} . Abbiamo posto la costante di tempo $\tau_n = 16$ ms, in modo da ottenere $f_t = 10$ Hz e σ_n^2 è stata fissata a 0.16 spikes/ms, in base ai coefficienti di variazione (CV)¹⁵ dell'attività del LGN [74].

Sono due le caratteristiche principali del processo di OU che ci portano ad adottarlo per descrivere il rumore:

1. L'andamento del suo spettro di frequenza, che non diverge mai e ha densità di potenza maggiore per le basse frequenze (anche l'attività di sottofondo della corteccia ha la maggiore densità spettrale di potenza nelle basse frequenze [90]).
2. Il fatto che si tratti di un processo caratterizzato da "ritorno verso la media" (mean-reverting). Infatti il "termine di spinta" (drift term) non è costante, ma dipende dal valore del processo e tende sempre a portare la variabile verso il valore medio del processo stesso.

Facciamo notare che sono complessivamente due le fonti del rumore che agiscono nel nostro modello. La prima è quella appena descritta, determinata dal processo di OU, la seconda è dovuta al fatto che i diversi neuroni in ogni istante di tempo ricevono realizzazioni indipendenti dello stesso processo di Poisson centrato sul valore $n(t)$.

¹⁴Questa equazione è stata risolta attraverso il metodo di Eulero per equazioni differenziali stocastiche. Il passo temporale, Δt , è stato posto per comodità uguale a 1 ms (anche se il rumore viene aggiornato ogni 2 ms) perché non siamo interessati all'istante di tempo in cui $n(t)$ assume un certo valore, ma soltanto al fatto che i valori del rumore siano ottenuti da un processo di OU.

¹⁵Data una certa distribuzione di valori di una fissata grandezza, il suo coefficiente di variazione è dato da:

$$CV = \frac{\sigma}{\mu},$$

dove σ è la deviazione standard e μ il valore medio della grandezza.

Dato un certo $\nu_{input}(t)$ e fissati i parametri del processo di OU, chiamiamo **presentazioni dello stimolo** le simulazioni computazionali che differiscono solo per il rumore.

2.2.2 Informazione

L'obiettivo principale del nostro modello è capire in che modo le reti neurali codificano l'informazione riguardo allo stimolo sensoriale presentato al soggetto.

Per quantificare l'informazione trasmessa dai neuroni, trattiamo il cervello come un canale di comunicazione, usiamo cioè la teoria dell'informazione per quantificare e confrontare l'informazione riguardo allo stimolo ottenibile da diversi codici neurali [111]. Più precisamente lo facciamo calcolando la *mutua informazione* tra stimolo e risposta [125], [114], [111].

Introduciamo ora il concetto generale di mutua informazione, riferendoci per comodità al sistema qui modellizzato.

Ogni nostra simulazione consiste nel calcolare il segnale prodotto nel tempo dalla rete neuronale mentre riceve in input uno stimolo, che chiamiamo *stimolo complessivo* e indichiamo con S . Tale stimolo complessivo ha una certa estensione temporale, la quale può essere parcellizzata in finestre temporali più piccole, Δt (dette "bins"), a ognuna delle quali è associato lo stimolo s (ovvero la porzione di S presentata in una finestra temporale). L'ampiezza Δt caratterizza la precisione temporale del codice.

Scegliamo quindi una variabile R che rappresenta la *risposta* allo stimolo S ¹⁶. La presentazione dello stimolo s attiva la dinamica della rete facendo sì che la risposta R assuma il valore r in una certa finestra temporale della stessa ampiezza di quella corrispondente a s (per esempio R potrebbe essere la densità spettrale di potenza di una certa frequenza del LFP e r il valore che assume tale densità nell'intervallo Δt , in conseguenza di un certo stimolo s precedente). Facciamo notare che r può essere anche un vettore, di

¹⁶La scelta della variabile o delle variabili che danno la risposta allo stimolo è una scelta fondamentale e molto significativa del nostro modello in quanto determina il *codice informativo* e riflette così le nostre ipotesi su ciò che è più significativo nell'attività neuronale; in generale è comunque possibile assumere una variabile qualunque come risposta e per ogni scelta si otterranno i relativi valori dell'informazione.

dimensione L , che chiamiamo *vettore di risposta*¹⁷ [85] (può contenere per esempio i valori della densità spettrale di potenza del LFP di L frequenze, oppure l'attività di generazione degli spikes di L neuroni o ancora i tempi di generazione degli spikes di un singolo neurone registrati con sensibilità Δt in presenza di stimoli s di durata temporale $L\Delta t$). Il valore di L definisce la **dimensione del codice**.

La risposta r può variare, oltre che da stimolo a stimolo, anche per lo stesso stimolo da presentazione a presentazione, in quanto nello stimolo usato nel nostro modello è presente del rumore che varia in maniera indipendente da presentazione a presentazione. Questo riproduce un comportamento reale: i neuroni sono “rumorosi”, possono cioè rispondere in maniera diversa alla presentazione di uno stesso stimolo.

Dopo aver definito la risposta neuronale, vogliamo caratterizzare la relazione tra tale risposta e lo stimolo che l'ha generata con un numero (la mutua informazione) che quantifichi quanto efficacemente risposte differenti discriminano tra stimoli differenti o equivalentemente quanto l'osservazione di una risposta riduca l'incertezza sullo stimolo che l'ha provocata.

Dato un certo numero di presentazioni dello stimolo, definiamo la probabilità di presentazione dello stimolo s : $P(s) = N_s/N_{tot}$, dove N_s è il numero di presentazioni dello stimolo in cui viene presentato lo stimolo s e N_{tot} il numero di tutti gli stimoli presentati in tutte le presentazioni dello stimolo. Questo ci permette di introdurre l'*entropia di Shannon* dello stimolo complessivo S :

$$H(S) = - \sum_s P(s) \log_2 P(s), \quad (2.12)$$

che è una misura della variabilità dello stimolo S o meglio dell'incertezza riguardo a quale stimolo s è stato presentato in presenza dello stimolo complessivo S . Infatti, se gli stimoli s sono tutti uguali, $H(S) = 0$, mentre l'entropia di Shannon raggiunge il suo massimo, $H(S) = \log_2(1/N_{stimoli})$, quando tutti gli stimoli s sono diversi ed equiprobabili. La presenza del logaritmo in base 2 fa sì che l'unità di misura di H siano i bits.

Definiamo ora analogamente l'entropia di Shannon dello stimolo S quando è nota la risposta R :

¹⁷Per ragioni di opportunità di calcolo discretizzeremo i valori delle risposte r in un numero sufficiente di livelli [85].

$$H(S|R) = - \sum_{r,s} P(r)P(s|r) \log_2 P(s|r), \quad (2.13)$$

dove $P(r)$ è la probabilità di osservazione della risposta r (analoga a $P(s)$) e $P(s|r)$ è la *probabilità a posteriori* che fosse stato presentato lo stimolo s in presenza della risposta r . Attraverso il teorema di Bayes possiamo scrivere la probabilità a posteriori nel seguente modo:

$$P(s|r) = \frac{P(r|s)P(s)}{P(r)}, \quad (2.14)$$

dove $P(r|s)$ è la probabilità condizionale di osservare la risposta r in presenza di s .

Possiamo ora definire la *mutua informazione* (nel seguito informazione) tra la risposta R e lo stimolo S , come la riduzione di incertezza sullo stimolo complessivo S dovuta al fatto di conoscere la risposta ad un singolo stimolo s osservata nell'intervallo Δt :

$$\begin{aligned} I(S; R) &= H(S) - H(S|R) \\ &= \sum_{s,r} P(r)P(s|r) \log_2 \frac{P(s|r)}{P(s)} \\ &= \sum_{s,r} P(s,r) \log_2 \frac{P(s,r)}{P(s)P(r)} \\ &= \sum_{s,r} P(s)P(r|s) \log_2 \frac{P(r|s)}{P(r)} = I(R; S), \end{aligned} \quad (2.15)$$

dove $P(s,r)$ è la probabilità congiunta di osservare la risposta r e lo stimolo s .

L'informazione, come l'entropia, è misurata in bits; ogni bit di informazione corrisponde a una riduzione media dell'incertezza sullo stimolo S di un fattore due, che si verifica osservando la risposta R in una finestra Δt corrispondente a uno stimolo s . Se lo stimolo e la risposta sono indipendenti la mutua informazione è zero.

Facciamo notare che **l'informazione misurata in bits è quella che si ottiene dall'osservazione della risposta neuronale nell'intervallo temporale Δt , dato dall'ampiezza dei bins del codice.** In certi casi può essere utile normalizzare l'informazione all'ampiezza Δt ed esprimerla in bi-

ts/s (informazione per unità di tempo).

Dall'ultima espressione dell'eq.2.15 risulta evidente la ragione della dicitura “mutua” per l'informazione: da un punto di vista matematico S e R possono essere invertiti ottenendo lo stesso valore dell'informazione. Questo permette un'altra interpretazione equivalente dell'informazione, che si basa sul fatto che più varia la risposta associata a stimoli diversi, maggiore è la capacità del codice di trasmettere informazione [31]. In questa ottica:

- $H(R)$ è l'entropia della risposta e ne riflette la variabilità. Non è però di per sé una misura dell'informazione riguardo allo stimolo, perché tale variabilità non è dovuta soltanto ai diversi stimoli presentati, ma anche al rumore, che fa variare la risposta in corrispondenza dello stesso stimolo.
- $H(R|S)$ è nota come entropia del rumore ed è una misura della variabilità della risposta dovuta unicamente al rumore (ovvero la variabilità della risposta a stimolo fissato).
- $I(S; R) = H(R) - H(R|S)$ è la mutua informazione e quantifica la variabilità della risposta dovuta unicamente alla presentazione di stimoli diversi.

Il calcolo dell'informazione visto in eq.2.15 può essere esteso al caso in cui vogliamo sapere quanta informazione ricavare dalla conoscenza simultanea di due distinte risposte R_1 e R_2 allo stesso stimolo (per esempio il valore della densità spettrale di due diverse frequenze). In questo caso la mutua informazione diventa:

$$I(S; R_1 R_2) = \sum_{s,r} P(s)P(r_1 r_2|s) \log_2 \frac{P(r_1 r_2|s)}{P(r_1 r_2)} \quad (2.16)$$

Se le due risposte R_1 e R_2 sono regolate da diverse caratteristiche dello stimolo e non condividono alcuna fonte del rumore, allora ci aspettiamo che $I(S; R_1 R_2) = I(S; R_1) + I(S; R_2)$ e le due risposte trasmetteranno informazioni completamente indipendenti riguardo allo stesso stimolo.

Risulta a questo punto utile introdurre la **ridondanza dell'informazione** per valutare proprio che rapporto c'è tra l'informazione trasmessa da diverse risposte riguardo allo stesso stimolo.

$$Red(R_1 R_2) = I(S; R_1) + I(S; R_2) - I(S; R_1 R_2). \quad (2.17)$$

Quando la ridondanza è positiva, le due frequenze portano informazione ridondante (è come se entrambe dicessero, almeno in parte, la stessa cosa sullo stimolo e/o condividessero la stessa fonte di rumore); quando la ridondanza è zero, le due frequenze portano informazione indipendente (è come se dicessero cose completamente distinte sullo stesso stimolo e non condividessero alcuna fonte di rumore).

Il calcolo dell'informazione per valutare in che modo l'attività neuronale codifica lo stimolo in input, ha parecchi vantaggi:

1. E' semplice e si presta bene al confronto tra dati sperimentali e teorici [90].
2. Non fa alcuna assunzione riguardo a quali caratteristiche dello stimolo dinamico determinano la risposta e perciò non ne esclude nessuna a priori [31].
3. Dal momento che la teoria dell'informazione si basa sulla probabilità di osservare una risposta r in presenza di uno stimolo s è come se proiettasse tutti i tipi di segnale neuronale su una scala comune (che è rappresentata appunto dalla risposta), che è significativa unicamente in termini di conoscenza dello stimolo (e non in termini dei valori assunti, che, in effetti, vengono sempre riscaldati e discretizzati per comodità di calcolo, o delle loro unità di misura). Questo ci permette di analizzare e combinare l'informazione ottenuta da diverse misure dell'attività neuronale: basterà infatti definire opportunamente la risposta R (potrebbe per esempio contenere sia il LFP che gli spikes generati). In questo caso si parla di **codici multiscala** per distinguerli dai codici che si basano su una sola variabile (come il LFP, il numero di spikes generati o i tempi di generazione degli spikes) detti **codici a singola scala**. Il codice che si basa sul numero di spikes generati è detto **spike count** o **spike rate**, mentre quello che si basa sui tempi di generazione degli spikes **spike pattern**.

- Nello spike count le risposte r del codice sono date dal numero di spikes prodotti dai neuroni considerati in ogni finestra (bin) temporale Δt .
- Nello spike pattern le risposte r sono date da finestre temporali, di ampiezza Δt , suddivise in bins più piccoli di ampiezza dt ($\Delta t < dt$), all'interno dei quali scriviamo gli spikes prodotti in ogni dt ¹⁸ [131]; in questo modo scriviamo la posizione temporale degli spikes con sensibilità dt .

Consideriamo ora un codice x , a cui è associata la risposta R_x e un altro codice y a cui è associata la risposta R_y , che è contenuta in R_x . Il codice x è informativo solo se trasmette un'informazione maggiore rispetto al codice y . Supponiamo per esempio di voler sapere se un neurone trasmette informazione attraverso il tempo di generazione degli spikes (spike pattern) con una precisione del millisecondo, che corrisponderebbe a R_x , o semplicemente attraverso il numero di spikes generati in quattro millisecondi, che corrisponderebbe a R_y (spike count). Dal momento che il numero di spikes generati è un'informazione contenuta nel tempo di generazione degli spikes, avremo che il tempo di generazione degli spikes è informativo solo se lo spike pattern trasmette più informazione dello spike count [111].

Bias

Concludiamo questa sezione introducendo il concetto di bias: il **bias** è un errore sistematico da cui è affetto il calcolo dell'informazione. Questo è dovuto al fatto che le probabilità che compaiono in eq.2.15 non sono note, ma vengono calcolate a posteriori in base alle misure/simulazioni disponibili (vedi figura 2.5). Per ottenere un calcolo esatto delle probabilità, tali campionamenti dovrebbero essere infiniti. Poiché ciò non è possibile, le probabilità che si ottengono sono affette da un errore statistico che si traduce nel bias dell'informazione [95].

Il bias è inversamente proporzionale al numero di presentazioni dello stimolo disponibili e dipende dalla dimensione del codice implementato (cresce al crescere della dimensione) [95]; produce tipicamente una sovrastima del-

¹⁸Per opportunità computazionali in ogni dt scriviamo 0 (se non ci sono spikes) e 1 (se ci sono uno o più spikes).

l'informazione [112] [111]. In alcuni casi il bias può essere grande tanto quanto l'informazione che vogliamo calcolare, è perciò cruciale rimuoverne il più possibile gli effetti per evitare interpretazioni errate dei dati sui codici neurali [112] [85].

Non entreremo ora nel merito della questione riguardante le tecniche per correggere gli effetti del bias, ne esistono comunque varie, che si prefiggono di calcolare il valore del bias (ad esempio la “Quadratic Extrapolation”, la “Panzeri & Treves Bias Correction” o la “Bootstrap Correction”) oppure di ottenere un'equazione per l'informazione che riduca il bias (ad esempio la “Shuffling Procedure”) [85] [111] [99]. Molte di queste tecniche possono essere applicate simultaneamente per ottimizzare il risultato; questo è utile soprattutto nei casi di codici multidimensionali, dove il bias è maggiore. Le procedure più comunemente usate sono implementate nell'*Information Breakdown Toolbox* (www.ibtb.org) [85] per il linguaggio di programmazione Matlab (Mathworks, Natick, Massachusetts), che abbiamo utilizzato per tutti i calcoli dell'informazione nel seguito riportati. In particolare abbiamo calcolato l'informazione utilizzando il “Direct Method” con “Quadratic Extrapolation” e, nel caso di codici multidimensionali, anche la “Shuffling Procedure” [85].

Dal momento che il bias dipende dal numero di presentazioni dello stimolo e dalla dimensione del codice, è **opportuno confrontare direttamente soltanto i valori di informazione ottenuti da codici della stessa dimensione e numero di presentazioni dello stimolo.**

Per superare questo limite e confrontare codici di diversa dimensione, abbiamo utilizzato due diverse tecniche:

- *Scrivere il codice nella sua dimensione originale e sottoporlo poi a Bootstrap Correction.* Fissato il codice che vogliamo utilizzare (“codice originale”) per ogni presentazione dello stimolo si ottiene un certo numero di coppie formate dallo stimolo (s) e dal relativo vettore risposta (r). La *Bootstrap Correction* prescrive di riaccoppiare tutte le componenti dei vettori risposta r agli stimoli s , in modo casuale e indipendente tra le varie presentazioni dello stimolo (procedura che chiamiamo “rimescolamento”): in questo modo si ottiene il “*codice totalmente rimescolato*”¹⁹. In esso è stato distrutto tutto il contenuto

¹⁹Il codice viene detto “totalmente” rimescolato perché vengono rimescolate tutte le

informativo del codice originale, perché si è eliminato ogni rapporto di causa-effetto tra lo stimolo e la risposta. Il codice totalmente rimescolato dovrebbe dare perciò un valore dell'informazione trasmessa pari a zero, ma questo non si verifica a causa del numero finito di presentazioni disponibili. Il valore che si ottiene non rappresenta un reale contenuto informativo (che non è più presente nel codice totalmente rimescolato), ma è piuttosto una misura del bias del codice (sia di quello del codice totalmente rimescolato che di quello originale, dal momento che il bias dipende unicamente da numero di presentazioni dello stimolo disponibili e dimensione del codice). La Bootstrap Correction prevede infine di sottrarre tale valore a quello dell'informazione ottenuta dal codice originale.

- *Aumentare artificialmente la dimensione del codice.* Abbiamo proceduto nel modo seguente: consideriamo il codice x , avente dimensione minore del codice y e vettori risposta r_x contenuti nei vettori risposta r_y . Per scrivere x nella stessa dimensione di y , consideriamo il codice y e applichiamo la procedura di rimescolamento vista prima alle sole componenti di r_y non contenute in r_x . In questo modo si distrugge il contenuto informativo portato da quelle componenti e si ottiene un codice avente la dimensione del codice y e il contenuto informativo del codice x .

componenti dei vettori r , a differenza di quanto avviene quando aumentiamo la dimensione del codice, come descritto nel seguito.

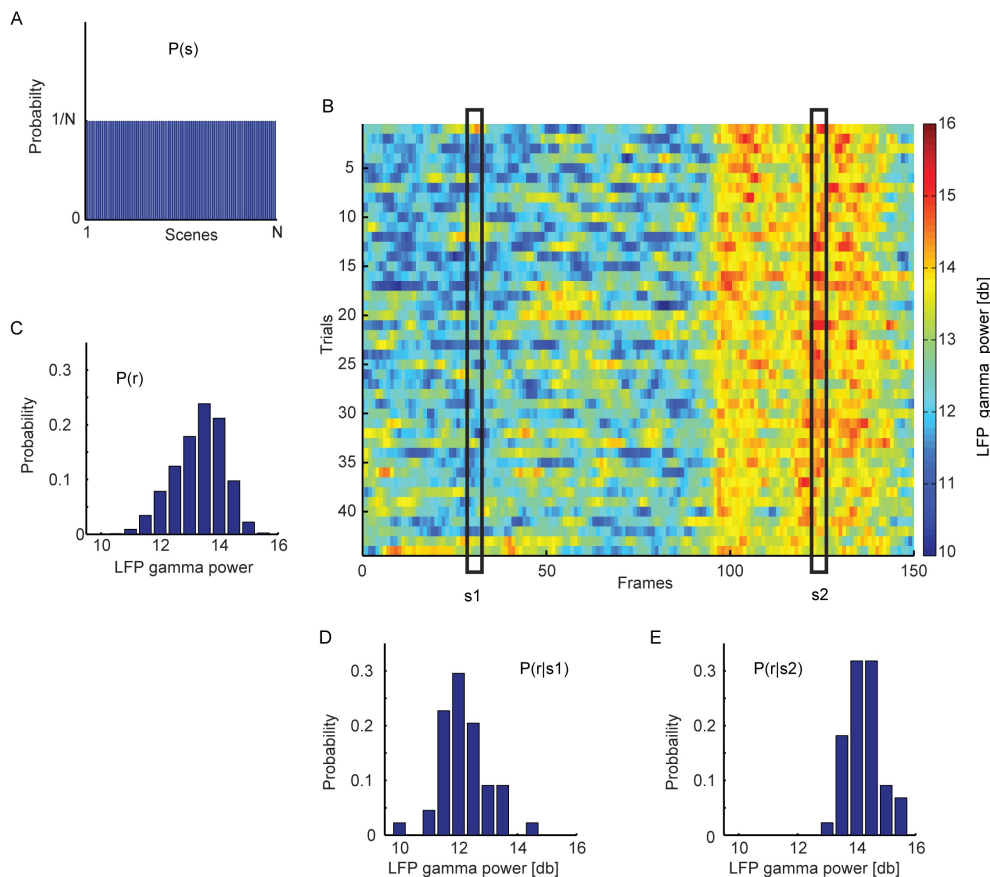


Figura 2.5: **Schema del calcolo dell'informazione tra la densità spettrale di potenza del LFP e il film presentato.** La figura mostra come si ottengono le probabilità necessarie al calcolo dell'informazione (vedi eq. 2.15) trasmessa da certe frequenze della densità spettrale di potenza del LFP. (A) Come prima cosa dividiamo l'intervallo temporale occupato dall'intero film (o stimolo complessivo S) in finestre temporali non sovrapposte, ognuna delle quali corrisponde a uno stimolo s (ovvero a una scena). Ogni scena è presentata una sola volta in ogni presentazione dello stimolo, perciò la probabilità $P(s)$ è semplicemente data dall'inverso del numero totale N delle scene. (B) Il grafico colorato mostra l'andamento della densità spettrale di potenza dell'intervallo di frequenze 72-76Hz del LFP in tutte le presentazioni dello stimolo (ordinata) e in tutte le scene (ascisse). Da questi dati vengono calcolate le probabilità che servono per ottenere l'informazione: (C) Distribuzione di probabilità della densità spettrale di potenza tra tutte le presentazioni dello stimolo e tutte le scene, $P(r)$. (D-E) Distribuzione della probabilità condizionale $P(r|s)$ della densità spettrale di potenza del LFP in presenza rispettivamente dello stimolo s_1 e s_2 . La differenza tra queste due distribuzioni e la distribuzione $P(r)$ è un indice del fatto che le frequenze gamma del LFP trasmettono informazione riguardo a quale scena è stata presentata. Calcolando $P(r|s)$ per tutte le scene e inserendolo nell'eq.2.15, si ottiene il valore dell'informazione tra stimolo e banda 72-76Hz della densità spettrale di potenza del LFP. (Immagine riprodotta da [90])

2.2.3 Codici a singola scala

Il modello di rete neuronale da noi introdotto è stato usato in [92] per studiare la trasmissione di informazione, attraverso codici a singola scala, in caso di stimoli visivi complessi.

Dal momento che questa tesi costituisce uno sviluppo di quel lavoro, inquadrano il contesto di conoscenze sperimentali da cui è stato stimolato e con le quali si deve confrontare il modello per testarne la validità.

- Le registrazioni del segnale nella corteccia sensoriale durante la presentazione di stimoli visivi rivelano che il LFP mostra fluttuazioni su un largo spettro di frequenze (da una frazione di Hz a ben oltre i 100 Hz) e ampiezze. In particolare, le oscillazioni nella banda gamma (30-80 Hz) dipendono in modo significativo dagli stimoli sensoriali olfattivi [102], uditivi [16] [66] e visivi [44] [120] [67] [126] [54] [77].
- Ci sono però altre tipologie rilevanti di stimoli, che generano e modulano oscillazioni a frequenze specifiche in un intervallo più basso (<10-20 Hz) [64] [69] [123] [83] [11] [98] [68].
- I contributi oscillatori a diverse frequenze del LFP sono probabilmente generati da processi su scale e con forze diverse [82] [26]: le oscillazioni a basse frequenze (<15 Hz) potrebbero essere originate nei circuiti talamo-corticali ricorrenti e si ritiene siano modulate da input neuromodulatori²⁰ globali [129] [128]. Le oscillazioni gamma sono invece originate molto probabilmente localmente, all'interno delle reti corticali formate da cellule piramidali e interneuroni [86] [34] [79] [27] [127].
- Per quanto riguarda invece l'attività di spike, un'altra caratteristica dei neuroni della corteccia, osservata nei casi di rumore alto, è l'esistenza di un regime in cui l'attività di generazione degli spikes media della popolazione neuronale oscilla in maniera ritmica ad alte frequenze, mentre i singoli neuroni sparano in maniera stocastica ad un ritmo molto più basso di quello della popolazione [35] [80] [49] [86].

Da un punto di vista teorico è stato dimostrato che nei modelli di reti neuronali ricorrenti (dove cioè sono presenti connessioni reciproche tra i

²⁰Un neuromodulatore è una sostanza naturalmente secreta dal cervello, che agisce come neurotrasmettitore, tranne per il fatto che la sua azione non è limitata alla fessura sinaptica ma si diffonde in tutto il fluido extracellulare circostante.

neuroni piramidali e gli interneuroni), i meccanismi responsabili della generazione delle oscillazioni della rete²¹, in caso di input indipendente dal tempo, sono i seguenti:

1. L'interazione mutua tra gli interneuroni, che tende a favorire le oscillazioni ad alte frequenze [17] [18].
2. L'interazione retroattiva tra neuroni eccitatori e inibitori, che tende a promuovere oscillazioni più lente [18].

In particolare, le frequenze di oscillazione dipendono effettivamente da:

1. Tempo di latenza delle sinapsi inibitorie: τ_I [18] (vedi tabella 2.2).
2. Bilancio tra eccitazione e inibizione [18] (vedi tabella 2.1).

Per un ampio intervallo di valori di questi parametri, si ottiene che le oscillazioni della rete sono nella banda gamma [18] [39].

Inoltre in questo modello di rete dominata dall'inibizione e sottoposta a stimoli costanti, i singoli neuroni sparano in modo irregolare a basse frequenze [17], ma, se l'input è sufficientemente alto, a livello dell'intera popolazione neuronale della rete sono chiaramente visibili delle oscillazioni a frequenze più alte [17] [18], come osservato sperimentalmente (vedi sopra).

Il nostro modello è un esempio di *rete ricorrente*, dal momento che il segnale inibitorio proviene da neuroni interni alla rete (vedi figura 2.6), *dominata dall'inibizione*, poiché il valore medio del potenziale dei neuroni è complessivamente al di sotto della soglia di generazione degli spikes (corrispondente al modo irregolare, vedi sezione 1.2.4). Con i valori dei parametri del modello scelti (vedi sezione 2.2), per input costanti nel tempo sufficientemente intensi, la frequenza delle oscillazioni sta tra i 30 e i 100 Hz²², in accordo con le osservazioni sperimentali [11].

²¹Nella descrizione analitica del modello fatta in [18], le “oscillazioni della rete” sono le oscillazioni del rate medio di generazione degli spikes di tutta la rete. Dal momento però che tali oscillazioni non sono misurabili, noi consideriamo come oscillazioni della rete le oscillazioni del LFP [92] [90].

²²Queste sono le oscillazioni generate internamente alla rete corticale, mediate cioè dall'interazione tra neuroni, piuttosto che dall'interazione stimolo-neuroni (talamo-corticale), dal momento che sono presenti in caso di stimolo costante nel tempo [92]. Con stimoli diversi sono infatti presenti anche oscillazioni in un intervallo di frequenze più basso.

In [92] è stata analizzata la dinamica del modello sottoposto a tre diversi segnali, $\nu_{input}(t)$ (vedi figura 2.6):

1. Costante
2. Sinusoidale
3. Complesso o “naturalistico”²³

Attraverso codici a singola scala, è stato poi calcolato come il LFP ottenuto dal modello (vedi eq.2.9) trasmetta informazione riguardo allo stimolo in input.

Riportiamo ora i risultati più significativi raggiunti:

- Sono state ricavate delle regole molto semplici per interpretare la dinamica del LFP in funzione delle caratteristiche dello stimolo. Tali regole sono state testate nel confronto coi risultati ricavati dalle registrazioni del LFP in V1 di scimmie anestetizzate, riportati in [54] e [11], ottenendo un ottimo riscontro.

Ogni stimolo sensoriale si traduce in un segnale in input sulla rete, ν_{input} , che può essere caratterizzato dal suo spettro di frequenze e dal valore medio.

La **prima regola** stabilisce che *le oscillazioni nella banda gamma (50-100Hz) del LFP trasmettono informazione unicamente riguardo a quelle caratteristiche degli stimoli sensoriali da cui dipende il valore medio di ν_{input}* . Tale valore corrisponde alla frequenza media di generazione degli spikes in input nell’area cerebrale in analisi (e non al

²³Il MUA rappresenta una media pesata degli spikes extracellulari dei neuroni, all’interno di una sfera di raggio $\approx 140 - 300 \mu m$ centrata sulla punta dell’elettrodo (vedi sezione 2.2.1). Questo segnale dà perciò una buona idea delle fluttuazioni della frequenza di generazione locale degli spikes. In particolare, se viene misurato nel LGN (vedi sezione 2.1), possiamo ottenere il segnale in input a una certa zona della corteccia visiva primaria. Il segnale che chiamiamo **naturalistico** è stato infatti ottenuto dalla MUA di un singolo elettrodo registrata nel LGN di scimmie anestetizzate mentre guardano un film con scene naturali. Riproduce l’attività di generazione degli spikes nel LGN di scimmie che guardano bilocularmente stimoli visivi naturalistici, come avviene nelle misure sperimentali riportate in [11] [98]. Ogni sito di registrazione del segnale corrisponde a un certo campo recettivo visivo (vedi sezione 2.1) all’interno dell’intero campo visivo che corrisponde al film [117].

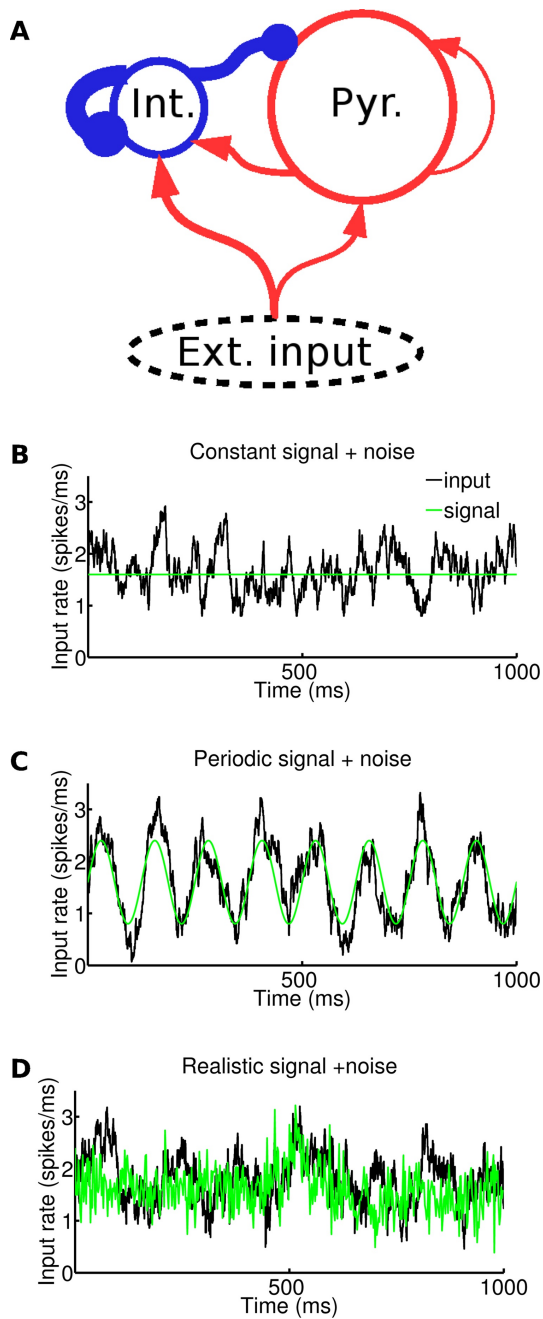


Figura 2.6: **Struttura del modello e input utilizzati** in [92]. (A) Le frecce rosse rappresentano le sinapsi eccitatorie, mentre quelle blu le inibitorie. Lo spessore rappresenta la forza (l'efficacia) delle singole sinapsi. (B-D) Sono rappresentati tre diversi input aventi valore medio di 1.6 spikes/ms. In verde è rappresentato il segnale, ovvero la funzione v_{input} , mentre in nero l'input totale, v_{est} (vedi eq.2.10). (B) $v_{input}(t)$ costante. (C) $v_{input}(t)$ sinusoidale con ampiezza di 0.8 spikes/ms e frequenza di 8 Hz. (D) $v_{input}(t)$ naturalistico: è ottenuto dalle registrazioni del MUA nel LGN di scimmie anestetizzate mentre guardano un film con scene naturalistiche. (Immagine riprodotta da [92])

suo andamento temporale)²⁴. Esempi di caratteristiche dello stimolo da cui dipende il valore medio del segnale in input sono il contrasto dell'immagine [54] o l'orientazione di reticoli [126] nell'area V1 e la direzione del moto nell'area MT [77]. In tutti questi casi tali stimoli vengono codificati nelle oscillazioni gamma del LFP, in pieno accordo con la regola enunciata.

La **seconda regola** dice che *le fluttuazioni a basse frequenze (<12Hz) del LFP trasmettono informazioni riguardo all'andamento temporale delle stesse frequenze del segnale in input, $\nu_{input}(t)$* , e quindi di quelle caratteristiche dello stimolo che le hanno generate. Questo è consistente con le misure sperimentali in cui le basse frequenze del LFP possono essere sincronizzate con stimoli periodici lenti [69] [68].

In sintesi **il LFP codifica il segnale in input utilizzando le alte e basse frequenze come due canali indipendenti, dal momento che riflettono due caratteristiche dell'input (rispettivamente la frequenza di generazione degli spikes totale media e le variazioni lente del segnale ν_{input}) che si rivelano essere sostanzialmente indipendenti quando calcolate dal LFP in risposta a stimoli visivi complessi**²⁵. Questo è consistente con le misure del LFP registrato in V1 di scimmie anestetizzate mentre guardano un film con scene naturali, nelle quali le basse frequenze e quelle nella banda gamma sono disaccoppiate e agiscono come canali indipendenti [11].

Le oscillazioni corticali nella banda gamma sono presenti anche in caso di input costante (nel tempo). Devono perciò essere generate internamente alla rete e si dicono *mediate dalle interazioni neurone-neurone*; le oscillazioni a basse frequenze sono invece sincronizzate con quelle del segnale in input e si dicono perciò *originate dall'interazione stimolo-neurone*. Questo è in accordo con quanto osservato sperimentalmente (vedi sopra).

- E' stato trovato che il LFP simulato, basato semplicemente sulla somma delle correnti sinaptiche dei neuroni eccitatori (vedi eq.2.9), rende

²⁴Le frequenze nella banda gamma trasmettono infatti un'informazione altamente ridondante tra loro; questo indica che l'informazione che trasmettono riguarda lo stesso fenomeno [92].

²⁵Infatti la ridondanza tra l'informazione portata dalla densità spettrale di potenza della alte e delle basse frequenze del LFP è quasi zero.

conto di alcune delle caratteristiche principali del LFP nella decodificazione dello stimolo e in particolare:

1. La modulazione nella banda gamma del LFP quando si usano stimoli che provocano cambiamenti nella frequenza di generazione degli spikes in input [66] [67] [126] [54] [77]: la densità spettrale di potenza della banda gamma del LFP cresce monotonicamente con la frequenza di generazione degli spikes dell'input talamico. In particolare, il LFP simulato dalla nostra rete nel caso di input costanti e quello registrato in V1 di scimmie anestetizzate mentre guardano immagini con diverso contrasto [54] danno risultati del tutto consistenti per quanto riguarda la densità spettrale di potenza del LFP in funzione dell'intensità dello stimolo. Risultati simili sono stati trovati inoltre in registrazioni non invasive sull'uomo [100] [132].
2. La sincronizzazione delle basse frequenze del LFP con le oscillazioni lente sufficientemente forti dello stimolo²⁶ [69] [68]. Questo risultato è consistente anche con i risultati ottenuti nel sistema uditivo durante la presentazione di suoni naturalistici complessi, dove si è visto che le basse frequenze del LFP sono sincronizzate con alcune caratteristiche del suono [28].
3. Il modo in cui questi due fenomeni (modulazione indipendente delle alte e basse frequenze) contribuiscono al contenuto informativo dell'intero spettro del LFP. E' stata infatti quantificata l'informazione trasmessa dall'intero spettro del LFP simulato e confrontata con quella calcolata da registrazioni sperimentali del LFP in V1 di scimmie anestetizzate sottoposte alla visione di un film con scene naturalistiche [11], ottenendo un ottimo riscontro (vedi figura 2.9).

In sintesi è stato dunque trovato che **il LFP simulato riproduce bene la dipendenza dell'informazione trasmessa dallo spettro del LFP.**

²⁶Le oscillazioni a basse frequenze dello stimolo sono quelle con maggiore densità spettrale di potenza e informazione [29] [40] (vedi figura 2.9A).

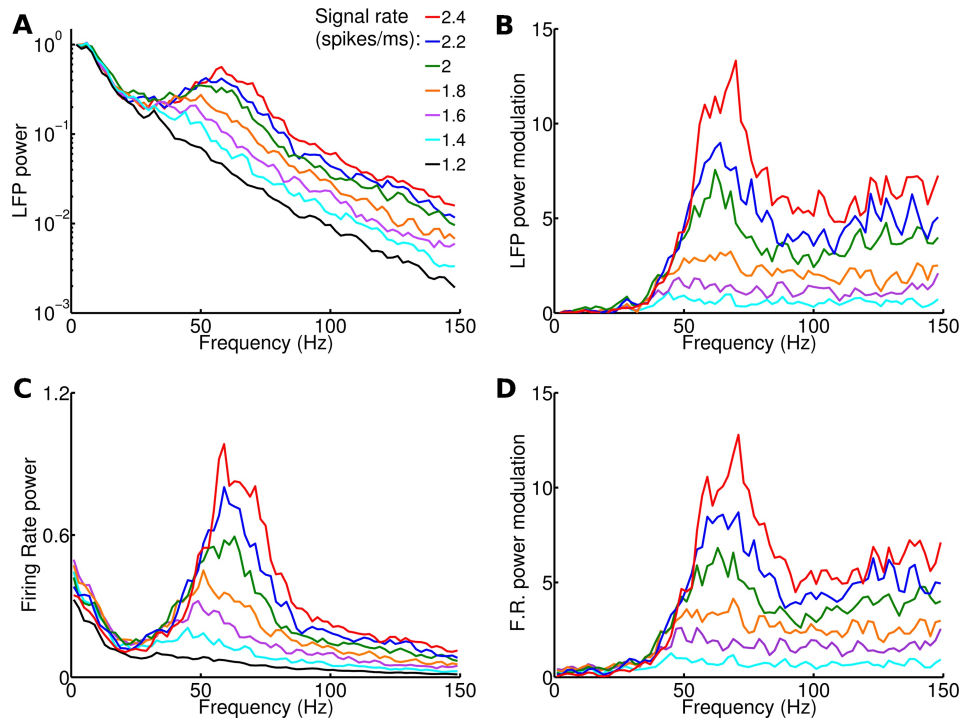


Figura 2.7: **Densità spettrale di potenza del LFP e della frequenza di generazione degli spikes della rete, nel caso di input costanti.** Ogni stimolo complessivo era composto da un segnale costante con una certa frequenza (indicata nella legenda) più il rumore. I risultati mostrati sono ottenuti dalla media su 20 presentazioni dello stimolo di durata 2 secondi. I colori utilizzati sono gli stessi per tutti i pannelli. (A) Densità spettrale di potenza del LFP per i diversi segnali. (B) Modulazione della densità spettrale di potenza del LFP. La modulazione ad una certa frequenza del segnale è definita come la differenza tra la densità spettrale a quella frequenza e la densità spettrale alla frequenza di 1.2 spikes/ms, normalizzata a quest'ultima. Questi risultati sono totalmente consistenti con quelli ottenuti dagli esperimenti neurofisiologici riportati in [54] (confronta (A-B) con le loro figure 2 e 4). In particolare facciamo notare che il picco nella modulazione del LFP al variare della frequenza di generazione degli spikes in input si trova nell'intervallo 50-100 Hz, all'interno della banda gamma, mentre le frequenze sotto i 30 Hz non sono sostanzialmente modulate. (C-D) I risultati mostrati sono ricavati come nei grafici (A-B), ma sono relativi alla densità spettrale di potenza della frequenza di generazione degli spikes di tutta la rete (tale frequenza rappresenta le "oscillazioni della rete" in [18], vedi nota 21 a piè di pagina di questa sezione). Il fatto che i risultati ottenuti dalle frequenza gamma del LFP e dallo firing rate siano del tutto simili non è sorprendente. Queste due grandezze sono infatti largamente accoppiate nel nostro modello, dal momento che un input maggiore corrisponde a maggiori oscillazioni gamma del LFP e al contempo a una maggiore frequenza di generazione degli spikes in output [18] (vedi nota 21 a piè di pagina). I risultati sperimentali, ottenuti da registrazioni in V1 su scimmie anestezizzate, indicano che lo spike count e le oscillazioni gamma del LFP portano informazione largamente (ma non completamente) ridondante [11]. (Immagine riprodotta da [92])

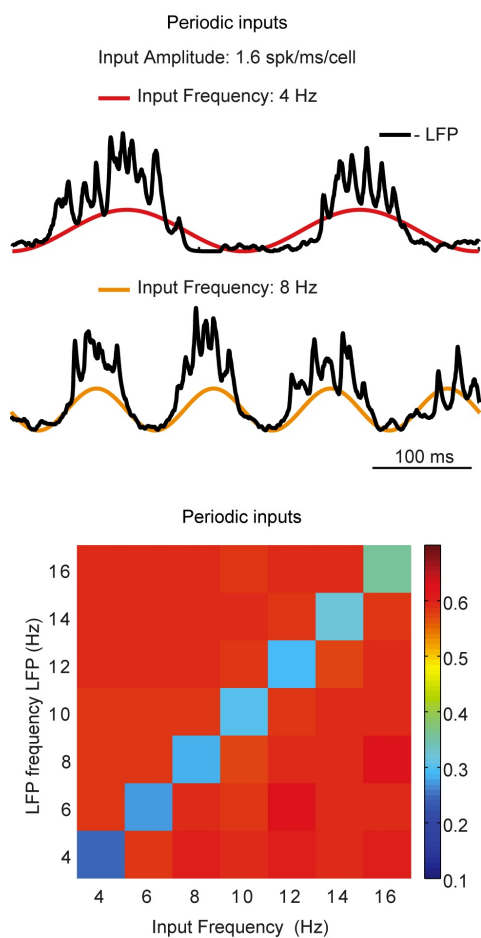


Figura 2.8: **Dinamica del LFP nel caso di input periodico.** Nell'immagine più in alto si vede come le basse frequenze del LFP siano sincronizzate con le basse frequenze dell'input. Nell'immagine in basso è rappresentata la *varianza circolare* nel tempo della differenza di fase tra il LFP e l'input filtrato nei diversi intervalli di frequenza di ampiezza 2 Hz. Si vede come la sincronizzazione diminuisce man mano che le frequenze crescono ed è massima per le frequenze più basse. La **varianza circolare**, definita per esempio in [33], è una misura della dispersione di una distribuzione angolare; nel nostro caso va da 0 (perfetta sincronizzazione) a 1 (nessuna sincronizzazione). (Immagine riprodotta da [90])

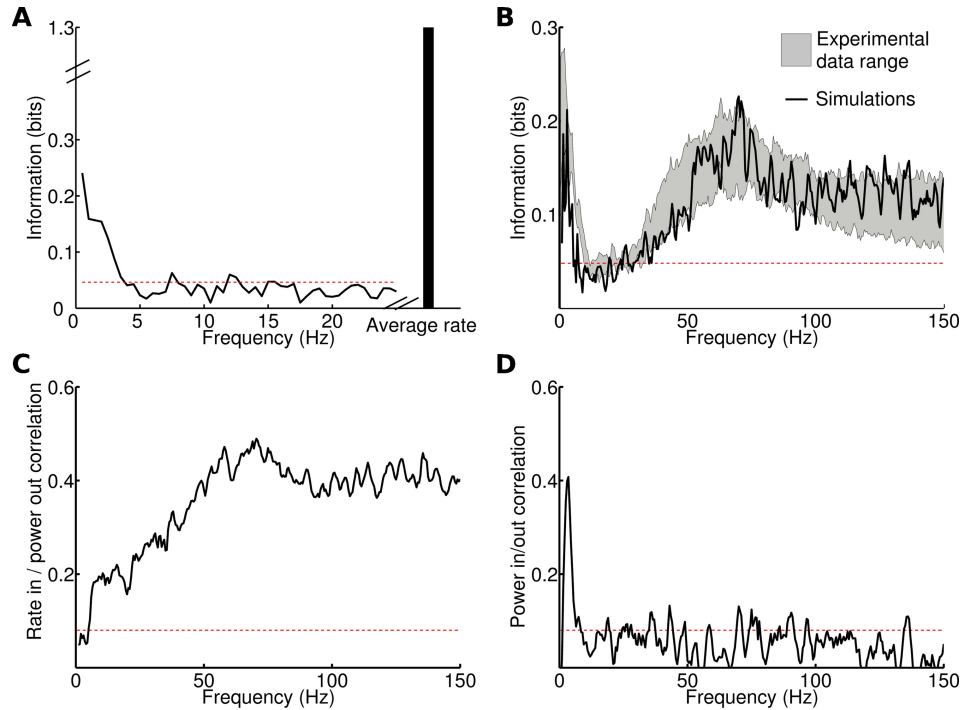


Figura 2.9: **Contenuto informativo relativo al segnale naturalistico.** Lo stimolo naturalistico era lungo 40 secondi ed è stato suddiviso in stimoli S , di durata 2 secondi, considerati come indipendenti. Il calcolo dell'informazione è stato fatto basandosi su 20 presentazioni degli stimoli. La linea rossa rappresenta la soglia al di sopra della quale i valori ottenuti sono significativi nel 95% dei casi (è diversa da 0 per via della presenza del bias ed è ottenuta attraverso diverse e indipendenti realizzazioni della Bootstrap Correction). (A) Contenuto informativo della densità spettrale di potenza e frequenza di generazione media degli spikes nel segnale naturalistico in input. (B) In nero è rappresentato il contenuto informativo del LFP simulato, mentre in grigio quello ottenuto dal LFP registrato in V1 di scimmie anestezizzate negli stessi esperimenti da cui è stato preso il segnale usato come input naturalistico per il modello. L'area grigia rappresenta la media+deviazione standard dell'informazione ottenuta da 7 elettrodi posizionati in siti diversi che registravano simultaneamente. Sono evidenti i due canali maggiormente informativi: le basse frequenze e le frequenze nella banda gamma. (C-D) **Correlazione tra spettro del LFP e caratteristiche del segnale in input** (C) Correlazione tra la frequenza media di generazione degli spikes nell'input e la densità spettrale di potenza delle varie frequenze del LFP. La bassa correlazione alle basse frequenze e l'alta correlazione alle frequenze gamma conferma che l'informazione trasmessa dalle oscillazioni gamma del LFP è relativa alle caratteristiche dello stimolo da cui dipende la frequenza media di generazione degli spikes in input. (D) Correlazione tra la densità spettrale di potenza di ogni frequenza dello spettro dell'input e la densità spettrale di potenza della stessa frequenza del LFP. L'alta correlazione a basse frequenze è una conferma della sincronizzazione tra le basse frequenze dello stimolo e le stesse frequenze del LFP. (Immagine riprodotta da [92])

Complessivamente possiamo dire che i risultati trovati in [92], utilizzando il modello qui introdotto e calcolando l'informazione ottenuta da codici a singola scala, riproducono le dinamiche neuronali già evidenziate in molti studi precedenti e riportate all'inizio di questa sezione e hanno così contribuito a una comprensione più profonda dei meccanismi sottesi oltre a fornire una prova della validità del modello utilizzato.

L'ipotesi più antica e affermata riguardo al modo in cui l'informazione sensoriale è rappresentata nel cervello si basa sul conteggio degli spikes (spike count o spike rate) [3]: le reti neuronali codificano l'informazione attraverso il numero di spikes emessi in determinate finestre (bins) temporali (vedi sezione 2.2.2). Ci sono però altri codici neuronali che sono stati proposti e che negli ultimi anni sono oggetto di molta attenzione. In particolare:

- La distribuzione temporale degli spikes (*spike pattern*, vedi sezione 2.2.2) può aggiungere un'importante informazione a quella già portata dal solo conteggio [57] [84] [108] [137] [31] [43] [121] [99].
- L'informazione può essere codificata anche attraverso la fase¹ assunta da certe oscillazioni della rete simultaneamente alla generazione degli spikes [57] [26] [22] [76] [34] (esempi di tali codici sono il *phase of firing* e il *phase of pattern*, che vedremo nel seguito).

Nella sezione 2.2.3 abbiamo detto che sia la corteccia visiva primaria che i modelli di reti neuronali ricorrenti manifestano oscillazioni lente (misurabili attraverso la registrazione del LFP) che trasmettono informazione riguardo allo stimolo. La questione se queste fluttuazioni rappresentino una struttura temporale interna alla rete che possa essere utilizzata come riferimento per gli spikes, al fine di aumentare l'informazione che trasmettono, ha ricevuto

¹La fase di un certo segnale oscillante è una misura del suo andamento temporale, diversamente all'ampiezza, che è legata invece all'energia del segnale. In particolare la fase delle basse frequenze del LFP codifica lo stimolo in input molto più dell'ampiezza [65].

una notevole attenzione negli ultimi anni. Ci sono evidenze che la navigazione spaziale e le strutture legate alla memoria codifichino alcune informazioni attraverso il phase of firing [59] [72] [107]. Tuttavia in che misura lo spike count e il phase of firing codificano informazioni genuinamente differenti è oggetto di dibattito [51] [52] [94].

I codici che utilizzano la fase sono codici multiscala (vedi sezione 2.2.2), poiché considerano come risposta allo stimolo la fase di una certa oscillazione della rete accoppiata a un'altra simultanea misura dell'attività neuronale, quale il numero degli spikes generati (phase of firing) o la loro distribuzione temporale (phase of pattern).

Per testare ulteriormente la validità del nostro modello nel confronto con i risultati sperimentali e indagare in maggior profondità come la popolazione neuronale codifica e trasmette le informazioni riguardo a stimoli sensoriali complessi, analizziamo ora l'andamento dell'informazione trasmessa da codici multiscala che sfruttano la distribuzione temporale degli spikes e/o la fase delle oscillazioni della rete, nel caso caso di stimoli visivi naturalistici.

3.1 Phase of firing

3.1.1 Confronto con i dati sperimentali

In questa sezione simuleremo col nostro modello le condizioni sperimentali e il calcolo dell'informazione riportati in [98], i quali sono basati su registrazioni extracellulari intracorticali nella corteccia visiva primaria di scimmie anesteziate mentre guardano bilocularmente un film a colori². In [98] si introduce il codice phase of firing (basato sulla fase di determinate frequenze del LFP) al fine di valutarne il contenuto informativo rispetto al codice a singola scala rappresentato dal solo *conteggio degli spikes* (spike count). In particolare è stato trovato che quando la fase è relativa alle basse frequenze del LFP (1-4 Hz), il phase of firing trasmette il 54% di informazione in più rispetto a quella fornita dallo spike count. Tale informazione aggiuntiva risultava fondamentale per distinguere tra stimoli che provocavano alte frequenze simili di generazione degli spikes.

La nostra finalità è quella di vedere se e in che misura il nostro modello è in grado di riprodurre tali risultati.

I risultati presentati in questa sezione stati pubblicati nell'articolo [90].

Dal momento che il LFP mostra oscillazioni che si ripetono sostanzialmente invariate da presentazione dello stimolo a presentazione dello stimolo [98], diciamo che il LFP è un segnale “*attendibile*” o, equivalentemente, “*affidabile*”. Vogliamo vedere se e come è possibile utilizzare questo contenuto informativo per ottenere un codice più informativo del solo conteggio degli spikes.

L'incremento dell'affidabilità della fase in corrispondenza delle alte frequenze di generazione degli spikes, unito al fatto che differenti stimoli s (ovvero intervalli del filmato) provocano diverse e affidabili fasi nella risposta neuronale³, ha fatto ipotizzare che i neuroni potrebbero utilizzare la fase di gene-

²Ogni sito di registrazione riflette l'attività neuronale associata a un ben definito campo recettivo visivo (vedi sezione 2.1) all'interno dell'intero campo visivo, che corrisponde al film che le scimmie stanno guardando [98].

³Facciamo notare che la distribuzione della fase sugli istanti di generazione degli spikes non è uniforme: per ogni banda di frequenza può infatti essere trovato il relativo intervallo di fase preferito associato agli spikes. Per esempio, per la banda (1-4)Hz la probabilità di sparare nella fase preferita ($3\pi/2$) è doppia rispetto a quella nella fase sfavorita ($\pi/2$) [98].

razione degli spikes per distinguere tra stimoli che provocano alte frequenze simili di generazione degli spikes e quindi codificare l'informazione anche attraverso la fase (nella corteccia visiva primaria [98], nella corteccia uditiva [65], nell'ippocampo [57] [76] [94] [107] e nelle strutture olfattive [15] [71]). Il codice è costruito scrivendo nei vettori risposta r il numero di spikes prodotti in ogni finestra temporale (Δt) e la fase mediamente assunta in quella finestra da una specifica banda di frequenze del LFP: questo è il **phase of firing**.

Come prima operazione dobbiamo quindi filtrare⁴ il LFP all'interno della banda di frequenze voluta. A titolo illustrativo mostriamo in figura 3.1 l'effetto del filtraggio del LFP nella banda di frequenza che va da 1 a 4 Hz (banda delta) in un intervallo di 10 secondi.

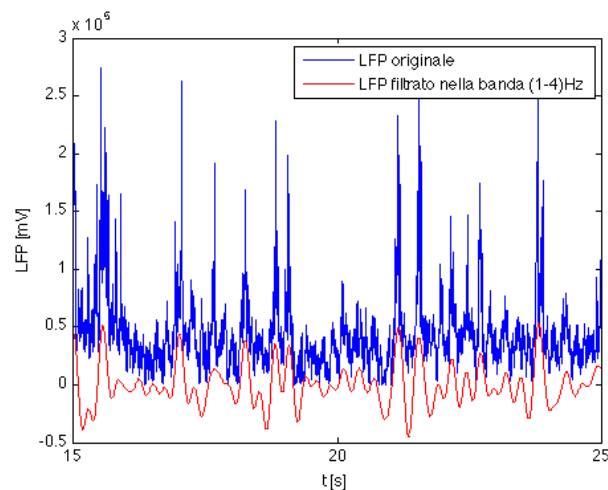


Figura 3.1: **Filtraggio del LFP nella banda delta.** Il segnale blu rappresenta il LFP prodotto in un intervallo di 10 secondi in una presentazione dello stimolo nel modello sottoposto ad input naturalistico. Il segnale rosso rappresenta il segnale che si ottiene filtrando il LFP nella banda (1-4)Hz.

Dopo aver filtrato il segnale ne calcoliamo la fase, definita come l'argomento della trasformata di Hilbert del segnale filtrato. Da considerazioni sulla ripetibilità della fase tra le diverse presentazioni dello stimolo nel caso di alte frequenze di generazione degli spikes⁵ ($> 100\text{spikes/s}$), si evince che

⁴Il LFP è stato filtrato attraverso un filtro Kaiser applicato due volte in successione, una avanti e una indietro, per eliminare lo spostamento della fase introdotto dal filtro stesso.

⁵Siamo interessati all'andamento della fase nel caso di alte frequenze di generazio-

ai fini del calcolo dell'informazione è sufficiente misurare la fase con una precisione di $\pi/2$ [98] [65]⁶; questo significa scrivere la fase in quattro valori, come mostrato in figura 3.2 dove ad ogni valore è associato un colore.

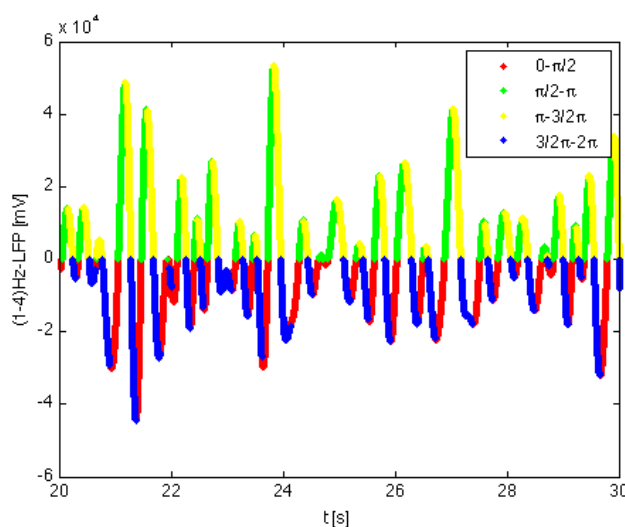


Figura 3.2: **Andamento della fase della banda delta del LFP, raggruppata in intervalli di ampiezza $\pi/2$.** Il segnale mostrato è il LFP, filtrato nella banda (1-4)Hz, ottenuto dal nostro modello in un intervallo di 5 secondi e da una sola presentazione dello stimolo nel caso di input naturalistico. Per evidenziare il valore istantaneo della fase considerato nei codici, abbiamo assegnato un colore ad ognuno dei quattro intervalli di ampiezza $\pi/2$ in cui può cadere la fase.

Il passo successivo è quello di associare allo spike count, cioè al numero di spikes emessi da un determinato neurone (o da un gruppo di neuroni), la fase istantanea della banda di frequenza in analisi, come illustrato in figura 3.3.

Presentiamo ora un risultato raggiunto col nostro modello sottoposto a input naturalistico confrontato con quelli ottenuti dalle registrazioni in [98].

Dalle misure riportate in [98] è chiaro che la fase della banda (1-4)Hz del LFP codifica lo stimolo visivo, dal momento che è modulata in modo attendibile dalla visione del film. Inoltre è sufficiente un'ispezione visiva

ne degli spikes, perché è proprio quando lo stimolo suscita tali frequenze che la fase è maggiormente attendibile e informativa [98].

⁶Lasciare una sensibilità maggiore non apporterebbe maggiore informazione, dal momento che non c'è un livello di affidabilità della fase così accurato.

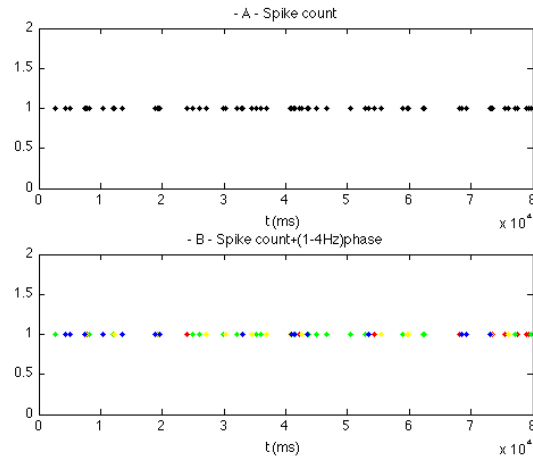


Figura 3.3: **Attività di spike di un singolo neurone eccitatorio etichettata con la fase istantanea.** (A) Attività di spike in un intervallo di 8 secondi di un singolo neurone eccitatorio scelto a caso tra i 4000 che compongono la rete neuronale del nostro modello, nel caso di input naturalistico; ogni punto corrisponde a uno spike emesso dal neurone considerato e sulle ascisse è riportato l'istante di generazione dello spike. (B) Coloriamo ogni spike con la fase istantanea ottenuta dalle simultanee oscillazioni del LFP filtrato nella banda (1-4)Hz registrata con sensibilità di $\pi/2$. La convenzione sui colori della fase è la stessa di figura 3.2.

della figura 3.4(A) per ipotizzare che la fase può permettere di distinguere tra scene che suscitano frequenze di generazione degli spikes simili e quindi trasmettere informazione indipendente dallo spike rate.

Questo è stato analizzato in dettaglio col calcolo dell'informazione (vedi figura 3.4(B)), ottenendo che con la fase della banda delta del LFP, il phase of firing trasmette il 54% in più di informazione rispetto allo spike rate.

In un altro studio nella corteccia uditiva è stato trovato che il phase of firing relativo alla banda (4-8)Hz trasmette una notevole quantità di informazione riguardo al suono naturalistico complesso utilizzato come stimolo e anche in quel caso permette di distinguere tra scene che provocano lo stesso firing rate medio [65]; questo è un indice della versatilità di tale codice nel rappresentare stimoli sensoriali con una dinamica complessa [90].

Le basse frequenze del LFP possono essere utilizzate per misurare le fluttuazioni lente dell'eccitabilità delle rete neuronale locale [26] [81] [122]. In particolare la fase di tali frequenze del LFP rifletterà a sua volta l'andamento temporale dello stato della rete e della sua eccitabilità. Perciò, l'aumento di informazione che si ottiene dalla fase delle basse frequenze del LFP, po-

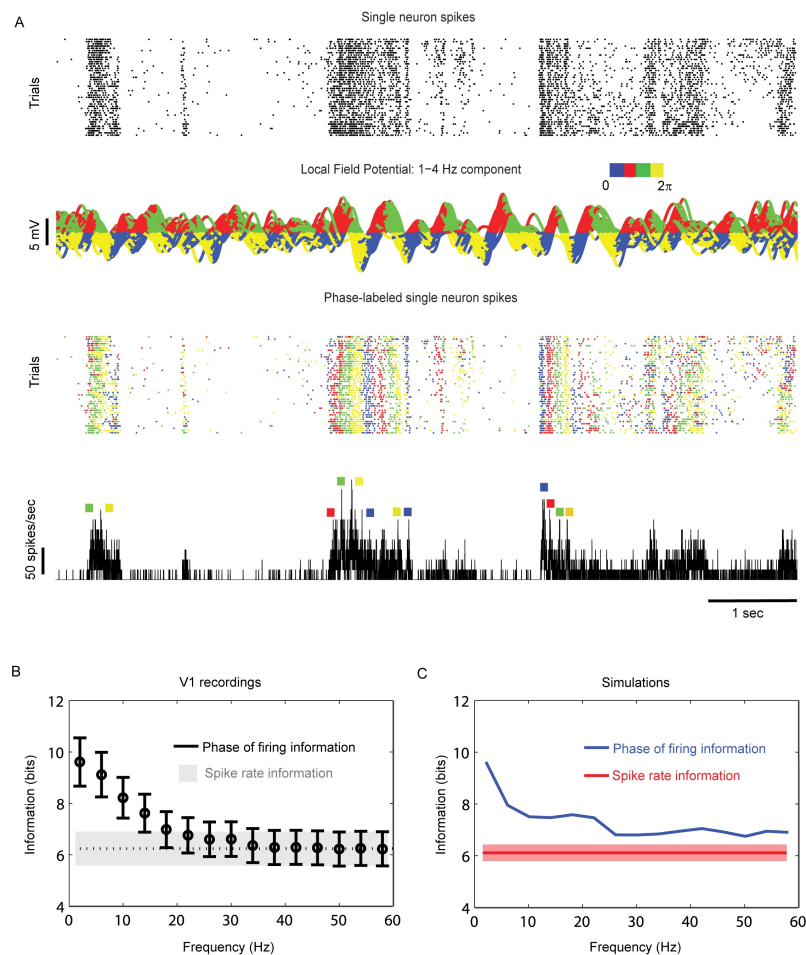


Figura 3.4: **Informazione sullo stimolo visivo naturalistico trasmessa dallo spike rate e dal phase of firing.** (A) Dall'alto in basso: tempi di generazione degli spikes (indicati dai punti) di un singolo neurone in V1 di una scimmia, durante 30 successive presentazioni dello stesso spezzone di film; sovrapposizione dell'andamento della banda delta, (1-4)Hz, del LFP nelle 30 presentazioni (registrato dallo stesso canale utilizzato per registrare gli spikes), i colori denotano il quarto di fase istantaneo; gli stessi tempi di generazione degli spikes della prima immagine colorati con il quarto di fase in cui si trova simultaneamente la banda delta del LFP; spike count mediato su tutte le presentazioni con indicatori colorati della fase in corrispondenza dei picchi più alti e affidabili. (B) Informazione portata dal phase of firing in funzione delle bande di frequenze del LFP (di ampiezza 4Hz) da cui calcoliamo la fase. L'informazione per ogni banda è calcolata dall'intero insieme delle registrazioni sperimentali e le barre nere verticali indicano l'errore standard della media ottenuto. La linea nera tratteggiata rappresenta invece il valore dell'informazione associata allo spike count, il quale, non dipendendo dal LFP, è costante (in grigio è indicato l'errore standard della media). (C) Informazione ottenuta dal modello con input naturalistico; l'attività di spike considerata è quella cumulativa dei due neuroni eccitatori con frequenza di generazione degli spikes media più alta (frequenza di generazione degli spikes media totale: 5.6 spikes/s) e le bande di frequenza del LFP sono le stesse dell'immagine (B). L'area rossa rappresenta l'intervallo di valori nel quale si situa il 95% delle volte l'informazione dello spike count, applicando diverse e indipendenti realizzazioni della Bootstrap Correction. (Immagine riprodotta da [90])

trebbe essere interpretato come un aumento dovuto alla conoscenza dello stato della rete neuronale che ha generato gli spikes [90].

L'informazione mostrata in figura 3.4(C) è quella ottenuta dal nostro modello ed è stata calcolata dai risultati di 50 presentazioni dello stimolo di durata 80 secondi con input naturalistico; le bande di frequenza considerate sono di ampiezza 4 Hz e coprono l'intervallo 1-60 Hz (come in figura 3.4(B)). Facciamo notare che l'accordo quantitativo tra i risultati sperimentali e quelli simulati è molto buono ed è stato ottenuto considerando l'attività di due neuroni eccitatori che complessivamente avevano una frequenza di generazione degli spikes media di 5.6 spikes/s. Tale valore si colloca all'interno dell'intervallo 5-10 spikes/s, che è l'intervallo in cui tipicamente cadono i valori della frequenza ottenuta dalla multi-unit activity da un singolo elettrodo extracellulare (si veda sezione 2.2.1), da cui è stata presa l'attività di spike in [98].

3.1.2 Dinamica del codice

Una volta che abbiamo a disposizione i dati necessari per il calcolo dell'informazione⁷ (siano essi ottenuti da registrazioni in vivo o da simulazioni) e dopo aver stabilito il codice informativo che vogliamo utilizzare (nel nostro caso il phase of firing), ci sono ancora un serie di parametri che dobbiamo fissare per effettuare il calcolo dell'informazione e sono:

1. L'intervallo di frequenze dello spettro del LFP che utilizziamo per il calcolo della fase: $\Delta\nu$.
2. L'ampiezza della finestra temporale (bin) che utilizziamo per costruire lo spike count: Δt .⁸
3. Il numero e il tipo (eccitatori o inibitori) di neuroni dei quali consideriamo l'attività di generazione degli spikes nel costruire lo spike count. Da questa scelta dipende in particolare il numero medio di spikes generati ogni secondo, detto **rate**, dal gruppo di neuroni.
4. Se confrontiamo i diversi codici utilizzando la Bootstrap Correction o scrivendoli nella stessa dimensione (vedi sezione 2.2.2)⁹.

Per analizzare la dinamica del phase of firing in funzione di questi parametri, **riportiamo ora alcuni risultati ottenuti dal modello di rete neuronale introdotto, nel caso di input naturalistico di durata 80 secondi e valore medio di 1.6 spikes/ms (salvo dove diversamente specificato). Abbiamo utilizzato 50 presentazioni dello stimolo per il calcolo dell'informazione (salvo dove diversamente specificato).**

Il guadagno percentuale di informazione che si ottiene dal codice A, rispetto al codice B (indicato nei grafici con "guadagno informazione"), è dato dalla seguente formula:

⁷Nel caso in cui vogliamo calcolare per esempio l'informazione trasmessa dal phase of firing, saranno necessarie ripetute registrazioni in cui abbiamo sia il LFP che l'attività di spike di un certo numero di neuroni.

⁸Dividiamo il tempo totale della simulazione/registrazione in intervalli di ampiezza Δt e contiamo quanti spikes ci sono in ognuno di questi intervalli. Il bin rappresenta dunque la durata temporale di ogni risposta r allo stimolo s (vedi sezione 2.2.2).

⁹Questi non sono in generale gli unici modi di affrontare il problema del bias, ma sono quelli che analizzeremo in questo lavoro.

$$\text{Guadagno}(I_A, I_B) = 100 * \frac{I_A - I_B}{I_B}, \quad (3.1)$$

dove i codici confrontati devono avere lo stesso bias, affinché il valore del guadagno sia significativo.

Nel seguito calcoleremo il guadagno che si ottiene sia da codici a singola scala (spike pattern) che multiscala (phase of firing e phase of pattern), rispetto allo spike count.

Il guadagno è stato rappresentato nelle figure con gli stessi colori usati per indicare l'informazione relativa ai codici da cui è stato calcolato.

Codice	Dimensione	Significato
I_{count}	1	Spike count (vedi sezione 2.2.2)
I_{phase}	3	Phase of firing (vedi sezione 3.1.1)
$I_{phase-boots}$	3	Spike count scritto nella stessa dimensione del phase of firing. E' stato ottenuto aumentando la dimensione dello spike count con la procedura descritta nella sezione 2.2.2. Siamo cioè partiti dal phase of firing e abbiamo ridistribuito gli accoppiamenti stimolo-fase in modo casuale all'interno di ogni presentazione dello stimolo e indipendente tra le varie presentazioni. Corrisponde al contenuto informativo di I_{count} con il bias di I_{phase} .
$I_{count-cor}$	1	Spike count sottoposto a bootstrap correction
$I_{phase-cor}$	3	Phase of firing sottoposto a bootstrap correction
$I_{phase-cor2}$	3	$I_{phase-cor2} = I_{phase} - I_{phase-boots} + I_{count-cor}$. Dovrebbe corrispondere a $I_{phase-cor}$ dal momento che $bias_{phase} = I_{phase-boots} - I_{count-cor}$. Lo inseriamo per testare se effettivamente i codici utilizzati rappresentano in maniera consistente i valori di informazione e bias attesi e descritti in questa tabella.

Tabella 3.1: **Legenda per i grafici della sezione 3.1.2.** Abbiamo scritto i quarti di fase in codice binario, per questo la fase porta una dimensione due.

Informazione vs Rate

Nel calcolo dell'informazione fatta a partire dalle registrazioni di singoli elettrodi extracellulari intracorticali, l'attività di spike che viene utilizzata è generalmente quella relativa a pochi neuroni nei pressi dell'elettrodo (circa 4-10 neuroni, detta multi unit activity, vedi sezione 2.2.1) e talvolta anche a un solo neurone (single unit activity, vedi sezione 2.2.1). Entrambe queste possibilità sono state utilizzate per esempio in [98] e [65]. Per quanto riguarda il confronto del nostro modello con i risultati sperimentali, ci basiamo su quelli ottenuti attraverso multi unit activity.

Nel modello conosciamo l'attività di spike di tutti i neuroni che compongono la rete, ma, non essendoci una struttura spaziale, non è possibile individuare dei neuroni tra loro "vicini" per simulare la multi unit activity. Dobbiamo dunque decidere in altro modo da quali neuroni estrarre l'attività di spike. La soluzione più ovvia e sensata è quella di scegliere un numero di neuroni che diano complessivamente un rate medio di generazione degli spikes simile a quello delle multi unit activity ottenute sperimentalmente; tale valore oscilla tra circa 5 e 10 spikes/s [91] (vedi sezione 2.2.1). Stabilito questo criterio, dobbiamo ancora decidere che tipo di neuroni considerare (se eccitatori o inibitori) e come selezionare i neuroni per raggiungere il rate medio voluto.

Per vedere come queste scelte influiscono sull'informazione trasmessa e caratterizzare così più in dettaglio la dinamica del nostro modello, indaghiamo la dipendenza dell'informazione dal tipo e numero di neuroni considerati. Faremo questa analisi fissando i seguenti parametri:

- Ampiezza dei bins temporali dei codici: $\Delta t = 4$ ms, come in [98] e [65].
- Intervallo di frequenze considerate per determinare la fase, $\Delta\nu = (1 - 4)$ Hz. Questo è l'intervallo di frequenze alle quali il phase of firing produce il maggiore guadagno informativo rispetto allo spike count (vedi ad esempio figura 3.12), oltre ad essere quello usato in [98].

e variando il numero e il tipo (eccitatori e inibitori) di neuroni considerati.

Abbiamo considerato l'attività cumulativa di gruppi che vanno da 1 a 6 neuroni, poiché li abbiamo scelti tra quelli con più alto rate del modello, perciò già 1, 2 o 3 neuroni hanno in realtà un rate totale simile a quello che

si può ottenere dalla multi unit activity¹⁰. Per la stessa ragione gruppi di più di 6 neuroni non sono necessari (hanno infatti rate maggiori di quelli che si ottengono solitamente dalla multi unit activity).

Nelle figure 3.5 e 3.6 abbiamo considerato l'attività di gruppi di neuroni eccitatori aventi rate medio complessivo tra circa 3 e 15 spikes/s, mentre nella figura 3.7 i neuroni inibitori (che per come è costruita la rete hanno rate molto più alti) considerati hanno dato un rate medio circa tra 5 e 30 spikes/s.

Possiamo riassumere nei seguenti punti le dinamiche osservate in questi intervalli:

1. *L'informazione trasmessa sia dallo spike count che dal phase of firing* cresce linearmente col rate per piccoli bins temporali ($\Delta t = 4\text{ms}$) [110] (vedi grafici (A-B) delle figure 3.5, 3.6 e 3.7).
2. *L'informazione trasmessa dallo spike count per unità di rate* decresce leggermente al crescere del rate (vedi grafici (C-D) delle figure 3.6 e 3.7; in figura 3.5 questo andamento non si vede, ma è un effetto del bias, dal momento che al diminuire del bias la decrescita dell'informazione compare: figura 3.6).
3. *L'informazione trasmessa dal phase of firing per unità di rate* cresce col rate raggiungendo un valore costante intorno ai 15-20 spikes/s (vedi grafici (D) delle figure 3.5, 3.6 e 3.7). Questo non appare nei grafici (C) delle stesse figure, ma il diverso andamento è dovuto unicamente alla presenza del bias, che nei grafici (D) è stato invece rimosso.
4. *Il guadagno di informazione che si ottiene dal phase of firing* rispetto allo spike count cresce linearmente col rate fino a circa 15 spikes/s (vedi grafici (E-F) delle figure 3.5, 3.6 e 3.7).
5. *Calcolare l'informazione dall'attività di spike dei neuroni eccitatori o da quelli inibitori* (a parità di rate medio) è assolutamente analogo (confronta grafici (C-D) della figura 3.5 con quelli della figura 3.7).

¹⁰A titolo esemplificativo riportiamo che per ottenere il rate medio di 5.6 spikes/s, dato dai due neuroni eccitatori con più alta frequenza, sono necessari dieci neuroni eccitatori scelti a caso e in generale ogni neurone eccitatorio tra quelli con più alta frequenza dava un rate medio pari a quello di cinque neuroni eccitatori scelti a caso. Per i neuroni inibitori questo rapporto era più basso e per esempio tre neuroni inibitori con più alta frequenza corrispondevano circa a dieci neuroni inibitori scelti a caso ($\langle \text{rate} \rangle \approx 17-18$ spikes/s).

6. *Il bias* cresce con le dimensioni del codice e al diminuire del rate [111] e quindi dell'informazione misurata in bits¹¹ (vedi grafici (C-D) delle figure 3.5, 3.6 e 3.7, dove si vede che la differenza tra i risultati con e senza Bootstrap Correction cresce passando dallo spike count al phase of firing e aumenta al diminuire del rate).

Tra la figura 3.5 e quella 3.6 l'unica cambiamento è rappresentato dal numero di presentazioni dello stimolo utilizzate per il calcolo dell'informazione, passando rispettivamente da 50 a 100, per osservare gli effetti di tale aumento sull'informazione e sul bias. Oltre a una diminuzione del bias abbiamo osservato un aumento del guadagno informativo, che si ottiene utilizzando il phase of firing (rispetto allo spike count), in tutto l'intervallo di valori del rate analizzato.

¹¹Si parla di **informazione misurata in bits** (che ci dà l'informazione trasmessa in un intervallo di tempo dato dall'ampiezza dei bins Δt) per distinguerla da quella normalizzata all'unità di tempo o di rate, che è misurata rispettivamente in bits/s o in bits-s/spikes.

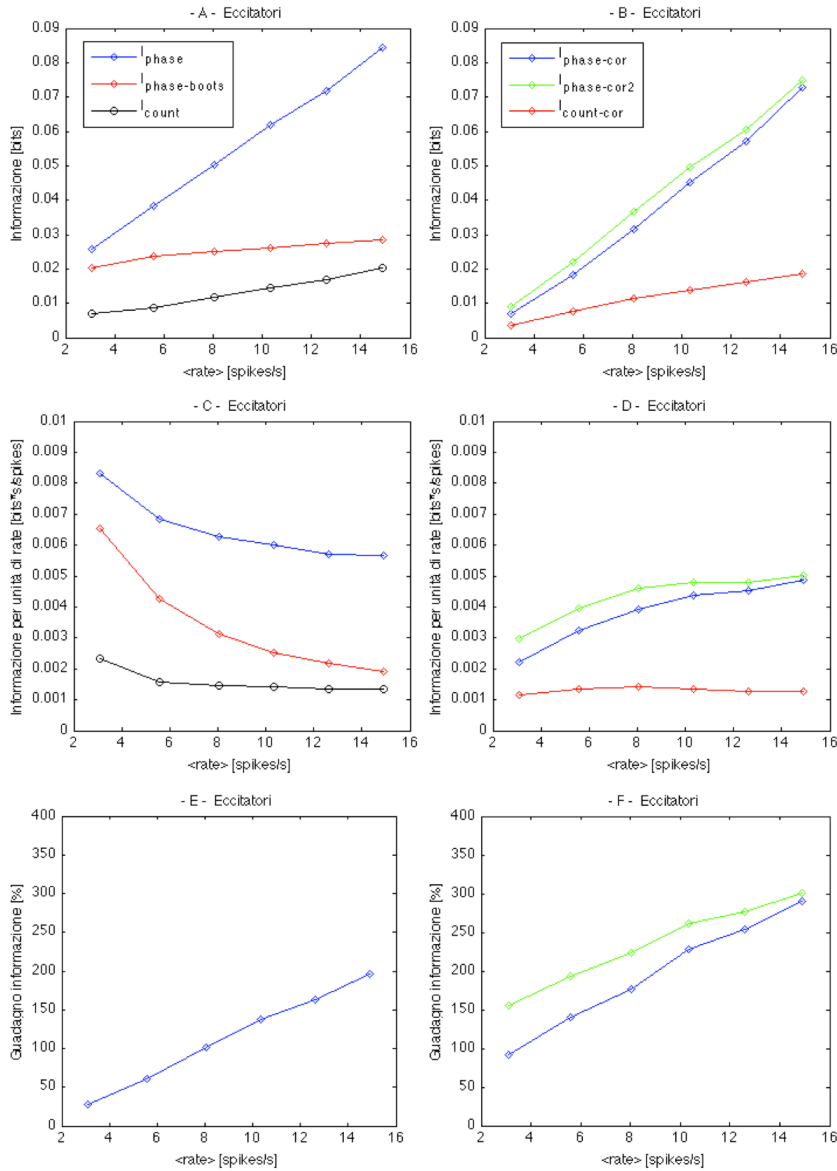


Figura 3.5: **Informazione dello spike count e del phase of firing in funzione del rate.** I diversi valori del rate sono ottenuti considerando l'attività degli n neuroni eccitatori con rate medio più alto, dove n varia da 1 a 6. (A-B) L'informazione trasmessa da spike count e phase of firing cresce linearmente con il rate. (A-D) Il bias diminuisce al crescere dell'informazione (e quindi, per la linearità vista, del rate): i valori di I_{count} e $I_{\text{phase-boots}}$ e di I_{phase} e $I_{\text{phase-cor}}$ sono infatti meno distanti tra loro al crescere dell'informazione e del rate. (C-D) L'informazione per unità di rate trasmessa dallo spike count sembra tendere a un valore limite al crescere del rate; il bias cresce con la dimensione del codice: I_{phase} e $I_{\text{phase-cor}}$ sono infatti molto più dissimili tra loro di quanto non lo siano I_{count} e $I_{\text{count-cor}}$ e questa maggiore diversità è dovuta unicamente al bias maggiore; il bias dello spike count (codice monodimensionale) vale praticamente zero per valori del rate dai circa 6 spikes/s in su: I_{count} e $I_{\text{count-cor}}$ coincidono in quell'intervallo del rate. (D) L'informazione per unità di rate trasmessa dal phase of firing cresce col rate in modo sublineare. (E-F) Il guadagno cresce linearmente col rate. (B, D, F) La sostanziale coincidenza di $I_{\text{phase-cor}}$ e $I_{\text{phase-cor2}}$ è una conferma della consistenza delle correzioni al bias utilizzate.

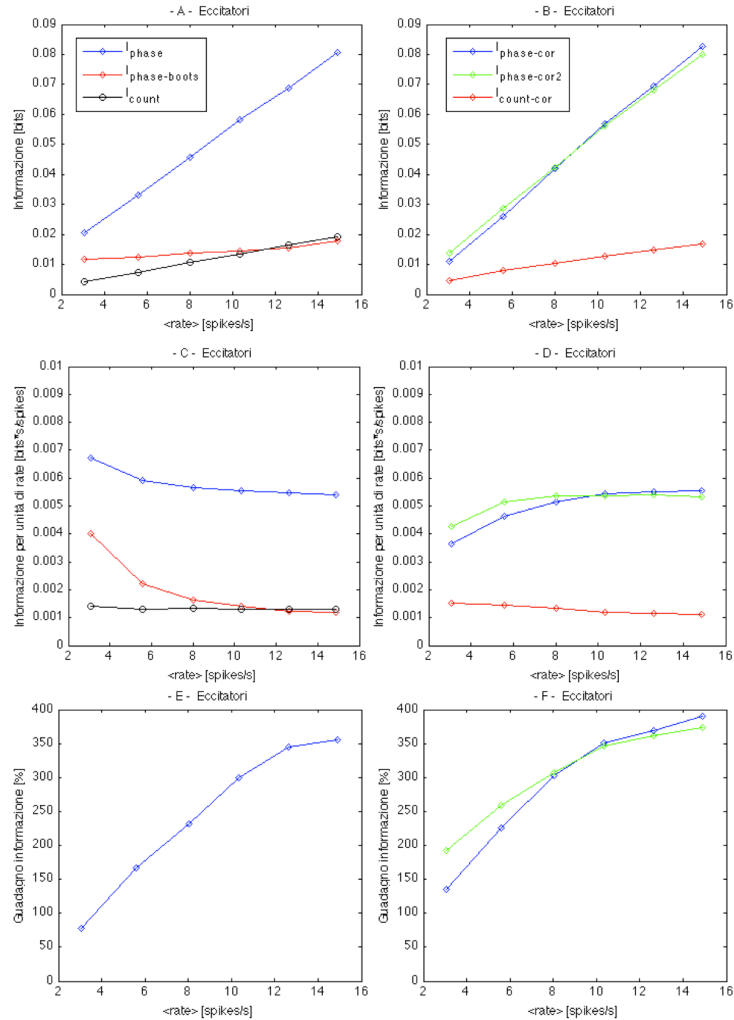


Figura 3.6: **Effetti dell'aumento del numero di presentazioni dello stimolo sull'informazione in funzione del rate.** I diversi valori del rate sono ottenuti ancora considerando l'attività degli n neuroni eccitatori con rate medio più alto, dove n varia da 1 a 6; l'informazione è però calcolata da 100 presentazioni dello stimolo. Nel confronto con la figura 3.5, rispetto alla quale cambia solo il numero di presentazioni utilizzate nel calcolo dell'informazione, si evidenzia una diminuzione in entrambi i codici del bias (le coppie $I_{count}-I_{count-cor}$ e $I_{phase}-I_{phase-cor}$ sono infatti più simili tra loro di quanto non lo siano in figura 3.5) e una conferma dei risultati già trovati in figura 3.5: la linearità dell'informazione col rate è ancora più evidente (A-B), così come la coincidenza di $I_{phase-cor}$ e $I_{phase-cor2}$ (B, D, F). E' ancora evidente la diminuzione del bias con il crescere dell'informazione (si vedano i grafici A-B, dove I_{phase} e $I_{phase-cor}$ si avvicinano al crescere dell'informazione) e quindi del rate. (C-D) Il bias dello spike count (codice monodimensionale) è praticamente nullo in tutto l'intervallo del rate analizzato (I_{count} e $I_{count-cor}$ infatti coincidono in tutti i valori considerati), mentre quello del phase of firing (tridimensionale) si annulla intorno ai 10 spikes/s ($I_{phase-cor}$ e $I_{phase-cor2}$ coincidono). (D) L'informazione per unità di rate trasmessa dal phase of firing cresce col rate e raggiunge un valore pressoché costante per i più alti valori del rate; rispetto alla figura 3.5 è più chiaro che l'informazione dello spike count per unità di rate diminuisce leggermente al crescere del rate e sembra tendere verso un valore limite. (E-F) Il guadagno aumenta al diminuire del bias (confronta con figura 3.5) e cresce linearmente col rate fino a circa 10 spikes/s.

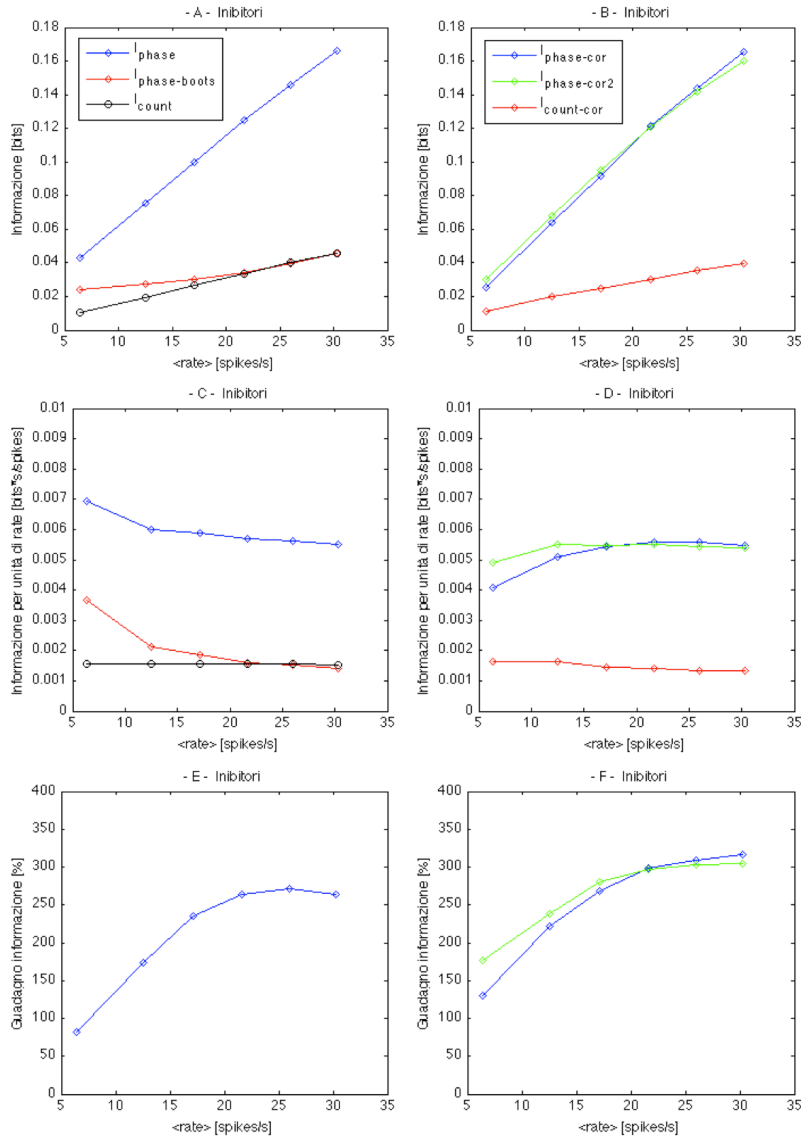


Figura 3.7: **Informazione in funzione del rate ottenuta dall'attività di neuroni inibitori.** I diversi valori del rate sono ottenuti considerando l'attività degli n neuroni inibitori con rate medio più alto, dove n varia da 1 a 6. (A-B) L'informazione trasmessa da spike count e phase of firing cresce linearmente con il rate. (A-D) Il bias diminuisce al crescere dell'informazione (e quindi, per la linearità vista, del rate): i valori di I_{phase} e $I_{phase-cor}$ sono infatti meno distanti tra loro al crescere dell'informazione e del rate. (C-D) L'informazione per unità di rate trasmessa dallo spike count decresce leggermente al crescere del rate; il bias cresce con la dimensione del codice: I_{phase} e $I_{phase-cor}$ sono infatti molto più dissimili tra loro di quanto non lo siano I_{count} e $I_{count-cor}$ e questa maggiore diversità è dovuta unicamente al bias maggiore; il bias dello spike count (codice monodimensionale) è praticamente nullo in tutto l'intervallo del rate analizzato, mentre quello del phase of firing (tridimensionale) si annulla intorno ai 20 spikes/s. (D) L'informazione per unità di rate trasmessa dal phase of firing cresce col rate e raggiunge un valore costante intorno ai 20 spikes/s. (E-F) Il guadagno cresce linearmente col rate fino a circa 20 spikes/s. (B, D, F) $I_{phase-cor}$ e $I_{phase-cor2}$ sono più vicini di quanto non fossero in figura 3.5, dove si avevano dei valori del rate minori: è una conseguenza del fatto che il bias si riduce percentualmente al crescere del rate.

Informazione vs Bin

Dopo la scelta dei neuroni da considerare per avere l'attività di spike, un'altra scelta significativa nel calcolo dell'informazione è quella relativa alla precisione temporale del codice, ovvero all'ampiezza dei bins Δt che rappresentano l'estensione temporale degli stimoli s e delle risposte r del codice (vedi sezione 2.2.2). Il problema non è più come simulare i risultati sperimentali, dal momento che per questo è sufficiente utilizzare gli stessi bins usati sperimentalmente. Tuttavia la scelta dei bins, soprattutto nel caso di codici multiscala (in questo caso il phase of firing), è molto significativa, dal momento che riflette le scale temporali su cui i neuroni trasmettono l'informazione ed è quindi legata ai meccanismi attraverso cui lo fanno.

Per queste ragioni vogliamo ora studiare la dipendenza dell'informazione dai bins utilizzati. In particolare per lo spike count il bin rappresenta l'intervallo temporale in cui si conta il numero di spikes emessi in risposta a un certo stimolo, mentre per il phase of firing, oltre a questo, il bin è anche l'intervallo in cui si calcola la fase media delle oscillazioni del LFP considerate, che viene aggiunta all'attività di spike nella risposta allo stimolo.

Abbiamo fatto questa analisi fissando l'intervallo di frequenze del LFP considerate per determinare la fase nella stessa banda utilizzata nello studio dell'informazione in funzione del rate (vedi sezione precedente): $\Delta\nu = (1 - 4)\text{Hz}$.

Abbiamo considerato gruppi di neuroni che dessero una frequenza di generazione degli spikes di 5-6 Hz (salvo che in figura 3.11), perché questi valori stanno nell'intervallo tipico della multi-unit activity (vedi sezione 2.2.1) normalmente utilizzata nel calcolo dell'informazione, come avviene, per esempio, in [98] e [65]. In figura 3.11 mostriamo i risultati ottenuti considerando l'attività dei sei neuroni eccitatori con frequenza di sparo maggiore (aventi un rate medio di 14.9 spikes/s) per vedere cosa accade aumentando l'informazione trasmessa e mettendoci in valori del rate in cui abbiamo visto che l'informazione non è sostanzialmente affetta da bias (vedi figura 3.6).

Abbiamo considerato bins temporali con un'ampiezza compresa tra 2 e 32 ms: ampiezze minori non avrebbero senso, dal momento che 2 ms è approssimativamente la durata temporale di uno spike (vedi sezione 1.1.3). Anche ampiezze troppo grandi non sarebbero opportune, perché ad ogni bin

temporale attribuiamo un unico valore della fase delle oscillazioni¹². Tale valore è dato dalla media tra le varie presentazioni dello stimolo della fase in quell'intervallo temporale. Perciò, se i bins temporali si avvicinano troppo alla durata di un quarto del periodo dell'oscillazione, l'andamento della fase attribuita ai vari bins rappresenterà in maniera poco accurata e significativa l'andamento reale della fase, dal momento che sarà il risultato di una media tra valori sempre più diversi (poiché i neuroni sono “rumorosi”, producono cioè risposte diverse anche in presenza dello stesso stimolo; vedi sezione 2.2.2). In particolare la frequenza più alta da noi utilizzata è 4 Hz, per la quale un quarto del periodo è lungo 62.5 ms. Risulta perciò opportuno restare al di sotto di tale valore per preservare la significatività della fase attribuita ad ogni bin.

Nell'intervallo dei bins considerati (ovvero bins minori di un quarto del periodo delle oscillazioni), abbiamo complessivamente ottenuto i seguenti risultati:

1. *L'informazione trasmessa sia dallo spike count che dal phase of firing* cresce linearmente coi bins per bins relativamente piccoli; come ottenuto sperimentalmente in [98] e attraverso calcoli analitici in [110] e [109] (vedi grafici (A-B) delle figure 3.8, 3.9 e 3.10).
2. *L'informazione trasmessa dallo spike count per unità di tempo* diminuisce leggermente al crescere dei bins (vedi grafici (D) delle figure 3.8, 3.9 e 3.10).
3. *L'informazione trasmessa dal phase of firing per unità di tempo* ha il suo picco per valori dei bins che diminuiscono al crescere dell'informazione trasmessa e al diminuire del bias. Tali valori stanno circa tra 5 e 10 ms (vedi grafici (D) delle figure 3.9 e 3.11). Per piccoli bins si ottiene un andamento molto diverso nei grafici (C), ma questo è dovuto unicamente alla presenza del bias, che, come abbiamo visto nella sezione precedente, pesa di più per bassi valori dell'informazione misurata in bits, che corrispondono appunto a piccoli bins (vedi grafici (A-B)).

¹²Ricordiamo che in ogni presentazione dello stimolo, la fase viene scritta attraverso quattro valori, che rappresentano i quattro intervalli di ampiezza $\pi/2$ in cui inseriamo i valori istantanei realmente assunti dalla fase (vedi sezione 3.1.1).

4. *Il guadagno di informazione che si ottiene dal phase of firing rispetto allo spike count cresce coi bins fino a valori dei bins che diminuiscono al crescere dell'informazione trasmessa e al diminuire del bias. Tali valori stanno circa tra 10 e 15 ms (vedi grafici (E-F) delle figure 3.9 e 3.11). Per valori maggiori dei bins il guadagno decade lentamente (questo non avviene nei grafici (E-F) della figura 3.8, ma è solo un effetto del bias, che infatti sparisce aumentando il numero di presentazioni dello stimolo disponibili, vedi figura 3.9).*
5. *L'informazione per unità di tempo trasmessa dai neuroni eccitatori è sostanzialmente uguale a quella trasmessa dai neuroni inibitori a parità di rate (confronta grafici (C-D) della figura 3.8 con quelli della figura 3.10).*
6. *Il bias cresce con le dimensioni del codice e al diminuire dei bins e quindi dell'informazione misurata in bits (vedi grafici (C-D) delle figure 3.8, 3.9, 3.10 e 3.11, dove si vede che la differenza tra i risultati con e senza Bootstrap Correction cresce passando dallo spike count al phase of firing e aumenta al diminuire dei bins).*

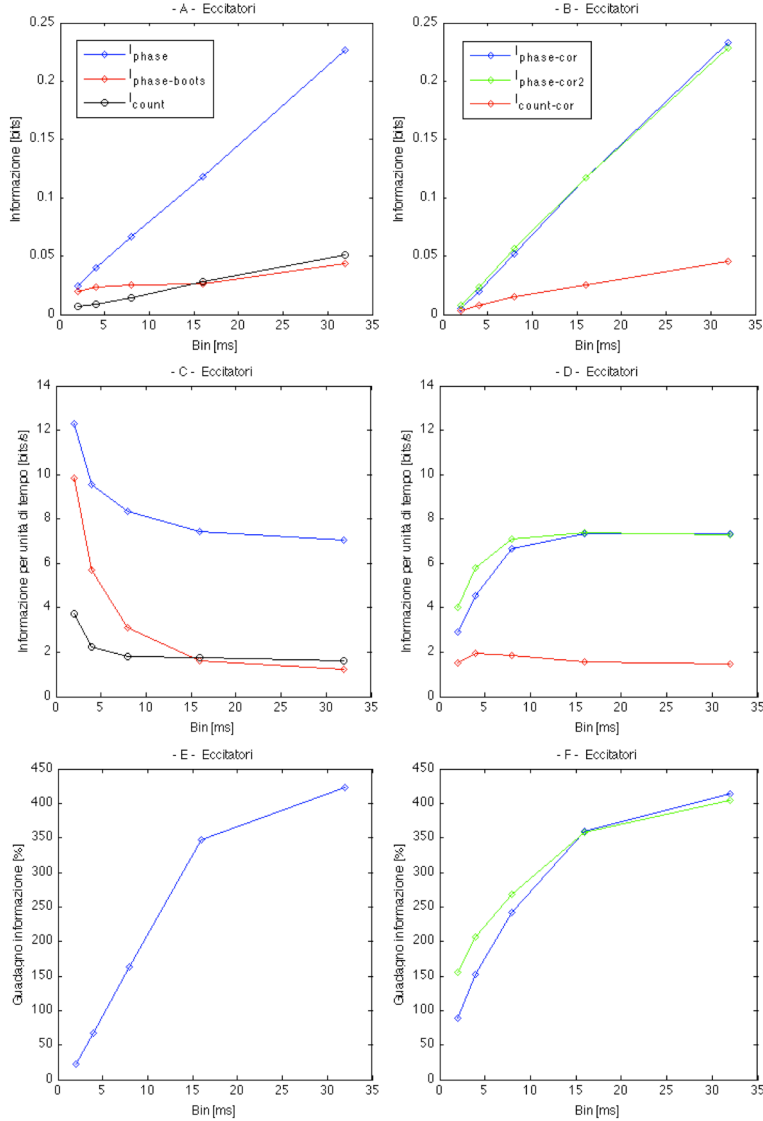


Figura 3.8: **Informazione dello spike count e del phase of firing in funzione dei bins temporali Δt .** L'informazione è ottenuta considerando l'attività dei 2 neuroni eccitatori con firing rate più alto ($\langle \text{rate} \rangle = 5.6$ spikes/s). (A-B) L'informazione trasmessa da spike count e phase of firing cresce linearmente con i bins. (A-D) Il bias diminuisce al crescere dell'informazione (e quindi, per la linearità vista, dei bins): i valori di I_{count} e $I_{\text{count-cor}}$ e di I_{phase} e $I_{\text{phase-cor}}$ sono infatti meno distanti tra loro al crescere dell'informazione (e dei bins). (C-D) Il bias cresce con la dimensione del codice: I_{phase} e $I_{\text{phase-cor}}$ sono infatti molto più dissimili tra loro di quanto non lo siano I_{count} e $I_{\text{count-cor}}$ e questa maggiore diversità è dovuta unicamente al bias maggiore; il bias dello spike count (rispettivamente phase of firing) vale praticamente zero per valori dei bins dai circa 5 (risp. 15) ms in su: I_{count} e $I_{\text{count-cor}}$ (risp. I_{phase} e $I_{\text{phase-cor}}$) coincidono infatti in quell'intervallo dei bins; (D) L'informazione per unità di tempo trasmessa dallo spike count ($I_{\text{count-cor}}$) diminuisce leggermente al crescere dei bins; l'informazione per unità di tempo trasmessa dal phase of firing cresce coi bins fino a circa 15 ms. (E-F) Il guadagno cresce in modo sostanzialmente lineare coi bins fino a circa 15 ms. (B, D, F) La sostanziale coincidenza di $I_{\text{phase-cor}}$ e $I_{\text{phase-cor2}}$ è una conferma della consistenza delle correzioni al bias utilizzate.

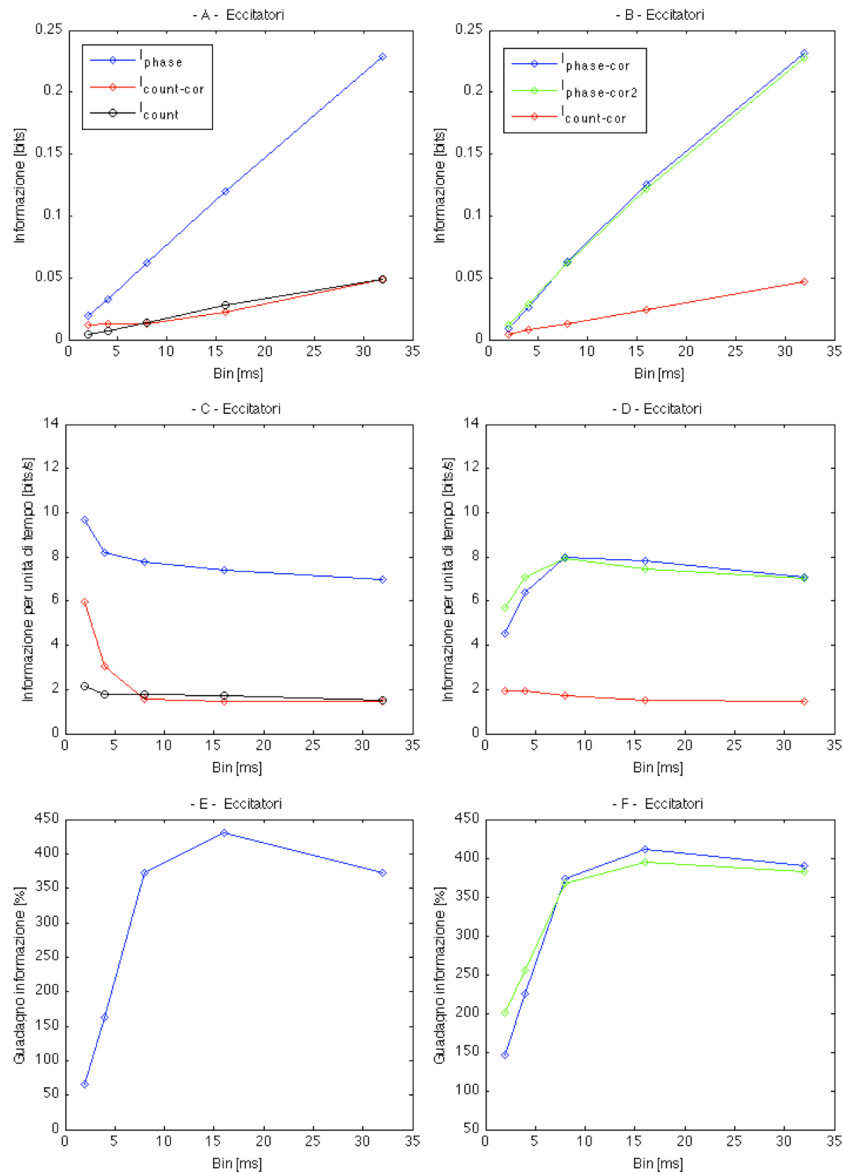


Figura 3.9: **Effetti dell'aumento del numero di presentazioni dello stimolo sull'informazione in funzione dei bins.** L'informazione è ottenuta ancora considerando l'attività dei 2 neuroni eccitatori con firing rate più alto ($\langle rate \rangle = 5.6$ spikes/s), ma è calcolata da 100 presentazioni dello stimolo. (C-D) Nel confronto con la figura 3.8, rispetto alla quale cambia solo il numero di presentazioni utilizzate nel calcolo dell'informazione, si evidenzia una diminuzione in entrambi i codici del bias: per lo spike count il bias è praticamente nullo ovunque (confronta I_{count} e $I_{count-cor}$), mentre per il phase of firing si annulla per bins ampi almeno circa 10 ms ed è ancora evidente la diminuzione del bias con il crescere dell'informazione e quindi dei bins (confronta I_{phase} e $I_{phase-cor}$). (D) Come in figura 3.8, l'informazione per unità di tempo trasmessa dallo spike count diminuisce leggermente al crescere dei bins, mentre quella trasmessa dal phase of firing raggiunge prima il suo picco: cresce infatti coi bins fino a circa 10 ms di ampiezza (nella figura 3.8 era 15 ms), poi decresce. (E-F) Il guadagno aumenta al crescere dei bins fino a circa 15 ms, poi decresce (mentre nella figura 3.8 non era visibile tale decrescita). (B, D, F) $I_{phase-cor}$ e $I_{phase-cor2}$ sono più vicini di quanto non fossero in figura 3.8 perché aumentando il numero di presentazioni il bias è diminuito.

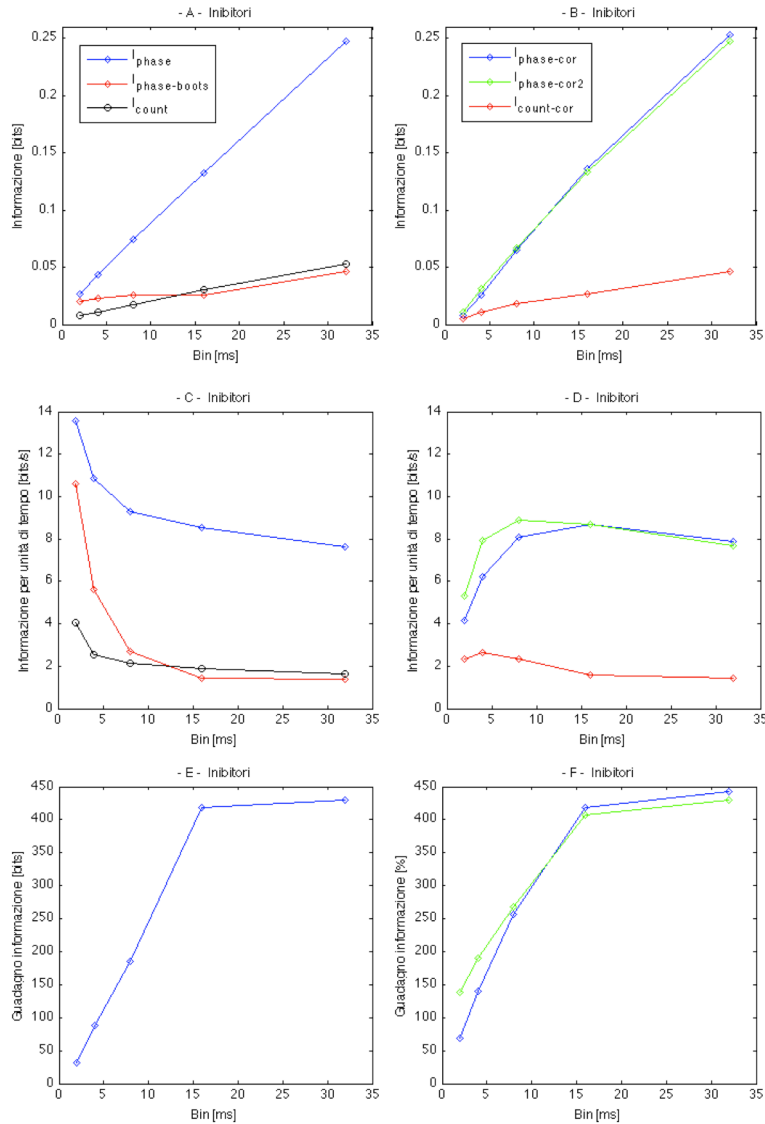


Figura 3.10: **Informazione in funzione dei bins calcolata dall'attività di neuroni inibitori.** L'informazione è ottenuta considerando l'attività del neurone inibitorio con firing rate più alto ($\langle \text{rate} \rangle = 6.4$ spikes/s). (A-B) L'informazione trasmessa da spike count e phase of firing cresce linearmente con i bins. (A-D) Il bias diminuisce al crescere dell'informazione (e quindi, per la linearità vista, dei bins): i valori di I_{count} e $I_{\text{count-cor}}$ e di I_{phase} e $I_{\text{phase-cor}}$ sono infatti meno distanti tra loro al crescere dell'informazione (e dei bins). (C-D) Il bias cresce con la dimensione del codice: I_{phase} e $I_{\text{phase-cor}}$ sono molto più dissimili tra loro di quanto non lo siano I_{count} e $I_{\text{count-cor}}$ e questa maggiore diversità è dovuta unicamente al bias maggiore; il bias dello spike count (rispettivamente phase of firing) vale praticamente zero per valori dei bins dai circa 5 (risp. 15) ms in su: I_{count} e $I_{\text{count-cor}}$ (risp. I_{phase} e $I_{\text{phase-cor}}$) coincidono in quell'intervallo dei bins. (D) L'informazione per unità di tempo trasmessa dallo spike count ($I_{\text{count-cor}}$) diminuisce al crescere dei bins; l'informazione per unità di tempo trasmessa dal phase of firing cresce coi bins fino a circa 10-15 ms, poi decresce. (E-F) Il guadagno cresce linearmente coi bins fino a circa 15 ms. (B, D, F) La sostanziale coincidenza di $I_{\text{phase-cor}}$ e $I_{\text{phase-cor2}}$ è una conferma della consistenza delle correzioni al bias utilizzate; in particolare i due valori sono più vicini di quanto non fossero in figura 3.8, dove si aveva un valore del rate minore: è una conseguenza del fatto che il bias si riduce percentualmente al crescere del rate.

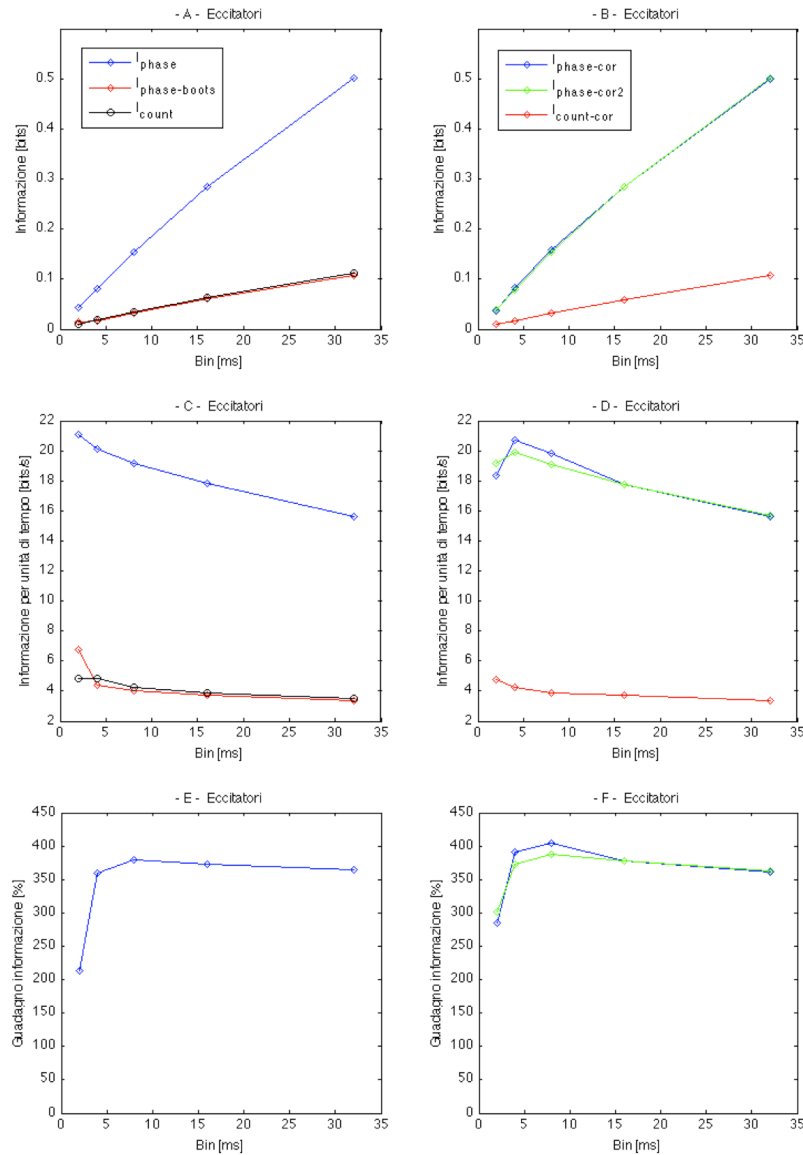


Figura 3.11: **Effetti dell'aumento del rate sull'informazione in funzione dei bins.** Informazione ottenuta considerando l'attività dei 6 neuroni eccitatori con firing rate più alto ($\langle \text{rate} \rangle = 14.9$ spikes/s). L'informazione è calcolata da 100 presentazioni dello stimolo. Ritroviamo sostanzialmente i risultati della figura 3.9, nella quale si aveva già un basso valore del bias nell'informazione ottenuta da I_{phase} (quello associato a I_{count} era praticamente nullo). In questa figura, dove tale valore è sostanzialmente nullo e aumenta l'informazione trasmessa per unità di tempo, osserviamo le seguenti peculiarità: (C) è più chiaro che l'informazione per unità di tempo trasmessa dallo spike count decresce lentamente al crescere dei bins; il picco dell'informazione per unità di rate trasmessa dal phase of firing si sposta verso valori più bassi dei bins (circa da 10 a 5 ms) e al contempo si accentua la discesa dell'informazione per valori maggiori (si veda andamento $I_{\text{phase-cor}}$ rispetto a quello della figura 3.9). (E-F) Anche il picco del guadagno dato dal phase of firing si sposta verso valori più bassi dei bins (circa da 15 a 10 ms) e il guadagno aumenta significativamente per i bins temporali più piccoli (2-4 ms). (B, D, F) La somiglianza di $I_{\text{phase-cor}}$ e $I_{\text{phase-cor2}}$ è massima in questa figura rispetto alle figure 3.8, 3.9 e 3.10, perché è cresciuto sia il rate che il numero di presentazioni dello stimolo e di conseguenza il bias si è ridotto.

Informazione vs Frequenza

I codici multiscala che analizziamo in questo lavoro (phase of firing e phase of pattern) sono caratterizzati dall'abbinamento della fase di determinate oscillazioni della rete (e quindi del loro andamento temporale, vedi nota 1 a piè di pagina della sezione 3) all'attività di spike. Nel nostro modello, seguendo quanto fatto in [98] e [65], abbiamo considerato le oscillazioni del LFP. In questi lavori sono state utilizzate le basse frequenze del LFP (rispettivamente le bande 1-4 Hz e 4-8 Hz), dal momento che per le alte frequenze (>30 Hz) il guadagno informativo ottenuto dal phase of firing rispetto allo spike count si annullava [98] o scendeva a valori molto più bassi [65].

Questo risultato indica che in presenza di uno stimolo complesso l'informazione data dall'andamento temporale delle oscillazioni a basse frequenze del LFP è indipendente da quella data dall'attività di spike; al crescere della frequenza l'indipendenza del contenuto informativo viene meno, provocando un crollo nel guadagno del phase of firing [98] [65]. Questo si verifica perché l'attività di spike (soprattutto ad alti rate), così come le oscillazioni gamma del LFP, dipende dal rate istantaneo del segnale in input [90], mentre le basse frequenze del LFP codificano la dinamica più lenta (le oscillazioni lente) dell'input [92] (vedi sezione 2.2.3).

Per vedere come e quanto il nostro modello è in grado di riprodurre questa dinamica, studiamo ora la dipendenza dell'informazione trasmessa dal phase of firing dalle frequenze che utilizziamo per calcolare la fase¹³:

- Nel calcolo della fase abbiamo considerato bande di frequenza $\Delta\nu$ di ampiezza 4 Hz (come in [98] e [65]), che abbiamo poi indicato nei grafici con il valore del punto medio dell'intervallo di frequenze.
- L'ampiezza dei bins temporali utilizzati è: $\Delta t = 4$ ms, come in [98] e [65].

Ci siamo limitati allo studio dell'informazione trasmessa dal phase of firing associato alle oscillazioni lente (<30 Hz) e alle oscillazioni gamma (30-100 Hz), perché sono questi gli intervalli nei quali le oscillazioni delle reti neuronali sono maggiormente studiate e informative¹⁴ [92].

Abbiamo osservato il seguente comportamento:

¹³Abbiamo già mostrato un risultato riguardante questa dinamica in figura 3.4(C).

¹⁴In [98] e [65] questa analisi è stata fatta rispettivamente fino a 60 e 70 Hz.

1. La banda delta (1-4) Hz del LFP è quella che dà il maggiore *guadagno informativo* quando utilizzata per assegnare la fase di generazione degli spikes. Il guadagno dato dal phase of firing decade molto velocemente nell'intervallo (1-12) Hz, in seguito decade più lentamente e raggiunge un valore pressoché costante intorno ai 30 Hz (vedi grafici (C-D) delle figure 3.5, 3.6 e 3.7).
2. Anche alle alte frequenze (>30 Hz) il phase of firing è più informativo dello spike count.

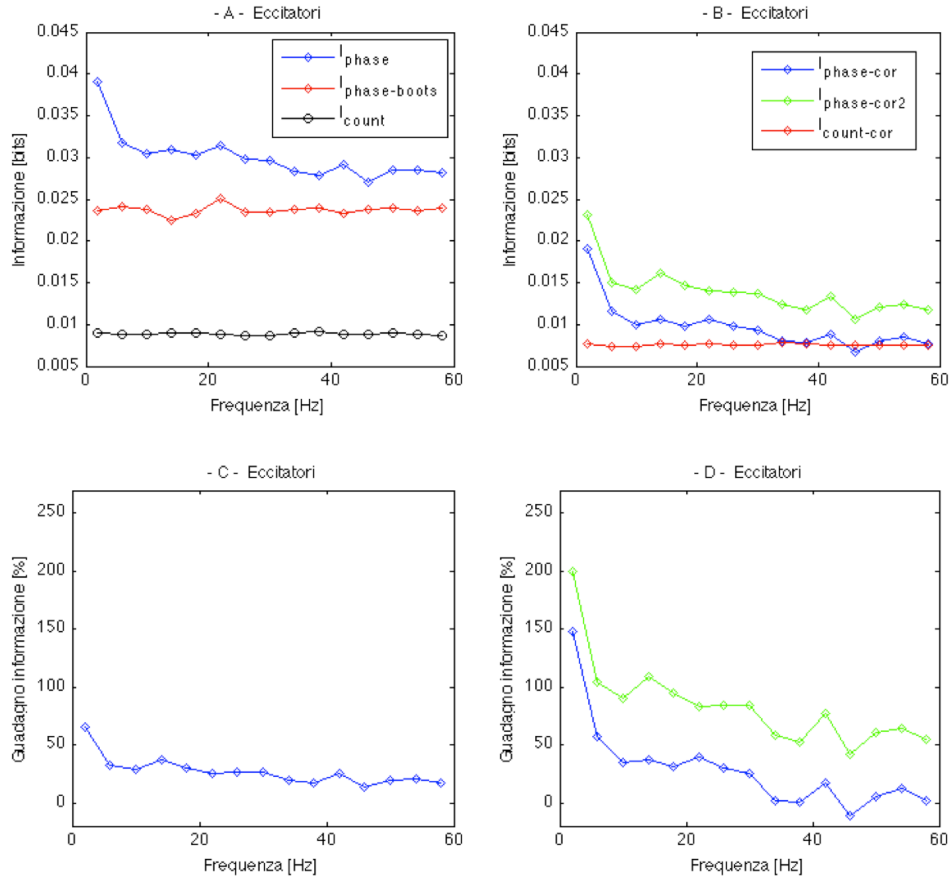


Figura 3.12: **Informazione del phase of firing in funzione della banda di frequenza da cui si ottiene la fase.** Informazione ottenuta considerando l'attività dei 2 neuroni eccitatori con firing rate più alto ($\langle \text{rate} \rangle = 5.6$ spikes/s). (A-B) L'informazione del phase of firing precipita tra la prima, (1-4)Hz, e la seconda banda utilizzata, (4-8)Hz, per poi decrescere molto più lentamente fino ad un valore costante raggiunto verso i 30 Hz; l'informazione trasmessa dallo spike count non dipende dalla fase, perciò si ottiene un valore costante di I_{count} . (C-D) Anche il guadagno presenta un andamento simile; c'è una notevole differenza tra i risultati dei due grafici e ciò dipende dall'alto valore percentuale del bias rispetto all'informazione in I_{phase} (confronta con i grafici (C-D) della figura 3.13 nella quale si ha un bias minore e tale differenza diminuisce). (B, D) $I_{\text{phase-cor}}$ e $I_{\text{phase-cor2}}$ non sono coincidenti: i valori di $I_{\text{phase-cor2}}$ sono traslati verso l'alto rispetto a quelli di $I_{\text{phase-cor}}$; la differenza tra i due codici è visibile poiché siamo in un regime dove l'informazione trasmessa è bassa e il bias percentualmente molto alto, questo fa sì che anche la sensibilità dei codici alle correzioni del bias sia molto alta (diminuendo il bias questa differenza infatti diminuisce, vedi figura 3.13, così come aumentando l'informazione trasmessa, vedi figura 3.15); il confronto con il grafico (B) di figura 3.13 mostra che al diminuire del bias i valori che si ottengono sono più vicini a quelli ottenuti da $I_{\text{phase-cor2}}$ rispetto a quelli di $I_{\text{phase-cor}}$, perciò $I_{\text{phase-cor2}}$ fornisce una più efficiente correzione al bias.

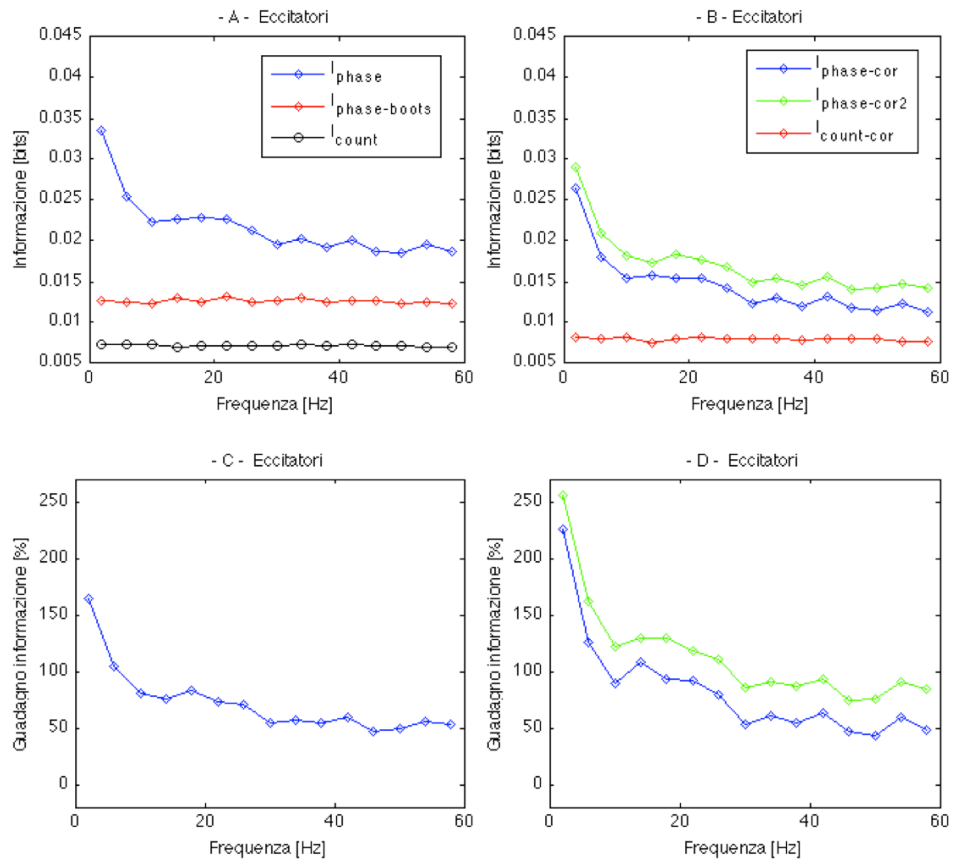


Figura 3.13: Effetti dell'aumento del numero di presentazioni dello stimolo sull'informazione del phase of firing in funzione delle frequenze considerate. Informazione ottenuta considerando ancora l'attività dei 2 neuroni eccitatori con firing rate più alto ($\langle \text{rate} \rangle = 5.6$ spikes/s), calcolata però da 100 presentazioni dello stimolo. (A-B) Il bias è diminuito rispetto alla figura 3.12 (i valori di $I_{\text{phase-boots}}$ e $I_{\text{count-cor}}$ e di I_{phase} e $I_{\text{phase-cor}}$ sono più vicini di quanto non fossero in figura 3.12); appare più chiaro che per frequenze maggiori di 30 Hz il phase of firing fornisce un'informazione costante al variare delle frequenze e che tale valore è maggiore di quello dato dallo spike count. (B,D) Al diminuire del bias i valori di $I_{\text{phase-cor}}$ e di $I_{\text{phase-cor2}}$ si avvicinano (confronta con figura 3.12 dove il bias è maggiore).

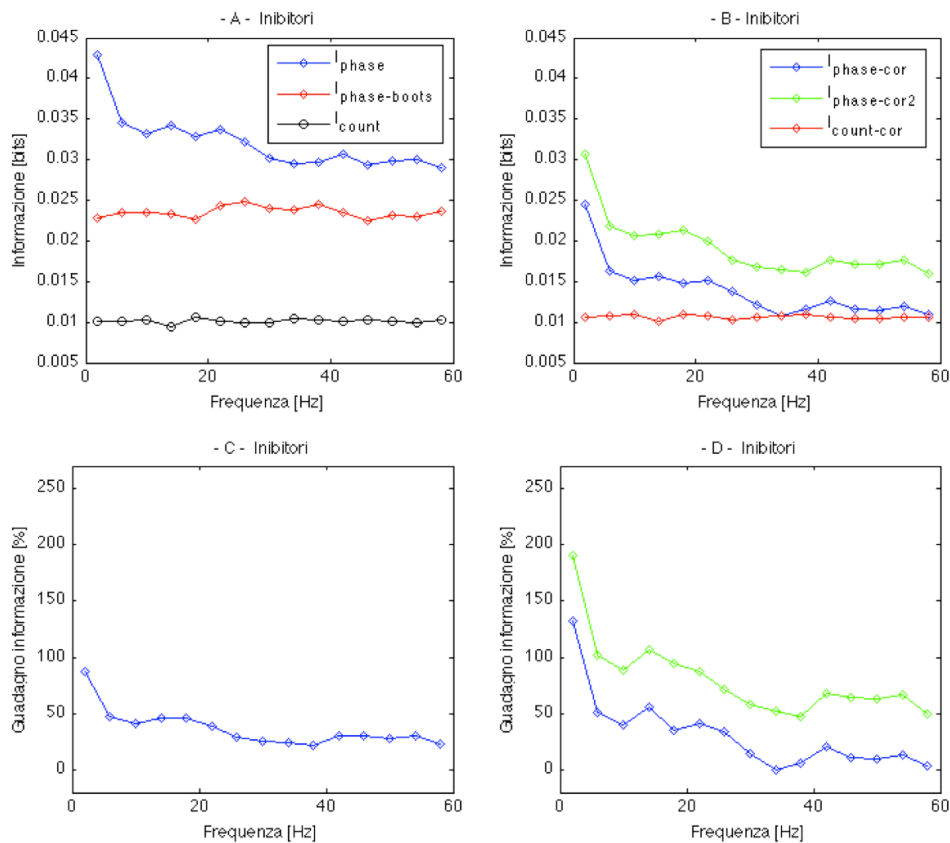


Figura 3.14: Andamento dell'informazione del phase of firing in funzione delle frequenze considerando l'attività di neuroni inibitori. Informazione ottenuta considerando l'attività del neurone inibitorio con firing rate più alto ($\langle \text{rate} \rangle = 6.4$ spikes/s). I risultati sono analoghi a quelli ottenuti con i neuroni eccitatori riportati in figura 3.12, le lievi differenze sono dovute unicamente al fatto che il rate qui ottenuto è leggermente più alto.

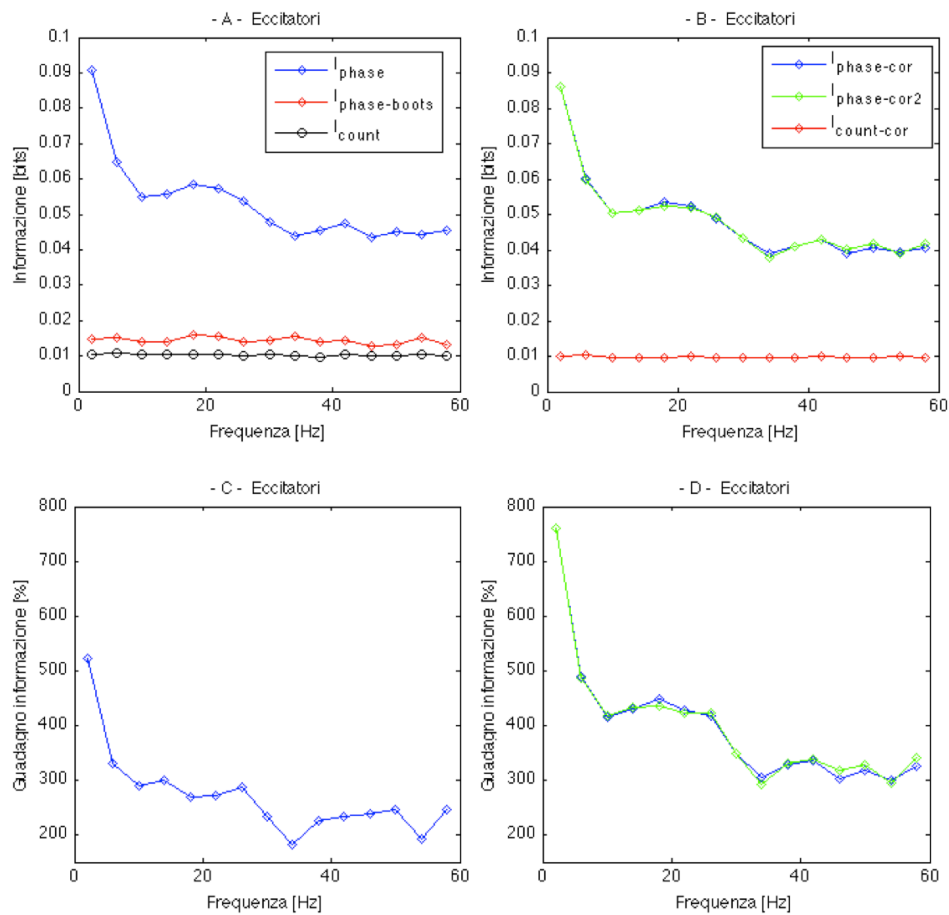


Figura 3.15: **Effetti dell'aumento del valore medio del segnale in input sulla rete neuronale.** Informazione ottenuta considerando l'attività del neurone eccitatorio con firing rate più alto ($\langle \text{rate} \rangle = 16.6$ spikes/s), quando il segnale naturalistico in input ha un valore medio di 2.4 spikes/ms (nei grafici precedenti era di 1.6 spikes/ms). (A-B) Osserviamo ancora una volta che al crescere dell'informazione trasmessa, il bias si abbassa notevolmente (la differenza tra I_{phase} e $I_{\text{phase-cor}}$ e tra $I_{\text{phase-boots}}$ e $I_{\text{count-cor}}$ è quasi nulla, così come lo è quella tra $I_{\text{phase-cor}}$ e $I_{\text{phase-cor2}}$, a differenza di quanto avviene per esempio nella figura 3.12); la distanza tra l'informazione data dal phase of firing e quella data dallo spike count aumenta, con una conseguente significativa crescita del guadagno (vedi grafici C-D): al crescere del rate l'informazione trasmessa dal phase of firing cresce più rapidamente di quanto non faccia quella data dallo spike count.

3.2 Robustezza dei codici multiscala

Nella precedente sezione abbiamo visto come la fase delle basse frequenze del LFP codifichi lo stimolo in input fornendo un'informazione indipendente rispetto a quella del firing rate. Vogliamo ora sfruttare queste oscillazioni lente della rete per studiare la trasmissione dell'informazione in presenza di rumore.

La percezione sensoriale è molto robusta alla presenza del rumore. Quando ascoltiamo per esempio una persona che parla in un luogo aperto, riusciamo a comprendere cosa ci dice nonostante la presenza di molti rumori ambientali, quali il traffico, il brusio delle persone circostanti, la musica di sottofondo, oppure, quando guardiamo un'immagine, il nostro occhio è in grado di fornirci una rappresentazione stabile anche in presenza di cambiamenti dell'illuminazione dell'ambiente. Come il cervello sia in grado di fare questo, e in particolare quali meccanismi di trasmissione dell'informazione neuronale permettano una percezione sensoriale stabile in presenza del rumore, è una delle questioni centrali e maggiormente dibattute in neuroscienze [65] [8] [32] [130].

Ci sono due tipi di rumori che possono interferire con la percezione sensoriale:

1. Un rumore “esterno”, detto *sensoriale*, che è presente cioè nello stimolo in input ed esprime la variabilità dell'ambiente esterno (nell'esempio precedente è rappresentato dal traffico, dal brusio, dalla musica ecc...).
2. Un rumore “interno”, che è legato all'attività neuronale presente anche in assenza di stimolo sensoriale e generata perciò internamente alla rete. Questa attività, che si manifesta come fluttuazioni dell'eccitabilità neuronale distribuite spazialmente o con un andamento ritmico [6] [9] [134], è indipendente dallo stimolo e può influenzare la risposta neuronale anche più di quanto faccia lo stimolo stesso [7] [134]. Perciò agisce come un rumore nel processo di formazione di una rappresentazione sensoriale stabile [124].

Il codice più utilizzato in neuroscienze è lo spike count, il quale riduce l'impatto del rumore mediando il calcolo degli spikes su finestre temporali di ampiezza Δt . Tuttavia, a seconda delle interazioni tra le fluttuazioni interne

alla rete e l'input esterno, possono esserci codici più informativi [65].

Vogliamo ora studiare l'andamento dell'informazione e del guadagno (dato dalla fase) che si ottengono da alcuni codici multiscala in caso di input naturalistico e in presenza di rumore esterno (in maniera analoga a quanto fatto nella corteccia uditiva di scimmie sveglie sottoposte a uno stimolo uditivo naturalistico in [65]).

I codici che noi utilizzeremo sono gli stessi codici usati in [65], ovvero:

- *Spike count*, I_{count} (vedi sezione 2.2.2).
- *Spike pattern*, $I_{pattern}$ (vedi sezione 2.2.2).
- *Phase of firing*, $I_{count\&phase}$ (vedi sezione 3.1.1).
- *Phase of pattern*, $I_{pattern\&phase}$: è lo spike pattern nel quale ogni finestra temporale Δt è etichettata con la fase media della banda (1-4)Hz del LFP in quella finestra.

A titolo illustrativo abbiamo inoltre rappresentato il codice *Phase*, I_{phase} , che è dato unicamente dalla fase media della banda (1-4)Hz del LFP in ogni finestra temporale Δt e che da solo risulta poco informativo.

Il rumore esterno è stato simulato attraverso un **jitter temporale**: in ogni presentazione dello stimolo il segnale in input è stato traslato temporalmente di un valore preso da una distribuzione gaussiana centrata sullo zero e con varianza σ . Così facendo si diminuisce l'affidabilità delle risposte tra le varie traiettorie, simulando l'effetto di un rumore sensoriale.

Il segnale in ingresso è dato dall'input naturalistico utilizzato fino ad ora (con valore medio di 1.6 spikes/ms), filtrato nella banda (1-25)Hz¹⁵. Ab-

¹⁵Siamo ora interessati a studiare quanto l'aggiunta della fase renda più robusti i codici in presenza del jitter temporale (che simula un rumore). Effettuare questo filtro non ha effetto sulle oscillazioni lente del LFP che utilizziamo per ottenere la fase [92] (e quindi sulla robustezza dei codici portata dalla fase), ma soltanto sull'attività di spike della rete [92]. Questo ci permette in particolare di eliminare le frequenze alte, che sono più sensibili alla presenza del jitter e produrrebbero un appiattimento verso il basso dell'informazione relativa ai vari codici in presenza del jitter. E' legittimo fare questo anche perché il jitter così com'è non simula fedelmente un rumore esterno. Il filtraggio è stato fatto, come per il LFP, con un filtro Kaiser.

biamo utilizzato 180 presentazioni dello stimolo di durata 40 secondi per il calcolo dell'informazione. L'attività di spike considerata nella costruzione dei codici è quella data dai 6 neuroni eccitatori con maggiore frequenza di generazione degli spikes (salvo dove diversamente specificato); essi danno complessivamente un $\langle \text{rate} \rangle = 14$ spikes/s.

I risultati mostrati nelle figure seguenti sono così organizzati:

- nei grafici (A) i codici sono stati scritti tutti nella stessa dimensione (quella del phase of pattern) attraverso la procedura di aumento della dimensione del codice descritta nella sezione 2.2.2.
- nei grafici (B) i codici sono stati scritti nella loro dimensione originale e sottoposti a bootstrap correction (vedi sezione 2.2.2). I colori utilizzati per rappresentare l'informazione dei vari codici sono gli stessi di quelli utilizzati nei grafici (A).
- nei grafici (C) riportiamo il guadagno di informazione, rispetto allo spike count, dei codici dei grafici (A). Il calcolo è stato fatto attraverso l'eq.3.1. I colori utilizzati per rappresentare il guadagno sono gli stessi di quelli utilizzati per l'informazione degli stessi codici.
- nei grafici (D) riportiamo il guadagno di informazione, rispetto allo spike count, dei codici dei grafici (B). Il calcolo è stato fatto attraverso l'eq.3.1. I colori utilizzati per rappresentare il guadagno sono gli stessi di quelli utilizzati per l'informazione degli stessi codici.

Per quanto riguarda i risultati sull'informazione trasmessa in presenza del rumore (jitter), non siamo interessati a un confronto diretto con quelli riportati in [65] per due ragioni:

1. Il jitter temporale non riproduce il rumore sensoriale utilizzato in [65].
2. In [65] è stata utilizzata la banda (4-8)Hz del LFP per il calcolo della fase, mentre noi abbiamo utilizzato la banda (1-4)Hz.

Le finestre temporali utilizzate nei codici in [65] corrispondono a quelle delle figure 3.16 e 3.17 e in assenza di rumore abbiamo ottenuto un buon riscontro con i loro valori di informazione (si vedano i risultati in figura 6(C) di [65] in assenza di rumore). Al crescere del rumore i valori dell'informazione non sono gli stessi (per quanto appena detto), ma l'andamento

dell'informazione trasmessa dai vari codici è comunque simile.

I risultati complessivamente osservati riguardo all'informazione trasmessa dal phase of firing e dalla distribuzione temporale degli spike in presenza di rumore sono riassumibili nei seguenti punti:

1. *Il guadagno del phase of firing* aumenta al crescere dell'intensità del jitter fino a $\sigma = 20$ ms, resta costante per σ compresa tra 20 e 40 ms e poi decresce. Tale andamento è sostanzialmente costante al variare della finestre temporali considerate Δt : 16-48 ms e dt : 4-8 ms (si veda guadagno di $I_{count\&phase}$ nei grafici (C-D) delle figure seguenti).
2. Come era atteso, *l'informazione portata dalla distribuzione temporale degli spikes* viene distrutta velocemente dal jitter (per valori di $\sigma \approx 2 \cdot dt$): il contenuto informativo dello spike pattern (rispettivamente phase of pattern) va a coincidere con quello dello spike count (rispettivamente phase of firing; vedi grafici B, D delle figure seguenti).
3. *In assenza del jitter*, il guadagno dato dalla distribuzione temporale degli spikes (sia nello spike pattern che nel phase of pattern) dipende significativamente dalle finestre Δt e dt e in particolare diminuisce con le finestre temporali Δt nell'intervallo considerato (vedi grafici (C-D) per $\sigma = 0$ nelle figure seguenti); non sembra invece dipendere dal rate (vedi grafici (C-D) delle figure 3.16 e 3.17). Il guadagno diminuisce con i bins Δt perché diminuire tali finestre equivale ad aumentare la sensibilità dello spike count alla distribuzione temporale degli spikes (dal momento che conto gli spikes prodotti in finestre temporali più piccole), così facendo il contenuto informativo dei due codici diventa più simile.
4. *Il guadagno che si ottiene dal phase of pattern* è dato approssimativamente dal guadagno del phase of firing più il guadagno dello spike pattern (vedi grafici C-D delle figure seguenti). Questo ci dice che l'informazione portata dalla distribuzione temporale degli spikes è indipendente da quella ottenuta dalla fase delle oscillazioni lente del LFP [92] [90] [98] [65].
5. *La correzione al bias* dei codici che tengono conto della distribuzione temporale degli spikes è più problematica rispetto a quella dei codici

che contano solo il numero (anche a parità di dimensione del codice); tale problematicità aumenta col bias, ovvero al diminuire dell'informazione trasmessa (l'informazione può diminuire perché consideriamo un rate medio minore o perché utilizziamo finestre temporali Δt e dt più piccole). Perciò, in generale, sopra i 40 ms di ampiezza di σ , i risultati sul guadagno non sono attendibili. Questo però non sorprende, dal momento che i valori di informazione diventano molto bassi, perciò il bias pesa percentualmente di più (vedi sezione 3.1.2) e falsifica i risultati sul guadagno percentuale. Lo stesso avviene al diminuire delle finestre temporali Δt , dal momento che diminuisce l'informazione misurata in bits.

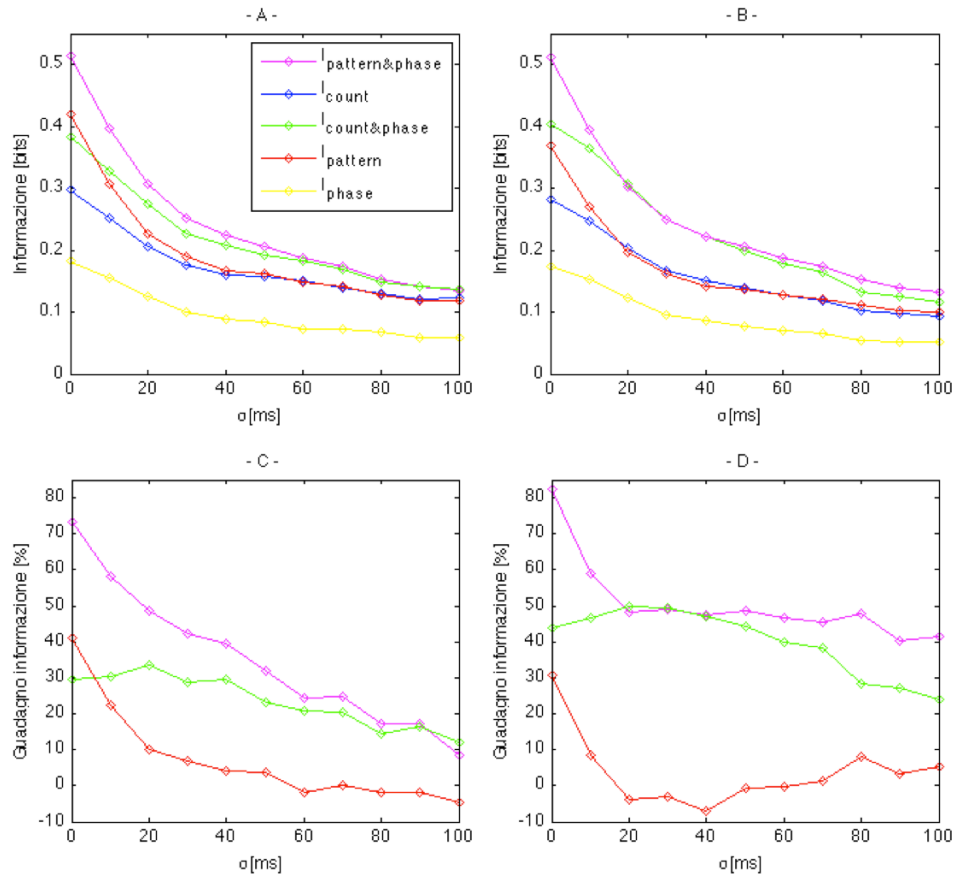


Figura 3.16: **Andamento dell'informazione dei codici multiscala in presenza del jitter.** Informazione ottenuta ponendo $\Delta t=48$ ms e $dt=8$ ms (pattern&phase risulta un codice 8-dimensionale). (A-B) L'aggiunta della fase provoca sostanzialmente lo stesso aumento dell'informazione trasmessa dal numero di spikes (vedi I_{count} e $I_{count\&phase}$) e dalla loro distribuzione temporale (vedi $I_{pattern}$ e $I_{pattern\&phase}$); al crescere del jitter l'informazione portata dalla distribuzione temporale degli spikes viene velocemente distrutta e rimane solo quella data dal numero di spikes ($I_{pattern}$ e I_{count} vanno infatti a coincidere e, a seconda della correzione al bias, ciò avviene per σ compreso tra 20 e 40 ms). (C-D) In assenza del jitter ($\sigma = 0$) la distribuzione temporale degli spikes ($I_{pattern}$) aumenta di circa il 30-40% l'informazione portata dal numero di spike (I_{count}); **il guadagno del phase of firing ($I_{count\&phase}$) rispetto allo spike count aumenta al crescere del jitter** fino a valori di $\sigma \approx 20$ ms; dal confronto tra l'andamento del guadagno nei grafici (C) e (D) si può dedurre che i risultati dei grafici (D) e (B) siano i più attendibili (con i valori di Δt e dt qui fissati) e si basino dunque su una correzione del bias più efficiente: nel grafico (D) vediamo infatti che per $\sigma = 20$ ms il guadagno dato dalla distribuzione temporale degli spikes (che è misurata con sensibilità $dt=8$ ms) è nullo e coincide con quello dello spike count, mentre nel grafico (C) questa soglia è spostata in modo poco verosimile molto più avanti (80-90 ms); facciamo notare che dal momento che al crescere di σ l'informazione trasmessa diminuisce, si ha un contemporaneo aumento percentuale del bias che può inficiare i risultati del guadagno (per esempio nel grafico (D) per $\sigma > 40$ ms $I_{pattern\&phase}$ e $I_{count\&phase}$ non coincidono come dovrebbero, così come il guadagno di $I_{pattern}$ aumenta, mentre dovrebbe essere zero).

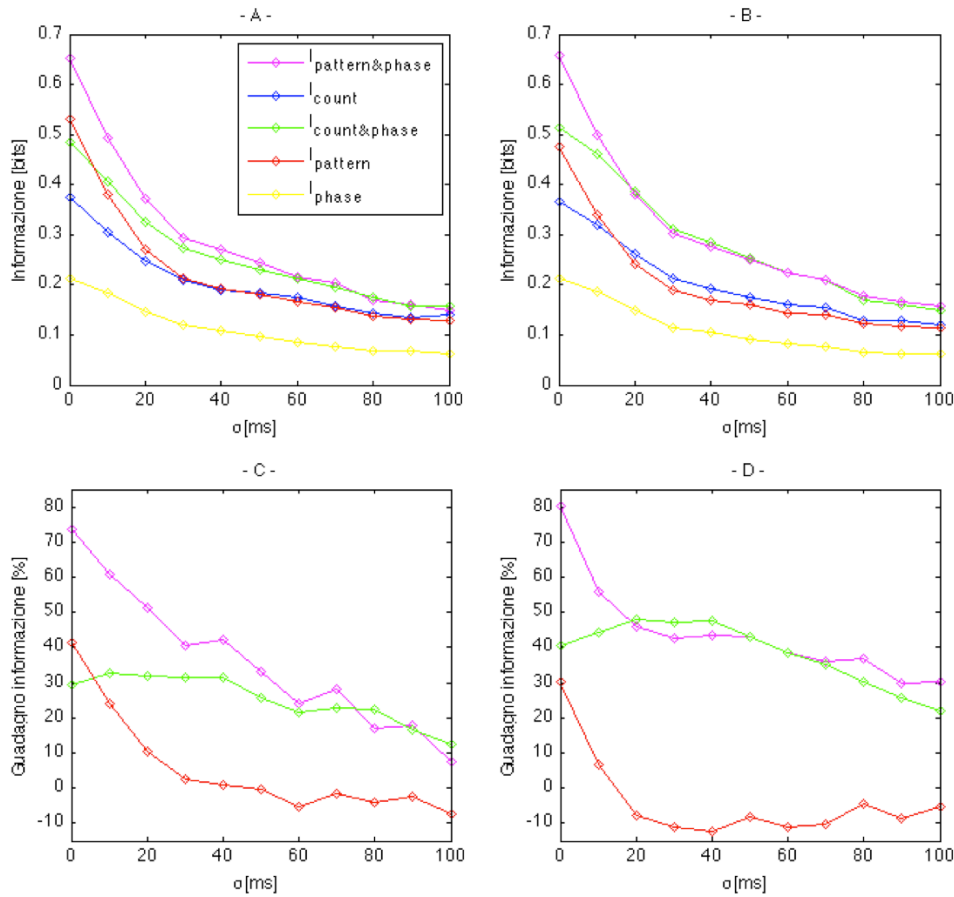


Figura 3.17: **Effetti dell'aumento del rate sulla robustezza dei codici.** Informazione ottenuta dall'attività di spike dei 10 neuroni eccitatori con maggiore frequenza di generazione degli spikes ($\langle \text{rate} \rangle = 22$ spikes/s) con $\Delta t = 48$ ms e $dt = 8$ ms (pattern&phase è un codice 8-dimensionale). Ritroviamo gli stessi risultati ottenuti con un rate minore, in particolare: l'informazione data dalla distribuzione degli spikes viene distrutta per $\sigma \approx 20$ ms (B) e il guadagno del phase of firing cresce col jitter fino a $\sigma \approx 20$ ms (D). (C-D) Il guadagno del phase of firing ($I_{\text{count\&phase}}$) rimane sostanzialmente invariato rispetto alla figura 3.16; il guadagno, dato dalla distribuzione temporale degli spikes in assenza di jitter, rimane sostanzialmente invariato aumentando il rate (confronta guadagno di $I_{\text{pattern\&phase}}$ e di I_{pattern} per $\sigma = 0$ con quelli della figura 3.16); aumentando il rate, aumenta l'informazione trasmessa e diminuisce il peso percentuale del bias; per questa ragione diminuiscono le differenze tra i risultati dei grafici (C) e (D) (mentre nel grafico (C) della figura 3.16 $I_{\text{pattern\&phase}}$ e $I_{\text{count\&phase}}$ coincidono per $\sigma \approx 80 - 90$ ms, qui la soglia si sposta a circa 60 ms, più simile ai 20 ms del grafico (D)); in modo analogo i risultati sul guadagno del pattern e del phase of pattern del grafico (D) appaiono più attendibili anche per alti σ (infatti anche sopra i 40 ms $I_{\text{pattern\&phase}}$ e $I_{\text{count\&phase}}$ coincidono, diversamente da ciò che avviene in figura 3.16).

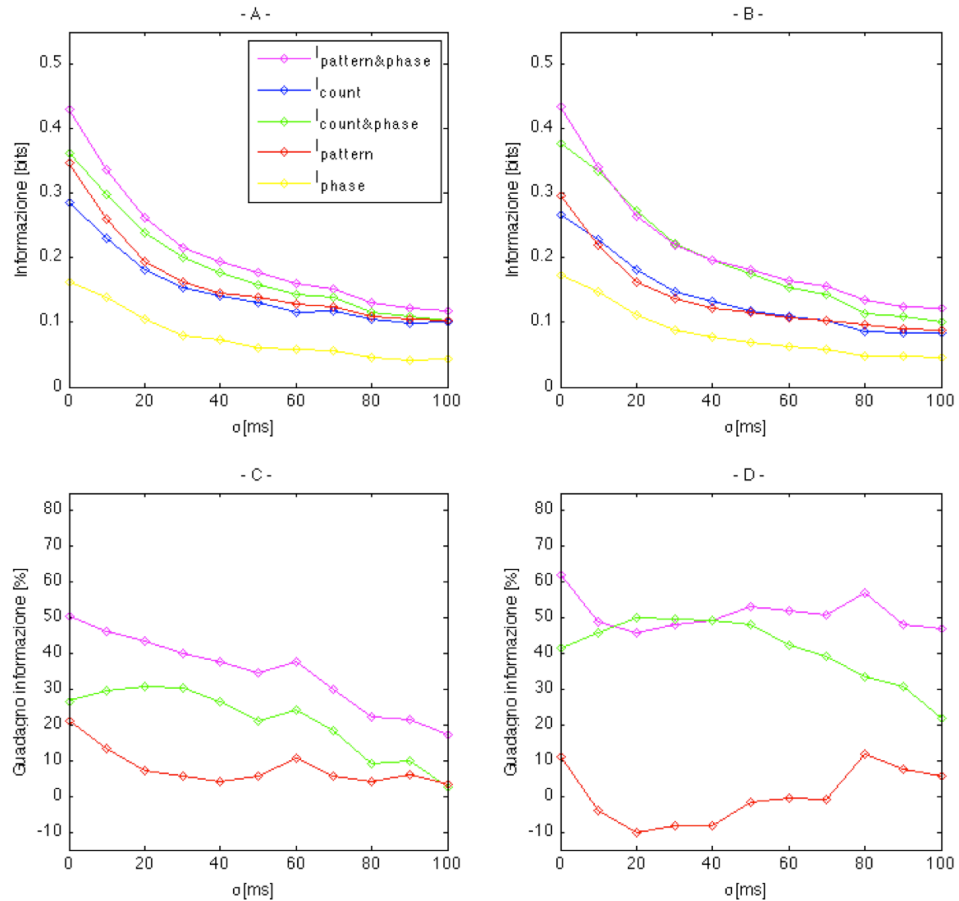


Figura 3.18: **Effetti della riduzione dei bins temporali dello spike count, Δt , sull'informazione trasmessa in presenza del jitter.** Informazione ottenuta con $\Delta t = 40$ ms e $\Delta t = 8$ ms (pattern&phase è un codice 7-dimensionale). (A-B) Ridurre le finestre temporali Δt porta ovviamente a una riduzione dell'informazione misurata in bits. (C-D) In assenza del jitter ($\sigma = 0$) osserviamo una riduzione del guadagno di informazione ottenuto dalla distribuzione temporale degli spikes, sia nello spike pattern (il guadagno di $I_{pattern}$ passa dal 30-40% al 10-20%) che nel phase of pattern ($I_{pattern\&phase}$ passa dal 70-80% al 50-60%); rimane invece sostanzialmente invariato il guadagno che si ottiene dal phase of firing ($I_{count\&phase}$). La diminuzione generale di informazione comporta un aumento percentuale del bias, che accresce le differenze nel guadagno dello spike pattern e del phase of pattern tra i risultati dei grafici (C) e (D) (mentre nel grafico (D) $I_{pattern\&phase}$ e $I_{count\&phase}$ vanno a coincidere per σ minori, rispetto alla figura 3.16, nel grafico (C) non si toccano mai in tutto l'intervallo considerato) e rende poco attendibili i risultati dello spike pattern e del phase of pattern del grafico (D) per $\sigma > 40$ ms. (D) L'informazione portata dalla distribuzione temporale degli spikes viene distrutta più velocemente diminuendo i bins Δt : mentre nelle figure 3.16 e 3.17 $I_{pattern}$ e I_{count} coincidevano per $\sigma \geq 20$ ms, qui la soglia si sposta a circa 10 ms.

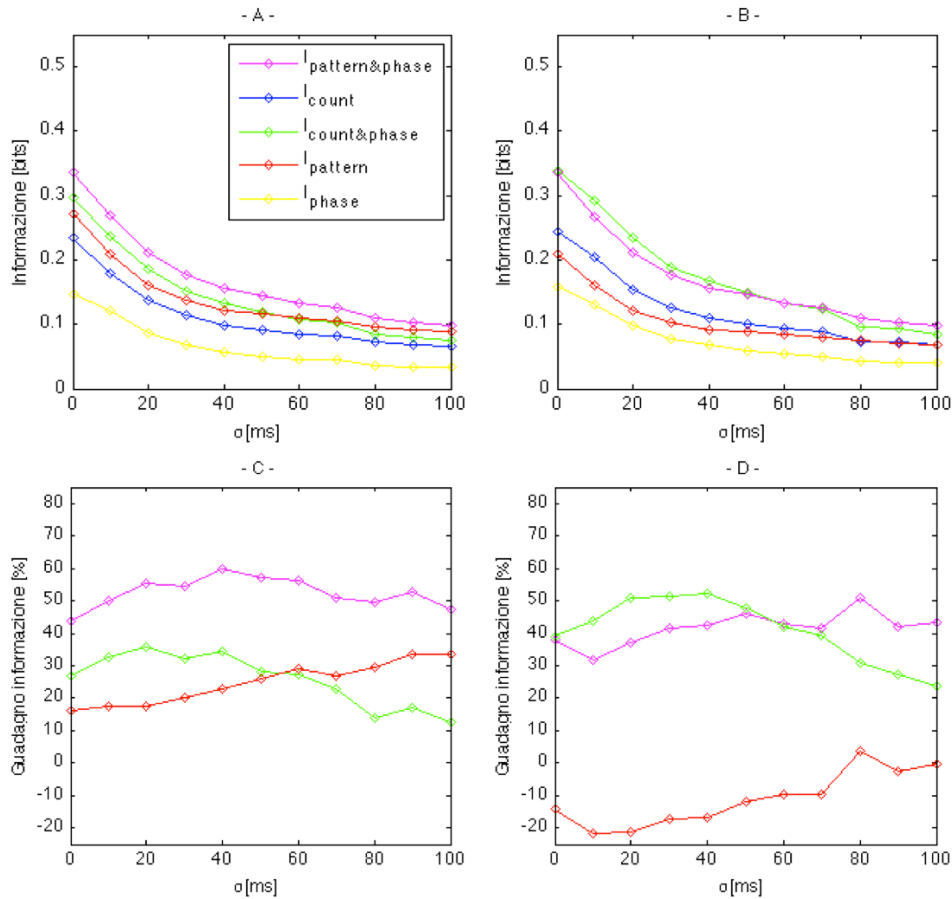


Figura 3.19: **Effetti di un'ulteriore riduzione dei bins Δt con dt costanti e uguali a 8 ms.** Informazione ottenuta con $\Delta t=32$ ms e $dt=8$ ms (pattern&phase è un codice 6-dimensionale). Si confermano tutte le dinamiche osservate in figura 3.18 associate alla riduzione dei bins Δt , in particolare: (C-D) appare evidente l'aumento del peso del bias nei codici che tengono conto della distribuzione temporale degli spikes e perciò il calcolo del guadagno relativo a quei codici perde di significatività (si osservi l'andamento del guadagno di $I_{\text{pattern}\&\text{phase}}$ e di I_{pattern} , che crescono col jitter (in modo inverosimile) e lo si confronti con quello delle figure 3.16 e 3.17); il guadagno del phase of firing è sostanzialmente invariato al diminuire di Δt : cresce con σ fino a $\sigma \approx 20$ ms, poi decresce.

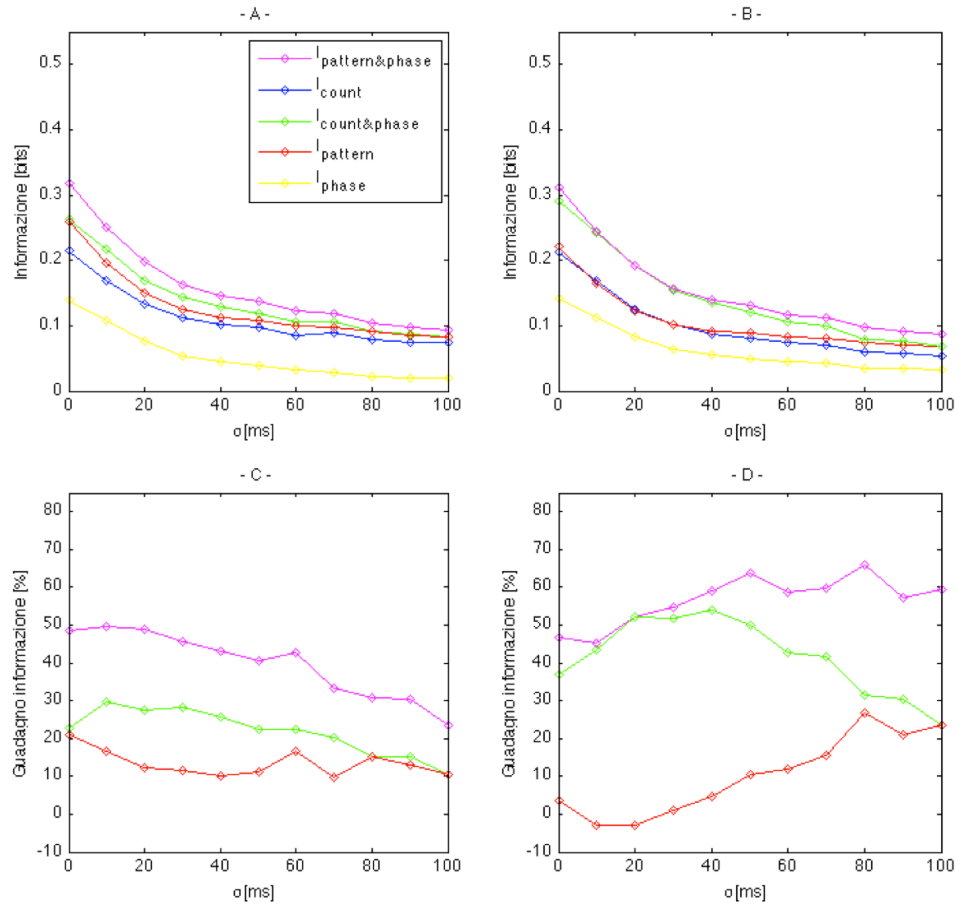


Figura 3.20: **Effetti della riduzione delle finestre temporali dt .** Informazione ottenuta con $\Delta t=24$ ms e $dt=4$ ms (pattern&phase è un codice 8-dimensionale). Ridurre le finestre temporali dt comporta un aumento della precisione con cui registriamo la distribuzione temporale degli spikes. (A-B) Come è ovvio, diminuendo l'ampiezza temporale delle risposte del codice (Δt), l'informazione espressa in bits diminuisce (confronta con figura 3.16), ma l'informazione per unità di tempo [bits/s], qui non riportata, aumenta. Rispetto alla figura 3.19, nella quale il codice è 6-dimensionale, la bootstrap correction dà dei risultati migliori e più vicini a quelli delle figure 3.16 e 3.17 (dove si ha la stessa dimensione del codice, ma con finestre temporali più piccole e quindi il bias pesa meno percentualmente). (B) Applicando la bootstrap correction si vede che rispetto alle figure 3.16 e 3.17, l'aumento di informazione dato dalla distribuzione temporale degli spikes viene distrutto per jitter minori (da circa 20 a 10 ms). (C-D) Nel confronto con i risultati della figura 3.16, dove utilizzavamo un codice della stessa dimensione, ma con finestre temporali Δt e dt ampie il doppio, osserviamo una riduzione del guadagno dato dalla distribuzione temporale degli spikes in assenza di jitter (si veda il guadagno di $I_{pattern}$ e $I_{pattern\&phase}$ per $\sigma = 0$ che passa rispettivamente dall'80% al 45% circa e dal 30% al 5% circa). (D) Il guadagno del phase of firing non varia sensibilmente rispetto a tutte le figure precedenti, in particolare aumenta ancora al crescere del jitter fino a $\sigma=20$ ms. I risultati sul guadagno dello spike pattern ($I_{pattern}$) e del phase of pattern ($I_{pattern\&phase}$) sono più attendibili di quelli della figura 3.19, ma solo per $\sigma < 20 - 30$ ms.

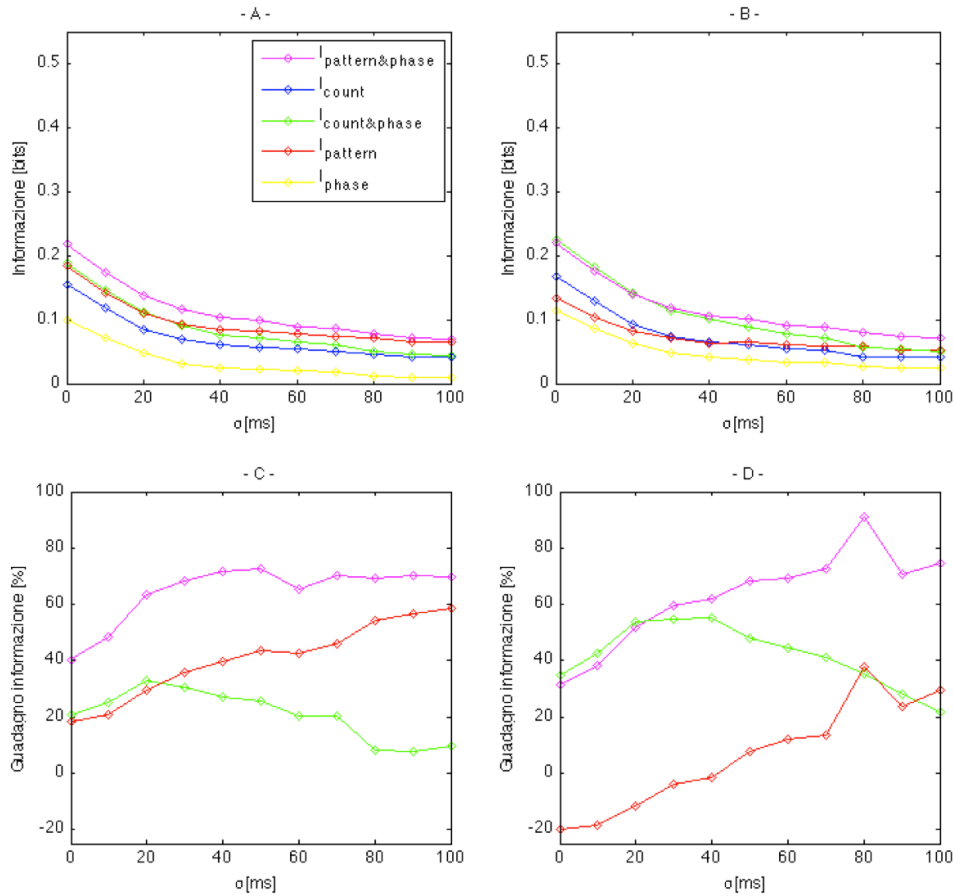


Figura 3.21: **Effetti della riduzione dei bins Δt con dt costanti uguali a 4 ms.** Informazione ottenuta con $\Delta t=16$ ms e $dt=4$ ms (pattern&phase è un codice 6-dimensionale). Le dinamiche che osserviamo riducendo i bins Δt a dt fissato uguale a 4 ms sono le stesse già osservate nelle figure 3.18 e 3.19 dove $dt = 8$ ms, in particolare: (vedi grafici (C-D) nel confronto con quelli della figura 3.20) in assenza di jitter diminuisce il guadagno di informazione dato dalla distribuzione temporale degli spikes; perde di significatività il guadagno calcolato dai codici che tengono conto della distribuzione temporale degli spikes (il guadagno dato da $I_{pattern}$ e $I_{pattern\&phase}$ cresce con σ per tutto l'intervallo in modo inverosimile); rimane sostanzialmente invariato il guadagno calcolato dal phase of firing.

Nella sezione 3.1.2 ci siamo chiesti come l'informazione ottenuta dallo spike count e dal phase of firing dipenda dai seguenti parametri:

- Ampiezza dei bins temporali, Δt , in cui contiamo gli spikes e che rappresentano l'ampiezza temporale delle risposte r del codice.
- Numero e tipo di neuroni di cui consideriamo l'attività di spike nel calcolo dell'informazione.
- Frequenze del LFP considerate per ottenere la fase, $\Delta\nu$.
- Approccio al problema del bias che si utilizza.

Attraverso le simulazioni e i calcoli effettuati, non abbiamo solamente ottenuto delle risposte a queste domande, ma siamo riusciti più in generale a caratterizzare meglio la dinamica della rete, dell'informazione trasmessa e dei meccanismi sottesi.

Abbiamo inoltre testato ulteriormente (rispetto a quanto già fatto in [92], [93] e [90]) il nostro modello utilizzando dei codici multiscala e ottenendo ancora dei risultati compatibili con quelli sperimentali [98], anche in presenza di rumore [65].

Possiamo esprimere i principali risultati raggiunti in questo lavoro nei seguenti punti:

- Nella sezione 3.1.2 abbiamo mostrato l'informazione ottenuta considerando l'attività di neuroni scelti tra quelli aventi maggiore frequenza

di generazione degli spikes e abbiamo visto come, a parità di rate, l'informazione ottenuta dai neuroni eccitatori e da quelli inibitori sia la stessa (vedi grafici 3.5-3.7, 3.8-3.10 e 3.12-3.14).

Tutti i calcoli sono stati effettuati anche considerando l'attività di gruppi di neuroni scelti a caso, mediando poi i risultati su 10 successive scelte indipendenti dello stesso numero di neuroni. Si è visto che a parità di rate medio, l'informazione ottenuta dai neuroni con frequenza media di generazione degli spikes più alta e quella ottenuta da neuroni scelti a caso (sia eccitatori che inibitori) è sostanzialmente uguale. Questo conferma che **nei codici utilizzati la dipendenza dell'informazione dai neuroni considerati sta solamente nel rate medio di generazione degli spikes che danno e non nel loro numero o tipo (eccitatori o inibitori)**. In particolare l'informazione ottenuta dal modello, sia utilizzando il phase of firing che i codici che si basano sulla distribuzione temporale degli spikes (spike pattern e phase of pattern), è in ottimo accordo con quella ricavata sperimentalmente a parità di rate in [98] e [65].

Abbiamo anche provato ad aumentare il valore medio del segnale naturalistico in input alla rete. Questo ha avuto ovviamente l'effetto di aumentare il rate dei neuroni, ma si è ottenuta ancora la stessa informazione per unità di rate (risultati non mostrati).

Dal momento che nello spike count e nel phase of firing i neuroni sono caratterizzati unicamente dalla loro attività di spike, questi risultati ci dicono che **i singoli spikes, prodotti dai diversi neuroni del nostro modello, codificano nello stesso modo il segnale in input (non ci sono spikes più o meno significativi) e presentano le stesse caratteristiche di affidabilità. In particolare quando si utilizza lo spike count, gli spikes trasmettono tutti la stessa quantità di informazione¹, che, eventualmente, potrà essere ridondante rispetto a quella trasmessa da altri spikes, ma sempre del medesimo valore.** Non ci sono neuroni che codificano il segnale in modo più o meno significativo o specifico, l'unica cosa che li differenzia è il loro rate medio. Questa è una conseguenza della

¹Questo è vero anche per il phase of firing, ma solo a parità di rate considerato, perché il guadagno di informazione portato dalla fase dipende dal rate (vedi sezione 4.1).

struttura del modello, il quale non ha una organizzazione spaziale (da cui dipende il fatto che non ci sono neuroni più informativi o specifici) ed è caratterizzato unicamente dalle connessioni casuali tra i neuroni (da cui dipendono le diverse frequenze di generazione degli spikes).

Questa uniformità del comportamento neuronale normalizzato al rate non impedisce che l'andamento dell'informazione trasmessa sia in ottimo accordo con le misure sperimentali. Ciò indica che probabilmente anche all'interno delle reti neuronali locali della corteccia (relative a un solo campo recettivo come quelle da noi modellizzate, vedi sezione 2.1) non ci sono neuroni più o meno importanti nel processo di codifica dell'informazione, ma i neuroni si differenziano soprattutto per la loro frequenza di generazione degli spikes.

- L'informazione per unità di rate dello spike count è sostanzialmente costante al variare del rate, tende solo leggermente a decrescere col crescere del rate (vedi sezione 3.1.2). Il fatto che il valore dell'informazione per unità di rate sia pressoché costante conferma che ogni spike (indipendentemente da quale neurone provenga) porta lo stesso contenuto informativo: è ancora una conseguenza dell'assenza di una struttura geometrica nel modello. La tendenza a decrescere dipende invece dal fatto che **gli spikes, al crescere del rate, trasmettono un'informazione non più totalmente indipendente rispetto a quella portata da altri spikes**, perciò complessivamente l'informazione trasmessa per unità di rate cala.
- L'informazione per unità di tempo dello spike count è massima per i bins temporali più piccoli (≈ 4 ms) e poi decresce. Ciò significa che nel nostro modello abbiamo un alto livello di affidabilità dell'attività di spike tra le varie presentazioni dello stimolo. **Questo è consistente con i risultati sperimentali, secondo cui risoluzioni temporali di 4-8 ms sono quelle ottimali per discriminare gli stimoli naturalistici attraverso il responso neuronale [65]**. Il fatto che l'informazione decresca aumentando i bins (calcolando cioè il numero di spikes prodotti su intervalli temporali maggiori) è un indizio che la posizione temporale degli spikes porta un'informazione maggiore di quella del solo spike count.

Questo è stato confermato dai risultati della sezione 3.2, dove si vede che in assenza del jitter ($\sigma=0$) **la distribuzione temporale degli spikes (codici spike pattern e phase of pattern) porta un'informazione indipendente sia da quella data dallo spike count² [65] [2] [13] [108] [136] che da quella della fase delle oscillazioni lente del LFP³ [65].**

- Abbiamo ottenuto che il bias diminuisce al crescere del numero delle presentazioni dello stimolo e cresce con le dimensioni del codice [95] (è infatti maggiore per il phase of firing che per lo spike count, vedi sezione 2.2.2) e dà una sovrastima dell'informazione [112] [111]. Inoltre diminuisce percentualmente rispetto al valore dell'informazione al crescere del rate medio e dei bins temporali. Dal momento che l'informazione cresce sia col rate che coi bins (vedi sezione 3.1.2), si ottiene che più sono alti i valori dell'informazione misurata in bits, minore è il peso del bias e viceversa [111]. Perciò **il nostro modello riproduce correttamente anche l'andamento del bias.**

Abbiamo anche osservato che in presenza di codici multiscala il bias non è un fattore affatto trascurabile, specialmente per bassi valori dell'informazione. Va dunque opportunamente considerato per evitare erronee interpretazioni delle dinamiche di trasmissione dell'informazione nella corteccia cerebrale [112] [85]. In particolare abbiamo visto che la correzione al bias data dalla Bootstrap Correction (vedi sezione 2.2.2) stima per eccesso il bias, rispetto a quella data dalla correzione qui chiamata “cor2” (vedi tabella 3.1). Questa si basa ancora su una procedura di bootstrap, ma viene implementata in modo diverso (vedi tabella 3.1). E' la tecnica che è stata usata anche in [98] e [65] e sembra dare risultati migliori, dal momento che aumentando il numero di presentazione degli stimoli (diminuendo quindi il bias) si ottengono dei valori più vicini a quelli ottenuti con questa tecnica.

²Si ottengono infatti dei valori maggiori di informazione dallo spike pattern rispetto allo spike count.

³Il guadagno che si ottiene dal phase of pattern è pari infatti alla somma del guadagno del phase of firing (ovvero il guadagno dato dalla fase) e del guadagno dello spike pattern (ovvero il guadagno dato dalla distribuzione temporale degli spikes).

4.1 Perché c'è più informazione nei codici multiscala

In questo lavoro abbiamo posto la nostra attenzione soprattutto sui codici multiscala, che sono una peculiarità dello studio della codifica neuronale del segnale fatto attraverso il calcolo della mutua informazione. Ci siamo basati su alcuni lavori precedenti (fatti a partire da registrazioni extracellulari intracorticali in vivo su scimmie) i quali mostrano come in molte circostanze tali codici portino un notevole guadagno informativo rispetto al solo spike count [98] [65].

Tutti i nostri risultati (vedi sezioni 3.1.2 e 3.2) riproducono il fatto che la fase delle oscillazioni lente del LFP (<20 Hz) e quindi il loro andamento temporale codifica lo stimolo visivo e porta un contenuto informativo indipendente da quello dell'attività di spike (come ottenuto in [65] e [98]): si ottengono infatti valori di informazione notevolmente maggiori aggiungendo ai diversi codici la fase. Il guadagno maggiore si ottiene in particolare per le frequenze più basse (quelle comprese entro i 20-30 Hz). La fase delle oscillazioni veloci (gamma) produce ancora un guadagno informativo rispetto allo spike count (diversamente da quanto trovato nella corteccia visiva [98]), ma tale valore, oltre ad essere notevolmente minore rispetto alle basse frequenze, rimane costante al variare delle frequenze, indicando che la fase di tali frequenze non ha un ruolo significativo in questi codici multiscala (in accordo con quanto scoperto anche nella corteccia uditiva [65] e nella corteccia somatosensoriale [118]). Inoltre anche nei risultati ricavati da registrazione nella corteccia uditiva si ottiene che la fase delle frequenze gamma del LFP dà ancora un certo guadagno rispetto allo spike count [65] ed è dello stesso ordine di grandezza di quello da noi trovato.

Il nostro modello riproduce inoltre il fatto che l'informazione trasmessa dal phase of firing può essere particolarmente utile per distinguere tra stimoli diversi che provocano risposte simili in termini di un alto numero di spikes prodotti (come trovato in [98] e [65]). Osserviamo infatti che l'informazione del phase of firing per unità di rate cresce col rate fino a raggiungere un valore pressoché costante intorno ai 15-20 spikes/s; di conseguenza anche il guadagno del phase of firing cresce. Questo può essere dovuto proprio al fatto che al crescere del rate aumenta

la possibilità di avere stimoli diversi che producano risposte simili in termini dello spike count; aumenta così il ruolo della fase nel distinguere gli stimoli. Possiamo interpretare in maniera analoga l'andamento dell'informazione per unità di tempo in funzione dei bins, Δt , in cui contiamo gli spikes. La diminuzione dell'informazione (e del guadagno) per alti bins ($>10-15$ ms) è dovuta al fatto che diminuisce la precisione con cui calcoliamo la fase (dal momento che aumenta l'intervallo su cui la mediamo) e quindi la sua significatività. Nonostante ciò, il guadagno informativo ottenuto dalla fase non aumenta semplicemente al diminuire dei bins, al contrario, per i bins più bassi l'informazione decresce coi bins; inoltre il picco di informazione (e di guadagno) che si ottiene si sposta verso valori più bassi dei bins al crescere del rate dei neuroni considerati. Questo dipende ancora dal fatto che la fase aiuta a distinguere tra scene che suscitano risposte simili in termini di alta attività di spike, dal momento che la possibilità di avere tali risposte aumenta al crescere dei bins e del rate.

Un altro risultato significativo che abbiamo riprodotto col modello è che la fase aggiunge un'informazione che rende il codice più robusto al rumore esterno. Il guadagno del phase of firing cresce infatti al crescere di σ nell'intervallo (0-20)ms (vedi sezione 3.2). Dunque le oscillazioni lente del LFP possono giocare il ruolo di stabilizzare la rappresentazione sensoriale, fornendo un sistema di riferimento stabile sul quale l'attività di spike (count o pattern) codifica il segnale, riducendo in questo modo gli effetti del rumore, come trovato nella corteccia uditiva [65]. Questo fa ipotizzare che la robustezza del phase of firing sia una caratteristica generale delle reti di neuroni eccitatori e inibitori e possa essere dovuta al fatto che le oscillazioni del LFP rappresentano il comportamento cooperativo di molti neuroni, il quale risente complessivamente meno del rumore, rispetto all'attività di spike di pochi neuroni [8] [51] [113].

4.2 Vantaggi utilizzo modello

Il modello di rete neuronale da noi utilizzato si basa sulle seguenti caratteristiche [18]:

- E' una rete ricorrente formata da neuroni piramidali eccitatori e inter-neuroni inibitori.

- I neuroni eccitatori amplificano il segnale in input, sono in una configurazione a campo aperto e si estendono su tutta la rete neuronale, dal momento che sono in grado di attraversare i diversi livelli della corteccia e anche di connettersi col talamo (vedi sezione 2.1).
- I neuroni inibitori svolgono invece la loro funzione inibitoria localmente all'interno della rete.

Queste caratteristiche sono comuni a tutte le reti neuronali che compongono la corteccia cerebrale [79]. Non ne esauriscono ovviamente la complessità e varietà, ma rappresentano alcune delle caratteristiche basilari di tali circuiti neuronali. **I risultati che abbiamo ottenuto dal nostro modello e che riproducono quanto visto sperimentalmente in specifiche zone della corteccia cerebrale esprimono perciò caratteristiche generali dell'organizzazione dei circuiti corticali**⁴. Non dipendono infatti neanche dal segnale in input, a patto di utilizzare stimoli sensoriali complessi⁵, che abbiano cioè un contenuto informativo sia nel rate che nella fase delle oscillazioni.

Questa potenzialità di generalizzazione dei risultati è un primo vantaggio nell'utilizzo di un modello rispetto ai dati sperimentali.

Un'altra significativa possibilità, offerta dalla modellizzazione, sta nel fatto di testare attraverso il confronto coi risultati sperimentali un modello teorico dei meccanismi di funzionamento neuronale. Quando si costruisce un modello matematico di un sistema (la cui dinamica è cioè soggetta a determinate equazioni), si introducono infatti una serie di approssimazioni/ipotesi che sono note e modificabili. Queste possono essere testate e successivamente modificate per vedere come risponde il modello, progredendo nella comprensione dei reali meccanismi di funzionamento del sistema.

Nel costruire un modello è inoltre necessario introdurre (come abbiamo fatto noi) una serie di parametri numerici per esprimere una serie di grandezze

⁴Infatti nella sezione 3.2 abbiamo confrontato i nostri risultati con quelli ottenuti da registrazione nella corteccia uditiva primaria di scimmie sveglie [65], nonostante il nostro modello si situi nella corteccia visiva primaria.

⁵In particolare noi abbiamo utilizzato un segnale naturalistico in input che è stato ottenuto da registrazioni fatte nel LGN di scimmie anestetizzate mentre guardano un film con scene naturalistiche.

fisiche che entrano in gioco. Anche lo studio della dipendenza della dinamica da questi parametri aiuta a capire quali siano effettivamente le scale e i meccanismi più significativi alla base della trasmissione dell'informazione.

4.3 Prospettive: correlazione del rumore

Abbiamo visto che il nostro modello è in grado di riprodurre molte delle principali dinamiche riguardanti la trasmissione di informazione per mezzo di codici a singola e multiscala che sono state osservate sperimentalmente nella corteccia cerebrale [54] anche in presenza di stimoli sensoriali complessi [11] [98] [65].

Per proseguire in questo lavoro di comprensione delle modalità di codifica dell'informazione e dei meccanismi neuronali sottesi, vogliamo adesso aumentare la corrispondenza del nostro modello con le dinamiche reali per quanto riguarda la trasmissione del segnale in input alla rete nella corteccia cerebrale.

In particolare il rumore esterno è molto probabilmente correlato tra i vari recettori. Per esempio, un aumento dell'illuminazione nell'ambiente esterno, mentre un soggetto osserva una scena, farà sì che tutti i recettori della retina ricevano più fotoni. Per investigare gli effetti sull'attività neuronale di una tale correlazione del rumore in un contesto naturalistico, stiamo adesso studiando come i codici informativi trasmettono informazione quando il segnale naturalistico in input sui vari neuroni è correlato su scale temporali di 5 ms.

Questa è solo una delle tante strade che si possono percorrere, partendo sempre dal modello utilizzato, per proseguire nello studio delle dinamiche delle reti corticali. Un'altra possibilità sarebbe data, per esempio, dal non limitarsi più alla dinamica neuronale relativa ad un solo campo recettivo: si potrebbe cioè studiare come collegare più reti neuronali, attraverso connessioni a lungo raggio, per analizzare gli effetti dell'interazione tra segnali relativi a campi recettivi diversi [41]; o ancora come modellizzare un rumore che riproduca in maniera più specifica i segnali non provenienti dal talamo e dipendenti da altri campi recettivi o da altre variabili quali l'attenzione (vedi sezione 2.1).

Bibliografia

- [1] M. Abeles. *Corticonics: Neural circuits of the cerebral cortex*. Cambridge Univ Press, 1991.
- [2] M. Abeles, Y Prut, H. Bergman, and E. Vaadia. Synchronization in neuronal transmission and its importance for information processing. *Prog. Brain Res.*, 102:395–404, 1994.
- [3] E.D. Adrian. *The basis of sensations*. Norton, New York, 1928.
- [4] R. A. Andersen, S. Musallam, and B. Pesaran. Selecting the signals for a brain-machine interface. *Curr. Op. Neurobiol.*, 14:720–726, 2004.
- [5] E. Arabzadeh, S. Panzeri, and M. E. Diamond. Whisker vibration information carried by rat barrel cortex neurons. *J. Neurosci.*, 24(26):6011–6020, 2004.
- [6] A. Arieli, D. Shoham, R. Hildesheim, and A. Grinvald. Coherent spatiotemporal patterns of ongoing activity revealed by real-time optical imaging coupled with single-unit recording in the cat visual cortex. *J. Neurophysiol.*, 73:2072–2093, 1995.
- [7] A. Arieli, A. Sterkin, A. Grinvald, and A. Aertsen. Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science*, 273:1868–1871, 1996.

-
- [8] B. B. Averbeck, P. E. Latham, and A. Pouget. Neural correlations, population coding and computation. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7(5):358–366, 2006.
- [9] R. Azouz and C.M. Gray. Cellular mechanisms contributing to response variability of cortical neurons in vivo. *J. Neurosci.*, 19:2209–2223, 1999.
- [10] M.F. Bear, B.W. Connors, and M.A. Paradiso. *Neuroscience exploring the brain*. Lippincott Williams & Wilkins, third edition, 2007.
- [11] A. Belitski, A. Gretton, C. Magri, Y. Murayama, M. A. Montemurro, N. K. Logothetis, and S. Panzeri. Low-frequency local field potentials and spikes in primary visual cortex convey independent visual information. *J. Neurosci.*, 28(22):5696–5709, 2008.
- [12] P. Berens, N.K. Logothetis, and A.S. Tolias. Local field potentials, bold and spiking activity: relationship and physiological mechanisms. *Nature Precedings*, pages 1–27, 11 2010.
- [13] W. Bialek, F. Rieke, R.R. De Ruyter van Steveninck, and D. Warland. Reading a neural code. *Science*, 252:1854–1857, 1991.
- [14] V. Braitenberg and A. Schz. *Cortex: statistic and geometry of neuronal connectivity*. Springer Berlin, 1998.
- [15] C.D. Brody and J.J. Hopfield. Simple networks for spike-timing-based computation, with application to olfactory processing. *Neuron*, 37:843–852, 2003.
- [16] M. Brosch, E. Budinger, and H. Scheich. Stimulus-related gamma oscillations in primate auditory cortex. *J. Neurophysiol.*, 87:2715–2725, 2002.
- [17] N. Brunel and V. Hakim. Fast global oscillations in networks of integrate-and-fire neurons with low firing rates. *Neural Comp.*, 11:1621–1671, 1999.
- [18] N. Brunel and X.-J. Wang. What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? *J. Neurophysiol.*, 90:415–430, 2003.

-
- [19] J.S. Buchwald and F.S. Grover. Amplitudes of background fast activity characteristic of specific brain sites. *J Neurophysiol*, 33:148–159, 1970.
- [20] J.S. Buchwald, E.S. Hala, and S. Schramm. A comparison of multi-unit activity and eeg activity recorded from the same brain site in chronic cats during behavioral conditioning. *Nature*, 205:1012–1014, 1965.
- [21] E. H. Buhl, G. Tamas, T. Szilagi, C. Stricker, O. Paulsen, and P. Somogyi. Effect, number, and location of synapses made by single pyramidal cells onto aspiny interneurons of cat visual cortex. *J. Physiol.*, 500:689–713, 1997.
- [22] T.H. Bullock. Integrative systems research on the brain: Resurgence and new opportunities. *Annu. Rev. Neurosci.*, 16:1–15, 1993.
- [23] G. Buzsaki. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33:325–340, 1991.
- [24] G. Buzsaki. *Rhythms of the brain*. Oxford University Press, New York, 2006.
- [25] G. Buzsaki, R.G. Bickford, G. Ponomareff, L.J. Thal, R. Mandel, and F.H. Gage. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *J Neurosci*, 8:4007–4026, 1988.
- [26] G. Buzsaki and A. Draguhn. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 7:446–451, 2004.
- [27] J.A. Cardin, M. Carlen, K. Meletis, U. Knoblich, F. Zhang, K. Deisseroth, L. Tsai, and C.L. Moore. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 459:663–667, 2009.
- [28] C. Chandrasekaran, H.K. Tureson, C.H. Brown, and A.A. Ghazanfar. The influence of natural scene dynamics on auditory cortical activity. *J Neurosci*, 30(42):13919–13931, 2010.
- [29] Y. Dan, J. J. Atick, and R. C. Reid. Efficient coding of natural scenes in the Lateral Geniculate Nucleus: experimental test of a computational theory. *J. Neurosci.*, 16:3351–3362, 1996.

-
- [30] P. Dayan and L.F. Abbott. *Theoretical neuroscience*. MIT press, 2001.
- [31] R. de Ruyter van Steveninck, G.D. Lewen, S.P. Strong, R. Koberle, and W. Bialek. Reproducibility and variability in neural spike trains. *Science*, 275:1805–1808, 1997.
- [32] G.B. Ermentrout, R.F. Galan, and N.N. Urban. Reliability, synchrony and noise. *Trends Neurosci.*, 31:428–434, 2008.
- [33] N.I. Fisher. *Statistical analysis of circular data*. Cambridge University Press, 1993.
- [34] P. Fries, D. Nikolic, and W. Singer. The gamma cycle. *Trends in Neurosciences*, 30:309–316, 2007.
- [35] P. Fries, J. H. Reynolds, A. E. Rorie, and R. deSimone. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, 291:1560–1563, 2001.
- [36] G.H. Fromm and H.W. Bond. Slow changes in the electrocortico-gram and the activity of cortical neurons. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 17:520–523, 1964.
- [37] G.H. Fromm and H.W. Bond. The relationship between neuron activity and cortical steady potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 22:159–166, 1967.
- [38] H.S. Gasser and H. Grundfest. Axon diameters in relation to the spike dimensions and the conduction velocity in mammalian a fibers. *Am J Physiol*, 127:393–414, 1939.
- [39] C. Geisler, N. Brunel, and X.-J. Wang. Contributions of intrinsic membrane dynamics to fast network oscillations with irregular neuronal discharges. *J. Neurophysiol.*, 94:4344–4361, 2005.
- [40] W.S. Geisler. Visual perception and the statistical properties of natural scenes. *Annu Rev Psychol*, 59:167–192, 2008.
- [41] M.A. Gieselmann and A. Thiele. Comparison of spatial integration and surround suppression characteristics in spiking activity and the local field potential in macaque v1. *European Journal of Neuroscience*, 28:447–459, 2008.

- [42] Z. Gil and Y. Amitai. Properties of convergent thalamocortical and intracortical synaptic potentials in single neurons of neocortex. *J. Neurosci.*, 16:6567–6578, 1996.
- [43] T. Gollisch and A.V.M. Herz. Disentangling sub-millisecond processes within an auditory transduction chain. *PLoS Biol.*, 3:144–154, 2005.
- [44] C. M. Gray, P. Konig, A. K. Engel, and W. Singer. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338:334–337, 1989.
- [45] C.M. Gray, P.E. Maldonado, M. Wilson, and B. McNaughton. Tetrodes markedly improve the reliability and yield of multiple single-unit isolation from multi-unit recordings in cat striate cortex. *J Neurosci Method*, 63:43–54, 1995.
- [46] F.S. Grover and J.S. Buchwald. Correlation of cell size with amplitude of background fast activity in specific brain nuclei. *J Neurophysiol*, 33:160–171, 1970.
- [47] A. Gupta, Y. Wang, and H. Markram. Organizing principles for a diversity of gabaergic interneurons and synapses in neocortex. *Science*, 287:273–278, 2000.
- [48] B. Gustafsonn. Afterpotentials and trasduction properties in different types of central neurones. *Arch. Ital. Biol.*, 122:17–30, 1984.
- [49] N. Hajos, J. Palhalmi, E. O. Mann, B. Nemeth, O. Paulsen, and T. F. Freund. Spike timing of distinct types of gabaergic interneuron during hippocampal gamma oscillations in vitro. *J. Neurosci.*, 24:9127–9137, 2004.
- [50] Y. Harada and T. Takahashi. The calcium component of the action potential in spinal motoneurons of the rat. *J. Physiol. (London)*, 335:89–100, 1983.
- [51] K.D. Harris. Neural signatures of cell assembly organization. *Nat Rev Neurosci*, 6(5):399–407, 2005.
- [52] K.D. Harris, D.A. Henze, H. Hirase, X. Leinekugel, G. Dragoi, A. Czurko, and G. Buzsaki. Spike train dynamics predicts theta-

- related phase precession in hippocampal pyramidal cells. *Nature*, 417(6890):738–741, 2002.
- [53] A. Hasenstaub, Y. Shu, B. Haider, U. Kraushaar, A. Duque, and D.A. McCormick. Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks. *Neuron*, 47:423–435, 2005.
- [54] J. A. Henrie and R. Shapley. LFP power spectra in V1 cortex: the graded effect of stimulus contrast. *J. Neurophysiol.*, 94:479–490, 2005.
- [55] D.A. Henze, Z. Borhegyi, J. Csicsvari, A. Mamiya, K.D. Harris, and G. Buzsaki. Intracellular features predicted by extracellular recordings in the hippocampus in vivo. *J Neurophysiol*, 84:390–400, 2000.
- [56] A.L. Hodgkin. *The Conduction of the Nervous Impulse*. University Press, Liverpool, 1964.
- [57] J.J. Hopfield. Pattern-recognition computation using action-potential timing for stimulus representation. *Nature*, 376:33–36, 1995.
- [58] C. Hunt. The reflex activity of mammalian small-nerve fibers. *J Physiol (London)*, 115:456–469, 1951.
- [59] J. Huxter, N. Burgess, and J. O’Keefe. Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature*, 465(6960), 2003.
- [60] D. Johnston and S.M. Wu. *Foundations of cellular neurophysiology*. MIT press, Cambridge, MA, 1995.
- [61] E. Juergens, A. Guettler, and R. Eckhorn. Visual stimulation elicits locked and induced gamma oscillations in monkey intracortical -and eeg- potentials, but not in human eeg. *Exp Brain Res*, 129:247–259, •.
- [62] A. Kamondi, L. Acsadi, X. J. Wang, and G. Buszaki. Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: activity-dependent phase-precession of action potentials. *Hippocampus*, 8:244–261, 1998.
- [63] E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessel. *Fondamenti delle neuroscienze e del comportamento*. Casa Editrice Ambrosiana, first italian edition, 1999.

- [64] C. Kayser and P. Konig. Stimulus locking and feature selectivity prevail in complementary frequency ranges of V1 local field potentials. *Eur. J. Neurosci.*, 19:485–489, 2004.
- [65] C. Kayser, M.A. Montemurro, N.K. Logothetis, and S. Panzeri. Spike-phase coding boosts and stabilizes information carried by spatial and temporal spike patterns. *Neuron*, 61(4):597–608, 2009.
- [66] C. Kayser, C. I. Petkov, and N. K. Logothetis. Tuning to sound frequency in auditory field potentials. *J. Neurophysiol.*, 98:1806–1809, 2007.
- [67] C. Kayser, R. F. Salazar, and P. Konig. Responses to natural scenes in cat V1. *J. Neurophysiol.*, 90:1910–1920, 2003.
- [68] P. Lakatos, G. Karmos, A. D. Mehta, I. Ulbert, and C. E. Schroeder. Entrainment of neuronal oscillations as a mechanism of attentional selection. *Science*, 320:110–114, 2008.
- [69] P. Lakatos, A. S. Shah, K. H. Knuth, I. Ulbert, G. Karmos, and C. E. Schroeder. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J. Neurophysiol.*, 94:1904–1911, 2005.
- [70] L. Lapicque. Recherches quantitatives sur l’excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *Journal de Physiologie et Pathologie Générale*, 9:620–635, 1907.
- [71] G. Laurent. Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3:884–895, 2002.
- [72] H. Lee, G.V. Simpson, N.K. Logothetis, and G. Rainer. Phase locking of single neuron activity to theta oscillations during working memory in monkey extrastriate visual cortex. *Neuron*, 45(1):147–156, 2005.
- [73] A.D. Legatt, J. Arezzo, and H.G.J. Vaughan. Averaged multiple unit activity as an estimate of phasic change in local neuronal activity: effects of volume-conducted potentials. *J Neurosci*, 2:203–217, 1980.
- [74] N. A. Lesica, J. Jin, C. Weng, C. Yeh, D. A. Butts, G. B. Stanley, and J. Alonso. Adaptation to stimulus contrast and correlations during natural visual stimulation. *Neuron*, 55:479–491, 2007.

- [75] L. S. Leung. *Field potentials in the central nervous system*. Springer, 1991.
- [76] J. Lisman. The theta/gamma discrete phase code occurring during the hippocampal phase precession may be a more general brain coding scheme. *Hippocampus*, 15:913–922, 2005.
- [77] J. Liu and W. T. Newsome. Local field potential in cortical area MT: stimulus tuning and behavioral correlations. *J. Neurosci.*, 26:7779–7790, 2006.
- [78] N. K. Logothetis. The underpinnings of the bold functional magnetic resonance imaging signal. *J. Neurosci.*, 23:3963–3971, 2003.
- [79] N. K. Logothetis. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 428:869–878, 2008.
- [80] N. K. Logothetis, J. Pauls, M. A. Augath, T. Trinath, and A. Oeltermann. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412:150–157, 2001.
- [81] N.K. Logothetis. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 357(1424):1003–1037, 2002.
- [82] N.K. Logothetis, C. Kayser, and A. Oeltermann. In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys: implications for signal propagation. *Neuron*, 55:809–823, 2007.
- [83] H. Luo and D. Poeppel. Phase patterns of neural responses reliably discriminate speech in human auditory cortex. *Neuron*, 54:1001–1010, 2007.
- [84] D. MacKay and W.S. McCulloch. The limiting information capacity of a neuronal link. *Bull. Math. Biophys.*, 14:127–135, 1952.
- [85] C. Magri, K. Whittingstall, V. Singh, N.K. Logothetis, and S. Panzeri. A toolbox for the fast information analysis of multiple-site lfp, eeg and spike train recordings. *BMC Neuroscience*, 10:81, 2009.
- [86] E. O. Mann, C. A. Radcliffe, and O. Paulsen. Hippocampal gamma-frequency oscillations: from interneurons to pyramidal cells, and back. *J. Physiol.*, 562:55–63, 2005.

- [87] H. Markram, J. Lubke, M. Frotscher, A. Roth, and B. Sakmann. Physiology and anatomy of synaptic connections between thick tufted pyramidal neurones in the developing rat neocortex. *J. Physiol.*, 500:409–440, 1997.
- [88] H. Markram, M. Toledo-Rodriguez, Y. Wang, A. Gupta, G. Silberberg, and C. Wu. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature Rev Neurosci*, 5:793–807, 2004.
- [89] C. Ajmone Marsan. Electrical activity of the brain: slow waves and neuronal activity. *Israel J Med Sci*, 1:104–117, 1965.
- [90] A. Mazzoni, N. Brunel, S. Cavallari, N.K. Logothetis, and S. Panzeri. Cortical dynamics during naturalistic sensory stimulations: experiments and model. *J Physiology (Paris)*, 2011. In press.
- [91] A. Mazzoni, C. Kayser, Y. Murayama, J. Martinez, R. Quian Quiroga, N.K. Logothetis, and S. Panzeri. Primary visual cortex encodes complementary information about naturalistic stimuli features at different temporal scales. Submitted.
- [92] A. Mazzoni, S. Panzeri, N.K. Logothetis, and N. Brunel. Encoding of naturalistic stimuli by local field potential spectra in networks of excitatory and inhibitory neurons. *PLoS Comput. Biol.*, 4(12)(e1000239), 2008.
- [93] A. Mazzoni, K. Whittingstall, N. Brunel, N.K. Logothetis, and S. Panzeri. Understanding the relationships between spike rate and delta/gamma frequency bands of lfps and eegs using a local cortical network model. *Neuroimage*, 52:956–972, 2010.
- [94] M.R. Mehta, A.K. Lee, and M.A. Wilson. Role of experience and oscillations in transforming a rate code into a temporal code. *Nature*, 417(6890):741–746, 2002.
- [95] G.A. Miller. Note on the bias of information estimates. *Information Theory in Psychology; Problems and Methods*, pages 95–100, 1955.
- [96] U. Mitzdorf. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and eeg phenomena. *Physiol Rev*, 65:37–100, 1985.

- [97] U. Mitzdorf. Properties of the evoked potentials generator: current source-density analysis of visually evoked potentials in the cat cortex. *Int J Neurosci*, 33:33–59, 1987.
- [98] M. A. Montemurro, M. J. Rasch, Y. Murayama, N. K. Logothetis, and S. Panzeri. Phase-of-firing coding of natural visual stimuli in primary visual cortex. *Current Biology*, 18:375–380, 2008.
- [99] M.A. Montemurro, S. Panzeri, M. Maravall, A. Alenda, M.R. Bale, M. Brambilla, and R.S. Petersen. Role of precise spike timing in coding of dynamic vibrissa stimuli in somatosensory thalamus. *J. Neurophysiol.*, 98:1871–1882, 2007.
- [100] S.D. Muthukumaraswamy, K.D. Singh, J.B. Swettenham, and D.K. Jones. Visual gamma oscillations and evoked responses: variability, repeatability and structural mri correlates. *Neuroimage*, 49(4):3349–3357, 2010.
- [101] P.G. Nelson. Interaction between spinal motoneurons of the cat. *J Neurophysiol*, 29:275–287, 1966.
- [102] K. R. Neville and L. B. Haberly. Beta and gamma oscillations in the olfactory system of the urethane-anesthetized rat. *J. Neurophysiol.*, 90:3921–3930, 2003.
- [103] J.G. Nicholls, R.A. Martin, and B.G. Wallace. *Dai neuroni al cervello*. Zanichelli, first italian edition, 1997.
- [104] C. Nicholson and J.A. Freeman. Theory of current source-density analysis and determination of conductivity tensor for anuran cerebellum. *J Neurophysiol*, 38:356–368, 1975.
- [105] C. Nicholson and R. Llinas. Field potentials in the alligator cerebellum and theory of their relationship to purkinje cell dendritic spikes. *J Neurophysiol*, 34:509–531, 1971.
- [106] J. Niessing, B. Ebisch, K. E. Schmidt, M. Niessing, W. Singer, and R. A. W. Galuske. Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science*, 309:948–951, 2005.

- [107] J. O'Keefe and M.L. Recce. Phase relationship between hippocampal place units and the eeg theta rhythm. *Hippocampus*, 3(3):317–330, 1993.
- [108] L.M. Optican and B.J. Richmond. Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate inferior temporal cortex. information theoretic analysis. *J. Neurophysiol.*, 57:162–178, 1987.
- [109] S. Panzeri, R.S. Petersen, S.R. Schultz, M. Lebedev, and M.E. Diamond. The role of spike timing in the coding of stimulus location in rat somatosensory cortex. *Neuron*, 29:769–777, 2001.
- [110] S. Panzeri and S.R. Schultz. A unified approach to the study of temporal, correlation, and rate coding. *Neural Comput.*, 13:1311–1349, 2001.
- [111] S. Panzeri, R. Senatore, M.A. Montemurro, and R.S. Petersen. Correcting for the sampling bias problem in spike train information measures. *J. Neurophysiol.*, 98:1064–1072, 2007.
- [112] S. Panzeri and A. Treves. Analytical estimates of limited sampling biases in different information measures. *Network: Computation in Neural Systems*, 7:87–107, 1996.
- [113] A. Pouget, P. Dayan, and R. Zemel. Information processing with population codes. *Nat. Rev. Neurosci.*, 1:125–132, 2000.
- [114] R. Quiñones Quiroga and S. Panzeri. Extracting information from neuronal populations: information theory and decoding approaches. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3):173–185, 2009.
- [115] J.B.J. Ranck. Specific impedance of rabbit cerebral cortex. *Exp Neurol*, 7:144–152, 1963.
- [116] J.B.J. Ranck. Electrical impedance in the subicular area of rats during paradoxical sleep. *Exp Neurol*, 16:416–437, 1966.
- [117] M. J. Rasch, A. Gretton, Y. Murayama, W. Maass, and N. K. Logothetis. Inferring spike trains from local field potentials. *J. Neurophysiol*, 99:1461–1476, 2008.

- [118] S. Ray, S.S. Hsiao, N.E. Crone, P.J. Franaszczuk, and E. Niebur. Effect of stimulus intensity on the spike-local field potential relationship in the secondary somatosensory cortex. *J. Neurosci.*, 28:7334–7343, 2008.
- [119] F. Rieke, D. Warland, R. de Ruyter van Steveninck, and W. Bialek. *Spikes: Exploring the Neural Code*. MA: MIT Press, Cambridge, 1996.
- [120] G. Rols, C. Tallon-Baudry, P. Girard, O. Bertrand, and J. Bullier. Cortical mapping of gamma oscillations in areas V1 and V4 of the macaque monkey. *Vis. Neurosci.*, 18:527–540, 2001.
- [121] J.W.H. Schnupp, T.M. Hall, R.F. Kokelaar, and B. Ahmed. Plasticity of temporal pattern codes for vocalization stimuli in primary auditory cortex. *J. Neurosci.*, 26:4785–4795, 2006.
- [122] C.E. Schroeder and P. Lakatos. Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends Neurosci.*, 32(1):9–18, 2009.
- [123] D. Senkowski, M. Gomez-Ramirez, P. Lakatos, G. R. Wylie, S. Møhlholm, C. E. Schroeder, and J. Foxe. Multisensory processing and oscillatory activity: analyzing non-linear electrophysiological measures in humans and simians. *Exp. Brain Research*, 17:184–195, 2006.
- [124] M.N. Shadlen and W.T. Newsome. The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation and information coding. *J. Neurosci.*, 18:3870–3896, 1998.
- [125] E. Shannon. A mathematical theory of communication. *The Bell system technical journal*, 27:379–423,623–656, 1948.
- [126] M. Siegel and P. Konig. A functional gamma-band defined by stimulus-dependent synchronization in area 18 of awake behaving cats. *J. Neurosci.*, 23:4251–4260, 2003.
- [127] V.S. Sohal, F. Zhang, O. Yizhar, and K. Deisseroth. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature advanced online publication*, 2009.
- [128] M. Steriade. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137:1087–1106, 2006.

-
- [129] M. Steriade, D. McCormick, and T. Sejnowski. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262:679–685, 1993.
- [130] C.F. Stevens and A.M. Zador. Neural coding: the enigma of the brain. *Curr. Biol.*, 12:1370–1371, 1995.
- [131] S. P. Strong, R. Koberle, R. R. de Ruyter van Steveninck, and W. Bialek. Entropy and information in neural spike trains. *Phys. Rev. Lett.*, 80:197–200, 1998.
- [132] J.B. Swettenham, S.D. Muthukumaraswamy, and K.D. Singh. Spectral properties of induced and evoked gamma oscillations in human early visual cortex to moving and stationary stimuli. *J Neurophysiol*, 102(2):1241–1253, 2009.
- [133] G. Tamas, E. H. Buhl, and P. Somogyi. Differentially interconnected networks of gabaergic neurons in the cat visual cortex. *J. Neurosci.*, 18:4255–4270, 1998.
- [134] P. Tiesinga, J.M. Fellous, and T.J. Sejnowski. Regulation of spike timing in visual cortical circuits. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9:97–107, 2008.
- [135] A.J. Trevelyan. The direct relationship between inhibitory current and local field potentials. *J Neurosci*, 29:15299–15307, 2009.
- [136] J.D. Victor. How the brain uses time to represent and process visual information(1). *Brain Res.*, 886:33–46, 2000.
- [137] J.D. Victor and K.P. Purpura. Nature and precision of temporal coding in visual cortex: A metric-space analysis. *J. Neurophysiol.*, 76:1310–1326, 1996.

Pubblicazione dell'autore

- Alberto Mazzoni, Nicolas Brunel, **Stefano Cavallari**, Nikos K. Logothetis, Stefano Panzeri.
Cortical dynamics during naturalistic sensory stimulations: experiments and models. 2011, *Journal of Physiology - Paris*: in press.