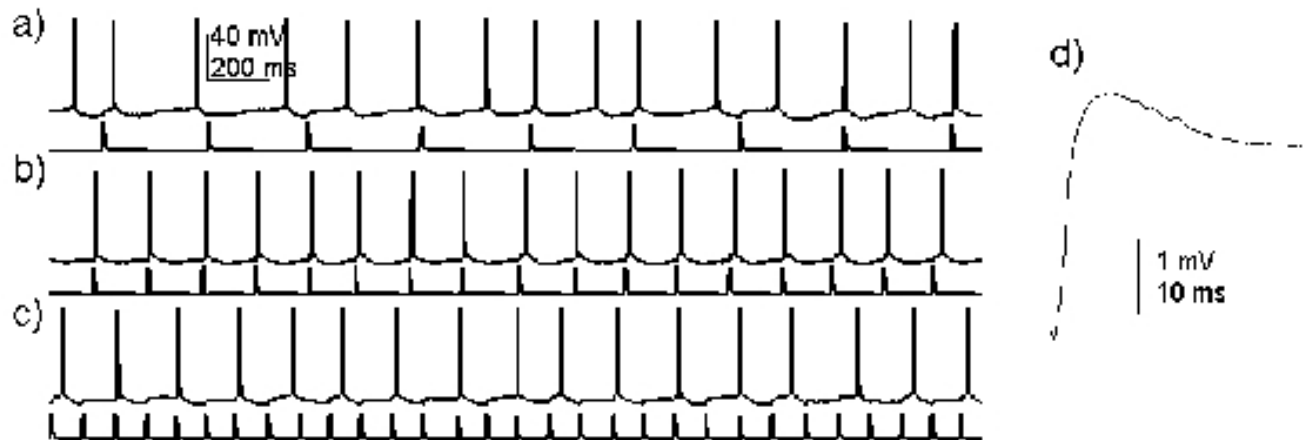


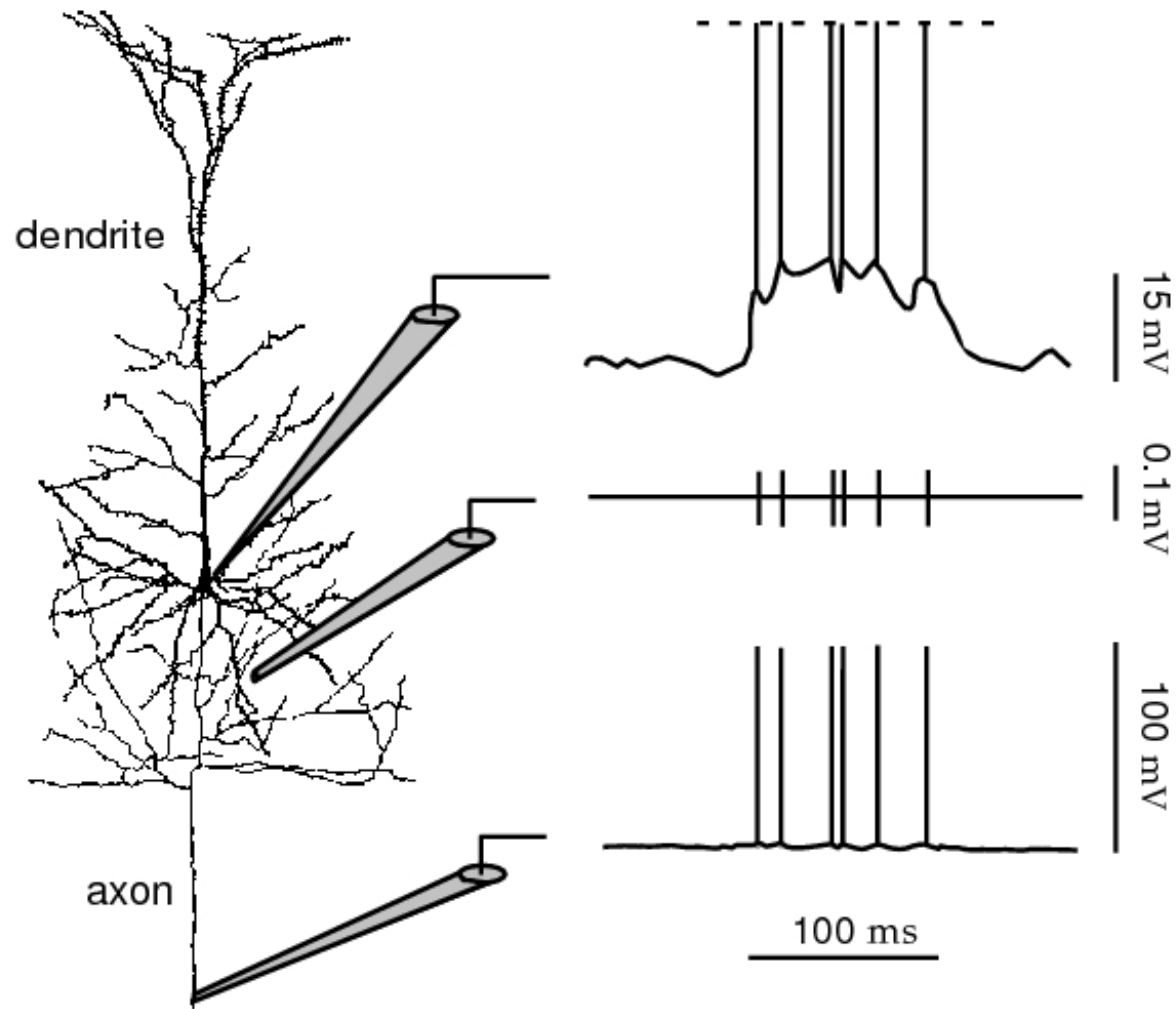
Codifica Neuronale

A. Torcini

Istituto dei Sistemi Complessi - CNR - Firenze - Italy



Misura della Risposta Neuronale



Dallo stimolo alla risposta

Un neurone risponde ad uno stimolo specifico, a cui é sensibile, con una sequenza (**treno**) di potenziali di azione (**spikes**).

Ma la sequenza di solito *In Vivo non* é la stessa anche se lo stimolo é lo stesso.

Possibili cause:

- natura stocastica di alcuni processi biofisici alla base dell'emissione di potenziali di azione;
- diverso livello di attenzione del soggetto;
- effetto di altri processi cognitivi che avvengono durante la prova.

Si cercano modelli che riproducano le caratteristiche **statistiche** di un processo, piuttosto che la precisa sequenza temporale degli spikes in modo assolutamente **deterministico**.

Di solito ad uno stimolo non risponde un solo neurone, ma una popolazione vasta di neuroni, quindi per la codifica dello stimolo diventa essenziale non solo la singola sequenza di spikes, ma il **livello di correlazione** fra i diversi treni di spikes.

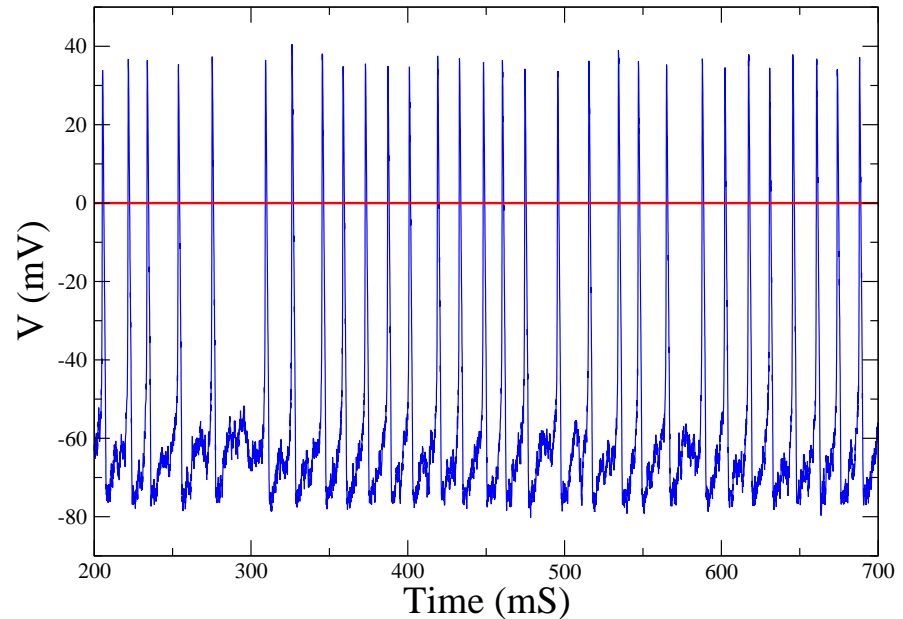


Sequenze di potenziali d'azione

DOGMA : I potenziali d'azione trasportano informazione solo associata ai tempi d'emissione

Sequenza di N spikes emessi in un intervallo $[0 : T]$:

$\{t_1, t_2, t_3, \dots, t_N\}$



Funzione di risposta associata alla sequenza e funzione h valutata ai tempi di sparo

$$\rho(t) = \sum_{i=1}^N \delta(t - T_i) \quad \sum_{i=1}^N h(t - t_i) = \int_{-\infty}^{\infty} d\tau h(\tau) \rho(t - \tau)$$

Proprietá della funzione matematica δ :

$$\int_{-\infty}^{\infty} d\tau \delta(t - \tau) f(\tau) = f(t) \quad \text{e} \quad \int d\tau \delta(\tau) = 1$$



Spike Count e Firing Rate

Data la variabilità della risposta neuronale allo stesso stimolo, per caratterizzarla si usano quantità probabilistiche, come

- **Spike Count** – $N(T) = \frac{1}{T} \int_0^T d\tau \rho(\tau)$
Numero di PA emessi in un intervallo di tempo T ;
- **Firing Rate** – $r(t) = \frac{1}{\Delta t} \int_t^{t+\Delta t} d\tau \langle \rho(\tau) \rangle$
 - Δt piccolo per aumentare risoluzione temporale
 - $\langle \cdot \rangle$ media su molte realizzazioni dello stesso esperimento per aumentare la statistica
- **Spiking Probability** – $r\Delta t$ probabilità di emettere un PA nello intervallo Δt

Si può stimare il **firing rate medio** su una finestra temporale T come

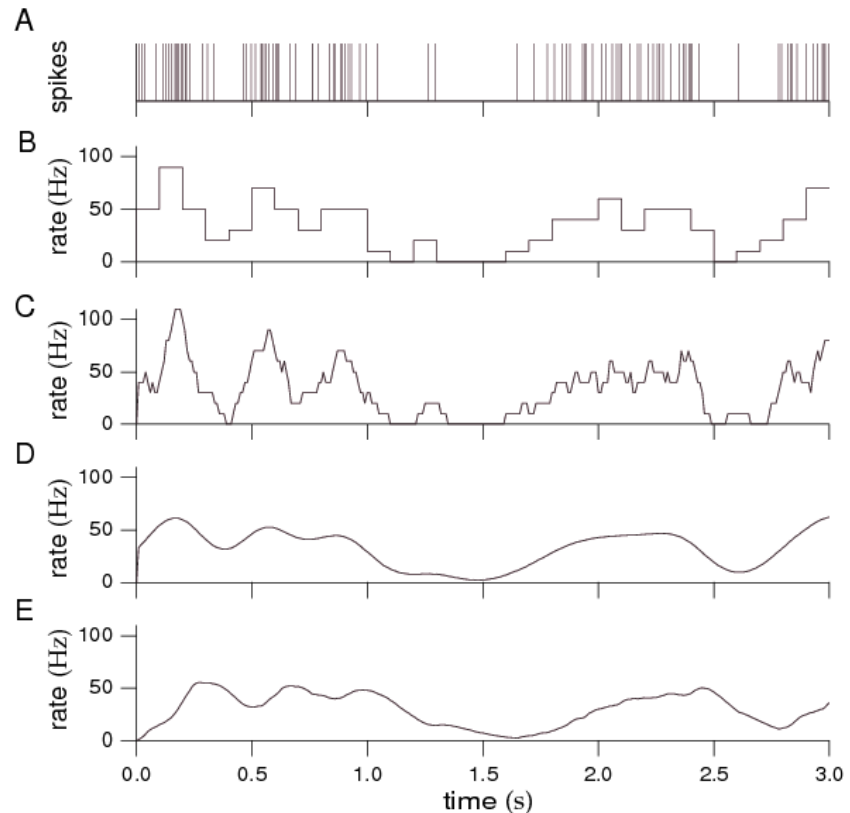
$$\langle r \rangle = \frac{N(T)}{T} = \frac{1}{T} \int_0^T d\tau \langle \rho(\tau) \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T dt r(t)$$

Misura dei Firing Rates

Come si può misurare il firing rate $r(t)$ da una sequenza di spikes sperimentale ?

B – Media su una finestra temporale fissata di ampiezza $\Delta t = 100 \text{ mS}$

C – Media su una finestra mobile di ampiezza Δt , evita l'arbitrarietà della posizione della finestra.



D – Media su una finestra mobile gaussiana, evita la discretezza dei singoli spikes, ma tiene in conto di spikes emessi nel futuro per stimare il firing rate: **non é molto realistico**

E – Media su una finestra mobile **causale**, che tiene conto solo degli spikes emessi prima del tempo in esame.

Tutte le medie su finestre mobili danno rates correlati in finestre vicine, dato che si media sugli stessi spikes



Response tuning curves(I)

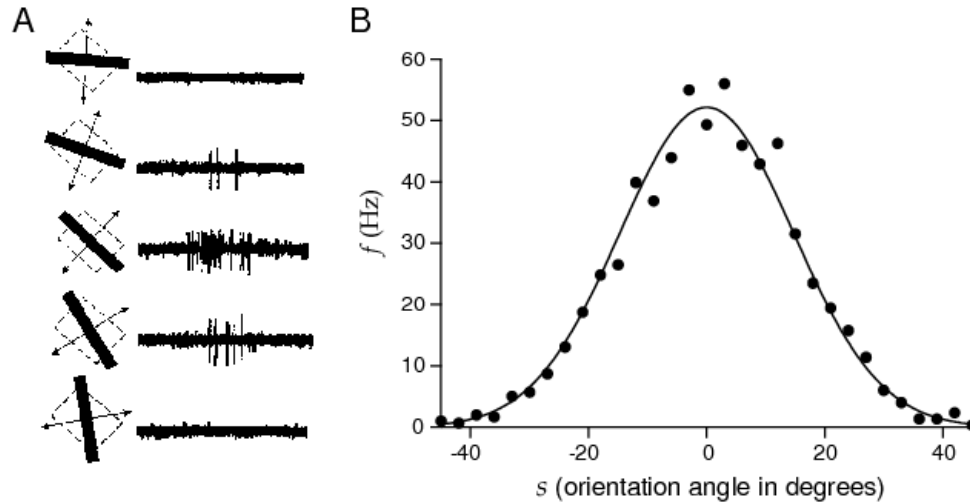


Figure 1.5: A) Recordings from a neuron in the primary visual cortex of a monkey. A bar of light was moved across the receptive field of the cell at different angles. The diagrams to the left of each trace show the receptive field as a dashed square and the light source as a black bar. The bidirectional motion of the light bar is indicated by the arrows. The angle of the bar indicates the orientation of the light bar for the corresponding trace. B) Average firing rate of a cat V1 neuron plotted as a function of the orientation angle of the light bar stimulus. The curve is a fit using

Si misura il **firing rate medio** come funzione di un parametro **s** che caratterizza lo stimolo.

La **risposta massima** determina l'angolo di orientazione preferito dal neurone S_{max}

Queste misure servono a caratterizzare la **selettività** dei neuroni in certe aree (sono misure extra-cellulari) sensoriali del cervello a varie caratteristiche degli stimoli.

Response tuning curves(II)

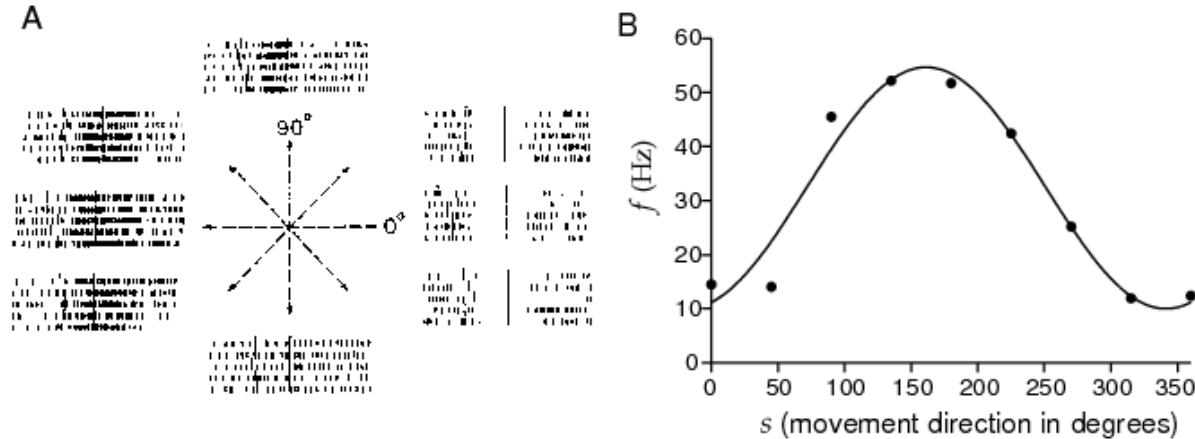


Figure 1.6: A) Recordings from the primary motor cortex of a monkey performing an arm reaching task. The hand of the monkey started from a central resting location and reaching movements were made in the directions indicated by the arrows. The rasters for each direction show action potentials fired on five trials. B) Average firing rate plotted as a function of the direction in which the monkey moved its arm. The curve is a fit using the function 1.15 with parameters $r_{\max} = 54.69$ Hz, $r_0 = 32.34$ Hz, and $s_{\max} = 161.25^\circ$. (A adapted from Georgopoulos et al., 1982 which is also the source of the data points in B.)

Le **response tuning curves** possono avere forme diversa ed essere associate anche a molte altre caratteristiche quali :
contrasto, frequenze spaziali o temporali, dimensione, **direzione del moto** etc.

Stimolo associato ad una Risposta

Finora abbiamo visto come caratterizzare la risposta media di un neurone ad uno stimolo, ma come si può calcolare lo **stimolo medio** che genera una data risposta ?

Ad esempio quale è la forma media dello stimolo che genera un potenziale d'azione ?

Spike-Triggered Average

Quale deve essere la **differenza minima ΔS** fra due stimoli per poterli distinguere e come dipende dalla intensità del singolo stimolo ?

Legge di Weber

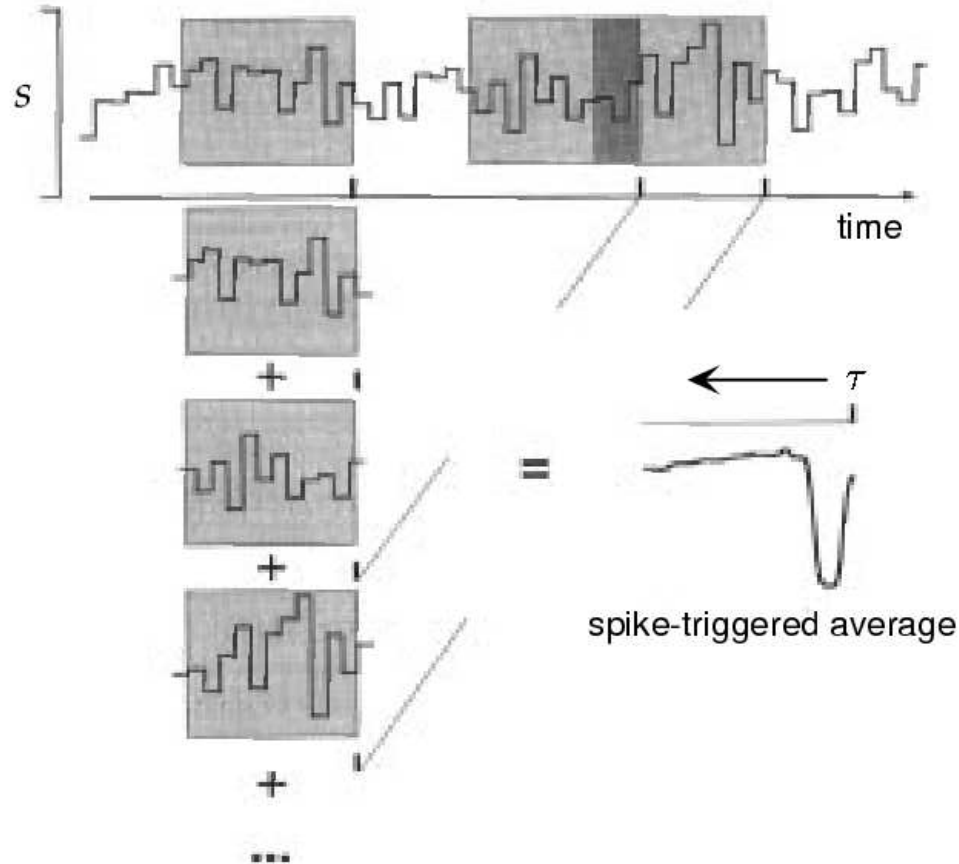
Weber scoprì che **ΔS** è proporzionale allo stimolo **S** , così il loro rapporto resta costante **$\Delta S/S$** .

Legge di Fechner

L'intensità percepita di uno stimolo di ampiezza assoluta **S** quindi scala solo come **$\log S$** , basta integrare la Legge di Weber.



Spike-Triggered Average (I)



Con la **spike-triggered average** si ricostruisce lo stimolo medio $C(\tau)$ che porta alla emissione di un potenziale d'azione.

$$C(\tau) = \left\langle \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N S(t_i - \tau) \right\rangle$$

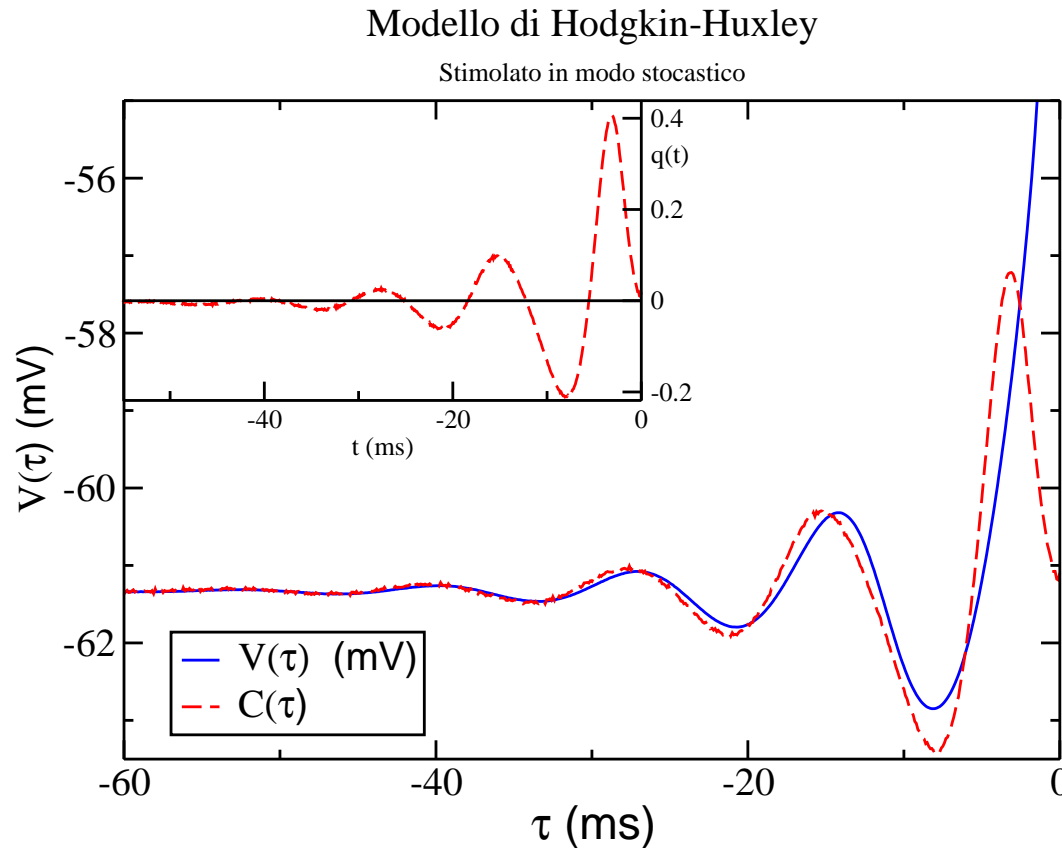
si media su tutti i PA in una sequenza e su varie realizzazioni dello stesso esperimento $\langle \cdot \rangle$

La risposta é influenzato da segnali emessi sino a tempi al piú $\tau \sim 100 - 500 \text{ mS}$

$$C(\tau) = \frac{1}{\langle r \rangle} Q_{RS}(-\tau)$$

ove Q_{RS} é la funzione di correlazione fra **firing rate** $r(t)$ e **stimolo** $S(t)$

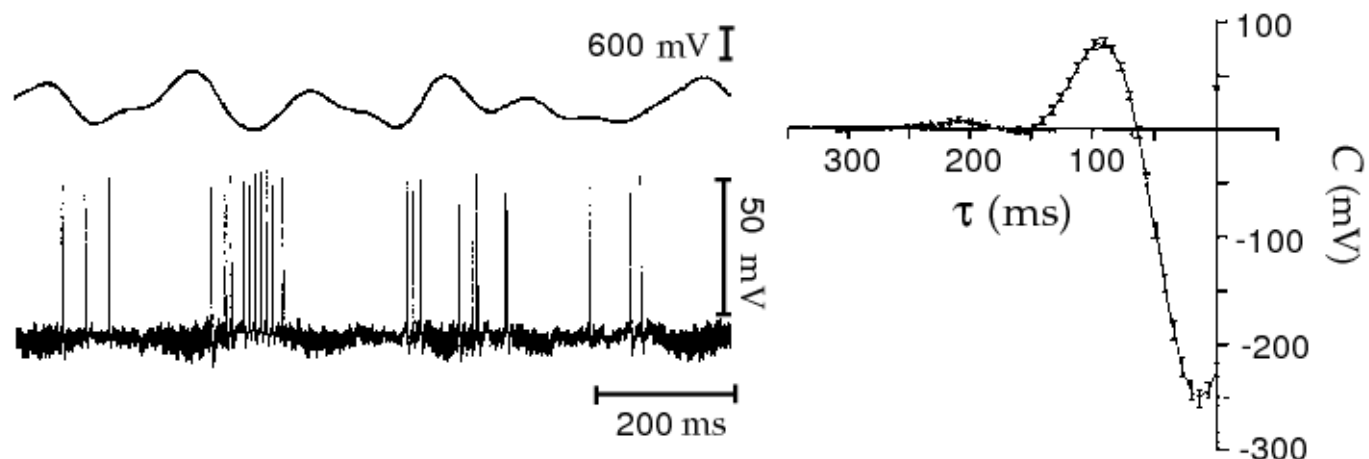
Spike-Triggered Average (II)



- $V(\tau)$ - Spike triggered membrane potential
- $C(\tau)$ - Spike triggered input current

É chiaro il ruolo delle oscillazioni sotto-soglia per portare il neurone alla di emissione di un PA, il neurone di HH é in **regime silente** senza stimoli stocastici

Spike-Triggered Average (III)



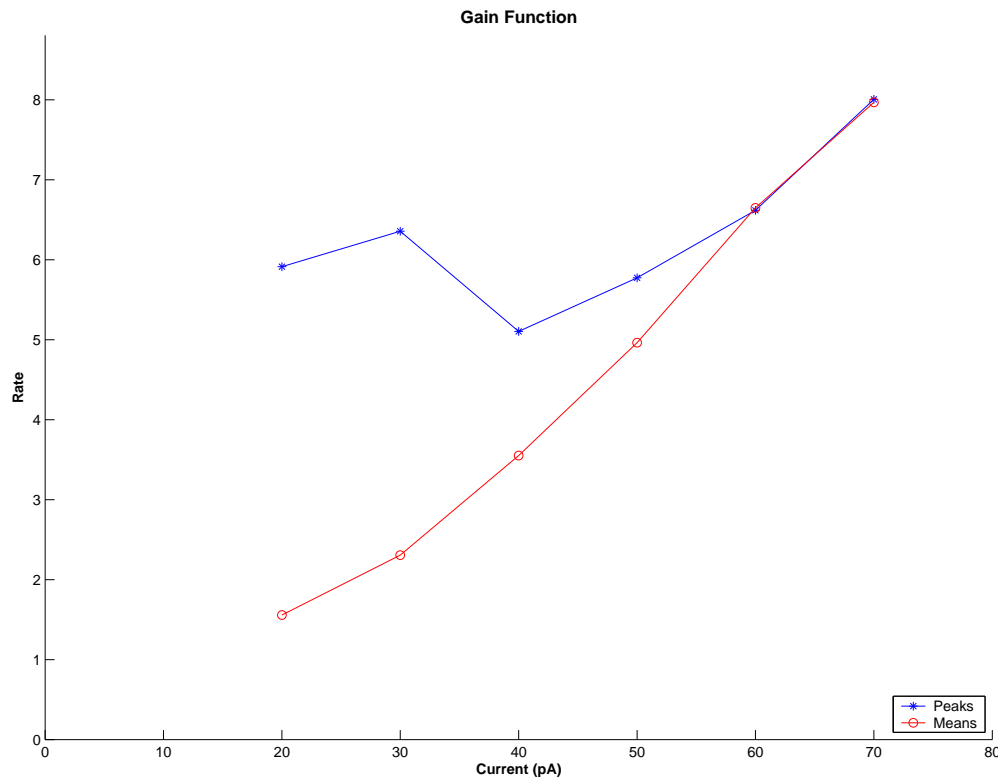
I pesci elettrici, come il [Eigenmannia](#), generano campi elettrici oscillanti tramite un organo interno; le distorsioni del campo elettrico dovute ad oggetti vicini sono rilevate da sensori posti sulla pelle del pesce.

Gabbiani et al, 1996, hanno sottoposto il pesce ad un campo elettrico variabile e misurato la risposta di un neurone associato alla rilevazione sensoriale e ricostruito lo stimolo tramite una spike-triggered average.

INTERVALLO



Statistica dei treni di impulsi



Sinora abbiamo caratterizzato la risposta di un neurone ad uno stimolo solo con il **Rate** $r(t)$.

Per descrivere completamente la relazione fra stimolo e risposta si dovrebbe specificare la probabilità di una specifica sequenza di spikes $P[t_1, t_2, t_3, \dots, t_N]$ dato lo stimolo.

Troppo Difficile

Introduciamo modelli stocastici semplici e verifichiamo quanto sono validi

- **Processo di Rinnovo** - Se la probabilità di un evento dipende solo dall'evento precedente
- **Processo di Poisson** - Ogni evento è indipendente dagli altri
- **Processo di Poisson Omogeneo** - $r(t) \equiv r$ - rate costante

Processo di Poisson Omogeneo (I)

Voglio stimare la probabilità di avere una sequenza di N spikes in un intervallo di tempo T per un processo di Poisson omogeneo:

$$P[t_1, t_2, \dots, t_N] = N! P_T(N) \left[\frac{\Delta t}{T} \right]^N$$

Stima di $P_T(N)$:

1. Dividiamo T in M bins di ampiezza $\Delta t = T/M$
2. Assumiamo che Δt è così piccolo che NON possiamo avere due spikes nello stesso Δt (cioè $M \gg N$)
3. Per processi di Poisson la probabilità di avere (non avere) uno spike in un certo intervallo è $r\Delta t$ ($1 - r\Delta t$)

$$P_T[N] = \frac{M!}{(M-N)!N!} [r\Delta t]^N [1 - r\Delta t]^{(M-N)}$$



Processo di Poisson Omogeneo (II)

Nel limite $\Delta t \rightarrow 0$ si ottiene la **Distribuzione di Poisson**

$$P_T[N] = \frac{(rT)^N}{N!} e^{-rT}$$

Da questa si possono calcolare **la media** e **la varianza** del conteggio di spike, ed il **Fattore di Fano** F

$$\langle N(T) \rangle = rT \quad ; \quad \sigma_N^2 = \langle N^2 \rangle - \langle N \rangle^2 = rT \quad ; \quad F = \frac{\sigma_N^2}{\langle N \rangle} = 1$$

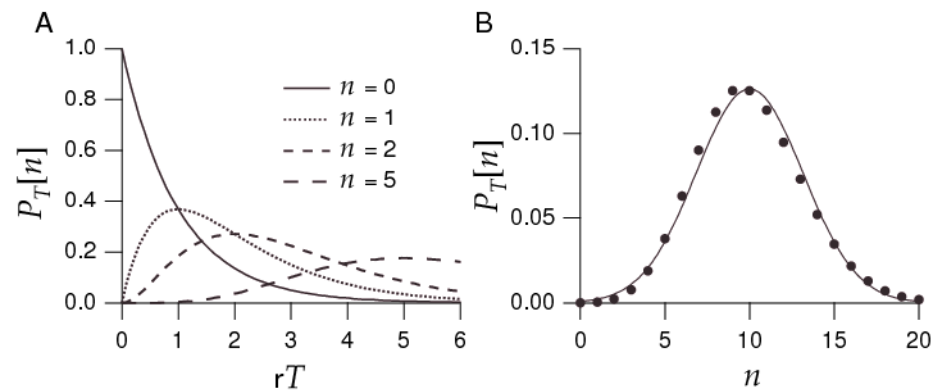
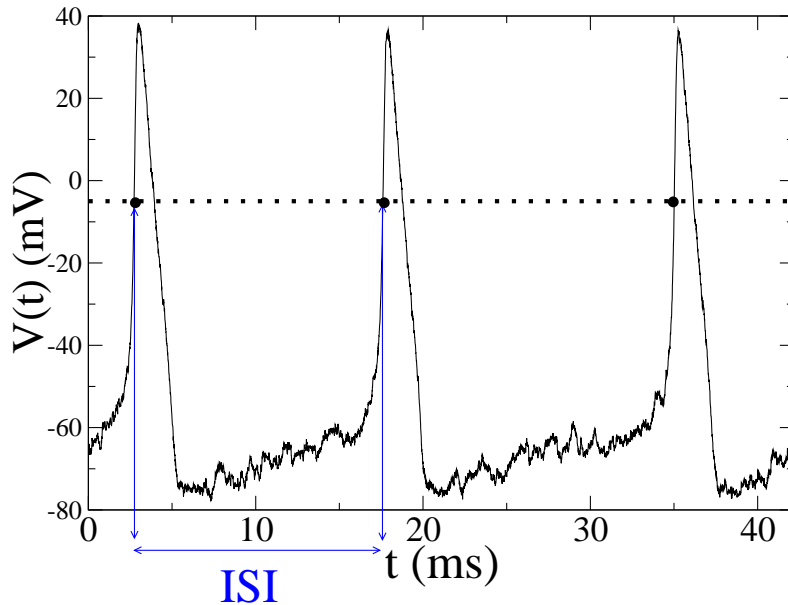


Figure 1.11: A) The probability that a homogeneous Poisson process generates n spikes in a time period of duration T plotted for $n = 0, 1, 2,$ and 5 . The probability is plotted as function of the rate times the duration of the interval, rT , to make the plot applicable for any rate. B) The probability of finding n spikes during a time period for which $rT = 10$ (dots) compared with a Gaussian distribution with mean and variance equal to 10 (line).

Inter-spike interval distribution (I)



Quale é la probabilità secondo Poisson di avere un $ISI_i = t_{i+1} - t_i$ di durata τ ?

$$P[\tau \leq ISI_i \leq \tau + \Delta t] = r \Delta t e^{-r\tau}$$

- $e^{-r\tau}$ - Probabilità di non avere spikes prima di τ
- $r \Delta t$ - Probabilità di avere 1 spike nel Δt successivo.

La densità di probabilità Poissoniana degli ISI é

$$P_{ISI}(\tau) = r e^{-r\tau}$$

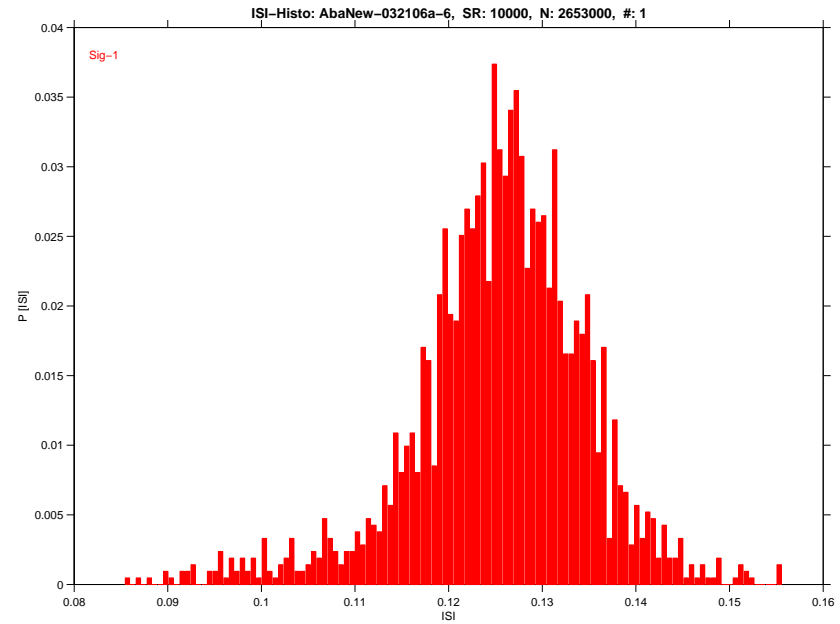
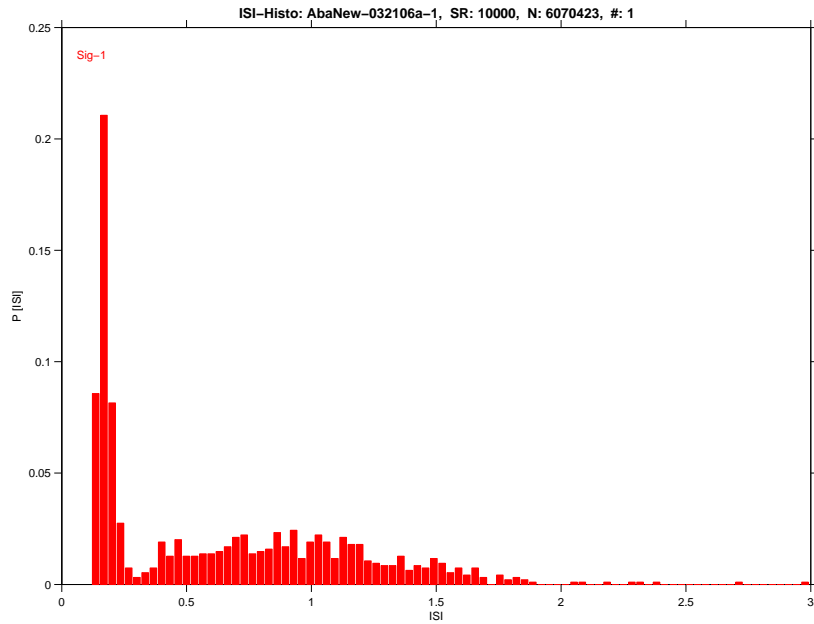
La **media e varianza degli ISI τ** , ed il **coefficiente di variazione C_V** sono dati da

$$\langle \tau \rangle = \frac{1}{r} \quad ; \quad \sigma_{\tau}^2 = \frac{1}{r^2} \quad ; \quad C_V = \frac{\sigma_{\tau}}{\langle \tau \rangle}$$

Per un processo Poissoniano $C_V = 1$, per un processo regolare $C_V = 0$



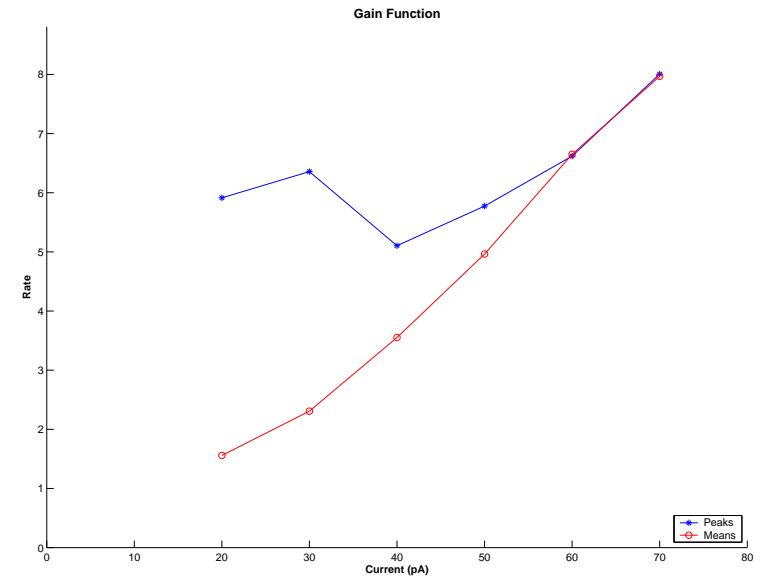
Inter-spike interval distribution (II)



Cellula stellata di ratto della corteccia entorinale sottoposta a corrente costante

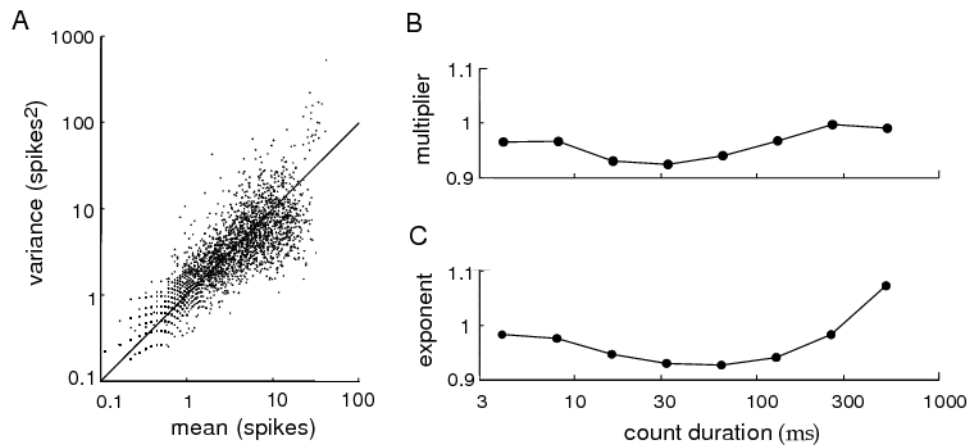
Julie Haas - San Diego (CA) - Aprile 2006

Periodo di Refrattarietà del Neurone



Confronto con Dati Sperimentali

Spike Count e Fattore di Fano



Media e varianza degli spike-counts ottenute da misure su neuroni dell'area temporale media di scimmie vigili che ricevono vari stimoli visivi.

I neuroni MT sono neuroni della corteccia primaria sensibili ad immagini in moto.

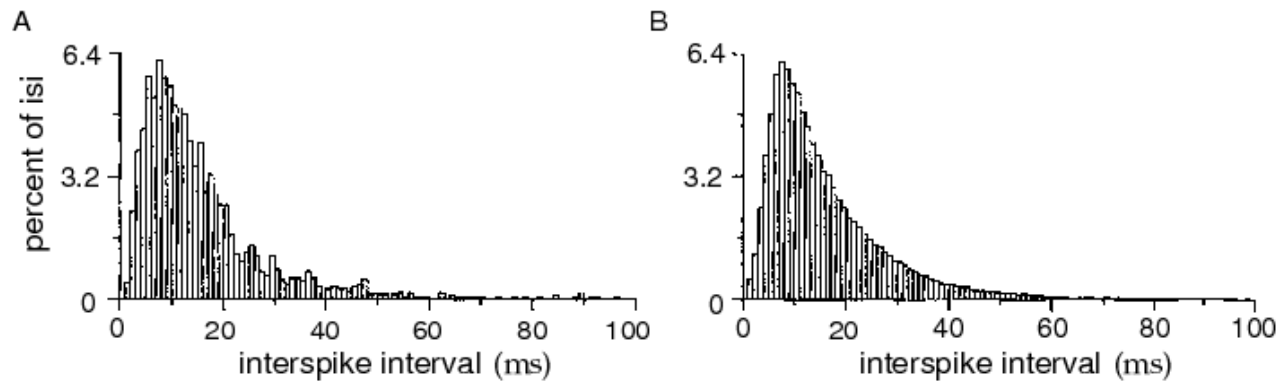
Di solito

$$\sigma_N^2 = A \langle N \rangle^B \quad ; \quad \text{con} \quad 1 \leq A, B \leq 1.5$$

I dati reali mostrano una variabilità maggiore rispetto ad un processo di Poisson $A = B = 1$, ma i dati sono spesso relativi ad animali sotto anestesia, ove è noto esservi una maggiore variabilità nella risposta neuronale.



Confronto con Dati Sperimentali



Distribuzione degli ISI per un neurone della area MT associato alla risposta visiva di un **macaco sveglio** a punti che si muovono a caso.

- A tempi $ISI > 10$ ms si ha una coda esponenziale come la Poissoniana
- a tempi brevi la distribuzione va a zero, **refrattarietà**
- aggiungendo al modello di Poisson un tempo di refrattarietà random con media 5 ms e standard deviation 2 ms, si ottiene un buon accordo (B)

Confronto con Dati Sperimentali

Coefficiente di variazione

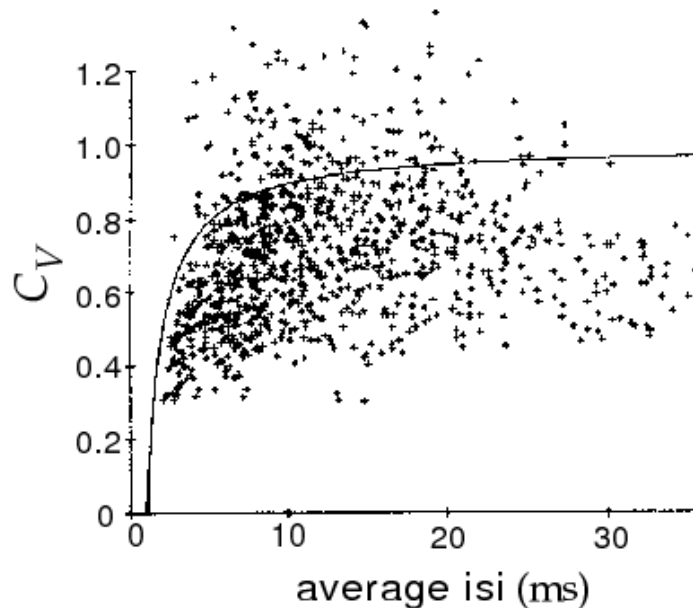


Figure 1.16: Coefficients of variation for a large number of V1 and MT neurons plotted as a function of mean interspike interval. The solid curve is the result of a Poisson model with a refractory period. (Adapted from Softky and Koch, 1992.)

Ma Poisson + refrattarietà non risolve tutto

In vitro di solito il firing di un neurone è regolare, mentre in vivo può diventare altamente irregolare, la variabilità non è associata al singolo neurone.

Il codice neuronale

Il punto centrale della codifica neuronale e' se i singoli neuroni ed i singoli potenziali di azione codificano in modo **indipendente** uno dall'altro, o se piuttosto le **correlazioni** fra different spikes e differenti neuroni sono responsabili della codifica dell'informazione.

Esempi di codifica tramite correlazioni :

- l'informazione potrebbe essere ad esempio associata alla lunghezza degli ISI, questo prevederebbe una correlazione fra spikes successivi;
- le correlazioni nella dinamica delle popolazioni di neuroni possono rappresentare un modo di trasmissione di informazione, ad esempio tramite oscillazioni collettive o tramite sincronizzazione

Da un punto di vista sperimentale queste correlazioni, sia temporali, che spaziali sono presenti , ma in forma così labile che é difficile decidere se siano rilevanti o meno.

Soprattutto le correlazioni nei treni di spikes sembrano assai poco rilevanti, altro discorso va fatto per la sincronizzazione di una popolazione di neuroni.



La precessione della fase (I)

Un esempio molto interessante riguarda il firing dei neuroni dello ippocampo di un ratto. L'ippocampo é una struttura del cervello che é legata ai processi di formazione della memoria ed alla cordinazione motoria spaziale.

Il firing rate di molte cellule dello ippocampo quando un ratto si muove in un ambiente familiare sono legate alla posizione del ratto stesso. Specifici neuroni sparano di piú quando il ratto é in un determnato luogo, sono spazialmente specifici.

Quando il ratto espora un ambiente i neuroni dello ippocampo sparano in modo collettivo con un **firing rate $\sim 7 - 12$ Hz (Ritmo Teta)**. Se misuriamo il segnale con EEG.

Se si guarda invece la fase di sparo di un neurone specifico relativamente al firing collettivo, questa dá ulteriori informazioni sulla posizione del ratto.

Ad esempio in un corridoio rettilineo la fase con cui i singoli neuroni sparano cresce linearmente con la posizione del ratto.



La precessione della fase (II)

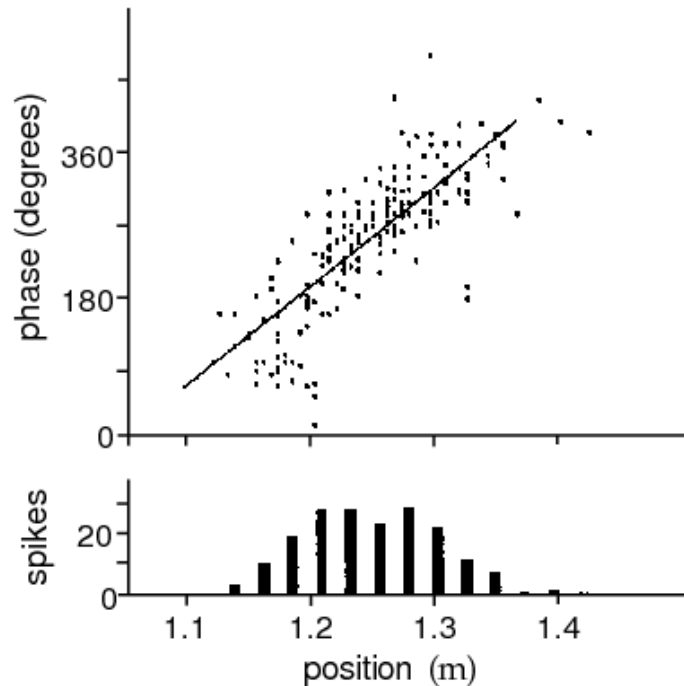
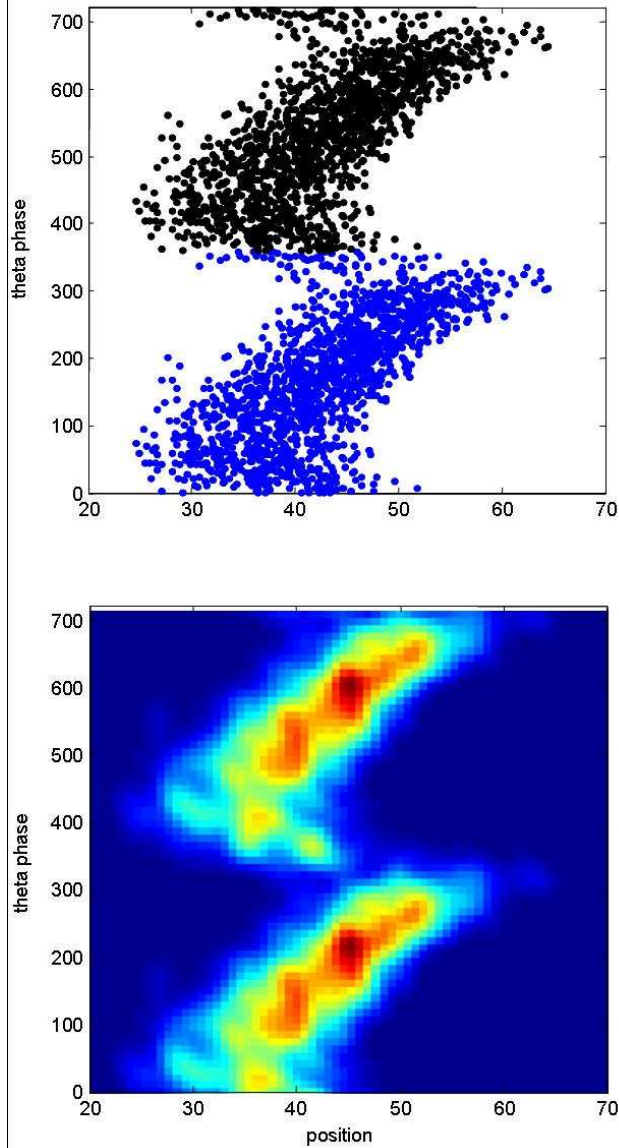


Figure 1.18: Position versus phase for a hippocampal place cell. Each dot in the upper figure shows the phase of the theta rhythm plotted against the position of the animal at the time when a spike was fired. The linear relation shows that information about position is contained in the relative phase of firing. The lower plot is a conventional place field tuning curve of spike count versus position. (Adapted from O'Keefe and Recce, 1993.)

Esaminando un singolo neurone, conoscendo la fase rispetto al ritmo Teta (a parità di firing rate) posso distinguere dalla tuning curve se é all'inizio o alla fine del corridoio.

La precessione della fase (III)



Example of phase precession from a rat running on a circular track. Top plot: The position of the spikes are plotted along with the phase that the cell fired relative to the hippocampal theta rhythm. Bottom plot: Density plot of spike position versus phase of firing. Note that the y-axis covers two full theta cycles (0-720 degrees) to ensure that a complete cycle of precession is seen. The rat enters the field on right and exits on the left.

http://en.wikipedia.org/wiki/Place_cell

Testi consigliati

- **Theoretical Neuroscience**

P. Dayan e LF Abbott (The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2001)

- **Principles of Neural Science**

Kandell, Scwartz, Jessell (Mc Graw Hill, 2002)