

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

ANNO ACCADEMICO 2004-2005

Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali

Corso di Laurea in Fisica

Tesi di Laurea

**Dinamica di modelli realistici di
singolo neurone**

Candidato:

Stefano Luccioli

Relatore:

dott. Alessandro Torcini

Correlatore:

prof. Roberto Livi

19 luglio 2005

Indice

Introduzione	1
1 Elementi di neurofisiologia	6
1.1 I neuroni	6
1.2 I segnali neuronali ed il potenziale di azione	7
1.3 Le sinapsi	9
1.4 Introduzione alla dinamica neuronale	11
1.5 La membrana cellulare del neurone	14
1.6 Canali ionici e correnti ioniche	16
1.7 Origine del potenziale di riposo	18
1.7.1 Un modello cellulare semplificato	18
1.7.2 L'equazione di Nerst	19
1.7.3 Effetto del sodio e pompe ioniche	21
1.7.4 Effetto della permeabilità ionica e dei meccanismi di trasporto	22
1.8 Proprietà elettriche passive della membrana	24
2 Modelli di singolo neurone	27
2.1 Il modello di Hodgkin-Huxley dell'assone gigante del calamaro	28
2.1.1 La tecnica di blocco del voltaggio	30
2.1.2 Conduttanze del sodio e del potassio	35

2.1.3	Le equazioni di Hodgkin-Huxley	38
2.1.4	Diagramma di biforcazione del modello di Hodgkin-Huxley	41
2.2	I modelli ridotti	44
2.2.1	Il modello di FitzHugh-Nagumo	46
2.2.2	Risposta del modello di FitzHugh-Nagumo ad una corrente costante	50
2.3	Il modello <i>leaky integrate and fire</i>	51
2.3.1	Risposta ad una corrente costante	53
3	Elementi di teoria dell'informazione	55
3.1	L'approccio della teoria dell'informazione	55
3.2	Entropie condizionali	57
3.3	Applicazioni delle entropie dinamiche	60
3.3.1	Entropia di un treno di impulsi	60
3.3.2	Entropie dinamiche quali indicatori per la risonanza stocastica	64
4	Risposta del singolo neurone a treni d'impulsi ad alta frequenza	68
4.1	Caratterizzazione degli stimoli in ingresso	70
4.2	Metodi numerici ed indicatori impiegati	76
4.3	Analogia con una particella in una buca di potenziale	80
4.4	Risposta nel regime silente	83
4.4.1	Risposta nel limite di alto e basso rumore	83
4.4.2	Risonanza coerente	89
4.4.3	Origine della risonanza coerente	93
4.5	Risposta nel regime bistabile	96
4.6	Risposta nel regime oltre la biforcazione di Hopf	101

Conclusioni	110
A Fenomenologia delle biforcazioni	113
A.1 Biforcazioni sovra-critiche di punti fissi	114
A.2 Biforcazioni sotto-critiche	116
B Integrazione numerica di equazioni differenziali ordinarie	118
B.1 Il metodo di Eulero	119
B.2 Il metodo Runge-Kutta	120

Introduzione

Il presente lavoro di tesi rientra nell'ambito di un'ampia attività di ricerca che ha visto negli ultimi anni molti fisici orientarsi verso problematiche che un tempo erano dominio di biologi, biochimici o fisiologi. A partire dai lavori pionieristici di A. L. Hodgkin e A. F. Huxley sulla fisiologia del neurone, che li portarono al conseguimento del premio Nobel nel 1963, nonché a sviluppare un modello matematico, tuttora attuale, per la dinamica del neurone, sono stati fatti molti passi avanti. In particolare, queste attività di frontiera hanno consentito il trasferimento e l'applicazione di tecniche e metodologie propriamente fisiche a vari campi delle scienze che si occupano degli organismi viventi, fra cui le neuroscienze.

Scopo di questa tesi di laurea è lo studio dei comportamenti dinamici di modelli realistici di singolo neurone, in condizioni simili a quelle in cui si trovano abitualmente i neuroni *in vivo* nella corteccia cerebrale dei mammiferi. Analizzeremo perciò la risposta del singolo neurone sottoposto a continue stimolazioni, schematizzate con gradini di tensione, dovute ad impulsi elettrici (*potenziali d'azione*) provenienti da un gran numero di altri neuroni connessi tramite *sinapsi* a quello in esame. Un modo sensato di schematizzare i treni di impulsi che raggiungono il neurone, e che trova corrispondenza nei dati sperimentali [1], consiste nell'approssimare tale successione di impulsi come un processo puramente stocastico, più specificamente come un *processo di rinnovo* [2]. In questa tesi ci avvarremo quindi di metodologie proprie della

meccanica statistica e dei sistemi dinamici per investigare la risposta di un modello non lineare di interesse biologico sottoposto a stimoli stocastici.

Prima di riassumere gli aspetti salienti e i risultati contenuti nella tesi, ci preme cercare di inquadrarla in una prospettiva più generale, che fa riferimento ad aspetti di carattere fondamentale. In particolare va notato come lo studio dei fenomeni guidati da processi stocastici costituisca uno dei campi di ricerca tradizionali nell'ambito della meccanica statistica di equilibrio e di non-equilibrio. D'altro canto nello studio dei sistemi biologici e più specificamente dei sistemi neuro-biologici, spesso si sono usati, con successo, approcci di tipo statistico per ovviare alla mancanza di informazioni dettagliate sui processi e le reazioni chimiche e fisiche alla base del fenomeno in oggetto [2]. Inoltre in tali ambiti si fa spesso ricorso a modelli fenomenologici e ad analogie con processi fisici "più semplici" per poter arrivare ad una qualche comprensione di fenomeni di carattere generale. Una schematizzazione di processi che coinvolgono molti gradi di libertà largamente usata è rappresentata dal cosiddetto approccio alla Langevin, in cui il rumore gioca il ruolo di una forza aleatoria che rappresenta la manifestazione macroscopica di interazioni complesse a livello microscopico. In questo caso le proprietà statistiche che caratterizzano il sistema possono essere dedotte dalla forma della distribuzione di probabilità indotta dal processo stocastico. Malgrado la sua estrema semplicità questa descrizione si rivela efficace in molte applicazioni, anche in ambito biologico, la più nota delle quali è la teoria del moto browniano proposta da A. Einstein nel 1905.

Entrando maggiormente nello specifico, gli studi riguardanti le neuroscienze, e più in particolare il funzionamento del cervello come centro di elaborazione e di immagazzinamento di dati sia sensoriali che cognitivi, si sono intrecciati negli anni passati con quelli di teoria dell'informazione ed anzi si può dire che i due campi di indagine abbiano reciprocamente beneficiato di scambi ed interazioni [3].

L'analisi elettrofisiologica dei tessuti cerebrali ha mostrato come gli elementi deputati alla trasmissione ed elaborazione di informazioni siano i neuroni, e come essi, sebbene ne esistano di svariate tipologie, abbiano tuttavia in comune alcune caratteristiche salienti. Nello specifico, i comportamenti dinamici rilevanti di una cellula quale il neurone, consistono nella emissione e trasmissione di impulsi elettrici stereotipati (i cosiddetti *potenziali d'azione*) ad altre cellule. L'emissione dei potenziali d'azione è a sua volta indotta dalla ricezione tramite le sinapsi di altri potenziali d'azione provenienti da neuroni connessi a quello in esame. Quindi si può ben dire che i potenziali d'azione rappresentino gli elementi base del codice usato per la trasmissione d'informazione a livello neuronale.

Come già menzionato, studi dettagliati della dinamica della membrana cellulare dell'assone gigante del calamaro condotti da Hodgkin e Huxley negli anni cinquanta [4, 5, 6], hanno portato alla messa a punto di un modello realistico capace di riprodurre l'evoluzione temporale della differenza di potenziale trans-cellulare durante l'emissione di un potenziale d'azione per una grande classe di neuroni (fra cui i neuroni piramidali presenti nella corteccia cerebrale dei mammiferi). Questo modello consiste di quattro equazioni differenziali ordinarie non lineari accoppiate fra di loro e sarà l'oggetto principale di studio di questa tesi.

Sebbene questo modello sia stato introdotto già nel 1952, non è stato ancora caratterizzato appieno in tutti i suoi aspetti dinamici, e la comprensione della sua risposta, in condizioni quantomeno simili a quelle dei neuroni *in vivo* nella corteccia cerebrale, è di sicuro un passo necessario e fondamentale per poter poi procedere alla successiva modellizzazione di processi cognitivi elementari in termini di reti neurali con topologie assai complesse di cui i singoli neuroni rappresentano i nodi [7].

Avendo presenti queste motivazioni studieremo la risposta del modello di Hodgkin e Huxley, e di modelli semplificati, sottoposti a sollecitazioni di natura stocastica

ad alta frequenza, dovute alle molte stimolazioni per unità di tempo che i singoli neuroni ricevono *in vivo* dalle centinaia (se non migliaia [1]) di connessioni con altri neuroni della corteccia cerebrale.

Il primo capitolo della tesi sarà dedicato ad una breve introduzione di semplici concetti di neurofisiologia, in particolare si riporteranno una schematica descrizione del neurone, delle sinapsi e della struttura della membrana cellulare. Si descriveranno poi la fenomenologia della dinamica neuronale con particolare enfasi sulla generazione del potenziale d'azione in termini della dinamica delle correnti ioniche che attraversano la membrana neuronale.

Il secondo capitolo sarà principalmente dedicato ai modelli più usati in letteratura per riprodurre la dinamica dei neuroni, a partire da modelli più realistici quale il modello di Hodgkin-Huxley, passando per il modello ridotto di FitzHugh-Nagumo (che è un modello paradigmatico per i sistemi eccitabili [8]) e concludendo con un modello schematico, ma assai usato per le possibilità di trattazione analitica che consente, quale il modello *leaky integrated and fire* [9].

Elementi di teoria dell'informazione, a partire dall'entropia di Shannon per arrivare alle entropie dinamiche, saranno riportati nel capitolo terzo assieme ad applicazioni rilevanti per questa tesi.

I contributi originali, riportati nel capitolo quarto, riguarderanno lo studio della risposta dinamica del modello di Hodgkin-Huxley e del modello di FitzHugh-Nagumo sottoposti a stimoli decorrelati sia inibitori che eccitatori ad alta frequenza. Dopo una esauriente descrizione di come vengono generati gli stimoli di ingresso e delle loro caratteristiche statistiche, sarà delineata una utile analogia tra la dinamica di generazione del potenziale d'azione e la dinamica alla Langevin di una particella in una buca di potenziale a temperatura finita. Si descriverà poi dettagliatamente la risposta del modello di Hodgkin-Huxley nei tre regimi principali individuati: il

regime silente, il regime di bistabilità ed il regime di emissione di treni d'impulsi periodici. In ognuno dei tre regimi la risposta del neurone sarà caratterizzata in termini sia di indicatori che prendono in esame la statistica dei tempi fra impulsi successivi, quali la distribuzione di probabilità di tali tempi e i momenti relativi, sia di indicatori più propriamente dinamici quali la funzione di autocorrelazione del segnale o le entropie dinamiche condizionali. La combinazione di questi indicatori consentirà di comprendere appieno l'evoluzione dinamica nei vari regimi e di tracciare paralleli con semplici modelli stocastici passibili di trattazioni analitiche. Nelle conclusioni riporteremo i principali risultati ottenuti in questa tesi assieme a possibili prospettive e applicazioni future di questi studi. Infine brevi cenni alla teoria delle biforcazioni saranno riportati nella Appendice A, mentre gli schemi di integrazione numerica impiegati saranno descritti nella Appendice B.

Capitolo 1

Elementi di neurofisiologia

In questo capitolo introdurremo alcuni concetti basilari relativi alla neurofisiologia del neurone. In particolare dopo una breve descrizione della morfologia del neurone e delle sinapsi, analizzeremo quei particolari segnali elettrici emessi durante la dinamica neuronale chiamati *potenziali di azione* i quali rappresentano l'unità elementare di informazione scambiabile fra i neuroni. Inoltre descriveremo in dettaglio le caratteristiche della membrana cellulare, sia a riposo che eccitata, con particolare attenzione alle sue proprietà elettriche.

1.1 I neuroni

I neuroni sono cellule del sistema nervoso altamente specializzate e dedicate al trasferimento, immagazzinamento ed elaborazione delle informazioni. Tale elaborazione avviene attraverso segnali elettrici dovuti a differenze di potenziale associate a correnti elettriche di natura ionica (essenzialmente sono rilevanti solo gli ioni sodio, potassio, calcio e cloro) che attraversano la membrana cellulare del neurone. I neuroni sono in numero molto elevato e sono connessi fra di loro in modo molto

intricato (vedi fig.1.1): ad esempio nella corteccia cerebrale si ha una densità superiore a 10^4 neuroni/mm³. Tipicamente, pur nella varietà di tipi di cellule neuronali (neuroni della corteccia cerebrale, motoneuroni del midollo spinale, ecc.), possiamo riconoscere tre parti morfologicamente e funzionalmente distinte: il *corpo cellulare* o *soma*; i *dendriti* e gli *assoni*. Il soma ha una struttura compatta che risulta approssimativamente sferica (di circa 70 μm di diametro) ed è sostanzialmente l'unità deputata all'elaborazione dell'informazione. I dendriti sono estensioni del soma con una struttura molto ramificata che si estendono per distanze che possono raggiungere il millimetro ed hanno la funzione di raccogliere i segnali provenienti dagli altri neuroni e trasmetterli al soma. Gli assoni sono lunghe protuberanze (anche oltre un metro nei neuroni motori degli organismi animali superiori) che si proiettano dal soma e la loro funzione consiste nella trasmissione del segnale generato dal soma verso i dendriti di un'altro neurone. Usando la terminologia dei circuiti elettronici si può quindi dire che i dendriti rappresentano il dispositivo di ingresso ("input"), gli assoni il dispositivo di uscita ("output") e il soma l'unità di elaborazione delle informazioni. La morfologia di un particolare tipo di neurone nonché la sua posizione nella rete neuronale forniscono indizi sulla funzione espletata: ad esempio il livello di arborizzazione fornisce un'idea del numero di connessioni che può ricevere e verso quante altre cellule neuronali invia i propri segnali (vedi fig.1.2).

1.2 I segnali neuronali ed il potenziale di azione

Si definisce *potenziale di membrana* la differenza di potenziale misurata ai capi di due elettrodi, uno posto all'interno della cellula neuronale ed uno posto nel liquido extracellulare circostante. Quando si parla di *segnale neuronale* ci si riferisce alla variazione temporale e spaziale del potenziale di membrana. Quando il neurone è

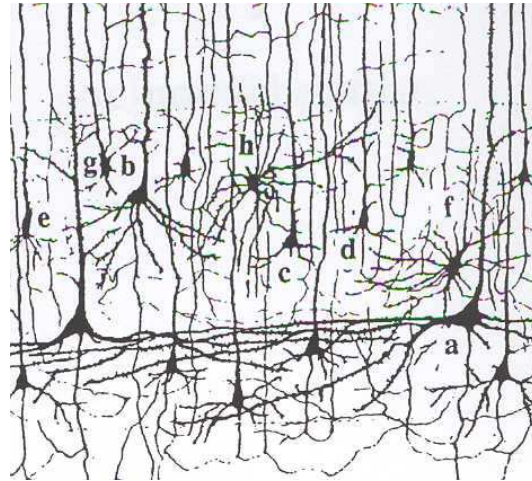


Figura 1.1. Neuroni della corteccia dei mammiferi osservati al microscopio. Possiamo distinguere neuroni con corpi cellulari triangolari e circolari: la cellula *b* è un classico esempio di cellula piramidale con corpo triangolare [10].

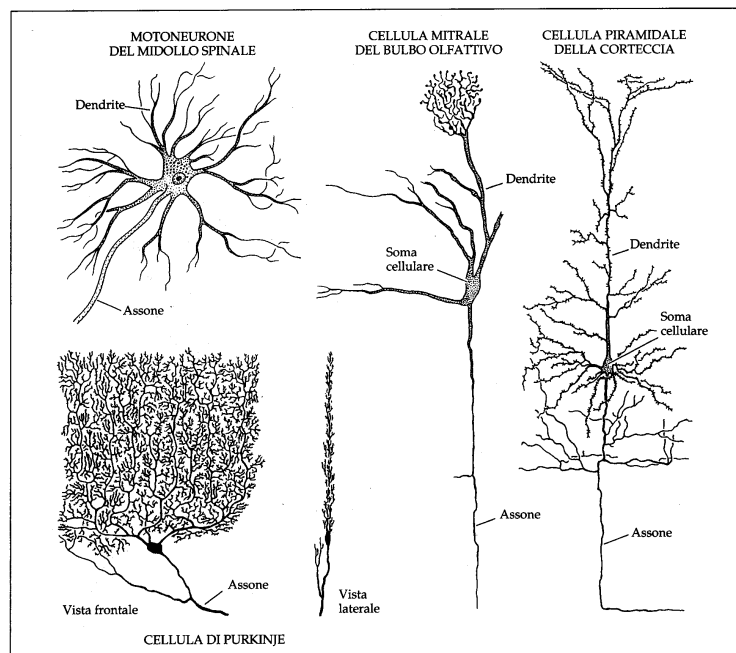


Figura 1.2. Forme e dimensioni dei neuroni [11].

a riposo, ossia non è in qualche modo *eccitato* dall'esterno (e chiariremo nel seguito cosa si intende), il potenziale di membrana assume un valore caratteristico denominato *potenziale di riposo*, tipicamente dell'ordine di -65mV , ossia l'interno della cellula si trova ad un potenziale inferiore rispetto all'esterno.

I *potenziali di azione* sono *impulsi* di tensione tipici generati durante la dinamica neuronale; essi hanno una forma pressoché *stereotipata* e non sono soggetti ad attenuazione o distorsione durante la propagazione lungo l'assone. In fig.1.3 è riportata la forma tipica di un potenziale di azione. Si notino le seguenti caratteristiche:

- l'impulso di tensione ha una durata di circa 1-2 ms ed una ampiezza misurata fra il minimo ed il massimo di circa 100-120 mV;
- nella prima fase dell'impulso si assiste ad una crescita *veolce* del potenziale di membrana fino ad arrivare ad una fase denominata di *depolarizzazione* dove il potenziale di membrana diventa positivo, cioè l'interno della cellula si trova ad un potenziale superiore rispetto all'esterno;
- nella fase di discesa l'impulso prima di ritornare al valore di riposo passa attraverso una fase denominata di *iperpolarizzazione*, tipicamente della durata di circa 10 ms (e quindi molto più lenta della depolarizzazione), in cui la cellula presenta un potenziale di membrana inferiore rispetto a quello di riposo.

Il potenziale di azione, che una volta generato nella cellula neuronale, viaggia lungo l'assone ed è trasmesso agli altri neuroni, costituisce l'unità elementare associata alla trasmissione dei segnali neuronali. Tipicamente quindi quando ci si riferisce al segnale emesso da un neurone si intende la sequenza temporale di questi potenziali di azione, detta anche *treno di impulsi* (in inglese *spike train*).

1.3 Le sinapsi

La *sinapsi* costituisce essenzialmente la giunzione tra due neuroni ossia la struttura attraverso la quale le informazioni sono trasferite da una cellula nervosa all'altra.

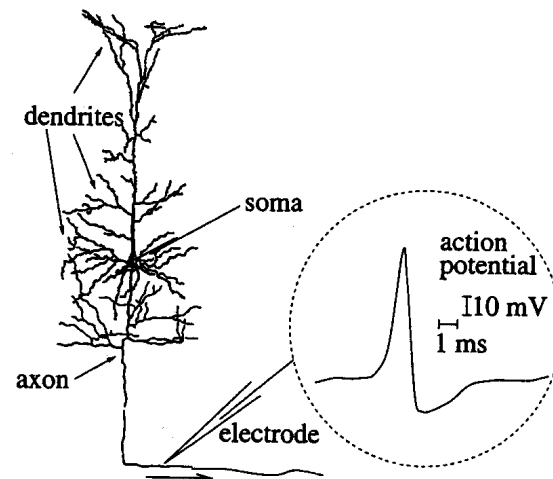


Figura 1.3. Forma tipica di un *potenziale di azione* (o *impulso*) [9].

In tale contesto si definisce *neurone presinaptico* il neurone "trasmettente" i potenziali di azione, a monte della sinapsi, e *neurone postsinaptico* il neurone "ricevente" i potenziali di azione, a valle della sinapsi. Con questa terminologia la sinapsi è quindi la regione in cui l'assone del neurone presinaptico "interagisce" con il dendrite del neurone postsinaptico. Si definisce inoltre *potenziale postsinaptico* (che ha come acronimo *PPS*) la risposta in tensione del neurone postsinaptico conseguente all'arrivo del potenziale di azione proveniente dal neurone presinaptico.

Si distinguono essenzialmente due tipi di sinapsi: la *sinapsi chimica* e la *sinapsi elettrica* (altrimenti detta *gap-junction*). La sinapsi chimica, della quale è riportato lo schema in fig.1.4, risulta la più comune nel cervello dei vertebrati e si basa sul meccanismo che andiamo a descrivere. Il potenziale di azione generato dal neurone presinaptico, giunto all'estremità dell'assone depolarizza localmente la membrana cellulare causando il rilascio all'interno della *fessura sinaptica* (ossia il piccolo spazio tra le due membrane cellulari presinaptiche e postsinaptiche), da parte di strutture poste sull'assone denominate *vescicole sinaptiche*, di particolari

sostanze chimiche denominate *neurotrasmettitori*. Il neurotrasmettitore, non appena raggiunto il versante postsinaptico della sinapsi, é rivelato da speciali molecole (*chemorecettori*) poste sulla membrana postsinaptica che provocano l'apertura (o direttamente o tramite una catena di segnali biochimici) di specifici *canali* attraverso i quali una corrente ionica fluisce dal liquido extracellulare alla cellula. L'ingresso di questi ioni porta a sua volta ad una variazione del valore del potenziale di membrana postsinaptico. Dunque in una sinapsi chimica si ha prima la trasformazione di un segnale elettrico in un segnale chimico sulla membrana presinaptica e poi la successiva trasformazione sulla membrana postsinaptica di un segnale chimico in un segnale elettrico. La sinapsi elettrica realizza invece un accoppiamento elettrico tra due neuroni attraverso canali ionici altamente specializzati (detti *gap-junctions*) che collegano la membrana presinaptica e postsinaptica. La sinapsi elettrica permette perciò un flusso di corrente diretto tra neuroni adiacenti.

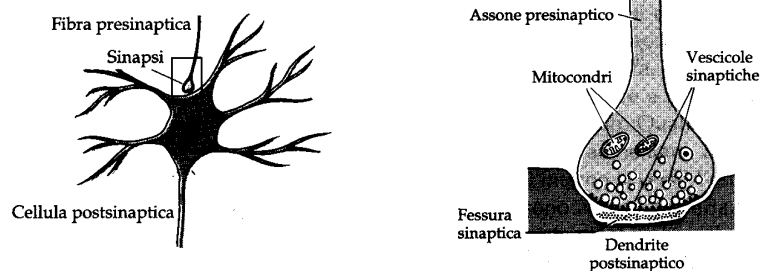


Figura 1.4. Esempio di sinapsi chimica: la terminazione presinaptica libera una sostanza chimica, il neurotrasmettitore, in risposta ad una depolarizzazione [11].

1.4 Introduzione alla dinamica neuronale

Abbiamo già accennato che l'arrivo di un potenziale di azione dal neurone presinaptico provoca una risposta in tensione (il potenziale postsinaptico) nel potenziale

di membrana del neurone ricevente. A tal proposito si distingue tra *potenziale postsinaptico eccitatorio* (che ha come acronimo *PPSE*) e *potenziale postsinaptico inibitorio* (che ha come acronimo *PPSI*) a seconda che l'effetto sia quello di aumentare ovvero di diminuire il valore del potenziale di membrana. Analogo significato ha la distinzione tra *sinapsi eccitatoria* e *sinapsi inibitoria* ovvero tra *stimolo depolarizzante* e *stimolo iperpolarizzante*. Il numero di contatti sinaptici dipende dal tipo di neurone: ad esempio i neuroni della corteccia cerebrale (*neuroni corticali*) possiedono migliaia di contatti sinaptici (da $3 \cdot 10^3$ a 10^4) con gli altri neuroni della corteccia dei quali circa l'85% sono eccitatori ed il resto inibitori. In realtà solo una frazione dell'ordine del 5-10% risultano sinapsi realmente attive [1, 12]. Per avere un'idea dell'ampiezza di un PPSE si veda la fig.1.5 in cui sono riportati i PPSE registrati su una cellula neuronale ed il relativo istogramma delle altezze di picco: come si vede il valor medio è dell'ordine di 0.5 mV. In fig.1.6 è riportata una rappre-

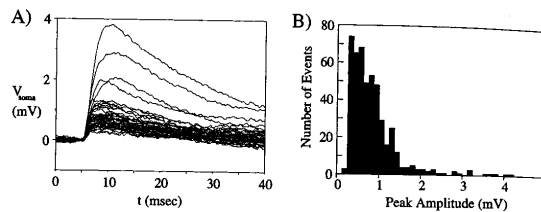


Figura 1.5. Registrazione di 479 PPSE sul soma di cellule piramidali della corteccia visuale del ratto, in presenza di attività neuronale spontanea (fig.A). Istogramma delle altezze di picco dei PPSE (fig.B) [13].

sentazione schematica della dinamica neuronale che si instaura in risposta all'arrivo di impulsi da neuroni presinaptici:

fig.A: un neurone postsinaptico i riceve impulsi da due neuroni presinaptici $j = 1,2$;

$u_i(t)$ e u_{rest} rappresentano rispettivamente il potenziale di membrana e il valore del potenziale di riposo del neurone i ; la quantità $\epsilon_{i1}(t - t_1^{(f)})$ rappresenta il potenziale postsinaptico generato dall'arrivo all'istante $t_1^{(f)}$ di un impulso dal

neurone $j = 1$;

fig.B: un impulso che arriva dall'altro neurone presinaptico $j = 2$ ad un istante $t_2^{(f)}$, entro un intervallo di tempo sufficientemente breve, causa un secondo potenziale postsinaptico che si somma al precedente; in questo regime la risposta del neurone postsinaptico risulta approssimativamente *lineare* nel senso che la risposta è circa proporzionale agli *input* che riceve;

fig.C: quando $u_i(t)$ raggiunge un valore tipico, θ , denominato *soglia di attivazione*, il comportamento del neurone diviene altamente *non lineare*: è generato un potenziale di azione (il picco dell'impulso rappresentato da una freccia è fuori dalla scala della figura) che ha una forma stereotipata e quindi senza legame con gli stimoli che lo hanno prodotto; inoltre il neurone, per tutta la durata del potenziale di azione, diviene per così dire "insensibile", ovvero *refrattario*, agli stimoli che gli arrivano dagli altri neuroni.

La refrattarietà neuronale si distingue in genere in *refrattarietà assoluta* e *refrattarietà relativa*. La refrattarietà assoluta è quell'arco temporale (di circa 2ms) corrispondente alla durata del potenziale di azione in cui è impossibile che venga generato un altro potenziale di azione. La refrattarietà relativa, che segue temporalmente la refrattarietà assoluta, coincide con la fase di iperpolarizzazione del neurone in cui è "difficile" ma non impossibile che il neurone venga eccitato fino ad emettere un altro potenziale di azione. Conseguentemente il periodo di refrattarietà fornisce un limite inferiore al minimo intervallo temporale tra due potenziali di azione consecutivi.

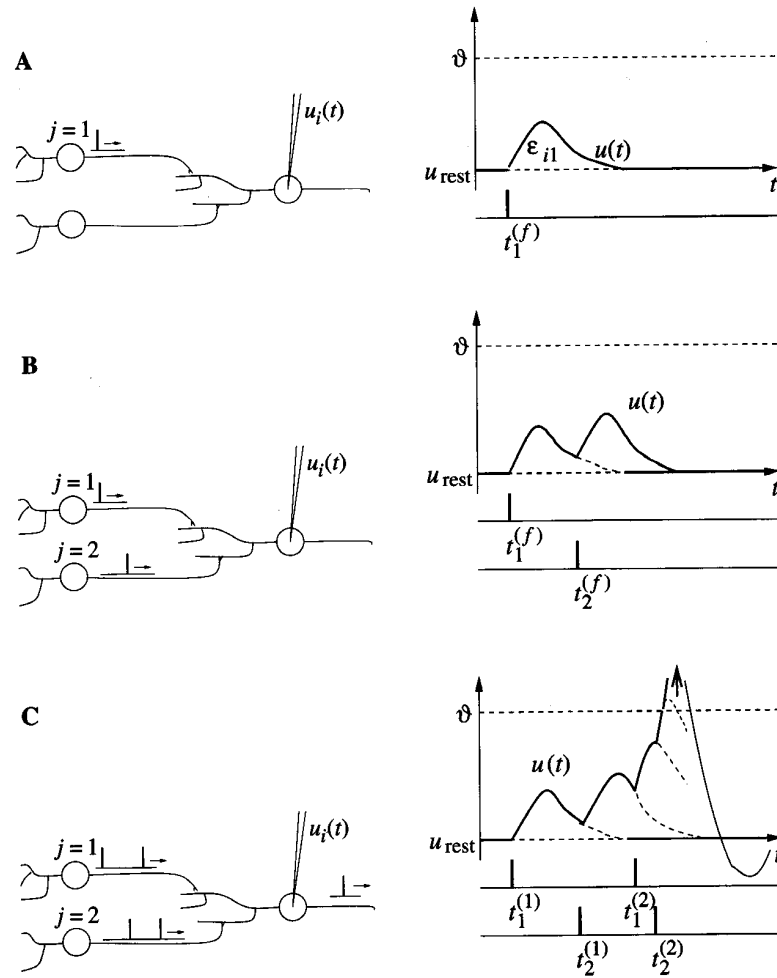


Figura 1.6. Rappresentazione della dinamica neuronale [9].

1.5 La membrana cellulare del neurone

La membrana cellulare del neurone (vedi fig.1.7) è composta da molecole di lipidi e proteine. Le molecole lipidiche sono disposte in un doppio strato con uno spessore di circa 6nm. In questa matrice lipidica si trovano alcune molecole proteiche che attraversano tutto lo spessore della membrana cellulare entrando quindi in contatto sia con l'interno della cellula che con il liquido extracellulare. Tali particolari proteine prendono il nome di *canali proteici*, ovvero *canali di membrana*, *canali acquosi* o *canali ionici* (la ragione di tali denominazioni sarà chiara a breve). La membrana

cellulare può essere attraversata dalle sostanze dall'esterno all'interno o viceversa attraverso vari meccanismi. Vi sono ad esempio alcuni tipi di molecole (alcoli o glicerolo) che attraversano la membrana sciogliendosi nel doppio strato lipidico e riemergendo dall'altro lato; in tal caso la facilità di penetrazione dipende dal grado di solubilità nei lipidi. Gli ioni inorganici (sodio, potassio, calcio e cloro) che, come abbiamo già detto, costituiscono le correnti ioniche alla base dell'attività elettrica neuronale, si muovono attraverso la membrana o legandosi a particolari molecole dette *molecole di trasporto*, che li veicolano, ovvero attraverso i canali proteici sopra citati. Si noti comunque che il meccanismo di trasporto adottato durante la generazione di un potenziale di azione risulta quello dei canali proteici, in quanto i flussi di ioni coinvolti (dell'ordine di 10^6 ioni/s) risultano ben oltre le possibilità di azione delle molecole di trasporto. Nella struttura dei canali proteici (vedi fig.1.7) si possono riconoscere i seguenti elementi:

- un poro centrale pieno d'acqua;
- una regione del poro che agisce da *filtro di selettività* regolando il transito degli ioni in base alle dimensioni ed alle caratteristiche chimico-fisiche;
- un *sistema di porte* (in inglese *gates*) che si aprono e si chiudono in modo stocastico facendo oscillare il canale tra uno *stato di apertura* ed uno *stato di chiusura*; di norma lo stato di chiusura predomina quando il potenziale di membrana si trova al valore di riposo. ¹.

¹Esiste peraltro l'eccezione costituita da alcuni canali per i quali lo stato di apertura è predominante nella membrana a riposo: si tratta per lo più, come vedremo nel seguito, di quei canali del cloro e del potassio che risultano responsabili proprio del valore del potenziale di riposo.

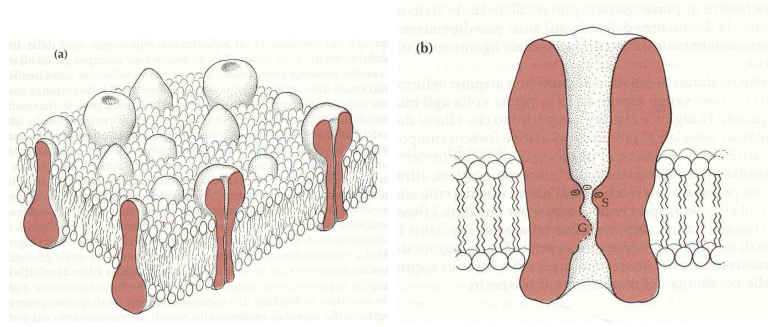


Figura 1.7. a) Struttura della membrana cellulare del neurone; b) struttura di un canale ionico [11].

1.6 Canali ionici e correnti ioniche

Quando il canale ionico si trova in uno stato di apertura il canale è detto *attivato*, altrimenti quando si trova in uno stato di chiusura è detto *inattivato*. È opportuno sottolineare che essendo l'apertura e chiusura dei canali un processo di natura stocastica l'attivazione o disattivazione di un canale sta a significare solo un aumentata o diminuita probabilità di apertura del canale e non uno stato di apertura o chiusura continua (vedi fig.1.8). Esistono varie modalità di attivazione, ossia di apertura, di un canale. In particolare se l'apertura del canale può essere regolata dal valore del potenziale di membrana i canali si dicono *voltaggio-attivati*. A titolo di esempio citiamo in questa categoria di canali il canale voltaggio-dipendente del sodio che, come vedremo in seguito (2.1), è quello responsabile della depolarizzazione della membrana che provoca la fase di salita del potenziale di azione. Riguardo alla selettività alla specificità ionica i canali si possono distinguere in *cationici* e *anionici* a seconda che risultino rispettivamente *permeabili* agli ioni positivi o negativi. La *permeabilità* di una membrana ad una specie ionica, indicata con p , è una proprietà intrinseca della membrana che misura la "facilità" con cui gli ioni attraversano la membrana stessa; essa è definita in modo empirico dalla relazione [1, 16]:

$$J = -p\Delta[C] \quad (1.1)$$

dove J è il flusso molare (misurato in $\text{mol}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$) e $\Delta[C]$ rappresenta la differenza di concentrazione ionica ai due lati della membrana (misurata in mol/cm^3). P ha le dimensioni di una velocità ed è solitamente misurata in cm/s . La permeabilità dipende solo dal tipo e dal numero di canali ionici presenti sulla membrana. In particolare i canali cationici possono essere *specifici* o *non specifici* qualora risultino o meno specializzati per una particolare specie ionica (ad esempio si hanno canali specifici del Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). I canali anionici risultano essenzialmente costituiti dai canali del cloro (Cl^-), che è di gran lunga il maggior permeante anionico nelle soluzioni biologiche.

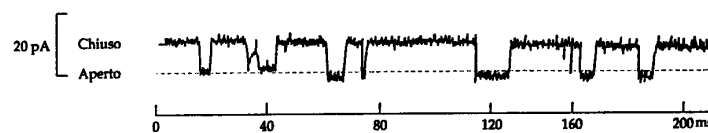


Figura 1.8. Esempio di corrente di canale. Come si vede tale corrente risulta di impulsi di forma quasi rettangolare che possono essere posti in relazione con lo stato di apertura e chiusura dei canali stessi [14].

La *conduttanza* è invece una misura dell'abilità della membrana di trasportare corrente elettrica ed è misurata solitamente in *Siemens*, con simbolo S , dove $1S = 1\Omega^{-1}$. Poiché la corrente è trasportata dagli ioni, la conduttanza di una membrana non dipenderà solo dalle proprietà della membrana (cioè dalla permeabilità) ma anche dalla concentrazione ionica all'interno ed all'esterno della cellula (ovvero il numero dei portatori liberi di carica). Non è tuttavia possibile ricavare una relazione matematica generale tra permeabilità e conduttanza perchè tale relazione dipende strettamente dalle modalità con cui gli ioni attraversano il canale (semplice diffusione attraverso i pori pieni d'acqua ovvero modelli più complicati che analizzano l'interazione canale-ione permeante). In generale quindi la corrente che attraversa un canale ionico dipenderà [11, 15, 16]):

- dalla conduttanza del canale;
- dal gradiente di concentrazione tra l'interno e l'esterno della cellula che tende a produrre un flusso dalla zona a maggior concentrazione a quella a minor concentrazione secondo la legge empirica enunciata da *Fick* [16]:

$$J_{diff} = -D \frac{d[C]}{dx} \quad (1.2)$$

dove J_{diff} rappresenta il flusso dovuto alla diffusione (misurato in numero di ioni/(cm²·s)), D è il coefficiente di diffusione (misurato in cm²/s) e $[C]$ è la concentrazione ionica (qui espressa in numero di ioni/cm³);

- dalla differenza di potenziale applicata alla membrana.

1.7 Origine del potenziale di riposo

1.7.1 Un modello cellulare semplificato

In fig.1.9 è presentato un modello cellulare semplificato [11] ma che coglie l'essenza dell'origine del potenziale di riposo della cellula neuronale. La cellula contiene ioni potassio (K^+), sodio (Na^+), cloro (Cl^-) ed altri anioni (A^-) di grandi dimensioni ed è a sua volta immersa in una soluzione di sodio, potassio e cloro. Le concentrazioni ioniche mostrate in figura sono espresse in millimoli per litro (che ha per simbolo mM dove $1mM = 10^{-3}mol/l$). Nelle cellule neuronali sono presenti altri ioni, come il calcio e il magnesio, ma il loro contributo al potenziale di riposo è trascurabile. In questo modello la membrana cellulare è completamente impermeabile al sodio ed all'anione interno (A^-) e risulta invece permeabile al potassio ed al cloro. Il potassio risulta più concentrato dentro la cellula che fuori e tende quindi a muoversi verso l'esterno secondo il proprio gradiente di concentrazione. D'altro canto, come

abbiamo precedentemente illustrato, la superficie interna della membrana è negativa rispetto a quella esterna, e quindi il gradiente di potenziale tende ad attrarre il potassio dentro la cellula. In una cellula a riposo il gradiente di concentrazione ed il gradiente elettrico sono in equilibrio. Si definisce *potenziale di equilibrio di una specie ionica* il valore del potenziale di membrana al quale non si ha alcun flusso netto di quella specie ionica. Per il cloro il gradiente di concentrazione ed il gradiente elettrico hanno direzione opposta rispetto al potassio.

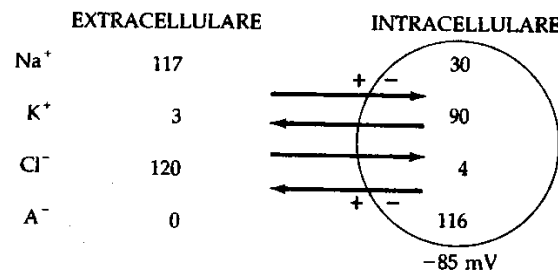


Figura 1.9. Un modello semplificato per le distribuzioni ioniche all'interno ed all'esterno della cellula. Le frecce rappresentano le direzioni dei gradienti di concentrazione ed elettrici per il potassio (K^+) e per il cloro (Cl^-). Le concentrazioni sono espresse in millimoli per litro [11].

1.7.2 L'equazione di Nerst

Il potenziale di equilibrio di ogni specie ionica è legato alle concentrazioni intracellulari ed extracellulari attraverso la cosiddetta *equazione di Nerst*:

$$E_{ione} = \frac{kT}{q} \ln \frac{[n]_e}{[n]_i} \quad (1.3)$$

dove: E_{ione} è il potenziale di equilibrio dello ione; $[n]_e$, $[n]_i$ sono rispettivamente le concentrazioni extracellulari ed intracellulari; $k \simeq 1.38 \cdot 10^{-23} J/K$ è la costante di Boltzmann; T è la temperatura assoluta in Kelvin; q è la carica elettrica (in Coulomb) della specie ionica. È possibile capire l'origine dell'equazione di Nerst attraverso il seguente ragionamento (vedi anche fig.1.10). Dalla meccanica statistica

di Boltzmann per sistemi in equilibrio termico si ha che la probabilità $p(U' < U < U' + dU)$ che una molecola si trovi in uno stato di energia $U' < U < U' + dU$ risulta: $p(U' < U < U' + dU) \propto \exp(-U/kT)$ [17]. Consideriamo adesso degli ioni con carica positiva q in un campo elettrico statico. La loro energia nel punto x risulta $U(x) = qV(x)$ dove $V(x)$ è il potenziale nel punto x . La probabilità di trovare uno ione in una regione nell'intorno del punto x è perciò proporzionale alla quantità $\exp(-qV(x)/kT)$. Reinterpretando la densità di probabilità come una quantità proporzionale ad una densità ionica $[n(x)]$, ovvero ad una concentrazione, si ha:

$$\frac{p(U(x_1))}{p(U(x_2))} = \frac{[n(x_1)]}{[n(x_2)]} = \exp(-q(V(x_1) - V(x_2))/kT) \quad (1.4)$$

e dunque all'equilibrio termodinamico si ha che un gradiente di potenziale elettrostatico $\Delta V = (V(x_1) - V(x_2))$ genera un gradiente di densità ionica. Ma poichè questo è un assunto su uno stato di equilibrio la relazione deve valere anche nell'altro senso: ossia un gradiente di concentrazione genera un gradiente di potenziale elettrostatico. Risolvendo la (1.4) rispetto al gradiente di potenziale si ha che all'equilibrio termodinamico vale $\Delta V = \frac{kT}{q} \ln \frac{[n]_2}{[n]_1}$ che è appunto l'equazione di Nerst.

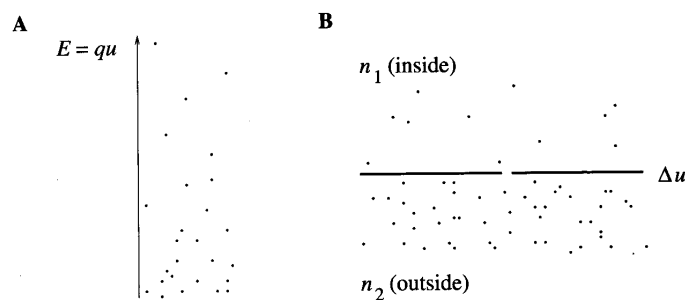


Figura 1.10. Origine del potenziale di Nerst [9].

La quantità kT/q ha le dimensioni di una differenza di potenziale elettrico e per una specie ionica monovalente (per la quale $q = e$, dove $e \simeq 1.6 \cdot 10^{-19}C$ è il valore

assoluto della carica dell'elettrone) è uguale a circa 25mV a temperatura ambiente ($T \simeq 300K$). Per il modello cellulare mostrato in fig.1.9 nel quale il rapporto delle concentrazioni del cloro e del potassio è uguale e pari a 1:30 si avrà a $T \simeq 300K$: $E_k \simeq -85mV$, $E_{Cl} \simeq -85mV$. Nel modello cellulare semplificato, essendo gli ioni potassio e cloro gli unici in grado di muoversi attraverso la membrana ed essendo entrambi in equilibrio a -85mV, la cellula non manifesta alcun guadagno o perdita netta di ioni: il potenziale di riposo della cellula semplificata coincide quindi con il potenziale di equilibrio del potassio e del cloro.

1.7.3 Effetto del sodio e pompe ioniche

Lo ione sodio (Na^+) è molto più concentrato all'esterno che all'interno della cellula (vedi fig.1.9), dunque per opporsi all'ingresso del sodio dovuto al gradiente di concentrazione la membrana deve avere una differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno positiva: infatti usando le concentrazioni di fig.1.9 si ha che a $T \simeq 300K$ il potenziale di equilibrio del sodio risulta $E_{Na} \simeq +34mV$. Dunque in una cellula neuronale, dove il potenziale di riposo della membrana è negativo, sia il gradiente di concentrazione sia il potenziale di membrana favoriscono l'ingresso del sodio. La membrana cellulare è scarsamente permeabile al sodio ma il suo pur limitato ingresso di questo ione depolarizza leggermente la membrana rispetto al potenziale di equilibrio del potassio con la conseguenza che il potassio, fuori dall'equilibrio, fluisce verso l'esterno. Per mantenere lo stato di equilibrio (ovvero le concentrazioni ioniche costanti) a fronte di queste perdite continue esistono delle cosiddette *pompe ioniche* che trasportano il sodio fuori dalla cellula ed il potassio dentro la cellula in modo da mantenere uno stato stazionario, ovvero una situazione di *equilibrio dinamico*. Il più importante sistema di trasporto è costituito dalla *pompa Na-K* che trasporta tre ioni sodio fuori dalla cellula per ogni due ioni potassio portati invece

all'interno: in tal caso si dice che il *rapporto di accoppiamento* Na:K della pompa è di 3:2. Tale situazione è rappresentata in fig.1.11 dove le frecce tratteggiate indicano i movimenti ionici passivi (ovvero guidati solo dal bilancio tra i gradienti elettrici e di concentrazione) mentre le frecce continue e i cerchi indicano le pompe ioniche. La lunghezza delle frecce indica l'entità dei movimenti netti ionici: per ciascuno ione il flusso totale è nullo all'equilibrio.

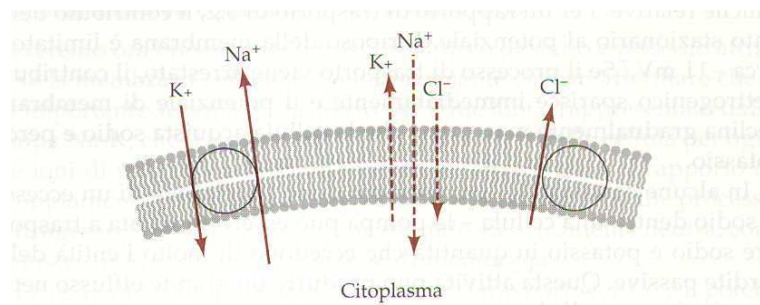


Figura 1.11. Flussi ionici passivi e pompe ioniche in una cellula in stato stazionario [11].

1.7.4 Effetto della permeabilità ionica e dei meccanismi di trasporto

Abbiamo visto nel paragrafo 1.7.2 che il potenziale di riposo della membrana è determinato principalmente dal rapporto delle concentrazioni transmembranaliche del potassio. Esiste tuttavia una dipendenza non solo dalle concentrazioni ioniche ma anche dalla permeabilità alle specie ioniche. L'*equazione di campo costante*, detta anche *equazione GHK* dagli autori D.E. Goldman [18], A.L. Hodgkin e B. Katz [19], esprime tale dipendenza:

$$V_m = \frac{kT}{e} \ln \frac{p_k [K^+]_e + p_{Na} [Na^+]_e + p_{Cl} [Cl^-]_i}{p_k [K^+]_i + p_{Na} [Na^+]_i + p_{Cl} [Cl^-]_e}; \quad (1.5)$$

dove V_m è il potenziale di riposo della membrana; e (valore assoluto della carica dell'elettrone) indica la carica degli ioni monovalenti; il simbolo $[I]_j$, dove

$I = K^+, Na^+, Cl^-$ e $j = i, e$, indica la concentrazione interna ed esterna delle specie ioniche; p_k, p_{Na}, p_{Cl} rappresentano le permeabilità ioniche di ogni ione. Tale equazione è basata sul presupposto che, a potenziale costante, non deve cambiare la carica sulla membrana anche se gli ioni la attraversano in piccole quantità. Di conseguenza le correnti trasportate dalle perdite di sodio verso l'interno, di potassio verso l'esterno e dalle altre perdite del cloro devono dare come somma zero. Altrimenti si determinerebbe un accumulo, o una perdita, costante di carica e quindi una deriva costante del potenziale di membrana. Il nome *equazione di campo costante* è legato al fatto che una delle ipotesi alla base di essa è che il campo elettrico all'interno della membrana sia uniforme. Come si vede l'equazione ricorda quella di Nernst ma considera tutte le specie ioniche presenti "pesate" con la loro permeabilità e corrisponde pertanto a quello che intuitivamente era possibile aspettarsi: ovvero che il potenziale di membrana tende tanto più al valore del potenziale di equilibrio di una specie ionica quanto più la sua permeabilità è maggiore di quella delle altre specie ioniche. È possibile dimostrare [11] che non vi è una grossa dipendenza del potenziale di riposo dal cloro e pertanto il suo contributo è spesso trascurato; in tal caso l'equazione di campo costante viene così riscritta:

$$Vm = \frac{kT}{e} \ln \frac{[K^+]_e + b[Na^+]_e}{[K^+]_i + b[Na^+]_i}, \quad (1.6)$$

dove $b = p_{Na}/p_k$. Una descrizione ancora più accurata è fornita dall'*equazione di stato stazionario* [20] che considera anche gli effetti dei processi di trasporto attivo della pompa ionica $Na - K$:

$$Vm = \frac{kT}{e} \ln \frac{r[K^+]_e + b[Na^+]_e}{r[K^+]_i + b[Na^+]_i}, \quad (1.7)$$

dove r è il rapporto di accoppiamento del sistema di trasporto (nel caso della pompa $Na - K$ si ha $r = 3/2$). Si capisce facilmente come gli effetti della pompa si ripercuotano sul potenziale di membrana: infatti il diverso flusso di ioni Na^+ e K^+

(tre ioni sodio fuori dalla cellula per ogni due ioni potassio portati invece all'interno) causato dalla pompa genera una corrente ionica netta verso l'esterno; questo flusso di cariche positive verso l'esterno tende a iperpolarizzare la membrana ad un valore leggermente più negativo (ossia avvicina il potenziale di membrana un po' di più al potenziale di equilibrio del potassio) di quello che ci si aspetterebbe solo in base a meccanismi passivi. Per avere un'idea dell'entità del contributo delle pompe ioniche si confronti il valore del potenziale di riposo predetto dall'equazione di campo costante e dall'equazione di stato stazionario relativamente ad assoni di calamaro in acqua di mare alla temperatura di $T \simeq 300K$: usando l'equazione di campo costante si trova $V_m \simeq -67mV$, mentre usando l'equazione di stato stazionario si trova $V_m \simeq -73mV$ (abbiamo usato i seguenti valori realistici: $[K^+]_i = 400mM$, $[K^+]_e = 10mM$, $[Na^+]_i = 50mM$, $[Na^+]_e = 460mM$, $b = p_{Na}/p_k = 0.04$, $r = 1.5$).

1.8 Proprietà elettriche passive della membrana

Da un punto di vista elettrico la più semplice schematizzazione di una porzione di membrana cellulare a riposo fa ricorso a tre elementi circuitali: una resistenza (R), una capacità (C), ed un generatore di tensione V uguale al potenziale di riposo (vedi fig.1.12 e fig.1.13). La presenza della resistenza si spiega con l'esistenza dei canali ionici che realizzano un contatto tra l'interno e l'esterno della cellula. La resistenza di membrana è di solito riportata come una *resistenza di membrana specifica*, R_m , definita come una resistenza per unità di superficie (in unità $\Omega \cdot cm^2$). R è quindi ottenuta dividendo R_m per l'area della membrana considerata. R_m è determinata principalmente dalle permeabilità a riposo del potassio e del cloro. Valori tipici di R_m variano da circa $10^3 \Omega \cdot cm^2$ per membrane con molti canali ionici a circa $5 \times 10^4 \Omega \cdot cm^2$ per membrane con pochi canali ionici. Ma oltre a permettere il passaggio

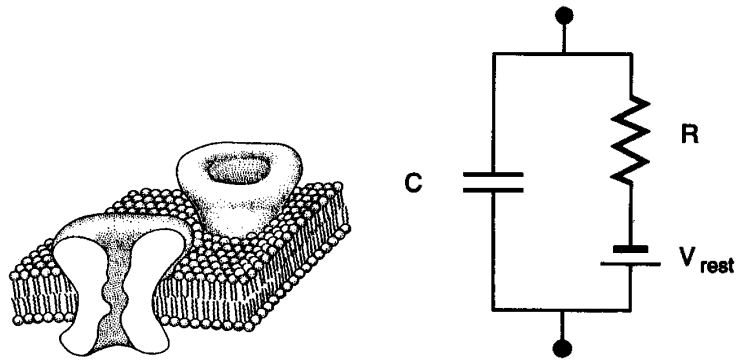


Figura 1.12. Schematizzazione elettrica di una porzione di membrana cellulare del neurone. V_{rest} indica il potenziale di riposo [1].

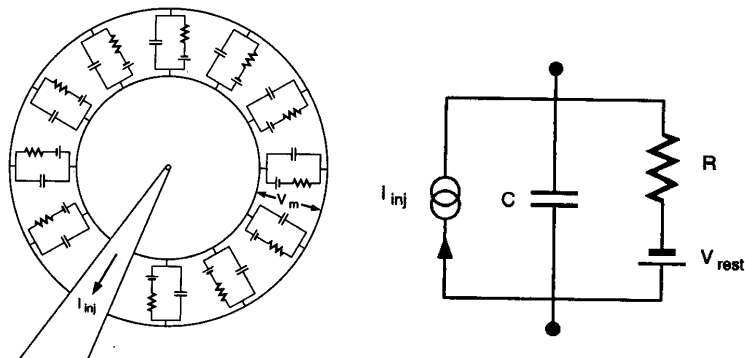


Figura 1.13. Equivalente circuitale dell'intera membrana cellulare. I simboli R e C in questo caso rappresentano il parallelo rispettivamente di tutte le resistenze e le capacità delle singole porzioni di membrana; V_{rest} indica il potenziale di riposo; I_{inj} rappresenta una corrente iniettata dentro la cella [1].

di correnti ioniche, la membrana accumula cariche sulla superfici interna ed esterna, ed è proprio questa separazione che determina il potenziale di membrana. La realizzazione di questa separazione di cariche conferisce alla membrana le proprietà di un condensatore. La capacità di membrana è di solito specificata in termini di una *capacità di membrana specifica*, C_m , definita come una capacità per unità di superficie (in unità F/cm^2). C è quindi ottenuta moltiplicando C_m per l'area della membrana considerata. C_m è tipicamente dell'ordine di $1\mu F/cm^2$. Tramite la relazione $Q_m = C_m V$, dove Q_m è la quantità di carica per unità di superficie, ed assumendo

$V \simeq -65\text{mV}$ si ha che $Q_m \simeq (1\mu\text{ F/cm}^2) \times (65\text{mV}) \simeq 6.5 \times 10^{-8}\text{ C/cm}^2$ che equivale, dividendo per il valore assoluto della carica dell'elettrone, a circa 4×10^{11} ioni monovalenti per cm^2 . Ci preme sottolineare che tale schematizzazione descrive solo il comportamento *passivo* della membrana e non prende in considerazione eventuali componenti *non lineari* o *attivi* come ad esempio conduttanze voltaggio-dipendenti (vedi 2.1).

Capitolo 2

Modelli di singolo neurone

In questo capitolo introdurremo alcuni modelli che descrivono la dinamica del potenziale di membrana del singolo neurone. Inizieremo presentando il noto modello di *Hodgkin-Huxley*, un modello realistico a quattro dimensioni (in cui cioè la dinamica del neurone è descritta da quattro variabili) ottenuto per riprodurre i dati sperimentali relativi ad una particolare fibra nervosa, l'*assone gigante del calamaro*. Tratteremo poi dei *modelli ridotti* (dove il termine *ridotti* indica che essi costituiscono una sorta di "approssimazione" dei modelli a più alta dimensionalità); in particolare saranno trattati i modelli bidimensionali e tra questi il modello di *FitzHugh-Nagumo*. L'importanza dei modelli ridotti bidimensionali risiede nel fatto che la bassa dimensionalità rende più agevole l'analisi e consente di cogliere gli aspetti essenziali della dinamica di modelli più complicati. Tratteremo infine il modello *leaky integrate and fire*: esso costituisce un esempio dei cosiddetti *modelli formali* in cui cioè viene descritta in modo estremamente semplificato la dinamica *sottosoglia*, cioè prima dell'insorgenza del potenziale di azione, mentre il potenziale di azione è descritto sinteticamente come un evento impulsivo.

2.1 Il modello di Hodgkin-Huxley dell'assone gigante del calamaro

In questa sezione descriveremo una tecnica sperimentale, la cosiddetta *tecnica di blocco del voltaggio* (in inglese *voltage clamp*), alla quale ci riferiremo usando anche l'acronimo *TBV*, che permette di misurare le correnti di membrana prodotte da impulsi di tensione depolarizzanti. L'applicazione di questa tecnica ad una particolare fibra nervosa, l'assone gigante del calamaro, ha permesso di ottenere misure assai accurate che hanno consentito di sviluppare il modello di *Hodgkin-Huxley* (al quale ci riferiremo usando l'acronimo *HH*). Come vedremo il modello *HH* é costituito da un sistema di quattro equazioni differenziali che descrivono la dinamica del potenziale di membrana e delle tre correnti ioniche fondamentali: la *corrente del sodio* (I_{Na}), la *corrente del potassio* (I_K) e la *corrente di perdita*, o *dispersione*, (I_L , dall'inglese *leakage current*), dovuta principalmente al cloro (Cl^-), ma che riassume l'effetto di altre specie ioniche non descritte esplicitamente. Verrà messo altresì in evidenza come il meccanismo alla base di queste correnti ioniche risieda nel fatto che la conduttanza della membrana cellulare al sodio (g_{Na}) ed al potassio (g_K) sono *dipendenti* dalla differenza di potenziale applicata alla membrana, ovvero la probabilità che i canali si aprano aumenta con la depolarizzazione della membrana. L'apertura dei canali avviene tuttavia con tempi e modalità diverse: la depolarizzazione della membrana *attiva* inizialmente un aumento della conduttanza del sodio (seguita da una successiva *inattivazione*) e solo con un certo *ritardo* temporale quella del potassio (vedi fig.2.1). Inoltre l'effetto sul potenziale di membrana dell'aumento della conduttanza è diverso per il sodio ed il potassio (vedi fig.2.2):

- per quanto riguarda il sodio si ha un processo di *retroazione positiva*: infatti una piccola depolarizzazione aumenta il numero dei canali aperti, a ciò segue

l'ingresso di sodio secondo il gradiente elettrochimico che produce a sua volta una depolarizzazione ancora più grande;

- per quanto riguarda il potassio si ha invece che il flusso in uscita secondo il gradiente elettrochimico dovuto alla depolarizzazione porta alla *ripolarizzazione* della membrana e quindi alla conseguente riduzione della conduttanza al potassio fino al valore di riposo (*retroazione negativa*).

Il profilo tipico di un potenziale di azione è quindi spiegabile nella *fase di salita* con un improvviso grande aumento della permeabilità di membrana al sodio: la conseguente corrente del sodio porta rapidamente il potenziale di membrana a spostarsi verso il potenziale di equilibrio del sodio stesso (E_{Na}). La *fase di caduta* del potenziale di azione, ossia la ripolarizzazione della membrana, è dovuta ad un successivo aumento della permeabilità al potassio: a causa della corrente del potassio il potenziale di membrana si sposta questa volta verso il potenziale di equilibrio del potassio (E_K). È opportuno ricordare che il modello di Hodgkin-Huxley costi-

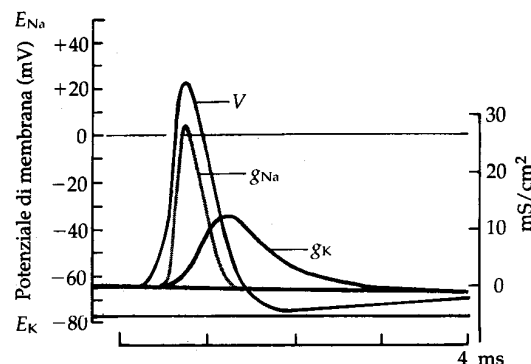


Figura 2.1. Potenziale di azione teorico (V) nel modello HH e andamenti temporali delle conduttanze per unità di superficie della membrana al sodio e al potassio durante un potenziale di azione ottenuti con esperimenti di blocco del voltaggio [6].

tuisce il prototipo dei cosiddetti *modelli basati sulla conduttanza* [9]: esistono molti altri modelli che riescono a riprodurre la dinamica di altri tipi di neuroni (diversi

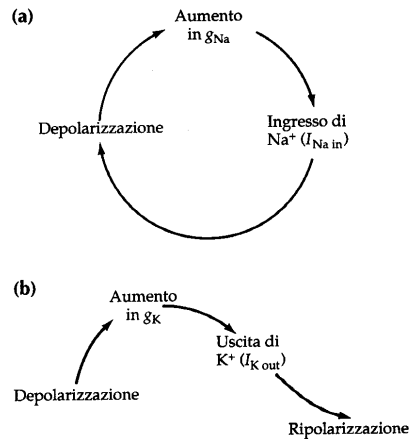


Figura 2.2. Effetti sul potenziale di membrana dell'aumento della conduttanza al sodio (a) e al potassio (b) [11].

dall'assone gigante del calamaro) grazie all'introduzione di ulteriori correnti ioniche.

2.1.1 La tecnica di blocco del voltaggio

L'assone gigante del calamaro fa parte di una coppia di assoni che si estendono per tutta la lunghezza del mantello del calamaro nel *nervo stellato* (vedi fig.2.3) e che sono deputati al controllo dei muscoli che provocano il movimento del calamaro. L'assone del calamaro ha il vantaggio di presentare un diametro (dell'ordine di 1mm) molto grande paragonato ad esempio alle dimensioni di un neurone del sistema nervoso centrale di un mammifero (il diametro del soma, che pure risulta molto più grande di quello degli assoni, è dell'ordine di alcune decine di μm) e ciò rende possibile inserire direttamente dentro l'assone un elettrodo assiale. Se si pone un altro elettrodo nella soluzione di perfusione in cui è immerso l'assone è possibile misurare il potenziale di membrana. La TBV consente di registrare il flusso di corrente attraverso la cellula neuronale in una situazione sperimentale in cui la differenza di potenziale applicata alla membrana è mantenuta costante nel tempo ("bloccata"). In fig.2.4 è illustrato l'apparato per effettuare esperimenti con la

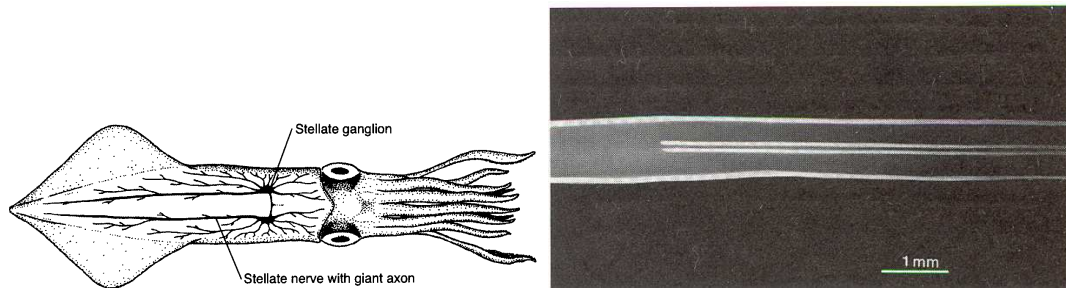


Figura 2.3. A sinistra: disposizione anatomica dell'assone gigante del calamaro [21]. A destra: Assone gigante di calamaro isolato con elettrodo di derivazione posizionato assialmente all'interno [11].

tecnica del blocco del voltaggio sull'assone gigante del calamaro. L'assone è perfuso con acqua di mare (che simula il liquido extracellulare) e due sottili fili di argento (gli elettrodi) vengono inseriti all'interno di esso da una estremità. Un elettrodo (che potremo definire *elettrodo di tensione*) fornisce la misura del potenziale di membrana (V_m), ossia la differenza di potenziale tra l'interno dell'assone e l'acqua di mare. Inoltre esso è anche connesso all'ingresso *invertente* ($-$) di un amplificatore detto *amplificatore di voltage clamp*. L'ingresso *non invertente* dell'amplificatore ($+$) è a sua volta connesso ad un generatore di tensione variabile che fornisce il *potenziale di comando*. In presenza di una differenza di potenziale tra gli ingressi invertente e non invertente l'amplificatore di voltage clamp eroga una corrente in uscita la quale scorre attraverso la membrana cellulare tra il secondo elettrodo inserito nell'assone (che potremo definire *elettrodo di corrente*) e l'acqua di mare. La corrente è misurata mediante la caduta di tensione attraverso una resistenza in serie.

In fig.2.5 è riportato un esempio dell'andamento temporale della corrente che si osserva quando il potenziale di membrana è portato improvvisamente dal suo valore di riposo, in questo caso -65mV , a un livello depolarizzato, -9mV , ossia con un gradino di depolarizzazione di 56mV . La corrente prodotta dal gradino di tensione consta di quattro componenti:

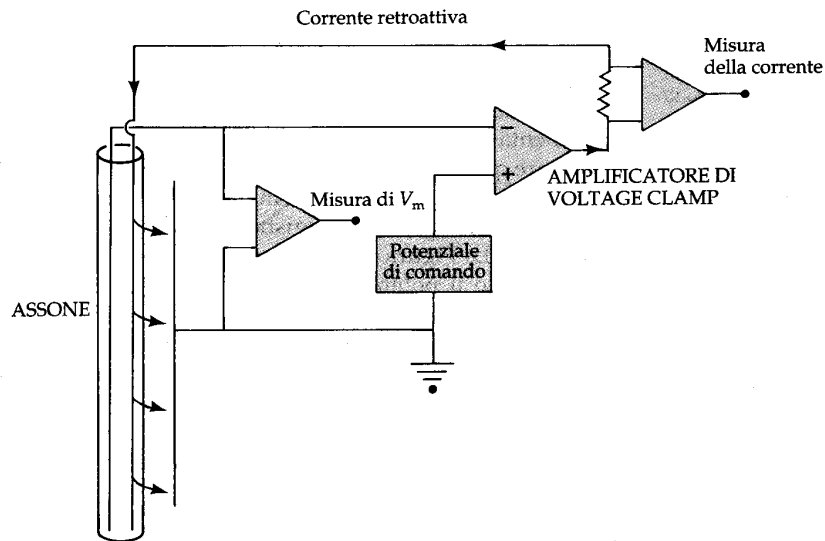


Figura 2.4. Illustrazione dell'apparato per effettuare esperimenti con la TBV sull'assone gigante del calamaro [11].

- (1) un impulso di corrente di breve durata ($\simeq 20\mu s$) verso l'esterno, denominato *corrente capacitiva* (I_C);
- (2) una piccola *corrente di dispersione* (I_D), costante in uscita che persiste per tutta la durata del gradino di tensione;
- (3) una *corrente transitoria entrante* (I_T) dovuta all'ingresso del sodio che si *attiva* molto velocemente e successivamente si *inattiva* nonostante il fatto che la tensione applicata alla membrana sia tenuta costante;
- (4) una *corrente ritardata* (I_R), in quanto si *attiva* molto più lentamente di quella del sodio, persistente (che non presenta cioè una successiva inattivazione ma che anzi raggiunge uno stato *stazionario*), dovuta all'uscita del potassio.

La presenza della I_C risulta del tutto prevedibile in quanto è semplicemente dovuta all'adeguamento del potenziale di membrana alla tensione forzante (-9mV) così come succederebbe per qualsiasi capacità elettrica ai cui capi vi fosse inizialmente

una differenza di potenziale diversa da quella del generatore di tensione su cui è chiusa. La componente I_D è quella che ci si aspetterebbe invece se le conduttanze della membrana a riposo non fossero alterate dal gradino di tensione: infatti in questo caso, a seguito della depolarizzazione, si instaurerebbe una corrente netta verso l'esterno che è per lo più trasportata dagli ioni potassio e cloro. La corrente I_D ha una dipendenza lineare dallo spostamento del voltaggio dal valore di riposo. Costituisce un fatto nuovo invece che la depolarizzazione produca un aumento della permeabilità, e quindi della conduttanza, al sodio e conseguentemente si ha un flusso di ioni sodio che entra nella cellula, rappresentato dalla componente I_T . Se il potenziale di membrana non fosse per l'appunto *bloccato* questa corrente del sodio tenderebbe a depolarizzare ulteriormente la membrana verso il potenziale di equilibrio del sodio E_{Na} (si veda la fig.2.2). Le tecniche che hanno consentito di separare tra loro le varie componenti della corrente sono sostanzialmente due:

- (1) sostituzione del sodio extracellulare con una specie ionica non permeante: in questo modo si elimina la corrente entrante e la corrente totale risulta solo della corrente del potassio; l'andamento temporale della corrente del sodio è quindi semplicemente ottenuto per differenza tra la corrente ionica totale (vedi fig.2.5) e la corrente del potassio:
- (2) blocco selettivo dei canali (e quindi delle rispettive correnti) del sodio e del potassio utilizzando particolari sostanze farmacologiche, chiamate appunto *bloccanti*.

Con la TBV è possibile anche studiare l'andamento delle correnti prodotte in funzione di gradini di tensione sia iperpolarizzanti che depolarizzanti a partire dal potenziale di riposo. Come si vede dalla fig.2.6 la I_R (dovuta al potassio) aumenta

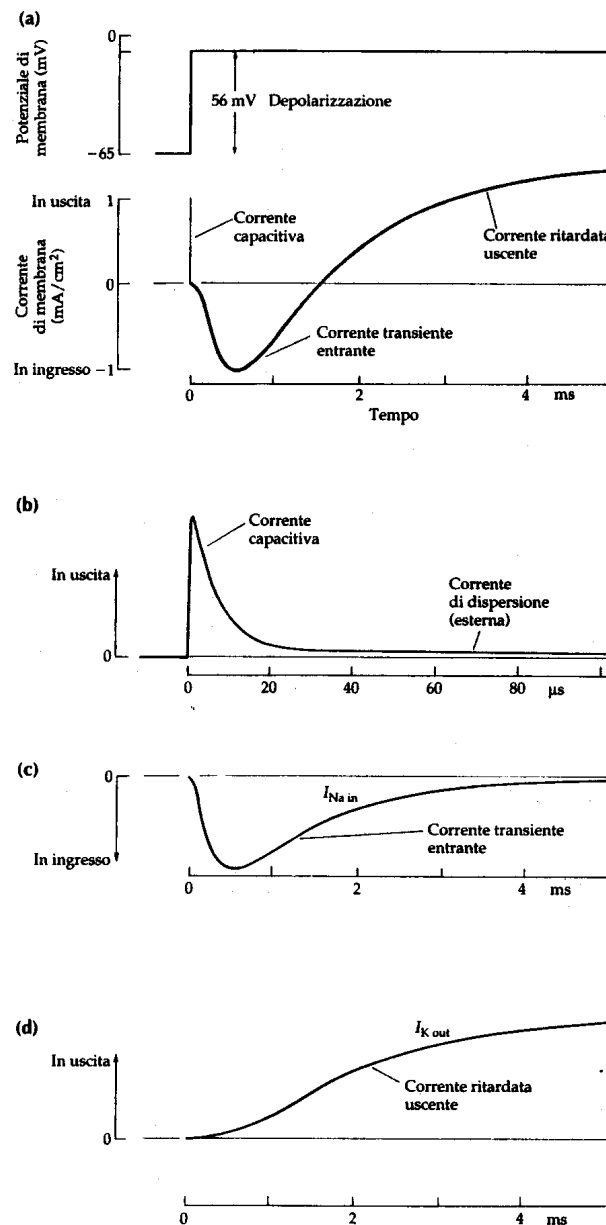


Figura 2.5. (a) Corrente di membrana totale per unità di superficie prodotta da un gradino di tensione depolarizzante da -65mV a -9mV (depolarizzazione uguale a 56mV) in un esperimento di blocco del voltaggio nell'assone gigante del calamaro. (b) Dettaglio della componente capacitiva (si noti la diversa scala temporale). (c) Componente dovuta all'ingresso del sodio. (d) Componente dovuta all'uscita del potassio [11].

all'aumentare dei gradini depolarizzanti; la I_T (dovuta al sodio) invece dapprima aumenta, quindi diminuisce con l'aumentare della depolarizzazione, scompare a $+52\text{mV}$ (in quanto il valore è prossimo al potenziale di equilibrio del sodio per le concentrazioni ioniche tipiche dell'assone gigante del calamaro in acqua di mare a

$T \simeq 300K$) ed infine inverte la propria direzione (cioè diventa uscente). Si noti come per gradini iperpolarizzanti (-85mV) non vi è separazione tra corrente iniziale del sodio e ritardata del potassio: la membrana risponde semplicemente come resistenza passiva e l'iperpolarizzazione produce solo una piccola corrente entrante (dovuta al gradiente elettrochimico favorevole all'ingresso del sodio).

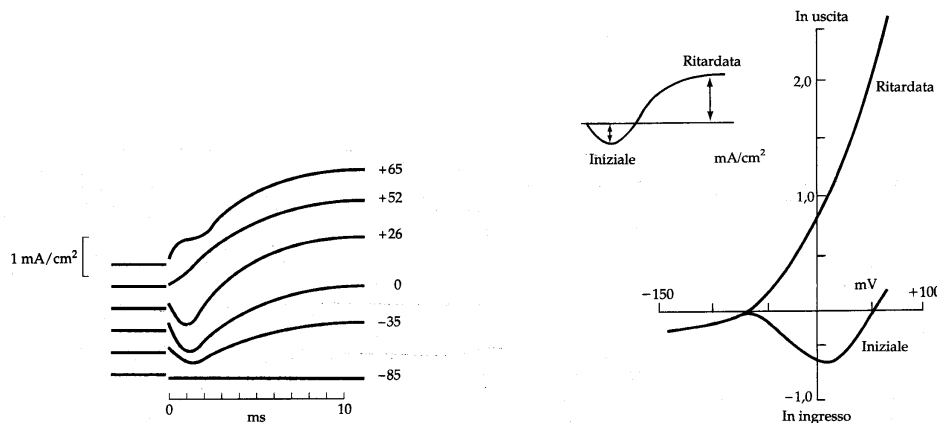


Figura 2.6. A sinistra: correnti di membrana per unità di superficie prodotte da gradini di tensione a partire da -65mV fino a un valore di iperpolarizzazione pari a -85mV e a successivi livelli di depolarizzazione crescente. A destra: ampiezza delle correnti per unità di superficie (iniziale del sodio e ritardata del potassio), in funzione del potenziale al quale la membrana è portata (per la corrente iniziale è riportata l'ampiezza della corrente di picco mentre per la corrente ritardata è riportata l'ampiezza a regime) [4].

2.1.2 Conduttanze del sodio e del potassio

La misura della conduttanza della membrana agli ioni sodio (g_{Na}) ed agli ioni potassio (g_K) presenta due ordini di problemi. Per ogni specie ionica valgono infatti le relazioni:

$$g_{Na} = \frac{i_{Na}}{V - E_{Na}} \quad (2.1)$$

$$g_K = \frac{i_K}{V - E_K} \quad (2.2)$$

che esprimono semplicemente il fatto che la corrente si annulla quando la differenza di potenziale applicata alla membrana (V) è uguale al potenziale di equilibrio della

specie ionica (vedi la definizione di potenziale di equilibrio nel paragrafo 1.9). Sembrerebbe quindi sufficiente ottenere una misura delle conduttanze semplicemente da ordinarie misure di corrente e di tensione. Un primo problema è però quello di separare tra loro i due tipi di correnti ioniche ma questo è risolubile ricorrendo alle tecniche accennate nel paragrafo 2.1.1. L'altro problema è dato dal fatto che la corrente che attraversa la membrana cambia il potenziale di membrana stesso e ciò a sua volta altera le conduttanze della membrana, che come abbiamo detto risultano dipendenti dal voltaggio. La soluzione a questo problema è appunto fornita dalla TBV: se infatti la tensione ai capi della membrana è bloccata durante il periodo della misura, l'andamento temporale delle correnti osservate a vari livelli di tensione ricalcano, grazie alle equazioni (2.1) e (2.2), gli andamenti temporali delle conduttanze. Hodgkin e Huxley hanno sviluppato una descrizione fenomenologica che si adattasse ai dati sperimentali ipotizzando per le conduttanze le seguenti espressioni non lineari:

$$g_{Na}(V,t) = g_{Na}^{max} [m(V,t)]^3 h(V,t) \quad (2.3)$$

$$g_K(V,t) = g_K^{max} [n(V,t)]^4 \quad (2.4)$$

dove:

- le variabili m , h , n sono dette *variabili di attivazione* (in inglese variabili di *gating*) e rappresentano rispettivamente: m ed h le variabili di *attivazione* ed *inattivazione* dei canali del sodio ed n la variabile di *attivazione* dei canali del potassio;
- g_{Na}^{max} e g_K^{max} rappresentano le conduttanze massime raggiunte per un particolare gradino di tensione.

Le variabili di attivazione (i cui valori risultano compresi tra zero e l'unit ) obbediscono ad equazioni differenziali del tipo:

$$\frac{dX}{dt} = \alpha_X(V)(1 - X) - \beta_X(V)X \quad (2.5)$$

dove $X = m, n, h$   una generica variabile di attivazione e $\alpha_X(V)$ e $\beta_X(V)$ sono parametri (con le dimensioni dell'inverso di un tempo) ai quali   attribuito il significato di un *tasso di crescita* dipendente dal potenziale di membrana. Tali equazioni possono anche essere riscritte come:

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{(X - X_0(V))}{\tau_x(V)} \quad (2.6)$$

dove sono stati introdotti i parametri $\tau_x(V) = 1/(\alpha_x(V) - \beta_x(V))$ e $X_0(V) = \alpha_x(V)/(\alpha_x(V) + \beta_x(V))$ che rappresentano rispettivamente *le costanti di decadimento temporale* ed il *valore di equilibrio* delle variabili di attivazione.   possibile rendersi conto dell'origine di tali equazioni pensando che ciascuna variabile di attivazione X controlli l'apertura e la chiusura di una *porta* (la *porta m*, la *porta n*, la *porta h*) e che quindi esistano due *stati* per ciascuna porta, *aperto* (X) e *chiuso* ($1 - X$):



Le variabili di attivazione possono quindi essere reinterpretate come la frazione di porte che sono aperte, ovvero, equivalentemente, come la probabilit  che una data porta sia aperta. La transizione tra i due stati avviene con un tasso diverso a seconda del verso della transizione, ovvero $X \xrightarrow{\beta} (1 - X)$ e $(1 - X) \xrightarrow{\alpha} X$;   possibile pertanto scrivere per la variabile X una equazione di bilancio (*rate equation*) come la (2.5).   opportuno sottolineare come sia le conduttanze massime come le costanti di tempo ed i valori di equilibrio dipendono dalla tensione ai capi della membrana (si veda in proposito la fig.2.7). Dalla fig.2.7 si nota inoltre come intorno al valore di riposo del

potenziale di membrana τ_n e τ_h siano dello stesso ordine di grandezza ($\simeq 5\text{ms}$), τ_m risulta invece circa 10 volte più piccola ($\simeq 0.4\text{ms}$) confermando la maggior rapidità della dinamica di attivazione della conduttanza del sodio.

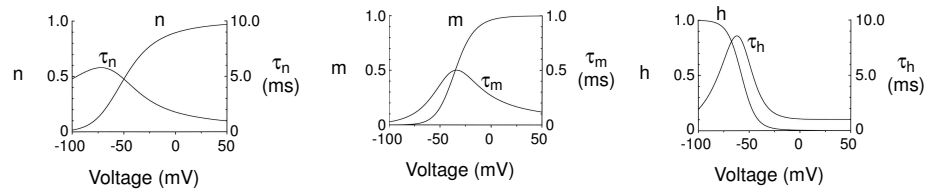


Figura 2.7. In figura sono riportati gli andamenti delle costanti di tempo (τ_m , τ_n , τ_h) e dei valori di equilibrio delle variabili di attivazione in funzione della depolarizzazione del potenziale di membrana [21].

2.1.3 Le equazioni di Hodgkin-Huxley

In fig.2.8 è riportato lo schema di un circuito elettrico che si comporta in modo analogo al modello HH. Come abbiamo già detto nel paragrafo 1.8 la membrana cellulare, operando una separazione di cariche tra il suo interno ed il liquido extracellulare, agisce come una capacità elettrica (C). Se una corrente $I(t)$ è iniettata dentro la cellula essa avrà come effetto sia di caricare la capacità sia di attraversare i canali ionici. Inoltre come abbiamo visto nel paragrafo 1.7 a causa del trasporto attivo di ioni attraverso la membrana (dovuto alle pompe ioniche) viene mantenuta tra l'interno e l'esterno della cellula una differente concentrazione delle specie ioniche. Il potenziale di Nerst, generato dalla differenza di concentrazione è schematizzato come un generatore di tensione. Le conduttanze associate con i canali del sodio e del potassio presentano, come dimostrato dagli esperimenti di blocco di tensione, una dipendenza dal potenziale di membrana e perciò un comportamento non lineare. La

resistenza associata con il *canale di perdita* (R), che tiene conto di tutti gli altri canali ionici diversi da quello del sodio e del potassio, è invece supposta avere un comportamento lineare o *passivo*, ovvero un valore indipendente dalla tensione ai suoi capi. L'idea è che se i canali ionici sono aperti essi trasmettono corrente con una conduttanza massima g_{Na} e g_K . Applicando la *legge dei nodi* (che segue dalla

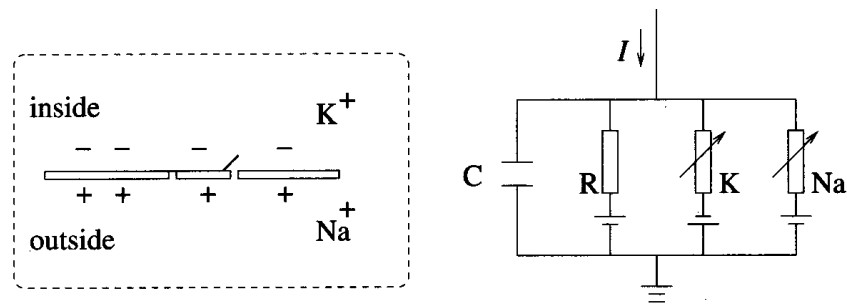


Figura 2.8. Schema circuitale per capire il modello di Hodgkin-Huxley [9].

conservazione della carica elettrica) al circuito mostrato in fig.2.8, che schematizza il comportamento di una porzione della membrana si ha:

$$I(t) = I_C(t) + \sum_k I_k(t) \tag{2.8}$$

dove la somma è estesa a tutti i canali ionici (sodio, potassio e di perdita). Riscrivendo la corrente I_C utilizzando la definizione di capacità $C = Q/V$, dove Q è la carica elettrica e V la differenza di potenziale ai capi della capacità, si ha che $I_C = dQ/dt = CdV/dt$. Inoltre per la corrente di perdita I_L dalla *legge di Ohm* si ha che $I_L = (V - E_L)/R = g_L(V - E_L)$ dove $g_L = 1/R$ è la conduttanza del canale. Infine se per i canali del sodio e del potassio si usano le espressioni (2.1), (2.2), (2.3), (2.4) e per la dinamica delle variabili di attivazione ed inattivazione si usa l'equazione (2.6), dove $X = m, n, h$, si hanno le quattro equazioni del modello di

Hodgkin-Huxley:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C} [g_{Na}m^3h(V-E_{Na}) + g_Kn^4(V-E_K) + g_L(V-E_L) + I(t)] = -\frac{1}{C} [F(V,m,n,h) + I(t)] \quad (2.9)$$

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{(X - X_0(V))}{\tau_x(V)} \quad (2.10)$$

dove abbiamo introdotto la funzione:

$$F(V,m,n,h) = [g_{Na}m^3h(V - E_{Na}) + g_Kn^4(V - E_K) + g_L(V - E_L)]. \quad (2.11)$$

Generalmente i parametri delle equazioni relativi alle conduttanze, alla capacità ed alla corrente sono espressi in funzione dell'unità di area della membrana. In particolare C ha le dimensioni di una capacità per unità di superficie ($\mu F/cm^2$), g_{Na} e g_K quelle di una conduttanza per unità di superficie (mS/cm^2) ed I quelle di una densità di corrente per unità di superficie ($\mu A/cm^2$)¹. Il valore della capacità di membrana del modello è $C = 1\mu F/cm^2$ e gli altri parametri sono riportati nella tabella 2.1 mentre l'andamento in funzione del potenziale di membrana V delle

x	E_x (mV)	g_x (mS/cm ²)
Na	50	120
K	-77	36
L	-54.4	0.3

Tabella 2.1. Valore dei parametri del modello HH.

funzioni non lineari $\alpha_X(V)$ e $\beta_X(V)$ è riportato nella tabella 2.2².

¹Spesso comunque nel testo, per non appesantire la trattazione, ci riferiamo a C , g ed I semplicemente con il termine di capacità, conduttanza e corrente quando le unità di misura chiariscono comunque senza ambiguità il tipo di grandezza a cui ci riferiamo.

²Queste espressioni sono valide se il potenziale di membrana è espresso in mV .

X	$\alpha_X(V) (s^{-1})$	$\beta_X(V) (s^{-1})$
m	$0.1(V+40)/(1-\exp(-(V+40)/10))$	$4\exp(-(V+65)/18)$
n	$0.01(V+55)/(1-\exp(-(V+55)/10))$	$0.125\exp(-(V+65)/80)$
h	$0.07\exp(-(V+65)/20)$	$1/(\exp(-(V+35)/10)+1)$

Tabella 2.2. Funzioni $\alpha_X(V)$ e $\beta_X(V)$ ($X = m, n, h$) nel modello HH.

2.1.4 Diagramma di biforcazione del modello di Hodgkin-Huxley

La fig.2.9 illustra la risposta del modello HH sottoposto ad una corrente di input costante nel tempo ($I(t) = I_{dc}$) che in questo modello costituisce il *parametro di biforcazione* ossia il parametro al variare del quale si hanno diversi comportamenti della dinamica (vedi appendice A). Per $I_{dc} < I_v \simeq 6.27\mu A/cm^2$ vi è un *unico punto fisso stabile* che rappresenta l'*attrattore globale* del sistema: una perturbazione del sistema dallo stato di equilibrio causa l'insorgenza di soluzioni oscillatorie smorzate chiamate *oscillazioni sotto-soglia intrinseche* (in inglese *intrinsic subthreshold oscillations* [23]) ed il sistema ritorna allo stato iniziale. Si dice che in questo regime il neurone è *silente* (vedi fig.2.10) in quanto non emette potenziali di azione.

Il punto fisso perde stabilità definitivamente ad un valore di corrente $I_h \simeq 9.78\mu A/cm^2$ [25] attraverso una *biforcazione di Hopf sotto-critica* ove nascono orbite periodiche instabili che coesistono con *cicli limite stabili* (vedi fig.2.12). I cicli limite sono sequenze periodiche di potenziali di azione ed il periodo è definito come l'intervallo di tempo tra due potenziali di azione. Più in generale viene definito l'intervallo di tempo tra due potenziali di azione (o *impulsi*) come *ISI*, acronimo dell'espressione inglese *inter spike interval* (vedi fig.2.11). Si ha una biforcazione di Hopf sotto-critica quando si verifica la nascita "improvvisa" (al "lento" variare del parametro di biforcazione) di cicli limite stabili con ampiezza diversa da zero. Si

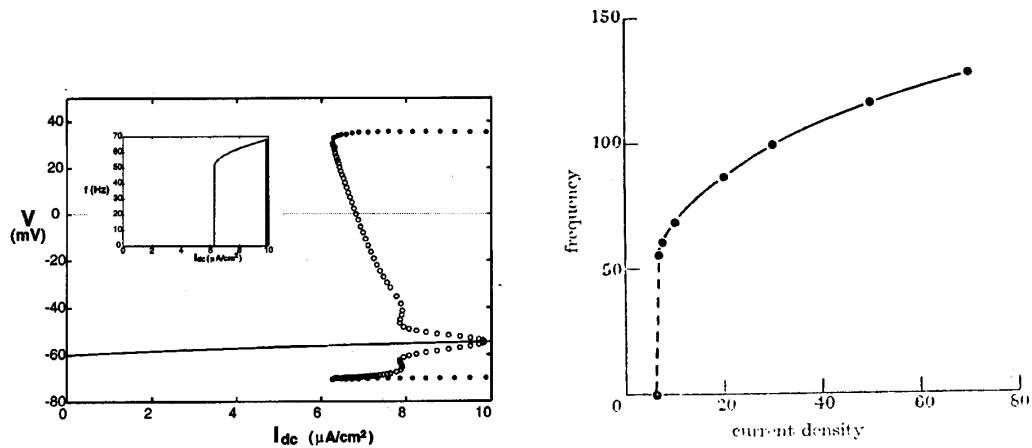


Figura 2.9. A sinistra: diagramma di biforcazione del modello di Hodgkin-Huxley sottoposto ad una corrente in input costante I_{dc} . La linea continua rappresenta il punto fisso stabile, i cerchi pieni e vuoti rappresentano il valore del potenziale di membrana (nei valori massimi e minimi) nel caso di orbite periodiche rispettivamente stabili ed instabili [22]. A destra: andamento della frequenza dei cicli limite stabili in funzione della corrente (i cicli limite stabili nascono con una frequenza di circa 50Hz) [24].

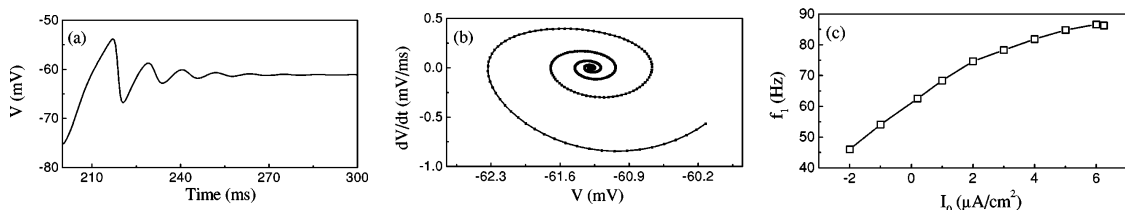


Figura 2.10. Oscillazioni smorzate sottosoglia nel modello di Hodgkin-Huxley. (a) Andamento del potenziale di membrana $V(t)$ sottoposto ad una corrente di $5\mu\text{A}/\text{cm}^2$. (b) Diagramma di fase ($dV/dt, V$) sempre per il caso di corrente di $5\mu\text{A}/\text{cm}^2$. (c) Frequenza f_1 delle oscillazioni smorzate sottosoglia in funzione di una corrente costante I_0 [23].

ha invece una *biforcazione di Hopf sovra-critica* quando le oscillazioni stabili nascono con ampiezza arbitrariamente piccola e crescono gradualmente all'aumentare del parametro di biforcazione. Una caratteristica chiave della biforcazione di Hopf,

sia sotto-critica che sovra-critica, è che le oscillazioni stabili iniziano con frequenza diversa da zero. I cicli limite stabili ed instabili scompaiono annichilandosi in una

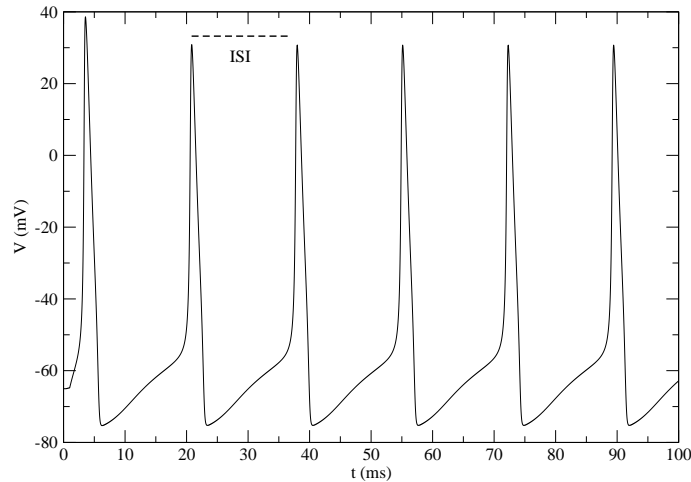


Figura 2.11. Treno di potenziali di azione generato dal modello HH sottoposto ad una corrente di input costante di $7\mu A/cm^2$. È anche indicato un *ISI*.

biforcazione sella-nodo (in inglese *saddle-node*) ad un valore di corrente $I_{dc} = I_\nu$. Dunque per $I_\nu < I_{dc} < I_h$ il sistema si trova in un regime di *bistabilità*, ossia possiede due *attrattori stabili* coesistenti, il punto fisso ed il ciclo limite stabile. In tal caso l'evoluzione del sistema dipenderà dal fatto che le condizioni iniziali del sistema si trovino all'interno del *bacino di attrazione* dell'uno o dell'altro attrattore. Si definisce infatti bacino di attrazione associato ad una data soluzione stabile l'insieme di condizioni iniziali nello spazio delle fasi partendo dalle quali l'evoluzione del sistema conduce inevitabilmente su tale soluzione. Sempre in fig.2.9 è riportato l'andamento della frequenza dei cicli limite stabili in funzione della corrente, quando cioè il neurone si trova nel regime di dinamica oscillatoria *ripetitiva* (in inglese *repetitive firing*). Per valori di corrente più grandi di I_h abbiamo orbite periodiche stabili con ampiezza decrescente all'aumentare della corrente che svaniscono per un valore della corrente $\simeq 150\mu A/cm^2$ (vedi fig.2.13).

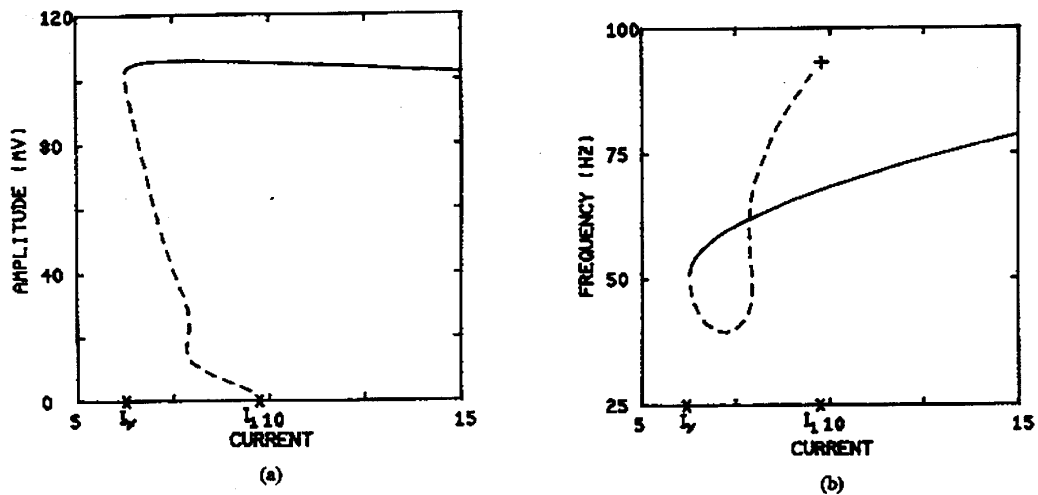


Figura 2.12. Ampiezza (a) e frequenza (b) della dinamica oscillatoria del modello di Hodgkin-Huxley con corrente in input costante. La linea continua si riferisce alle orbite periodiche stabili mentre quella tratteggiata alle orbite instabili. Si noti che I_1 rappresenta il valore della corrente in corrispondenza della biforcazione di Hopf [27].

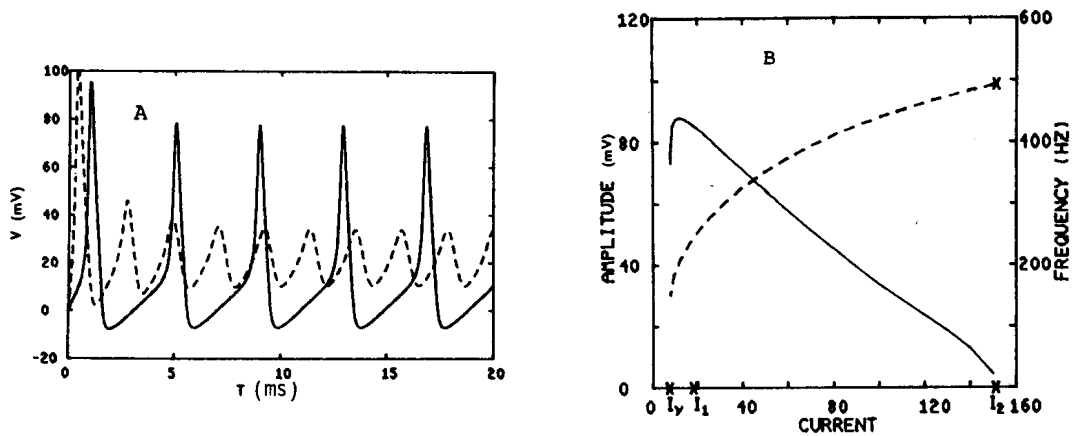


Figura 2.13. Risposta del modello di Hodgkin-Huxley a valori di corrente costante oltre la biforcazione di Hopf sotto-critica. (A) Andamento del potenziale di membrana per valori di corrente $I_{dc}=10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ (curva continua) e $I_{dc}=12\mu\text{A}/\text{cm}^2$ (curva tratteggiata). (B) Ampiezza (curva continua) e frequenza (curva tratteggiata) in funzione della corrente nel regime di dinamica oscillatoria stabile [26].

2.2 I modelli ridotti

Per il modello HH la non linearità e l'alta dimensionalità rendono difficoltosa l'analisi e la visualizzazione della dinamica nello spazio delle fasi. Si ricorre perciò ai

cosiddetti *modelli ridotti bidimensionali* grazie ai quali è possibile ricostruire le caratteristiche essenziali del modello completo tramite una analisi standard nel piano delle fasi: uno di questi modelli è appunto il *modello di FitzHugh-Nagumo (FHN)*. Kepler, Abbott e Marder [28] hanno descritto un metodo del tutto generale per ridurre modelli neuronali basati sulla conduttanza a modelli bidimensionali. Noi ci concentreremo solo sul modello HH e daremo una giustificazione qualitativa delle idee alla base della riduzione a due dimensioni [9]. La prima osservazione innanzitutto (vedi fig.2.7) è che la scala di tempo della dinamica della variabile di attivazione $m(t)$ è molto più veloce di quella delle altre due variabili $n(t)$, $h(t)$: m segue "prontamente" le variazioni del potenziale di membrana $V(t)$ durante un potenziale di azione evolvendo quindi sulla stessa scala temporale. Questo suggerisce di poter sostituire $m(t)$ con il suo valore stazionario: $m(t) \rightarrow m_0[V(t)]$ (*approssimazione di stato stazionario*). La seconda osservazione riguarda invece le altre due variabili di attivazione (vedi fig.2.7): le costanti di tempo $\tau_n(V)$, $\tau_h(V)$ sono dello stesso ordine per ogni valore del potenziale di membrana ed inoltre gli andamenti dei valori stazionari ($n_0(V)$ e $h_0(V)$) sono legati da una relazione del tipo $n_0(V) \simeq (1 - h_0(V))$. Questo suggerisce di poter approssimare le due variabili n e $(1 - h)$ mediante una singola *variabile efficace* w . In realtà si può generalizzare il legame tra n e $(1 - h)$ mediante una approssimazione lineare del tipo $(b - h) \simeq an$ con a e b costanti e porre $w = b - h = an$. Operando dunque nell'equazione (2.9) le seguenti sostituzioni: $m = m_0[V]$, $h = (b - w)$ e $n = w/a$ si ottiene:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C} \left[g_{Na} m_0(V)^3 (b - V)(V - E_{Na}) + g_K \left(\frac{w}{a}\right)^4 (V - E_K) + g_L((V - E_L) + I(t)) \right]. \quad (2.12)$$

L'equazione (2.10) per la variabile m sparisce in quanto m non è più considerata una variabile indipendente da V ; mentre le equazioni per le variabili n ed h si riducono

ad una sola equazione per la variabile w (vedi la (2.14)). Riscrivendo l'equazione (2.12) utilizzando $R = 1/g_L$, $\tau = RC$ e la funzione $F(V,w)$ si ha la *forma generale di un modello neuronale ridotto bidimensionale*:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{\tau}(F(V,w) + RI(t)) \quad (2.13)$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{1}{\tau_w}G(V,w). \quad (2.14)$$

dove τ_w è una costante. La variabile V rappresenta il potenziale di membrana, mentre la variabile w rappresenta la cosiddetta *variabile di rilassamento* o *di recupero*.

2.2.1 Il modello di FitzHugh-Nagumo

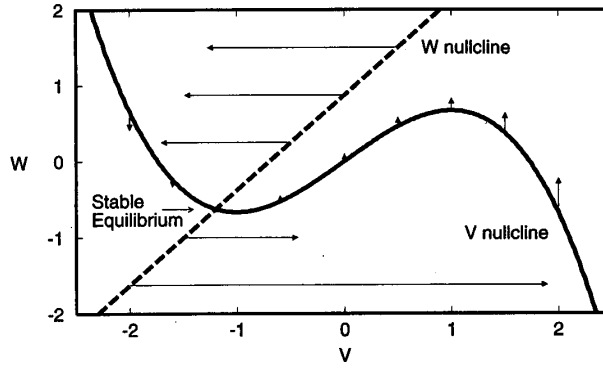
Uno dei modelli ridotti piú famosi é il modello di FitzHugh-Nagumo, introdotto inizialmente da van der Pol [29] come modello di un oscillatore non lineare, e successivamente utilizzato per descrivere la dinamica del neurone e di molti sistemi eccitabili; noi abbiamo usato la seguente versione descritta mediante variabili adimensionali:

$$\frac{dV}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - W + I \quad (2.15)$$

$$\frac{dW}{dt} = \phi(V + a - bW). \quad (2.16)$$

I parametri a , b e ϕ sono positivi ed il loro valore dipende anch'esso dalla particolare versione del modello. In questo lavoro noi abbiamo scelto il seguente valore per i parametri: $a = 0.7$, $b = 0.8$ e $\phi = 0.08$. Come si vede a differenza delle equazioni (2.13) e (2.14) sono scomparse le scale di tempo fisiche mediante la trasformazione $t \rightarrow t/\tau$, in modo che il tempo sia misurato in unità di τ , che rappresenta la costante di tempo della membrana. Il parametro I rappresenta in qualche modo la corrente di stimolazione esterna. In questo contesto $\phi = \tau/\tau_w$ rappresenta pertanto il rapporto

delle scale di tempo delle due variabili e la nostra scelta dei parametri implica una dinamica della variabile V molto più veloce di quella della variabile W . Nei modelli bidimensionali l'evoluzione temporale delle variabili $V(t)$ e $W(t)$ può essere visualizzata come un punto $(V(t), W(t))$ che si muove nel piano delle fasi (V, W) . Dato uno stato iniziale $(V(t), W(t))$ il sistema evolverà nel tempo Δt verso un nuovo stato $(V(t + \Delta t), W(t + \Delta t))$ determinato dall'integrazione delle equazioni differenziali (2.15) e (2.16). Per Δt sufficientemente piccolo lo spostamento $(\Delta V, \Delta W)$ è nella direzione del *campo di flusso* ossia del vettore $\vec{r} = (\dot{V}, \dot{W})$ come segue da uno sviluppo in serie al primo ordine: $(\Delta V, \Delta W) \simeq (\dot{V}, \dot{W})\Delta t$ dove $\dot{V} = dV/dt$ e $\dot{W} = dW/dt$ sono dati dalle equazioni (2.15) e (2.16). Uno strumento importante nell'analisi nel piano delle fasi è costituito dalle curve nel piano (V, W) lungo le quali \dot{V} o \dot{W} sono nulle (in inglese *nullcline*): in particolare la *V-nullcline* è la curva definita dall'equazione $\dot{V} = 0$ ovvero la funzione cubica $W = V - V^3/3 + I$, mentre la *W-nullcline* è la curva definita dall'equazione $\dot{W} = 0$ ovvero la funzione lineare $W = (V + a)/b$. Se si indica la direzione del vettore di flusso con una freccia (di lunghezza proporzionale al modulo del flusso) si ha che: sulla *V-nullcline* $\vec{r} = (0, \dot{W})$, ovvero il flusso è nella direzione dell'asse W ; sulla *W-nullcline* $\vec{r} = (\dot{V}, 0)$, ovvero il flusso è nella direzione dell'asse V . In fig.(2.14) sono riportati solo alcuni vettori rappresentativi del flusso nei pressi delle *nullcline*, in realtà il campo del flusso ricopre completamente il piano delle fasi. I *punti fissi della dinamica* (V_i, W_i) sono definiti dal sistema $(\dot{V}(V_i, W_i), \dot{W}(V_i, W_i)) = (0, 0)$ e rappresentano quindi l'intersezione tra le due *nullcline*, dove il flusso si annulla. Con la nostra scelta dei parametri e con $I = 0$ esiste un unico punto fisso $\vec{r}^* = (\bar{V}, \bar{W})$ di coordinate $(-1.20, -0.625)$. La stabilità del punto fisso può essere valutata linearizzando il modello FHN intorno a \vec{r}^* : ciò corrisponde a spostare l'origine del sistema di coordinate nel punto fisso e considerare l'evoluzione dinamica di punti nelle immediate vicinanze di questa origine. Dalle


 Figura 2.14. *Nullcline* nel modello FHN [1].

equazioni (2.15) e (2.16) si ha che per una generica perturbazione $\delta\vec{r}$ intorno a \vec{r}^* :

$$\dot{\bar{V}} + \delta\dot{V} = (\bar{V} + \delta V) - (\bar{V} + \delta V)^3/3 - (\bar{W} + \delta W) + I \quad (2.17)$$

$$\dot{\bar{W}} + \delta\dot{W} = \phi((\bar{V} + \delta V) + a - b(\bar{W} + \delta W)). \quad (2.18)$$

Per definizione di punto fisso si ha che $(\bar{V} - \bar{V}^3/3 - \bar{W} + I) = 0$ e $\phi(\bar{V} + a - b\bar{W}) = 0$ cosí come $\dot{\bar{V}} = \dot{\bar{W}} = 0$; inoltre poiché la perturbazione é assunta essere piccola possiamo trascurare i termini di ordine superiore in δV e si ha pertanto:

$$\delta\dot{\vec{r}} = \begin{bmatrix} \delta\dot{V} \\ \delta\dot{W} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (1 - \bar{V}^2) & -1 \\ \phi & -b\phi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \delta V \\ \delta W \end{bmatrix} = M\delta\vec{r} \quad (2.19)$$

Possiamo caratterizzare la stabilitá del punto fisso cercando gli autovalori della matrice M i quali risultano:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(\bar{V}^2 - 1 + b\phi) \pm \sqrt{(\bar{V}^2 - 1 + b\phi)^2 - 4\phi}}{2}. \quad (2.20)$$

L'evoluzione della perturbazione avrá pertanto l'andamento:

$$\delta\vec{r}(t) = c_1\vec{r}_1e^{\lambda_1 t} + c_2\vec{r}_2e^{\lambda_2 t} \quad (2.21)$$

dove \vec{r}_1 e \vec{r}_2 sono gli autovettori associati agli autovalori λ_1 e λ_2 e le costanti c_1 e c_2 dipendono dalle condizioni iniziali del sistema. Se gli autovalori sono entrambi

reali e almeno uno di essi é positivo la perturbazione $\delta\vec{r}(t)$ crescerá indefinitamente allontanandosi dal punto fisso che perciò sará instabile: in particolare se entrambi gli autovalori sono positivi il punto é chiamato una *sorgente*, mentre se uno positivo ed uno é negativo é chiamato una *sella*. Se gli autovalori sono reali ed entrambi negativi la perturbazione si annullerá ed il sistema tornerá quindi nel punto fisso che perciò sará stabile e chiamato *pozzo*. Se infine l'espressione sotto radice nell'equazione (2.20) diviene negativa i due autovalori risultano una coppia di numeri complessi coniugati con $\lambda_1 = \alpha + i\omega$ e $\lambda_2 = \alpha - i\omega$. In tal caso la parte reale α determina il comportamento su tempi lunghi del sistema. Se $\alpha = 0$ il sistema si manterrá su una traiettoria periodica. Se $\alpha < 0$ il sistema mostrerá oscillazioni smorzate e convergerá verso il punto fisso, che in tal caso é chiamato *attrattore* o *spirale stabile*. Se infine $\alpha > 0$ le oscillazioni cresceranno esponenzialmente in ampiezza ed il punto fisso é chiamato *spirale instabile* o *fuoco*. Nel modello di Fitzhugh-Nagumo con $I = 0$ gli autovalori associati con il punto fisso $\vec{r}^* = (-1.20, -0.625)$ sono $\lambda_{1,2} = -0.50 \pm i0.42$ e pertanto, per quanto detto in precedenza, il punto fisso sará un attrattore (vedi fig.2.15). Quando il parametro I è nullo il bacino di attrazione del punto fisso (vedi il paragrafo 2.1.4 per la definizione) é costituito dall'intero piano.

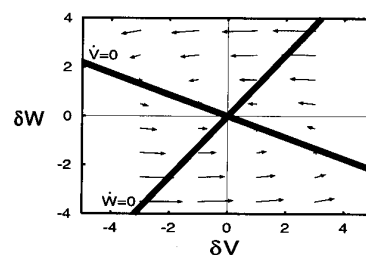


Figura 2.15. Comportamento intorno al punto fisso del modello FHN con $I = 0$. Nella figura é riportata l'evoluzione della perturbazione $(\delta V, \delta W)$ in un sistema di coordinate centrato sul punto fisso \vec{r}^* : una piccola perturbazione dal punto fisso decadrá a zero rendendo il punto asintoticamente stabile [1].

2.2.2 Risposta del modello di FitzHugh-Nagumo ad una corrente costante

Supponiamo adesso che nell'equazione (2.15) il parametro I assuma un valore costante diverso da zero. Nel caso in cui $b < 1$ esiste una unica intersezione delle *nullcline* e quindi un unico punto fisso, le cui coordinate dipenderanno dal valore del parametro I . Finchè l'ampiezza della corrente I è sufficientemente piccola, la parte reale dei due autovalori risulta negativa ed il punto fisso si mantiene stabile; cambia soltanto l'ascissa del nuovo punto fisso \vec{r}^* , che si sposta a destra verso i valori positivi, ossia il sistema è *depolarizzato* dalla corrente applicata. Dall'equazione (2.20) si ha che la parte reale degli autovalori cambia segno per due valori *critici* della corrente $I_- = 0.33$, $I_+ = 1.42$ quando:

$$\bar{V}_{\pm} = \pm\sqrt{1 - b\phi}. \quad (2.22)$$

Pertanto il punto fisso risulterà stabile finchè la $W - nullcline$ intersecherà la $V - nullcline$ lungo la *branca* destra e sinistra, dove la pendenza della $V - nullcline$ è negativa e $|\bar{V}| \geq 1$. Quando invece l'intersezione avviene lungo la *branca* centrale, dove $|\bar{V}| < \sqrt{1 - b\phi}$, gli autovalori acquisteranno una parte reale positiva rendendo il punto fisso instabile. Analizziamo il caso in cui $I_- < I < I_+$ (vedi fig.2.16). A causa della non linearità dell'equazione (2.15), il sistema non diverge, come accadrebbe per un sistema lineare che ha perso la stabilità del punto fisso, ma segue una traiettoria *stereotipata* (il *potenziale di azione*) intorno al punto fisso instabile \vec{r}^* . Finché la corrente I è mantenuta costante il sistema produrrà una sequenza periodica di potenziali di azione (si trova cioè su un ciclo limite stabile). Il bacino di attrazione del ciclo limite stabile è l'intero piano delle fasi con l'eccezione del punto fisso instabile. La fondamentale differenza tra un sistema lineare (tipo l'oscillatore armonico) ed un sistema non lineare del tipo del modello HH o FHN è che dato

un input sufficientemente forte il sistema alla fine convergerà verso il ciclo limite a prescindere dalle condizioni iniziali. Mentre per un sistema lineare è conservata una stretta relazione con le condizioni iniziali. A seconda della relazione (altrimenti

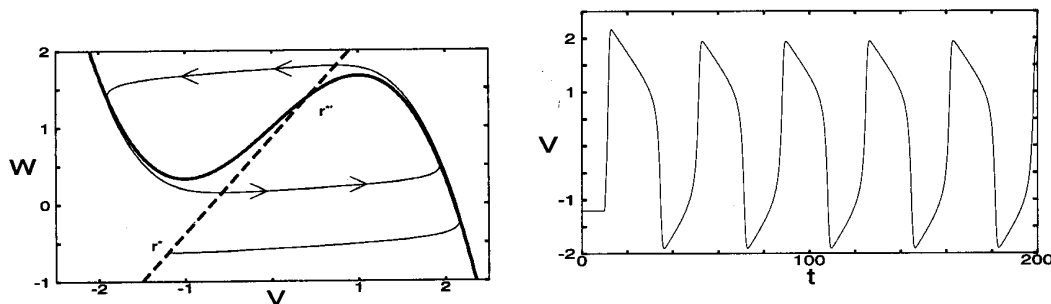


Figura 2.16. Risposta del modello FHN ad una corrente costante $I = 1$. A sinistra: analisi nel piano delle fasi. A destra: treno di potenziali di azione nella variabile V [1].

detta *funzione di guadagno*) tra la frequenza dei potenziali di azione e la corrente costante applicata in input si distinguono i modelli neuronali in *modelli di tipo I* e *modelli di tipo II*. I modelli di tipo I sono caratterizzati dal fatto che è possibile ottenere una sequenza di potenziali di azione con frequenza arbitrariamente piccola. Nei modelli di tipo II invece la relazione tra la frequenza e la corrente presenta una discontinuità nel senso che il regime oscillatorio stabile si instaura ad una frequenza diversa da zero. In particolare il modello FHN rientra nei modelli di tipo II (vedi fig.2.17) così come il modello HH (vedi fig. 2.9).

2.3 Il modello *leaky integrate and fire*

Il modello *leaky integrate and fire* (al quale ci riferiremo anche come *LIF*) costituisce un esempio dei cosiddetti *modelli formali* in cui, partendo dal presupposto che un potenziale di azione costituisce un evento stereotipato, viene descritta solo la dinamica *sottosoglia*, cioè prima dell'insorgenza del potenziale di azione stesso, di una sola variabile (modello unidimensionale): l'insorgenza del potenziale di azione

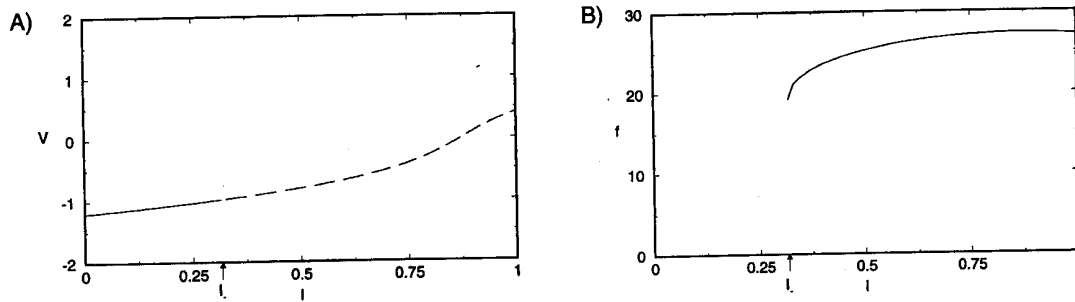


Figura 2.17. Comportamento del modello FHN intorno al valore critico del parametro di biforcazione $I_- = 0.33$. A) Diagramma di biforcazione: coordinata V del punto fisso in funzione della corrente (la linea continua rappresenta la fase stabile, la linea tratteggiata quella instabile). B) Funzione di guadagno del modello FHN [1].

è caratterizzata solo dal tempo di sparo (o in inglese *firing time*). La dinamica di tale modello si schematizza (vedi fig. 2.18) come quella di un integratore con una *corrente di perdita* (in inglese *leak* significa perdita) ovvero un circuito RC , dove R è una resistenza e C un condensatore in parallelo, percorso da una corrente $I(t)$ che rappresenta l'input effettivo che arriva al neurone a valle della sinapsi. I parametri R e C riassumono e schematizzano le proprietà elettriche passive della membrana e $V(t)$ rappresenta il potenziale di membrana. Utilizzando la *legge dei nodi* ed esplicitando la corrente che fluisce nei componenti R e C in funzione della differenza di potenziale ai capi degli stessi ($I_R = V/R$, $I_C = dQ/dt = C dV/dt$ dove Q è la carica depositata sul condensatore) si ha che:

$$I(t) = I_R(t) + I_C(t) = \frac{V(t)}{R} + C \frac{dV(t)}{dt} \quad (2.23)$$

che può essere riscritta introducendo il parametro $\tau_m = RC$, che rappresenta la *costante di tempo della membrana*, come:

$$\tau_m \frac{dV(t)}{dt} = -V(t) + RI(t). \quad (2.24)$$

La tensione $V(t)$ ai capi del parallelo RC è paragonata ad una tensione di riferimento θ , che rappresenta la *soglia* per l'innesco di un potenziale di azione: si ha

un potenziale di azione (rappresentato in fig. 2.18 come un *evento* localizzato nel tempo (tipo *delta di Dirac* $\delta(t - t_f)$) all'istante t_f in cui $V(t_f) = \theta$. Immediatamente dopo che si è verificato l'evento del potenziale di azione la dinamica sottosoglia (rappresentata dall'equazione 2.24) viene interrotta ed al potenziale di membrana viene riassegnato il valore $V_r < \theta$, che rappresenta il valore di riposo della membrana secondo la condizione:

$$\lim_{t \rightarrow t_f, t > t_f} V(t) = V_r. \quad (2.25)$$

La condizione 2.25 esprime la non linearità tipica della dinamica neuronale sopra la soglia di sparo. Per inserire nel modello la refrattarietà assoluta (Δ_{abs}), che rappresenta in pratica la durata del potenziale di azione (vedi il paragrafo 1.4), basta interrompere la dinamica dell'equazione (2.24) al tempo t_f e riattivarla al tempo $t = t_f + \Delta_{abs}$ con la condizione iniziale $V(t_f + \Delta_{abs}) = V_r$.

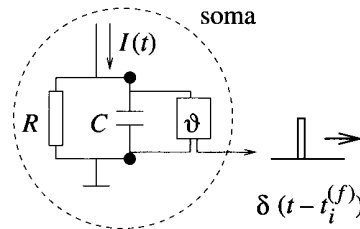


Figura 2.18. Modello *leaky integrate and fire* [9].

2.3.1 Risposta ad una corrente costante

La soluzione dell'equazione 2.24 con $I(t) = I_0$ dove I_0 è costante è la seguente:

$$V(t) = RI_0(1 - e^{-t/\tau_m}) \quad (2.26)$$

dove abbiamo supposto per semplicità che $V(t = 0) = V_r$ (ossia che è stato appena generato un potenziale di azione) e che $V_r = 0$. Per $t \rightarrow \infty$ dunque il potenziale di membrana tende al valore RI_0 . La condizione perchè sia generato un potenziale di

azione è dunque che $V(\infty) = RI_0 > \theta$. Sotto questa condizione possiamo calcolare l'intervallo temporale tra due potenziali di azione T usando la relazione $V(T) = \theta$ e risolvendo l'equazione 2.26 rispetto al tempo:

$$T = \tau_m \ln \frac{RI_0}{RI_0 - \theta} \quad (2.27)$$

Dunque se la corrente costante ha un valore sufficientemente alto ($RI_0 > \theta$) si ha una emissione di una sequenza di potenziali di azione a frequenza $\nu = 1/T$ costante: in particolare il modello presenta le caratteristiche di un modello neuronale di tipo I. Se inseriamo nel modello la refrattarietà assoluta si ha che $T \rightarrow T + \Delta_{abs}$ e la frequenza in uscita cambia nel seguente modo:

$$\nu = \frac{1}{\tau_m \ln\left(\frac{RI_0}{RI_0 - \theta}\right)} \rightarrow \frac{1}{\Delta_{abs} + \tau_m \ln\left(\frac{RI_0}{RI_0 - \theta}\right)} \quad (2.28)$$

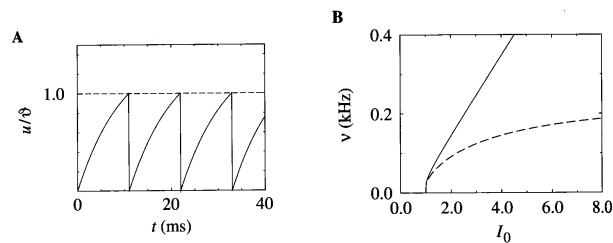


Figura 2.19. Modello LIF con corrente in input costante. A) Andamento temporale del potenziale di membrana (in figura è riportato u/θ dove u è il potenziale e θ la soglia). B) Confronto tra le funzioni di guadagno di modelli con refrattarietà assoluta (linea tratteggiata, $\Delta_{abs}=4$ ms) e senza refrattarietà assoluta (linea continua) [9].

Capitolo 3

Elementi di teoria dell'informazione

In questo capitolo introdurremo alcuni concetti base della *teoria dell'informazione*. Vedremo in particolare come alcuni "indicatori" mutuati da tale teoria, ed in particolare le *entropie condizionali*, siano in grado di caratterizzare la *variabilità* e quindi il grado di *predicibilità* della risposta di un sistema dinamico. Nel cap.4 sarà fatto ampio uso di questi "indicatori" nell'ambito della studio della dinamica di modelli realistici di singolo neurone.

3.1 L'approccio della teoria dell'informazione

Nell'investigazione sperimentale dei processi fisici tipicamente accediamo al sistema oggetto di studio solo attraverso un dispositivo di misura che produce una sequenza di dati che rappresentano la registrazione nel tempo di una certa osservabile. Da questo punto di vista un sistema fisico genera *messaggi* e può essere considerato come una *sorgente di informazione*. Questa osservazione apre la possibilità allo studio di un sistema dinamico da un diverso punto di vista, il cosiddetto *approccio della*

teoria dell'informazione. La teoria dell'informazione si è sviluppata originariamente nell'ambito della *teoria della comunicazione* con lo scopo di risolvere il problema pratico di trasmettere un messaggio nel modo più "sintetico" possibile senza tuttavia perdere informazione; successivamente è divenuta una branca importante della teoria della probabilità con forti legami con altri campi come la scienza dei computer, la crittografia e la biologia. Alla fine degli anni '40 Shannon [31] ha introdotto i concetti e le tecniche fondamentali per lo studio sistematico di sorgenti che emettono sequenze discrete di *simboli* (vedi paragrafo 3.2). In fig. 3.1 é riportata la rappresentazione schematica di un sistema di comunicazione. Gli elementi essenziali sono:

- la *sorgente*, la quale produce il *messaggio* X che deve essere trasmesso al *ricevitore*;
- il *trasmettitore*, il quale prepara il messaggio X' per la trasmissione attraverso il *canale*;
- il *canale*, il quale rappresenta il mezzo attraverso il quale il messaggio è trasportato;
- il *ricevitore*, il quale traduce il messaggio Y' in una forma appropriata per il soggetto *destinazione* del messaggio;
- la *destinazione* che è l'entità da cui il messaggio deve essere capito.

Nel caso di una trasmissione telefonica la sorgente è colui che parla al telefono, il trasmettitore è il microfono telefonico, il canale è il cavo che collega trasmettitore e ricevitore, il ricevitore è il ricevitore telefonico e la destinazione è colui che ascolta al telefono. Shannon ha caratterizzato tali sistemi di comunicazione definendo quantitativamente la *quantità di informazione* prodotta da una sorgente e la *qualità del canale*. Queste caratterizzazioni sono fatte in termini di funzionali di distribuzioni

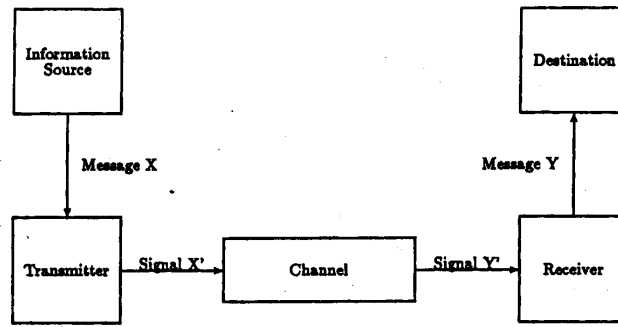


Figura 3.1. Rappresentazione schematica di un sistema generale di comunicazione [31].

di probabilità, in quanto in un sistema di comunicazione la sorgente e il canale sono assunti essere stocastici: la sorgente è pertanto caratterizzata dalla distribuzione di probabilità P_X ed il canale dalla distribuzione di probabilità condizionata $P_{Y'|X'}$ (probabilità che si verifichi Y' dato X').

3.2 Entropie condizionali

Consideriamo una sorgente che può emettere m differenti tipi di *simboli* s_i con $i = 1, 2, \dots, m$; denotiamo con $s(t_k)$ il simbolo emesso dalla sorgente al tempo t_k e con $P(C_N)$ la probabilità che sia emessa una data sequenza di simboli (altrimenti detta *parola*) di *lunghezza* N cioè:

$$C_N = (s(t_1), s(t_2), \dots, s(t_N)) \quad (3.1)$$

$$P(C_N) = P(s(t_1), s(t_2), \dots, s(t_N)). \quad (3.2)$$

Si definisce *entropia del blocco* N , e si indica con $H(N)$, la quantità:

$$H(N) = - \sum_{\{C_N\}} P(C_N) \ln P(C_N) = \langle -\ln P(C_N) \rangle_{P(C_N)} \quad (3.3)$$

dove la somma è estesa a tutte le m^N possibili configurazioni $\{C_N\}$ di parole di lunghezza N che possono essere create con m simboli; il simbolo $\langle \dots \rangle_{P(C_N)}$ indica

l'operazione di media pesata con la distribuzione di probabilità $P(C_N)$. Ad $H(N)$ è attribuito il significato di informazione media necessaria per predire una sequenza di simboli di lunghezza N , ovvero, equivalentemente, di informazione media guadagnata dopo aver effettivamente osservato una sequenza di N simboli. Nella teoria dell'informazione quando le entropie sono definite usando il logaritmo in base due le risultanti quantità di entropia o di informazione sono misurate in *bits*. Nel caso in cui, per un dato N , tutte le configurazioni occorrono con uguale probabilità, ossia $P(C_N) = \text{costante} = 1/m^N$ si ha che:

$$H(N) = \ln m^N \rightarrow N \text{ se } \ln \rightarrow \log_m \quad (3.4)$$

ossia $H(N)$ è il logaritmo del numero di stati possibili che il sistema può occupare: questo costituisce anche il valore massimo che $H(N)$ può assumere. Se poi esiste un unico stato possibile per il sistema, ovvero $P(C_N) = \delta_{N,M}$, si ha che $H(N) = 0$: dunque $H(N)$ rappresenta anche una misura di *variabilità* del sistema. Shannon [31] ha dimostrato che l'unica misura di variabilità che obbedisca alla richiesta fondamentale dell'additività nel caso di variabili statisticamente indipendenti (ovvero se $p(AB) = p(A)p(B)$ si ha che $H(p(AB)) = H(p(A)) + H(p(B))$ ¹), è proprio la misura logaritmica sopra definita ed introdotta per la prima volta da Boltzmann nell'ambito della meccanica statistica [17]. Si definiscono invece *entropie condizionali*, e si indicano con $h(N)$, le differenze:

$$h(N) = H(N+1) - H(N) = \left\langle - \sum_{s_{N+1}=1}^m P(s_{N+1}|C_N) \ln P(s_{N+1}|C_N) \right\rangle_{P(C_N)} \quad (3.6)$$

dove per definizione si pone $h(0) = H(1)$. Il nome segue dal fatto che le $h(N)$, come si vede dalla seconda uguaglianza, possono essere riscritte in termini di probabilità

¹In generale si avrà che:

$$H(p(AB)) \leq H(p(A)) + H(p(B)) \quad (3.5)$$

l'uguaglianza valendo solo nel caso di variabili statisticamente indipendenti [3].

condizionali, infatti, utilizzando le due relazioni:

$$P(C_{N+1}) = P(s_{N+1}, C_N) = P(s_{N+1}|C_N)P(C_N) \quad (3.7)$$

e

$$\sum_{s_{N+1}=1}^m P(s_{N+1}|C_N)P(C_N) = P(C_N) \quad (3.8)$$

si ha:

$$\begin{aligned} H(N+1) &= -\sum_{\{C_{N+1}\}} P(C_{N+1}) \ln P(C_{N+1}) = \\ &= -\sum_{\{C_{N+1}\}} P(s_{N+1}|C_N)P(C_N) \ln P(s_{N+1}|C_N)P(C_N) = \\ &= -\sum_{\{C_N\}} \sum_{s_{N+1}=1}^m P(s_{N+1}|C_N)P(C_N) \ln P(s_{N+1}|C_N) + \\ &\quad -\sum_{\{C_N\}} \sum_{s_{N+1}=1}^m P(s_{N+1}|C_N)P(C_N) \ln P(C_N) = \\ &= \langle -\sum_{s_{N+1}=1}^m P(s_{N+1}|C_N) \ln P(s_{N+1}|C_N) \rangle_{P(C_N)} + H(N). \end{aligned} \quad (3.9)$$

Alle differenze $h(N)$ è attribuito il significato [32, 34] di informazione media guadagnata dalla conoscenza dell' $(N+1)$ -esimo simbolo qualora siano noti gli N simboli precedenti, ovvero, equivalentemente, di incertezza media sull' $(N+1)$ -esimo simbolo qualora siano già noti gli N simboli precedenti. Nel caso in cui, per un dato N , tutte le configurazioni occorranco con uguale probabilità ($P(C_N) = 1/m^N$), caso che corrisponde ad una sequenza completamente stocastica e quindi assolutamente "non prevedibile", si ha che:

$$h(N) = \ln m^{N+1} - \ln m^N = \ln m \rightarrow 1 \text{ se } \ln \rightarrow \log_m \quad (3.10)$$

Per le entropie condizionali vale la proprietà che $h(N+1) \leq h(N)$ il cui significato é che la conoscenza di una "storia passata" piú lunga (ovvero di una sequenza di simboli piú lunga) sicuramente non puó aumentare l'incertezza sull' $(N+1)$ -esimo simbolo. Un *processo di Markov di ordine k* é caratterizzato dal fatto che la probabilità condizionata che la sorgente emetta un dato simbolo $s(t)$ dipende solo dagli ultimi k simboli emessi nella "storia precedente", ovvero:

$$P(s(t)|s(t_1), s(t_2), \dots) = P(s(t)|s(t_1), s(t_2), \dots, s(t_k)) \quad (3.11)$$

dove $t > t_1 > t_2 \dots > t_k$ e pertanto si ha che $h(k) = \text{costante} \forall N \geq k$ [32]. Si usa anche dire che questo é un processo con *memoria* k , intendendo che la "storia" del processo a tempi precedenti il k -esimo non influenza lo stato attuale del sistema.

3.3 Applicazioni delle entropie dinamiche

In questa sezione descriveremo alcune semplici applicazioni delle cosiddette *entropie dinamiche*, di cui le entropie condizionali costituiscono un esempio. Le entropie condizionali preservano l'informazione temporale sulla successione degli eventi, gli impulsi in uscita nel caso di un sistema neuronale, al contrario di quanto succede ad esempio per l'entropia di Shannon della distribuzione di probabilità degli ISI, che pertanto è anche detta *statica*.

3.3.1 Entropia di un treno di impulsi

L'entropia di un treno di impulsi (o usando il termine inglese, di un treno di "spikes") è stata stimata nel 1952 da MacKay e McCulloch [33] in un lavoro che è stato una delle prime applicazioni della teoria dell'informazione al sistema nervoso. Essi hanno suddiviso la durata temporale complessiva T di un treno di impulsi in una serie di intervalli di campionamento Δt in modo che in ogni intervallo potesse essere presente al più un solo potenziale di azione. La presenza e l'assenza di un potenziale di azione in un intervallo Δt può essere codificata rispettivamente con i simboli "1" e "0". Pertanto ogni possibile treno di impulsi che abbia una durata complessiva T può essere codificato in una sequenza binaria di $T/\Delta t$ cifre (vedi fig. 3.2). Supponiamo che \bar{r} sia il *tasso medio di sparo*, ovvero il numero medio di potenziali di azione emessi nell'unità di tempo (misurato in Hz), definito come:

$$\bar{r} = \lim_{w \rightarrow \infty} \frac{n(w)}{w} \quad (3.12)$$

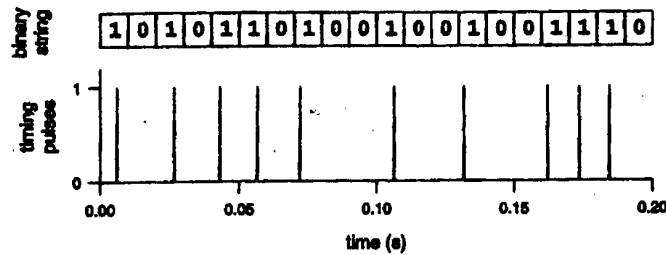


Figura 3.2. Codifica binaria di un treno di potenziali di azione [3].

dove $n(w)$ è il numero di impulsi presenti nella finestra temporale w ed il simbolo $\lim_{w \rightarrow \infty}$ sta a significare un intervallo temporale sufficientemente lungo in modo che il rapporto $n(w)/w$ sia indipendente dalla finestra scelta. Se scegliamo un Δt sufficientemente piccolo la quantità $p = \bar{r}\Delta t$ rappresenta la probabilità ($0 \leq p \leq 1$) di avere il simbolo "1" in un intervallo Δt . Per stimare l'entropia di un treno di impulsi potremmo semplicemente far ricorso alle definizioni fornite da Shannon (vedi il paragrafo 3.2) utilizzando il concetto di entropia del blocco N -esimo (che in questo caso è una sequenza di cifre binarie) e di entropie condizionali. È però possibile fornire una sovrastima teorica dell'entropia stimando il logaritmo degli stati possibili (vedi espressione 3.4); a tale scopo dobbiamo conoscere il numero di tutte le possibili sequenze di cifre binarie realizzabili. Per semplicità si assume che non esistano correlazioni tra gli impulsi in modo che non vi sia alcun vincolo sulle sequenze realizzabili; questo porterà naturalmente ad ottenere una sovrastima degli stati possibili e quindi dell'entropia. Supponiamo di avere un treno di impulsi di durata T molto lunga in modo che il numero totale di intervalli $N = T/\Delta t \gg 1$. In tal caso la probabilità di avere un simbolo "1" può essere stimata semplicemente dalla frequenza di occorrenza di tali simboli: sarà $p = N_1/N$ dove N_1 è il numero totale di "1" della sequenza. La probabilità di avere uno "0" sarà conseguentemente

$(1 - p) = N_0/N$ dove N_0 è il numero totale di "0" della sequenza.

Il numero di possibili sequenze binarie N_s non è altro che il numero di differenti modi di disporre N_1 simboli "1" in N caselle ovvero:

$$N_{seq} = \frac{N!}{N_1!(N - N_1)!} = \frac{N!}{N_1!N_0!}. \quad (3.13)$$

Si ha quindi che l'entropia S è definita come:

$$S(N) = \ln \left[\frac{N!}{N_1!N_0!} \right] = \ln N! - \ln N_1! - \ln N_0!. \quad (3.14)$$

Usando l'approssimazione di Stirling per il fattoriale (valida se $x \gg 1$ dove $x = N, N_1, N_0$):

$$\ln x! = x(\ln x - 1) + \dots \quad (3.15)$$

nonchè le relazioni $N = (N_1 + N_0)$, $p = N_1/N$ e $(1 - p) = N_0/N$ si ha che:

$$S(T) \simeq -N \left[p \ln p + (1 - p) \ln(1 - p) \right]. \quad (3.16)$$

Facendo infine uso del fatto che $p = \bar{r}\Delta t$ e $N = T/\Delta t$ la (3.16) diventa:

$$S(T) \simeq -\frac{T}{\Delta t} \left[(\bar{r}\Delta t) \ln(\bar{r}\Delta t) + (1 - \bar{r}\Delta t) \ln(1 - \bar{r}\Delta t) \right]. \quad (3.17)$$

Come si può osservare l'entropia di un treno di impulsi è proporzionale alla sua durata temporale $S \propto T$. Cosa analoga accade per l'entropia termodinamica che risulta una quantità *estensiva*; dato un gas o un liquido con densità fissata, se aumentiamo il volume del sistema l'entropia aumenta proporzionalmente [17]. I potenziali di azione sono in questo caso l'equivalente delle molecole di un gas unidimensionale e fissare la densità corrisponde a fissare il tasso medio di sparo. Ha perciò senso considerare il *tasso di produzione di entropia* (misurato in s^{-1}) definito come il rapporto S/T . Nell'ipotesi in cui $p = \bar{r}\Delta t \ll 1$ è possibile vedere facilmente, utilizzando lo sviluppo in serie di Taylor per $\ln(1 - \bar{r}\Delta t)$ [3], che il tasso di produzione di entropia

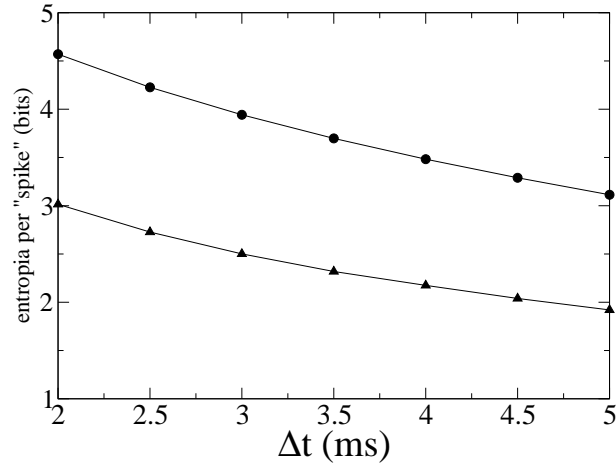


Figura 3.3. Modello HH. Entropia per "spike" in funzione dell'intervallo Δt di campionamento del treno di impulsi, ovvero della precisione con cui è individuato un impulso. La curva con i pallini rappresenta la sovrastima e la curva con i triangoli è invece quella calcolata a partire dalla reale sequenza di impulsi (vedi il testo). Il tasso medio di sparo in questo caso è $54.09s^{-1}$

può essere scritto come:

$$\frac{S}{T} \simeq \bar{r} \log_2 \left(\frac{e}{\bar{r}\Delta t} \right) \quad (3.18)$$

dove e è la base dei logaritmi naturali. Il tasso di produzione di entropia è legato alle entropie condizionali; ricordando infatti le definizioni del paragrafo 3.2 si ha che:

$$\frac{S(T)}{T} \xrightarrow{T \rightarrow \infty} \frac{dS}{dt} \simeq \frac{S(T + \Delta t) - S(T)}{\Delta t} = \frac{H(N + 1) - H(N)}{\Delta t} \quad (3.19)$$

Dividendo entrambi i membri dell'espressione (3.18) per il tasso medio di sparo si ottiene quella che viene chiamata l'entropia per impulso (o per "spike" utilizzando il termine inglese) [3]. A tal proposito in fig.3.3 è riportato per il modello HH un confronto tra il valore dell'entropia per "spike" calcolato utilizzando l'espressione (3.17) e quello ottenuto effettuando la codifica binaria della reale sequenza di impulsi (ottenuta con una corrente di stimolazione stocastica)² ed utilizzando quindi l'espressione (3.19). Si vede in particolare come il valore calcolato dall'espressione (3.17) costituisca una sovrastima; in effetti tale espressione è ricavata ignorando che

²In particolare il confronto è stato effettuato per il modello HH stimolato mediante il meccanismo descritto nel cap.4 al paragrafo 4.1 nel caso in cui la corrente media di stimolazione era $\langle I \rangle = 5\mu A/cm^2$ ed il parametro $\sigma = 22.36$.

non tutte le sequenze teoricamente possibili sono realizzabili e che invece esistono delle correlazioni tra gli impulsi (si veda in proposito il cap.4 ed in particolare l'andamento della funzione di autocorrelazione della variabile che rappresenta il potenziale di membrana). Si ricordi inoltre che la refrattarietà del neurone impone, per lo meno per certi valori dell'intervallo Δt di campionamento, che dopo un "1" ("spike") segua un certo numero di "0" (tempo di refrattarietà) almeno pari al rapporto tra il tempo di refrattarietà e Δt .

3.3.2 Entropie dinamiche quali indicatori per la risonanza stocastica

La *risonanza stocastica* è un fenomeno in base al quale la risposta di un sistema non lineare ad un segnale esterno "debole" può, in certe condizioni, essere meglio "amplificata" grazie all'aggiunta di rumore al segnale stesso. La risonanza stocastica è stata studiata con riferimento a vari campi di applicazione, non ultimo quello dei sistemi biologici ed in particolare i sistemi neuronali, dove vi sono evidenze sperimentali di tale fenomeno nell'attività dei *neuroni sensoriali* [35, 36]. Uno degli indicatori classici della risonanza stocastica è costituito dal *rapporto segnale rumore* (in inglese *signal-to-noise ratio* che ha come acronimo *SNR*); in particolare se si considera un sistema sottoposto a rumore additivo e forzato nel tempo, nel caso della risonanza stocastica, si osserva un massimo nella curva SNR in funzione dell'ampiezza del rumore (vedi fig.3.4); questo ci dice che il segnale può essere meglio rilevato a un qualche valore non nullo dell'ampiezza del rumore, la cui presenza quindi aiuta a meglio discriminare il segnale rispetto al rumore stesso. Anche se la periodicità non è essenziale ai fini del fenomeno della risonanza stocastica, supponiamo di avere in

ingresso al sistema un segnale periodico del tipo:

$$I(t) = I_0 + I_1 \cos(\Omega t); \quad (3.20)$$

in tal caso si ha che una definizione adottata per il SNR é la seguente [37]:

$$SNR(\Omega) = 2 \left[\lim_{\Delta\omega \rightarrow 0} \int_{\Omega - \Delta\omega}^{\Omega + \Delta\omega} S(\omega) d\omega \right] / S_N(\Omega) \quad (3.21)$$

dove:

$$S(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-i\omega\tau} \langle x(t + \tau)x(t) \rangle d\tau \quad (3.22)$$

è lo spettro di potenza del segnale $x(t)$ e $S_N(\Omega)$ è lo spettro di potenza del rumore di fondo alla frequenza Ω della forzante. Il fattore 2 nella definizione (3.21) è stato introdotto per convenienza per la simmetria dello spettro di potenza: $S(\omega) = S(-\omega)$.

Neiman *et al.* [39], per lo studio della risonanza stocastica osservata per un dispo-

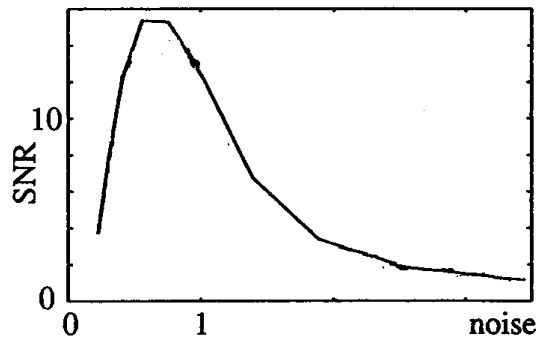


Figura 3.4. Risonanza stocastica evidenziata da un massimo nella curva del SNR in funzione dell'ampiezza del rumore in ingresso (in figura indicato, in unità arbitrarie, col termine inglese "noise"). Adattato da [38].

sitivo elettronico (il trigger di Schmitt), hanno utilizzato degli indicatori mutuati della teoria dell'informazione: in particolare le entropie dinamiche. Il dispositivo in questione è un *sistema a soglia e bistabile*, cioè la commutazione tra i due possibili stati avviene se la differenza di potenziale applicata in ingresso è superiore ad un determinato valore ($\Delta U = 150mV$). Al sistema viene applicata in ingresso una

differenza di potenziale $V(t)$ costituita dalla somma di un segnale periodico (con periodo T) ed un segnale stocastico $\xi(t)$, cioè del tipo:

$$V(t) = A \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right) + \xi(t). \quad (3.23)$$

L'ampiezza A del segnale periodico è mantenuta inferiore al valore della soglia ΔU cosicchè in assenza di rumore è impossibile avere una commutazione tra i due stati. Scelto un intervallo temporale Δt ($\simeq T/12$) i segnali di input e di output vengono codificati in una sequenza di simboli binari a seconda che l'ampiezza sia superiore od inferiore alla soglia del dispositivo. A tali sequenze sequenza simboliche sono applicate le "misure di variabilità" introdotte nel paragrafo 3.2. In fig.3.5 sono in particolare riportate, in funzione dell'intensità del rumore in ingresso, le entropie condizionali $h(N)$ per il segnale di output ed un confronto con l'input.

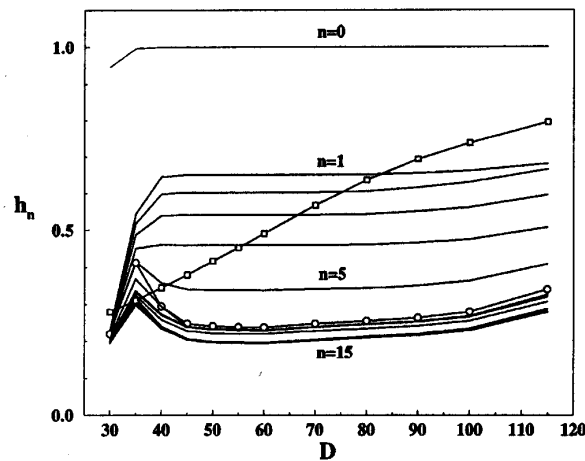


Figura 3.5. Entropie condizionali (definite utilizzando il logaritmo in base due) per il segnale di output ($h(N)$ per $N = 0, \dots, 15$) e confronto tra la $h(6)$ per l'input (quadrati) e l'output (cerchi). D rappresenta l'intensità del rumore (in mV) [39].

Consideriamo innanzitutto l'output. Una struttura non monotona delle curve $h(N)$ in funzione del rumore diviene visibile solo per una lunghezza della parola $N > 5$, che corrisponde all'analisi di una sequenza temporale di durata pari alla metà del

periodo T (infatti $h(5) = H(6) - H(5)$). Per $N > 5$ si assiste quindi ad una *saturazione* del valore di h in funzione di N , fissato il rumore, che sta ad indicare che è stato raggiunto un valore corrispondente a tutta l'informazione che era possibile guadagnare dall'osservazione del processo: l'analisi della sequenza con una *parola* più lunga non aggiungerà nulla alla conoscenza del processo, quindi è un processo markoviano di ordine 6 (vedi quanto detto a proposito dei processi di Markov nel paragrafo 3.2). Per un certo valore del rumore è osservato un *minimo* nelle entropie condizionali che corrisponde ad una struttura più "ordinata" (e quindi più "prevedibile") dell'output; ciò accade quando la sequenza riflette maggiormente la struttura periodica del segnale di input. Il valore del minimo coincide con il massimo nel SNR e quindi anche le entropie condizionali si rivelano ottimi indicatori capaci di rivelare la risonanza stocastica. Per valori estremamente bassi dell'intensità del rumore si osserva un declino delle entropie condizionali causato dal fatto che il segnale di output presenta un carattere *intermittente*, ossia gli intervalli temporali durante i quali il sistema risiede in ognuno dei due stati risultano "lunghi" (rispetto a Δt) e dello stesso ordine di grandezza: una sequenza intermittente ha una struttura altamente ordinata e pertanto più facile da predire. Per quanto riguarda l'input (di cui in fig.3.5 è riportata la $h(6)$) si osserva un aumento monotono dell'entropia condizionale che riflette il costante aumento di stocasticità dell'input all'aumentare dell'intensità del rumore: in particolare la $h(6)$ tende rapidamente al massimo valore permesso (l'unità) che corrisponde ad una sequenza completamente stocastica (vedi 3.10), mentre la sequenza di output preserva, entro certi limiti, una struttura periodica anche all'aumentare del rumore. Quindi anche un segnale in input piuttosto "rumoroso", che quindi possiede solo una debole reminiscenza della struttura periodica, può essere in questo caso efficientemente filtrato.

Capitolo 4

Risposta del singolo neurone a treni d'impulsi ad alta frequenza

Tipicamente ogni neurone della corteccia cerebrale (*neurone corticale*) possiede migliaia di contatti sinaptici (da $3 \cdot 10^3$ a 10^4) con gli altri neuroni della corteccia dei quali circa l'85% sono eccitatori ed il resto inibitori. In realtà solo una frazione dell'ordine del 10% risultano sinapsi realmente attive [12]. L'ampiezza di un potenziale postsinaptico eccitatorio risulta dell'ordine del 3-10% della distanza tra il potenziale di riposo e la soglia di sparo (pari quindi a circa 0.5mV) ed il tasso medio di sparo ν risulta dell'ordine di 100Hz. In assenza di sollecitazioni inibitorie, e trascurando il rilassamento del potenziale di membrana tra l'arrivo di due PPSE, un neurone corticale potrebbe produrre un potenziale di azione ogni volta che fosse eccitato con 10-40 PPSE successivi. Se, ad esempio, consideriamo per il numero dei neuroni presinaptici eccitatori realmente attivi, N_e , un valore realistico dell'ordine di 100 ed assumiamo che i tempi di arrivo dei PPSE siano statisticamente indipendenti, vediamo che il neurone corticale è stimolato con una frequenza dell'ordine di $\nu N_e \simeq 10^4$ Hz e quindi opera tipicamente in un regime in cui per ogni potenziale

di azione emesso riceve moltissimi stimoli. Questo regime viene chiamato *regime di alta frequenza* (*high-input regime* [12]) per distinguerlo dalla dinamica che si realizza in altre strutture sotto-corticali dove la risposta del neurone é determinata invece solo da pochi stimoli sinaptici. Per caratterizzare completamente la risposta di un neurone corticale postinaptico soggetto ad un tale tipo di eccitazione sarebbe necessario conoscere i dettagli dei meccanismi alla base dell'integrazione sinaptica; tuttavia, dato il grande numero di neuroni coinvolti, come prima approssimazione, é naturale un approccio di tipo statistico al problema. La strategia é cioé quella di caratterizzare la risposta di un *modello* neuronale una volta fissate le proprietà statistiche degli *stimoli* eccitatori ed inibitori. In questo capitolo sarà presentata quindi una dettagliata analisi della risposta di modelli realistici di singolo neurone soggetti a stimoli stocastici eccitatori e inibitori generati in modo indipendente da neuroni presinaptici. In particolare sarà analizzato il comportamento del modello HH nei vari regimi dinamici: prima della biforcazione sella-nodo in cui il neurone é silente, nel regime di bistabilità e oltre la biforcazione di Hopf sotto-critica. Saranno inoltre effettuati confronti con il comportamento del modello ridotto FHN. La risposta del neurone sarà esaminata sia utilizzando gli strumenti statistici ordinari, quali le distribuzioni di densità di probabilità degli ISI (vedi paragrafo 2.1.4), sia indicatori mutuati dalla teoria dell'informazione e già introdotti nel cap.3, quali le *entropie condizionali*. Si sottolinea come in questo lavoro, per la prima volta, siano state utilizzate le entropie condizionali per caratterizzare ed identificare il fenomeno della *risonanza coerente* in un sistema neuronale.

4.1 Caratterizzazione degli stimoli in ingresso

Il neurone postsinaptico é schematizzato come connesso a N_e neuroni presinaptici eccitatori e N_i neuroni presinaptici inibitori. Ciascun neurone presinaptico é supposto generare un *treno di impulsi* rappresentato come una sequenza di tempi di sparo, che sono creati a partire da una distribuzione di probabilità con un valor medio uguale per gli eccitatori e gli inibitori e pari a \bar{T} , che corrisponde ad una frequenza media $\nu = \bar{T}^{-1}$. Il treno di stimoli eccitatori e inibitori é schematizzato quindi come una sequenza stocastica di *tempi di arrivo degli stimoli* alla sinapsi (vedi fig.4.1). L'effetto di uno stimolo eccitatorio o inibitorio sul neurone (cioé l'integrazione sinaptica) é schematizzato rispettivamente come una depolarizzazione o iperpolarizzazione istantanea del potenziale di membrana di una quantità ΔV (vedi fig.4.1), ovvero l'evoluzione della dinamica è governata dalle equazioni della dinamica "libera" (ossia le equazioni (2.9) e (2.10) con $I(t) = 0$) in cui però ad ogni arrivo di uno stimolo esterno vengono ridefinite le condizioni iniziali della variabile che rappresenta il potenziale di membrana V :

$$V \rightarrow V \pm \Delta V \quad (4.1)$$

dove il segno dipende dal fatto che si tratti di uno stimolo eccitatorio o inibitorio. La schematizzazione degli stimoli in ingresso sopra presentata corrisponde ad eccitare il neurone con una corrente "impulsiva" del tipo:

$$I(t) = Q \left[\sum_{k=1}^{N_e} \sum_l \delta(t - t_k^l) - \sum_{m=1}^{N_i} \sum_n \delta(t - t_m^n) \right] \quad (4.2)$$

dove t_k^l e t_m^n rappresentano i tempi di arrivo degli stimoli, rispettivamente eccitatori e inibitori, e dove $Q = C\Delta V$. Se infatti integriamo l'equazione (2.9) con la corrente $I(t)$ data dalla (4.2) nell'intorno del tempo di arrivo di uno stimolo per esempio

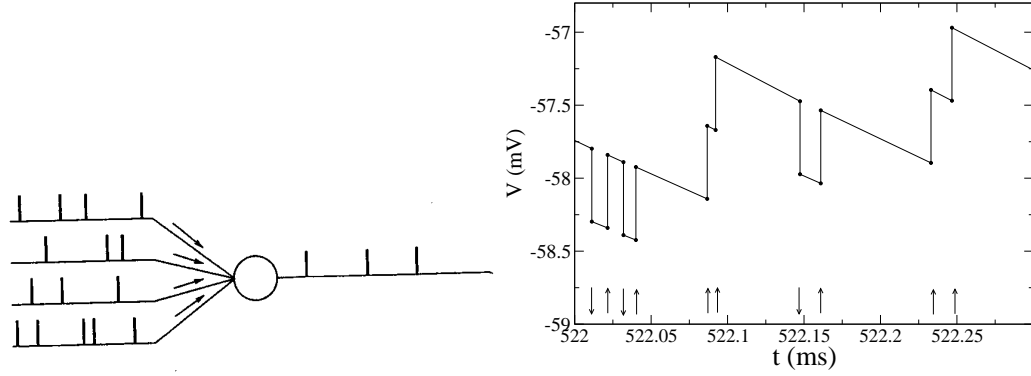


Figura 4.1. A sinistra: treni di impulsi presinaptici in ingresso al neurone postsinaptico. A destra: schematizzazione adottata per l'integrazione sinaptica; potenziale di membrana del modello HH sottoposto in ingresso ad un treno di stimoli eccitatori (freccie verso l'alto) ed inibitori (freccie verso il basso).

eccitatorio (cioè per $t_k - \epsilon < t < t_k + \epsilon$ con $\epsilon \rightarrow 0$) si ha:

$$-C\Delta V \simeq - \int_{t_k - \epsilon}^{t_k + \epsilon} C \frac{dV}{dt} dt = \int_{t_k - \epsilon}^{t_k + \epsilon} CF(V, m, n, h) dt + \int_{t_k - \epsilon}^{t_k + \epsilon} I(t) dt \simeq Q \quad (4.3)$$

che segue dalla continuità della funzione $F(V, m, n, h)$ (introdotta al paragrafo 2.1.3) e dalle proprietà della *delta di dirac*. Da quanto emerge da misure sperimentali sui neuroni della corteccia [12] risulta che la distribuzione che approssima in modo più realistico la distribuzione di probabilità degli ISI (introdotti al paragrafo 2.1.4) dei treni di stimoli è quella di *Poisson* (vedi fig.4.2) cioè:

$$P_{ISI}(t) = \nu e^{-\nu t} \quad (4.4)$$

per la quale il valor medio e la deviazione standard sono uguali e pari a $1/\nu$ ¹:

$$\langle ISI \rangle = ds(ISI) = \frac{1}{\nu}. \quad (4.5)$$

Nella nostra schematizzazione gli stimoli in ingresso possono essere descritti dalle proprietà statistiche della variabile stocastica "di conteggio" $N(\Delta T)$:

$$N(\Delta T) = \sum_{k=1}^{N_e} n_k(\Delta T) - \sum_{m=1}^{N_i} n_m(\Delta T) \quad (4.6)$$

¹Il parametro ν è a volte chiamato con un termine inglese "rate" (cioè tasso) del processo poissoniano.

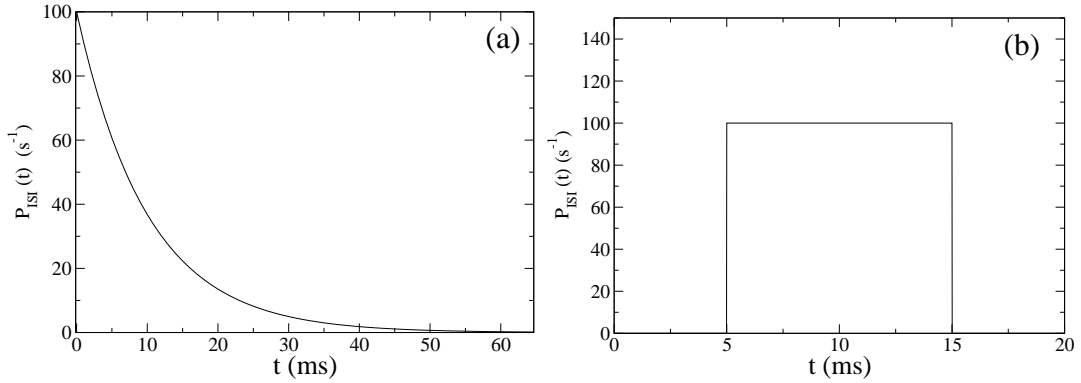


Figura 4.2. Distribuzione di Poisson (a) e uniforme (b) con lo stesso valor medio $1/\nu$ ($\nu = 100$ Hz e $q = 0.5$).

che rappresenta la differenza tra il numero di PPS eccitatori e inibitori che arrivano in una data finestra temporale ΔT da tutti i neuroni presinaptici. È un risultato standard della *teoria dei processi di rinnovo* [2]² il fatto che ciascuna delle variabili $n(\Delta T)$ sia asintoticamente distribuita in modo gaussiano con media $\langle n(\Delta T) \rangle = \nu \Delta T$ e varianza $Var(n(\Delta T)) = \tau^2 \Delta T \nu^3$, dove $\nu = \langle ISI \rangle^{-1}$ e $\tau = ds(ISI)$, indipendentemente dalla *forma* della distribuzione degli ISI. In particolare per le nostre simulazioni abbiamo utilizzato, oltre ad una distribuzione di Poisson, anche una distribuzione *uniforme* (vedi fig.4.2) così definita:

$$P_{ISI}(t) = \begin{cases} \frac{\nu}{2q} & \text{se } \frac{(1-q)}{\nu} \leq t \leq \frac{(1+q)}{\nu} \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (4.7)$$

dove $0 \leq q \leq 1$, per la quale il valor medio e la deviazione standard sono:

$$\langle ISI \rangle = \frac{1}{\nu} \quad (4.8)$$

$$ds(ISI) = \frac{q}{\nu\sqrt{3}}. \quad (4.9)$$

²Supponiamo che un dato esperimento cominci al tempo $t = 0$ e che una sequenza di eventi, o "spike" (cioè impulsi), abbia luogo a certi tempi $\theta_1, \theta_2, \dots$. Gli intervalli di tempo tra due eventi successivi (o ISI) siano $T_k = \theta_k - \theta_{k-1}$, con $k = 1, 2, \dots$, dove per definizione $\theta_0 = 0$. Possiamo contare il numero di impulsi emessi fino al tempo $t > 0$ e denotare questa variabile stocastica con $N(t)$. Si assume inoltre che gli "spike" siano distinguibili. Se le variabili stocastiche T_k sono *indipendenti ed identicamente distribuite*, allora $(N(t), t \geq 0)$ è chiamato *processo di rinnovo*. Si dimostra [2, 41, 42], utilizzando il *teorema del limite centrale*, che $N(t)$ nel limite $t \rightarrow \infty$ converge ad una distribuzione gaussiana con media $\langle N(t) \rangle = \nu t$ e varianza $Var(N(t)) = \tau^2 t \nu^3$, dove $\nu = \langle ISI \rangle^{-1}$ e $\tau = ds(ISI)$.

L'utilità di usare questa distribuzione, invece di quella di Poisson, è che con la distribuzione uniforme è possibile spingersi a varianze piccolissime mantenendo costante il valor medio, semplicemente variando il supporto di definizione (cioè il parametro q). Poichè i treni di stimoli sono supposti essere statisticamente indipendenti si ha che anche la variabile $N(\Delta T)$, nel limite di cui sopra, è distribuita in modo gaussiano ³ e la media e la deviazione standard sono:

$$\langle N(\Delta T) \rangle = \sum_{k=1}^{N_e} \langle n_k(\Delta T) \rangle - \sum_{m=1}^{N_i} \langle n_m(\Delta T) \rangle = \nu \Delta T (N_e - N_i) \quad (4.13)$$

$$ds(N(\Delta T)) = \sqrt{\sum_{k=1}^{N_e} Var(n_k(\Delta T)) + \sum_{m=1}^{N_i} Var(n_m(\Delta T))} = q \sqrt{\frac{\nu \Delta T (N_e + N_i)}{3}} = \sqrt{\nu \Delta T} \sigma \quad (4.14)$$

dove nella seconda eguaglianza nella equazione (4.14) è stata utilizzata la distribuzione uniforme ed è stato inoltre introdotto il parametro σ :

$$\sigma = q \sqrt{\frac{(N_e + N_i)}{3}}. \quad (4.15)$$

A tal proposito nella fig.4.3 e nella tabella 4.1 sono riportati i risultati che verificano tale assunto ed in particolare le equazioni (4.13) e (4.14). Con una simulazione numerica si sono confrontati infatti la forma della distribuzione della variabile stocastica di conteggio $N(\Delta T)$, la sua media $\langle N(\Delta T) \rangle$ e la sua varianza $Var(N(\Delta T))$, nel caso di treni di stimoli generati a partire da una distribuzione di Poisson (con $N_e = 100$ e

³È facile convincersi che la variabile stocastica che risulta dalla somma di due variabili indipendenti distribuite normalmente X_1 e X_2 ha ancora una distribuzione normale [2]. Si definisce infatti *funzione caratteristica di una variabile stocastica* X , $\phi_X(u)$, la seguente espressione:

$$\phi_X(u) = \langle e^{iuX} \rangle. \quad (4.10)$$

Se X è distribuita normalmente con media μ e varianza σ^2 si può facilmente vedere che:

$$\phi_X(u) = e^{[i\mu u - u^2 \sigma^2 / 2]}. \quad (4.11)$$

Nel caso in cui $X = X_1 + X_2$ dove X_k , con $k = 1, 2$, sono indipendenti e distribuite normalmente con media μ_k e varianza σ_k^2 si ha che:

$$\phi_X(u) = \langle e^{iuX} \rangle = \langle e^{iu(X_1+X_2)} \rangle = \langle e^{iuX_1} \rangle \langle e^{iuX_2} \rangle = \dots = e^{[i(\mu_1+\mu_2)u - u^2(\sigma_1^2+\sigma_2^2)/2]} \quad (4.12)$$

che è ancora la funzione caratteristica di una variabile distribuita normalmente con media $(\mu_1 + \mu_2)$ e varianza $(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)$.

$N_i = 50$) e da una distribuzione uniforme (con $q = 1$, $N_e = 250$ e $N_i = 200$), dove in entrambi i casi $\Delta T = 10\text{ms}$ e $\nu = 100\text{Hz}$. Con questi valori numerici le equazioni (4.13) e (4.14) prevedono come valori asintotici $\langle N(\Delta T) \rangle = 50$ e $Var(N(\Delta T)) = 150$. Si noti nella fig.4.3 come la distribuzione della variabile $N(\Delta T)$, sia nel caso di treni di Poisson (curva con i pallini) che uniformi (curva tratteggiata), approssimi molto bene una gaussiana con media 50 e varianza 150 (curva continua). Nella tabella 4.1 si nota inoltre l'ottimo accordo tra i valori asintotici previsti dalla teoria e quelli calcolati usando i due tipi di distribuzioni.

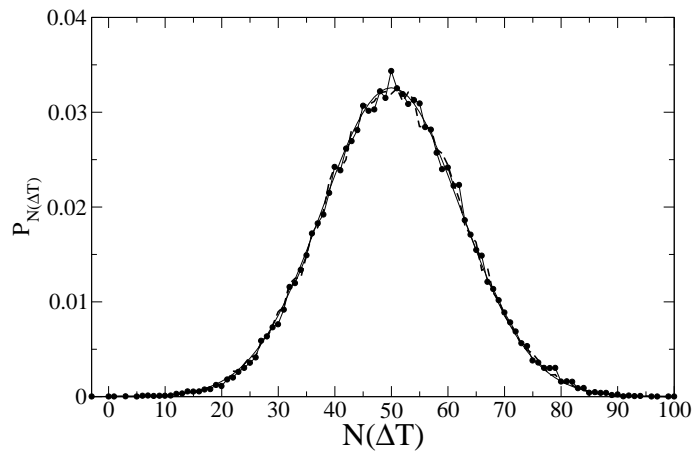


Figura 4.3. Verifica che la distribuzione della variabile stocastica di conteggio $N(\Delta T)$ ottenuta nel caso di treni di stimoli generati a partire da una distribuzione di Poisson (curva con i punti) e da una distribuzione uniforme (curva tratteggiata) ha in entrambi i casi un andamento gaussiano.

treno di stimoli	$\Delta T(\text{ms})$	$\langle N(\Delta T) \rangle$	$Var(N(\Delta T))$
Poisson ($\nu = 100\text{Hz}$, $N_e = 100$, $N_i = 50$)	10	50.35	150.80
"uniforme" ($\nu = 100\text{Hz}$, $N_e = 250$, $N_i = 200$, $q = 1$)	10	50.18	149.85

Tabella 4.1. Valori ottenuti per le medie $\langle N(\Delta T) \rangle$ e le varianze $Var(N(\Delta T))$ utilizzando un numero di finestre ΔT pari a $5 \cdot 10^4$. Si noti l'ottimo accordo con i valori asintotici previsti dalla teoria in base alla quale $\langle N(\Delta T) \rangle = 50$ e $Var(N(\Delta T)) = 150$.

Da quanto sopra deriva quindi che generare N_e treni di stimoli eccitatori e N_i treni di stimoli inibitori, ciascuno con frequenza ν , è equivalente a generare due soli treni di stimoli, uno eccitatorio e uno inibitorio, rispettivamente con frequenza

νN_e e νN_i e ciò costituisce un evidente vantaggio nelle simulazioni numeriche. I valori scelti per ν e ΔV ed utilizzati per le simulazioni con il modello HH risultano adattati a valori realistici trovati sperimentalmente nei neuroni corticali (vedi anche paragrafo 1.4) e cioè:

$$\begin{aligned}\nu &= \bar{T}^{-1} = 100Hz && \text{rate medio dei treni di stimoli presinaptici} \\ \Delta V &= 0.5mV && \text{ampiezza dei PPS.}\end{aligned}\tag{4.16}$$

Per il modello HH $\Delta V = 0.5mV$ corrisponde a $\simeq 5\%$ della distanza tra il potenziale di riposo e la soglia di sparo. Tenendo conto che nelle simulazioni effettuate N_e e N_i possono assumere valori anche dell'ordine di 10^3 si ha che la frequenza effettiva dei treni di stimoli risulta dell'ordine di $\nu N_e \simeq \nu N_i \simeq 10^4 - 10^5 Hz$ (da cui appunto il *regime di alta frequenza*). Ci preme sottolineare che è stato da noi verificato che in questo regime, fissati i valori di ν e ΔV , la risposta del modello HH e FHN non dipende separatamente dal numero di neuroni eccitatori e inibitori, N_e e N_i , ma soltanto dalla loro differenza $(N_e - N_i) \propto \langle N(\Delta T) \rangle$ e dalla loro somma $(N_e + N_i) \propto \sigma^2$, contrariamente a quanto riportato in letteratura da Brown *et al.* [43] e successivamente da Feng [44].

Dalle equazioni (4.2) e (4.13) si ha che la $\langle N(\Delta T) \rangle$ può essere messa in relazione con il valor medio della corrente che stimola il neurone:

$$\langle I(t) \rangle = \frac{1}{\Delta T} \int_0^{\Delta T} I(t) dt = \frac{C\Delta V \langle N(\Delta T) \rangle}{\Delta T} = \frac{C\Delta V \nu \Delta T (N_e - N_i)}{\Delta T} = C\Delta V \nu (N_e - N_i)\tag{4.17}$$

e ciò ci consente di individuare in quale regime dinamico si trova in media il neurone. In particolare in questo regime di stimolazione di alta frequenza, considerando in ingresso un treno *periodico* di frequenza ν_0 , anzichè stocastico, è stato possibile riprodurre (vedi fig.4.4) la curva di risposta *frequenza-corrente* del modello HH normalmente ottenuta utilizzando in ingresso una corrente costante I_{dc} (vedi il paragrafo 2.1.4); nel nostro caso $I = \nu_0 C \Delta V$. In fig.4.4 è riportato l'analogo risultato anche

per il modello FHN (vedi fig.2.17). Volendo confrontare i risultati ottenuti con il modello HH con quelli del modello ridotto FHN si è cercato di scegliere un regime di stimolazione con le stesse caratteristiche di quello del modello HH; in particolare è stato assunto per il parametro τ (vedi il paragrafo 2.2.1), che rappresenta la costante di tempo della membrana, il valore di 1ms; inoltre i PPS sono stati scelti pari a $\Delta V = 0.04 \simeq |\bar{V} - \theta|/15$, dove $\bar{V} = -1.20$ è il valore di riposo (vedi il paragrafo 2.2.1) e $\theta = -0.64$ la soglia di sparo della variabile V , mentre per ν è stato scelto il valore di 35Hz.

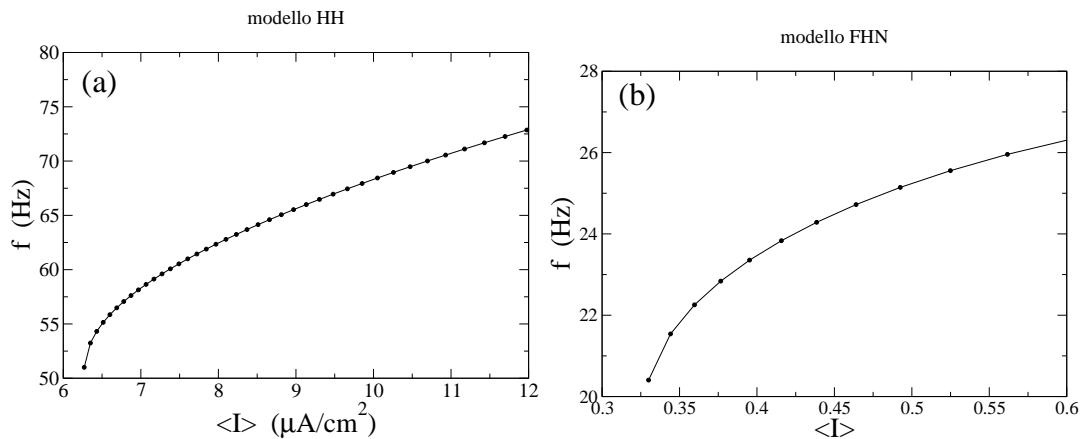


Figura 4.4. Frequenza dei cicli limite stabili in funzione del valor medio del parametro di biforcazione ottenuta eccitando i modelli HH (a) e FHN (b) con un treno di stimoli periodico ad alta frequenza (si veda il testo).

4.2 Metodi numerici ed indicatori impiegati

La risposta del neurone è analizzata tramite i seguenti indicatori usualmente impiegati in analisi statistiche:

- l'*istogramma degli ISI*, $P_{ISI}(t)$, che costituisce una stima della *distribuzione di densità di probabilità degli ISI*;
- il *coefficiente di variazione degli ISI*, $CV(ISI)$, definito come il rapporto tra

la deviazione standard degli ISI e l'ISI medio:

$$CV(ISI) = \frac{\sqrt{Var(ISI)}}{\langle ISI \rangle}; \quad (4.18)$$

nel caso di una distribuzione di Poisson si ha che $CV(ISI) = 1$ mentre $CV(ISI) = 0$ nel caso di una sequenza periodica di impulsi ⁴;

- il *tempo di correlazione caratteristico* [45], τ_c , che può essere definito come:

$$\tau_c = \int_0^{\infty} C^2(t) dt \quad (4.21)$$

dove $C(\tau)$ è la funzione di autocorrelazione della variabile che rappresenta il potenziale di membrana V cioè:

$$C(\tau) = \frac{\langle (V(t+\tau) - \langle V \rangle)(V(t) - \langle V \rangle) \rangle}{\langle V^2 \rangle - (\langle V \rangle)^2}; \quad (4.22)$$

si noti che con questa definizione si ha che $C(\tau = 0) = 1$; si noti inoltre che per una funzione di autocorrelazione con un solo tempo di decadimento tipo (vedi fig.4.5):

$$C(t) = e^{-\frac{t}{t_0}} \cos(\omega t) \quad (4.23)$$

questa definizione fornisce per τ_c l'espressione [45]:

$$\tau_c = 0.25t_0 \left[1 + \frac{1}{1 + \omega^2 t_0^2} \right]; \quad (4.24)$$

dalla (4.24) si ha che τ_c è cioè proporzionale al tempo di decadimento del termine esponenziale, tipicamente usato come stima del tempo di correlazione (vedi anche fig.4.5).

⁴Per una distribuzione di Poisson, nel caso più generale e realistico in cui venga considerato anche un periodo di refrattarietà assoluta Δ_{abs} :

$$P_{ISI}(t) = \begin{cases} \nu e^{-\nu(t-\Delta_{abs})} & \text{se } t > \Delta_{abs} \\ 0 & \text{se } t \leq \Delta_{abs} \end{cases} \quad (4.19)$$

si ha che:

$$CV(ISI) = 1 - \frac{\Delta_{abs}}{\Delta_{abs} + \frac{1}{\nu}} = 1 - \frac{\Delta_{abs}}{\langle ISI \rangle} \quad (4.20)$$

e quindi $CV(ISI) \rightarrow 1$ se $\frac{\Delta_{abs}}{\langle ISI \rangle} \ll 1$, mentre quando $\frac{\Delta_{abs}}{\langle ISI \rangle} \simeq 1$ $CV(ISI) \rightarrow 0$, cioè la risposta tende ad essere periodica e quindi in generale la refrattarietà assoluta tende a diminuire la variabilità della risposta.

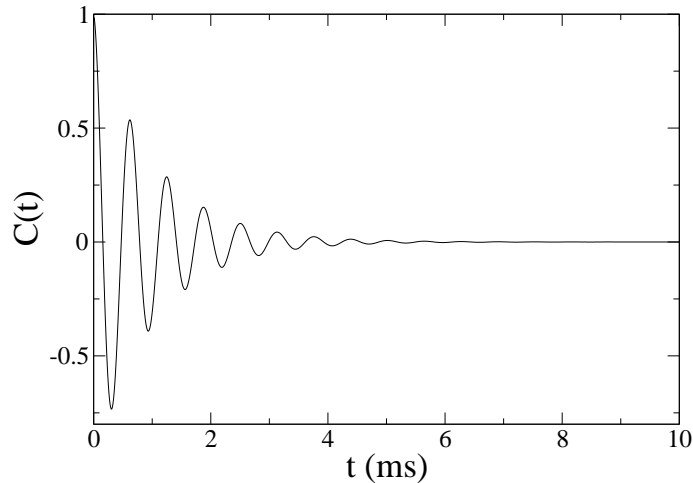


Figura 4.5. Esempio di funzione di autocorrelazione (vedi espressione (4.23) nel testo): $t_0 = 1ms$, $\omega = 10ms^{-1}$, $\tau_c \simeq 0.25ms$.

Come misura di variabilità della risposta è stato inoltre utilizzato un indicatore mutuato dalla teoria dell'informazione, l'*entropia condizionale* definita al paragrafo 3.2. A tal proposito, con una procedura del tutto analoga a quella descritta nel paragrafo 3.3.2 il segnale del potenziale di membrana del neurone è stato *codificato* in una sequenza binaria di "1" e "0" a seconda del fatto che in una finestra temporale opportunamente scelta fosse o meno presente un impulso. La scelta della finestra temporale è frutto di un compromesso. Se la finestra temporale è troppo lunga rispetto all' $\langle ISI \rangle$ vi può essere la possibilità che dentro la finestra cadano due o più impulsi, evento che non può essere codificato con due soli simboli, con conseguente perdita di informazione. D'altro canto non ha senso scegliere una finestra più piccola della durata stessa dell'impulso. È necessario però osservare che la *durata dell'impulso*, ovvero il cosiddetto *tempo di escursione* (vedi in proposito il paragrafo 4.4.3) dipende dall'ampiezza del rumore in ingresso. In particolare ciò che risulta variabile è la durata della *refrattarietà relativa* (vedi il paragrafo 1.4), del periodo cioè in cui il neurone si trova in uno stato di iperpolarizzazione. Una stima della refrattarietà del neurone per un dato valore di rumore può essere fornita

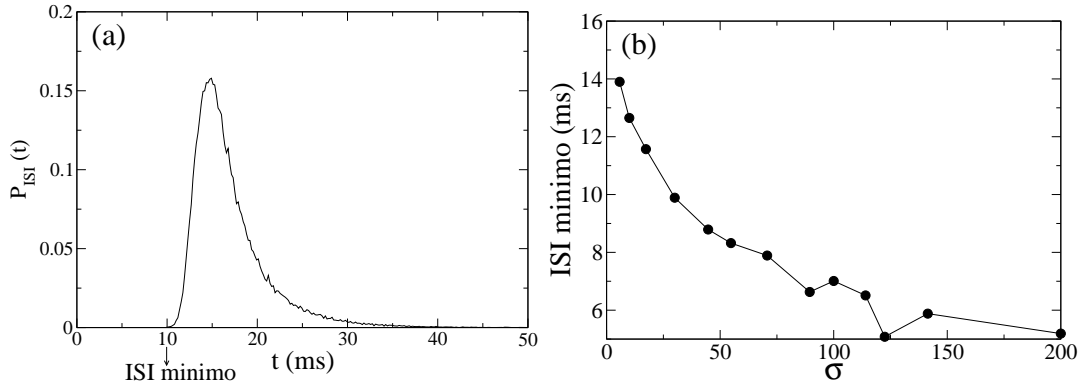


Figura 4.6. Modello HH soggetto ad una corrente media $\langle I \rangle = 5 \mu A/cm^2$. Fig. a): ISI minimo dell'istogramma per $\sigma = 30$. Fig. b): andamento dell'ISI minimo in funzione di σ . Ricordiamo che σ è il parametro che caratterizza la deviazione standard della variabile di conteggio $N(\Delta T)$ e quindi il rumore in ingresso (vedi paragrafo 4.1).

dall'ISI minimo che si ottiene in una distribuzione degli ISI (vedi fig.4.6⁵). Addirittura nel limite estremo di $\sigma \rightarrow \infty$ l'ISI minimo tenderebbe verso il limite fisico costituito dal periodo di *refrattarietà assoluta* ossia la durata dell'impulso ($\simeq 2ms$). Come finestra temporale di campionamento è stato quindi scelto nel modello HH il valore $\Delta t = 5ms$, che risulta dell'ordine dell'ISI minimo raggiunto nelle simulazioni con i più alti livelli di rumore in ingresso impiegati. È necessario altresì evidenziare che per l'identificazione dell'evento "impulso" e quindi per la misura della distanza tra due impulsi (ISI) è stato necessario definire una *soglia*, θ , nel potenziale di membrana e considerare l'istante del suo superamento come l'istante di occorrenza dell'impulso. In particolare è stato posto $\theta = -5mV$ per il modello HH (vedi fig.4.7) e $\theta = 1$ per il modello FHN. Lo schema di integrazione utilizzato per integrare sia il modello HH che FHN è il *metodo Runge-Kutta al quarto ordine* (vedi appendice B). In particolare per il modello HH sono stati utilizzati passi di integrazione dt da $10^{-2}ms$ a $10^{-5}ms$ e per il modello FHN è stato utilizzato un passo di integrazione

⁵Gli errori su un ISI, definito dalla differenza tra due tempi (vedi fig.4.7), sono stimati in $2 \cdot dt$ (dove dt è il passo di integrazione numerica delle equazioni) e risultano $\leq 0.02ms$ (vedi in fondo a questo paragrafo), pertanto sono troppo piccoli per poter essere apprezzati sulla scala della figura 4.6.

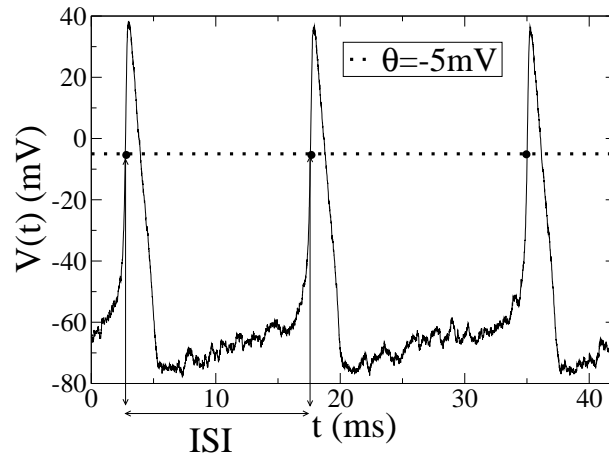


Figura 4.7. Soglia ($\theta = -5mV$) per l'individuazione ed il conteggio degli impulsi nel modello HH.

pari a $10^{-2}ms$.

4.3 Analogia con una particella in una buca di potenziale

Per capire la dinamica del neurone soggetto ad una stimolazione di natura stocastica può essere utile stabilire una analogia con lo studio della dinamica di una particella di massa m soggetta ad un campo di forze unidimensionale e immersa in un bagno termico a temperatura costante T . In particolare risulta interessante descrivere il processo di *fuga* dallo stato di equilibrio $x = a$, corrispondente ad un minimo dell'energia potenziale, che avviene attraversando il punto $x = s$, corrispondente invece ad un massimo dell'energia potenziale: la particella eccitata termicamente deve cioè superare la *barriera* $W = V(s) - V(a)$ (vedi fig.4.8). Un tale sistema é descritto da equazioni di moto nella forma detta alla *Langevin* [46] [47] che nel caso unidimensionale risultano:

$$\dot{x} = v \tag{4.25}$$

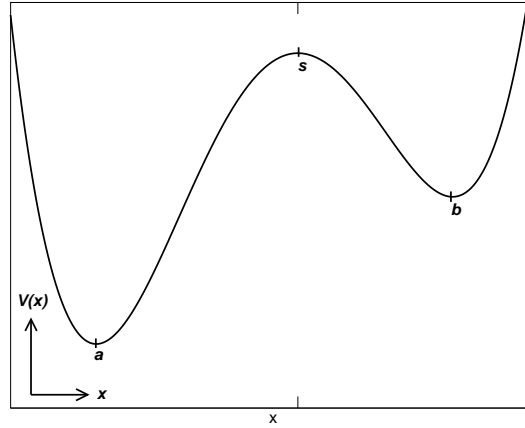


Figura 4.8. Particella di massa m in una buca di potenziale unidimensionale. I punti $x = a, b$ sono i punti di equilibrio stabile; nel punto $x = s$ è presente una barriera $W = V(s) - V(a)$.

$$\dot{v} = -\frac{1}{m} \frac{dV}{dx} - \gamma v + \xi(t) \quad (4.26)$$

dove x e v sono rispettivamente la posizione e la velocità della particella, γ è la costante di smorzamento ed il termine $\xi(t)$ rappresenta le interazioni con il bagno termico, per esempio le collisioni con le molecole del fluido circostante. Il termine $\xi(t)$ è un processo stocastico gaussiano a media nulla, la cui funzione di autocorrelazione è legata al fattore di smorzamento γ tramite il teorema di fluttuazione-dissipazione [17], per cui si avrà che:

$$\langle \xi(t)\xi(0) \rangle = \left(\frac{2kT\gamma}{m} \right) \delta(t) \quad (4.27)$$

dove k è la costante di Boltzmann. Nell'ipotesi in cui $\gamma|v| \gg |\dot{v}|$ (cioè nel cosiddetto caso *sovrasmorzato*) la (4.26) diventa:

$$\dot{x} = -\frac{1}{\gamma m} \frac{dV}{dx} + \frac{\xi(t)}{\gamma} \quad (4.28)$$

Operando la trasformazione $t \rightarrow t/\gamma$ e considerando la massa unitaria la (4.28) può essere riscritta come:

$$\dot{x}(t') = -\frac{dV}{dx} + \sqrt{2kT}\eta(t') \quad (4.29)$$

dove $\eta(t')$ è un rumore bianco gaussiano a media nulla, delta correlato e a varianza unitaria. Dall'equazione (4.29) si vede che a basso rumore (ossia a basse temperature) prevalgono gli effetti di attivazione termica ed il tempo per raggiungere la barriera è dominato dal "lungo" tempo di fuga dal punto di equilibrio, detto anche *tempo di attivazione*, t_a (caratteristico di tali tipi di processi detti pertanto di *attivazione*), il quale decresce molto rapidamente all'aumentare della varianza del rumore secondo la *formula di Kramers* [47]:

$$\langle t_a \rangle \propto \exp\left(\frac{W}{2kT}\right) \quad (4.30)$$

D'altro canto ad alto rumore (ossia ad alte temperature) si ha che:

$$\dot{x}(t') \simeq \sqrt{2kT}\eta(t'), \quad (4.31)$$

cioè la barriera non rappresenta più un ostacolo per il moto della particella che quindi è essenzialmente guidato dal termine *diffusivo* $\eta(t')$.

L'aggiunta al sistema di una forza costante, ovvero di un termine di potenziale *di deriva* del tipo $V_D = \mu_D x$, modifica il potenziale efficace sentito dalla particella e riesce pertanto, a seconda del segno di μ_D , ad "alzare" o ad "abbassare" la barriera naturale W (vedi fig.4.9). La dinamica del potenziale di membrana del neurone può essere paragonata alla dinamica della particella nella buca di potenziale: in tal caso la buca di potenziale è il punto fisso stabile della dinamica neuronale, la barriera è la soglia di sparo, la deriva è la corrente media di stimolazione e la temperatura è proporzionale alla varianza del rumore presente.

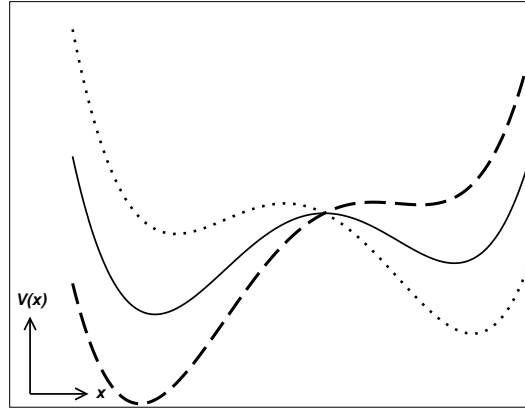


Figura 4.9. Aggiunta di un termine di deriva al potenziale $V(x)$: $V(x) \rightarrow V(x) - 3x$ (curva punteggiata); $V(x) \rightarrow V(x) + 3x$ (curva tratteggiata).

4.4 Risposta nel regime silente

4.4.1 Risposta nel limite di alto e basso rumore

In fig.4.10 sono riportati gli istogrammi degli ISI ottenuti nel caso del modello HH per un valore medio di corrente pari a $\langle I \rangle = 6.15 \mu A/cm^2$, nel regime in cui il neurone è silente ($I < I_\nu$, vedi il paragrafo 2.1.4), al variare del parametro $\sigma = q\sqrt{(N_e + N_i)}/3$ che, come abbiamo visto nel paragrafo 4.1, caratterizza la deviazione standard della variabile di conteggio $N(\Delta T)$ e quindi l'ampiezza del rumore in ingresso. Si nota

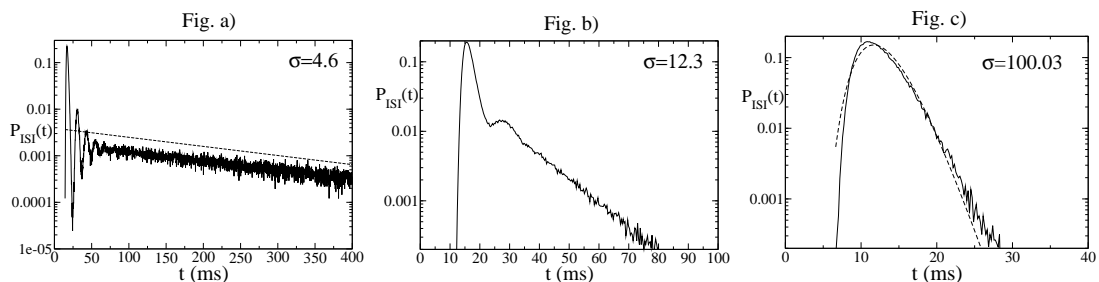


Figura 4.10. Istogrammi degli ISI per il modello HH nel regime silente ($\langle I \rangle = 6.15 \mu A/cm^2$). In fig. c) è riportato anche un confronto tra l'istogramma per $\sigma = 100.03$ (curva continua) e la gaussiana inversa (curva tratteggiata) con i parametri $\alpha = \langle ISI \rangle$ e $\beta^2 = \frac{Var(ISI)}{\langle ISI \rangle}$ (vedi formula (4.44)). Si noti come la multimodalità scompare al crescere di σ .

che per alti valori di σ (> 40) la distribuzione si avvicina ad una *gaussiana inversa*

(vedi le equazioni (4.39), (4.44)), che rappresenta la cosiddetta *distribuzione dei tempi di primo passaggio* da una *soglia* fissata, θ , in un processo stocastico *diffusivo* con un termine di *deriva* [2]. In particolare in fig.4.10c è riportato un confronto tra l'istogramma per $\sigma = 100.03$ (curva continua) e la gaussiana inversa (curva tratteggiata) (utilizzando la formula (4.44) con i parametri $\alpha = \langle ISI \rangle$ e $\beta^2 = \frac{Var(ISI)}{\langle ISI \rangle}$).

In un processo diffusivo con deriva la variabile diffusiva (nel nostro caso il potenziale di membrana) $X(t)$ è supposta verificare l'equazione differenziale stocastica:

$$\dot{X}(t) = \mu_D + \sigma_D \xi(t) \quad (4.32)$$

con la condizione iniziale $X(0) = x_0$. $\xi(t)$ è una variabile stocastica che rappresenta un rumore bianco gaussiano con valor medio nullo, $\langle \xi(t) \rangle = 0$, e *delta correlata* a varianza unitaria cioè $\langle \xi(t)\xi(0) \rangle = \delta(t)$; mentre μ_D e σ_D^2 rappresentano rispettivamente la *deriva* ed il *coefficiente di diffusione* del processo (quest'ultimo come segue dall'equazione (4.31) è inoltre interpretabile come una sorta di *temperatura efficace*). Il tempo di primo passaggio alla soglia costituisce l'istante in cui è emesso uno "spike" (o impulso) che quindi è definito come:

$$T_s = \inf\{t \geq 0 : X(t) \geq \theta\}. \quad (4.33)$$

Dopo lo "spike" ad $X(t)$ è riassegnato il valore di riposo x_0 . Tale schematizzazione costituisce un modello neuronale ancora più semplificato del LIF (vedi paragrafo 2.3) non essendo infatti neppure previsto il rilassamento esponenziale del potenziale di membrana. È possibile mostrare [2] che un processo diffusivo con deriva si ottiene come limite di un modello tipo *random walk* (che in inglese significa "cammino casuale") per il potenziale di membrana in cui l'effetto dei PPS è schematizzato con dei "salti" del potenziale di membrana di ampiezza molto minore della distanza

$|\theta - x_0|$ ⁶. Per tale processo diffusivo la funzione di distribuzione degli ISI ha la forma [2]:

$$g(\theta, t, x_0) = \frac{(\theta - x_0)}{\sqrt{2\pi t^3 \sigma_D^2}} \exp \left[-\frac{(\theta - x_0 - \mu_D t)^2}{2\sigma_D^2 t} \right] \quad (4.39)$$

dove $\mu_D > 0$ e $\theta \geq x_0$. Inoltre in tal caso si ha che [2]:

$$\langle ISI \rangle = \frac{(\theta - x_0)}{\mu_D} \quad (4.40)$$

$$Var(ISI) = \frac{(\theta - x_0)\sigma_D^2}{\mu_D^3} = \frac{\sigma_D^2 \langle ISI \rangle}{\mu_D^2}. \quad (4.41)$$

Introducendo i parametri:

$$\alpha = \frac{(\theta - x_0)}{\mu_D} = \langle ISI \rangle \quad (4.42)$$

$$\beta = \frac{\sigma_D}{\mu_D} = \sqrt{\frac{Var(ISI)}{\langle ISI \rangle}} \quad (4.43)$$

la (4.39) può anche essere riscritta come:

$$f(\alpha, \beta, t) = \frac{\alpha}{\sqrt{2\pi\beta^2 t^3}} \exp \left[-\frac{(\alpha - t)^2}{2\beta^2 t} \right]. \quad (4.44)$$

Per bassi valori di σ (< 14) gli istogrammi presentano invece una coda esponenziale (o poissoniana) caratteristica dei processi di attivazione [2] (si osservi in particolare

⁶In un modello tipo *random walk* si ha che il potenziale di membrana è descritto dall'espressione:

$$V_a(t) = a(N_E(t) - N_I(t)) \quad (4.34)$$

dove a è l'ampiezza dei "salti" (supposta uguale per PPSE e PPSI) e $N_{E,I}(t)$ sono due variabili stocastiche indipendenti distribuite in modo poissoniano che rappresentano il numero dei "salti", rispettivamente eccitatori o inibitori, subiti dalla variabile V_a fino al tempo t . In tal caso si ha che [2]:

$$\langle V_a(t) \rangle = a(\nu_e - \nu_i)t \quad (4.35)$$

$$Var(V_a(t)) = a^2(\nu_e + \nu_i)t \quad (4.36)$$

dove ν_e e ν_i sono le frequenze dei due processi di Poisson. Il processo diffusivo con deriva per $X(t)$ (vedi equazione 4.32) si ottiene come limite per $a \rightarrow 0$ [2], cioè $V_a(t) \xrightarrow{a \rightarrow 0} X(t)$ ed in tal caso si ha che:

$$\langle X(t) \rangle = x_0 + \mu_D t = x_0 + a(\nu_e - \nu_i)t \quad (4.37)$$

$$Var(X(t)) = \sigma_D^2 t = a^2(\nu_e + \nu_i)t; \quad (4.38)$$

dunque il coefficiente di diffusione rappresenta l'ampiezza del rumore in ingresso mentre la deriva rappresenta il *bilanciamento* tra stimoli eccitatori e inibitori ed é pertanto da mettere in relazione con la corrente media in ingresso dei modelli realistici tipo HH o FHN (vedi in proposito l'equazione (4.17)).

la fig.4.10a). Il sistema possiede cioè due *tempi caratteristici* [22, 23, 45, 48]: un *tempo di attivazione*, t_a , ed un *tempo di escursione*, t_e . Il tempo di attivazione, già introdotto nel paragrafo 4.3, è in questo caso il tempo necessario per eccitare il sistema oltre la soglia di sparo mentre il tempo di escursione corrisponde al tempo trascorso nello stato "eccitato" ossia la durata dell'impulso. La durata di un ISI risulta pertanto dalla somma di questi due tempi: $T = t_a + t_e$ (vedi anche il paragrafo 4.4.3 ed in particolare la fig.4.17). In questo caso la legge di Kramers (vedi la formula (4.30)) può essere riscritta come:

$$\langle t_a \rangle \propto \exp\left(\frac{\sigma_c^2}{\sigma^2}\right) \quad (4.45)$$

dove $(\sigma_c)^2$ è il valore *critico* del rumore che discrimina tra il regime di "basso" rumore (processo di attivazione) ed "alto" rumore (processo diffusivo), corrisponde cioè alla barriera nell'analogia con il moto di una particella in una buca di potenziale. Si osservi in proposito la figura 4.11 dove è stato verificato che per il modello HH (nel caso $\langle I \rangle = 5 \mu A/cm^2$) l'andamento dell' $\langle ISI \rangle$ in funzione di $1/\sigma^2$ è in ottimo accordo per bassi valori del rumore con la legge (4.45); dal fit esponenziale si ricava $(\sigma_c)^2 = 92.3 \pm 0.3$. Sempre in fig.4.11 è riportato l'andamento del $CV(ISI)$ per bassi valori del rumore: si vede che esso risulta molto vicino al valore 1 che si ottiene per un processo poissoniano. Si noti inoltre che il $CV(ISI)$ rappresenta l'errore relativo sull' $\langle ISI \rangle$.

La caratteristica peculiare del modello HH è però di presentare, a basso rumore, oltre alla coda esponenziale, una distribuzione degli ISI che presenta picchi multipli, cioè *multimodale*. La caratteristica della multimodalità è stata da noi messa in relazione con le *oscillazioni non lineari di rilassamento sottosoglia* che conferiscono al neurone una maggiore *eccitabilità*. Come è infatti mostrato in fig.4.12 i picchi nell'istogramma degli ISI sono da mettere in corrispondenza con i massimi delle

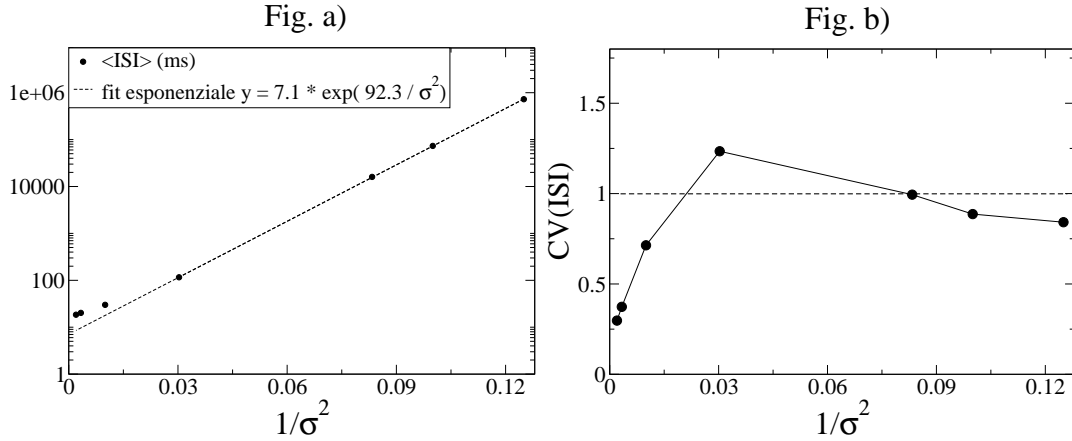


Figura 4.11. Modello HH nel regime silente ($\langle I \rangle = 5 \mu A/cm^2$). Fig. a): andamento dell' $\langle ISI \rangle$ in funzione di $1/\sigma^2$; si osservi l'ottimo accordo con la legge di Kramers per bassi valori di σ . Fig. b): $CV(ISI)$ in funzione $1/\sigma^2$: per bassi valori di σ si ha che $CV(ISI)$ tende al valore 1, che si ottiene per un processo poissoniano (indicato con una linea tratteggiata in figura).

oscillazioni di rilassamento non lineari sottosoglia che seguono alla emissione di un impulso: la coincidenza si ottiene solo nel limite in cui $\sigma \rightarrow 0$. La fig.4.12a presenta un confronto tra le oscillazioni sottosoglia del potenziale di membrana (curva tratteggiata) ottenute con una corrente di stimolazione a gradino:

$$I(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } t = 0 \\ 6.15 \mu A/cm^2 & \text{se } t > 0 \end{cases} \quad (4.46)$$

e l'istogramma degli ISI (curva continua) ottenuto con $\langle I \rangle = 6.15 \mu A/cm^2$ e $\sigma = 4.6$. Come si vede si possono riconoscere nel potenziale sottosoglia che rilassa due *intervalli di tempo caratteristici*: il *primo periodo di rilassamento* corrispondente alla distanza tra l'impulso e il primo massimo delle oscillazioni (intervallo di tempo che ovviamente comprende il periodo di refrattarietà del neurone) ed il periodo delle oscillazioni lineari sottosoglia attorno al punto fisso stabile (vedi paragrafo 2.1.4). La figura 4.12b rappresenta come varia l'ascissa del primo massimo dell'istogramma degli ISI al diminuire del rumore ed in particolare come essa tenda al valore rappresentato dal cerchio pieno sull'ordinata ($19.1ms$) che rappresenta il

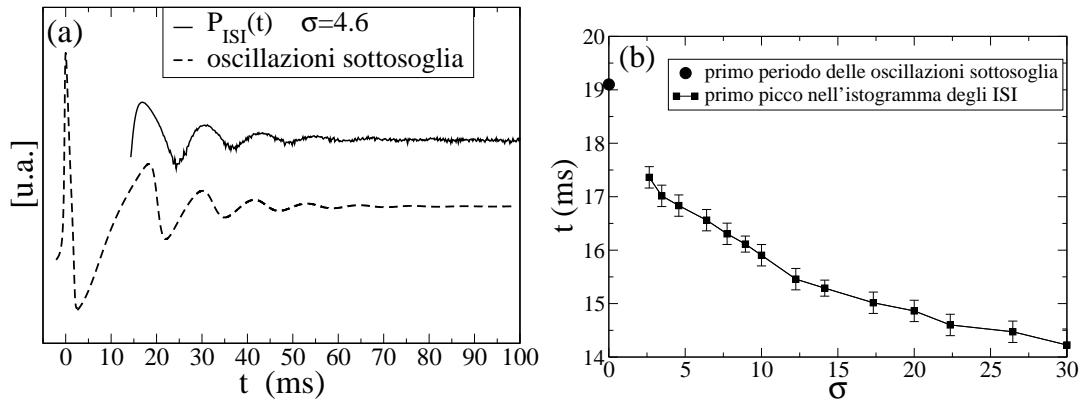


Figura 4.12. Aumentata eccitabilità del modello HH nel regime silente ($\langle I \rangle = 6.15 \mu A/cm^2$) per effetto delle oscillazioni sottosoglia. Fig. a): confronto tra le oscillazioni sottosoglia del potenziale di membrana (curva tratteggiata) e l'istogramma degli ISI, $P_{ISI}(t)$, (curva continua) ottenuto con $\sigma = 4.6$. Fig. b): ascissa del primo (e più alto) picco nell'istogramma degli ISI in funzione di σ (le barre di errore corrispondono alla risoluzione degli istogrammi).

primo periodo caratteristico delle oscillazioni sottosoglia; ovviamente tale valore può essere raggiunto solo in un processo di limite in quanto nel regime silente in assenza di rumore di attivazione (cioè con $\sigma = 0$) non si avrebbe in realtà alcuna emissione di impulsi. Ci preme sottolineare il fatto che, contrariamente a quanto riportato in letteratura [23], considerando solo il periodo delle oscillazioni lineari sottosoglia attorno al punto fisso, generate da una "piccola" perturbazione (vedi paragrafo 2.1.4), non è possibile spiegare l'origine del primo picco negli istogrammi degli ISI: è necessario infatti eccitare almeno un impulso con una perturbazione non lineare e analizzare il rilassamento verso il potenziale di riposo dopo l'emissione dell'impulso. Riassumendo possiamo quindi dire che dopo l'emissione di un impulso si creano delle "finestre" temporali, corrispondenti ai massimi delle oscillazioni sottosoglia, in cui il neurone ha una più alta probabilità di sparare in quanto il potenziale di membrana si trova più vicino alla soglia di sparo. Tale comportamento potrebbe evidentemente essere spiegato anche con un modello neuronale in cui la soglia non sia statica ma *dinamica*, cioè dipendente dal tempo, come hanno mostrato Wilbur e Rinzel [49]

e successivamente Sacerdote e Sirovich [50] ma tale assunzione non risulta di fatto necessaria nel modello HH. L'occorrenza di distribuzioni multimodali degli ISI risulta rilevante quando dal singolo neurone si passa allo studio di una "popolazione" di neuroni per i quali quindi è possibile una *sincronizzazione* di sotto-popolazioni con i periodi che corrispondono alla posizione dei picchi degli istogrammi di singolo neurone.

Caratteristiche di comportamento simili a quelle del modello HH si ritrovano anche nel modello ridotto FHN nel regime silente (vedi fig.4.13).

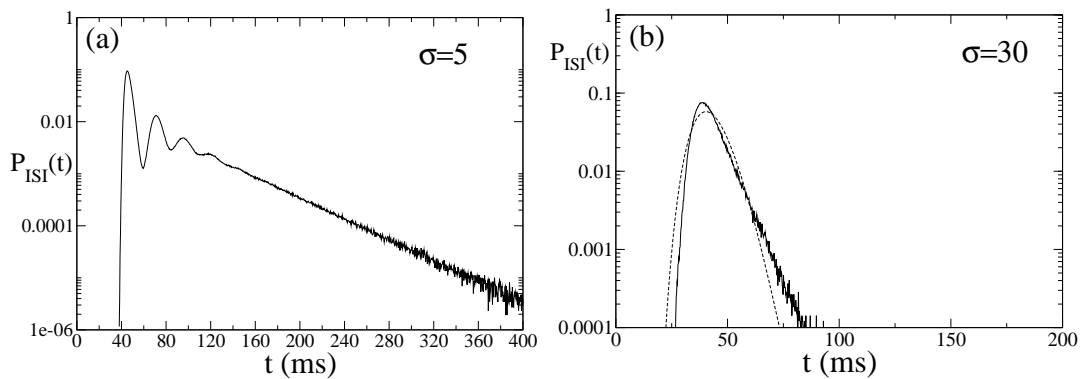


Figura 4.13. Istogrammi degli ISI per il modello FHN nel regime silente ($\langle I \rangle = 0.322$). In fig. b) confronto tra l'istogramma degli ISI (curva continua) e la gaussiana inversa (curva tratteggiata) con i parametri α e β^2 fissati dal valore di $\langle ISI \rangle$ e $Var(ISI)$ ottenuti numericamente (vedi formula (4.44)).

4.4.2 Risonanza coerente

Abbiamo visto che a basso rumore l'eccitazione del neurone descritto con il modello HH può essere vista come un processo di attivazione mentre per alti valori del rumore diviene essenzialmente un fenomeno diffusivo con un termine di deriva. Il fenomeno della *risonanza coerente* descrive un regime intermedio in cui la risposta del neurone, cioè il treno di impulsi, appare più "regolare", quindi, contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, il rumore tende a regolarizzare la risposta del neurone (si veda anche il paragrafo 4.4.3 sull'*Origine della risonanza coerente*). La fig.4.14a mostra

il potenziale di membrana in funzione del tempo per differenti valori di σ . Si può vedere che a basso rumore ($\sigma = 5.75$) sono riconoscibili due *regimi* ben separati: il segnale alterna fasi *silenti*, di durata molto "lunga", in cui vi sono solo fluttuazioni intorno al punto fisso (cioè il valore di riposo del potenziale di membrana) con fasi *oscillatorie*, di "breve" durata, in cui però vi sono treni di oscillazioni periodiche. D'altro canto per alti valori del rumore ($\sigma = 141.42$) questi due regimi non possono più essere ben separati non essendo più riconoscibili fasi realmente periodiche. Il rumore agisce in due modi sulla dinamica del sistema: da una parte all'aumentare del rumore il sistema passa più tempo nel regime oscillatorio, aumentando pertanto la *lunghezza media dei treni periodici*, e ciò tenderebbe a rendere il potenziale di membrana sempre più coerente; ma d'altro canto il rumore *altera* anche il regime oscillatorio sia nell'ampiezza degli impulsi che nella fase relativa rendendo quindi il segnale sempre meno periodico. La competizione tra queste due tendenze comporta l'esistenza di un regime intermedio di rumore in cui la coerenza del sistema è massima; il regime appunto in cui si manifesta la risonanza coerente. Come si vede infatti dalla fig.4.14b, che mostra la funzione di autocorrelazione $C(t)$ del potenziale di membrana per differenti valori del rumore, esiste un valore del rumore ($\sigma = 26.46$) in cui la $C(t)$ mantiene un valore sensibilmente diverso da zero fino a tempi molto più alti ($\simeq 50ms$) rispetto al caso di basso e alto rumore (dove abbiamo valori $\simeq 30 - 40ms$) confermando la maggior "periodicità" del segnale. Si noti inoltre che all'aumentare di σ il valor medio $\langle ISI \rangle$ diminuisce in modo monotono, fino ai limiti consentiti dalla refrattarietà del neurone, e così anche la $ds(ISI)$, fino a saturare (vedi fig.4.15b); comunque la maggior o minor regolarità di un treno di impulsi è caratterizzata dall'errore relativo, cioè dal $CV(ISI)$, che ha un minimo per un valore finito di σ . Come si vede dalle fig.4.15 e 4.16 nel regime silente il fenomeno della risonanza coerente può essere indicato sia attraverso un minimo nel coefficiente

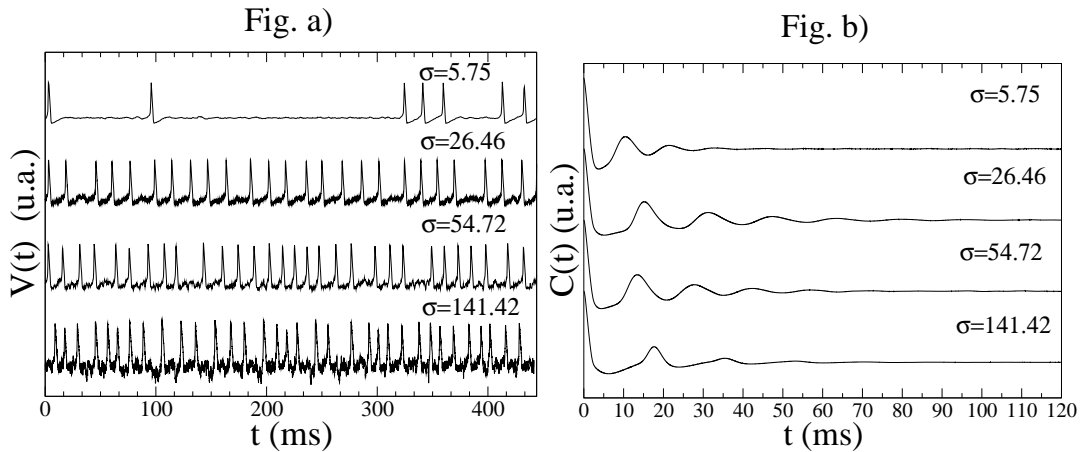


Figura 4.14. Modello HH nel regime silente ($\langle I \rangle = 5 \mu A/cm^2$). Potenziale di membrana (fig. a) e funzione di autocorrelazione $C(t)$ del potenziale di membrana (fig. b) per differenti valori del rumore in ingresso. Si vede che il treno di impulsi appare piú regolare per valori intermedi di σ : sono stati in particolare riportati i segnali per $\sigma = 26.46$, che corrisponde ad un massimo nel τ_c , e $\sigma = 54.72$, che corrisponde ad un minimo di $CV(ISI)$ (vedi anche fig.4.15).

di variazione degli ISI, sia attraverso un massimo nel tempo di correlazione caratteristico, sia attraverso un minimo nelle entropie condizionali. Si osservi in particolare come i tre indicatori forniscano un valore "leggermente" diverso, seppur prossimo, per il valore ottimale di rumore in cui si realizza la coerenza indicando perciò la possibilità di varie "forme" o "definizioni" di coerenza legate agli indicatori usati. Non vi é peraltro da stupirsi che i valori di σ che corrispondono al massimo del τ_c ($\sigma = 26.46$) ed al minimo delle entropie condizionali ($\sigma \simeq 32$) risultino piú vicini tra loro che al valore che corrisponde al minimo del $CV(ISI)$ ($\sigma = 54.72$). Analizziamo infatti il significato dei tre indicatori. Il minimo nelle entropie condizionali corrisponde ad una struttura piú ordinata, e pertanto piú "prevedibile", del segnale del neurone: ricordiamo infatti (vedi anche il paragrafo 3.2) che ad esse è attribuito il significato di informazione media guadagnata dalla conoscenza dell' $(N + 1)$ -esimo simbolo qualora siano noti gli N simboli precedenti, ovvero, equivalentemente, di incertezza media sull' $(N + 1)$ -esimo simbolo qualora siano noti gli N simboli precedenti. Dalla fig.4.16 si osserva che le curve $h(N)$ possiedono una struttura non

monotona a partire da una lunghezza della *parola* $N = 2$ che, ricordando (vedi paragrafo 4.2) che per l'intervallo di campionamento (e quindi di codifica) è stato scelto il valore $\Delta t = 5ms$, corrisponde ad "analizzare" il segnale del neurone utilizzando finestre di durata $10ms$ ($h(1) = H(2) - H(1)$). Si vede inoltre che, fissato il rumore, al crescere di N le entropie tendono ad un valore asintotico: ciò indica che è stata raggiunta una lunghezza della parola corrispondente a tutta l'informazione che era possibile guadagnare dall'osservazione del processo e quindi l'analisi della sequenza con una *parola* più lunga non aggiungerà nulla alla conoscenza del processo stesso. Il valore di saturazione è già raggiunto dalla curva $h(5)$, dove $h(5) = H(6) - H(5)$, quindi per una lunghezza della parola $N = 6$: si parla pertanto di un processo markoviano di ordine 6 (vedi il paragrafo 3.2). La *memoria* del processo è pertanto dell'ordine di $30ms$ ($= 6 \cdot 5ms$), pari a circa 2-3 volte il valore dell' $\langle ISI \rangle$ in corrispondenza della risonanza coerente; quindi il massimo dell'informazione associata alla risposta del neurone è estraibile da soltanto 2-3 impulsi successivi. Si noti come questo valore stimato per la memoria risulti in questo caso in accordo con quanto emerge dall'andamento temporale della funzione di autocorrelazione del segnale che si annulla dopo intervalli temporali di questo ordine (vedi fig.4.14b). Le entropie condizionali ed il τ_c forniscono in questo regime lo stesso tipo di risultati; entrambi questi indicatori infatti preservano l'informazione temporale sulla successione degli ISI mentre il $CV(ISI)$, per sua stessa definizione, risulta "insensibile" alla esatta *sequenza temporale* degli ISI, risultando pertanto invariante rispetto ad una qualsiasi permutazione degli ISI stessi. La fig.4.15b mostra invece come nasce il minimo nel $CV(ISI)$: l' $\langle ISI \rangle$ decresce in modo monotono con il rumore mentre la deviazione standard degli ISI, $ds(ISI)$, raggiunge un valore pressochè costante.

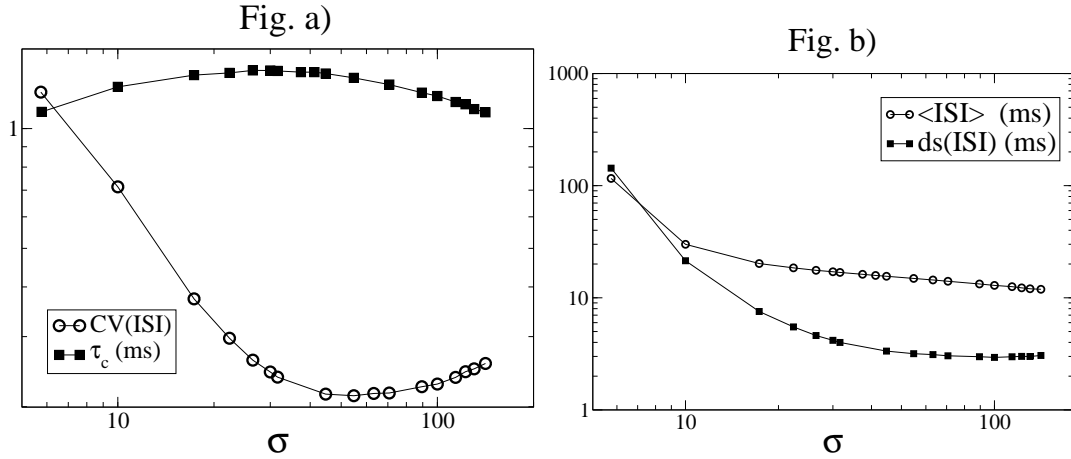


Figura 4.15. Modello HH nel regime silente ($\langle I \rangle = 5 \mu A/cm^2$). Fig. a): coefficiente di variazione degli ISI e tempo di correlazione caratteristico in funzione di σ ; è evidente un minimo nel $CV(ISI)$ per $\sigma = 54.72$ ed un massimo nel τ_c per $\sigma = 26.46$ (si veda anche la fig.4.14). Fig. b): $\langle ISI \rangle$ e $ds(ISI)$ in funzione di σ ; si noti che la $ds(ISI)$ costituisce una stima dell'errore sull' $\langle ISI \rangle$.

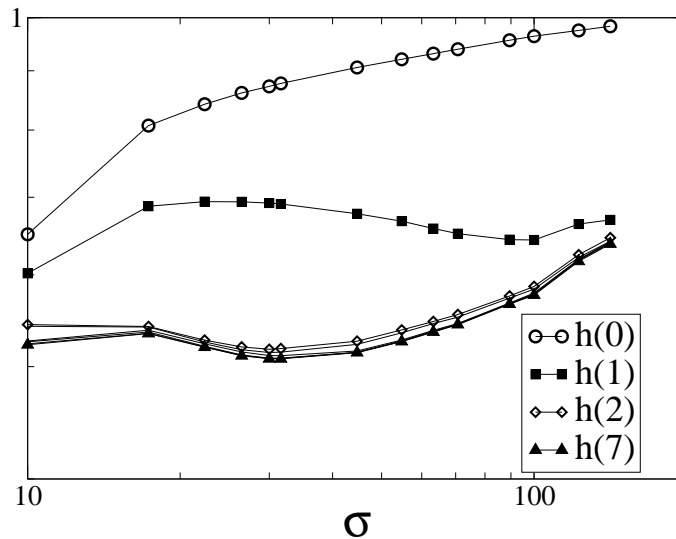


Figura 4.16. Modello HH nel regime silente ($\langle I \rangle = 5 \mu A/cm^2$). Entropie condizionali per crescente lunghezza delle "parole" considerate (vedi paragrafi 3.2 e 3.3.2) in funzione di σ . Le entropie saturate mostrano un minimo per $\sigma \simeq 32$.

4.4.3 Origine della risonanza coerente

I primi ad introdurre il termine *risonanza coerente* sono stati Pikovsky e Kurths nel 1997 [45] studiando la risposta di una particolare versione del modello FHN sottoposto solo ad un termine forzante stocastico ⁷. Questo fenomeno è stato osservato

⁷Il sistema in questione era il seguente:

$$\epsilon \frac{dx}{dt} = x - \frac{x^3}{3} - y \quad (4.47)$$

successivamente anche sperimentalmente nella dinamica di laser a semiconduttore con retroazione ottica [51] e numericamente in modelli di membrane eccitabili [52] e in sistemi meteorologici [53]. L'origine del fenomeno è spiegata col fatto che il sistema possiede due tempi caratteristici, cioè il tempo di attivazione ed il tempo di escursione, che abbiamo già introdotto nel paragrafo 4.4.1, e che la durata di un ISI risulta pertanto dalla somma di questi due tempi: $T = t_a + t_e$ (vedi fig.4.17). Il punto cruciale è che questi due tempi dipendono in modo molto diverso dal rumore. Abbiamo già visto che il tempo di attivazione dipende dall'ampiezza del rumore secondo la formula (4.45); inoltre esso obbedisce ad una statistica di tipo poissoniano, pertanto: $Var(t_a) \simeq \langle t_a \rangle^2$. D'altro canto $\langle t_e \rangle$ ha una dipendenza molto debole dal rumore, in quanto la non linearità fa sì che una volta generato l'impulso la risposta del sistema non dipenda praticamente più dallo stimolo in ingresso che lo ha generato, ed il sistema diventa "refrattario" (vedi anche il paragrafo 1.4). La varianza di t_e aumenta invece con il rumore con un andamento che può essere stimato [45] come $Var(t_e) \propto \sigma^2 \langle t_e \rangle$: tale espressione si ricava subito utilizzando il fatto che nel limite di alto rumore si ha che $T \simeq t_e$ e l'espressione (4.41) per la $Var(ISI)$ valida appunto nel limite diffusivo.

Dunque riassumendo, per piccoli valori del rumore si ha che $t_a \gg t_e$ e pertanto l'ISI è dominato dal tempo di attivazione: $T \simeq t_a$ e $CV(ISI) \simeq CV(t_a) \simeq 1$, mentre per alti valori del rumore si ha invece che l'ISI è dominato dal tempo di escursione: $T \simeq t_e$ e $CV(ISI) \simeq CV(t_e) \propto \sigma / \sqrt{\langle t_e \rangle}$. Assumendo l'indipendenza statistica dei due tempi caratteristici possiamo scrivere il $CV(ISI)$ come la somma di due

$$\frac{dy}{dt} = x + a + D\xi(t) \tag{4.48}$$

dove $D\xi(t)$ è assunto come rumore bianco gaussiano con valor medio nullo e delta-correlato (per la definizione vedi il paragrafo 4.4.1) ed i parametri avevano i seguenti valori: $\epsilon = 0.01$ e $a = 1.05$.

termini:

$$CV(ISI)^2 = \frac{Var(t_a) + Var(t_e)}{\langle T \rangle^2} = CV(t_a)^2 \frac{\langle t_a \rangle^2}{\langle T \rangle^2} + CV(t_e)^2 \frac{\langle t_e \rangle^2}{\langle T \rangle^2} = R_1^2 + R_2^2 \quad (4.49)$$

dove $R_1^2 = CV(t_a)^2 \frac{\langle t_a \rangle^2}{\langle T \rangle^2}$ e $R_2^2 = CV(t_e)^2 \frac{\langle t_e \rangle^2}{\langle T \rangle^2}$. Il primo termine $R_1^2 \simeq \frac{\langle t_a \rangle^2}{\langle T \rangle^2}$ tende a zero all'aumentare del rumore mentre il secondo cresce in entrambi i fattori ($CV(t_e)^2 \propto \frac{\sigma^2}{\langle t_e \rangle}$ e $\frac{\langle t_e \rangle^2}{\langle T \rangle^2} \xrightarrow{\sigma \rightarrow \infty} 1$). Il minimo nel $CV(ISI)$, ossia la risonanza coerente, appare come un compromesso ad un livello ottimale di rumore in cui entrambi i termini R_1^2 e R_2^2 sono sufficientemente piccoli (vedi fig.4.17): il rumore è sufficiente per generare un tempo di attivazione piccolo rispetto al tempo di escursione ma è ancora abbastanza debole da introdurre solo piccole variazioni nel tempo di escursione medesimo. In questo caso le *oscillazioni indotte dal rumore* sono determinate soprattutto dal piuttosto regolare tempo di escursione ed appaiono perciò più regolari (vedi fig.4.14). In generale l'effetto sarà tanto più pronunciato quanto più grande è il rapporto tra il tempo di escursione ed il tempo di attivazione in un regime di rumore intermedio. Ci preme sottolineare come il fenomeno della risonanza

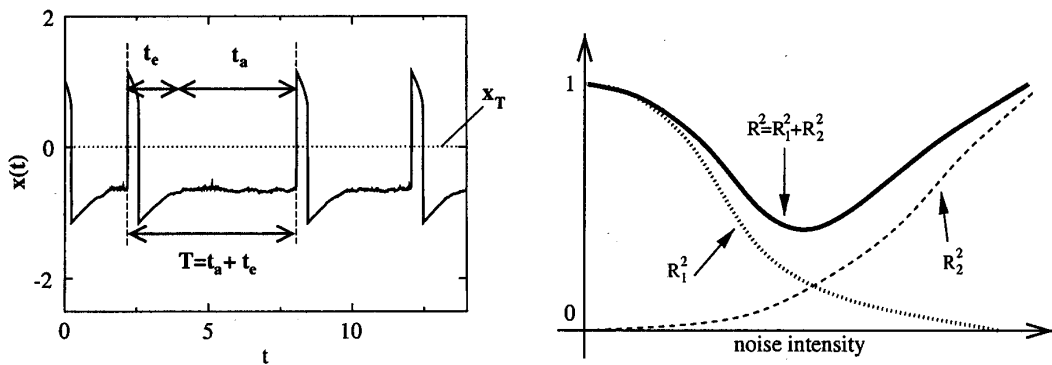


Figura 4.17. A sinistra: $T = ISI$ (nel modello FHN) come somma dei due tempi caratteristici t_a e t_e . A destra: schema dell'origine del minimo nel $CV(ISI)$ (in figura indicato con il simbolo R) nella risonanza coerente [48].

coerente si distingue da quello della risonanza stocastica (vedi paragrafo 3.3.2) in quanto non esiste un termine forzante esterno al sistema (tipicamente una forzante

periodica). Nella risonanza coerente la coerenza appare come risposta non lineare ad una eccitazione puramente stocastica. In questo caso quindi sono coinvolte solo scale di tempo interne al sistema associate ad oscillazioni indotte dal rumore e la *risonanza* appare proprio ad un valore del rumore per cui non solo le diverse scale di tempo diventano dello stesso ordine ma per cui anche la coerenza del segnale é massima.

4.5 Risposta nel regime bistabile

Ricordiamo che per $I_\nu < I_{dc} < I_h$ (vedi paragrafo 2.1.4) il sistema si trova in un regime bistabile, ossia possiede due attrattori stabili coesistenti, il punto fisso ed il ciclo limite stabile. Come si può vedere dalla fig.4.18a, che mostra il potenziale di membrana in funzione del tempo, nel limite di basso rumore ($\sigma = 2.24$) il sistema alterna intervalli di tempo in cui staziona nell'intorno del punto fisso senza sparare ad altri in cui presenta una dinamica oscillatoria ripetitiva quasi regolare. Questi intervalli di tempo prendono il nome di *tempi di residenza* e ci si riferisce a questo regime in cui il sistema guidato dal rumore "salta" da uno *stato* all'altro come ad un regime di *intermittenza*. Nel limite di alto rumore (fig.4.18b) il regime di intermittenza scompare e la dinamica del sistema è guidata principalmente dal rumore. Anche in questo caso si può considerare il fenomeno come dovuto a processi di attivazione (come nel caso della risposta nel regime silente) ma questa volta ci sono *due tempi di attivazione*, tanti cioè quanti sono gli stati stabili del sistema. Utilizzando al solito l'analogia di cui al paragrafo 4.3 in questo caso la dinamica del potenziale di membrana può essere paragonata a quella di una particella in una doppia buca di potenziale: avremo quindi due barriere W_1 , W_2 (ovvero due valori critici di rumore σ_c^1 e σ_c^2) e due tempi di fuga da una buca all'altra (vedi fig. 4.19).

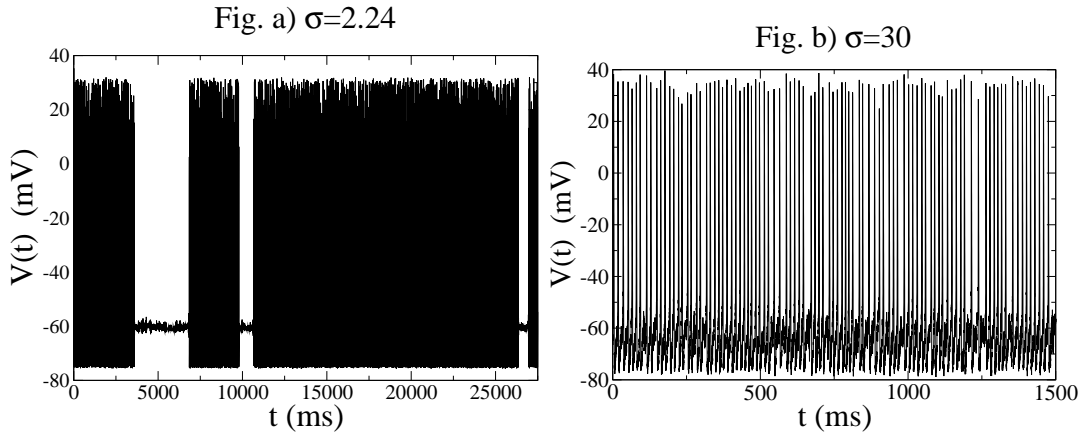


Figura 4.18. Modello HH nel regime di bistabilità ($\langle I \rangle = 8 \mu A/cm^2$). Andamento del potenziale di membrana in funzione del tempo per differenti valori di σ . Si osservi il regime di intermittenza per bassi valori del rumore ($\sigma = 2.24$).

In particolare chiameremo t_{a1} il tempo di residenza nell'intorno del punto fisso e t_{a2}

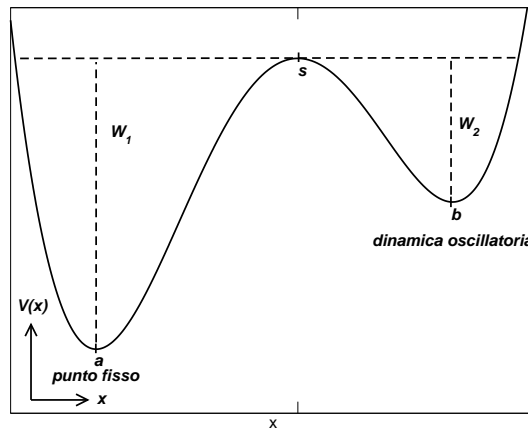


Figura 4.19. Analogia tra la dinamica del modello HH nel regime di bistabilità e la dinamica di una particella in una doppia buca di potenziale. Il punto $x = a$ corrisponde alla dinamica nell'intorno del punto fisso mentre il punto $x = b$ corrisponde alla dinamica oscillatoria ripetitiva.

il tempo di residenza nel regime di dinamica oscillatoria ripetitiva. Per entrambi i tempi di attivazione vale pertanto la legge di Kramers (4.45) ed essi sono inoltre distribuiti in modo poissoniano come è mostrato nella fig.4.20. Ciò è anche confermato dall'andamento dei $CV(t_{a1})$ e $CV(t_{a2})$ i quali per bassi valori del rumore risultano molto vicini al valore 1 che rappresenta il $CV(ISI)$ di un processo poissoniano (vedi fig.4.20). Si noti inoltre che i $CV(t_{a1})$ e $CV(t_{a2})$ rappresentano gli errori relativi sui

due tempi di attivazione. Sempre nella fig.4.20 sono mostrati i fit esponenziali dai quali é stato possibile ricavare il valore delle due barriere per un valore della corrente $\langle I \rangle = 8\mu A/cm^2$: $W_1 = (\sigma_c^1)^2 = (23.3 \pm 0.5)$ e $W_2 = (\sigma_c^2)^2 = (17.13 \pm 0.07)$. Dunque per questo valore della corrente la barriera del punto fisso W_1 è più alta della barriera del regime oscillatorio W_2 , e quindi il punto fisso é maggiormente stabile. In fig.4.21 é inoltre riportato l'andamento dell'altezza della barriera $W_1 = (\sigma_c^1)^2$ del punto fisso in funzione della corrente media di stimolazione per correnti che vanno da $5\mu A/cm^2$ a $9\mu A/cm^2$, cioè fino a valori prossimi al valore della corrente che corrisponde alla biforcazione di Hopf ($I_h \simeq 9.78\mu A/cm^2$) dove il punto fisso perde stabilità; si può vedere che W_1 decresce quasi linearmente con $\langle I \rangle$. Sempre utilizzando l'analogia con la particella nella buca di potenziale si possono identificare i vari regimi dinamici del modello HH al variare del parametro di biforcazione, cioè la corrente di stimolazione. Infatti prima della biforcazione sella-nodo ($I < I_\nu \simeq 6.27\mu A/cm^2$) ho un solo punto fisso e quindi una sola buca di potenziale. Nel regime di bistabilità ($I_\nu < I < I_h$) si aggiunge alla buca di potenziale del punto fisso anche quella della dinamica oscillatoria ed all'aumentare della corrente la barriera W_1 (relativa al punto fisso) tende ad abbassarsi fino a scomparire in prossimità del valore della corrente corrispondente alla biforcazione di Hopf. Da questo punto in poi si ha di nuovo un solo attrattore stabile della dinamica, e quindi una sola buca di potenziale, questa volta però relativa alla sola dinamica oscillatoria. La corrente ha cioè l'effetto di un *potenziale di deriva efficace* (vedi in proposito il paragrafo 4.3 ed in particolare la fig.4.9).

Gli istogrammi degli ISI ottenuti nel regime di bistabilità al variare di σ presentano caratteristiche simili a quelle del regime silente. Come si vede dalla fig.4.22 si passa da distribuzioni con coda poissoniana, proprie dei processi di attivazione a basso rumore, alla gaussiana inversa caratteristica del regime diffusivo (per $\sigma \geq 30$). Si

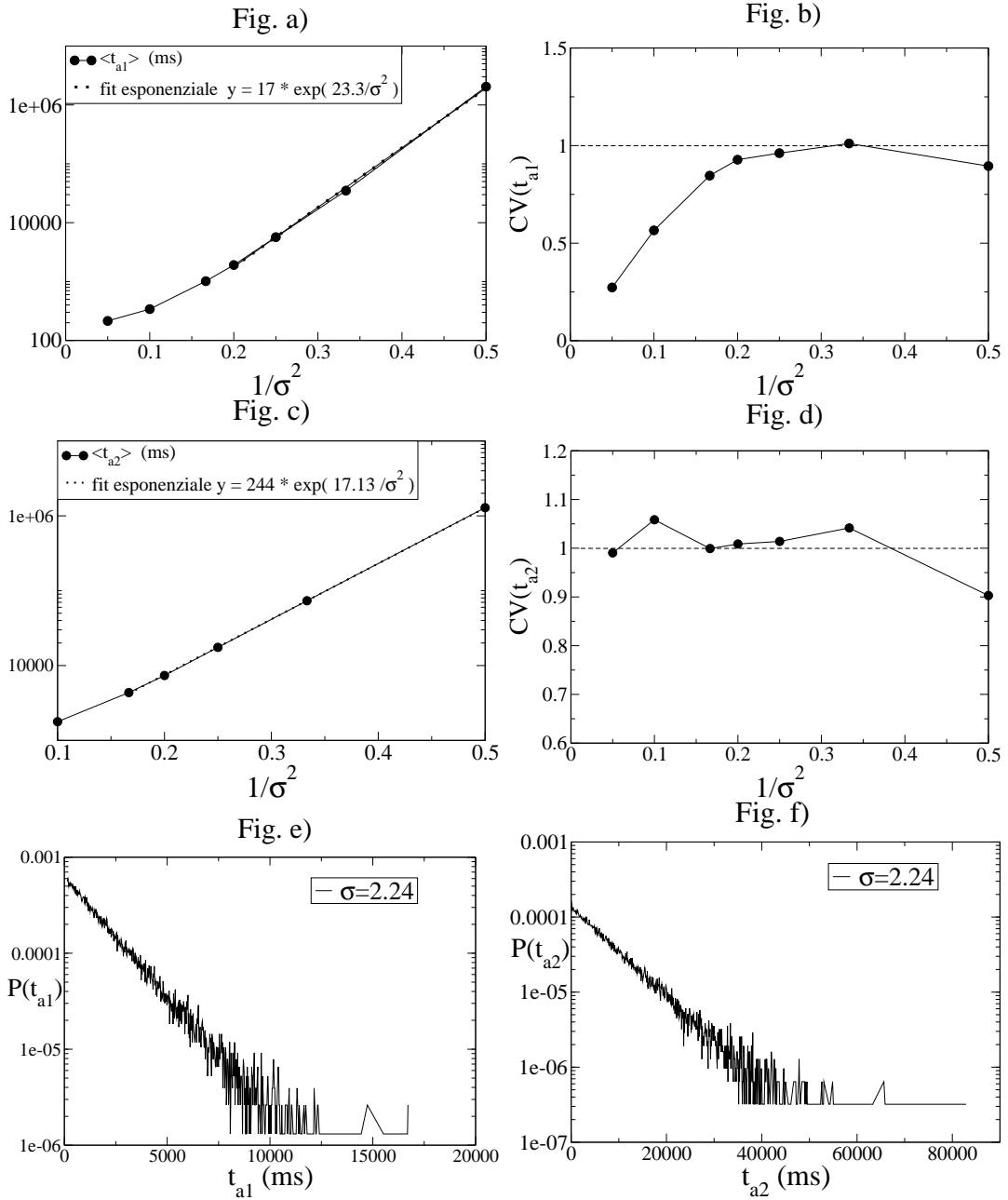


Figura 4.20. Modello HH nel regime di bistabilità ($\langle I \rangle = 8 \mu A/cm^2$). Fig. a), b), c), d): verifica della legge di Kramers per i tempi di attivazione t_{a1} e t_{a2} per bassi valori del rumore; nelle fig. b) e d) la linea tratteggiata indica il $CV(ISI)$ per un processo di Poisson. Fig. e), f): distribuzioni dei tempi di attivazione t_{a1} e t_{a2} per un valore basso del rumore ($\sigma = 2.24$).

noti che per bassi valori del rumore le distribuzioni sono ancora multimodali, come nel caso del regime silente, ma questa volta i picchi hanno una diversa origine. Nella fig.4.22a la scala non permette di mettere in luce la multimodalità a basso rumore;

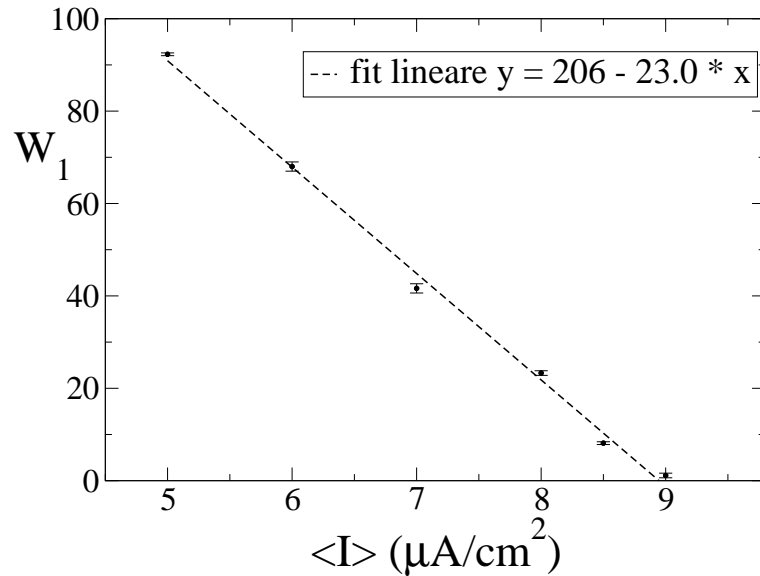


Figura 4.21. Modello HH. Altezza della barriera $W_1 = (\sigma_c^1)^2$ in funzione della corrente media di stimolazione. La curva tratteggiata rappresenta un fit lineare.

questa tuttavia risulta evidente nella fig.4.22b dove è riportato per $\sigma = 2.24$ l'istogramma limitato agli ISI generati durante la dinamica oscillatoria, sono cioè gli ISI che caratterizzano i tempi di residenza t_{a2} . La fig.4.23 illustra l'origine del primo picco negli istogrammi degli ISI; in particolare è riportata l'ascissa del primo massimo degli istogrammi in funzione del rumore σ . Si vede che al diminuire del rumore l'ascissa del primo massimo tende al valore di 16.01ms che rappresenta l'inverso della frequenza di sparo che si misura con una corrente di stimolazione costante di $I = 8\mu A/cm^2$ (vedi la funzione di risposta frequenza-corrente riportata in figura 4.4). Per quanto riguarda l'origine degli altri picchi nell'istogramma essi sono da mettere in relazione con le oscillazioni di rilassamento intorno al punto fisso (come già visto nel regime silente): in particolare si ha una corrispondenza tra le ascisse dei massimi negli istogrammi e il periodo delle oscillazioni entro un errore di 1ms. La fig. 4.24 mostra come nel regime di bistabilità vi siano evidenze del fenomeno della risonanza coerente solo nell'andamento del $CV(ISI)$ e delle entropie condizionali, che mostrano entrambi un minimo, mentre non si ha alcun massimo nel tempo di

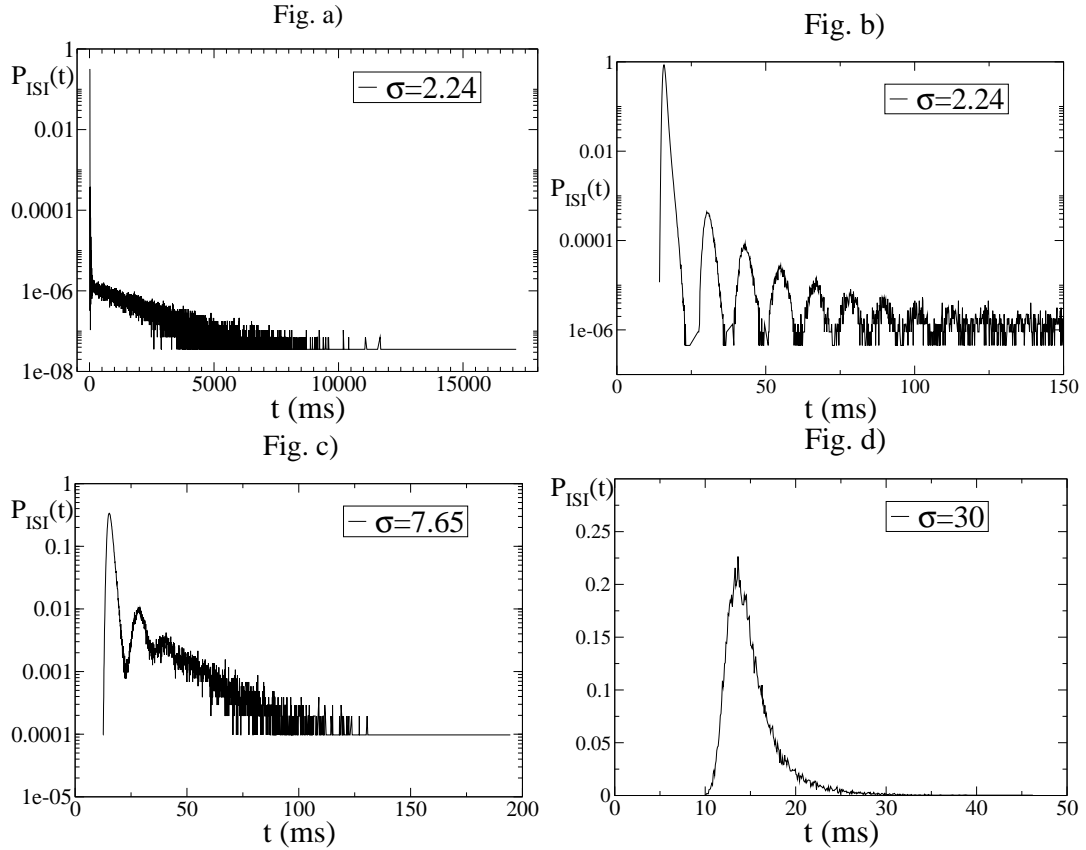


Figura 4.22. Istogrammi degli ISI per il modello HH nel regime di bistabilità ($I > 8 \mu A/cm^2$). Nella fig. a) la scala non permette di evidenziare la multimodalità a basso rumore (vedi fig. b)). La fig. b) rappresenta l'istogramma per $\sigma = 2.24$ solo degli ISI che si trovano all'interno dei tempi di residenza di tipo t_{a2} , cioè gli ISI generati durante la dinamica oscillatoria.

correlazione caratteristico τ_c . Questo indica che mentre il rumore é capace di indurre una maggiore coerenza nei tempi di emissione di impulsi successivi, e quindi nella dinamica quando questa é ridotta a mera sequenza temporale di impulsi stereotipati, ciò non accade quando si considera la dinamica completa del neurone.

4.6 Risposta nel regime oltre la biforcazione di Hopf

Come spiegato nel cap.4 (paragrafo 2.1.4) il punto fisso del modello HH perde stabilità definitivamente ad un valore di corrente $I_h \simeq 9.78 \mu A/cm^2$ attraverso una

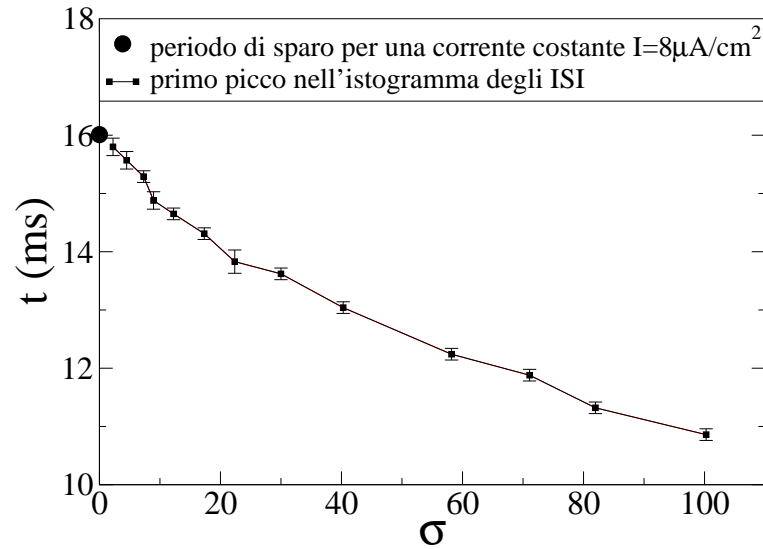


Figura 4.23. Modello HH nel regime di bistabilità ($\langle I \rangle = 8 \mu A/cm^2$). Origine del primo picco negli istogrammi degli ISI: per $\sigma \rightarrow 0$ l'ascissa del primo massimo tende al valore di 16.01 ms (indicato in figura con un cerchio pieno) che rappresenta l'inverso della frequenza di sparo osservata per una corrente di stimolazione costante di $I = 8 \mu A/cm^2$ (le barre di errore corrispondono alla risoluzione degli istogrammi).

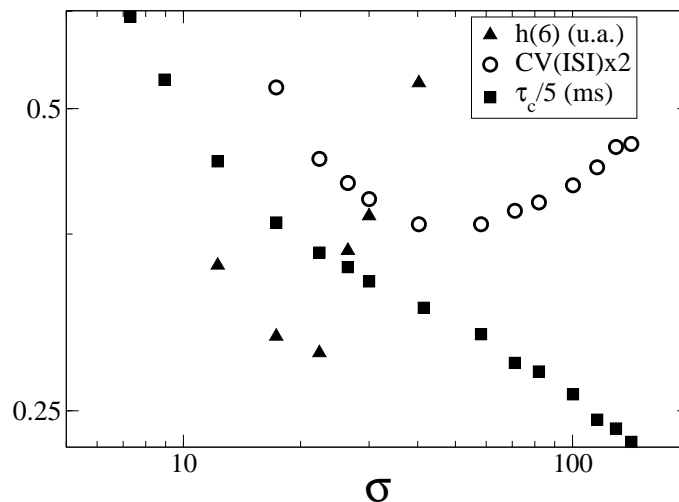


Figura 4.24. Modello HH nel regime di bistabilità ($\langle I \rangle = 8 \mu A/cm^2$). $CV(ISI)$ (moltiplicato per 2), τ_c (diviso per 5) e $h(6)$ in funzione di σ . $CV(ISI)$ mostra un minimo per $\sigma = 40.3$ e $h(6)$ mostra un minimo per $\sigma = 22.4$.

biforcazione di Hopf sotto-critica. Nel regime $I > I_h$ l'unico attrattore stabile della dinamica è pertanto quello costituito dai cicli limite stabili. In figura 4.25 sono riportati gli istogrammi degli ISI per valori crescenti dell'ampiezza del rumore σ .

A basso rumore il segnale è praticamente periodico, a parte piccole escursioni nella

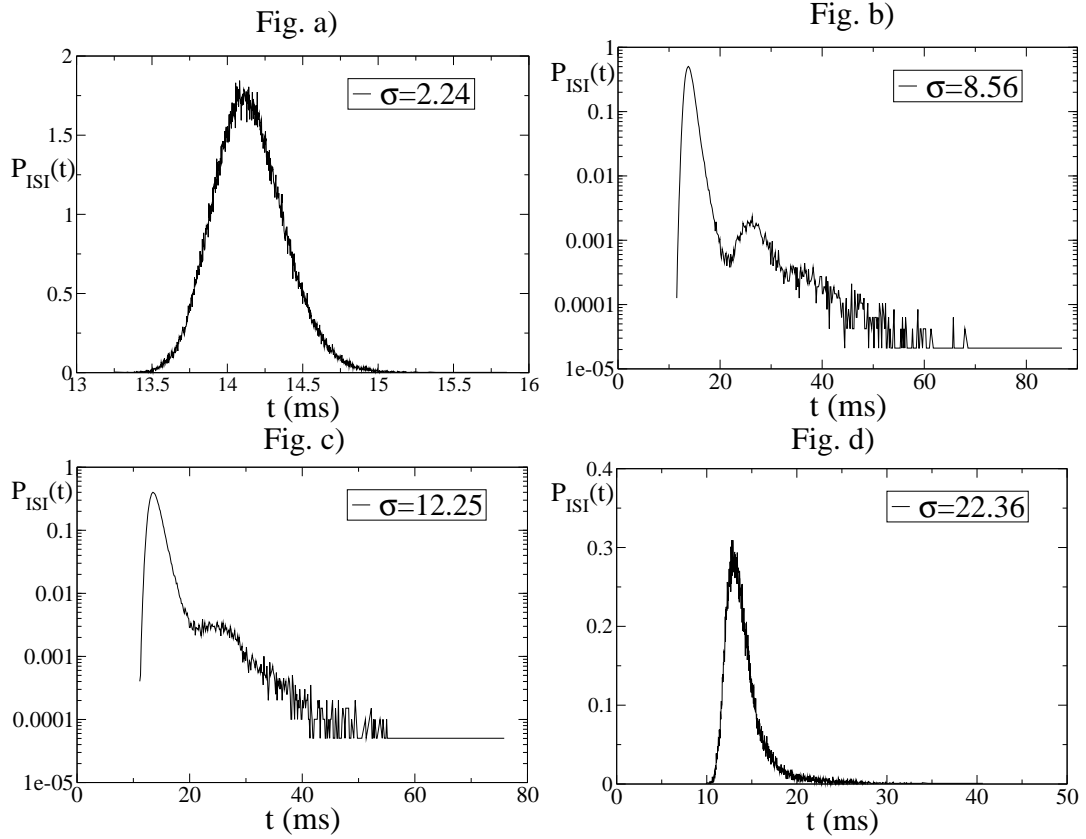


Figura 4.25. Istogrammi degli ISI per il modello HH nel regime oltre la biforcazione di Hopf ($\langle I \rangle = 11 \mu A/cm^2$) per vari valori di σ . Si noti come a basso rumore ($\sigma = 2.24$) la multimodalità sia assente.

durata degli ISI, e questo si riflette nella P_{ISI} che ha la forma di una gaussiana centrata sul valore $14.14ms$ ⁸ che corrisponde al periodo T_{DC} degli ISI che si otterrebbe stimolando il sistema con una corrente costante $I = 11 \mu A/cm^2$ (vedi fig.4.25a e fig.4.26a per $\sigma = 2.24$). Al crescere dell'ampiezza del rumore nella P_{ISI} emergono più picchi multipli interi del primo picco (si vedano le fig.4.25b e fig.4.25c). Come si vede dalla fig.4.26b (relativa a $\sigma = 8.56$), il segnale mostra una chiara periodicità a tutti i tempi con periodo sempre prossimo a T_{DC} (per $\sigma = 8.56$ l'ascissa del primo picco nell'istogramma è $(13.8 \pm 0.1)ms$), salvo che talvolta fallisce nell'emissione di un impulso. Questi fallimenti sono dovuti alle fluttuazioni della corrente causate

⁸Gli errori sulle ascisse dei picchi negli istogrammi degli ISI corrispondono alla risoluzione degli istogrammi: in questo caso si ha $(14.14 \pm 0.03)ms$ (vedi anche fig.4.31).

dai treni di impulsi stocastici ad alta frequenza. Può accadere che in prossimità di un attraversamento della soglia di sparo la corrente di ingresso diminuisca istantaneamente e porti momentaneamente il neurone nel regime silente, impedendo così l'emissione dell'impulso. L'impulso non potrà quindi essere riemesso finché il potenziale di membrana non si riporta (dopo un'oscillazione con periodo $\simeq T_{DC}$) in prossimità della soglia.

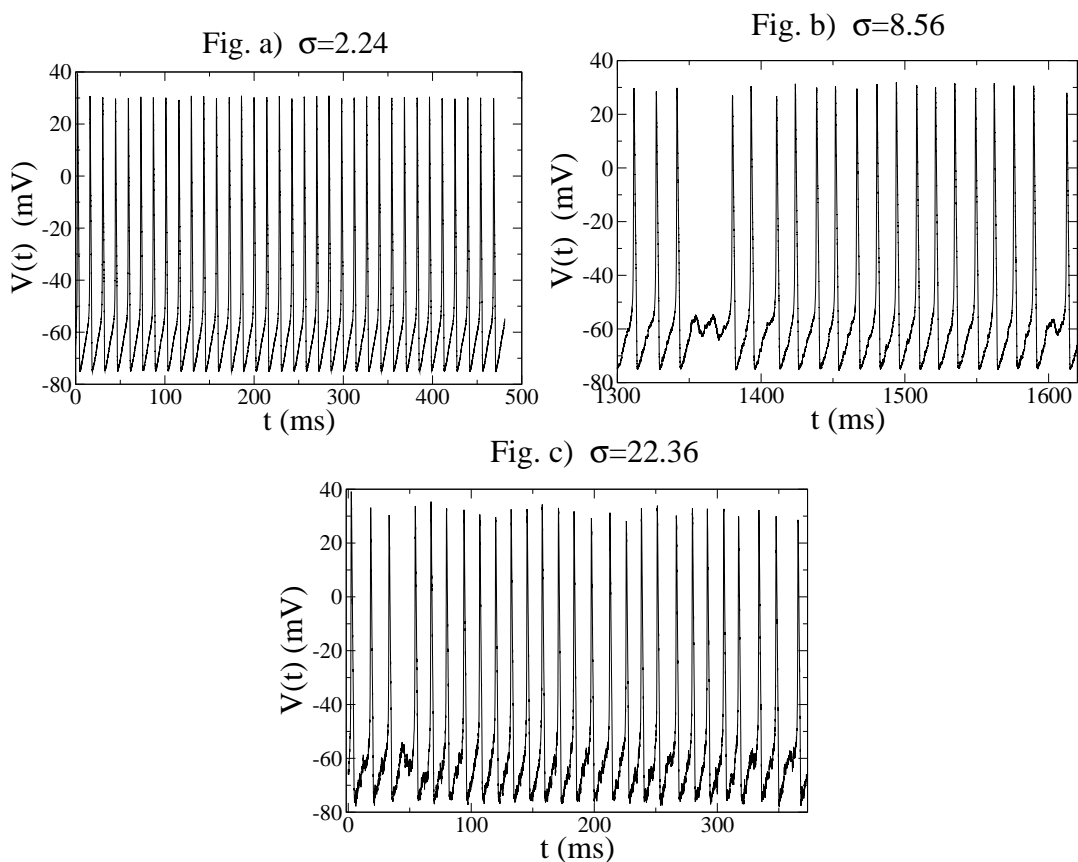


Figura 4.26. Modello HH nel regime oltre la biforcazione di Hopf ($\langle I \rangle = 11 \mu A/cm^2$). Potenziale di membrana in funzione del tempo per crescenti valori di σ .

In questo regime si osserva una evidenza di risonanza coerente solo attraverso un minimo nel $CV(ISI)$ per $\sigma = 30$ (vedi fig.4.29) mentre gli altri indicatori non mostrano alcuna traccia di coerenza: non vi è infatti nè un massimo nel τ_c nè un minimo nelle entropie condizionali. Lindner *et al.* [48] hanno peraltro evidenziato come l'uso del $CV(ISI)$ come solo indicatore di coerenza può essere a volte fuorviante. Il

minimo nel $CV(ISI)$ costituisce solo una forma *debole* di risonanza coerente ossia non può costituire da solo un indicatore di coerenza qualora altri indicatori invece falliscano. Vi può essere infatti il caso di risonanza coerente in cui il $CV(ISI)$ non mostra invece un minimo: il caso tipico è costituito da alcuni tipi di sistemi dinamici in cui nel limite di alto rumore si assiste anche alla distruzione della forma dell'impulso, e questa è una caratteristica che certamente non può essere descritta da una misura come il $CV(ISI)$ che è basata solo sugli intervalli tra due impulsi. Per contro è possibile che il $CV(ISI)$ esibisca un minimo laddove invece altri indicatori non mostrano alcuna coerenza. Per esempio è riportato spesso in letteratura [48] il caso del moto di una particella browniana in una doppia buca di potenziale con differenti temperature T_1 e T_2 (vedi fig.4.27): la dinamica può essere schematizzata come un processo a due stati in cui la particella "salta" da uno stato all'altro, dove i tempi di residenza nei due stati sono distribuiti in modo poissoniano con "rate" r_1 e r_2 . Assumendo l'indipendenza statistica dei tempi di residenza (vedi anche la 4.49) si ha che:

$$CV(ISI) = \frac{\sqrt{r_1^2 + r_2^2}}{r_1 + r_2}. \quad (4.50)$$

Supponiamo che uno dei due "rate", per esempio r_1 sia tenuto costante mentre l'altro, r_2 , possa variare con il rumore (in questo caso la temperatura T_2) da zero all'infinito. In tal caso il $CV(ISI)$ tende ad 1 in entrambi i casi $r_2 \rightarrow 0$ e $r_2 \rightarrow \infty$ e raggiunge un minimo, $CV(ISI)_{min} = 1/\sqrt{2}$, quando i due "rate" sono uguali, come può essere verificato facilmente; tuttavia è ben noto [48] che altri indicatori diversi dal $CV(ISI)$ non mostrano per questo sistema alcuna risonanza coerente.

Dalla fig.4.28 si vede come le entropie asintotiche mostrino un andamento sempre monotono senza punti estremali. Si noti inoltre come a differenza del regime silente (vedi paragrafo 4.4.2 e fig.4.16) il valore di saturazione delle entropie è già raggiunto dalla curva $h(4)$, dove $h(4) = H(5) - H(4)$, quindi per una lunghezza della parola

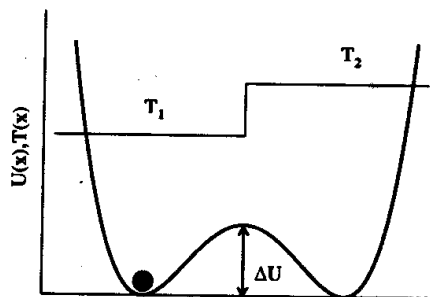


Figura 4.27. Particella browniana in una doppia buca di potenziale con differenti temperature [48].

$N = 5$: si parla pertanto di un processo markoviano di ordine 5 (vedi il paragrafo 3.2). La *memoria* del processo è pertanto dell'ordine di $25ms$ (ricordiamo che l'intervallo di campionamento $\Delta t = 5ms$), pari a circa 2 volte il valore dell' $\langle ISI \rangle$ in questo regime (si veda la fig.4.29 da dove emerge che l' $\langle ISI \rangle$ al variare di σ è compreso tra circa $10ms$ e $15ms$). Quindi il massimo dell'informazione associata alla risposta del neurone é estraibile da soltanto 2 impulsi successivi.

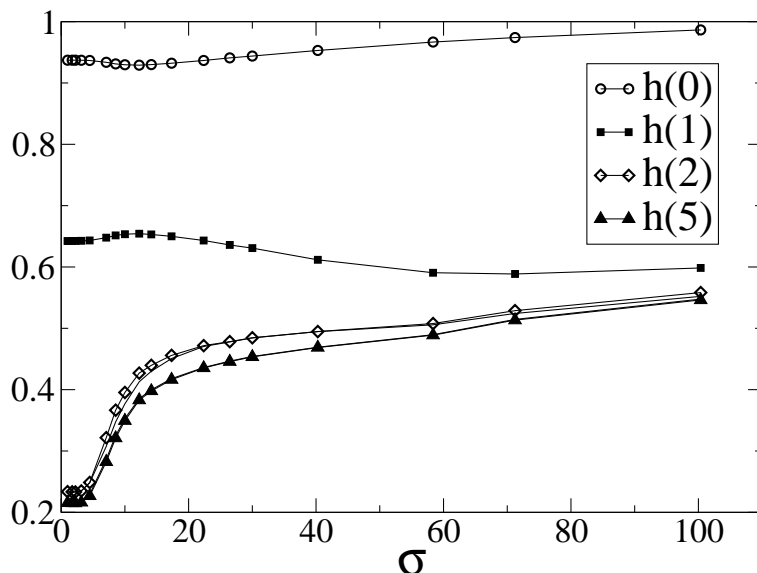


Figura 4.28. Modello HH nel regime oltre la biforcazione di Hopf ($\langle I \rangle = 11\mu A/cm^2$). Entropie condizionali per crescente lunghezza dei "blocchi" (vedi paragrafi 3.2 e 3.3.2) in funzione di σ .

Si osservi inoltre dalla fig.4.29 come il $CV(ISI)$ presenti un massimo per $\sigma =$

12.25, valore per il quale l'istogramma degli ISI mostra due picchi (vedi anche fig.4.25). In letteratura [48, 54] il regime in cui il $CV(ISI)$ presenta un massimo è chiamato un regime di *anticoerenza* per distinguerlo dal caso opposto della risonanza coerente. Finora tale fenomeno è stato studiato con riferimento ad un sistema che si trova in un regime *eccitabile*,⁹ come è ad esempio anche il caso dell'HH prima della biforcazione sella-nodo. Inoltre l'anticoerenza è in questo caso spiegata [54] come il risultato di un regime in cui si ha un minimo nella $ds(ISI)$ ed un ancor più pronunciato minimo nell' $\langle ISI \rangle$ in modo da massimizzare localmente il loro rapporto, cioè il $CV(ISI)$. Tuttavia il fenomeno da noi osservato costituisce un effetto di anticoerenza del tutto nuovo e non osservato in letteratura in quanto appunto si verifica in un regime in cui il sistema si trova in una dinamica oscillatoria ripetitiva (oltre la biforcazione di Hopf appunto) ed inoltre il massimo nel $CV(ISI)$ si manifesta in concomitanza ad un massimo nella $ds(ISI)$ mentre l' $\langle ISI \rangle$ è praticamente costante, come appare chiaramente dalla fig.4.29. Nel nostro caso si ha cioè che a basso rumore ($\sigma = 2.24$) l' $\langle ISI \rangle$ è praticamente indipendente dal rumore mentre la $ds(ISI)$ cresce in modo lineare con σ (vedi fig.4.30) e rende conto delle piccole deviazioni dal regime di dinamica periodica (si noti la differenza di scala tra la fig.4.25a e la fig.4.25d); quindi in questo regime l'andamento del $CV(ISI)$ è dominato dall'andamento della $ds(ISI)$. Per valori più alti del rumore ($\sigma = 8.56$) compaiono i picchi multipli negli istogrammi; si noti tuttavia dalle fig.4.25b e 4.25c

⁹Caratteristiche comuni ad un sistema *eccitabile* sono l'esistenza di uno *stato di riposo*, di uno *stato eccitato* o di "*sparo*" e di uno *stato refrattario* o di *recupero* [48]. Se imperturbato il sistema rimane nello stato di riposo mentre piccole perturbazioni provocano una risposta nel sistema di piccola ampiezza nell'intorno dello stato di riposo (ossia la risposta è lineare e proporzionale allo stimolo che l'ha generata). Quando invece il sistema è soggetto ad una forte perturbazione esso abbandona lo stato di riposo e si porta prima nello stato eccitato e successivamente nello stato refrattario, per ritornare infine nello stato di riposo. In tal caso cioè la risposta è altamente non lineare e accompagnata da una larga escursione delle variabili del sistema nello spazio delle fasi che corrisponde a quello che si chiama uno "*spike*" (che in inglese significa *impulso*). Si dice che dopo un impulso il sistema si trova in uno stato refrattario in quanto è necessario un certo intervallo di tempo di recupero prima che un nuovo stimolo possa evocare un altro impulso.

che l'altezza del secondo picco è molto più bassa di quella del picco principale e questo ha come effetto che il valor medio $\langle ISI \rangle$ varia molto meno della $ds(ISI)$ che invece subisce una crescita repentina (vedi fig.4.29): si ha quindi un massimo nel $CV(ISI)$. Successivamente la $ds(ISI)$ diminuisce in concomitanza alla scomparsa dei picchi multipli che vengono riassorbiti nella coda esponenziale della distribuzione. Ad alto rumore l' $\langle ISI \rangle$ diminuisce fino ai limiti della refrattarietà e la $ds(ISI)$ si mantiene pressocchè costante: dunque per alto rumore il $CV(ISI)$ torna a crescere secondo la legge $CV(ISI) \propto \frac{\sigma}{\sqrt{\langle ISI \rangle}}$, tipica del limite diffusivo, già vista nel paragrafo 4.4.3.

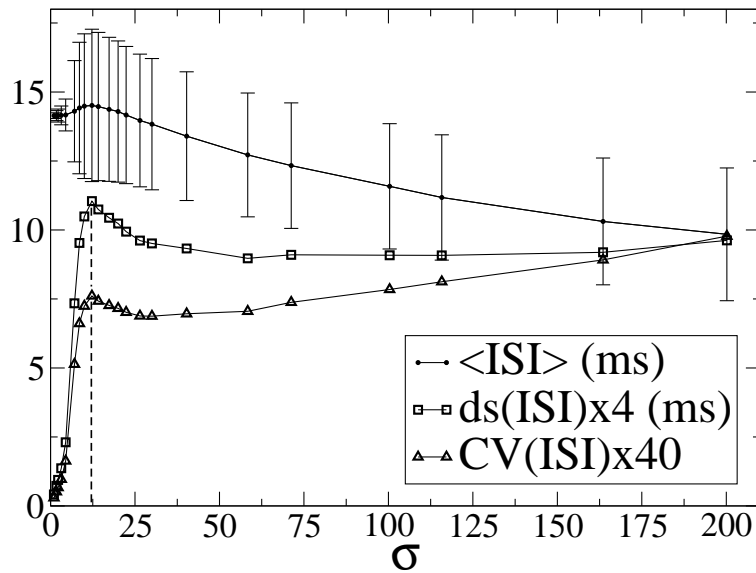


Figura 4.29. Modello HH nel regime oltre la biforcazione di Hopf ($\langle I \rangle = 11\mu A/cm^2$). Andamento dell' $\langle ISI \rangle$, $CV(ISI)$ e $ds(ISI)$ in funzione di σ . Il valore di $CV(ISI)$ è moltiplicato per 40 e quello della $ds(ISI)$ per 4. Si noti un massimo nel $CV(ISI)$ e nella $ds(ISI)$ per $\sigma = 12.25$. Le barre di errore sull' $\langle ISI \rangle$ corrispondono alla $ds(ISI)$.

La fig.4.31 mostra come l'ascissa del primo massimo negli istogrammi degli ISI al diminuire di σ tenda al valore di 14.14ms che rappresenta l'inverso della frequenza corrispondente ad una corrente di stimolazione costante di $I = 11\mu A/cm^2$ (vedi la funzione di risposta frequenza-corrente riportata in figura 4.4): si ha cioè un comportamento simile a quello visto nel regime di bistabilità dovuto semplicemente al

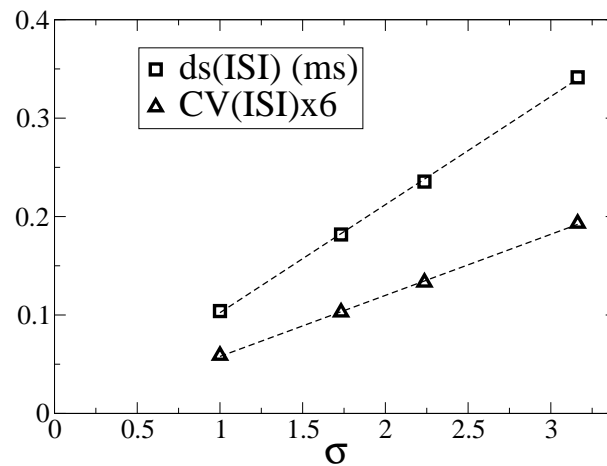


Figura 4.30. Modello HH nel regime oltre la biforcazione di Hopf ($\langle I \rangle = 11 \mu A/cm^2$). Andamento di $CV(ISI)$ e $ds(ISI)$ per valori bassi del rumore σ . Il valore di $CV(ISI)$ è moltiplicato per 6. Le linee tratteggiate rappresentano un fit lineare.

fatto che in assenza di rumore il sistema si trova in un regime di dinamica oscillatoria periodica.

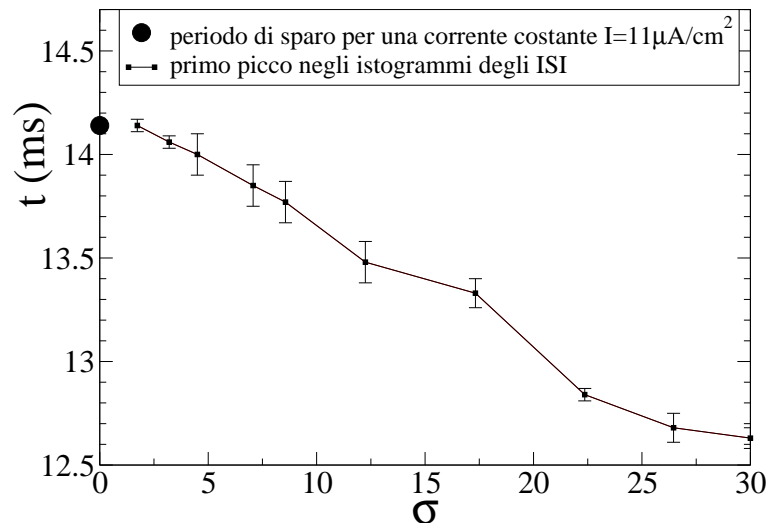


Figura 4.31. Modello HH nel regime oltre la biforcazione di Hopf ($\langle I \rangle = 11 \mu A/cm^2$). Origine del primo picco negli istogrammi degli ISI: per $\sigma \rightarrow 0$ l'ascissa del primo massimo tende al valore di 14.14ms (indicato in figura con un cerchio pieno) che rappresenta l'inverso della frequenza di sparo osservata per una corrente di stimolazione costante di $I = 11 \mu A/cm^2$ (le barre di errore corrispondono alla risoluzione degli istogrammi).

Conclusioni

L'attività di ricerca originale descritta in questa tesi ha avuto come scopo quello di caratterizzare i vari regimi dinamici identificati per modelli realistici di neurone in condizioni simili a quelle dei neuroni *in vivo*.

In particolare si sono considerati i modelli di Hodgkin-Huxley e di FitzHugh-Nagumo, che sono fra i modelli piú studiati in letteratura, sottoposti a treni di stimoli distribuiti in modo stocastico provenienti da qualche centinaio di neuroni sia eccitatori che inibitori.

Un primo risultato consiste nell'aver chiaramente mostrato che se il neurone riceve stimoli da un numero sufficientemente alto di neuroni pre-sinaptici la sua risposta dipende solo dalla media e dalla varianza del segnale di ingresso e non da dettagli quali il numero e la natura delle sinapsi attive (inibitorie od eccitatorie).

I due risultati piú salienti nello studio del modello di Hodgkin-Huxley sono da un lato la chiara caratterizzazione del fenomeno della *risonanza coerente* nel regime silente, e dall'altro la messa in luce di un evidente fenomeno di intermittenza nel regime di bistabilità. Il primo fenomeno si osserva in un regime in cui il neurone stimolato con una corrente costante non sparerebbe, ma sottoposto ad una sollecitazione stocastica, inizia a sparare in modo ripetitivo; inoltre il segnale diviene sempre piú regolare al crescere della varianza degli stimoli stocastici, contrariamente a ciò che direbbe il senso comune. La coerenza del segnale raggiunge un valore massimo

per un valore intermedio dell'ampiezza del rumore. Per la prima volta questo fenomeno é stato evidenziato in termini di un indicatore prettamente dinamico quale l'entropia condizionale, capace di fornire non solo una misura della regolarit  del segnale, ma anche il tempo di memoria del processo in esame.

Il secondo fenomeno é associato ad una dinamica del neurone che alterna in modo del tutto aleatorio fasi di sparo ripetitivo assai regolare a fasi di silenzio. I tempi di residenza nei due stati sono descrivibili in termini di un processo di attivazione alla Kramers [47] fra due buche di potenziale di altezze diverse.

Va altres  notato come la presenza di molti picchi nelle distribuzioni dei tempi fra due impulsi successivi, osservata in tutti e tre i regimi esaminati del modello di Hodgkin-Huxley, abbia origini assai diverse nei tre casi. Nel regime silente i picchi sono associati alle oscillazioni di rilassamento non lineari che seguono l'emissione di un impulso. Nel regime bistabile il picco principale corrisponde al periodo del ciclo limite stabile, mentre gli altri picchi sono legati alle oscillazioni sotto soglia attorno allo stato silente. Nel regime al di sopra della biforcazione di Hopf sotto-critica, ove si ha una dinamica di sparo periodica stabile, i picchi summenzionati sono multipli del periodo fondamentale e sono indotti dalle fluttuazioni istantanee della corrente di ingresso che portano momentaneamente il neurone nel regime silente.

Questi risultati rappresentano un punto di partenza per poter affrontare problematiche pi  complesse quali la rilevanza delle correlazioni fra i neuroni ai fini della trasmissione e codifica dell'informazione ed in particolare la loro influenza sul livello di attenzione [40, 55]. Studi preliminari in questo senso mostrano come la coerenza del segnale di risposta dipenda in modo cruciale dalle correlazioni fra sinapsi eccitatorie e inibitorie [59].

La conoscenza dettagliata della risposta di modelli realistici di singolo neurone, sottoposti a scariche continue di impulsi, nei vari possibili regimi,   altres  essenziale

per poter sperare di comprendere i meccanismi elementari alla base dei processi cognitivi e di memorizzazione, processi che inevitabilmente coinvolgono popolazioni assai numerose di neuroni connessi in reti neurali con topologie assolutamente non banali [7].

Appendice A

Fenomenologia delle biforcazioni

Una *biforcazione* identifica un cambiamento nel comportamento dinamico di un sistema quando uno o piú *parametri di biforcazione* passano attraverso un *valore critico*. Ogni punto nello spazio dei parametri dove il sistema é strutturalmente instabile¹ é un *punto di biforcazione* e l'insieme di tali punti é chiamato un *insieme di biforcazione*. Alcuni sistemi mostrano anche un *isteresi* ossia la biforcazione avviene per differenti valori dei parametri a seconda della direzione in cui sono variati. Esistono molti modi di classificare le biforcazioni:

- in base alla *dimensione* del sistema, ossia al numero di variabili dinamiche; infatti alcune biforcazioni esistono solo quando la dimensione supera un valore minimo ed é sufficiente analizzare la biforcazione nella minima dimensione in cui si verifica in quanto niente di fondamentalmente nuovo é aggiunto dalle dimensioni piú alte;
- in base alla *codimensione* della biforcazione, ossia al numero dei parametri in conseguenza della cui variazione si ha la biforcazione;
- biforcazioni *locali* e *globali*; nelle prime i punti fissi appaiono, scompaiono

¹Un sistema é detto *strutturalmente instabile* quando piccole variazioni dei valori dei parametri portano a modifiche radicali del suo spazio delle fasi e quindi della sua dinamica.

o cambiano la loro stabilità; le seconde invece sono dovute a interazioni fra attrattori diversi, o fra i loro bacini di attrazione (la distinzione tra i due tipi tuttavia non é sempre ovvia poiché ci sono biforcazioni con entrambe le caratteristiche);

- biforcazioni *continue* (o *sovra-critiche*) e *discontinue* (o *sotto-critiche*) come andremo nel seguito ad illustrare.

In questa trattazione noi considereremo solo *biforcazioni locali di codimensione-1*.

A.1 Biforcazioni sovra-critiche di punti fissi

I matematici hanno dimostrato che sotto condizioni piuttosto generali il comportamento locale di biforcazioni di codimensione-1 da un punto fisso può essere ridotto a poche caratteristiche essenziali. Più precisamente é stato provato che esistono espansioni in serie e cambi di variabile tali che, vicino ad un punto fisso, il comportamento é descritto da un piccolo numero di equazioni differenziali che dipendono da un solo parametro μ [56, 57]. Intuitivamente questo sembra ragionevole per biforcazioni di codimensione-1. Dopo aver effettuato opportune trasformazioni di variabili che portano il punto fisso nell'origine $x = 0$ ed il punto di biforcazione nel punto $\mu = 0$ le equazioni della dinamica assumono forme caratteristiche dette *forme normali* del tipo:

$$\dot{x} = f(x, \mu) \tag{A.1}$$

dove $f(x, \mu)\vec{i}$ (con \vec{i} versore dell'asse x) è il vettore che rappresenta il campo di flusso (vedi paragrafo 2.2.1). Limitandoci al terzo ordine descriveremo brevemente le quattro forme normali più spesso incontrate.

- 1) Biforcazione *sella-nodo*: $\dot{x} = \mu - x^2$.

Se $\mu < 0$ l'equazione $f(x,\mu) = 0$ non ha soluzioni reali e perciò non ci sono punti fissi. Se $\mu = 0$ ci sono due soluzioni coincidenti nel punto $x = 0$ entrambe instabili. Le due soluzioni si separano quando $\mu > 0$: in tal caso si ha una soluzione stabile, $x = +\sqrt{\mu}$, ed una instabile, $x = -\sqrt{\mu}$ (vedi fig.A.1A).

2) Biforcazione *transcritica*: $\dot{x} = \mu x - x^2$.

In questo caso si hanno due punti fissi, $x = 0, \mu$, la cui stabilità cambia quando il parametro di biforcazione attraversa il valore critico $\mu = 0$: per $\mu < 0$ si ha che $x = 0$ è stabile e $x = \mu$ è instabile, viceversa per $\mu > 0$ (vedi fig.A.1B).

3) Biforcazione *a forcone*: $\dot{x} = \mu x - x^3$.

Se $\mu \leq 0$ si ha un solo punto fisso stabile in $x = 0$. Se $\mu > 0$ si ha una biforcazione in tre punti fissi: $x = 0$ che diventa instabile e $x = \pm\sqrt{\mu}$ che invece sono stabili (vedi fig.A.1C).

4) Biforcazione di *Hopf*: $\dot{z} = (\mu + i\gamma)z - z|z|^2$.

In questa forma normale z è una variabile complessa e γ è una costante che comunque non ha il ruolo di parametro di biforcazione. Questa forma normale è l'equivalente complesso di quella della biforcazione a forcone. Per trovare la soluzione è conveniente trasformarla in variabili reali usando coordinate cartesiane o polari. Ponendo $z = x + iy$ la forma normale diviene:

$$\dot{x} = [\mu - (x^2 + y^2)]x - \gamma y \tag{A.2}$$

$$\dot{y} = \gamma y + [\mu - (x^2 + y^2)]y. \tag{A.3}$$

A parte la soluzione $z = 0$ (ossia $x = y = 0$) esiste un'altra soluzione:

$$|z|^2 = (x^2 + y^2) = \mu \tag{A.4}$$

la quale definisce un cerchio di raggio $\sqrt{\mu}$ nel piano (x,y) .

Dunque per $\mu \leq 0$ si ha un unico punto fisso stabile in $x = y = 0$; mentre per $\mu > 0$ esso diventa instabile e contemporaneamente si ha la nascita di un ciclo limite stabile (vedi fig.A.1D).

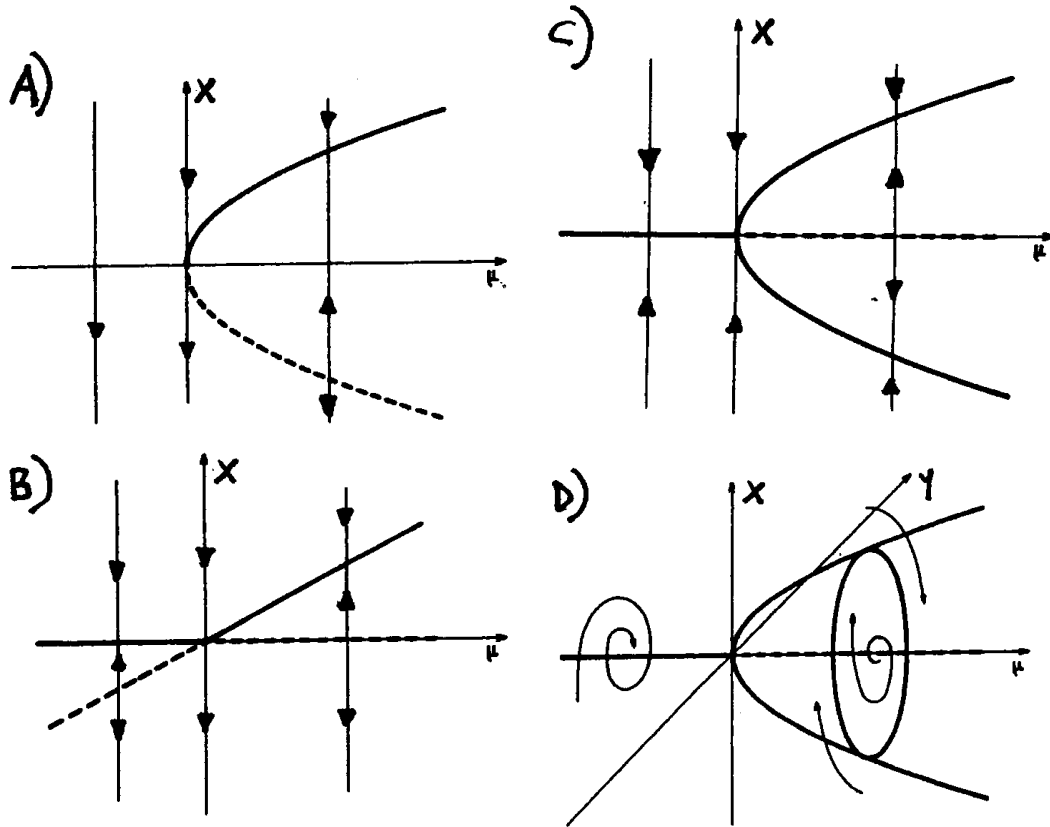


Figura A.1. Diagramma di biforcazioni sovracritiche: A) sella-nodo; B) transcritica; C) forcone; D) Hopf. La linea continua indica i punti stabili mentre le linee tratteggiate indicano i punti instabili. Le frecce rappresentano inoltre la direzione delle linee di forza del campo di flusso $f(x,\mu)\vec{i}$ (dove \vec{i} è il versore dell'asse x) [56].

A.2 Biforcazioni sotto-critiche

Le forme normali considerate al paragrafo A.1 sono dette *sovracritiche* (o *normali*). Con questo intendiamo che i termini non lineari in x^2 e x^3 hanno un effetto opposto a quello dell'instabilità causata dal termine di ordine più basso. Prendiamo ad esempio la forma $\dot{x} = \mu x - x^3$. Per x molto piccolo possiamo considerare solo

il termine lineare. La soluzione che si ottiene é allora $x = \exp(\mu t)$, che diverge all'infinito quando μ é positivo. Ma la soluzione dell'intera equazione non diverge esponenzialmente perché il termine lineare é controbilanciato dal termine $(-x^3)$ che cresce rapidamente in modo cosí grande da non poter essere trascurato. Ponendo l'equazione nella forma:

$$\dot{x} = \mu x \left(1 - \frac{x^2}{\mu}\right) \tag{A.5}$$

vediamo che il termine non lineare "satura" l'effetto dell'instabilitá lineare quando $x^2 = \mu$. Comunque niente proibisce che il termine non lineare di ordine piú basso abbia anche un'influenza destabilizzante sulla soluzione. La biforcazione in questo caso é chiamata *sotto-critica* o *inversa*. Tutte le forme normali esaminate al paragrafo A.1 possono essere rese sotto-critiche semplicemente cambiando il segno del termine non lineare. Otteniamo cosí i diagrammi di biforcazione presentati in fig.A.2.

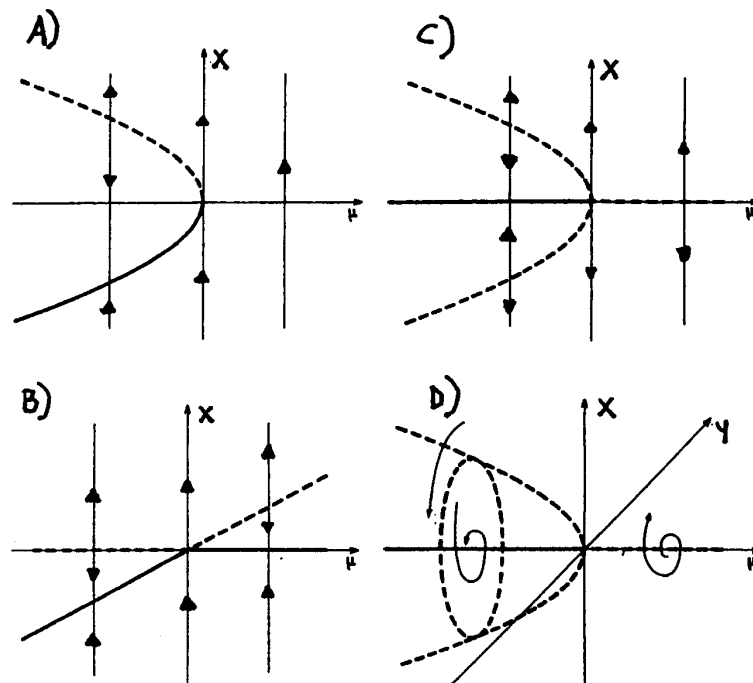


Figura A.2. Diagramma di biforcazioni sottocritiche (o inverse): A) sella-nodo; B) transcritica; C) forcone; D) Hopf. La linea continua indica i punti stabili mentre le linee tratteggiate indicano i punti instabili. Le frecce rappresentano inoltre la direzione delle linee di forza del campo di flusso $f(x,\mu)\vec{i}$ (dove \vec{i} è il versore dell'asse x) [56].

Appendice B

Integrazione numerica di equazioni differenziali ordinarie

Qualsiasi equazione differenziale ordinaria può sempre essere ridotta allo studio di un insieme di equazioni differenziali del primo ordine. Per esempio l'equazione del secondo ordine:

$$\frac{d^2y}{dx^2} + q(x)\frac{dy}{dx} = r(x) \quad (\text{B.1})$$

può essere riscritta come due equazioni del primo ordine:

$$\frac{dy}{dx} = z(x) \quad (\text{B.2})$$

$$\frac{dz}{dx} = r(x) - q(x)z(x) \quad (\text{B.3})$$

dove z è una nuova variabile. Il problema generale nelle equazioni differenziali ordinarie è perciò ridotto allo studio di un insieme di N equazioni differenziali del primo ordine per le funzioni y_i , con $i = 1, \dots, N$, aventi la forma generale:

$$\frac{dy_i}{dx} = f_i(x, y_1, \dots, y_N) \quad (\text{B.4})$$

dove le funzioni f_i sono note. Il problema non è tuttavia completamente specificato dalle equazioni (B.4) in quanto è necessario anche assegnare le condizioni al contorno

del problema che sono condizioni algebriche sui valori delle funzioni y_i . In particolare nei cosiddetti *problemi ai valori iniziali* sono assegnati tutti i valori delle variabili y_i per un certo valore iniziale x_0 e si é interessati a trovare il valore delle y_i per un certo valore finale x_f .

B.1 Il metodo di Eulero

L'idea che é alla base di ogni algoritmo di risoluzione di un problema ai valori iniziali é la seguente: si riscrivono i differenziali dy_i e dx nelle equazioni (B.4) come intervalli finiti Δy_i e Δx e si moltiplicano le equazioni risultanti per Δx (il *passo di integrazione*). Questo fornisce delle relazioni algebriche per la variazione delle funzioni y_i quando la variabile dipendente x é incrementata di un intervallo Δx . Nel limite in cui l'intervallo Δx é sufficientemente piccolo si raggiunge una buona approssimazione della soluzione delle equazioni differenziali (B.4). Il *metodo di Eulero* costituisce in particolare l'implementazione letterale di questa procedura. Consideriamo infatti per semplicitá una sola equazione differenziale e chiamiamo h l'intervallo Δx ; utilizzando una espansione in serie al primo ordine, dalla (B.4) si ha che:

$$y_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n) + O(h^2) \tag{B.5}$$

dove $y_{n+1} = y(x_n + h)$ e $y_n = y(x_n)$. Questa formula consente quindi di avanzare la soluzione dal punto x_n al punto $x_{n+1} = x_n + h$ e l'errore che si commette risulta di ordine $O(h^2)$.

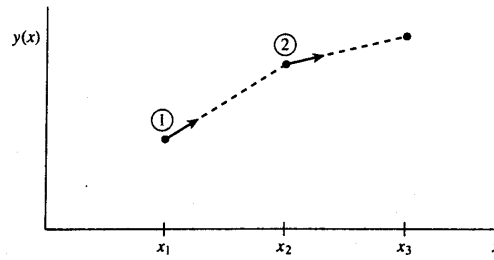


Figura B.1. Metodo di Eulero: la derivata è valutata solo nel punto iniziale di ogni intervallo di integrazione [58].

B.2 Il metodo Runge-Kutta

É possibile migliorare la precisione di integrazione fornita dal metodo di Eulero attraverso la seguente tecnica. Consideriamo infatti l'uso della formula (B.5) per fare un passo di integrazione "di prova" (di ampiezza $h/2$) verso il *punto di mezzo* dell'intervallo h . Poi usiamo il valore di x e y nel punto di mezzo per calcolare il passo di integrazione "reale" di ampiezza h (vedi anche la fig.B.2) ovvero in formule:

$$k_1 = hf(x_n, y_n) \tag{B.6}$$

$$k_2 = hf\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_1}{2}\right) \tag{B.7}$$

$$y_{n+1} = y_n + k_2 + O(h^3). \tag{B.8}$$

Con questa procedura ad ogni passo di integrazione la derivata é valutata due volte,

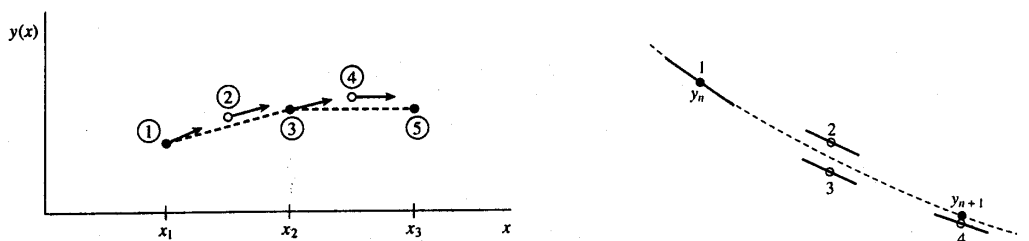


Figura B.2. A sinistra: metodo Runge-Kutta al secondo ordine (la derivata é valutata due volte, nel punto iniziale e nel punto di mezzo dell'intervallo di integrazione). A destra: metodo Runge-Kutta al quarto ordine (ad ogni passo di integrazione la derivata è valutata quattro volte, una volta nel punto iniziale, due volte nei punti di mezzo "di prova" ed una volta al punto "di prova" finale) [58].

nel punto iniziale e nel punto di mezzo, mentre con il metodo di Eulero essa é valutata solo nel punto iniziale. Questo fa sí che si cancelli il termine di errore del primo ordine e ciò rende il metodo di *secondo ordine*. Un metodo di integrazione é definito di *ordine n-esimo* se l'errore che si commette risulta di ordine $O(h^{n+1})$. Infatti il metodo descritto dalle equazioni (B.6) (B.7) (B.8) é detto *metodo Runge-Kutta al secondo ordine* o *metodo del punto di mezzo*. Implementando ulteriormente questa tecnica [58] é possibile migliorare ancora la precisione di integrazione utilizzando la *formula Runge-Kutta al quarto ordine* la quale prevede, come é anche illustrato nella fig.B.2, che ad ogni passo di integrazione la derivata sia valutata ben quattro volte (una volta nel punto iniziale, due volte nei punti di mezzo "di prova" ed una volta al punto "di prova" finale) cioè in formule:

$$k_1 = hf(x_n, y_n) \tag{B.9}$$

$$k_2 = hf\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_1}{2}\right) \tag{B.10}$$

$$k_3 = hf\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_2}{2}\right) \tag{B.11}$$

$$k_4 = hf(x_n + h, y_n + k_3) \tag{B.12}$$

$$y_{n+1} = y_n + \frac{k_1}{6} + \frac{k_2}{3} + \frac{k_3}{3} + \frac{k_4}{6} + O(h^5). \tag{B.13}$$

Bibliografia

- [1] C. Koch, **Biophysics of computation**, Oxford University Press, New York (1999).
- [2] H.C Tuckwell, **Introduction to theoretical neurobiology - Vol. n. 2**, Cambridge University Press, New York (1988).
- [3] F. Rieke, D. Warland, Rob de Ruyter van Steveninck e W. Bialek, **Spikes: exploring the neural code**, Massachusetts Institute of Technology: Cambridge, Massachusetts (1996).
- [4] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley e B. Katz, **Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo***, J. Physiol. 116, 424-448 (1952).
- [5] A.L. Hodgkin e A.F. Huxley, **Currents carried by sodium and potassium ion through the membrane of the giant axon of *Loligo***, J. Physiol. 116, 449-472 (1952).
- [6] A.L. Hodgkin e A.F. Huxley, **A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve**, J. Physiol. 117, 500-544 (1952).
- [7] S.H. Strogatz, **Exploring Complex Networks**, Nature 410, 268-276 (2001).
- [8] J.D. Murray, **Mathematical Biology**, Springer-Verlag, Berlino (1989).
- [9] W. Gerstner e W. Kistler, **Spiking Neuron Models**, Cambridge University Press, Cambridge (2002).
- [10] S. Ramón y Cayal, **Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébré**, A. Maloine, Parigi (1909).
- [11] J.G. Nicholss, R.A. Martin e B.G. Wallace, **Dai Neuroni al cervello**, Zanichelli, Bologna (1997).

- [12] M.N. Shadlen e W.T. Newsome, **The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding**, J. Neurosci. 18, 3870-3896 (1998).
- [13] D.K.S. Smetters, **Electrotonic structure and synaptic integration in cortical neurons**, Massachusetts Institute of Technology: Cambridge, Massachusetts(1995).
- [14] S.G. Cull-Candy, R. Miledi e I. Parker, **Single glutamate-activated channels recorded from locust muscle fibres with perfused patch-clamp electrodes**, J. Physiol. 321, 195-210 (1980).
- [15] E.R. Kandel, J.H.Schwartz e T.M. Jessell, **Principles of neural science**, McGraw-Hill (2000).
- [16] D. Johnston e S. Miao-Sin Wu, **Foundations of Cellular Neurophysiology**, Massachusetts Institute of Technology: Cambridge, Massachusetts (1995).
- [17] K. Huang, **Statistical mechanics**, John Wiley & Sons, New York (1987).
- [18] D.E. Goldman, **Potential, impedance and rectification in membranes**, J. Gen. Physiol. 342, 37-60 (1943).
- [19] A.L. Hodgkin e B. Katz, **The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid**, J. Physiol. 108, 37-77 (1949).
- [20] L.J. Mullins e K. Noda, **The influence of sodium-free solutions on membrane potential of frog muscle fibers**, J. Gen. Physiol. 47, 117-132 (1963).
- [21] A. Beuter, L. Glass, M.C. Mackey, M.S. Titcombe, **Nonlinear dynamics in physiology and medicine**, Springer-Verlag, New York (2003).
- [22] S.G Lee, A. Neiman e S. Kim, **Coherence resonance in a Hodgkin-Huxley neuron**, Phys. Rev. E 57, 3292-3297 (1998).
- [23] Y. Yu, W. Wang, J. Wang e F. Liu, **Resonance-enhanced signal detection and transduction in the Hodgkin-Huxley neuronal systems**, Phys. Rev. E 63, 21907 (2001).
- [24] R.B. Stein, **The frequency of nerve action potentials gerated by applied currents**, Proc. Roy. Soc. Lond. B 167, 64-86 (1967).
- [25] J. Guckenheimer e R.A. Oliva, **Chaos in the Hodgkin-Huxley model**, SIAM J. Applied Dynamical Systems Vol.1, N.1, 105-114 (2002).
- [26] J. Rinzel, **On repetitive activity in nerve**, Fed. Proc. 37, 2793-802 (1978).

- [27] J. Rinzel e R. Miller, **Numerical calculations of stable and unstable periodic solutions to the Hodgkin-Huxley equations**, *Math. Biosci.* 49, 27-59 (1980).
- [28] T.B. Kepler, L.F. Abbott e E. Marder, **Reduction of conductance-based neuron models**, *Biol. Cybern.* 66, 381-387 (1992).
- [29] B. van der Pol, **On relaxation oscillations**, *Phil. Mag.* 2, 978-992 (1926).
- [30] J. Cronin, **Mathematical Aspects of Hodgkin-Huxley Neural Theory**, Cambridge University Press: Cambridge, Regno Unito (1987).
- [31] C.E. Shannon, **A mathematical theory of communication**, *The Bell System Technical J.* 27, 623 (1948); 27, 379 (1948).
- [32] G. Boffetta, M. Cencini, M. Falcioni e A. Vulpiani, **Predictability: a way to characterize complexity**, *Physics Reports* 356, 367-474 (2002).
- [33] D.M. MacKay e W.S. McCulloch, **The limiting information capacity of a neuronal link**, *Bull. math. Biophysics* 14, 127 (1952)
- [34] J.D. Farmer, **Information Dimension and the Probabilistic Structure of Chaos**, *Z. Naturforsch.* 37 a, 1304-1325 (1982).
- [35] F. Moss, A. Bulsara e M.F. Shlesinger, **Proceedings of the NATO Advanced Research Workshop on Stochastic Resonance in Physics and Biology**, *J. Stat. Phys.* 70 (1993).
- [36] R. Mannella e P.V.E. McClintock, **Proceedings of the International Workshop on Fluctuations in Physics and Biology: Stochastic Resonance, Signal Processing and Related Phenomena**, *Nuovo Cimento Soc. Ital. Fis.* 17 (1995).
- [37] L. Gammaitoni, P. Hänggi, P. Jung e F. Marchesoni, **Stochastic resonance**, *Reviews of Modern Physics* 70, 223-287 (1998)
- [38] H.E. Plesser e W. Gerstner, **Noise in integrate and fire neurons: from stochastic input to escape rates**, *Neural Comput.* 12, 367-384 (2000).
- [39] A. Neiman, B. Shulgin, V. Anishchenko, W. Ebeling, L. Schimansky-Geier e J. Freund, **Dynamical Entropies applied to Stochastic Resonance**, *Phys. Rev. Lett.* 76, 4299-4302 (1996).
- [40] E. Salinas e T.J. Sejnowski, **Impact of correlated synaptic input on output firing rate and variability in simple neuronal models**, *J. Neurosci.* 20, 6193-6209 (2000).

- [41] D.R. Cox, **Renewal Theory**, Methuen, Londra (1962).
- [42] D.R. Cox e H.D. Miller, **The Theory of Stochastic Processes**, Wiley, New York (1965).
- [43] D. Brown, J. Feng e S. Feerick, **Variability of firing of Hodgkin-Huxley and FitzHugh-Nagumo neurons with stochastic synaptic input**, Phys. Rev. Lett. 82, 4731-4734 (1999).
- [44] J. Feng, **Behavior of integrate-and-fire and Hodgkin-Huxley models with correlated inputs**, Phys. Rev. E. 63, 51902 (2001).
- [45] A.S. Pikovsky e J. Kurths, **Coherence Resonance in a Noise-Driven Excitable System**, Phys. Rev. Lett. 78, 775-778 (1997).
- [46] N.G. van Kampen, **Stochastic processes in physics and chemistry**, North-Holland personal library, Amsterdam (1997).
- [47] H.A. Kramers, **Brownian motion in a field of force and the diffusion model of chemical reaction**, Physica 7, 284 (1940).
- [48] B. Lindner, J. Garcia Ojalvo, A. Neiman e L. Schimansky-Geier, **Effects of noise in excitable systems**, Physics Reports 392, 321-424 (2004).
- [49] W.J. Wilbur e J. Rinzel, **A Theoretical Basis for Large Coefficient of Variation and Bimodality in Neuronal Interspike Interval Distributions**, J. theor. Biol. 105, 345-368 (1983).
- [50] L. Sacerdote e R. Sirovich, **Multimodality of the interspike interval distribution in a simple jump-diffusion model**, Scientiae Mathematicae Japonicae Online 8, 359-374 (2003).
- [51] G. Giacomelli, M. Giudici, S. Balle e J.R. Tredicce, **Experimental evidence of coherence resonance in an optical system**, Phys. Rev. Lett. 84, 3298 (2000).
- [52] S. Zhong e H. Xin, **Noise-induced oscillations and internal stochastic resonance in a model of excitable biomembrane**, Chem. Phys. Lett. 321, 309 (2000).
- [53] A. Ganopolski e S. Rahmstorf, **Abrupt glacial climate changes due to stochastic resonance**, Phys. Rev. Lett. 88, 38501 (2002).
- [54] A. M. Lacasta, F. Saguès e J.M. Sancho, **Coherence and anticoherence tuned by noise**, Phys. Rev. E 66, 45105 (2002).

- [55] E. Salinas e T.J. Sejnowski, **Correlated neuronal activity and the flow of neuronal information**, Nature Reviews in Neuroscience 2, 539 (2001).
- [56] P. Bergé, Y. Pomeau e C. Vidal, **Order within chaos**, Herman e John Wiley & Sons, Parigi (1984).
- [57] J. Clinton Sprott, **Chaos and Time-Series Analysis**, Oxford University Press, New York (2003).
- [58] W.H. Press, S.A. Teukolsky, W.T. Vetterling e B. P. Flannery, **Numerical recipes in fortran**, Cambridge University Press (1992).
- [59] Th. Kreuz, comunicazione privata (2005).

Ringraziamenti

Desidero innanzitutto ringraziare l'Istituto Nazionale di Ottica Applicata di Firenze dove è stato svolto questo lavoro di tesi ed in particolare il prof. Antonio Politi ed il dott. Gianpiero Puccioni.

Ringrazio inoltre l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare che mi ha parzialmente finanziato per la partecipazione ad un congresso internazionale dal titolo "*Towards the Future of Complex Dynamics: From Laser to Brain*" dove ho potuto presentare i risultati salienti di questo lavoro di tesi in un poster intitolato "*Response of a single neuron model to high frequency inputs*".