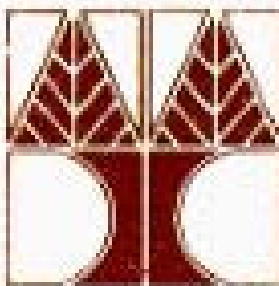


Διατριβή Μεταπτυχιακού

**ΜΑΘΗΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΕΝΗΣ ΧΡΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ
ΕΙΣΟΔΩΝ ΑΠΟ ΣΥΝΑΠΤΙΚΑ ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΟΥΣ
ΝΕΥΡΩΝΕΣ**

Ελένη Καραβιώτου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ



ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

Δεκέμβριος 2009

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία, εξετάστηκε κατά πόσον μπορεί να υπάρχει ένας βιολογικός μηχανισμός, όπου οι νευρώνες μπορούν να εκπαιδεύονται, έτσι ώστε να μαθαίνουν μία συσχετισμένη χρονική διαφορά των εισόδων από διαφορετικές τοποθεσίες του δενδρίτη. Για να αποδειχθεί το παραπάνω στήθηκε ένα μοντέλο, στο οποίο έχουν εισαχθεί διάφοροι μηχανισμοί μάθησης και με βάση το οποίο, ένας νευρώνας στόχος, δέχεται εισόδους (δυναμικά ενεργείας) από νευρώνες που συνδέονται συναπτικά σε διαφορετικές αποστάσεις από το σώμα και πυροβολούν διαδοχικά και με σταθερή χρονική διαφορά.

Η επιτυχία του μοντέλου, βασίστηκε καταρχήν, στην έρευνα για την επιλογή των κατάλληλων ιοντικών καναλιών και ρευμάτων για να βοηθήσουν την παραγωγή αλλά και την μετάδοση προς τα πίσω στους δενδρίτες, δυναμικών ενεργείας, όπως επίσης, στην επιλογή του κατάλληλου μηχανισμού μάθησης για να προσθέσει ανταγωνισμό μεταξύ των συνάψεων και να συμβάλει στην καλύτερη ενδυνάμωση του νευρώνα. Τέλος έγινε μία προκαταρκτική μελέτη με την επιλογή του pRAM (probabilistic RAM) μηχανισμού που μοντελοποιεί τη στοχαστική αλλά και την αυθόρμητη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τις συνάψεις. Εφόσον το σήμα εξασθενεί με την απόσταση, αυτό σημαίνει ότι, θα ενδυναμωθεί περισσότερο εκείνο το ζεύγος των συνάψεων μεταξύ των νευρώνων που αντιστοιχεί στην μικρότερη απόσταση, που όμως δεν αποτελεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, αφού ο χρόνος μετάδοσης του σήματος δεν αντιστοιχεί στη συσχετισμένη χρονική διαφορά την οποία ο νευρώνας εκπαιδεύεται να μάθει. Πιστεύουμε όμως ότι εάν οι συνάψεις με τις οποίες ο νευρώνας στόχος συνδέεται συναπτικά είναι στοχαστικές, τότε μετά από επανάληψη των πυροδοτήσεων των νευρώνων που συνδέονται συναπτικά με τον νευρώνα στόχο, θα παρατηρηθεί ότι μόνο μεμονωμένα ζευγάρια από τις συναπτικές εισόδους θα λάβουν χώρα. Με αυτόν τον τρόπο, θα επιτευχθεί μέγιστη ενδυνάμωση στην περίπτωση εκείνου του ζεύγους των συνάψεων μεταξύ των νευρώνων, όπου ο χρόνος μετάδοσης του σήματος από τη σύναψη του πρώτου νευρώνα στη σύναψη του δεύτερου αντιστοιχεί ακριβώς στη συσχετισμένη χρονική διαφορά με την οποία πυροβολούν οι νευρώνες. Για αυτόν ακριβώς

τον λόγο, πιστεύουμε ότι, η στοχαστική φύση των συνάψεων, θα αποτελέσει όπως θεωρητικά αποδεικνύεται σε αυτή την εργασία, μία κρίσιμη ιδιότητα υποβοήθησης της μάθησης της χρονικά συσχετισμένης διαφοράς μεταξύ των προσυναπτικών και μετασυναπτικών πυροδοτήσεων.

Η εισαγωγή ρευμάτων Νατρίου ενισχύει την υπόθεση ότι τα δυναμικά ενεργείας τα οποία αρχικοποιούνται στο σώμα ή από θέσεις κοντά στο σώμα, μεταδίδονται προς τα πίσω (back propagation), ενισχύοντας έτσι τα αδύνατα σήματα που παράγονται στους απομακρυσμένους δενδρίτες. Από την άλλη, προσθήκη στο μοντέλο καναλιών Καλίου τύπου A, περιορίζει την προς τα πίσω μετάδοση των δυναμικών ενεργείας στους δενδρίτες και γενικά βοηθά στην μείωση των διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών. Επίσης, η προσθήκη στο μοντέλο ρευμάτων ασβεστίου τύπου T (Calcium T type) σε συνδυασμό με επίμονα ρεύματα Νατρίου (persistent Na), βοηθούν στην παραγωγή δυναμικών ενεργείας στους δενδρίτες και ενισχύουν το γεγονός ότι, οι δενδρίτες δεν αποτελούν απλά παθητικά καλώδια τα οποία μεταφέρουν σήματα μεταξύ των νευρώνων, αλλά αντίθετα ισοδυναμούν με ενεργά καλώδια.

Για να είναι δυνατόν όμως να γίνεται ανίχνευση και αναγνώριση της συσχετισμένης χρονικής διαφοράς των εισόδων από διαφορετικές τοποθεσίες του δενδρίτη, θα πρέπει, το παραπάνω μοντέλο να ενισχυθεί με ένα κανόνα μάθησης, που βασίζεται στην συσχέτιση των πυροδοτήσεων μεταξύ των προσυναπτικών και μετασυναπτικών νευρώνων (Spike Timing Dependent Plasticity Rule) και οδηγεί ανάλογα στην ενδυνάμωση ή εξασθένιση των συνάψεων και αντίστοιχα των συναπτικών βαρών τους. Ο κανόνας αυτός, ο οποίος βασίζεται στον συγχρονισμό μεταξύ της προσυναπτικής και μετασυναπτικής πυροδότησης και εισάγει τον ανταγωνισμό μεταξύ των συνάψεων οδηγώντας σε φαινόμενα ενδυνάμωσης ή κατάθλιψης και ισοδύναμα στην αλλαγή της δύναμης των συνάψεων, αποτελεί έναν από τους βασικούς μηχανισμούς συναπτικής πλαστικότητας και μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης.

Τέλος, έχει γίνει μία προκαταρκτική εφαρμογή στο μοντέλο, του pRAM μηχανισμού, ο οποίος εκμεταλλεύεται ένα από τα βασικότερα χαρακτηριστικά ενός πραγματικού νευρώνα, αυτόν της στοχαστικής συμπεριφοράς των συνάψεων του. Όταν μία σύναψη συμπεριφέρεται

στοχαστικά, τότε, είτε παράγει διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά πιθανοτικά, είτε αυθόρμητα. Στην πιθανοτική παραγωγή μετασυναπτικών δυναμικών, βασικά θα μπορούσαμε να έχουμε σήμα στην είσοδο το οποίο να μην παράξει μετασυναπτικό δυναμικό. Στην αυθόρμητη παραγωγή μετασυναπτικών δυναμικών, που όπως έχει αποδειχθεί πειραματικά είναι πολύ σπάνια, θα μπορούσαμε να έχουμε μετασυναπτικό δυναμικό χωρίς σήμα στην είσοδο. Αυτό συνεπάγεται με το ότι, γενικά, θα μειωθεί η πιθανότητα ταυτόχρονης απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών από τις στοχαστικές συνάψεις του νευρώνα με τον οποίο ο νευρώνας στόχος συνδέεται συναπτικά και συνεπώς η πιθανότητα παραγωγής μετασυναπτικών δυναμικών. Η στοχαστική αυτή συμπεριφορά των συνάψεων του μοντέλου που στήθηκε για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής, με επιχειρηματολογία αποδεικνύεται, ότι θα αποτελέσει το κλειδί ώστε να υποβοηθηθεί η εκπαίδευση του νευρώνα, έτσι ώστε να μάθει μία συσχετισμένη χρονική διαφορά των εισόδων από διαφορετικές τοποθεσίες του δενδρίτη.

Το τελικό μοντέλο το οποίο περιέχει τους προτεινόμενους μηχανισμούς μάθησης, ενδέχεται ότι, εάν δέχεται συνεχώς δυναμικά ενεργείας τα οποία χωρίζονται μεταξύ τους με ένα σταθερό χρονικό διάστημα, τότε αναγνωρίζει και μαθαίνει το διάστημα αυτό. Εάν το ίδιο μοντέλο δεχθεί εισόδους (δυναμικά ενεργείας) που χωρίζονται μεταξύ τους με τυχαία διαστήματα, τότε θα μάθει λιγότερο.

**ΜΑΘΗΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΕΝΗΣ ΧΡΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ
ΕΙΣΟΔΩΝ ΑΠΟ ΣΥΝΑΠΤΙΚΑ ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΟΥΣ
ΝΕΥΡΩΝΕΣ**

Ελένη Καραβιώτου

Η Διατριβή αυτή
Υποβλήθηκε προς Μερική Εκπλήρωση των
Απαιτήσεων για την Απόκτηση
Τίτλου Σπουδών Master
σε Προηγμένες Τεχνολογίες Πληροφορικής
στο
Πανεπιστήμιο Κύπρου

Συστήνεται προς Αποδοχή
από το Τμήμα Πληροφορικής
Δεκέμβριος 2009

ΣΕΛΙΔΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Διατριβή Master

ΜΑΘΗΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΕΝΗΣ ΧΡΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ ΕΙΣΟΔΩΝ ΑΠΟ ΣΥΝΑΠΤΙΚΑ ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΟΥΣ ΝΕΥΡΩΝΕΣ

Παρουσιάστηκε από

Ελένη Καραβιώτου

Ερευνητικός Σύμβουλος

Δρ. Χρίστος Χριστοδούλου

Μέλος Επιτροπής

Δρ. Χρίστος Σχίζας

Μέλος Επιτροπής

Δρ. Κωνσταντίνος Παττίχης

Πανεπιστήμιο Κύπρου

Δεκέμβριος 2009

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως, τον επιβλέποντα καθηγητή της μελέτης αυτής, Δρ. Χρίστο Χριστοδούλου, για το μοναδικό τρόπο βοήθειας, για τη συνεχή και πολύτιμη επίβλεψη, υπομονή και καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

Επίσης, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και τους φίλους μου για την αμέριστη συμπαράσταση και υποστήριξή τους.

*Αφιερώνω στους
Γιάννο,
Σάββα &
Κωνσταντίνο*

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Κεφάλαιο 1	1
Εισαγωγή.....	1
1.1 Κίνητρο	1
1.2 Σχετική εργασία	2
1.3 Δομή της εργασίας	5
1.4 Εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν	5
Κεφάλαιο 2	6
Θεωρητικό υπόβαθρο.....	6
2.1 Ανθρώπινοι και τεχνητοί νευρώνες.....	6
2.1.2 Ενεργοί δενδρίτες.....	10
2.1.4 Το μοντέλο	13
2.2 Τι είναι η συναπτική πλαστικότητα	16
2.3 Κανόνας του Hebb και Spike-Timing-Dependent-Plasticity (STDP).....	21
Κεφάλαιο 3	31
Σχεδιασμός και Υλοποίηση.....	31
3.1 Προτεινόμενο Μοντέλο.....	31
3.2 Προσθήκη Διαφορετικών Καναλιών στο Μοντέλο	34
3.3 Προσθήκη στο μοντέλο Μηχανισμού Εκμάθησης (STDP Rule).....	37
3.4 Προσθήκη Μηχανισμού pRAM.....	38
Κεφάλαιο 4	49
Αποτελέσματα και Συζήτηση.....	49
4.1 Εισαγωγή Ρευμάτων στο μοντέλο.....	49
4.2 Μηχανισμός Μάθησης με STDP	67
4.3 Τελικό Μοντέλο	72
Κεφάλαιο 5	77

Συμπεράσματα και Μελλοντική Εργασία.....	77
5.1 Συμπεράσματα	77
5.2 Μελλοντική Εργασία	79
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.....	83
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ	93

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 2.1	Αντιστοιχία ορολογίας μεταξύ Βιολογικών και Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων	6
Πίνακας 3.1	Παράμετροι Σώματος Νευρώνα στόχου	33
Πίνακας 3.2	Παράμετροι Δενδρίτη	33

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Σχήμα 1.1	Ο μαγνητοεγκεφαλογραφικά καταγραφόμενος χρόνος απόκρισης (J) του πρωτοταγούς σωματο-αισθητικού φλοιού (S1) σε επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα (με σταθερόμεσοδιάστημα 1 δευτ.). Τα διαφορετικά χρώματα αναπαριστούν την ηλεκτρική δραστηριότητα στον εγκέφαλο για διαφορετικό αριθμό δοκιμών (trials 5-9).....	2
Σχήμα 1.2	Μοντέλο: Ο νευρώνας στόχος, δέχεται εισόδους (δυναμικά ενεργείας) από τους νευρώνες A και B, οι οποίοι πυροβολούν διαδοχικά και με χρονική διαφορά Δt . Ο νευρώνας B δημιουργεί τη σύναψη B_1 , ενώ ο νευρώνας A δημιουργεί τις συνάψεις A_1, A_2 και A_3	3
Σχήμα 2.1	Συστατικά στοιχεία ενός νευρώνα (δες κείμενο για περισσότερες λεπτομέρειες)	9
Σχήμα 2.2	Η σύναψη.....	9
Σχήμα 2.3	Πλήθος νευρώνων συνδεδεμένοι μεταξύ τους.....	10
Σχήμα 2.4	Το δυναμικό ενεργείας ενός νευρώνα όπως εμφανίζεται σε ένα παλμογράφο κατόπιν κατάλληλου ερεθισμού με τη βοήθεια μικροηλεκτροδίων.	12
Σχήμα 2.5	Εξισώσεις του μοντέλου Hodgkin & Huxley (δες κείμενο για εξήγηση όλων των παραμέτρων που απεικονίζουν τα σύμβολα)	14
Σχήμα 2.6	Οι νευροδιαβιβαστές απελευθερώνονται από τις συναπτικές απολήξεις, διασχίζουν τη συναπτική σχισμή και προσδένονται στους διάφορους τύπους υποδοχέων. (http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=892 , (20/12/2009))	19
Σχήμα 2.7	Ο νευροδιαβιβαστής απελευθερώνεται τόσο κατά την βασική δραστηριότητα του νευρώνα, όσο και κατά την επαγωγή LTP (πάνω αριστερά). Η θέση όπου το Mg^{2+} (μικροί μαύροι κύκλοι, πάνω δεξιά) δεσμεύει το κανάλι Ca^{2+} , βρίσκεται μέσα στην κυτταρική μεμβράνη και εκτοπίζεται από έντονη εκπόλωση (επόμενο διάγραμμα κάτω). Αυτό συμβαίνει όταν οι νευρώνες χρειάζεται να αλλάξουν τη συνδεσμολογία τους με άλλους νευρώνες. Η LTP μπορεί να εκφραστεί είτε ως αύξηση του αριθμού των AMPA υποδοχέων (κίτρινοι	

υποδοχείς, κάτω αριστερά) είτε ως αύξηση της αποτελεσματικότητας των AMPA υποδοχέων (κάτω δεξιά). (http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=892 , (20/12/2009)).....	20
Σχήμα 2.8 Ο κανόνας του Hebb μέσα από πειράματα (δες κείμενο για περιγραφή).....	21
Σχήμα 2.9 Πρόβλημα που προκύπτει από τον κανόνα του Hebb. Όσο αυξάνεται το μέγεθος των εισόδων από τον προσυναπτικό στον μετασυναπτικό νευρώνα, οι δυνάμεις των συνάψεων αυξάνονται χωρίς περιορισμό.	23
Σχήμα 2.10 Εκθετικές συναρτήσεις αντι- Hebb πλαστικότητας (Δες κείμενο για εξήγηση των παραμέτρων).....	24
Σχήμα 2.11 Η διέγερση του προσυναπτικού νευρώνα πριν τον μετασυναπτικό οδηγεί στο φαινόμενο της μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης.....	26
Σχήμα 2.12 Η ποσότητα και ο τύπος του STDP που προκαλείται από τη συσχέτιση των πυροδοτήσεων μεταξύ προσυναπτικού και μετασυναπτικού νευρώνα (Abbott & Nelson,2000)	28
Σχήμα 3.1 Μοντέλο: Ο νευρώνας στόχος, δέχεται εισόδους (δυναμικά ενεργείας) από τους νευρώνες A και B, οι οποίοι πυροβολούν διαδοχικά και με χρονική διαφορά Δt . Ο νευρώνας B δημιουργεί τη σύναψη B_1 , ενώ ο νευρώνας A δημιουργεί τις συνάψεις A_1, A_2 και A_3	32
Σχήμα 3.2 Τα σημεία στα οποία βρίσκονται οι συνάψεις στο τμήμα του δενδρίτη. Η σύναψη B_1 , βρίσκεται σε απόσταση 10% κατά μήκος του δενδρίτη, ενώ οι συνάψεις A_1, A_2 και A_3 βρίσκονται σε απόσταση 70, 80 και 90 % αντίστοιχα κατά μήκος του δενδρίτη.....	33
Σχήμα 3.3 Παράμετροι ενεργοποίησης και απενεργοποίησης του καναλιού του ασβεστίου. Το σύμβολο C αναφέρεται στην κλειστή κατάσταση, ενώ το O στην ανοικτή κατάσταση(δες κείμενο για τα υπόλοιπα σύμβολα) (http://www.anc.ed.ac.uk/school/neuron/tutorial/tutD.html (2009))	36
Σχήμα 3.4 Αρχιτεκτονική του pRAM (Clarkson et al., 1992). Αποτελείται από έναν αριθμό θέσεων μνήμης, ένα συγκριτή και μία γεννήτρια τυχαίου αριθμού. Κάθε είσοδος συνδέεται με μία θέση μνήμης, της οποίας, εάν το περιεχόμενο είναι μεγαλύτερο από έναν	

τυχαίο αριθμό που παράγεται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού, τότε το pRAM παράγει 1 (spike στην έξοδο)	38
Σχήμα 3.5 Αρχιτεκτονική του 1-pRAM. Όταν η είσοδος είναι 1, τότε επιλέγεται η πιθανότητα $p(1)$ που είναι ίση με τον πραγματικό αριθμό 0,8. Όταν η είσοδος είναι 0, τότε επιλέγεται η πιθανότητα $p(0)$ που είναι ίση με τον πραγματικό αριθμό 0,2. Την πιθανότητα $p(1)$ συνδέσουμε με τη στοχαστική φύση της σύναψης, ενώ την πιθανότητα $p(0)$ με την αυθόρμητη φύση της σύναψης.....	39
Σχήμα 3.6 Μηχανισμός pRAM – Επιλογή από τον χρήστη, ο νευρώνας στόχος να δέχεται σήμα εισόδου	40
Σχήμα 3.7 Μηχανισμός pRAM – Οι πιθανότητες εισόδου (p_1) συγκρίνονται με τους τυχαίους αριθμούς που παράγονται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού (RN) με αποτέλεσμα, οι νευρώνες A και B να πυροβολούν.....	41
Σχήμα 3.8 Γραφική Παράσταση που δείχνει το δυναμικό της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο, όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές – Ο νευρώνας στόχος δέχεται είσοδο από τον νευρώνα A (με τον οποίο συνδέεται συναπτικά στο σημείο A_2 του δενδρίτη σε απόσταση 0.8 από το σώμα) και πυροδοτεί όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t= 0$ msec (φαίνεται με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση). Ο νευρώνας B (με τον οποίο συνδέεται συναπτικά στο σημείο B_1 του δενδρίτη σε απόσταση 0.1 από το σώμα) πυροδοτεί με χρονική διαφορά 15 msec (φαίνεται με κόκκινο χρώμα στην γραφική παράσταση). Με μπλε φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα.....	41
Σχήμα 3.9 Μηχανισμός pRAM – Οι πιθανότητες εισόδου (p_1) συγκρίνονται με τους τυχαίους αριθμούς που παράγονται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού (RN) με αποτέλεσμα, οι νευρώνες A να πυροδοτεί, ενώ ο νευρώνας B όχι.	42
Σχήμα 3.10 Γραφική Παράσταση που καταγράφει το δυναμικό της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο, όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές με την εφαρμογή του μηχανισμού pRAM – Ο νευρώνας στόχος δέχεται είσοδο από τον νευρώνα A (με τον οποίο συνδέεται συναπτικά στο σημείο A_2 του δενδρίτη σε απόσταση 0.8 από το σώμα) και πυροδοτεί όταν αρχίζει η	

προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t = 0$ msec (φαίνεται με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση). Ο νευρώνας B (με τον οποίο συνδέεται συναπτικά στο σημείο B_1 του δενδρίτη σε απόσταση 0.1 από το σώμα) αποτυγχάνει να πυροδοτήσει παρά το γεγονός ότι δέχεται σήμα εισόδου (φαίνεται με κόκκινο χρώμα στην γραφική παράσταση). Με μπλε φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα 43

Σχήμα 3.11 Μηχανισμός pRAM – Οι πιθανότητες εισόδου $p(1)$, συγκρίνονται με τους τυχαίους αριθμούς που παράγονται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού (RN) με αποτέλεσμα, ο νευρώνας A να αποτυγχάνει να πυροδοτήσει ενώ ο νευρώνας B να πυροδοτεί..... 44

Σχήμα 3.12 Γραφική Παράσταση που καταγράφει το δυναμικό της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο, όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές με την εφαρμογή του μηχανισμού pRAM – Ο νευρώνας A με τον οποίο ο νευρώνας στόχος συνδέεται συναπτικά στο σημείο A_2 του δενδρίτη σε απόσταση 0.8 από το σώμα, αποτυγχάνει να πυροδοτήσει παρά το γεγονός ότι δέχεται σήμα εισόδου (φαίνεται με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση). Αντίθετα ο νευρώνας B (με τον οποίο ο νευρώνας στόχος συνδέεται συναπτικά στο σημείο B_1 του δενδρίτη σε απόσταση 0.1 από το σώμα) πυροδοτεί τη χρονική στιγμή $t=15$ msec (φαίνεται με κόκκινο χρώμα στην γραφική παράσταση). Με μπλε φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. 44

Σχήμα 3.13 Μηχανισμός pRAM – Επιλογή από τον χρήστη, ο νευρώνας στόχος να μην δέχεται σήμα εισόδου 45

Σχήμα 3.14 Μηχανισμός pRAM – Οι πιθανότητες εισόδου $p(0)$, συγκρίνονται με τους τυχαίους αριθμούς που παράγονται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού (RN) με αποτέλεσμα οι νευρώνες A και B να μην πυροδοτούν. 45

Σχήμα 3.15 Γραφική Παράσταση που καταγράφει το δυναμικό της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές με την εφαρμογή του μηχανισμού pRAM. Η είσοδος είναι ίση με 0 – Οι νευρώνες A και B δεν δέχονται σήματα εισόδου και αποτυγχάνουν να πυροδοτήσουν. Με κόκκινο φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη

δενδριτική τοποθεσία B_1 , με ροζ φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , ενώ με μπλε η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα..... 46

Σχήμα 3.16 Μηχανισμός pRAM – Οι πιθανότητες εισόδου $p(0)$, συγκρίνονται με τους τυχαίους αριθμούς, με αποτέλεσμα, ο νευρώνας B να πυροδοτεί ενώ ο A όχι. 47

Σχήμα 3.17 Γραφική Παράσταση που καταγράφει το δυναμικό της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές με την εφαρμογή του μηχανισμού pRAM – Το δυναμικό της μεμβράνης στην περίπτωση όπου η είσοδος είναι ίση με 0, δηλαδή δεν υπάρχει διεγερτικό σήμα εισόδου, παρόλα όμως αυτά ενώ ο νευρώνας A αποτυγχάνει να πυροδοτήσει, αντίθετα, ο νευρώνας B πυροδοτεί. Με κόκκινο φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , με ροζ φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , ενώ με μπλε η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα..... 47

Σχήμα 4.1 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.8 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t=0$ ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα..... 50

Σχήμα 4.2 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.8 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t=0$ ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν πρόσθετα κανάλια επίμονου Na 51

Σχήμα 4.3 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t=15$ ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται

η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα. 52

Σχήμα 4.4 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή t=15 ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν πρόσθετα κανάλια επίμονου Na. 53

Σχήμα 4.5 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A₂ του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή t=0 ms και μετά από 15 ms, δηλαδή τη χρονική στιγμή t=15 ms έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα. 55

Σχήμα 4.6 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A₂ του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή t=0 ms και μετά από 15 ms, δηλαδή τη χρονική στιγμή t=15 ms έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες έχουμε ενεργά κανάλια επίμονου Na 56

Σχήμα 4.7 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 15 ms ($\Delta t = 15$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες έχουμε πρόσθετα ενεργά κανάλια επίμονου Na και η παραπάνω γραφική παράσταση, παράγεται για τη μελέτη του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων 58

Σχήμα 4.8 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 8 ms ($\Delta t = 8$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Στους δενδρίτες έχουμε πρόσθετα ενεργά κανάλια επίμονου Na και η παραπάνω γραφική παράσταση, παράγεται για τη μελέτη του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων 59

Σχήμα 4.9 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 3 ms ($\Delta t = 3$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Στους δενδρίτες έχουμε πρόσθετα ενεργά κανάλια επίμονου Na και η παραπάνω γραφική παράσταση, παράγεται για τη μελέτη του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων 59

Σχήμα 4.10 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 20 ms ($\Delta t = 20$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του

δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες έχουμε πρόσθετα ενεργά κανάλια επίμονου Na και η παραπάνω γραφική παράσταση, παράγεται για τη μελέτη του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων 60

Σχήμα 4.11 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή t=15 ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες, υπάρχουν μόνο πρόσθετα ρεύματα Καλίου..... 61

Σχήμα 4.12 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή t=15 ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες, υπάρχουν μόνο πρόσθετα ρεύματα Καλίου τύπου A και πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου. 63

Σχήμα 4.13 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή t=15 ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες, υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα Ασβεστίου τύπου T...
..... 64

Σχήμα 4.14 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή t=15 ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του

δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες, υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου και Ασβεστίου τύπου T..... 66

Σχήμα 4.15 Εφαρμογή στο μοντέλο των συναρτήσεων LTP και LTD μετά την εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP. Η εφαρμογή της συνάρτησης ενδυνάμωσης φαίνεται με μπλε, ενώ της συνάρτησης καταστολής με κόκκινο.....68

Σχήμα 4.16 Τα βάρη των συνάψεων μετά από την εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP. Όταν εφαρμόζεται η συνάρτηση ενδυνάμωσης LTP παρατηρούμε από την γραφική παράσταση ότι έχουμε αύξηση του βάρους της σύναψης και ισοδύναμα ενδυνάμωση της. Αντίθετα, όταν στο νευρώνα εφαρμόζεται η συνάρτηση LTD, τότε έχουμε τα αντίστροφα αποτελέσματα, αφού, η σύναψη αποδυναμώνεται και αντίστοιχα μειώνεται το βάρος της.....68

Σχήμα 4.17 Μάθηση που εισάγεται στο μοντέλο μετά από εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP στην περίπτωση του συναπτικού ζευγαριού A₁-B₁. Η γραφική παράσταση καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A₁ του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή t=0 ms και μετά από 15 ms ($\Delta t = 15$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη. Η πυροδότηση από τους νευρώνες γίνεται συσχετισμένα και με χρονική διαφορά Δt . Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, με μπλε η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A1, ενώ με πράσινο, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. 69

Σχήμα 4.18 Μάθηση που εισάγεται στο μοντέλο μετά από εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP στην περίπτωση του συναπτικού ζευγαριού A₃-B₁. Η γραφική παράσταση καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A₃ του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή t=0 ms και μετά από 15 ms ($\Delta t = 15$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη. Η πυροδότηση από τους νευρώνες γίνεται συσχετισμένα και με χρονική διαφορά Δt . Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1,

με κίτρινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A3, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. 70

Σχήμα 4.19 Μάθηση που εισάγεται στο μοντέλο μετά από εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP στην περίπτωση του συναπτικού ζευγαριού A₂-B₁. Η γραφική παράσταση καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A₂ του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή t=0 ms και μετά από 15 ms ($\Delta t = 15\text{ms}$ μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη. Η πυροδότηση από τους νευρώνες γίνεται συσχετισμένα και με χρονική διαφορά Δt . Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B₁, με ροζ η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A₂, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. 71

Σχήμα 4.20 Μάθηση της συσχετισμένης χρονικής διαφοράς $\Delta t=15\text{ms}$, με εισαγωγή στους δενδρίτες πρόσθετων ρευμάτων επίμονου Νατρίου, Καλίου τύπου A και Ασβεστίου τύπου T, εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP και εισαγωγή στοχαστικών συνάψεων. Η γραφική παράσταση καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε στοχαστική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή από τη σύναψη A₂ του δενδρίτη, όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή t=0 ms και μετά από 15 ms ($\Delta t = 15\text{ms}$ μεταξύ των εισόδων), έχουμε αντίστοιχα στοχαστική απελευθέρωση από εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη. Η πυροδότηση από τους νευρώνες επαναλαμβάνεται, συσχετισμένα και με τη χρονική διαφορά Δt αλλά χωρίς στοχαστικότητα. Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B₁, με ροζ η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A₂, με πράσινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A₁, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα..... 74

Σχήμα 4.21 Μάθηση που εισάγεται στο μοντέλο με εισαγωγή στους δενδρίτες πρόσθετων ρευμάτων επίμονου Νατρίου, Καλίου τύπου A και Ασβεστίου τύπου T, εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP και στοχαστικές συνάψεις όταν οι είσοδοι χωρίζονται μεταξύ τους με τυχαία διαστήματα. Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B₁, με ροζ η καταγραφή του

δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα.....	75
---	----

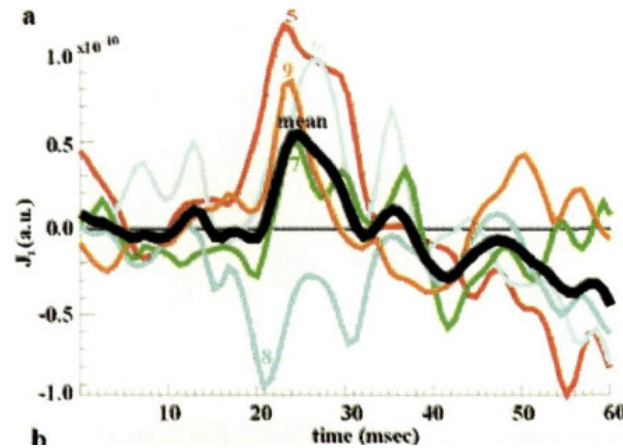
Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

- 1.1 Κίνητρο
 - 1.2 Σχετική Εργασία
 - 1.3 Δομή Εργασίας
 - 1.4 Εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν
-

1.1 Κίνητρο

Η σύγχρονη νευροεπιστημονική έρευνα αναδεικνύει τη μεγάλη πλαστικότητα των συνάψεων ανάμεσα στα δισεκατομμύρια νευρώνες που απαρτίζουν τον εγκέφαλο, πράγμα που συνεπάγεται με το ότι, ο ανθρώπινος εγκέφαλος, τροποποιείται, τόσο μορφολογικά όσο και λειτουργικά, έτσι ώστε να χαρακτηρίζεται από την ικανότητα του να μαθαίνει. Οι συνάψεις αποτελούν το στοιχειώδες σημείο «μάθησης» πράγμα που αποδεικνύεται από τη μελέτη μαγνητοεγκεφαλικών απαντήσεων σε αισθητικά ερεθίσματα για πέντε έως και εννέα δοκιμές (Σχήμα 1.1) και παρατηρήσεις ότι στον αισθητικό φλοιό του εγκεφάλου οι απαντήσεις σε επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα ποικίλουν σημαντικά και παρουσιάζουν φαινόμενα πλαστικότητας (Ioannides et al., 2002). Προέκταση της παραπάνω ιατρικής μελέτης, από καθηγητή της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών (Κωστόπουλος, 2004), αποδεικνύει ότι, ο ανθρώπινος εγκέφαλος μαθαίνει περισσότερο όταν του δίνουμε ερεθίσματα τα οποία χωρίζονται από σταθερά χρονικά διαστήματα, ενώ ανταποκρίνεται με δυσκολία σε ερεθίσματα που του δίνονται τυχαία.



Σχήμα 1.1 Ο μαγνητοεγκεφαλογραφικά καταγραφόμενος χρόνος απόκρισης (J) του πρωτοταγούς σωματο-αισθητικού φλοιού (SI) σε επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα (με σταθερόμεσοδιάστημα 1 δευτ.). Τα διαφορετικά χρώματα αναπαριστούν την ηλεκτρική δραστηριότητα στον εγκέφαλο για διαφορετικό αριθμό δοκιμών (trials 5-9)

(<http://helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/431/10/M01.026.04.pdf>)

(πρόσβαση

20/12/2009)

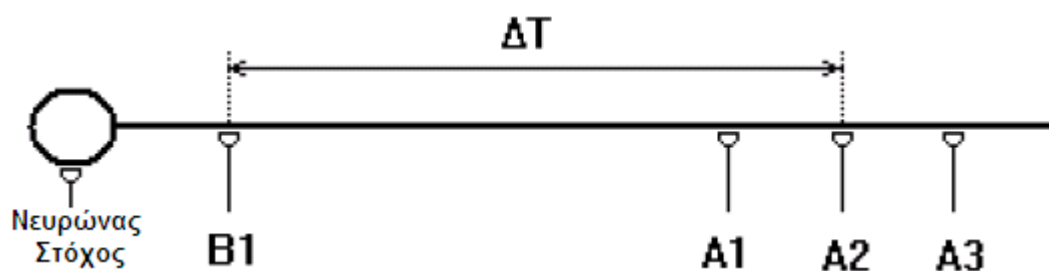
Η παραπάνω διαδικασία μάθησης από τον ανθρώπινο εγκέφαλο και η κατανόηση των νευρωνικών μηχανισμών που αυτός συνεπάγεται, αποτέλεσε τη βάση για να κτιστεί για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής ένα μοντέλο, με βάση το οποίο θα αποδείξουμε ότι εάν ένας νευρώνας στόχος δέχεται συναπτικές εισόδους από άλλους νευρώνες, οι οποίοι χωρίζονται μεταξύ τους με ένα σταθερό διάστημα, τότε αναγνωρίζει και μαθαίνει το διάστημα αυτό. Εάν το ίδιο μοντέλο δεχθεί ερεθίσματα που χωρίζονται μεταξύ τους με τυχαία διαστήματα, τότε θα μάθει λιγότερο.

1.2 Σχετική εργασία

Όπως ίσως είναι γνωστό, η διαδικασία κατά την οποία ένας νευρώνας ή ένα νευρωνικό δίκτυο μπορεί να κωδικοποιήσει πληροφορίες, έχοντας την ικανότητα να ανιχνεύει ερεθίσματα (σήματα εισόδου) τα οποία ενεργοποιούνται με κάποια χρονική διαφορά, είναι απαραίτητη σε εφαρμογές ανίχνευσης κίνησης (motion detection) αλλά και εντοπισμού ήχου (sound localization). Για αυτόν ακριβώς το λόγο, για να καθοριστούν οι παράμετροι που καθορίζουν τη γεωμετρία του μοντέλου που κτίστηκε για τους σκοπούς της

παρούσας διατριβής, έχουν μελετηθεί τα χαρακτηριστικά νευρώνων αντίχνευσης κίνησης και επίσης έχουν μελετηθεί παρατηρήσεις που αφορούν μηχανισμούς μάθησης του δικτύου.

Το μοντέλο, στο οποίο θα στηριχθούμε, σχεδιάστηκε από τους Bugmann & Christodoulou (2001) και φαίνεται παρακάτω:



Σχήμα 1.2 Μοντέλο: Ο νευρώνας στόχος, δέχεται εισόδους (δυναμικά ενεργείας) από τους νευρώνες A και B, οι οποίοι πυροβολούν διαδοχικά και με χρονική διαφορά Δt . Ο νευρώνας B δημιουργεί τη σύναψη B_1 , ενώ ο νευρώνας A δημιουργεί τις συνάψεις A_1, A_2 και A_3

Ο νευρώνας στόχος, δέχεται εισόδους (δυναμικά ενεργείας) από τους νευρώνες A και B, οι οποίοι πυροβολούν διαδοχικά και με χρονική διαφορά Δt . Η σύναψη που δημιουργείται στο σημείο B βρίσκεται αρκετά κοντά στο σώμα του νευρώνα, ενώ ο νευρώνας A δημιουργεί τις συναπτικές συνδέσεις A_1, A_2 και A_3 που βρίσκονται σε μακρινότερες αποστάσεις αντίστοιχα από το σώμα. Ο χρόνος μετάδοσης του σήματος από το A_2 στο B, αντιστοιχεί στην χρονική διαφορά Δt . Οι αποστάσεις στις οποίες βρίσκονται οι συνάψεις από τον νευρώνα στόχο θα αναλυθούν στο Κεφάλαιο 3.

Για να μάθει το δίκτυο μας τη χρονική διαφορά Δt , θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε ένα κανόνα μάθησης, ο οποίος θα περιέχει ένα σύνολο από καλά καθορισμένους κανόνες, έτσι ώστε να δέχεται τα ερεθίσματα (σήματα εισόδου) από το περιβάλλον και να υφίσταται αλλαγές σαν συνέπεια αυτής της διέγερσης. Στην παρούσα εργασία θα χρησιμοποιηθεί ένας κανόνας μάθησης ο οποίος στηρίζεται στη συσχέτιση των πυροδοτήσεων μεταξύ προσυναπτικού και μετασυναπτικού νευρώνα (Spike Timing Dependent Plasticity -STDP rule), και μοντελοποιείται από δύο εκθετικές συναρτήσεις, όπως αυτός περιγράφεται στο

κεφάλαιο 2.3.1 – 2.3.2. Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι συνάψεις στα σημεία A_1 , A_2 , A_3 ενισχύονται από το διεγερτικό δυναμικό το οποίο παράγεται από τη σύναψη B και μεταδίδεται προς τα πίσω στους δενδρίτες (Stuart & Sakmann, 1994). Για την ενίσχυση της προς τα πίσω μετάδοσης των δυναμικών ενεργείας, έχει ερευνηθεί κατά πόσο η εισαγωγή επιπρόσθετων ρευμάτων στο μοντέλο (πέραν των προεπιλεγμένων καναλιών με βάση το μοντέλο Hodgkin and Huxley που αναλύεται στο κεφάλαιο 2.1.4.) διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο. Τα ρεύματα που εξετάζονται πειραματικά με την εισαγωγή τους στο μοντέλο και έχουν επιλεγεί μετά από μελέτη προηγούμενων εργασιών, όπως για παράδειγμα των Stuart & Sakmann (1994) και Grill (1999) είναι τα επίμονα ρεύματα Νατρίου (persistent Na) και ρεύματα ασβεστίου τύπου T (Ca- T type), αποδείχθηκε ότι αποτελούν εξαιρετικής σημασίας μοριακούς μηχανισμούς για την μετάδοση προς τα πίσω των δυναμικών ενεργείας στους δενδρίτες και την ενίσχυση έτσι αδύναμων σημάτων σε απομακρυσμένους δενδρίτες.

Σύμφωνα με ένα σενάριο, τρία διεγερτικά συναπτικά δυναμικά (EPSPs) παράγονται ταυτόχρονα στις συνάψεις A_1 , A_2 , και A_3 . Εάν ο νευρώνας B πυροδοτήσει μετά από χρόνο Δt μετά από τον νευρώνα A, τότε το EPSP – A_1 , θα φτάσει στη σύναψη B_1 πριν παραχθεί το δυναμικό ενεργείας στο B, το EPSP – A_2 , θα φτάσει στη σύναψη B_1 ταυτόχρονα με την παραγωγή του δυναμικού ενεργείας στο B, ενώ το EPSP – A_3 θα φτάσει μετά. Συγκεκριμένα το EPSP – A_2 θα ενισχύσει το σήμα που παράγεται στο EPSP – B_1 για να μεταδοθεί στη συνέχεια προς τα πίσω στους δενδρίτες. Με αυτήν όμως τη λογική, η σύναψη A_1 θα ενισχυθεί περισσότερο από τις A_2 , και A_3 αφού το σήμα εξασθενεί με την απόσταση. Αυτό όμως δεν είναι το επιθυμητό αποτέλεσμα, αφού, το ζευγάρι $A_1 - B$ δεν κωδικοποιεί το διάστημα Δt αλλά μικρότερο.

Για να λύσουμε το παραπάνω πρόβλημα θα προτείνουμε την εκμετάλλευση της στοχαστικής φύσης των συνάψεων για να μειώσουμε την πιθανότητα απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών από τις συνάψεις A_1 , A_2 , και A_3 ταυτόχρονα όταν ο νευρώνας A πυροδοτεί. Αυτό συμβαίνει γιατί, όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές αυτό συνεπάγεται με το ότι, ακόμα και αν δεχθούν διεγερτικά δυναμικά στην είσοδο, μπορεί να αποτύχουν να παράξουν δυναμικά ενεργείας

στην έξοδο και κατά συνέπεια, θα μειωθεί η πιθανότητα ταυτόχρονης απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών από τις στοχαστικές συνάψεις του νευρώνα με τον οποίο ο νευρώνας στόχος συνδέεται συναπτικά.

1.3 Δομή της εργασίας

Η παρούσα εργασία συνίσταται στα παρακάτω κεφάλαια:

Κεφάλαιο 2: Παρουσιάζεται το θεωρητικό υπόβαθρο και η σχετική βιβλιογραφία.

Κεφάλαιο 3: Παρατίθεται περιγραφή των διαφορετικών μηχανισμών που σχεδιάστηκαν και υλοποιήθηκαν.

Κεφάλαιο 4: Εξετάζονται και συγκρίνονται μεταξύ τους τα αποτελέσματα των μηχανισμών που έχουν εφαρμοστεί στο μοντέλο και γίνεται συζήτηση τους.

Κεφάλαιο 5: Παρουσιάζονται τα συμπεράσματα που προκύπτουν και η μελλοντική εργασία.

Ακολουθούν το *Παράρτημα* των εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν και η *Βιβλιογραφία*.

1.4 Εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, χρησιμοποιήθηκε το Neuron (version 6.2) το οποίο αποτελεί ένα πρόγραμμα προσομοίωσης για μοντελοποίηση των βιολογικά ρεαλιστικών μοντέλων νευρώνων, δικτύων τους και προσομοίωσης τους.

Περιγραφή του εργαλείου, πληροφορίες σχετικά με την εγκατάσταση του, καθώς και ο κώδικας των προγραμμάτων που υλοποιήθηκαν για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής υπάρχουν στο Παράρτημα I.

Κεφάλαιο 2

Θεωρητικό υπόβαθρο

- 2.1. Ανθρώπινοι και τεχνητοί νευρώνες
 - 2.1.1. Πως λειτουργεί ο ανθρώπινος εγκέφαλος
 - 2.1.2 Ενεργοί Δενδρίτες
 - 2.1.3 Η λειτουργία
 - 2.1.4 Το μοντέλο Hodgkin & Huxley
 - 2.1.5 Ένα απλό νευρωνικό δίκτυο
 - 2.2. Τι είναι η συναπτική πλαστικότητα
 - 2.2.1. Σημαντικότητα συναπτικής πλαστικότητας
 - 2.2.2. Τύποι συναπτικής πλαστικότητας
 - 2.2.3. Πως δουλεύει το σύστημα της πλαστικότητας στον εγκέφαλο
 - 2.3 Κανόνας του Hebb και Spike-Timing-Dependent-Plasticity (STDP)
 - 2.3.1. Κανόνας του Hebb-Περιγραφή
 - 2.3.2. Spike Timing Dependent Plasticity
-

2.1 Ανθρώπινοι και τεχνητοί νευρώνες

2.1.1 Γενικά

Προϊόν εκατομμυρίων ετών βιολογικής εξέλιξης, ο εγκέφαλος, μας επιτρέπει να προσαρμόζουμε τη συμπεριφορά μας στις αλλαγές του περιβάλλοντος, επενδύοντας αυτές τις προσαρμογές με συναισθήματα, συνείδηση και λόγο. Οι μηχανισμοί με τους οποίους

επιτυγχάνει τα παραπάνω ο ανθρώπινος εγκέφαλος, βασίζονται στη πλαστικότητα των συνάψεων ανάμεσα στα δισεκατομμύρια των νευρώνων που απαρτίζουν τον εγκέφαλο. Στο πλαίσιο των γονιδιακών μας καταβολών, αυτή η πλαστικότητα επιτρέπει στα γεγονότα της ζωής να διαμορφώνουν τον εγκέφαλο, αποτελώντας έτσι τη βάση της **μάθησης**.

Ο **νευρώνας** αποτελεί τη βασική μονάδα δόμησης του εγκεφάλου. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος αποτελείται από ένα πολύ μεγάλο αριθμό νευρώνων της τάξης του 10^{10} . Υπάρχουν περίπου 100 διαφορετικές κατηγορίες νευρώνων ενώ όλοι οι νευρώνες είναι διαφορετικοί μεταξύ τους και δεν υπάρχουν δυο ολόιδιοι νευρώνες στο μεγάλο αυτό αριθμό. Κάθε νευρώνας συνδέεται με πολλούς άλλους νευρώνες με συνδέσεις που ονομάζονται συνάψεις, ο αριθμός των οποίων δεν είναι σταθερός, αλλά υπολογίζεται ότι κάθε νευρώνας έχει κατά μέσο όρο 10^4 συνάψεις.

Μερικοί όμως νευρώνες έχουν μέχρι και 200000 συνάψεις, όπως είναι αυτοί του τύπου Purkinje που βρίσκονται στην παρεγκεφαλίδα. Ένας αριθμός νευρώνων με τις διασυνδέσεις τους αποτελεί ένα νευρωνικό δίκτυο (neural network), ενώ το σύνολο των νευρωνικών δικτύων στον ανθρώπινο οργανισμό αποτελεί το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Το σύστημα αυτό επεκτείνεται σε όλο το ανθρώπινο σώμα με κεντρικά σημεία τον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη, μέχρι και όλα τα άκρα. Και μόνο τα μεγέθη των αριθμών αυτών των νευρώνων και των συνδέσεών τους στο νευρικό σύστημα δικαιολογούν την πολυπλοκότητα του εγκεφάλου, αλλά και τις τεράστιες δυνατότητες που αυτός παρουσιάζει.

Οι νευρώνες ως κύτταρα πιστεύεται ότι δεν πολλαπλασιάζονται και δεν αναπαράγονται. Αυτό σημαίνει ότι στο σύνολό του το νευρικό σύστημα δημιουργείται στο έμβryo από τις πρώτες μέρες της κύησης και είναι τελείως αναπτυγμένο μερικούς μήνες μετά τη γέννηση του οργανισμού.¹ Φυσικά, δεν γνωρίζουμε όλες τις λεπτομέρειες της φυσιολογίας των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου ακόμα και σήμερα, όμως ο ανθρώπινος εγκέφαλος ενός υγιούς ενήλικα χάνει περίπου 1000 νευρώνες την ημέρα.

¹ Δες ανάπτυξη του Νευρικού συστήματος, <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=890> (πρόσβαση 20/12/2009)

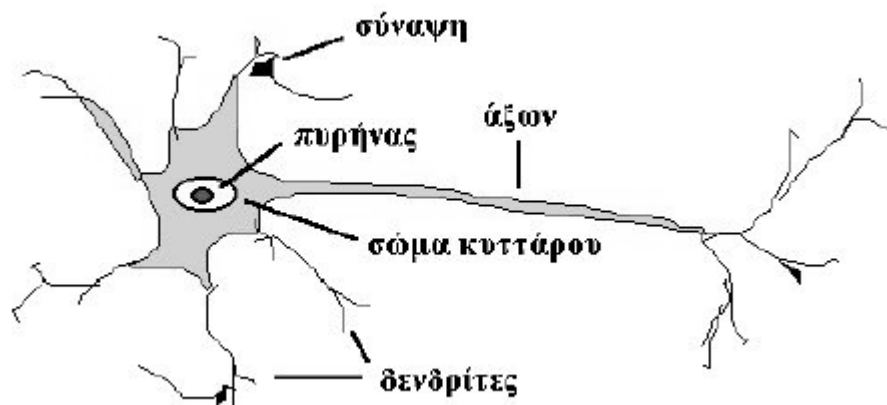
Μεγαλύτερος αριθμός αυτών καταστρέφεται από το αλκοόλ, το κάπνισμα αλλά και την προχωρημένη ηλικία.

Η παύση της αναπαραγωγής των νευρώνων πολύ νωρίς δεν ισχύει και για τις συνάψεις, αλλά συμβαίνει ακριβώς το αντίθετο. Καθ' όλη τη διάρκεια ζωής ενός οργανισμού, οι συνάψεις βρίσκονται σε μια δυναμική ισορροπία, δημιουργούνται καινούριες και καταστρέφονται παλιές. Η δημιουργία των νέων συνάψεων γίνεται όταν ο εγκέφαλος αποκτά περισσότερες εμπειρίες από το περιβάλλον, μαθαίνει, αναγνωρίζει, κατανοεί. Από την άλλη πλευρά οι σοβαρές ασθένειες της προχωρημένης ηλικίας προέρχονται κυρίως από τη μεγάλη καταστροφή των συνάψεων στα νευρωνικά δίκτυα του κεντρικού νευρικού συστήματος και όχι τόσο από την καταστροφή των νευρώνων.

Η λειτουργία του νευρώνα σε ένα νευρωνικό δίκτυο είναι να λαμβάνει όλα τα σήματα που έρχονται από τους άλλους νευρώνες ή από εξωτερικά ερεθίσματα, να τα επεξεργάζεται και να μεταδίδει περαιτέρω το επεξεργασμένο σήμα σε άλλους νευρώνες. Η ακολουθία αυτή συνεχίζεται έτσι ώστε ένα σήμα να μεταδίδεται μέσω ενός τεράστιου αριθμού νευρώνων προς τον εγκέφαλο. Αναφερόμαστε σε σήματα ηλεκτρικής μορφής και είναι της τάξης μερικών milivolt (mV).

Το σύνολο των νευρώνων στον εγκέφαλο δεν συμμετέχει στη δημιουργία ενός και μόνο δικτύου. Γνωρίζουμε καλά ότι υπάρχουν πολλά τμήματα στον εγκέφαλο, όπως είναι ο υποθάλαμος, η παρεγκεφαλίδα, ο ιππόκαμπος και διάφορα άλλα, τα οποία είναι πολύ γνωστά από την πλευρά της ανατομίας. Καθένα από αυτά εξειδικεύεται σε διαφορετικές λειτουργίες όπως την όραση, την αφή, την ακοή, κτλ.

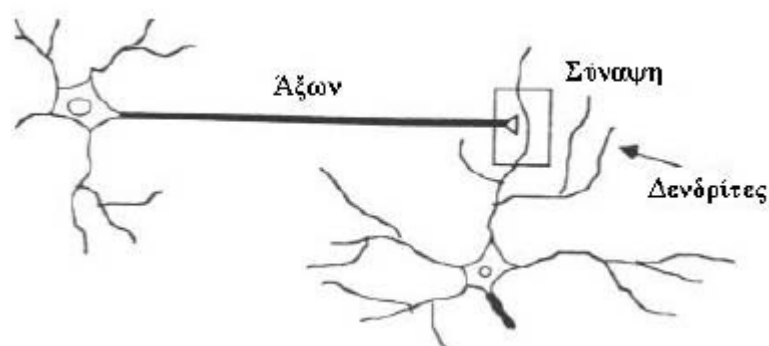
Η λεπτομερής διερεύνηση της εσωτερικής δομής των βιολογικών νευρικών κυττάρων, ειδικά μετά την εφεύρεση του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, αποκάλυψε ότι όλοι οι νευρώνες του εγκεφάλου αποτελούνται από τα ίδια βασικά μέρη ανεξάρτητα από το μέγεθος και από το σχήμα τους. Στο σχήμα 2.1 φαίνεται η δομή τους την οποία θα αναλύσουμε στην συνέχεια.



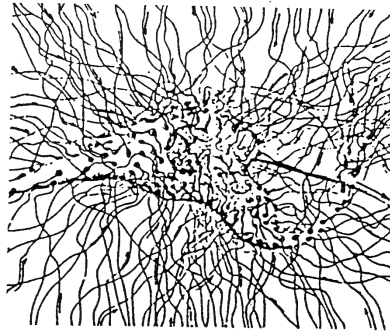
Σχήμα 2.1 Συστατικά στοιχεία ενός νευρώνα (δες κείμενο για περισσότερες λεπτομέρειες)

Το κεντρικό μέρος ονομάζεται **σώμα του κυττάρου** (cell body ή soma). Από το σώμα εξέρχονται κάποιες επεκτάσεις σαν ρίζες που ονομάζονται **δενδρίτες** (dendrites) όπως επίσης και ένα επίμηκες σωληνοειδές και λεπτό νεύρο, ο **άξονας** (axon) ο οποίος διαχωρίζεται στο τέλος του σε έναν αριθμό μικρών κλάδων. Το μέγεθος του σώματος ενός τυπικού νευρώνα είναι 10-80μm ενώ οι δενδρίτες και ο άξονας έχουν διάμετρο λίγων μm. Ενώ οι δενδρίτες λειτουργούν ως λήπτες σημάτων από τους διπλανούς νευρώνες, ο σκοπός του άξονα είναι η μετάδοση της δραστηριότητας του νευρώνα σε άλλα κύτταρα ή μυϊκές ίνες.

Η ένωση μεταξύ του τέλους ενός αξονικού κλάδου και ενός άλλου νευρώνα ονομάζεται **σύναψη** (synapse) (σχήμα 2.2).



Σχήμα 2.2 Η σύναψη



Σχήμα 2.3 Πλήθος νευρώνων συνδεδεμένοι μεταξύ τους

Στην σύναψη τα δύο κύτταρα διαχωρίζονται από ένα μικροσκοπικό κενό πλάτους περίπου 200nm (**συναπτικό κενό** – synaptic gap). Οι συνάψεις μπορεί να βρίσκονται είτε στο σώμα του κυττάρου είτε στους δενδρίτες είτε στο σώμα των επόμενων νευρώνων.

Στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ένας τυπικός νευρώνας συλλέγει σήματα από πολλούς άλλους νευρώνες με τους οποίους είναι συνδεδεμένος όπως και φαίνεται στο Σχήμα 2.3, μέσω των δενδριτών. Ο νευρώνας στέλνει παλμούς ηλεκτρικής δραστηριότητας μέσω του άξονα ο οποίος, διαχωρίζεται σε πολλά παρακλάδια. Στο τέλος καθενός από αυτά τα παρακλάδια, βρίσκεται η σύναψη η οποία μετατρέπει την δραστηριότητα από τον άξονα σε ηλεκτρικά δυναμικά τα οποία διεγείρουν ή αποτρέπουν την δραστηριότητα στους διασυνδεδεμένους νευρώνες. Όταν ένας νευρώνας δεχθεί είσοδο διέγερσης που είναι αρκετά μεγαλύτερη συγκρινόμενη με την ανασταλτική, στέλνει έναν παλμό ηλεκτρικής δραστηριότητας μέσω του άξονά του. Η εκπαίδευση λαμβάνει χώρα τροποποιώντας την αποδοτικότητα των συνάψεων, ώστε να αλλάζει η επίδραση ενός νευρώνα σε κάποιον άλλο.

2.1.2 Ενεργοί δενδρίτες

Σύμφωνα με την κλασική άποψη, οι δενδρίτες αποτελούν παθητικά καλώδια, τα οποία μεταφέρουν διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά στο σώμα, όπου εάν το άθροισμα τους φθάσει ή ξεπεράσει μια δεδομένη τιμή («κατώφλι»), τότε θεωρείται ότι ο νευρώνας πυροδοτεί, δηλαδή παράγει ένα δυναμικό ενεργείας (action potential) το οποίο στη συνέχεια

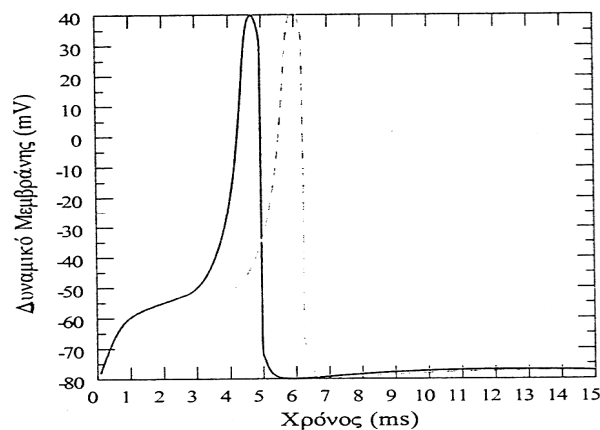
μεταδίδεται μέσω του άξονα στο υπόλοιπο δίκτυο. Αυτό όμως συνεπάγεται με το ότι, οι είσοδοι από μακρινές συνάψεις αδυνατούν μέχρι να φτάσουν στο σώμα σε αντίθεση με κοντινές συνάψεις που μπορούν να συμβάλουν στην παραγωγή ενός δυναμικού ενεργείας και για αυτό ακριβώς το λόγο θα μπορούσαμε να πούμε, ότι η επίδραση κάθε σύναψης εξαρτάται από τη θέση της στο δενδρίτη. Σύμφωνα όμως με αυτήν την άποψη, το πιο πιθανόν θα ήταν, το νευρώνιο να παράγει ένα δυναμικό ενεργείας, μόνο στην περίπτωση που όλα σήματα έφταναν στον άξονα ταυτόχρονα. (Frégnac ,1999)

Στην πραγματικότητα όμως, οι δενδρίτες δεν αποτελούν παθητικά καλώδια. Από πειράματα αποδείχθηκε ότι, στους δενδρίτες υπάρχουν ενεργά ρεύματα, όπως επίμονα ρεύματα Νατρίου ή Ασβεστίου τύπου T (Stuart & Sakmann, 1994) στα οποία οφείλεται η παραγωγή δυναμικών ενεργείας στους δενδρίτες και με αυτό τον τρόπο, μπορούν να ενισχύσουν αδύνατα σήματα που φτάνουν ταυτόχρονα σε απομακρυσμένους δενδρίτες, προκαλώντας τελικά, ένα δενδριτικό δυναμικό ενεργείας. Αυτό το κύμα διεγερτικών σημάτων, κατευθύνεται στη συνέχεια προς το σώμα, προκαλώντας έτσι μία εκπυσοκρότηση δυναμικών ενεργείας (burst of action potentials) (Larkum et al., 1999)

2.1.3 Η λειτουργία

Υπάρχουν δυο πιθανές καταστάσεις στις οποίες μπορεί να βρίσκεται ένας νευρώνας και τις ονομάζουμε ενεργή και μη-ενεργή κατάσταση. Το ότι ο νευρώνας είναι ενεργός σημαίνει ότι συμμετέχει στη διαδικασία λήψης και εκπομπής σήματος, ενώ όταν είναι μη-ενεργός είναι αδρανής. Ενδιάμεσες καταστάσεις δεν υπάρχουν. Ουσιαστικά πρόκειται για δυαδικό στοιχείο και μοιάζει στο σημείο αυτό με τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές. Όταν ο νευρώνας πυροδοτεί, παράγει ένα ηλεκτρικό σήμα (παλμό), το οποίο μπορεί να καταγραφεί μέσω ενός πολύ λεπτού μικροηλεκτροδίου κοντά σ' ένα νευρώνα. Το ηλεκτρικό ρεύμα διατρέχει τον άξονά του και έχει διάρκεια της τάξης του millisecond (ms) και ένταση της τάξης μερικών mV. Το σήμα αυτό ταξιδεύει μέσα στο νευρωνικό δίκτυο από νευρώνα σε νευρώνα χωρίς να ελαττωθεί καθόλου. Ο μέγιστος ρυθμός παραγωγής των παλμών είναι περίπου 1000 παλμοί ανά sec.

Μεγάλο ενδιαφέρον έχει ο τρόπος με τον οποίο δημιουργούνται τα ηλεκτρικά σήματα, που είναι ο εξής: στη μεμβράνη του κυττάρου του νευρώνα δημιουργείται μια διαφορά δυναμικού μεταξύ της εσωτερικής και εξωτερικής της επιφάνειας, όπως ακριβώς και σε έναν πυκνωτή. Συνήθως το αρνητικό δυναμικό δημιουργείται στην εσωτερική επιφάνεια. Αυτό γίνεται εξαιτίας της παρουσίας μορίων πρωτεϊνών με αρνητικό φορτίο, τα οποία δεν μπορούν να διαπεράσουν την μεμβράνη και να βγουν έξω από το κύτταρο. Όταν το κύτταρο είναι σε ισορροπία, χωρίς να μεταδίδεται σήμα, τότε το 'δυναμικό ηρεμίας' είναι περίπου -70 mV.



Σχήμα 2.4 Το δυναμικό ενεργείας ενός νευρώνα όπως εμφανίζεται σε ένα παλμογράφο κατόπιν κατάλληλου ερεθισμού με τη βοήθεια μικροηλεκτροδίων.

Η μεμβράνη έχει πολύ μικρές τρύπες σ' όλο το μήκος της που επιτρέπει άτομα και ιόντα να τη διαπερνούν. Τα πιο σημαντικά είναι τα ιόντα του νατρίου, χλωρίου, καλίου και ασβεστίου (Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^+). Καθένα από αυτά έχει τα δικά του κανάλια, μέσα από τα οποία διαπερνούν τη μεμβράνη. Το αξιοσημείωτο είναι ότι τα κανάλια αυτά έχουν πύλες (πόρτες) οι οποίες ανοίγουν και κλείνουν, έτσι ώστε να επιτρέπουν ή να απαγορεύουν τη ροή των ιόντων μέσω της μεμβράνης. Στα σημεία εκείνα υπάρχουν κάποια μόρια που είναι ειδικές πρωτεΐνες και δρουν σαν 'αντλία' για να μεταφέρουν τα ιόντα. Τα αναγκάζουν να κινούνται αντίθετα από τη φυσική συγκέντρωση ισορροπίας, πράγμα που για να το κάνουν ξοδεύουν ενέργεια και γι' αυτό το λόγο οι νευρώνες χρειάζονται μεγάλα ποσά ενέργειας. Η

συγκέντρωση των ιόντων αυτών και ακολούθως η φυσική τους κίνηση κατά μήκος του κυττάρου δημιουργεί ένα ηλεκτρικό ρεύμα το οποίο αποτελεί το ηλεκτρικό σήμα που μεταδίδεται στο κύτταρο. Ο μηχανισμός αυτός των καναλιών στη μεμβράνη εξηγήθηκε πρώτα από τους (Hodgkin & Huxley, 1952), οι οποίοι πρώτοι μελέτησαν τα χαρακτηριστικά και τον τρόπο παραγωγής του δυναμικού ενέργειας.

Όπως βλέπουμε στο Σχήμα 2.4 (απότομη άνοδος και απότομη κάθοδος) το δυναμικό της μεμβράνης δημιουργεί μια πραγματική εκκένωση. Το εσωτερικό του νευρώνα στιγμιαία φορτίζεται θετικά ως προς το υπόλοιπο κύτταρο. Σταδιακά όμως επιστρέφει στην κανονική του κατάσταση, στο δυναμικό ηρεμίας. Είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτο ότι κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης είναι αδύνατο ο νευρώνας να δεχθεί άλλη διέγερση, έστω κι αν πολλαπλά σήματα καταφθάσουν συγχρόνως και προσπαθήσουν να τον διεγείρουν. Η περίοδος κατά την οποία ισχύει αυτό λέγεται 'περίοδος αδρανείας' (refractory period).

2.1.4 Το μοντέλο Hodgkin & Huxley

Βιολογικά, λαμβάνει χώρα η ακόλουθη σειρά γεγονότων όταν παράγεται ένα δυναμικό ενεργείας, ως αποτέλεσμα της μετακίνησης ιόντων που διαπερνούν τη μεμβράνη: Μία εκπόλωση της μεμβράνης, προκαλεί άνοιγμα των διαύλων Na^+ (αύξηση της διαγωγιμότητας του $\text{Na}^+ - g_{\text{Na}}$), με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός προς τα έξω ρεύματος Na^+ . Το ρεύμα αυτό, εκφορτίζοντας τη χωρητικότητα της μεμβράνης, προκαλεί περαιτέρω εκπόλωση, με αποτέλεσμα, να ανοίξουν περισσότεροι διάλυτοι Na^+ , και να αυξηθεί τα προς τα έξω ρεύμα, πράγμα που προκαλεί την εμφάνιση του δυναμικού ενεργείας. Στη συνέχεια, η φάση εκπόλωσης του δυναμικού ενεργείας, περιορίζεται σε διάρκεια, με τους ακόλουθους τρόπους: απενεργοποιεί προοδευτικά τους διαύλους Na^+ , μειώνοντας έτσι τη διαγωγιμότητα του και ανοίγει μετά από ένα χρονικό διάστημα, τους τασεοελεγχόμενους διαύλους K^+ , αυξάνοντας έτσι, τη διαγωγιμότητα του Καλίου (g_{K}). Κατά συνέπεια, μετά το ρεύμα Na^+ , έρχεται ένα προς τα μέσα ρεύμα K^+ , το οποίο τείνει να επαναπολώσει τη μεμβράνη (Brette et al., 2007).

Κάποια ερευνητικά άρθρα, υποστηρίζουν, ότι η νευρωνική συμπεριφορά του μοντέλου Hodgkin and Huxley, στο οποίο ενσωματώνονται τα σημαντικότερα μη γραμμικά χαρακτηριστικά της μεμβράνης, δηλαδή, τα σεοεξαρτώμενα ιοντικά ρεύματα που ενεργοποιούνται και αδρανοποιούνται εγκαίρως - δίνει κατά προσέγγιση τη συμπεριφορά ενός πραγματικού νευρώνα (Meunier & Seveg, 2002).

Οι κλασικές εξισώσεις του απλού μοντέλου Hodgkin-Huxley φαίνονται στο Σχήμα 2.5 είναι οι εξής:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) - g_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - g_Kn^4(V - V_K)$$

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

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

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

Σχήμα 2.5 Εξισώσεις του μοντέλου Hodgkin & Huxley

(δες κείμενο για εξήγηση όλων των παραμέτρων που απεικονίζουν τα σύμβολα)

Πρόκειται για ένα σύστημα τεσσάρων γραμμικών συνήθων διαφορικών εξισώσεων, όπου το V συμβολίζει το δυναμικό της μεμβράνης, όπου m, h, n είναι οι μεταβλητές κατάστασης (ανοιχτής ή κλειστής) των πυλών, όπου m (πύλη ενεργοποίησης Na^+), h (πύλη απενεργοποίησης Na^+) και n (πύλη ενεργοποίησης K^+). Οι συναρτήσεις a και b εκφράζουν τους ρυθμούς με τους οποίους η πύλη περνάει από την κλειστή στην ανοιχτή κατάσταση και από την ανοιχτή στην κλειστή κατάσταση, αντίστοιχα. Οι παράμετροι του μοντέλου είναι οι μέγιστες διαγωγιμότητες των ενεργητικών καναλιών Na^+ (g_{Na}) και K^+ (g_K), τα δυναμικά

ισορροπίας Na^+ (V_{Na}) και K^+ (V_{K}), η αγωγιμότητα διαρροής (g_L), το δυναμικό διαρροής (V_L) και η ισοδύναμη χωρητικότητα της μεμβράνης C_m .

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το μοντέλο Hodgkin & Huxley, στηρίζεται στην ύπαρξη στην μεμβράνη ιοντικών καναλιών, των οποίων η συμπεριφορά τους, καθορίζει τις μεταβολές στο δυναμικό της μεμβράνης και την παραγωγή των δυναμικών ενεργείας.

Τα χαρακτηριστικά των διαφορετικών καναλιών που διαπερνούν τη μεμβράνη είναι σημαντικά έτσι ώστε να μελετήσουμε κατά πόσον η εισαγωγή επιπρόσθετων ρευμάτων στο μοντέλο μας, μπορεί να βοηθήσουν στην εκμάθηση των χρονικά συσχετισμένων διαφορών των εισόδων από συναπτικές εισόδους από άλλους νευρώνες που βρίσκονται σε διαφορετικές αποστάσεις από το σώμα. Για τη μετάδοση προς τα πίσω των δυναμικών ενεργείας από το σώμα στους δενδρίτες και κατά συνέπεια το άνοιγμα των ιοντικών καναλιών στους δενδρίτες έχουν προταθεί τα ρεύματα επίμονου Νατρίου (Crill, 1999).

Για τους παραπάνω λόγους, η εισαγωγή πρόσθετων ρευμάτων στο προτεινόμενο μοντέλο εξετάζεται στο Κεφάλαιο 4.

2.1.5 Ένα απλό νευρωνικό δίκτυο

Τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα δημιουργούνται προσπαθώντας αρχικά να κατανοήσουμε τα βασικά χαρακτηριστικά των νευρώνων και των διασυνδέσεων τους. Στη συνέχεια προγραμματίζουμε έναν υπολογιστή ώστε να προσομοιώσει αυτά τα χαρακτηριστικά. Παρόλα αυτά, επειδή η γνώση όσον αφορά στους νευρώνες δεν είναι ολοκληρωμένη και η υπολογιστική δύναμη είναι περιορισμένη, τα μοντέλα που υλοποιούνται είναι χονδροειδείς γενικεύσεις των βιολογικών νευρωνικών δικτύων.

Στο μοντέλο των τεχνητών νευρώνων οι κόμβοι (nodes) αντιστοιχούν στο σώμα του κυττάρου, οι συνδέσεις (links) μεταξύ των κόμβων στους δενδρίτες και τον άξονα και τα βάρη στις συνάψεις.

Ο πίνακας 2.1 δίνει την αντιστοιχία της ορολογίας μεταξύ Βιολογικών και Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων.

Ορολογία βιολογίας	Ορολογία Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων
Νευρώνας (Neuron)	Μονάδα/Κόμβος/Νευρώνας (Unit/Node/Cell/Neuron)
Σύναψη (Synapse)	Σύνδεση/Σύναψη (Link/Synapse)
Αποτελεσματικότητα Σύναψης (Synaptic Efficiency)	Συναπτικό βάρος (Synaptic Weight)
Συχνότητα Πυροδότησης (Firing Frequency)	Έξοδος Κόμβου/Νευρώνα (Node/Neuron Output)

Πίνακας 2.1 Αντιστοιχία ορολογίας μεταξύ Βιολογικών και Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων

2.2 Τι είναι η συναπτική πλαστικότητα

Όπως αναφέραμε και στο υποκεφάλαιο 2.1.1, κατά τη διάρκεια της ζωής μας, ο εγκέφαλός μας αλλάζει διαρκώς. Έχει την ικανότητα, να τροποποιείται τόσο μορφολογικά, όσο και λειτουργικά, ως απάντηση σε αλλαγές στο περιβάλλον. Αυτή η ικανότητα του εγκεφάλου για αλλαγή ονομάζεται πλαστικότητα – όπως ένα αντικείμενο από πλαστελίνη, που τα επιμέρους τμήματά του μπορούν διαρκώς να επανασηματίζονται – ιδιότητα, που του επιτρέπει να ενισχύει τους μηχανισμούς μάθησης και μνήμης. Βέβαια δεν αλλάζει ο εγκέφαλος σαν σύνολο, αλλά οι μεμονωμένοι νευρώνες τροποποιούνται για διάφορους λόγους – κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης όταν είμαστε μικροί, ως απάντηση σε εγκεφαλική βλάβη αλλά και κατά τη διάρκεια της μάθησης. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί πλαστικότητας, εκ των οποίων ο πιο σημαντικός είναι η **συναπτική πλαστικότητα** – η έρευνα

που ασχολείται με το πώς οι νευρώνες μεταβάλλουν την ικανότητά τους να επικοινωνούν μεταξύ τους²

2.2.1 Σημαντικότητα Συναπτικής Πλαστικότητας

Το πόσο σημαντική είναι η συναπτική πλαστικότητα έγκειται στο γεγονός ότι, αλλαγές στην πλαστικότητα των συνάψεων συνδέονται με συγκεκριμένες μορφές μνήμης για αποθήκευση αλλά και ανάκληση προηγούμενων εμπειριών, αλλά εξίσου σημαντικό είναι και το γεγονός ότι συνδέεται και με την ικανότητα μας να μαθαίνουμε και να αλλάζουμε τη συμπεριφορά μας ανάλογα με τις εμπειρίες μας.

2.2.2 Τύποι Συναπτικής Πλαστικότητας

Όπως αλληλεπιδρούμε με το περιβάλλον μας, αυτές οι συναπτικές συνδέσεις αρχίζουν να μεταβάλλονται. Δημιουργούνται νέες, οι χρήσιμες συνδέσεις ενισχύονται και οι συνδέσεις που σπάνια χρησιμοποιούνται αποδυναμώνονται ή ακόμη και καταργούνται για πάντα. Διατηρούνται οι εν ενεργεία συνάψεις και εκείνες που μεταβάλλονται, ενώ οι υπόλοιπες περικλύπτονται. Πρόκειται για ένα παράδειγμα της αρχής «**χρησιμοποίησε το ή πέταξέ το**» με την οποία διαμορφώνουμε το μέλλον του εγκεφάλου μας.

Η συναπτική διαβίβαση προϋποθέτει την απελευθέρωση ενός χημικού νευροδιαβιβαστή που στη συνέχεια ενεργοποιεί συγκεκριμένες πρωτεΐνες, που ονομάζονται υποδοχείς (Σχήμα 2.6). Η φυσιολογική ηλεκτρική απάντηση στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή αποτελεί μέτρηση της συναπτικής ισχύος. Αυτή μπορεί να ποικίλλει και η μεταβολή μπορεί να διαρκεί για λίγα δευτερόλεπτα, λίγα λεπτά ή ακόμη για μια ζωή. Οι νευροεπιστήμονες ενδιαφέρονται ιδιαίτερα για τις μακράς διάρκειας μεταβολές στη συναπτική ισχύ που μπορούμε να περιγράψουμε με τον όρο Μακροπρόθεσμη Πλαστικότητα, που μπορούν να προκληθούν από σύντομες περιόδους νευρωνικής δραστηριότητας, κυρίως σε δύο διαδικασίες που ονομάζονται μακροπρόθεσμη ενδυνάμωση (long-term potentiation, LTP), η οποία αυξάνει την συναπτική ισχύ, και μακροπρόθεσμη καταστολή (long-term

² Δες <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=892> (πρόσβαση 20/12/2009)

depression, LTD), που την μειώνει. Από την άλλη, όταν η δύναμη της σύναψης διαρκεί για μερικά λεπτά, τότε μιλούμε για Βραχυπρόθεσμη Πλαστικότητα.

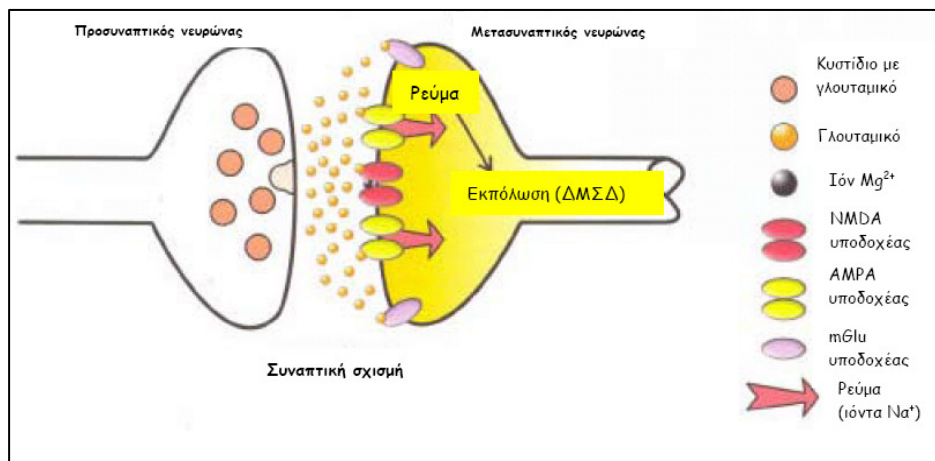
2.2.3 Πως δουλεύει το σύστημα της Πλαστικότητας στον εγκέφαλο

Το γλουταμικό είναι ένα αμινοξύ, που χρησιμοποιείται από ολόκληρο τον οργανισμό μας για την κατασκευή πρωτεϊνών. Μπορεί να έχετε ακούσει για ένα ενισχυτικό γεύσης που ονομάζεται γλουταμικό νάτριο. Είναι ο νευροδιαβιβαστής που λειτουργεί στις πιο πλαστικές συνάψεις του εγκεφάλου μας – αυτές που εκδηλώνουν LTP και LTD. Οι υποδοχείς γλουταμικού, οι οποίοι βρίσκονται κυρίως στην υποδοκτική πλευρά της σύναψης, είναι τεσσάρων ειδών: τρία είδη ιονοτροπικών υποδοχέων με τα ονόματα AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), NMDA (N-methyl D-aspartate) και καϊνικοί. Ο τελευταίος τύπος είναι μεταβοτροπικός και λέγεται mGluR (metabotropic glutamate receptor). Αν και όλα τα είδη των υποδοχέων γλουταμικού απαντούν στον ίδιο νευροδιαβιβαστή, το γλουταμικό, οι λειτουργίες που εκτελούν είναι πολύ διαφορετικές. Οι ιονοτροπικοί υποδοχείς χρησιμοποιούν τα ιοντικά κανάλια τους για τη δημιουργία διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού ($\Delta\text{M}\Sigma\Delta$) αντίθετα οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς δεν περιέχουν ιοντικά κανάλια, δεν εντοπίζονται πάντα στην περιοχή της σύναψης και, κυρίως, δεν οδηγούν στην έναρξη δυναμικών ενέργειας. Όλοι οι υποδοχείς είναι σημαντικοί για τη συναπτική πλαστικότητα, αλλά γνωρίζουμε περισσότερα για τους AMPA και τους NMDA υποδοχείς, οι οποίοι θεωρούνται ότι είναι τα μόρια της μνήμης. Μεγάλο μέρος αυτής της γνώσης προέκυψε από πρωτοποριακές μελέτες για τη δημιουργία νέων φαρμάκων, που ασκούν τη δράση τους σε αυτούς τους υποδοχείς, μεταβάλλοντας τη δραστηριότητά τους. (Gerstner and Kistler, 2002)

Οι AMPA υποδοχείς ενεργοποιούνται ταχύτερα. Από τη στιγμή που το γλουταμικό θα δεσμευτεί σε αυτούς τους υποδοχείς, ανοίγουν γρήγορα τα ιοντικά κανάλια τους για να παραχθεί ένα πρόσκαιρο διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό. Το γλουταμικό δεσμεύεται στους AMPA υποδοχείς μόνο για ένα κλάσμα του δευτερολέπτου και από τη στιγμή που θα

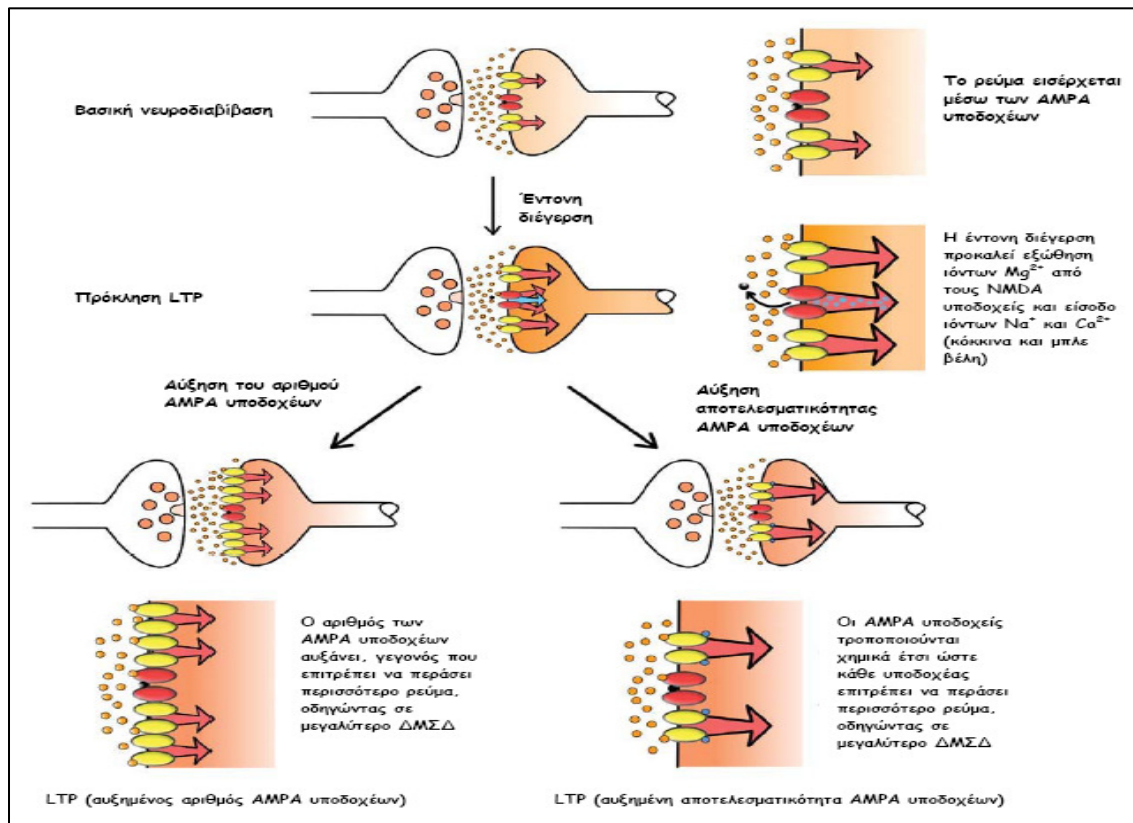
απομακρυνθεί από τη σύναψη, τα ιοντικά κανάλια κλείνουν και το ηλεκτρικό δυναμικό επιστρέφει στην κατάσταση ηρεμίας. Η διαδικασία αυτή παρατηρείται όταν οι νευρώνες στον εγκέφαλο στέλνουν γρήγορα πληροφορίες ο ένας στον άλλο.

Οι NMDA υποδοχείς αποτελούν το μοριακό μηχανισμό της μάθησης. Ο νευροδιαβιβαστής απελευθερώνεται τόσο κατά την βασική δραστηριότητα του νευρώνα, όσο και κατά την επαγωγή LTP. Η θέση όπου το Mg^{2+} δεσμεύει το κανάλι Ca^{2+} , βρίσκεται μέσα στην κυτταρική μεμβράνη και εκτοπίζεται από έντονη εκπόλωση. Αυτό συμβαίνει όταν οι νευρώνες χρειάζεται να αλλάξουν τη συνδεσμολογία τους με άλλους νευρώνες. Η LTP μπορεί να εκφραστεί είτε ως αύξηση του αριθμού των AMPA υποδοχέων είτε ως αύξηση της αποτελεσματικότητας των AMPA υποδοχέων (Σχήμα 2.7).



Σχήμα 2.6 Οι νευροδιαβιβαστές απελευθερώνονται από τις συναπτικές απολήξεις, διασχίζουν τη συναπτική σχισμή και προσδένονται στους διάφορους τύπους υποδοχέων.

(<http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=892>, (πρόσβαση 20/12/2009))



Σχήμα 2.7 Ο νευροδιαβιβαστής απελευθερώνεται τόσο κατά την βασική δραστηριότητα του νευρώνα, όσο και κατά την επαγωγή LTP (πάνω αριστερά). Η θέση όπου το Mg^{2+} (μικροί μαύροι κύκλοι, πάνω δεξιά) δεσμεύει το κανάλι Ca^{2+} , βρίσκεται μέσα στην κυτταρική μεμβράνη και εκτοπίζεται από έντονη εκπόλωση (επόμενο διάγραμμα κάτω). Αυτό συμβαίνει όταν οι νευρώνες χρειάζεται να αλλάξουν τη συνδεσμολογία τους με άλλους νευρώνες. Η LTP μπορεί να εκφραστεί είτε ως αύξηση του αριθμού των AMPA υποδοχέων (κίτρινοι υποδοχείς, κάτω αριστερά) είτε ως αύξηση της αποτελεσματικότητας των AMPA υποδοχέων (κάτω δεξιά).

(<http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=892>, (πρόσβαση 20/12/2009))

2.3 Κανόνας του Hebb και Spike-Timing-Dependent-Plasticity (STDP)

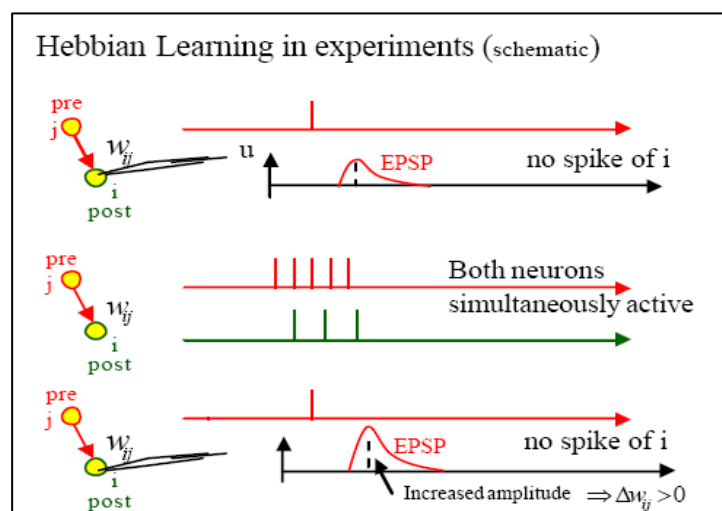
2.3.1 Κανόνας του Hebb - Περιγραφή

Ο κανόνας του Hebb, που παρέχει τη βάση για τα περισσότερα μοντέλα της μάθησης και της μνήμης, καθώς και της ανάπτυξης νευρωνικών κυκλωμάτων, μπορεί να διατυπωθεί ως εξής:

«Όταν ο άξονας ενός κυττάρου A διεγείρει ένα κύτταρο B και επανειλημμένως ή συνεχώς παίρνει μέρος στην ενεργοποίησή του, μια αυξητική διεργασία ή μια μεταβολική αλλαγή λαμβάνει χώρα στο ένα ή και στα δύο κύτταρα ώστε η ικανότητα του A κυττάρου να διεγείρει το B κύτταρο να αυξάνεται». (Hebb, 1949)

Με πιο απλά λόγια, ο κανόνας του Hebb, μπορεί να διατυπωθεί ως εξής: «Όταν η είσοδος από ένα νευρώνα έστω A συμβάλει συχνά στην διέγερση ενός άλλου νευρώνα B, τότε, η σύναψη από το A στο B γίνεται πιο δυνατή».

Εάν υποθέσουμε, ότι μπορούμε να μετρήσουμε τη δύναμη της σύναψης με το εύρος των μετασυναπτικών δυναμικών, τότε θα παρατηρήσουμε ότι υπάρχει αύξηση του εύρους αυτού, όταν οι είσοδοι από τον νευρώνα A στο B είναι συνεχείς.



Σχήμα 2.8 Ο κανόνας του Hebb μέσα από πειράματα (δες κείμενο για περιγραφή)

Στο Σχήμα 2.8 παρουσιάζεται ο κανόνας του Hebb μέσα από πειράματα. Συγκεκριμένα μπορούμε να δούμε ότι, όταν πυροβολεί μόνο ο προσυναπτικός νευρώνας και μετρούμε το ρεύμα στον μετασυναπτικό νευρώνα, αυτό που παίρνουμε είναι ένα χαμηλό μετασυναπτικό δυναμικό το οποίο δεν δημιουργεί καν spike. Αντίθετα, στην περίπτωση που έχουμε ταυτόχρονους πυροβολισμούς στον προσυναπτικό και μετασυναπτικό νευρώνα, υπάρχει συσχέτιση των δύο και έτσι αυξάνεται η δύναμη της σύναψης.

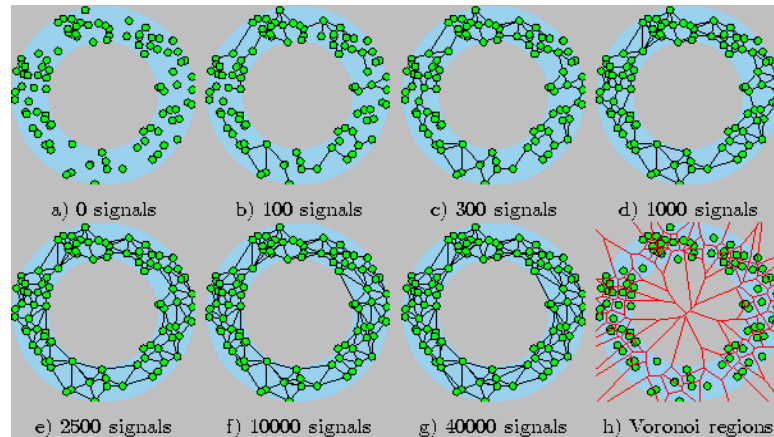
Μια μαθηματική φόρμουλα η οποία μοντελοποιεί τον κανόνα εκμάθησης του Hebb, φαίνεται στην παρακάτω εξίσωση, όπου, το V_A αναφέρεται στην προσυναπτική λειτουργία, το V_B στην μετασυναπτική λειτουργία, ενώ η θετική σταθερά n , αναπαριστά τον **ρυθμό εκμάθησης** (learning rate).

$$\Delta W_{AB} = n \cdot [V_A \cdot V_B]$$

Εάν θεωρήσουμε ότι έχουμε τους νευρώνες k και j και με $w_{kj}(t)$ συμβολίσουμε το βάρος της σύνδεσης μεταξύ τους τη χρονική στιγμή t , τότε ως αποτέλεσμα της μάθησης, το βάρος της σύναψης θα αυξηθεί κατά $\Delta w_{kj}(t)$ και άρα θα παραχθεί μία νέα ενημερωμένη τιμή $w_{kj}(t+1)$. Έτσι προκύπτει η εξίσωση:

$$w_{kj}(t+1) = w_{kj}(t) + \Delta w_{kj}(t+1)$$

Εάν εφαρμόσουμε όμως τον κανόνα του Hebb στο δίκτυο μας, αυτό σημαίνει ότι οι δυνάμεις των συνάψεων που είναι ισοδύναμες με τα βάρη της σύνδεσης μεταξύ των προσυναπτικών και μετασυναπτικών νευρώνων, όπως φαίνεται και στο σχήμα 2.9, θα αυξάνονται χωρίς περιορισμό, όσο αυξάνεται το μέγεθος των εισόδων από το ένα στο άλλο.



Σχήμα 2.9 Πρόβλημα που προκύπτει από τον κανόνα του Hebb. Όσο αυξάνεται το μέγεθος των εισόδων από τον προσυναπτικό στον μετασυναπτικό νευρώνα, οι δυνάμεις των συνάψεων αυξάνονται χωρίς περιορισμό.

Αυτό βέβαια συμβαίνει, γιατί στον κανόνα του Hebb δεν υπάρχει μηχανισμός που να μειώνει τα βάρη μεταξύ των συνάψεων και άρα πρέπει να εισάγουμε τον ανταγωνισμό μεταξύ τους, έτσι ώστε η ενδυνάμωση κάποιων συνάψεων να οδηγεί στην μείωση της δύναμης κάποιων άλλων. Για αυτόν ακριβώς τον λόγο έχει εισαχθεί ο όρος της αντι – Hebb πλαστικότητας που εισάγει όχι μόνο τον όρο της μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης (LTP) αλλά και καταστολής (LTD) (Song et al., 2000).

2.3.2 Spike-Timing-Dependent-Plasticity (STDP)

Όπως έχει αναλυθεί στο υποκεφάλαιο 2.3.1, η θεωρία του Hebb, περιγράφει το βασικότερο μηχανισμό συναπτικής πλαστικότητας και μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης, όμως είναι απαραίτητο να εισαχθεί ο ανταγωνισμός μεταξύ των συνάψεων με την εισαγωγή της αντι – Hebb πλαστικότητας ή αλλιώς του κανόνα που βασίζεται στη συσχέτιση των πυροδοτήσεων μεταξύ του προσυναπτικού και μετασυναπτικού νευρώνα (Spike Timing dependent Plasticity Rule). Ο κανόνας αυτός μπορεί να προσεγγιστεί από τη συνάρτηση $F(\Delta t)$ που αποτελείται από δύο εκθετικές συναρτήσεις οι οποίες φαίνονται στο Σχήμα 2.10.

$$\Delta g = g \cdot F(\Delta t)$$

$$F(\Delta t) = \begin{cases} A_+ e^{-\Delta t/\tau_+} & \text{if } \Delta t \geq 0 \\ -A_- e^{-\Delta t/\tau_-} & \text{if } \Delta t < 0 \end{cases}$$

Σχήμα 2.10 Εκθετικές συναρτήσεις αντι- Hebb πλαστικότητας (Δες κείμενο για εξήγηση των παραμέτρων)

Όπου $\Delta(t)$ είναι το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της προσυναπτικής και μετασυναπτικής πυροδότησης, Οι παράμετροι τ_+ και τ_- συμβολίζουν την απόσταση που μεσολαβεί μεταξύ των προσυναπτικών και μετασυναπτικών διαστημάτων και στα οποία οφείλεται η συναπτική ενδυνάμωση ή καταστολή. Οι παράγοντες A_+ και A_- συμβολίζουν τη μέγιστη συναπτική τροποποίηση η οποία λαμβάνει χώρα όταν Δt είναι κοντά στο μηδέν. (Song et al., 2000)

Στους νευρικούς κώδικες που είναι βασισμένοι στον συγχρονισμό, οι νευρώνες πρέπει να δημιουργήσουν δυναμικά ενεργείας εγκαίρως σε ακριβείς στιγμές. Διαπιστώνεται ότι η βέλτιστη στρατηγική ρύθμισης συναπτικής αποτελεσματικότητας εξαρτάται από το σχετικό συγχρονισμό μεταξύ της προσυναπτικής και μετασυναπτικής πυροδότησης. Εάν το προσυναπτικό spike φθάνει πριν από τον επιθυμητό μετασυναπτικό συγχρονισμένο spike, ο βέλτιστος κανόνας εκμάθησής προβλέπει ότι η σύναψη είναι ενδυναμωμένη. Η ενδυνάμωση εξαρτάται από το συγχρονισμό των spikes και απεικονίζει άμεσα τη χρονική πορεία μιας ενισχυτικής μετασυναπτικής δυνατότητας. Εντούτοις, αυτή η προσέγγισή δεν δίνει κανέναν μοναδικό λόγο για τη συναπτική κατάθλιψη που προκύπτει από το συγχρονισμό των spikes. Στην πραγματικότητα, η παρουσία και το εύρος της κατάθλιψης των συνάψεων από το συγχρονισμό των spikes, εξαρτώνται από τον τρόπο με τον οποίο οι περιορισμοί εφαρμόζονται στο πρόβλημα της βελτιστοποίησης. Δύο διαφορετικοί περιορισμοί μελετώνται, ο έλεγχος των μετασυναπτικών ποσοστών και ο έλεγχος της χρονικής τοποθεσίας.

Τα πειραματικά στοιχεία προτείνουν ότι ο ακριβής συγχρονισμός των spikes είναι σημαντικός σε διάφορα συστήματα του εγκεφάλου. Για παράδειγμα στο ακουστικό σύστημα των κουκουβαγιών, οι νευρώνες αντίληψης λαμβάνουν συνεχόμενα, ακριβή χρονικά spikes και από τα δύο αυτιά. Στους ανθρώπους, ο ακριβής συγχρονισμός των πρώτων spikes στα κέντρα αφής κωδικοποιεί τα σήματα αφής στα άκρα του δακτύλου. Παρόμοιοι κώδικες έχουν προταθεί επίσης για τη γρήγορη οπτική επεξεργασία.

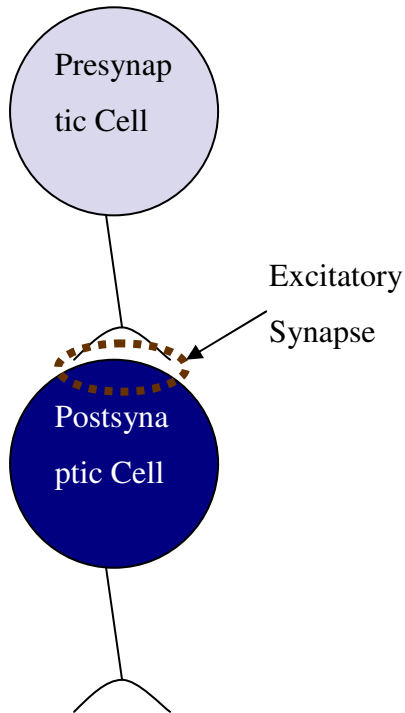
Ο ακριβής συγχρονισμός των δυναμικών ενεργείας των νευρώνων διαδραματίζει επίσης έναν σημαντικό ρόλο στην εξαρτώμενη πλαστικότητα από τον συγχρονισμό του spike (STDP- Spike-Timing-Dependent Plasticity). Εάν ένα προσυναπτικό spike φθάνει στη σύναψη πριν από το μετασυναπτικό δυναμικό ενεργείας, η σύναψη ενδυναμώνεται. Εάν ο συγχρονισμός αντιστραφεί, η σύναψη παθαίνει κατάθλιψη. Αυτή η δυναμική STDP λειτουργία θυμίζει μια χρονική αντίθεση ή ένα χρονικό παράγωγο φίλτρου και επισημαίνεται ότι η STDP είναι ευαίσθητη στα χρονικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα ενός νευρικού κώδικα. Πράγματι, οι θεωρητικές μελέτες έχουν δείξει ότι δεδομένου μιας δυναμικής STDP λειτουργίας, η συναπτική πλαστικότητα μπορεί να οδηγήσει σε μια σταθεροποίηση της συναπτικής δυναμικής βάρους ενώ ο νευρώνας παραμένει ευαίσθητος στη χρονική δομή της εισαγωγής.

Εφόσον ο σχετικός χρόνος πυροβολισμού των προσυναπτικών και μετασυναπτικών νευρώνων, και οι χρονικές πτυχές ενός νευρωνικού κώδικα, διαδραματίζουν έναν ρόλο στην STDP λειτουργία, είναι λιγότερο σαφές εάν η STDP είναι χρήσιμη να μάθει έναν χρονικό κώδικα. Προκειμένου να διευκρινιστεί η υπολογιστική λειτουργία της STDP, υποβάλλεται η ακόλουθη ερώτηση: Ποια είναι η ιδανική μορφή μιας STDP λειτουργίας προκειμένου να παραχθούν δυναμικά ενεργείας στο μετασυναπτικό νευρώνα με την υψηλότερη χρονική ακρίβεια;

Σύμφωνα με πειράματα που έχουν γίνει και τα οποία βασίζονται στον νόμο του Hebb έχει αποδειχθεί ότι, η συσχέτιση των πυροδοτήσεων μεταξύ του προσυναπτικού και

μετασυναπτικού νευρώνα παίζει κρίσιμο ρόλο στην αλλαγή της δύναμης των συνάψεων (κατάθλιψη ή ενδυνάμωση).

Το STDP, είναι ένας μηχανισμός για τη νευρωνική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της συναπτικής τροποποίησης.



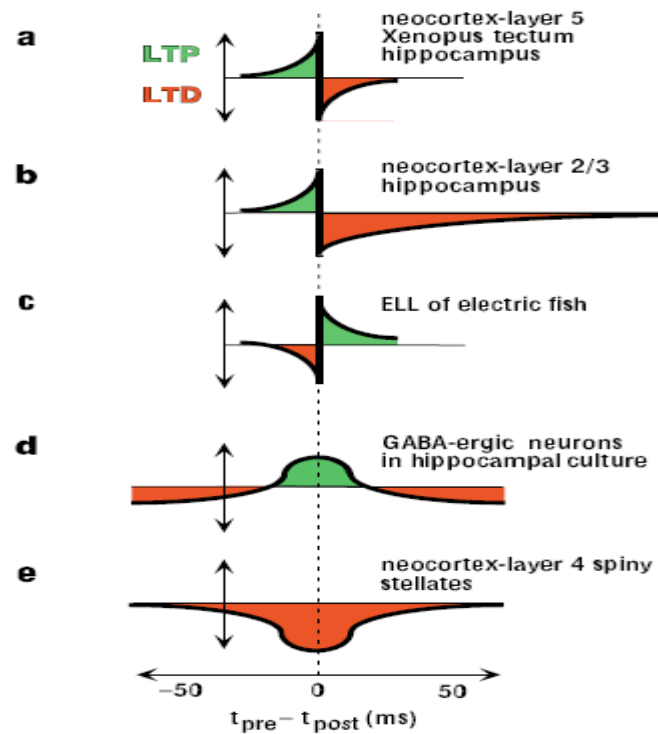
Σχήμα 2.11 Η διέγερση του προσυναπτικού νευρώνα πριν τον μετασυναπτικό οδηγεί στο φαινόμενο της μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης.

Στο Σχήμα 2.11 παρουσιάζεται αυτό που αναφέρεται πιο πάνω, ότι η διέγερση του προσυναπτικού νευρώνα πριν τον μετασυναπτικό με $\Delta t = t_{\text{pre}} - t_{\text{post}} \geq 0$, κατά γενική ομολογία οδηγεί σε ενδυνάμωση. Ενώ το αντίστροφο προκαλεί κατάθλιψη.

Καθαρὰ οι μορφές Hebbian πλαστικότητας μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να ρυθμίσουν τα συνολικά επίπεδα συναπτικής κίνησης, αλλά αυτό απαιτεί μια λεπτή ισορροπία μεταξύ LTP και του LTD. Η ευαισθησία της συναπτικής πλαστικότητας στο συγχρονισμό των μετασυναπτικών δυναμικών ενεργείας (STDP) μπορεί να παρέχει έναν μηχανισμό και για αυτή την ισορροπία. Από καιρό ήταν γνωστό ότι η προσυναπτική δραστηριότητα που προηγείται της μετασυναπτικής πυροδότησης, ή η εκπόλωση μπορεί να προκαλέσει LTP, ενώ το αντίστροφο αυτού του χρονικού κανόνα προκαλεί LTD. Αν και οι μηχανισμοί που

καθιστούν τη συναπτική πλαστικότητα ευαίσθητη στο συγχρονισμό ακίδων δεν γίνονται κατανοητοί πλήρως, το STDP φαίνεται να εξαρτάται από μια αλληλεπίδραση μεταξύ της δυναμικής ενεργοποίησης των υποδοχέων NMDA και του συγχρονισμού των δυναμικών ενεργείας που διαδίδονται προς τα πίσω μέσω των δενδρίτων του μετασυναπτικού νευρώνα.

Στο σχήμα 2.12 φαίνεται ο τύπος και το ποσό της μακροπρόθεσμης συναπτικής τροποποίησης που προκαλείται με την επαναλαμβανόμενη ένωση προσυναπτικών και μετασυναπτικών δυναμικών ενεργείας. Γενικά, η συναπτική τροποποίηση είναι μέγιστη για τις μικρές διαφορές μεταξύ προσυναπτικών και μετασυναπτικών spike times και καμία πλαστικότητα δεν προκαλούνται εάν αυτή η διαφορά γίνεται πάρα πολύ μεγάλη. Στο σχήμα 2.12a - c δείχνει ότι σε μερικές περιπτώσεις, το σημάδι της χρονικής διαφοράς (δηλαδή εάν το προσυναπτικό spike προηγείται ή ακολουθεί το μετασυναπτικό spike) καθορίζει εάν το πρωτόκολλο προκαλεί LTP ή LTD. Στο σχήμα 2.12d και 2.12e, δείχνει ότι σε άλλες περιπτώσεις, η συναπτική πλαστικότητα εξαρτάται από το σχετικό συγχρονισμό των preand μετασυναπτικών spikes, όχι όμως και στην σειρά τους. Στο σχήμα 2.12.c, δείχνει ότι στην παρεγκεφαλίδα-όπως στην δομή των ηλεκτρικών ψαριών-το LTP και το LTD αντιστρέφονται σχετικά με άλλα συστήματα, ίσως επειδή ο μετασυναπτικός νευρώνας είναι ανασταλτικός παρά ενισχυτικός. Στο σχήμα 2.12.a και 2.12.b, παρατηρείται η μορφή πλαστικότητας των retinotectal συνδέσεων και τα neocortical και hippocampal πυραμιδικά κύτταρα.



Σχήμα 2.12 Η ποσότητα και ο τύπος του STDP που προκαλείται από τη συσχέτιση των πυροδοτήσεων μεταξύ προσυναπτικού και μετασυναπτικού νευρώνα (Abbott & Nelson, 2000)

Αυτή η μορφή εξάρτησης συγχρονισμού του LTP παρέχει έναν μηχανισμό για την αρχική υπόθεση Hebb, ότι οι συνάψεις ενισχύονται μόνο όταν προκαλεί η προσυναπτική δραστηριότητα τη μετασυναπτική πυροδότηση. Μια τέτοια αιτιώδης σχέση απαιτεί σαφώς την προ-και έπειτα την μετά- χρονική σειρά που αυξάνει τη συναπτική αποτελεσματικότητα κάτω από STDP. Το ποσό του LTP μειώνεται κατά προσέγγιση εκθετικά συναρτήσει της διαφοράς μεταξύ προσυναπτικών και μετασυναπτικών spike times με μια χρονική σταθερά που είναι της ίδιας διάταξης όπως μιας χαρακτηριστικής χρονικής σταθεράς μεμβρανών. Αυτό βεβαιώνει ότι μόνο εκείνα τα προσυναπτικά spikes που φθάνουν μέσα σε χρονική σειρά πέρα από την οποία ένας νευρώνας ενσωματώνει τις εισόδους που ενδυναμώνονται, επιβάλλοντας περαιτέρω την απαίτηση της αιτιότητας. Το STDP αποδυναμώνει τις εισόδους που προκαλούν πυροδότηση αμέσως μετά από ένα μετασυναπτικό δυναμικό ενεργείας και επομένως δεν συμβάλλουν στο να προκαλέσουν τίποτα. Όταν τα προσυναπτικά spikes

εμφανίζονται τυχαία και εγκαίρως όσον αφορά τα μετασυναπτικά δυναμικά ενεργείας, τότε το LTP και το LTD μπορούν να προκληθούν. (Abbott & Nelson, 2000)

Το STDP μπορεί να ρυθμίσει και το ποσοστό και τη μεταβλητότητα της μετασυναπτικής πυροδότησης. Αυτό για να εμφανιστεί, οι συναπτικές δυνάμεις πρέπει να είναι οριακές μεταξύ μηδενός και μιας μέγιστης αξίας, αλλά δεν απαιτείται κανένας non-Hebbian μηχανισμός ή ειδικός περιορισμός. Για να δούμε πώς το STDP μπορεί να σταθεροποιήσει τα ποσοστά μετασυναπτικής πυροδότησης, φανταζόμαστε ένα νευρώνα που αρχικά λαμβάνει την υπερβολικά ισχυρή ασύνδετη ενισχυτική κίνηση από πολλές συνάψεις, που πυροδοτεί σε ένα απαράδεκτα υψηλό ποσοστό. Η ισχυρή πολύ-συναπτική είσοδος σε έναν τέτοιο νευρώνα αθροίζεται αποτελεσματικά σε ένα σχετικά σταθερό ρεύμα εισόδων. Σαν απάντηση σε μια τέτοια είσοδο, ένας νευρώνας θα κάνει firing κανονικά και γρήγορα με τον ίδιο σχεδόν τρόπο όπως θα απαντούσε στην έγχυση ενός ισοδύναμου σταθερού ρεύματος μέσω ενός ηλεκτροδίου. Σε μια τέτοια κατάσταση, ο νευρώνας ενεργεί ως ολοκληρωτής, και υπάρχει λίγος συσχετισμός μεταξύ του συγχρονισμού των spikes του και εκείνων των εισόδων του. Εάν το LTD υπερτερεί σε σχέση με το LTP για τυχαίο ζευγάρι προσυναπτικού και μετασυναπτικού spike, αυτό οδηγεί σε μια γενική αποδυναμωση της συναπτικής αποτελεσματικότητας. Δεδομένου ότι το STDP αποδυναμώνει τη συναπτική κίνηση, ο νευρώνας κινείται τελικά σε μια κατάσταση όπου το μέσο συναπτικό ρεύμα είναι είτε ελάχιστα ικανό είτε ανίκανο να προκαλέσει μετασυναπτική πυροδότηση των νευρώνων. Σε αυτήν την περίπτωση, τα δυναμικά ενεργείας παράγονται πρώτιστα με τις συγκεντρώσεις πιθανότητας στο συγχρονισμό προσυναπτικών spikes. Ο νευρώνας ενεργεί κάπως όπως έναν ανιχνευτή σύμπτωσης και παράγει ένα ανώμαλο σχέδιο της μετασυναπτικής πυροδότησης. Τα προσυναπτικά spikes είναι πιθανότερο να εμφανιστούν ελαφρώς πριν από τα μετασυναπτικά δυναμικά ενεργείας σε αυτήν την κατάσταση, επειδή οι ομάδες των προσυναπτικών spikes απαιτούνται για να προκαλέσουν μια μετασυναπτική ανταπόκριση. Η κυριαρχία των προσυναπτικών spikes ακολουθούμενη από τα μετασυναπτικά spikes αναγκάζει τις συνάψεις να ενδυναμώνονται συχνότερα παρά να είναι καταθλιπτικές, το οποίο

αντισταθμίζει την κυριαρχία του LTD σε σχέση με το LTP που παράγεται από τον τυχαίο συγχρονισμό των spikes. Αυτό οδηγεί τελικά σε μια ανομοιόμορφη διανομή των συναπτικών δυνάμεων και ενός μετασυναπτικού νευρώνα που κάνει firing σε ένα λογικό και ακανόνιστο ρυθμό.

Κεφάλαιο 3

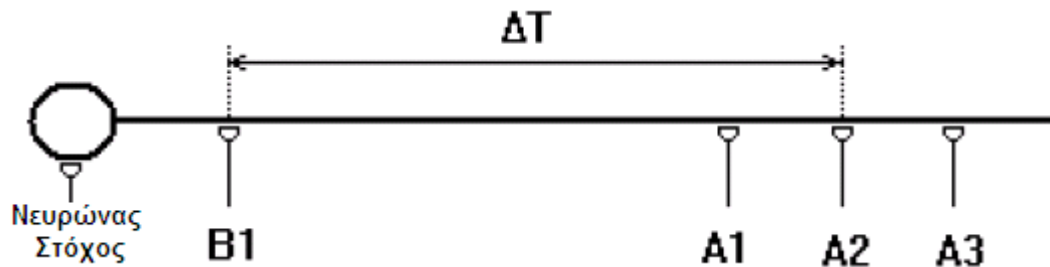
Σχεδιασμός και Υλοποίηση

- 3.1 Προτεινόμενο Μοντέλο
 - 3.2 Προσθήκη διαφορετικών καναλιών
 - 3.2.1 Κανάλια Na
 - 3.2.2 Κανάλια K-A
 - 3.2.3 Κανάλια Ca
 - 3.3 Προσθήκη Μηχανισμού Εκμάθησης (STDP Rule)
 - 3.4 Προσθήκη Μηχανισμού pRAM
-

3.1 Προτεινόμενο Μοντέλο

Το μοντέλο στο οποίο βασίστηκε η παρούσα διατριβή και έχει σχεδιαστεί σε προηγούμενη εργασία (Bugmann & Christodoulou, 2001), φαίνεται στο Σχήμα 3.1. Το ερώτημα που είχε τεθεί από τους ερευνητές, ήταν όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, κατά πόσο οι νευρώνες μπορούν να εκπαιδευτούν έτσι ώστε να μαθαίνουν μία συσχετισμένη χρονική διαφορά εισόδων από διαφορετικές τοποθεσίες του δενδρίτη. Για αυτόν τον λόγο είχε δημιουργηθεί ένα μοντέλο (Σχήμα 3.1), που ικανοποιεί τα παραπάνω χαρακτηριστικά, όπου σε διαφορετικές αποστάσεις από το σώμα του νευρώνα στόχου, πάνω στο δενδρίτη, δημιουργούνται συνάψεις με το νευρώνα A στα σημεία A_1 , A_2 , A_3 και τον νευρώνα B στο σημείο B_1 . Ο νευρώνας στόχος, δέχεται εισόδους (δυναμικά ενεργείας) από τους νευρώνες A και B, οι οποίοι πυροβολούν διαδοχικά και με χρονική διαφορά Δt . Η χρονική διαφορά Δt αντιστοιχεί στο χρόνο για να μεταδοθεί το σήμα από την τοποθεσία του

δενδρίτη που συμπίπτει με τη σύναψη A_2 σε μία άλλη τοποθεσία του δενδρίτη που συμπίπτει με τη σύναψη B_1 .



Σχήμα 3.1 Μοντέλο: Ο νευρώνας στόχος, δέχεται εισόδους (δυναμικά ενεργείας) από τους νευρώνες A και B, οι οποίοι πυροβολούν διαδοχικά και με χρονική διαφορά Δt . Ο νευρώνας B δημιουργεί τη σύναψη B_1 , ενώ ο νευρώνας A δημιουργεί τις συνάψεις A_1, A_2 και A_3

Το πρώτο βήμα για να δημιουργηθεί το παραπάνω μοντέλο με το πρόγραμμα προσομοίωσης Neuron, είναι, κάθε κομμάτι της μορφολογίας του δικτύου, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.1, να “κτιστεί” σαν ξεχωριστό τμήμα (section). Για κάθε ένα από τα τμήματα, πριν οριστούν οι παράμετροι τους, θα πρέπει πρώτα να δημιουργηθούν με την εντολή create. Για παράδειγμα, με την εντολή create soma θα δημιουργηθεί ένα καινούριο τμήμα με προεπιλεγμένες ιδιότητες, το οποίο αντιστοιχεί στο σώμα του νευρώνα στόχου, ενώ με την εντολή create dendrite θα δημιουργηθεί ένα καινούριο τμήμα με προεπιλεγμένες ιδιότητες, το οποίο αντιστοιχεί σε ένα δενδρίτη που θα ενωθεί στη συνέχεια με τον νευρώνα στόχο. Για τους σκοπούς της παρούσας έρευνας, αφού έχουν μελετηθεί τα χαρακτηριστικά νευρώνων ανίχνευσης κίνησης (Zanker et al., 1999) και επίσης έχουν μελετηθεί παρατηρήσεις που αφορούν μηχανισμούς μάθησης νευρωνικών δικτύων έχουν καθοριστεί στην εργασία των (Bugmann & Christodoulou, 2001), οι παράμετροι που καθορίζουν τη γεωμετρία του σώματος και του δενδρίτη (πίνακας 3.1, πίνακας 3.2).

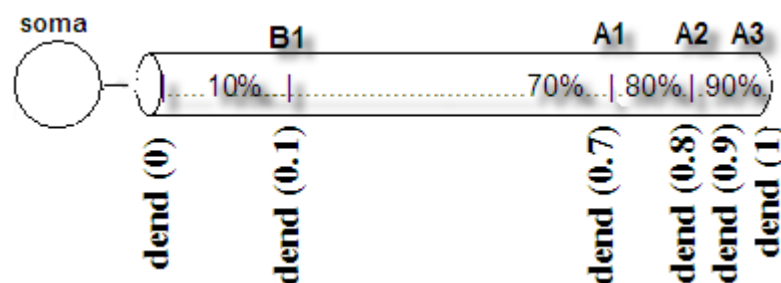
Σώμα	
Τμήματα	nseg = 1
Διάμετρος	diam = 12
Μήκος	L = 12
Αντίσταση	Ra = 330

Πίνακας 3.1 Παράμετροι Σώματος Νευρώνα στόχου

Δενδρίτης	
Τμήματα	nseg = 50
Διάμετρος	diam = 2
Μήκος	L = 1000
Αντίσταση	Ra = 330

Πίνακας 3.2 Παράμετροι Δενδρίτη

Για να καθοριστούν τα σημεία, τα οποία βρίσκονται οι συνάψεις A_1, A_2, A_3 και B_1 στο τμήμα του δενδρίτη, χρησιμοποιείται ένας πραγματικός αριθμός στο διάστημα $[0,1]$ ο οποίος αναπαριστά την απόσταση κατά μήκος του τμήματος του δενδρίτη. Για παράδειγμα, με $dend(0)$ και $dend(1)$, αναφερόμαστε στα δύο άκρα του δενδρίτη, ενώ με $dend(0.1)$ αναφερόμαστε στο σημείο που βρίσκεται σε απόσταση 10% κατά μήκος του δενδρίτη.



Σχήμα 3.2 Τα σημεία στα οποία βρίσκονται οι συνάψεις στο τμήμα του δενδρίτη. Η σύναψη B_1 , βρίσκεται σε απόσταση 10% κατά μήκος του δενδρίτη, ενώ οι συνάψεις A_1, A_2 και A_3 βρίσκονται σε απόσταση 70, 80 και 90 % αντίστοιχα κατά μήκος του δενδρίτη.

Όπως παρατηρούμε από τη γεωμετρία του δικτύου όπως φαίνεται στο σχήμα 3.2, η σύναψη B₁ βρίσκεται αρκετά κοντά στο σώμα του νευρώνα, σε απόσταση 0.1, ενώ οι συναπτικές είσοδοι που προέρχονται από τον νευρώνα A βρίσκονται αντίστοιχα σε πιο μακρινές αποστάσεις από το σώμα του νευρώνα στόχου σε απόσταση 0.7, 0.8 και 0.9 αντίστοιχα.

Ο κώδικας που υλοποιήθηκε στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και που σχετίζεται με τη γεωμετρία των νευρώνων, βρίσκεται στο αρχείο cellgeo.hoc στο παράρτημα II.

3.2 Προσθήκη Διαφορετικών Καναλιών στο Μοντέλο

3.2.1 Κανάλια Επίμονου Νατρίου (Persistent Na)

Για να μελετηθεί η εισαγωγή ρεύματος επίμονου Νατρίου στο μοντέλο, υλοποιούνται σε NMODL γλώσσα οι παρακάτω εξισώσεις:

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na})$$

$$g_{Na} = f(V,t)$$

$$g_{Na} = m^3 h^* g_{Na(max)}$$

όπου:

m: μεταβλητή ανοικτής κατάστασης πύλης - πύλη ενεργοποίησης

h: μεταβλητή κλειστής κατάστασης πύλης - πύλη απενεργοποίησης

Η τιμή που έχει καθοριστεί για τη διαγωγιμότητα του Νατρίου στο μοντέλο ($g_{Na2bar_na2} = 0.00023$), έγινε με βάση την εργασία των (Stratford et al, 1989) στην οποία μελετάται πώς η παρουσία ενεργών ρευμάτων στους δενδρίτες επηρεάζει την παραγωγή και τη μετάδοση των δυναμικών ενεργείας στους δενδρίτες.

Ο κώδικας που υλοποιήθηκε σε NMODL γλώσσα, μεταγλωττίστηκε στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και που σχετίζεται με την εισαγωγή ρευμάτων Na, βρίσκεται στο αρχείο NACHAN2.mod στο παράρτημα II.

3.2.2 Κανάλια τύπου Καλίου τύπου Άλφα (K – A type)

Για να μελετηθεί η εισαγωγή ρεύματος Καλίου τύπου A στο μοντέλο, υλοποιούνται σε NMODL γλώσσα οι παρακάτω εξισώσεις:

$$I_K = g_K(V_m - E_K)$$

$$g_K = f(V, t)$$

$$g_K = n^{4*} g_{K(max)}$$

όπου:

$g_{K(max)}$: μέγιστη διαγωγιμότητα ρεύματος Καλίου

n : μεταβλητή ανοικτής κατάστασης πύλης - πύλη ενεργοποίησης

Για τον καθορισμό των παραμέτρων που αφορούν το ρεύμα Καλίου στο μοντέλο, έχει μελετηθεί κυρίως η προηγούμενη εργασία των Hofmann et al., (1997) στην οποία αποδεικνύεται πειραματικά ότι περιορίζουν την μετάδοση των δυναμικών ενεργείας στους δενδρίτες και γενικότερα συμβάλουν στον περιορισμό των διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών. Λεπτομερείς προσομοιώσεις για το πώς επηρεάζεται το νευρωνικό δίκτυο από την εισαγωγή των ρευμάτων αυτών, θα περιγραφεί στο Κεφάλαιο 4.

Ο κώδικας που υλοποιήθηκε σε NMODL γλώσσα, μεταγλωττίστηκε στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και που σχετίζεται με την εισαγωγή ρευμάτων Καλίου τύπου A (K-A type), βρίσκεται στο αρχείο KAchannel.mod στο παράρτημα II.

3.2.3 Κανάλια Ασβεστίου (Ca)

Για να μελετηθεί η εισαγωγή ρεύματος ασβεστίου στο μοντέλο, υλοποιούνται σε NMODL γλώσσα οι παρακάτω εξισώσεις:

$$I_{Ca} = g_{(\max)} r^3 s (V - E_{Ca})$$

$$r = \alpha_r (1 - r) - \beta_r r$$

$$s = \alpha_s (1 - s - d) - \beta_s s$$

$$d = \beta_d (1 - s - d) - \alpha_d d$$

όπου:

$g_{T(\max)}$: μέγιστη διαγωγιμότητα ρεύματος Ασβεστίου

Οι r , s , d (Σχήμα 3.3) είναι οι παράμετροι για την ενεργοποίηση και απενεργοποίηση του καναλιού:

r: μεταβλητή ανοικτής κατάστασης πύλης - πύλη ενεργοποίησης

s: μεταβλητή κλειστής κατάστασης πύλης - πύλη γρήγορης απενεργοποίησης

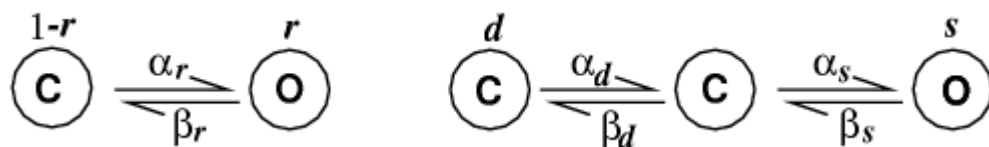
d: μεταβλητή κλειστής κατάστασης πύλης - πύλη αργής απενεργοποίησης

E_{Ca} : Αντίστροφο Δυναμικό C_a

V : δυναμικό της μεμβράνης.

α : ρυθμός με τον οποίο η πύλη περνάει από την κλειστή στην ανοιχτή κατάσταση

β : ρυθμός με τον οποίο η πύλη περνάει από την ανοιχτή στην κλειστή κατάσταση



Σχήμα 3.3 Παράμετροι ενεργοποίησης και απενεργοποίησης του καναλιού του ασβεστίου. Το σύμβολο C αναφέρεται στην κλειστή κατάσταση, ενώ το O στην ανοιχτή κατάσταση (δες κείμενο για τα υπόλοιπα σύμβολα) (Dayan & Abbott, 2001)

Για τον καθορισμό των παραμέτρων που αφορούν το ρεύμα Ασβεστίου στο μοντέλο, έχει μελετηθεί κυρίως η προηγούμενη εργασία των Larkum et al., (1999) στην οποία υποστηρίζεται ότι επίσης παίζουν κρίσιμο ρόλο στη μετάδοση των δυναμικών ενεργείας στους δενδρίτες. Λεπτομερείς προσομοιώσεις για το πώς επηρεάζεται το νευρωνικό δίκτυο από την εισαγωγή των ρευμάτων αυτών, θα περιγραφούν στο Κεφάλαιο 4.

Ο κώδικας που υλοποιήθηκε σε NMODL γλώσσα, μεταγλωττίστηκε στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και που σχετίζεται με την εισαγωγή ρευμάτων Ασβεστίου, βρίσκεται στο αρχείο Ca.mod στο παράρτημα II.

3.3 Προσθήκη στο μοντέλο Μηχανισμού Εκμάθησης (STDP Rule)

Οι εκθετικές συναρτήσεις οι οποίες έχουν περιγραφεί στην ενότητα 1.5.2, περιγράφουν ότι η συσχέτιση των πυροδοτήσεων μεταξύ προσυναπτικού και μετασυναπτικού νευρώνα καθορίζει την ανάπτυξη μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης (LTP) ή καταστολής αντίστοιχα (LTD). Με αυτό τον τρόπο εισάγεται ο ανταγωνισμός μεταξύ των συνάψεων και γενικότερα η εκμάθηση του δικτύου.

Η υλοποίηση των παραπάνω συναρτήσεων σε NMODL γλώσσα, μεταγλωττίστηκε στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και βρίσκεται στο αρχείο **stdprule.mod** στο παράρτημα II.

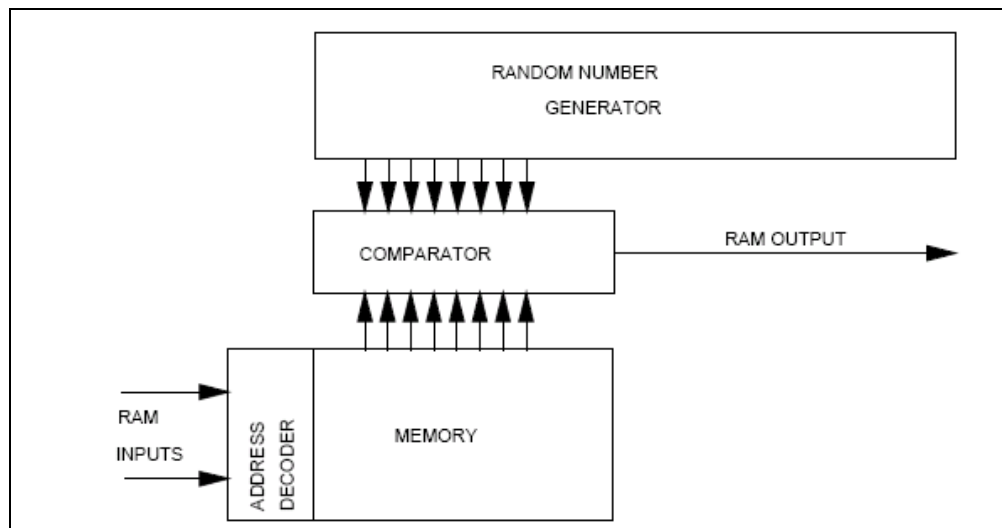
Ο μηχανισμός λειτουργεί έτσι ώστε, όταν το δυναμικό ενεργείας στον προσυναπτικό νευρώνα προηγείται της διέγερσης του μετασυναπτικού νευρώνα, τότε ο μηχανισμός λαμβάνει ένα γεγονός με `flag == 2` που συνεπάγεται με ενδυνάμωση της σύναψης που συνδέει τον προσυναπτικό με μετασυναπτικό νευρώνα και άρα αύξηση του βάρους της.

Αντίστροφα, εάν η διέγερση στον μετασυναπτικό νευρώνα προηγείται αυτής στον προσυναπτικό, τότε ο μηχανισμός λαμβάνει ένα γεγονός με `flag == 0`. Σε αυτή την

περίπτωση, το βάρος της σύναψης μειώνεται και άρα έχουμε μείωση της δύναμης της σύναψης.

3.4 Προσθήκη Μηχανισμού pRAM

Η αρχιτεκτονική του pRAM η οποία φαίνεται στο Σχήμα 3.4 και η οποία αποτελείται στην πιο απλή του μορφή, από έναν αριθμό θέσεων μνήμης, ένα συγκριτή και μία γεννήτρια τυχαίου αριθμού, έχει χρησιμοποιηθεί για να επιτευχθεί η στοχαστική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τις συνάψεις, όπως συμβαίνει, σε ένα βιολογικά ρεαλιστικό μοντέλο νευρώνων, όπου, οι συνάψεις από τις οποίες αποτελείται είναι στοχαστικές.

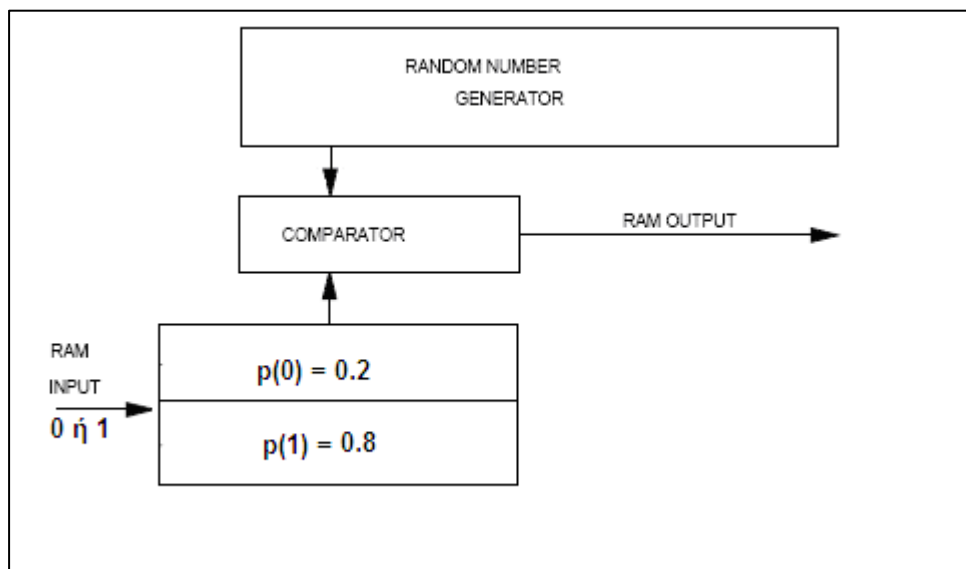


Σχήμα 3.4 Αρχιτεκτονική του pRAM (Clarkson et al., 1992). Αποτελείται από έναν αριθμό θέσεων μνήμης, ένα συγκριτή και μία γεννήτρια τυχαίου αριθμού. Κάθε είσοδος συνδέεται με μία θέση μνήμης, της οποίας, εάν το περιεχόμενο είναι μεγαλύτερο από έναν τυχαίο αριθμό που παράγεται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού, τότε το pRAM παράγει 1 (spike στην έξοδο)

Οι δυαδικές εισοδοί που φαίνονται στο Σχήμα 3.4 αποτελούν δείκτες σε θέσεις μνήμης και χρησιμοποιούνται για να επιλέξουν μία από αυτές. Τα στοιχεία που επιλέγονται από τις θέσεις μνήμης τα οποία αποτελούν πραγματικούς αριθμούς από $[0,1]$, καθορίζουν την πιθανότητα πυροδότησης του νευρώνα. Το στοιχείο αυτό, εάν είναι μεγαλύτερο από έναν τυχαίο αριθμό που παράγεται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού (Random Number Generator

στο Σχήμα 3.4) και ανήκει στο διάστημα $[0,1]$, τότε, το pRAM παράγει 1 (που μεταφράζεται με spike στην έξοδο) (Clarkson et al., 1992).

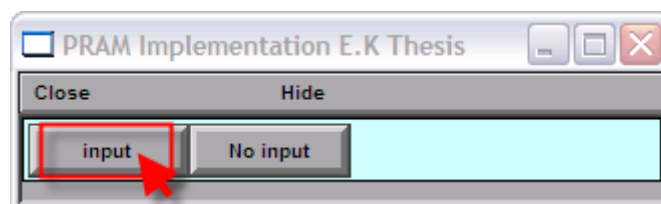
Για την αρχιτεκτονική του pRAM που υλοποιήθηκε για τους σκοπούς της παρούσας έρευνας, όπως φαίνεται στο σχήμα 3.5, έχει χρησιμοποιηθεί η είσοδος 1 στην περίπτωση όπου έχουμε σήμα εισόδου σε κάποια από τις τοποθεσίες του δενδρίτη και την είσοδο 0 εάν όχι. Επίσης, όταν η είσοδος είναι 1, τότε επιλέγεται η πιθανότητα $p(1)$ που είναι ίση με τον πραγματικό αριθμό 0,8. Η πιθανότητα αυτή έχει οριστεί να είναι αρκετά μεγάλη αφού θέλουμε να τη συνδέσουμε με τη στοχαστική φύση της σύναψης, όπου, υπάρχει η πιθανότητα, δυναμικά ενεργείας στο προσυναπτικό νευρώνα, να αποτύχουν να παράξουν διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά. Όταν η είσοδος είναι 0, τότε επιλέγεται η πιθανότητα $p(0)$ που είναι ίση με τον πραγματικό αριθμό 0.2. Η $p(0)$ συνδέεται με την αυθόρμητη φύση της σύναψης, όπου ακόμα και στην περίπτωση που δεν έχω διεγερτικό σήμα εισόδου, παράγεται διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό στην έξοδο.



Σχήμα 3.5 Αρχιτεκτονική του 1-pRAM. Όταν η είσοδος είναι 1, τότε επιλέγεται η πιθανότητα $p(1)$ που είναι ίση με τον πραγματικό αριθμό 0,8. Όταν η είσοδος είναι 0, τότε επιλέγεται η πιθανότητα $p(0)$ που είναι ίση με τον πραγματικό αριθμό 0,2. Την πιθανότητα $p(1)$ συνδέσουμε με τη στοχαστική φύση της σύναψης, ενώ την πιθανότητα $p(0)$ με την αυθόρμητη φύση της σύναψης.

Παρακάτω, βλέπουμε μερικά παραδείγματα από την υλοποίηση του pRAM μηχανισμού στο μοντέλο στο Neuron, εάν υποθέσουμε ότι είναι ενεργές οι συνάψεις A_2 και B_1 και ως αποτέλεσμα του μηχανισμού ο οποίος εφαρμόζεται σε κάθε μία από τις συνάψεις, συμπεριφέρονται στοχαστικά.

Όπως παρατηρούμε στο σχήμα 3.6, ο χρήστης του συστήματος έχει τη δυνατότητα να επιλέξει κατά πόσο η είσοδος του συστήματος θα είναι 1 ή 0. Εφόσον επιλεγεί το 1, αυτό σημαίνει ότι ο νευρώνας στόχος δέχεται σήματα εισόδου από τους νευρώνες με τους οποίους συνδέεται συναπτικά. Σε αυτήν την περίπτωση, επιλέγεται η πιθανότητα $p(1)$ που είναι ίση με 0,8 και η οποία συγκρίνεται με τον τυχαίο αριθμό που παράγεται από το Random Number Generator. Όπως παρατηρούμε από το σχήμα 3.7 η πιθανότητα αυτή είναι μεγαλύτερη από τον τυχαίο αριθμό ($p(1) > RN$) και άρα ο νευρώνας A πυροδοτεί. Όπως αναφέρθηκε και πιο πριν, η αρχιτεκτονική του pRAM έχει σχεδιαστεί για κάθε μία από τις συνάψεις και για αυτό, ο έλεγχος επαναλαμβάνεται και για τον νευρώνα B, όπου όπως παρατηρούμε επίσης από το σχήμα 3.7 η πιθανότητα αυτή είναι μεγαλύτερη από τον τυχαίο αριθμό ($p(1) > RN$) και άρα και ο νευρώνας B επίσης πυροδοτεί. Στο σχήμα 3.8 φαίνεται η γραφική παράσταση του δυναμικού της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο, όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές. Ο νευρώνας στόχος δέχεται είσοδο από τον νευρώνα A που πυροδοτεί όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t = 0$ msec (φαίνεται με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση). Ο νευρώνας B (με τον οποίο συνδέεται συναπτικά στο σημείο B_1 του δενδρίτη σε απόσταση 0.1 από το σώμα) πυροδοτεί με χρονική διαφορά 15 msec (φαίνεται με κόκκινο χρώμα στην γραφική παράσταση).



Σχήμα 3.6 Μηχανισμός pRAM – Επιλογή από τον χρήστη, ο νευρώνας στόχος να δέχεται σήμα εισόδου

```

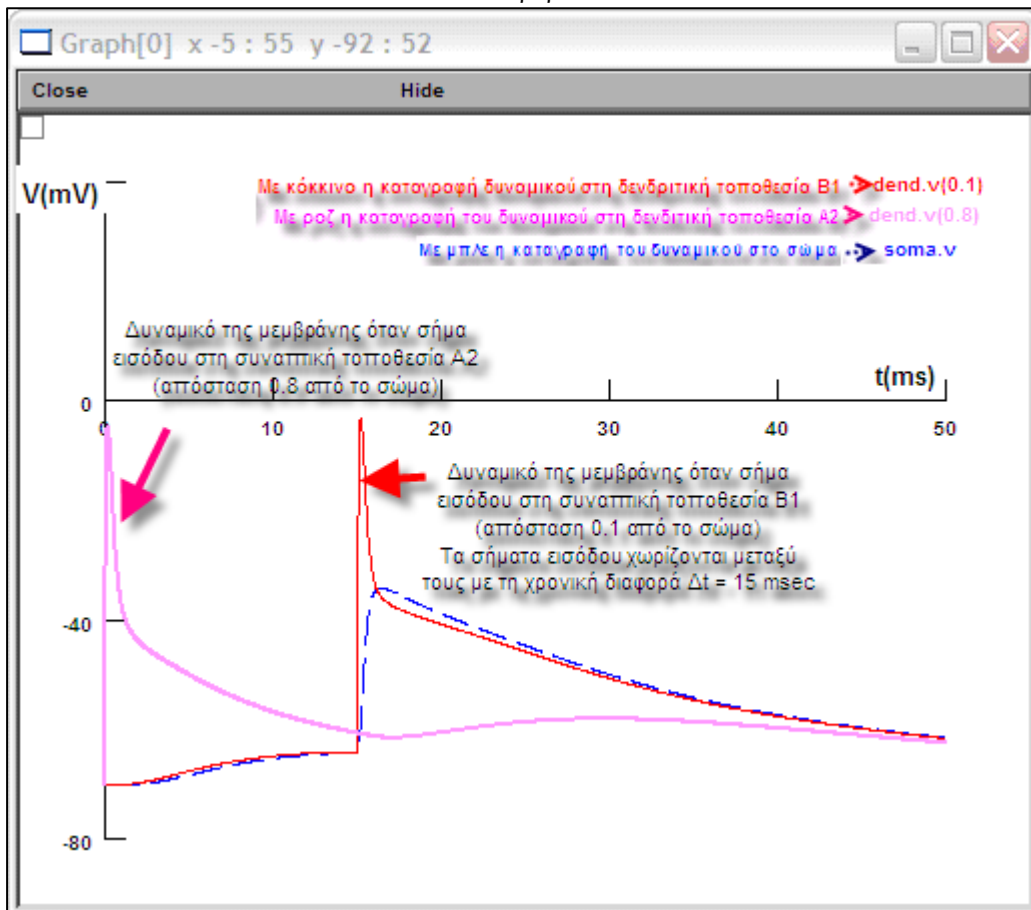
nrniv
NEURON -- Release 6.2.3 (2203) 2008-08-28
Duke, Yale, and the BlueBrain Project -- Copyright 1984-20
See http://www.neuron.yale.edu/credits.html

loading membrane mechanisms from nrnmech.dll
Additional mechanisms from files
  NACHAN2.MOD

oc>p1 > RN - > A2 fires
p1 > RN - > B fires

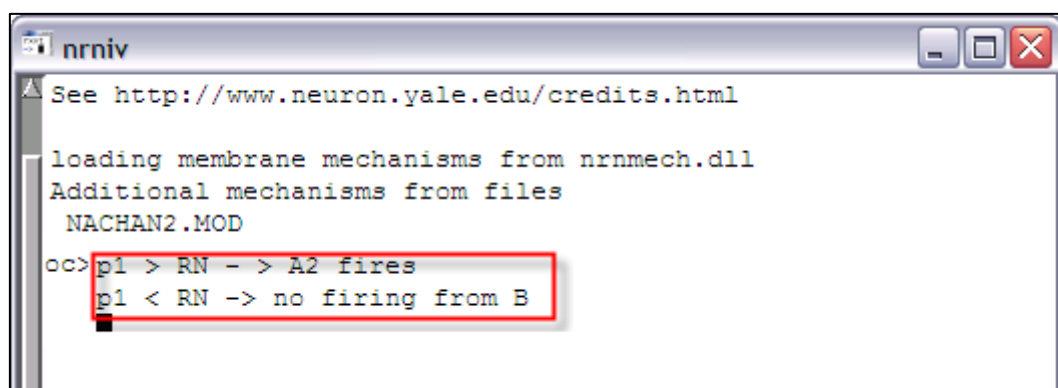
```

Σχήμα 3.7 Μηχανισμός pRAM – Οι πιθανότητες εισόδου (p1) συγκρίνονται με τους τυχαίους αριθμούς που παράγονται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού (RN) με αποτέλεσμα, οι νευρώνες A και B να πυροβολούν.



Σχήμα 3.8 Γραφική Παράσταση που δείχνει το δυναμικό της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο, όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές – Ο νευρώνας στόχος δέχεται είσοδο από τον νευρώνα A (με τον οποίο συνδέεται συναπτικά στο σημείο A₂ του δενδρίτη σε απόσταση 0.8 από το σώμα) και πυροδοτεί όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή t=0 msec (φαίνεται με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση). Ο νευρώνας B (με τον οποίο συνδέεται συναπτικά στο σημείο B₁ του δενδρίτη σε απόσταση 0.1 από το σώμα) πυροδοτεί με χρονική διαφορά 15 msec (φαίνεται με κόκκινο χρώμα στην γραφική παράσταση). Με μπλε φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα

Στις παρακάτω οθόνες (Σχήματα 3.9 και 3.10) παρατηρούμε την περίπτωση όπου, ο νευρώνας στόχος δέχεται είσοδο από τη συναπτική τοποθεσία A_2 (που βρίσκεται σε απόσταση 0.8 από το σώμα) και παράγει δυναμικό ενεργείας στην έξοδο. Παρόμοια, όταν ο νευρώνας στόχος δεχθεί είσοδο από τη συναπτική τοποθεσία B_1 (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) αποτυγχάνει να παράξει διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό στην έξοδο. Όπως παρατηρούμε από το σχήμα 3.9, ο νευρώνας A πυροδοτεί, αφού η πιθανότητα p_1 είναι μεγαλύτερη από τον τυχαίο αριθμό που παράγεται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού. Ο έλεγχος επαναλαμβάνεται και για τον νευρώνα B, όπου όπως παρατηρούμε επίσης από το σχήμα 3.9 η πιθανότητα αυτή είναι μικρότερη από τον τυχαίο αριθμό ($p(1) < RN$) και άρα και ο νευρώνας B δεν πυροδοτεί. Στο σχήμα 3.10 φαίνεται η γραφική παράσταση του δυναμικού της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο, όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές. Ο νευρώνας στόχος δέχεται είσοδο από τον νευρώνα A που πυροδοτεί όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t = 0$ msec (φαίνεται με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση). Ο νευρώνας B (με τον οποίο συνδέεται συναπτικά στο σημείο B_1 του δενδρίτη σε απόσταση 0.1 από το σώμα) δέχεται διεγερτικό σήμα στην είσοδο με χρονική διαφορά 15 msec όμως αποτυγχάνει να πυροδοτήσει (φαίνεται με κόκκινο χρώμα στην γραφική παράσταση)

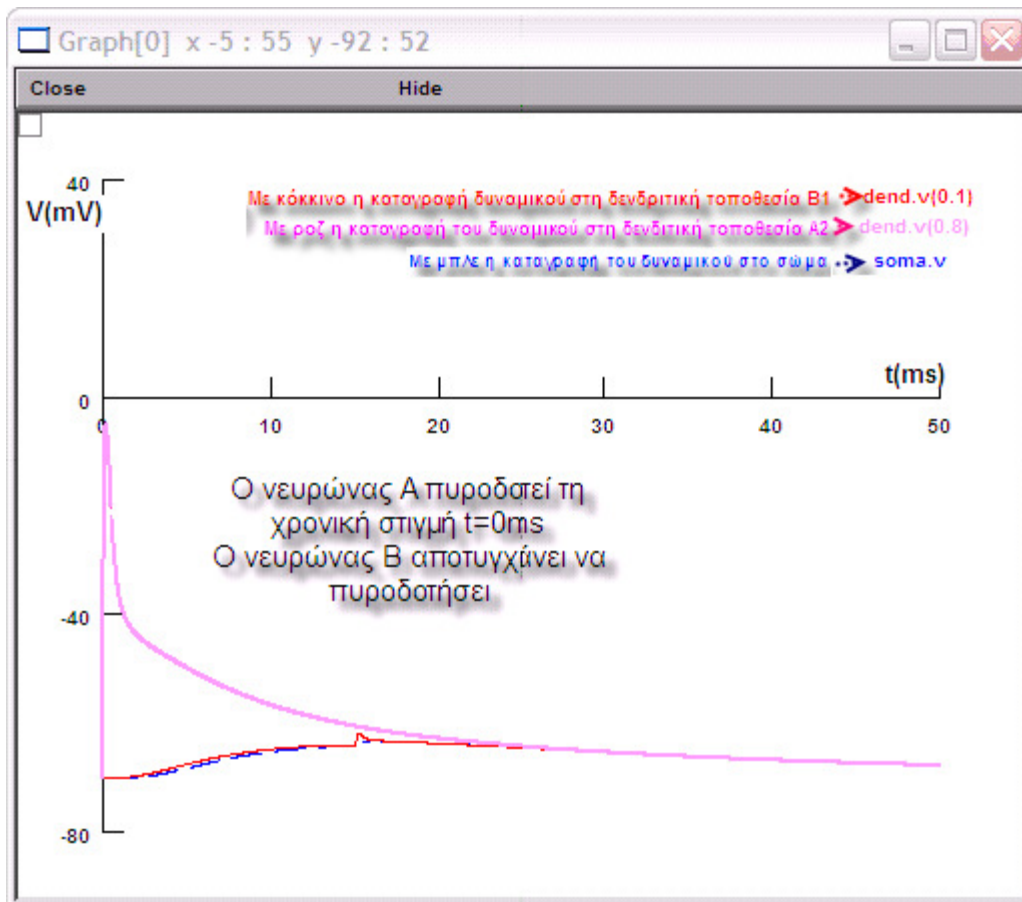


```

nrniv
See http://www.neuron.yale.edu/credits.html
loading membrane mechanisms from nrnmech.dll
Additional mechanisms from files
NACHAN2.MOD
oc> p1 > RN - > A2 fires
p1 < RN -> no firing from B

```

Σχήμα 3.9 Μηχανισμός pRAM – Οι πιθανότητες εισόδου (p_1) συγκρίνονται με τους τυχαίους αριθμούς που παράγονται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού (RN) με αποτέλεσμα, οι νευρώνες A να πυροδοτεί, ενώ ο νευρώνας B όχι.

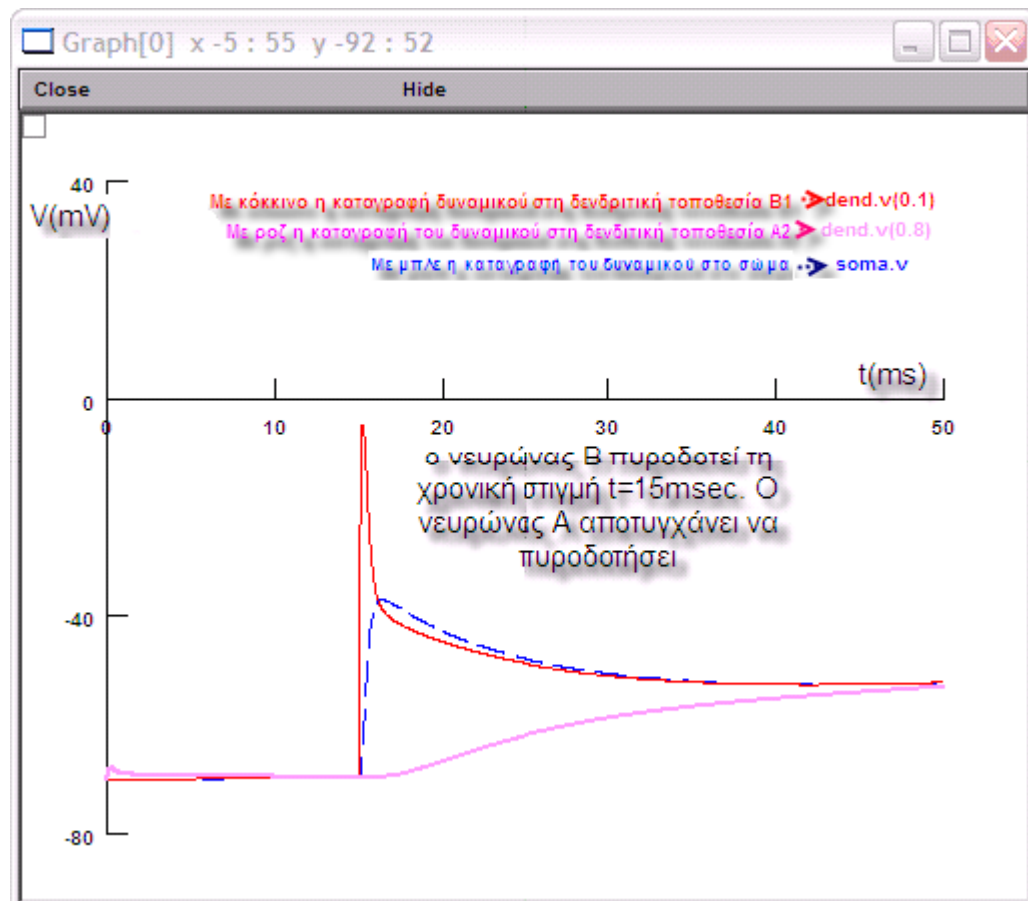


Σχήμα 3.10 Γραφική Παράσταση που καταγράφει το δυναμικό της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο, όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές με την εφαρμογή του μηχανισμού pRAM – Ο νευρώνας στόχος δέχεται είσοδο από τον νευρώνα Α (με τον οποίο συνδέεται συναπτικά στο σημείο A_2 του δενδρίτη σε απόσταση 0.8 από το σώμα) και πυροδοτεί όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t = 0$ msec (φαίνεται με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση). Ο νευρώνας Β (με τον οποίο συνδέεται συναπτικά στο σημείο B_1 του δενδρίτη σε απόσταση 0.1 από το σώμα) αποτυγχάνει να πυροδοτηθεί παρά το γεγονός ότι δέχεται σήμα εισόδου (φαίνεται με κόκκινο χρώμα στην γραφική παράσταση). Με μπλε φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα

Στις παρακάτω οθόνες (Σχήματα 3.11 και 3.12) παρατηρούμε την περίπτωση όπου, στην περίπτωση της σύναψης Α, spike στην είσοδο έχει αποτύχει να παράξει spike στην έξοδο, αντίθετα από τη σύναψη Β όπου, το δυναμικό ενεργείας στην είσοδο, έχει οδηγήσει σε διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό στην έξοδο.

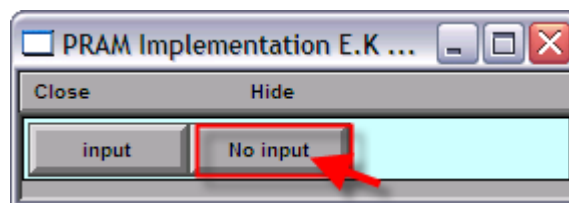

```
nrniv
Additional mechanisms from files
NACHAN2.MOD
oc> p1 < RN -> no firing from A2
p1 > RN -> B fires
```

Σχήμα 3.11 Μηχανισμός pRAM – Οι πιθανότητες εισόδου $p(1)$, συγκρίνονται με τους τυχαίους αριθμούς που παράγονται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού (RN) με αποτέλεσμα, ο νευρώνας A να αποτυγχάνει να πυροδοτηθεί ενώ ο νευρώνας B να πυροδοτεί

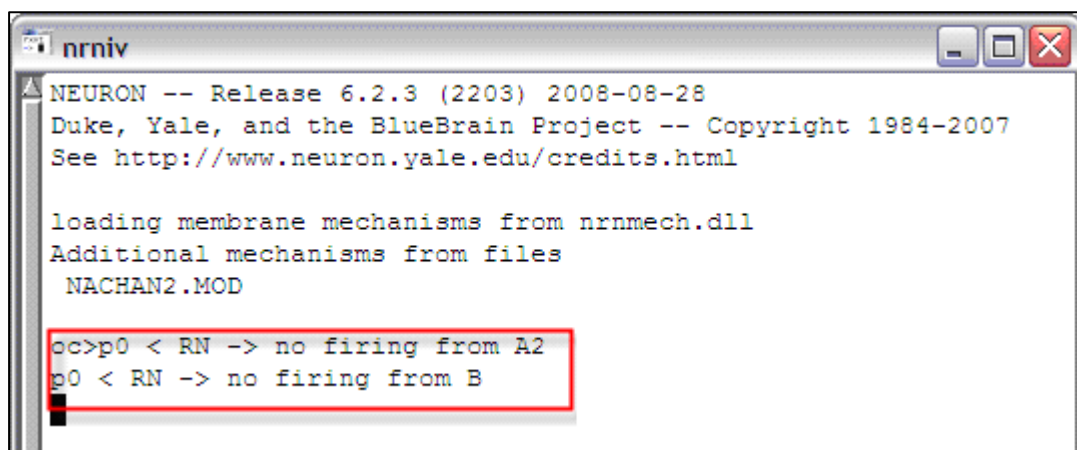


Σχήμα 3.12 Γραφική Παράσταση που καταγράφει το δυναμικό της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο, όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές με την εφαρμογή του μηχανισμού pRAM – Ο νευρώνας A με τον οποίο ο νευρώνας στόχος συνδέεται συναπτικά στο σημείο A₂ του δενδρίτη σε απόσταση 0.8 από το σώμα, αποτυγχάνει να πυροδοτηθεί παρά το γεγονός ότι δέχεται σήμα εισόδου (φαίνεται με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση). Αντίθετα ο νευρώνας B (με τον οποίο ο νευρώνας στόχος συνδέεται συναπτικά στο σημείο B₁ του δενδρίτη σε απόσταση 0.1 από το σώμα) πυροδοτεί τη χρονική στιγμή t=15msec (φαίνεται με κόκκινο χρώμα στην γραφική παράσταση). Με μπλε φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα.

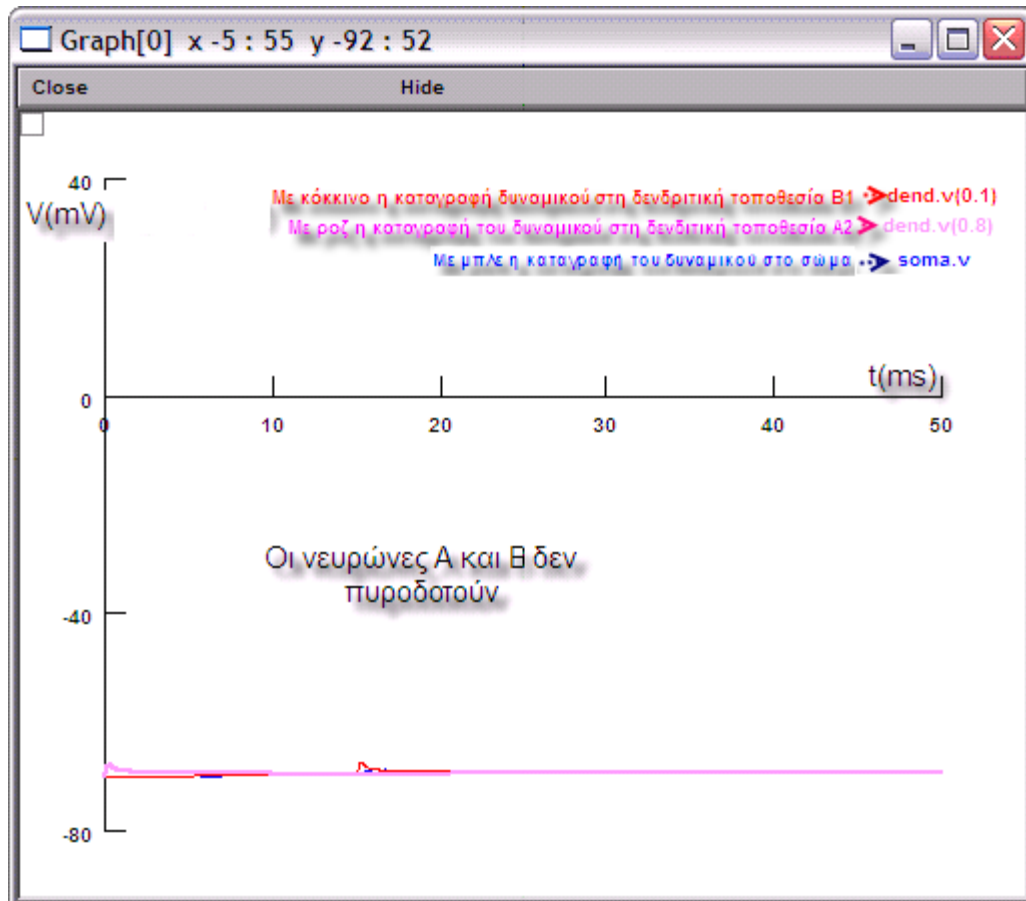
Στις παρακάτω οθόνες (Σχήμα 3.13 και 3.14), παρατηρούμε την περίπτωση που ο χρήστης του συστήματος, επιλέγει η είσοδος του συστήματος να είναι ίση με 0. Εφόσον επιλέγουμε το 0, αυτό σημαίνει ότι επιλέγεται η πιθανότητα $p(0)$ που είναι ίση με 0.2 και η οποία συγκρίνεται με τον τυχαίο αριθμό που παράγεται από το Random Number Generator. Όπως παρατηρούμε από το Σχήμα 3.14 η πιθανότητα αυτή είναι μικρότερη από τον τυχαίο αριθμό ($p(0) < RN$) και άρα ο νευρώνας A δεν πυροδοτεί. Ο έλεγχος επαναλαμβάνεται και για τον νευρώνα B, όπου όπως παρατηρούμε επίσης από το Σχήμα 3.14 η πιθανότητα αυτή είναι μικρότερη από τον τυχαίο αριθμό ($p(0) < RN$) και άρα, ούτε ο νευρώνας B πυροδοτεί.



Σχήμα 3.13 Μηχανισμός pRAM – Επιλογή από τον χρήστη, ο νευρώνας στόχος να μην δέχεται σήμα εισόδου



Σχήμα 3.14 Μηχανισμός pRAM – Οι πιθανότητες εισόδου $p(0)$, συγκρίνονται με τους τυχαίους αριθμούς που παράγονται από τη γεννήτρια τυχαίου αριθμού (RN) με αποτέλεσμα οι νευρώνες A και B να μην πυροδοτούν.



Σχήμα 3.15 Γραφική Παράσταση που καταγράφει το δυναμικό της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές με την εφαρμογή του μηχανισμού pRAM. Η είσοδος είναι ίση με 0 – Οι νευρώνες A και B δεν δέχονται σήματα εισόδου και αποτυγχάνουν να πυροδοτηθούν. Με κόκκινο φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B₁, με ροζ φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A₂, ενώ με μπλε η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα.

Το παράδειγμα στα σχήματα 3.16 και 3.17 μελετά ένα διαφορετικό ενδεχόμενο της περίπτωσης ο χρήστης του συστήματος να επιλέγει η είσοδος του συστήματος να είναι ίση με μηδέν. Όπως παρατηρούμε από το σχήμα 3.16, η πιθανότητα $p(0)$ η οποία συγκρίνεται με τον τυχαίο αριθμό που παράγεται από το Random Number Generator είναι μικρότερη ($p(0) < RN$) και άρα ο νευρώνας A δεν πυροδοτεί. Ο έλεγχος επαναλαμβάνεται και για τον νευρώνα B, όπου όπως παρατηρούμε, επίσης από το Σχήμα 3.16, η πιθανότητα $p(0)$ είναι μεγαλύτερη από τον τυχαίο αριθμό ($p(0) > RN$) και άρα, ο νευρώνας B πυροδοτεί επαληθεύοντας έτσι την αυθόρμητη φύση της σύναψης, αφού σε αυτή την περίπτωση, δεν υπάρχει διεγερτικό σήμα εισόδου, όμως έχει παραχθεί διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό στην έξοδο. Η γραφική παράσταση στο σχήμα 3.17 καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο για αυτήν την περίπτωση.

```

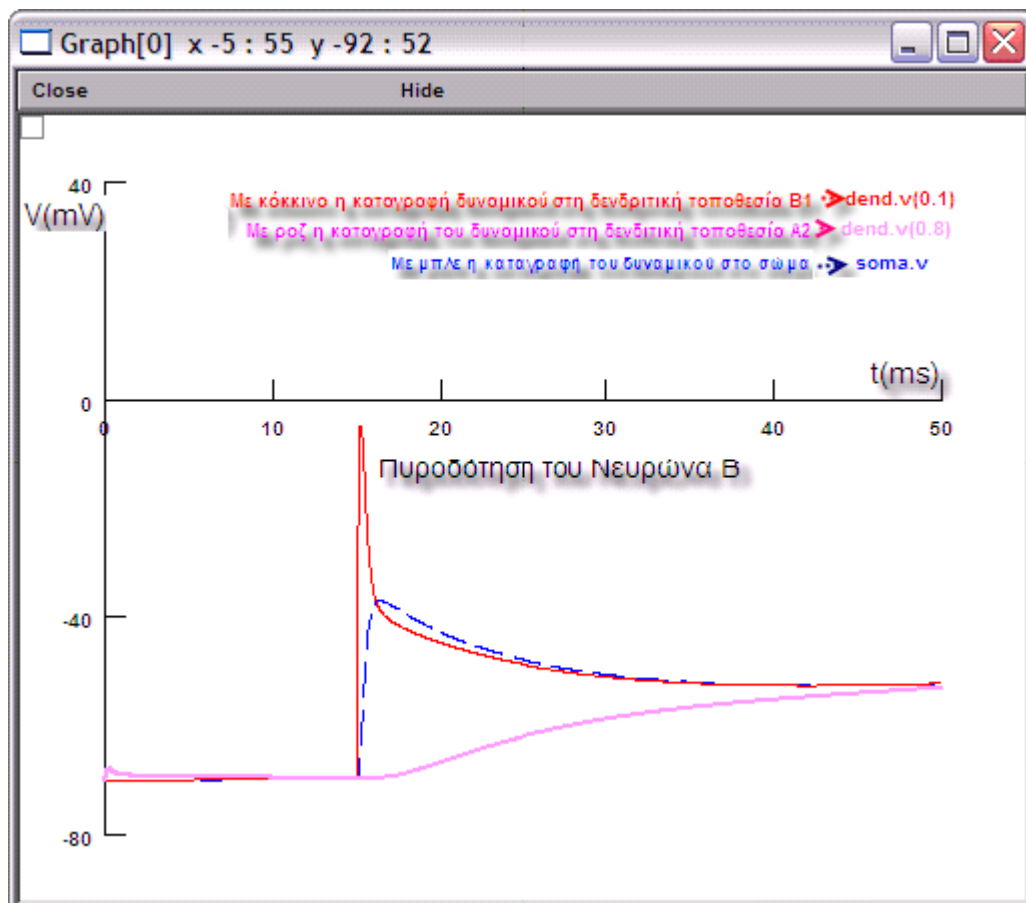
nrniv
NEURON -- Release 6.2.3 (2203) 2008-08-28
Duke, Yale, and the BlueBrain Project -- Copyright 1984-2007
See http://www.neuron.yale.edu/credits.html

loading membrane mechanisms from nrnmech.dll
Additional mechanisms from files
  NACHAN2.MOD

p0 < RN -> no firing from A2
p0 > RN -> B fires

```

Σχήμα 3.16 Μηχανισμός pRAM – Οι πιθανότητες εισόδου $p(0)$, συγκρίνονται με τους τυχαίους αριθμούς, με αποτέλεσμα, ο νευρώνας B να πυροδοτεί ενώ ο A όχι.



Σχήμα 3.17 Γραφική Παράσταση που καταγράφει το δυναμικό της μεμβράνης σε σχέση με το χρόνο όταν οι συνάψεις είναι στοχαστικές με την εφαρμογή του μηχανισμού pRAM – Το δυναμικό της μεμβράνης στην περίπτωση όπου η είσοδος είναι ίση με 0, δηλαδή δεν υπάρχει διεγερτικό σήμα εισόδου, παρόλα όμως αυτά ενώ ο νευρώνας A αποτυγχάνει να πυροδοτήσει, αντίθετα, ο νευρώνας B πυροδοτεί. Με κόκκινο φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , με ροζ φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , ενώ με μπλε η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα.

Πληροφορίες σχετικά με το πώς τρέχουμε τα σχετικά προγράμματα στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και παραγωγή των γραφικών παραστάσεων που φαίνονται στα Σχήμα 3.6 έως και Σχήμα 3.17 υπάρχουν στο παράρτημα I.

Κεφάλαιο 4

Αποτελέσματα και Συζήτηση

- 4.1 Εισαγωγή Ρευμάτων στο Μοντέλο
 - 4.1.1 Ρεύμα Επίμονου Na
 - 4.1.1.1 Εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2
 - 4.1.1.2 Εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B
 - 4.1.1.3 Δύο εισερχόμενα σήματα στις συνάψεις A_2 και B
 - 4.1.1.4 Μελέτη του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων
 - 4.1.2 Ρεύμα Καλίου τύπου A
 - 4.1.2 Ρεύμα Ασβεστίου τύπου T
 - 4.2 Μηχανισμός μάθησης με STDP
 - 4.3 Στοχαστικές συνάψεις
-

4.1 Εισαγωγή Ρευμάτων στο μοντέλο

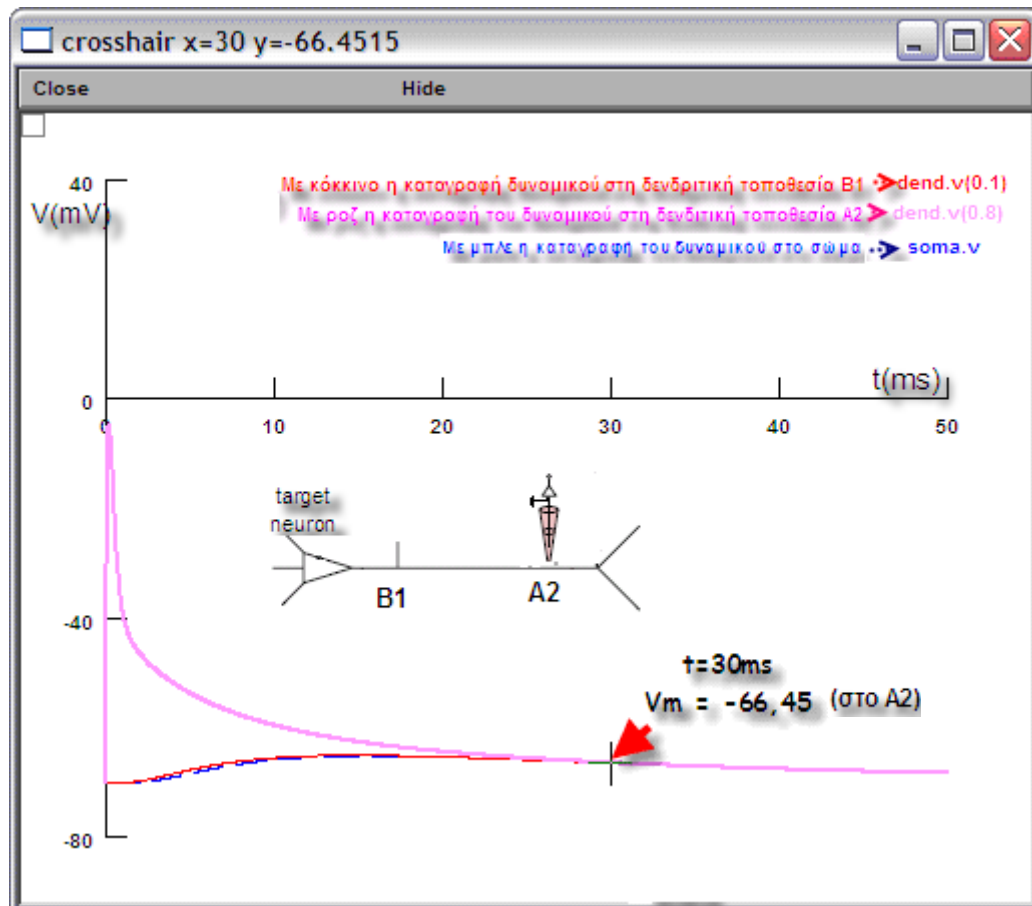
Στην προηγούμενη εργασία των (Bugmann & Christodoulou, 2001), έχει μελετηθεί η επίδραση που έχει στο μοντέλο η εισαγωγή πρόσθετων ρευμάτων Νατρίου και η οποία περιγράφεται στις ενότητες 4.1.1.1, 4.1.1.2 και 4.1.1.3

4.1.1 Ρεύμα επίμονου Na

4.1.1.1 Εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2

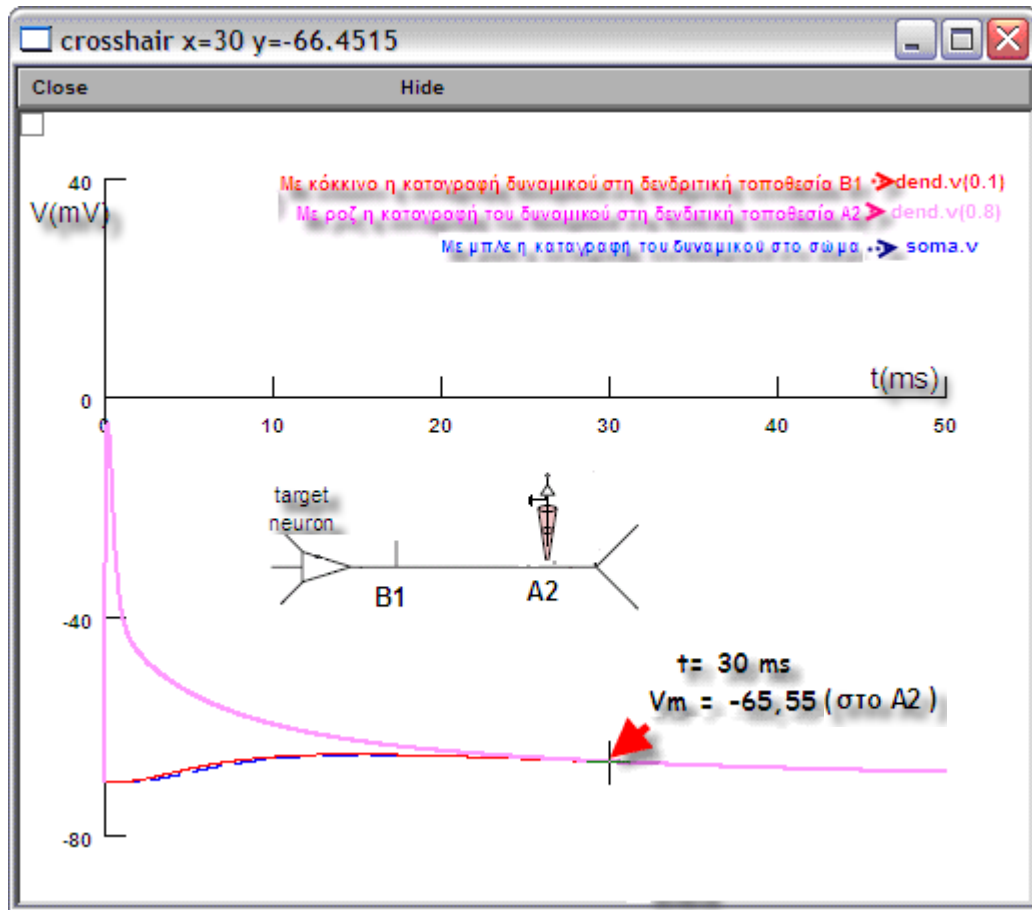
Για να μπορέσουμε να παρατηρήσουμε την επίδραση των επιπρόσθετων επίμονων ρευμάτων Na στο μοντέλο μελετούμε τις διαφορές στο δυναμικό της μεμβράνης στις περιπτώσεις που περιγράφονται πιο κάτω:

Η γραφική παράσταση στο Σχήμα 4.1 δείχνει τις τιμές του δυναμικού στα διάφορα σημεία του δικτύου, όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A2 (σε απόσταση 0.8 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t=0\text{ms}$, ενώ στους δενδρίτες, υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα.



Σχήμα 4.1 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A2 του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.8 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t=0\text{ms}$. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα.

Η γραφική παράσταση στο Σχήμα 4.2, δείχνει τα αποτελέσματα της ίδιας προσομοίωσης με τη διαφορά ότι, στους δενδρίτες είναι ενεργά πρόσθετα κανάλια επίμονου *Na*.



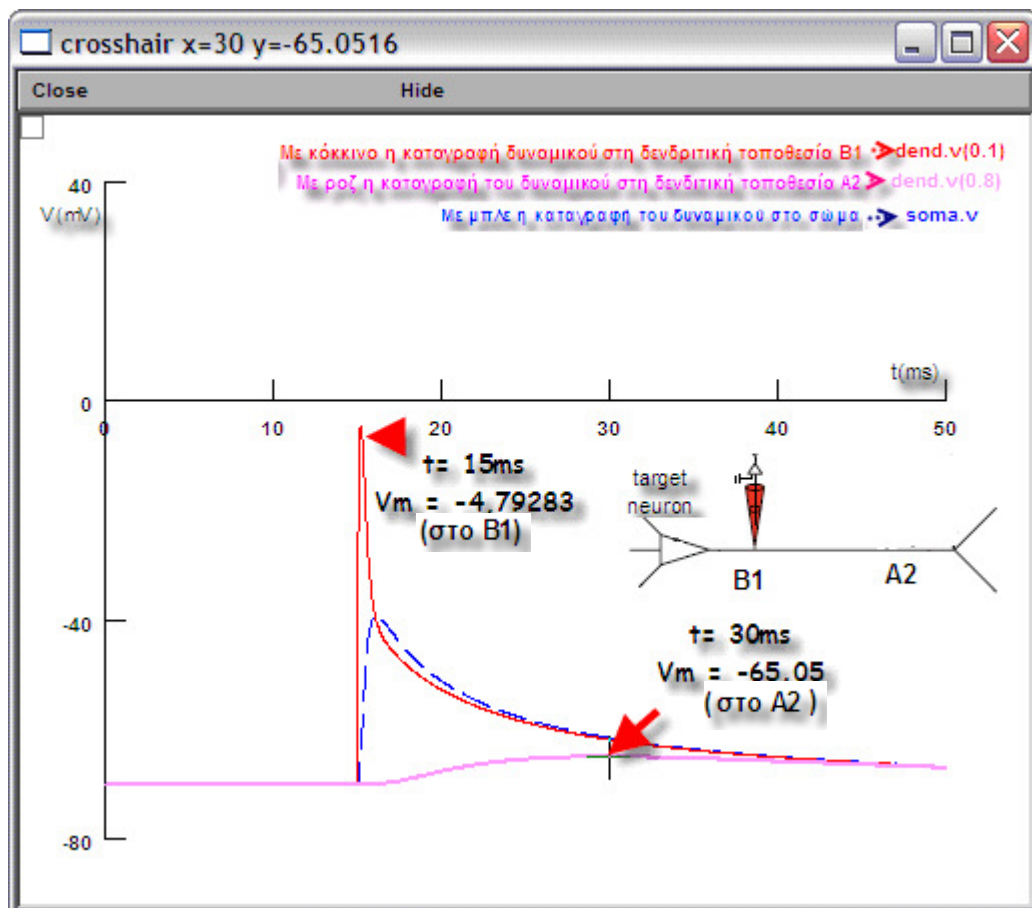
Σχήμα 4.2 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A2 του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.8 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t=0$ ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν πρόσθετα κανάλια επίμονου Na.

Αν συγκρίνουμε τις παραπάνω γραφικές παραστάσεις (Σχήμα 4.1 και 4.2), θα παρατηρήσουμε ότι, τη χρονική στιγμή $t=30$ ms, το δυναμικό στη σύναψη A₂ είναι περίπου 1mV μεγαλύτερο όταν υπάρχει πρόσθετο ρεύμα επίμονου Νατρίου (Na) στους δενδρίτες. Αυτό βέβαια συμβαίνει γιατί η εισαγωγή πρόσθετων ρευμάτων επίμονου Na, προκαλεί το άνοιγμα περισσότερων διαύλων Na, γεγονός που οδηγεί σε μεγαλύτερη εκπόλωση της μεμβράνης και αύξηση του εύρους του δυναμικού ενεργείας.

Πληροφορίες σχετικά με το πώς τρέχουμε το σχετικό πρόγραμμα στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και παραγωγή της γραφικής παράστασης που φαίνεται στα σχήματα 4.1 & 4.2 υπάρχουν στο παράρτημα I.

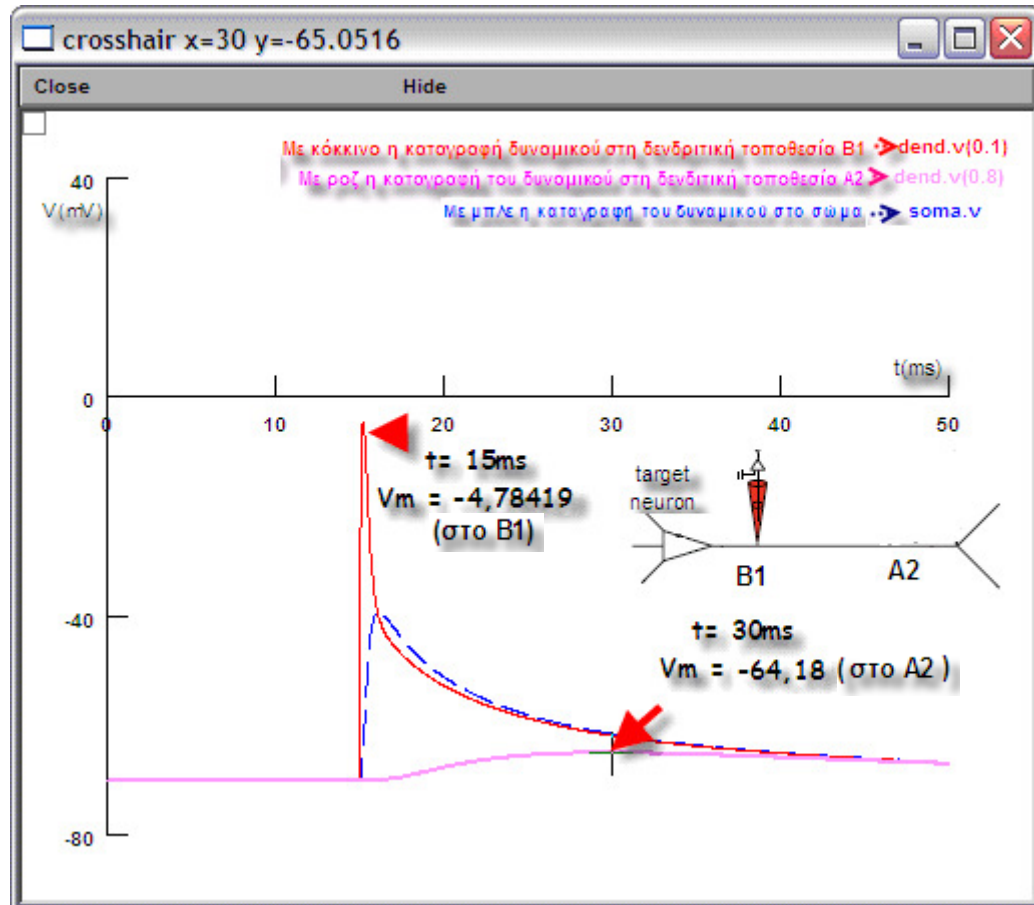
4.1.1.2 Εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁

Η γραφική παράσταση στο Σχήμα 4.3 δείχνει τις τιμές του δυναμικού στα διάφορα σημεία του νευρώνα, όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t = 15\text{ms}$, ενώ στους δενδρίτες, υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα.



Σχήμα 4.3 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t = 15\text{ms}$. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα.

Η γραφική παράσταση στο Σχήμα 4.4 δείχνει τα αποτελέσματα της ίδιας προσομοίωσης με τη διαφορά ότι, όταν στους δενδρίτες είναι ενεργά πρόσθετα κανάλια *Na*.



Σχήμα 4.4 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t=15$ ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A₂, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B₁, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν πρόσθετα κανάλια επίμονου *Na*.

Αν συγκρίνουμε τις παραπάνω γραφικές παραστάσεις, θα παρατηρήσουμε τα εξής:

- Τη χρονική στιγμή $t=30$ ms, το δυναμικό στη σύναψη A₂ είναι 0.87mV μεγαλύτερο όταν υπάρχει πρόσθετο ρεύμα επίμονου Νατρίου (*Na*) στους δενδρίτες
- Τη χρονική στιγμή $t=30$ ms, το δυναμικό στη σύναψη A₂, όταν έχω εισερχόμενο σήμα μόνο στη σύναψη B (Σχήμα 4.4), συγκρινόμενο με την αντίστοιχη τιμή όταν έχω

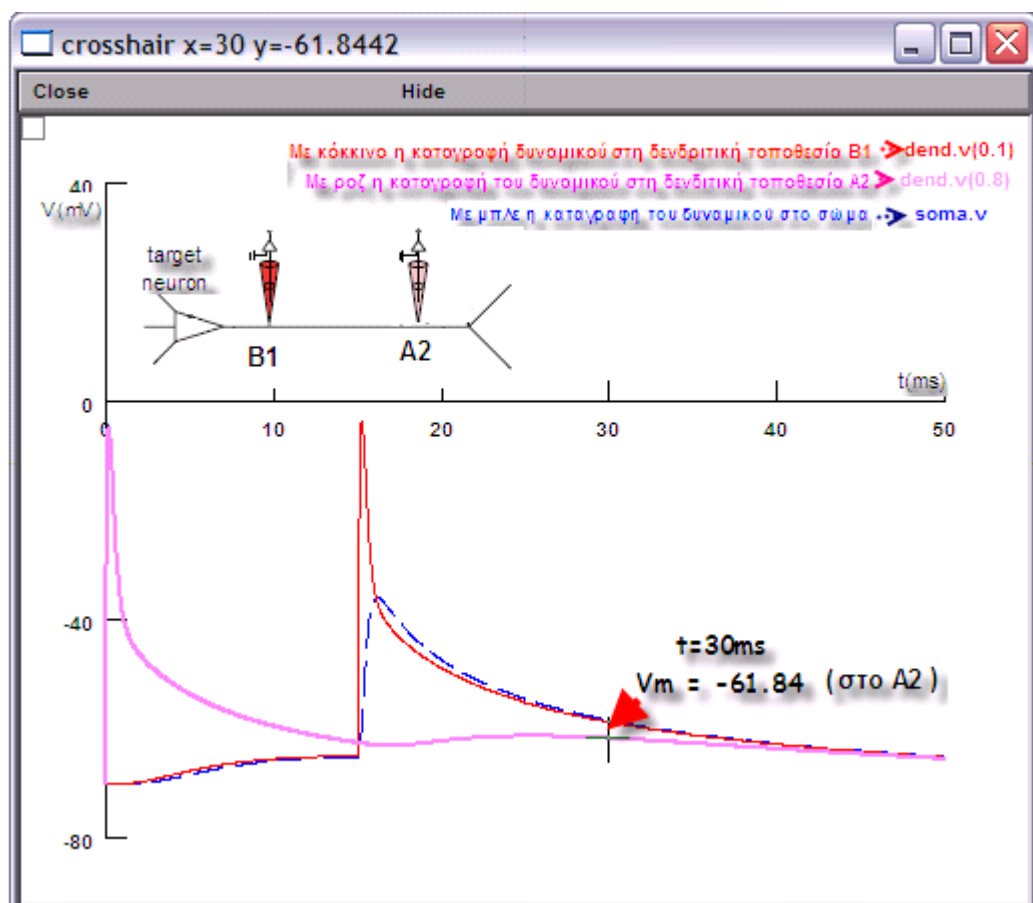
εισερχόμενο σήμα μόνο στη σύναψη A_2 (Σχήμα 4.2), είναι 1,37mV ($-65.551 - -64.181$ mV) μεγαλύτερο.

Το γεγονός ότι, τα πρόσθετα ρεύματα επίμονου Na , συμβάλουν στην μετάδοση του διεγερτικού δυναμικού το οποίο προέρχεται από τη σύναψη B_1 και μεταδίδεται προς τα πίσω (back propagation) ενισχύοντας έτσι τις συνάψεις του νευρώνα A , ενισχύουν το πειραματικό αποτέλεσμα αρκετών προηγούμενων εργασιών με πρωτοπόρους τους Stuart & Sakmann (1994), ότι στους δενδρίτες υπάρχουν ενεργά ρεύματα στα οποία οφείλεται η παραγωγή δυναμικών ενεργείας και η μετάδοση τους προς τα πίσω, ενισχύοντας έτσι τα σήματα σε απομακρυσμένους δενδρίτες.

Πληροφορίες σχετικά με το πώς τρέχουμε το σχετικό πρόγραμμα στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και παραγωγή της γραφικής παράστασης που φαίνεται στα σχήματα 4.3 & 4.4 υπάρχουν στο παράρτημα I.

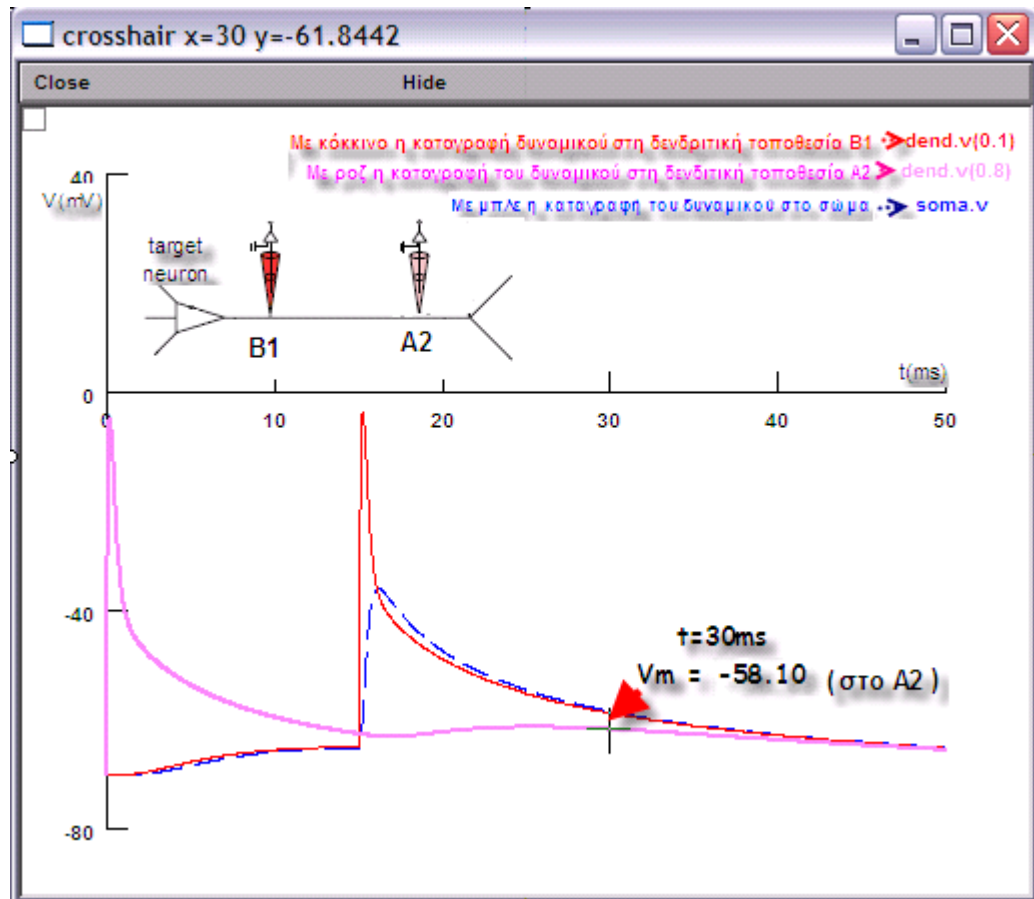
4.1.1.3 Δύο εισερχόμενα σήματα στις συνάψεις A_2 και B_1

Η γραφική παράσταση 4.5 δείχνει τις τιμές του δυναμικού στα διάφορα σημεία του νευρώνα, όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στις συνάψεις A_2 και B_1 του μοντέλου τις χρονικές στιγμές $t=0\text{ms}$ και $t=15\text{ms}$ αντίστοιχα. Στους δενδρίτες, υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα.



Σχήμα 4.5 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0\text{ms}$ και μετά από 15ms , δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=15\text{ms}$ έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα.

Η γραφική παράσταση στο σχήμα 4.6 δείχνει τα αποτελέσματα της ίδιας προσομοίωσης με τη διαφορά ότι, όταν στους δενδρίτες είναι ενεργά, πρόσθετα κανάλια επίμονου Na .



Σχήμα 4.6 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 15 ms, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=15$ ms έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες έχουμε ενεργά κανάλια επίμονου Na

Από τις γραφικές παραστάσεις στα σχήματα 4.5 και 4.6, παρατηρούμε τα εξής:

- Τη χρονική στιγμή $t=30$ ms, το δυναμικό στη σύναψη A_2 είναι 3.744 mV μεγαλύτερο όταν υπάρχει πρόσθετο ρεύμα επίμονου Νατρίου (Na) στους δενδρίτες αποτέλεσμα που αποδεικνύει ξανά ότι η ύπαρξη πρόσθετων ρευμάτων Νατρίου στους δενδρίτες πέραν των

προεπιλεγμένων με βάση το μοντέλο Hodgkin & Huxley, επιτρέπει να περάσει περισσότερο ρεύμα οδηγώντας σε μεγαλύτερο Διεγερτικό Μετασυναπτικό Δυναμικό.

Από τις γραφικές παραστάσεις στα σχήματα 4.1 και 4.5, παρατηρούμε τα εξής:

- Τη χρονική στιγμή $t = 30 \text{ ms}$, το δυναμικό στη σύναψη A_2 , όταν έχω εισερχόμενο σήμα μόνο στη σύναψη A_2 (Σχήμα 4.1), συγκρινόμενο με την αντίστοιχη τιμή όταν έχω εισερχόμενο σήμα στις συνάψεις A_2 και B_1 (Σχήμα 4.5), είναι 4.61 mV ($-66.451 - -61.841 \text{ mV}$) μεγαλύτερο, πράγμα που σημαίνει ότι το συναπτικό δυναμικό το οποίο προέρχεται από τη σύναψη B_1 μεταδίδεται προς τα πίσω (*back propagation*) και προσθέτει στη σύναψη A_2 , 4.61 mV . Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες δεν υπάρχουν πρόσθετα κανάλια επίμονου Na .

Από τις γραφικές παραστάσεις στα σχήματα 4.2 και 4.6, παρατηρούμε τα εξής:

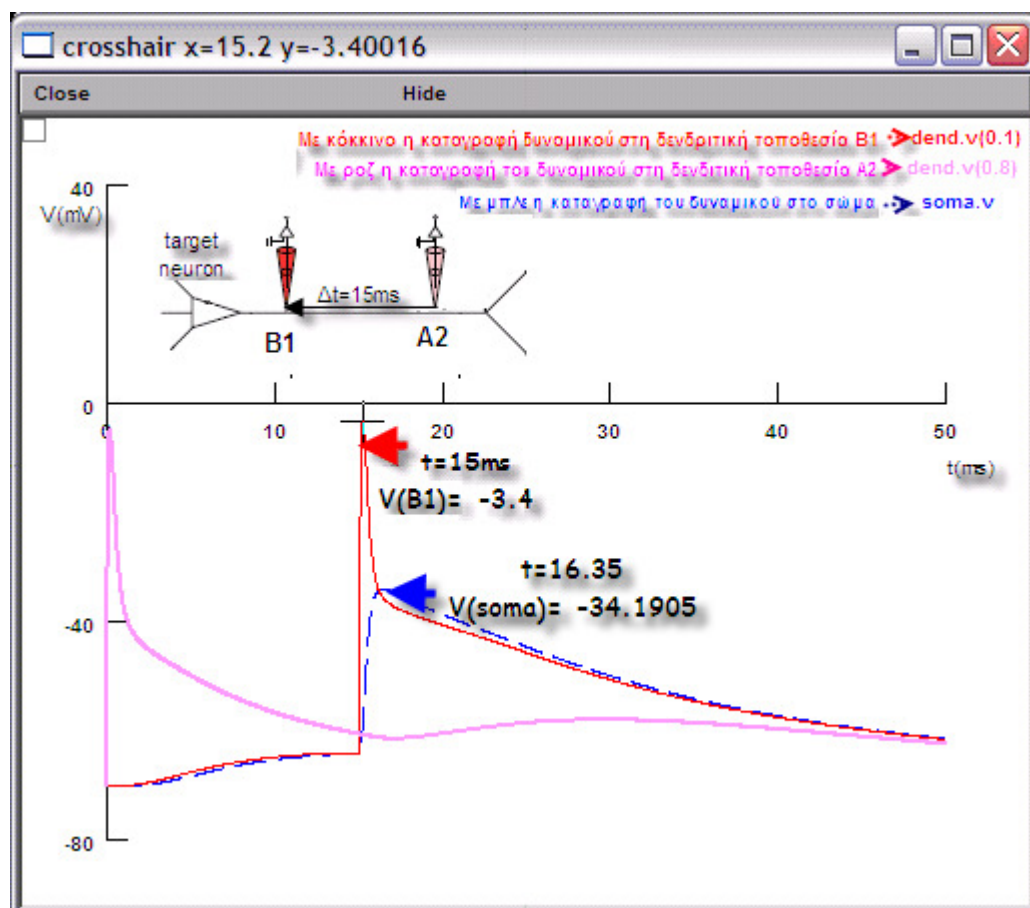
- Τη χρονική στιγμή $t = 30 \text{ ms}$, το δυναμικό στη σύναψη A_2 , όταν έχω εισερχόμενο σήμα μόνο στη σύναψη A_2 (Σχήμα 4.2), συγκρινόμενο με την αντίστοιχη τιμή όταν έχω εισερχόμενο σήμα στις συνάψεις A_2 και B_1 και πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου (Σχήμα 4.6), είναι 7.45 mV ($-65.551 - -58.101 \text{ mV}$) μεγαλύτερο, πράγμα που σημαίνει ότι τα πρόσθετα κανάλια Na που έχουμε προσθέσει στο μοντέλο έχουν διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στην αύξηση του δυναμικού που μεταδίδεται προς τα πίσω και προέρχεται από τη σύναψη B_1 .

Πληροφορίες σχετικά με το πώς τρέχουμε το σχετικό πρόγραμμα στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και παραγωγή της γραφικής παράστασης που φαίνεται στα σχήματα 4.5 & 4.6 υπάρχουν στο παράρτημα I.

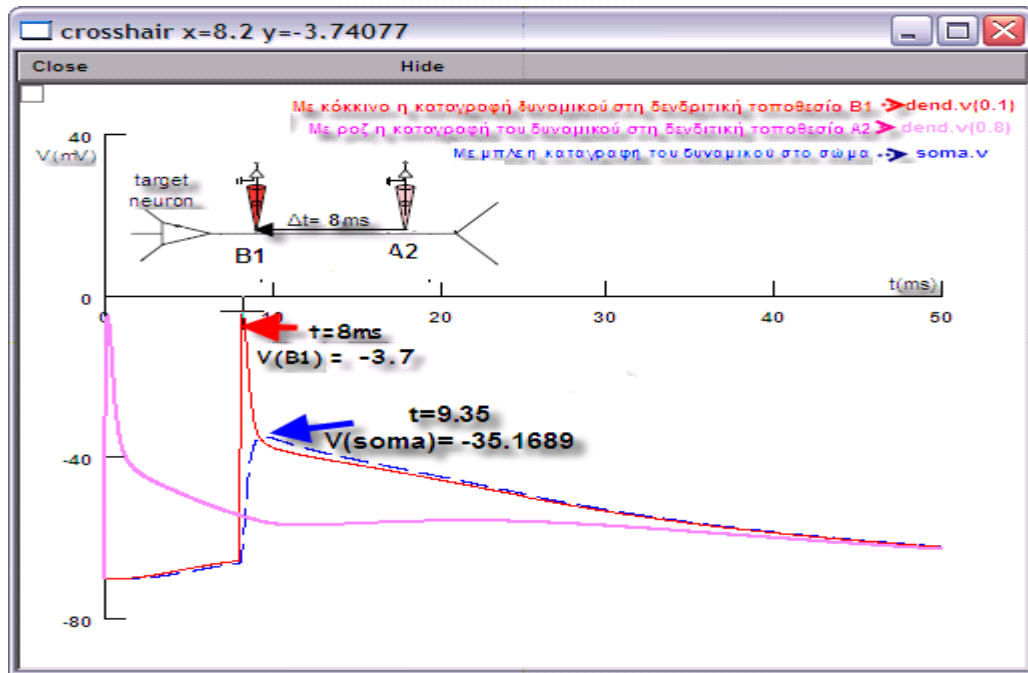
4.1.1.4 Μελέτη του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων

Με τις παρακάτω προσομοιώσεις, έχει μελετηθεί κατά πόσον οι μηχανισμοί πλαστικότητας εξαρτώνται από την ακρίβεια του χρόνου με την οποία πυροδοτούν οι νευρώνες.

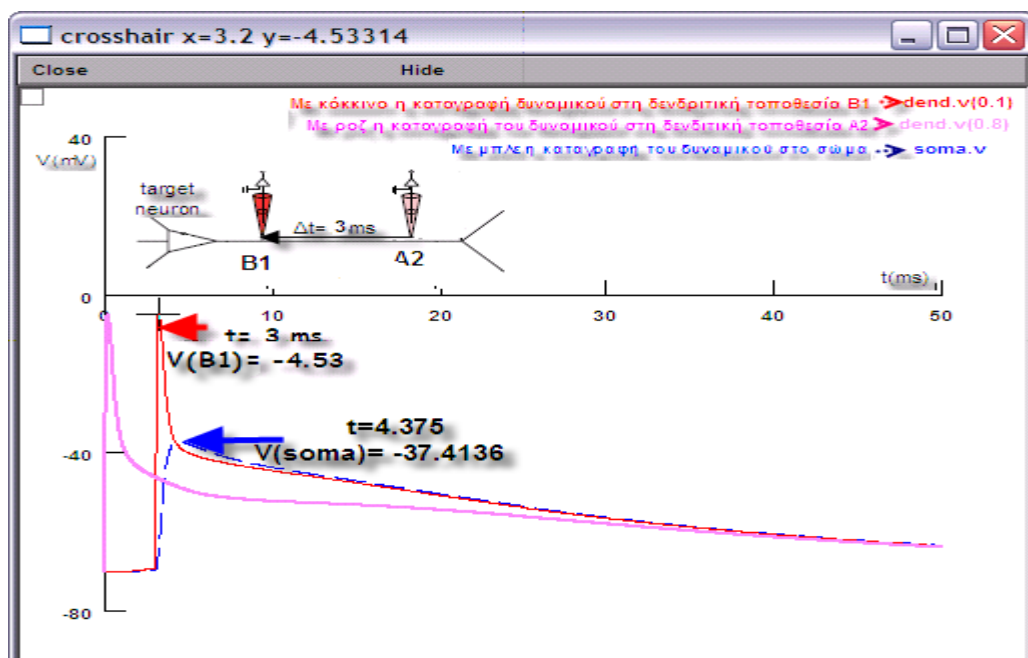
Στα σχήματα 4.7, 4.8, 4.9 και 4.10 φαίνονται οι γραφικές παραστάσεις του δυναμικού σε συνάρτηση με τον χρόνο, όταν το διάστημα μεταξύ των εισόδων είναι διαφορετικό έτσι ώστε να γίνει η επιλογή του βέλτιστου χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων.



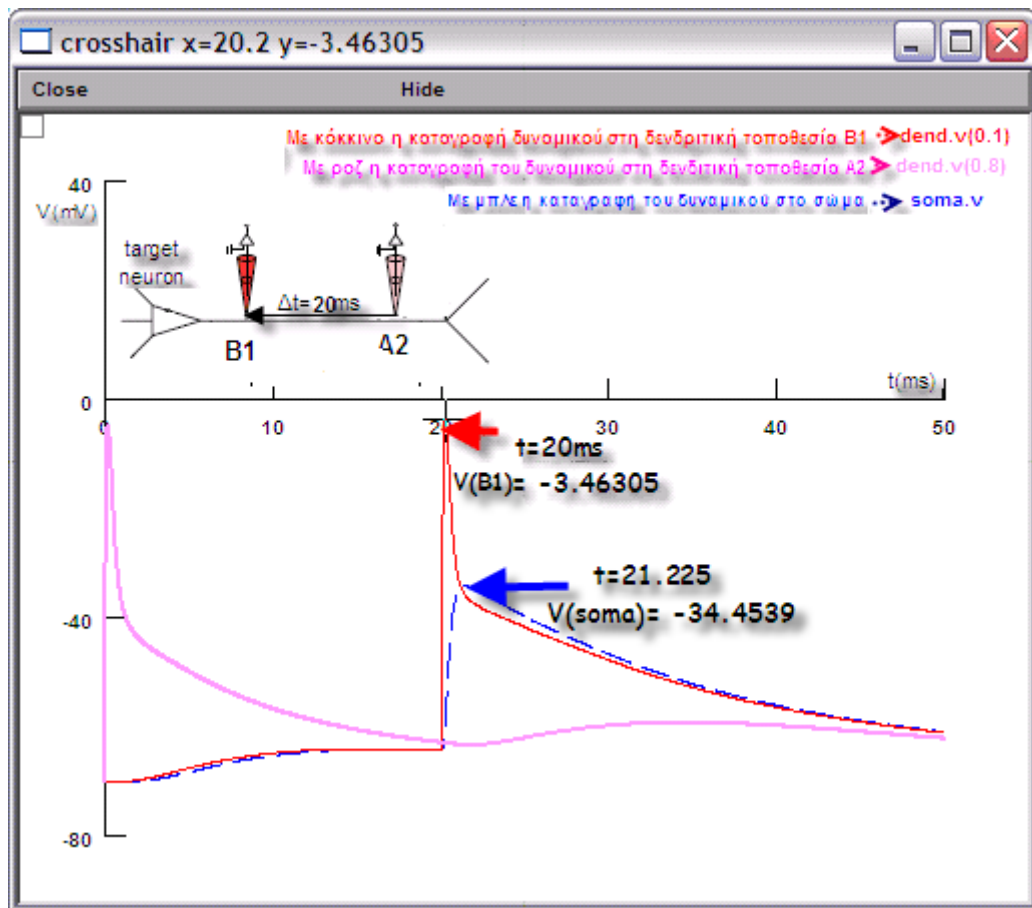
Σχήμα 4.7 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 15 ms ($\Delta t = 15ms$ μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες έχουμε πρόσθετα ενεργά κανάλια επίμονου Na και η παραπάνω γραφική παράσταση, παράγεται για τη μελέτη του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων



Σχήμα 4.8 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 8 ms ($\Delta t = 8$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Στους δενδρίτες έχουμε πρόσθετα ενεργά κανάλια επίμονου Na και η παραπάνω γραφική παράσταση, παράγεται για τη μελέτη του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων



Σχήμα 4.9 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 3 ms ($\Delta t = 3$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Στους δενδρίτες έχουμε πρόσθετα ενεργά κανάλια επίμονου Na και η παραπάνω γραφική παράσταση, παράγεται για τη μελέτη του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων.



Σχήμα 4.10 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 20 ms ($\Delta t = 20\text{ms}$ μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες έχουμε πρόσθετα ενεργά κανάλια επίμονου Na και η παραπάνω γραφική παράσταση, παράγεται για τη μελέτη του χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων

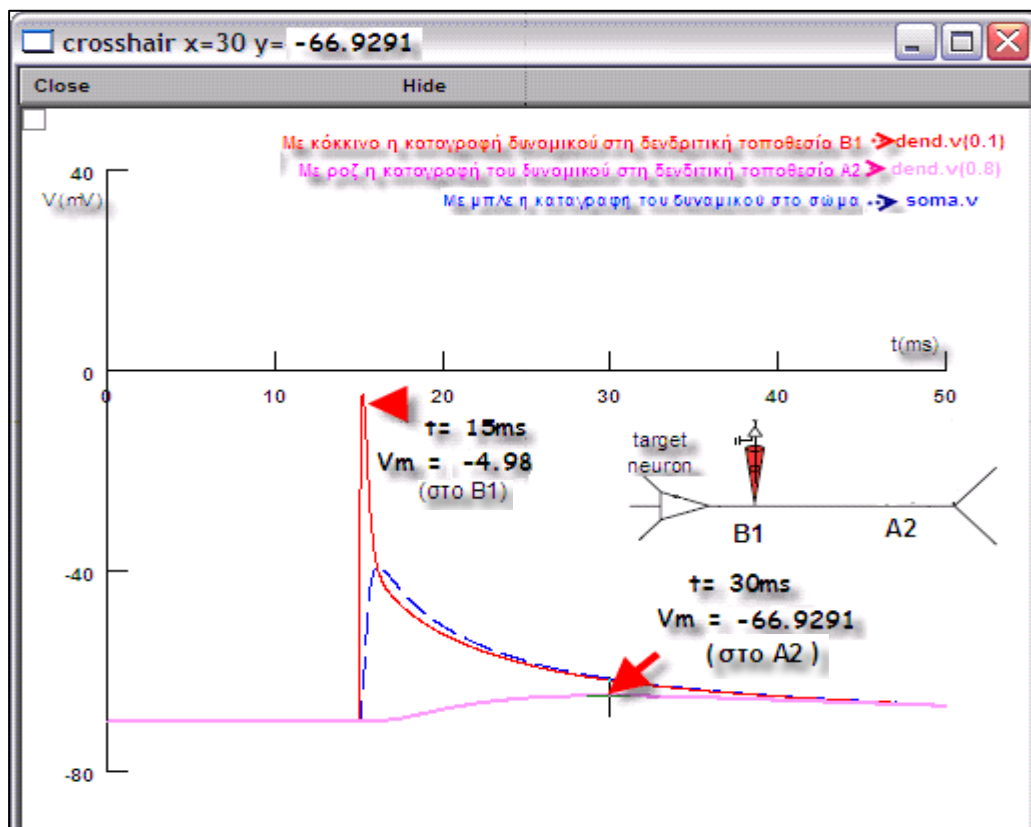
Όπως παρατηρούμε από τις γραφικές παραστάσεις στα σχήματα 4.7, 4.8, 4.9 και 4.10, το δυναμικό της μεμβράνης μεταβάλλεται όταν, μεταβάλλεται αντίστοιχα και ο χρονικός συσχετισμός μεταξύ των εισόδων, όπου η μέγιστη τιμή του δυναμικού στο B_1 , αλλά και η μέγιστη τιμή του δυναμικού στο σώμα, εντοπίζεται στην περίπτωση όπου το Δt είναι ίσο με 15 ms.

Ο χρονικός συσχετισμός μεταξύ των εισόδων είναι εξαιρετικά σημαντικός στην ενδυνάμωση του δυναμικού της μεμβράνης του νευρώνα. Η ακρίβεια με την οποία συσχετίζονται οι εισόδοι που δέχεται ο νευρώνας στόχος από τους νευρώνες A και B με τους

οποίους συνδέεται συναπτικά, αποτελεί όπως αποδεικνύεται παραπάνω ένα εξαιρετικής σημασίας μηχανισμό πλαστικότητας.

4.1.2 Ρεύμα Καλίου τύπου A και συνδυασμός ρεύματος Καλίου τύπου A και επίμονου Νατρίου

Η γραφική παράσταση στο σχήμα 4.11 δείχνει τις τιμές του δυναμικού στα διάφορα σημεία του δικτύου, όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t = 15\text{ms}$, και στους δενδρίτες, πρόσθετα ρεύματα Καλίου τύπου A.



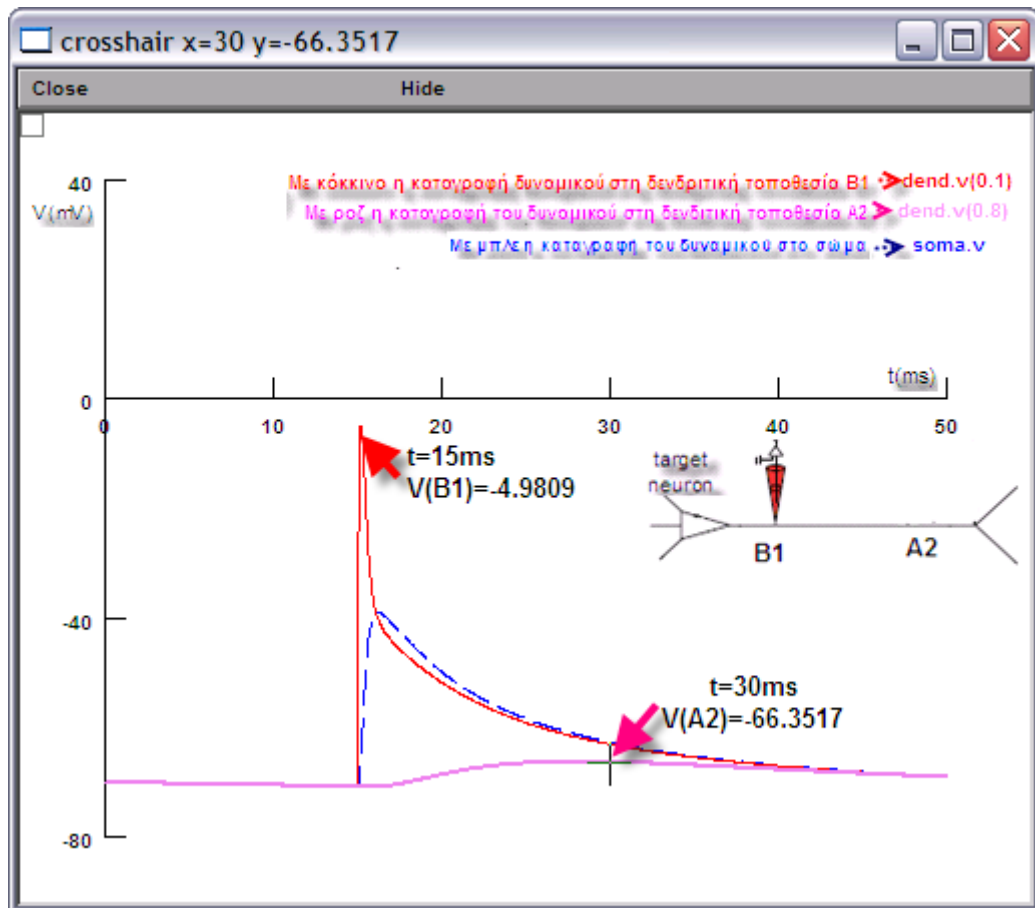
Σχήμα 4.11 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t = 15\text{ms}$. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες, υπάρχουν μόνο πρόσθετα ρεύματα Καλίου τύπου A.

Από τις γραφικές παραστάσεις στα σχήματα 4.3 και 4.11, παρατηρούμε τα εξής:

- Τη χρονική στιγμή $t=30$ ms, το δυναμικό στη σύναψη A_2 , στην περίπτωση που υπάρχει πρόσθετο ρεύμα Καλίου τύπου A στους δενδρίτες (Σχήμα 4.11), είναι μικρότερο κατά 1.87 mV. (-66.92 - -65.05 mV), συγκρινόμενο με την αντίστοιχη τιμή όταν στους δενδρίτες υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα (Σχήμα 4.3)
- Τη χρονική στιγμή $t=15$ ms, το μέγιστο σημείο του δυναμικού στη σύναψη B_1 , στην περίπτωση που υπάρχει πρόσθετο ρεύμα Καλίου τύπου A στους δενδρίτες (Σχήμα 4.11), είναι μικρότερο περίπου κατά 0.20 mV. (-4.98 - -4.79 mV), συγκρινόμενο με την αντίστοιχη τιμή όταν στους δενδρίτες υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα (Σχήμα 4.3)

Η γραφική παράσταση στο Σχήμα 4.12, δείχνει τις τιμές του δυναμικού στα διάφορα σημεία του νευρώνα όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t=15$ ms, και στους δενδρίτες υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα Καλίου τύπου A και επίμονου Νατρίου.

Εάν συγκρίνουμε για τις γραφικές παραστάσεις 4.4 και 4.12, θα παρατηρήσουμε ότι, το δυναμικό στη σύναψη A_2 τη χρονική στιγμή $t=30$ ms, στην περίπτωση που στους δενδρίτες εισάγουμε πρόσθετα ρεύματα Καλίου τύπου A και επίμονου Νατρίου, συγκρινόμενο με την αντίστοιχη τιμή όταν στους δενδρίτες υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου, το δυναμικό μειώνεται κατά 2.17 mV. (-66.35 - -64.18 mV)



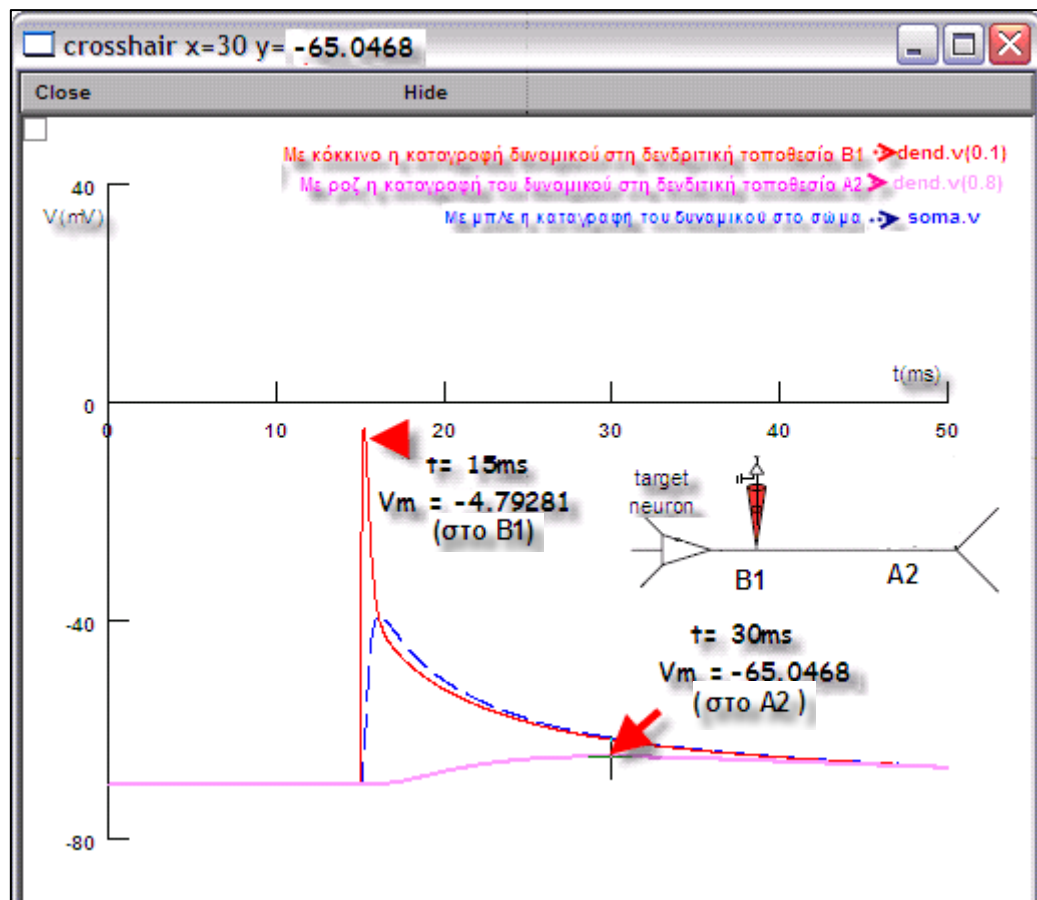
Σχήμα 4.12 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή t=15 ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A₂, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B₁, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες, υπάρχουν μόνο πρόσθετα ρεύματα Καλίου τύπου A και πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα είναι εύκολο να συμπεράνουμε ότι η εισαγωγή πρόσθετου ρεύματος Καλίου τύπου A στον δενδρίτη, έχει συμβάλει στον περιορισμό του διεγερτικού δυναμικού, όπως επίσης και το ότι, συμβάλει, στον περιορισμό της έντασης του δυναμικού που μεταδίδεται προς τα πίσω στους δενδρίτες

Πληροφορίες σχετικά με το πώς τρέχουμε το σχετικό πρόγραμμα στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και παραγωγή της γραφικής παράστασης που φαίνεται στα σχήματα 4.11 και 4.12, υπάρχουν στο παράρτημα I.

4.1.3 Ρεύμα Ασβεστίου τύπου T και συνδυασμός ρεύματος ασβεστίου τύπου T και επίμονου Νατρίου

Η γραφική παράσταση στο σχήμα 4.13 δείχνει τις τιμές του δυναμικού στα διάφορα σημεία του νευρώνα, όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t = 15\text{ms}$, και στους δενδρίτες, πρόσθετο ρεύμα Ασβεστίου τύπου T.



Σχήμα 4.13 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη

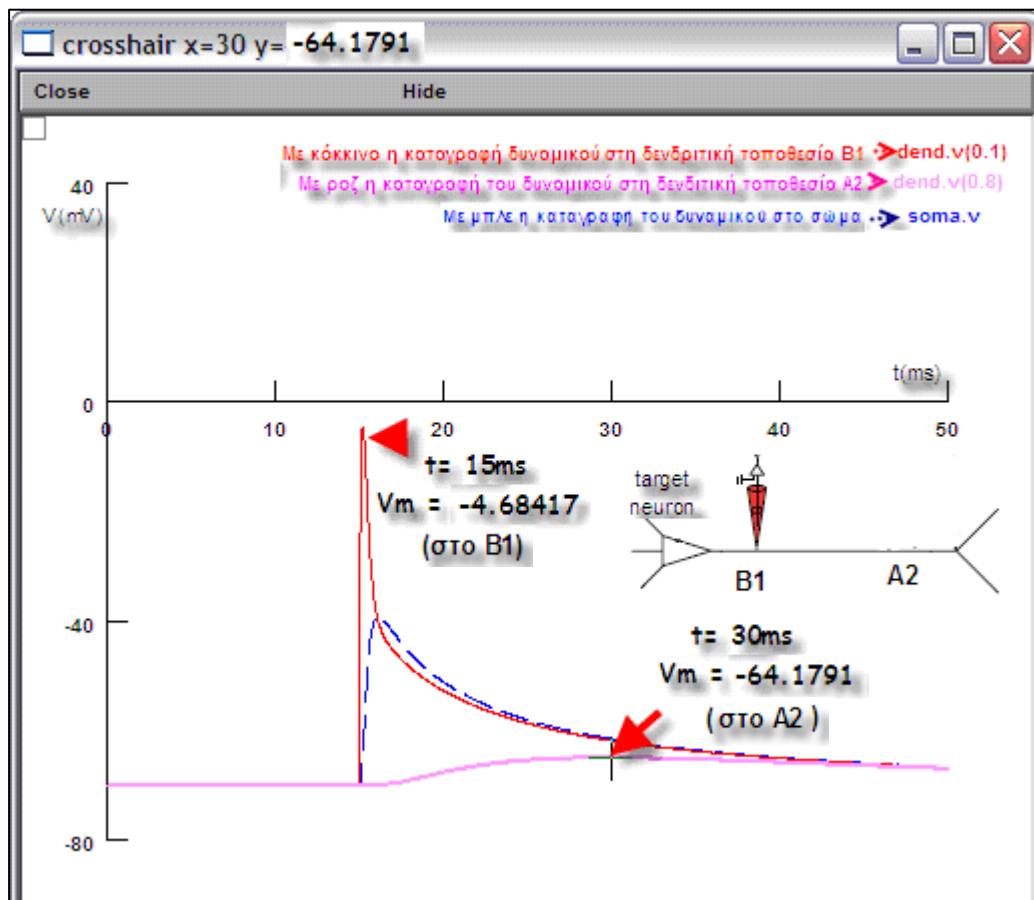
χρονική στιγμή $t=15$ ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A2, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B1, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες, υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα Ασβεστίου τύπου T.

Από τις γραφικές παραστάσεις στα σχήματα 4.3 και 4.13, παρατηρούμε τα εξής:

- Τη χρονική στιγμή $t=30$ ms, το δυναμικό στη σύναψη A₂, στην περίπτωση που υπάρχει πρόσθετο ρεύμα Ασβεστίου τύπου T στους δενδρίτες (Σχήμα 4.13), είναι μεγαλύτερο κατά 0.01 mV. (|-65.05| - |-65.04| mV), συγκρινόμενο με την αντίστοιχη τιμή όταν στους δενδρίτες υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα (Σχήμα 4.3)
- Τη χρονική στιγμή $t=15$ ms, το μέγιστο σημείο του δυναμικού στη σύναψη B₁, στην περίπτωση που υπάρχει πρόσθετο ρεύμα Ασβεστίου τύπου T στους δενδρίτες (Σχήμα 4.13), είναι ελάχιστα μεγαλύτερο κατά 0.00002mV. (|-4.79283| - |-4.79281| mV), συγκρινόμενο με την αντίστοιχη τιμή όταν στους δενδρίτες υπάρχουν μόνο τα προεπιλεγμένα Hodgkin & Huxley ρεύματα (Σχήμα 4.3)

Η γραφική παράσταση στο σχήμα 4.14 δείχνει τις τιμές του δυναμικού στα διάφορα σημεία του νευρώνα, όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή $t= 15$ ms, και στους δενδρίτες, πρόσθετα ρεύματα Ασβεστίου τύπου T και επίμονου Νατρίου.

Εάν συγκρίνουμε για τις γραφικές παραστάσεις 4.4 και 4.14, θα παρατηρήσουμε ότι, το δυναμικό στη σύναψη A2 τη χρονική στιγμή $t=30$ ms, στην περίπτωση που στους δενδρίτες εισάγουμε πρόσθετα ρεύματα Ασβεστίου τύπου T και επίμονου Νατρίου, συγκρινόμενο με την αντίστοιχη τιμή όταν στους δενδρίτες υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου, το δυναμικό αυξάνεται περίπου κατά 0.01mV. (|-64.18| - |-64.17| mV)



Σχήμα 4.14 Γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη (που βρίσκεται σε απόσταση 0.1 από το σώμα) τη χρονική στιγμή t=15 ms. Με ροζ χρώμα στην γραφική παράσταση, φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A₂, με κόκκινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B₁, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες, υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου και Ασβεστίου τύπου T.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα είναι εύκολο να συμπεράνουμε ότι το ρεύμα Ασβεστίου τύπου T συμπεριφέρεται με παρόμοιο τρόπο με το ρεύμα επίμονου Νατρίου αφού οι τιμές του δυναμικού στα διάφορα σημεία του νευρώνα δείχνουν ότι είναι ελάχιστα πιο ασθενές. Κατά γενική ομολογία, η εισαγωγή στους δενδρίτες ρευμάτων επίμονου Na και Ασβεστίου τύπου T, συμβάλει θετικά τόσο στην εκπόλωση της μεμβράνης, όσο και στη

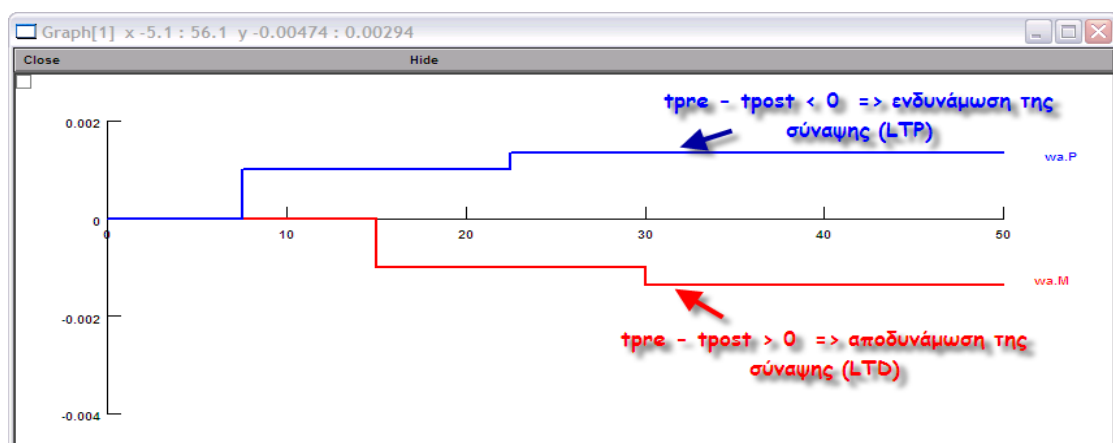
μετάδοση προς τα πίσω των δυναμικών ενεργείας, ενισχύοντας έτσι τα σήματα απομακρυσμένων δενδριτών.

Πληροφορίες σχετικά με το πώς τρέχουμε το σχετικό πρόγραμμα στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron και παραγωγή της γραφικής παράστασης που φαίνεται στο σχήμα 4.13 και 4.14 υπάρχουν στο παράρτημα I.

4.2 Μηχανισμός Μάθησης με STDP

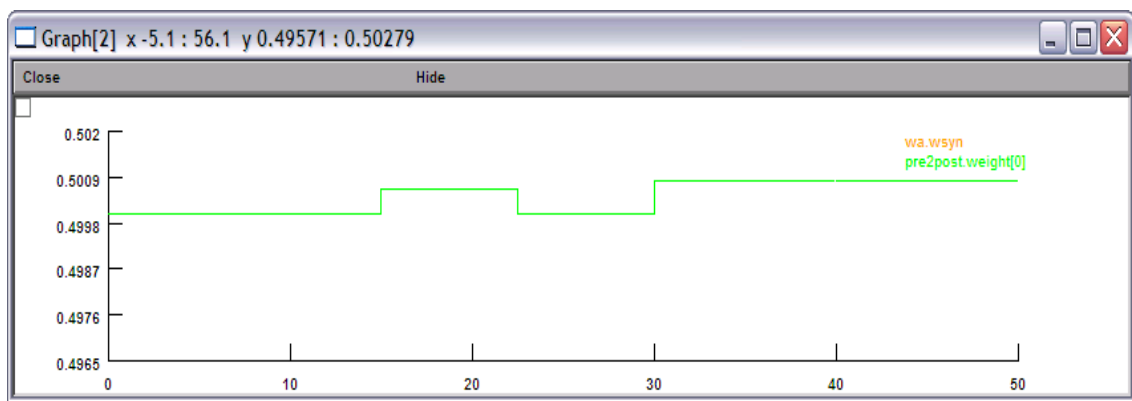
Εφαρμόζεται στο μοντέλο ο μηχανισμός μάθησης STDP (Spike Timing Dependent Plasticity) με στόχο να προσθεθεί το στοιχείο του ανταγωνισμού μεταξύ των συνάψεων. Για αυτό το λόγο, εισάγεται στο μοντέλο η συνάρτηση LTP (Long Term Potentiation) που ενεργοποιείται όταν η πυροδότηση του προσυναπτικού νευρώνα προηγείται του μετασυναπτικού και οδηγεί στην ενδυνάμωση της σύναψης και στην αύξηση του βάρους της. Αντίστοιχα, η συνάρτηση LTD (Long Term Depression) ενεργοποιείται, όταν η πυροδότηση του προσυναπτικού νευρώνα έπεται του μετασυναπτικού για τα αντίστροφα αποτελέσματα (η σύναψη αποδυναμώνεται και αντίστοιχα μειώνεται και το βάρος της)

Η εφαρμογή των συναρτήσεων ενδυνάμωσης αλλά και καταστολής στο μοντέλο, φαίνεται στο σχήμα 4.15, ενώ η υλοποίηση του μηχανισμού βρίσκεται στο stdprule.mod στο παράρτημα II.



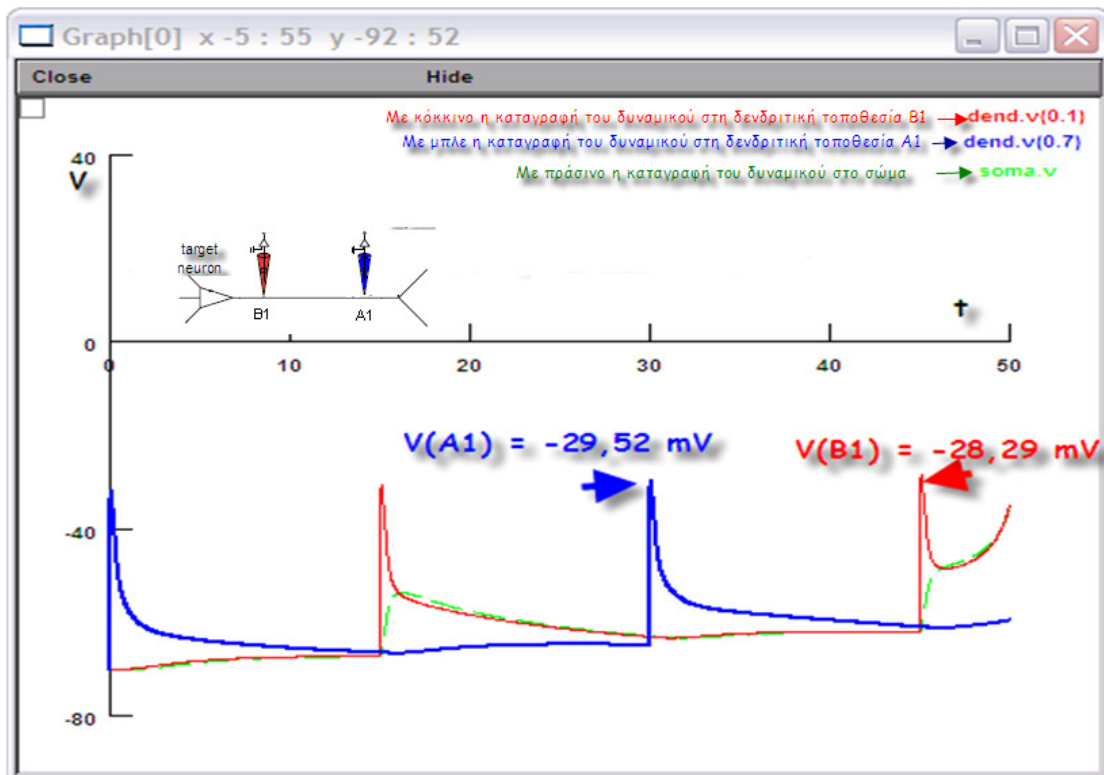
Σχήμα 4.15 Εφαρμογή στο μοντέλο των συναρτήσεων LTP και LTD μετά την εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP. Η εφαρμογή της συνάρτησης ενδυνάμωσης φαίνεται με μπλε, ενώ της συνάρτησης καταστολής με κόκκινο.

Όπως παρατηρούμε από το σχήμα 4.16 στο οποίο φαίνονται οι τιμές των βαρών των συνάψεων, αύξηση του βάρους της σύναψης έχουμε στην περίπτωση που εφαρμόζεται η συνάρτηση ενδυνάμωσης και αντίστροφα, μείωση του βάρους της σύναψης, στην περίπτωση εφαρμογής της συνάρτησης καταστολής.

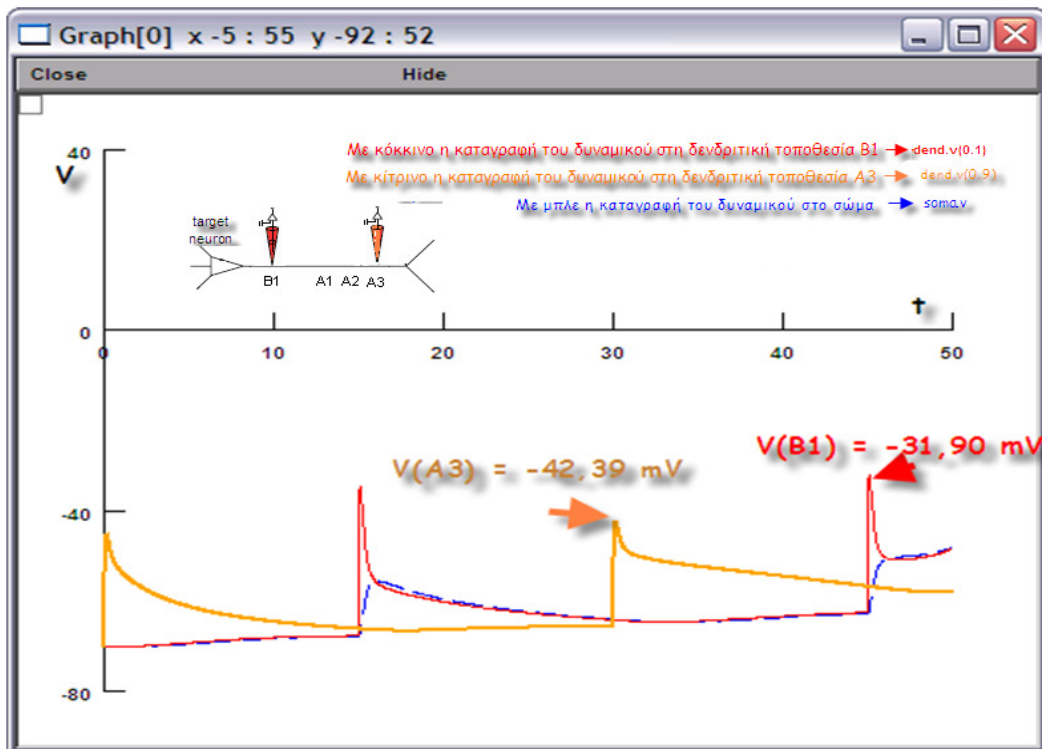


Σχήμα 4.16 Τα βάρη των συνάψεων μετά από την εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP. Όταν εφαρμόζεται η συνάρτηση ενδυνάμωσης LTP παρατηρούμε από την γραφική παράσταση ότι έχουμε αύξηση του βάρους της σύναψης και ισοδύναμα ενδυνάμωση της. Αντίθετα, όταν στο νευρώνα εφαρμόζεται η συνάρτηση LTD, τότε έχουμε τα αντίστροφα αποτελέσματα, αφού, η σύναψη αποδυναμώνεται και αντίστοιχα μειώνεται το βάρος της.

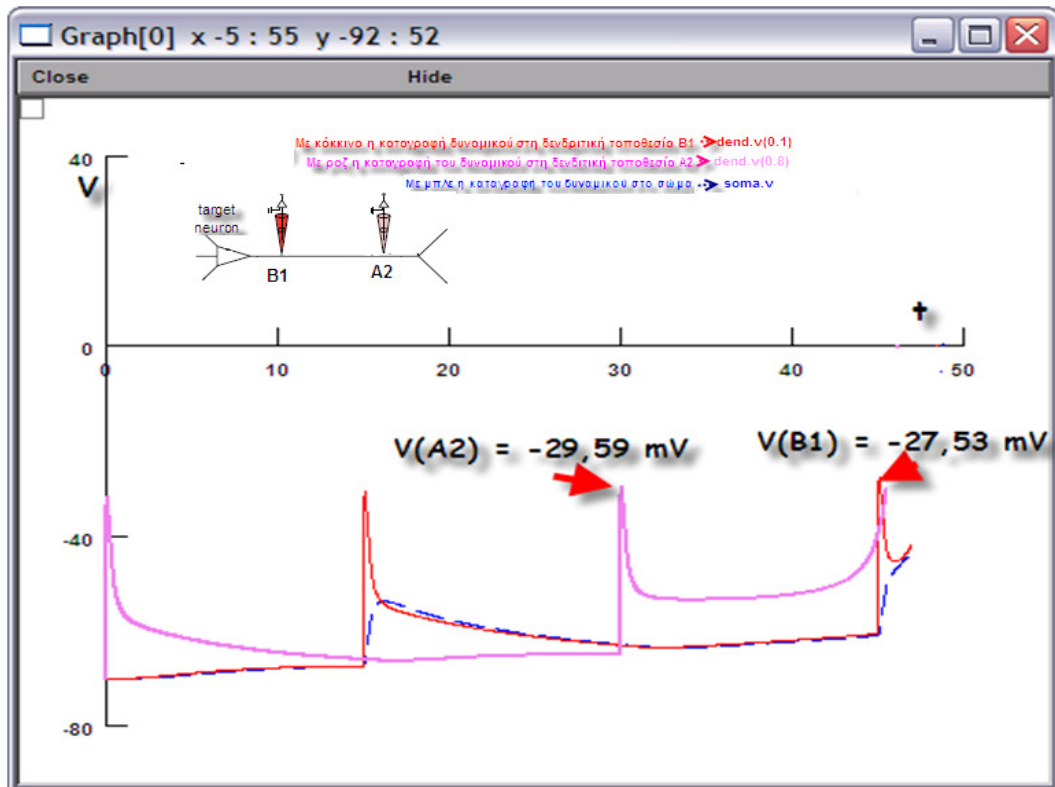
Ας εξετάσουμε την περίπτωση όπου ο νευρώνας A πυροδοτεί και άρα, τρία διεγερτικά συναπτικά δυναμικά (EPSPs) παράγονται ταυτόχρονα στις συνάψεις A_1 , A_2 , και A_3 . Εάν ο νευρώνας B πυροδοτήσει μετά από χρόνο Δt , μετά από τον νευρώνα A, τότε το EPSP – A_1 , θα φτάσει στη σύναψη B_1 πριν παραχθεί το δυναμικό ενεργείας στο B, το EPSP – A_2 , θα φτάσει στη σύναψη B_1 ταυτόχρονα με την παραγωγή του δυναμικού ενεργείας στο B, ενώ το EPSP – A_3 θα φτάσει μετά. Θα μελετήσουμε τη μάθηση που εισάγεται στο μοντέλο, για κάθε μία από τις συναπτικές εισόδους A_1 - B_1 (Σχήμα 4.17), A_2 - B_1 (Σχήμα 4.19) και A_3 - B_1 (Σχήμα 4.18). Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου.



Σχήμα 4.17 Μάθηση που εισάγεται στο μοντέλο μετά από εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP στην περίπτωση του συναπτικού ζευγαριού A_1 - B_1 . Η γραφική παράσταση καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_1 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 15 ms ($\Delta t = 15$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Η πυροδότηση από τους νευρώνες γίνεται συσχετισμένα και με χρονική διαφορά Δt . Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , με μπλε η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_1 , ενώ με πράσινο, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου.



Σχήμα 4.18 Μάθηση που εισάγεται στο μοντέλο μετά από εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP στην περίπτωση του συναπτικού ζευγαριού A_3 - B_1 . Η γραφική παράσταση καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_3 του δένδριτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 15 ms ($\Delta t = 15$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δένδριτη. Η πυροδότηση από τους νευρώνες γίνεται συσχετισμένα και με χρονική διαφορά Δt . Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δένδριτική τοποθεσία B_1 , με κίτρινο η καταγραφή του δυναμικού στη δένδριτική τοποθεσία A_3 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δένδριτες υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου.



Σχήμα 4.19 Μάθηση που εισάγεται στο μοντέλο μετά από εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP στην περίπτωση του συναπτικού ζευγαριού A_2-B_1 . Η γραφική παράσταση καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη A_2 του δενδρίτη όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0$ ms και μετά από 15 ms ($\Delta t = 15$ ms μεταξύ των εισόδων), έχουμε εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Η πυροδότηση από τους νευρώνες γίνεται συσχετισμένα και με χρονική διαφορά Δt . Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , με ροζ η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Να σημειωθεί ότι στους δενδρίτες υπάρχουν πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου.

Όπως παρατηρούμε από τις τιμές του δυναμικού στα σχήματα 4.17, 4.18 και 4.19, στην περίπτωση που το σήμα μεταδίδεται μεταξύ του συναπτικού ζευγαριού A_2-B_1 (Σχήμα 4.19), δηλαδή στην περίπτωση που η συσχετισμένη χρονική διαφορά μεταξύ των εισόδων είναι ίση με Δt , παρατηρείται μέγιστη ενδυνάμωση της σύναψης B_1 . Η τιμή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , τη χρονική στιγμή των 45ms, είναι μεγαλύτερη κατά 0,76mV ($-28,291 - -27,531$) συγκριτικά με την αντίστοιχη τιμή όταν το σήμα μεταδίδεται μεταξύ του συναπτικού ζευγαριού A_1-B_1 ενώ, είναι μεγαλύτερη κατά 4,37mV ($-31,901 - -27,531$) συγκριτικά με την αντίστοιχη τιμή όταν το σήμα μεταδίδεται μεταξύ του συναπτικού

ζευγαριού A_3-B_1 . Αυτό βέβαια συμβαίνει εξαιτίας της ταυτόχρονης πυροδότησης του νευρώνα B στη σύναψη B_1 με την άφιξη του διεγερτικού σήματος που προέρχεται από τη σύναψη A_2 . Σε αυτή την περίπτωση, το διεγερτικό δυναμικό που προέρχεται από τη σύναψη A_2 (EPSP- A_2), θα ενισχύσει περισσότερο από τις άλλες δύο περιπτώσεις το σήμα που θα παραχθεί από τη σύναψη B_1 , (EPSP- B_1), για να μεταδοθεί στη συνέχεια προς τα πίσω στους δενδρίτες. Με αυτήν όμως τη λογική, η σύναψη A_1 θα ενισχυθεί περισσότερο από τις A_2 και A_3 , αφού το σήμα εξασθενεί με την απόσταση, που όμως δεν αποτελεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, αφού, ο χρόνος μετάδοσης του σήματος από το A_1 στο B_1 δεν αντιστοιχεί στη χρονική διαφορά Δt .

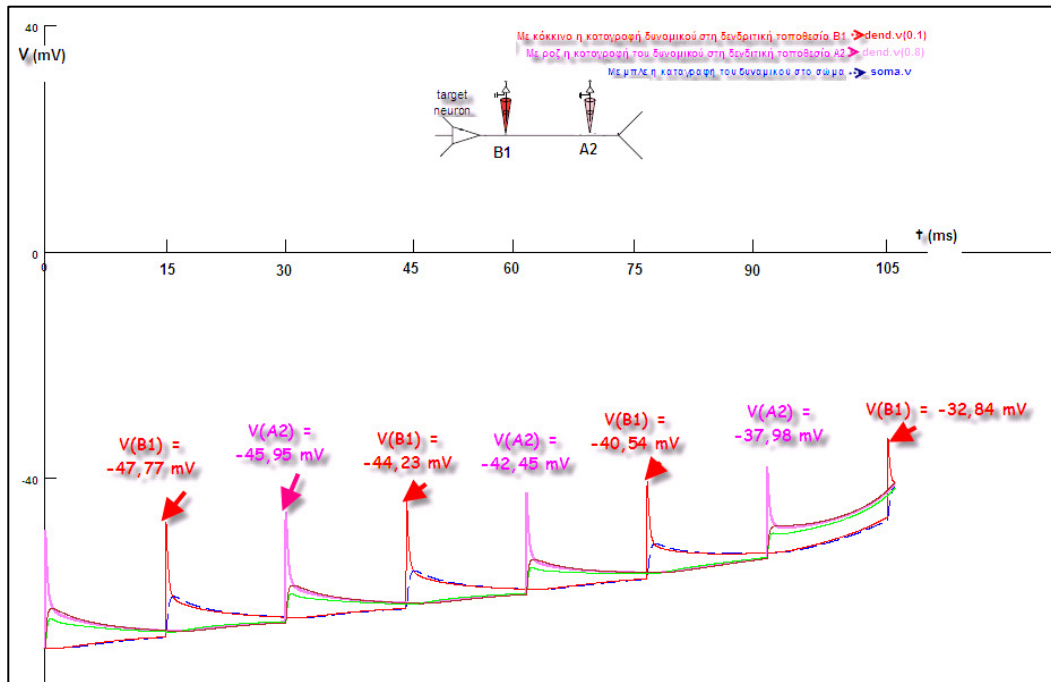
Για αυτόν ακριβώς τον λόγο εκμεταλλευόμαστε τη στοχαστική φύση των συνάψεων η οποία μοντελοποιείται με το μηχανισμό pRAM που περιγράψαμε προηγουμένως, για να μειώσουμε την πιθανότητα απελευθέρωσης διαβιβαστών από τις συνάψεις A_1 , A_2 και A_3 ταυτόχρονα όταν ο νευρώνας A πυροδοτεί.

Πληροφορίες σχετικά με το πώς τρέχουμε τα σχετικά προγράμματα στο μοντέλο προσομοίωσης Neuron για την μελέτη της μάθησης που εισάγεται στο μοντέλο για τις περιπτώσεις των συναπτικών ζευγαριών A_1-B_1 , A_2-B_1 και A_3-B_1 και αντίστοιχα, παραγωγή των γραφικών παραστάσεων που φαίνονται στα σχήματα 4.17, 4.18 και 4.19 υπάρχουν στο παράρτημα I.

4.3 Τελικό Μοντέλο

Το τελικό μοντέλο προκύπτει εάν εισάγουμε όλους τους μηχανισμούς που αναφέρθηκαν πιο πριν και οι οποίοι συμβάλλουν θετικά στην εκμάθηση της συσχετισμένης χρονικής διαφοράς μεταξύ των εισόδων από τις διαφορετικές τοποθεσίες του δενδρίτη. Στο τελικό μοντέλο εισάγονται δηλαδή, πρόσθετα ρεύματα επίμονου Νατρίου, Καλίου τύπου A και Ασβεστίου τύπου T, ο μηχανισμός μάθησης STDP και τέλος, εισάγεται προκαταρκτικά, ο μηχανισμός pRAM μόνο όταν αρχίζει η προσομοίωση και όχι κάθε φορά που πυροδοτούν οι νευρώνες .

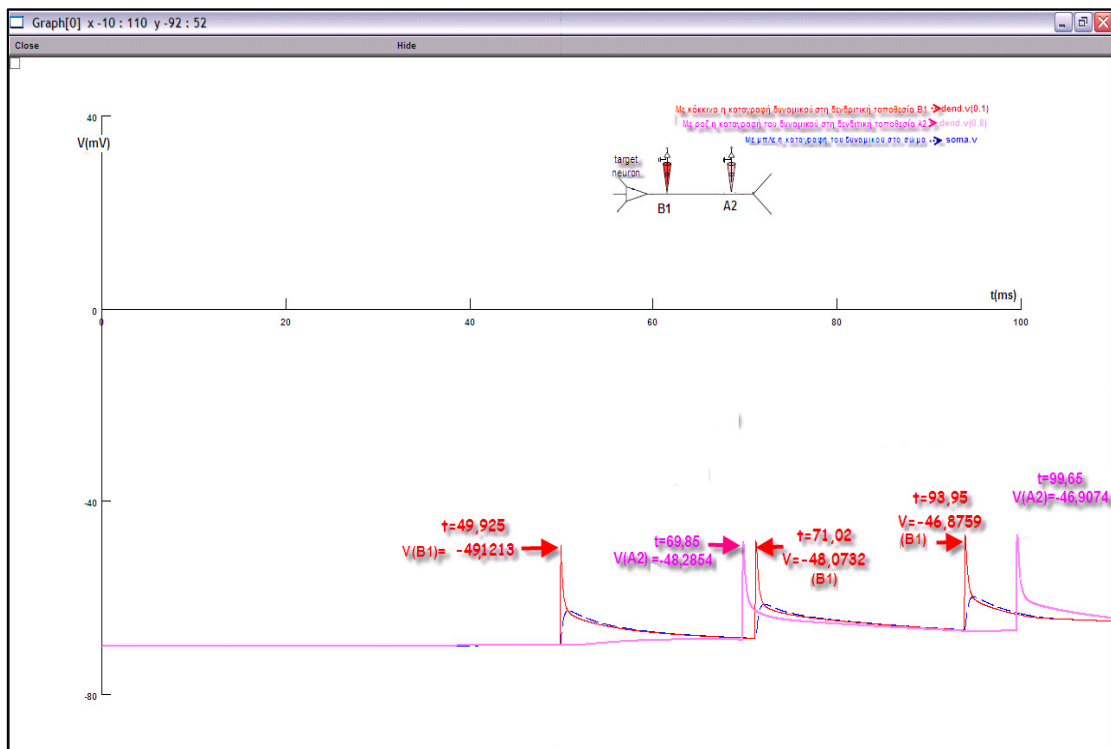
Στο σχήμα 4.20 φαίνεται η γραφική παράσταση που καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε στοχαστική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή από τη σύναψη A₂ τη χρονική στιγμή $t=0$ ms, ενώ ακολουθεί στοχαστική απελευθέρωση από εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B₁ του δενδρίτη μετά από την πάροδο 15 ms που αντιστοιχεί στη συσχετισμένη χρονική διαφορά Δt μεταξύ των εισόδων. Η πυροδότηση από τους νευρώνες επαναλαμβάνεται, συσχετισμένα και με τη χρονική διαφορά Δt . Να σημειωθεί ότι οι πυροδοτήσεις μετά την πρώτη φορά δεν είναι στοχαστικές. Με κόκκινο χρώμα στη γραφική παράσταση φαίνεται, η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B₁, με ροζ η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A₂, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα. Όπως παρατηρούμε από τη γραφική παράσταση στο σχήμα 4.20 είναι εμφανής η συνεχής ενδυνάμωση του δικτύου μετά από κάθε στοχαστική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή από τις συνάψεις, αφού, τη χρονική στιγμή $t=90$ ms το δυναμικό στη στοχαστική σύναψη A₂ όταν έχω εισερχόμενο σήμα στη σύναψη, είναι ίσο με $-37,98$ mV, δηλαδή μεγαλύτερο κατά $4,47$ mV συγκριτικά με την προηγούμενη φορά που πυροβόλησε ο νευρώνας A τη χρονική στιγμή των 60 ms. Τη χρονική στιγμή των 60 ms το δυναμικό που παράγεται στη σύναψη A₂ είναι ίσο με $-42,45$ mV δηλαδή μεγαλύτερο κατά 3 mV συγκριτικά με την προηγούμενη φορά που πυροβόλησε ο νευρώνας τη χρονική στιγμή των 30 ms όπου το δυναμικό είναι ίσο με $-45,95$ mV. Μέγιστη ενδυνάμωση παρατηρείται στην περίπτωση της σύναψης B₁, όπως φαίνεται και από τις τιμές του δυναμικού στη γραφική παράσταση του σχήματος 4.20, αφού, τη χρονική στιγμή $t=105$ ms το δυναμικό στη στοχαστική σύναψη B₁ όταν έχω εισερχόμενο σήμα στη σύναψη, είναι ίσο με $-32,84$ mV, δηλαδή μεγαλύτερο κατά $9,61$ mV συγκριτικά με την προηγούμενη φορά που πυροβόλησε ο νευρώνας B τη χρονική στιγμή των 75 ms. Τη χρονική στιγμή των 75 ms το δυναμικό που παράγεται στη σύναψη B₁ είναι ίσο με $-42,45$ mV δηλαδή μεγαλύτερο κατά $3,5$ mV συγκριτικά με την προηγούμενη φορά που πυροβόλησε ο νευρώνας τη χρονική στιγμή των 45 ms. Τη χρονική στιγμή των 45 ms, το δυναμικό είναι ίσο με $-45,95$ mV μεγαλύτερο κατά $1,82$ mV συγκριτικά με την προηγούμενη φορά που πυροβόλησε ο νευρώνας τη χρονική στιγμή των 15 ms.



Σχήμα 4.20 Μάθηση της συσχετισμένης χρονικής διαφοράς $\Delta t=15\text{ms}$, με εισαγωγή στους δενδρίτες πρόσθετων ρευμάτων επίμονου Νατρίου, Καλίου τύπου A και Ασβεστίου τύπου T, εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP και εισαγωγή στοχαστικών συνάψεων. Η γραφική παράσταση καταγράφει το δυναμικό σε σχέση με τον χρόνο όταν έχουμε στοχαστική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή από τη σύναψη A_2 του δενδρίτη, όταν αρχίζει η προσομοίωση, δηλαδή τη χρονική στιγμή $t=0\text{ms}$ και μετά από 15ms ($\Delta t = 15\text{ms}$ μεταξύ των εισόδων), έχουμε αντίστοιχα στοχαστική απελευθέρωση από εισερχόμενο σήμα στη σύναψη B_1 του δενδρίτη. Η πυροδότηση από τους νευρώνες επαναλαμβάνεται, συσχετισμένα και με τη χρονική διαφορά Δt αλλά χωρίς στοχαστικότητα. Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B_1 , με ροζ η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , με πράσινο η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A_1 , ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα.

Πληροφορίες σχετικά με το πώς τρέχουμε τα τελικό μοντέλο, στο πρόγραμμα προσομοίωσης Neuron και αντίστοιχα, παραγωγή μεταξύ άλλων γραφικών παραστάσεων και της γραφικής παράστασης που φαίνεται στο σχήμα 4.20 υπάρχουν στο παράρτημα I.

Εάν στο μοντέλο εισαχθούν οι ίδιοι μηχανισμοί με την διαφορά όμως ότι, ο νευρώνας στόχος δεν δέχεται συναπτικές εισόδους από τους νευρώνες A και B οι οποίοι πυροβολούν συσχετισμένα, αλλά αντίθετα, δέχεται ερεθίσματα που χωρίζονται μεταξύ τους με τυχαία διαστήματα, τότε αποδεικνύεται ότι το δίκτυο μαθαίνει λιγότερο.



Σχήμα 4.21 Μάθηση που εισάγεται στο μοντέλο με εισαγωγή στους δενδρίτες πρόσθετων ρευμάτων επίμονου Νατρίου, Καλίου τύπου A και Ασβεστίου τύπου T, εφαρμογή του κανόνα μάθησης STDP και στοχαστικές συνάψεις όταν οι εισόδοι χωρίζονται μεταξύ τους με τυχαία διαστήματα. Με κόκκινο χρώμα φαίνεται η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία B₁, με ροζ η καταγραφή του δυναμικού στη δενδριτική τοποθεσία A₂, ενώ με μπλε, η καταγραφή του δυναμικού στο σώμα.

Όπως φαίνεται στη γραφική παράσταση του σχήματος 4.23, τη χρονική στιγμή $t=99,65$ ms το δυναμικό στη στοχαστική σύναψη B₁ όταν έχω εισερχόμενο σήμα στη σύναψη, είναι ίσο με $-46,9074$ mV, δηλαδή μεγαλύτερο κατά μόνο $1,378$ mV από το δυναμικό στη σύναψη τη χρονική στιγμή $t=69,95$, δηλαδή $29,80$ ms πιο πριν. Αν συγκρίνουμε τις τιμές αυτές του δυναμικού στη σύναψη B με τις αντίστοιχες της γραφικής παράστασης 4.20 όταν η διαφορά στο χρόνο είναι ακριβώς 30 ms τότε θα παρατηρήσουμε ότι η διαφορά στο δυναμικό στην

περίπτωση που οι είσοδοι χωρίζονται μεταξύ τους με συσχετισμένο και σταθερό διάστημα είναι μεγαλύτερο κατά 8,232mV.

Στις δύο πιο πάνω προσομοιώσεις, δεν έχει μοντελοποιηθεί όπως έχει προαναφερθεί, η στοχαστικότητα στις επαναλαμβανόμενες πυροδοτήσεις μετά από την πρώτη πυροδότηση. Αυτό όταν μοντελοποιηθεί, λόγω της στοχαστικότητας των συνάψεων (όπως έχει εξηγηθεί στην περίληψη), θα μειώσει ακόμη περισσότερο την πιθανότητα παραγωγής μετασυναπτικών δυναμικών στις συνάψεις που δεν αντιστοιχούν στο συσχετισμένο χρονικό διάστημα. Αυτό θα έχει σαν αποτέλεσμα την περαιτέρω ενδυνάμωση της μάθησης του συσχετισμένου χρονικού διαστήματος Δt

Πληροφορίες σχετικά με το πώς τρέχουμε τα τελικά μοντέλα όταν οι είσοδοι χωρίζονται μεταξύ τους με τυχαία διαστήματα, στο πρόγραμμα προσομοίωσης Neuron και αντίστοιχα, παραγωγή μεταξύ άλλων γραφικών παραστάσεων και της γραφικής παράστασης που φαίνεται στα σχήματα 4.20 & 4.21 υπάρχουν στο παράρτημα I.

Κεφάλαιο 5

Συμπεράσματα και Μελλοντική Εργασία

5.1 Συμπεράσματα

5.2 Μελλοντική εργασία

5.1 Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη, που εκπονήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, έχει επιτευχθεί η δημιουργία ενός βιολογικά ρεαλιστικού μηχανισμού, όπου ένας νευρώνας μπορεί να εκπαιδευτεί, έτσι ώστε να μάθει μία συσχετισμένη χρονική διαφορά των εισόδων από άλλους νευρώνες με τους οποίους συνδέονται συναπτικά σε διαφορετικές αποστάσεις. Η επιτυχία βεβαίως του μοντέλου στηρίχθηκε, όχι μόνο στην εισαγωγή τεκμηριωμένων με βάση τη βιβλιογραφία μηχανισμών μάθησης νευρωνικών δικτύων αλλά και γενικότερα, στην αξιοποίηση των χαρακτηριστικών βιολογικά ρεαλιστικών νευρώνων, όπως είναι για παράδειγμα η στοχαστική απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από τις συνάψεις.

Με την εισαγωγή στο μοντέλο πρόσθετων ρευμάτων επίμονου Νατρίου, πέραν των προεπιλεγμένων με βάση το μοντέλο Hodgkin & Huxley, έχει επιτραπεί το άνοιγμα περισσότερων διαύλων Νατρίου, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη εκπόλωση της μεμβράνης, αύξηση του διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού και ισοδύναμα αύξηση της συναπτικής ισχύος και της γενικότερης ενδυνάμωσης των συνάψεων του νευρώνα.

Η εισαγωγή στο μοντέλο πρόσθετων ρευμάτων Καλίου τύπου A, είχε τα αντίστροφα αποτελέσματα σε σχέση με το επίμονο Νάτριο, αφού, έχει συμβάλει στον περιορισμό του διεγερτικού δυναμικού και γενικότερα, στον περιορισμό της προ τα πίσω μετάδοσης των δυναμικών ενεργείας στους δενδρίτες.

Από την άλλη, η εισαγωγή στο μοντέλο ρευμάτων Ασβεστίου τύπου T, λειτούργησε θετικά ως προς την αύξηση του εύρους των διεγερτικών δυναμικών στους δενδρίτες και γενικότερα, ενίσχυσε την δράση των ρευμάτων επίμονου Νατρίου.

Επίσης, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα, η εύρεση του βέλτιστου χρονικού συσχετισμού μεταξύ των εισόδων αποτέλεσε ένα σημαντικό παράγοντα για την ενδυνάμωση του δικτύου, αφού η ακρίβεια με την οποία συσχετίζονται οι είσοδοι που δέχεται ο νευρώνας στόχος από τους νευρώνες A και B με τους οποίους συνδέεται συναπτικά, αποδείχτηκε ένας εξαιρετικής σημασίας μηχανισμός πλαστικότητας.

Περαιτέρω ενίσχυση του μοντέλου, έγινε με την εισαγωγή ενός κανόνα μάθησης, που βασίζεται στην συσχέτιση των πυροδοτήσεων μεταξύ των προσυναπτικών και μετασυναπτικών νευρώνων και οδηγεί ανάλογα στην ενδυνάμωση ή εξασθένιση των συνάψεων και αντίστοιχα των συναπτικών βαρών τους. Ο STDP μηχανισμός μάθησης έχει εισαγάγει τον ανταγωνισμό μεταξύ των συνάψεων και επίσης οδήγησε, όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα των αντίστοιχων προσομοιώσεων, στην αύξηση του εύρους των παραγόμενων διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών και αντίστοιχα των βαρών των συνάψεων, γεγονός που συνεπάγεται από το φαινόμενο της μακροπρόθεσμης ενδυνάμωσης του νευρώνα.

Το τελικό μοντέλο το οποίο περιέχει τους προτεινόμενους μηχανισμούς μάθησης, αποδεικνύεται ότι, εάν δέχεται συνεχώς δυναμικά ενεργείας τα οποία χωρίζονται μεταξύ τους

με ένα σταθερό χρονικό διάστημα, τότε αναγνωρίζει και μαθαίνει το διάστημα αυτό. Εάν το ίδιο μοντέλο δεχθεί εισόδους (δυναμικά ενεργείας) που χωρίζονται μεταξύ τους με τυχαία διαστήματα, τότε θα μάθει λιγότερο.

5.2 Μελλοντική Εργασία

Τα αποτελέσματα της έρευνας που έγινε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, στηρίχτηκε στην ικανότητα του εγκεφάλου να αλλάζει, επιτρέποντας ταυτόχρονα στον άνθρωπο να προσαρμόζει τη συμπεριφορά του στις αλλαγές του περιβάλλοντος, επενδύοντας αυτές τις προσαρμογές με συναισθήματα, συνείδηση και λόγο, αλλά και στην μελέτη της ευπλαστότητας των συνάψεων ανάμεσα στα δισεκατομμύρια νευρώνων που απαρτίζουν τον εγκέφαλο. Αυτή η ευπλαστότητα των συνάψεων αποτελεί τη βάση της μάθησης, της δημιουργίας προσωπικών ονείρων και διαπροσωπικών σχέσεων, της ευαισθησίας σε εξαρτήσεις και της δυνατότητας αποκατάστασης από αυτές.

Η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους επιτυγχάνει τα παραπάνω ο εγκέφαλος αποτελεί προϋπόθεση για τη σχεδίαση “νοημόνων μηχανών” όπως νευρωνικοί υπολογιστές.

Η μοντελοποίηση της στοχαστικής φύσης των συνάψεων που μπορεί να επιτευχθεί με την υλοποίηση του pRAM (probabilistic RAM) μηχανισμού, μπορεί να αποτελέσει όπως αποδεικνύεται με επιχειρηματολογία στο τέλος του προηγούμενου κεφαλαίου, μία κρίσιμη ιδιότητα μάθησης της χρονικά συσχετισμένης διαφοράς μεταξύ των προσυναπτικών και μετασυναπτικών πυροδοτήσεων. Μετά από επανάληψη των πυροδοτήσεων των νευρώνων που συνδέονται συναπτικά με τον νευρώνα στόχο είναι πολύ πιθανόν να μειωθεί η πιθανότητα ταυτόχρονης απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών από τις στοχαστικές συνάψεις του νευρώνα με τον οποίο ο νευρώνας στόχος συνδέεται συναπτικά και γενικότερα να επιτευχθεί μέγιστη ενδυνάμωση στην περίπτωση εκείνου του ζεύγους των συνάψεων μεταξύ των νευρώνων, όπου ο χρόνος μετάδοσης του σήματος από τη σύναψη του πρώτου νευρώνα

στη σύναψη του δεύτερου αντιστοιχεί ακριβώς στη συσχετισμένη χρονική διαφορά με την οποία πυροβολούν οι νευρώνες.

Η παρούσα έρευνα αποτελεί πρόκληση για μελλοντική έρευνα, αφού μπορεί να αποτελέσει τη βάση για την κατασκευή ενός νευρωνικού δικτύου, όπου κάθε νευρώνας μπορεί να εκπαιδευτεί χρησιμοποιώντας τις μεθόδους και μηχανισμούς που περιγράφηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, έτσι ώστε να μαθαίνει τη συσχετισμένη χρονική διαφορά των εισόδων από διαφορετικές τοποθεσίες του δενδρίτη και αντίστοιχα για κάθε νευρώνα του δικτύου να αντιστοιχεί για παράδειγμα η χρονική διαφορά αυτής με συγκεκριμένη ταχύτητα. Δηλαδή με αυτόν τον τρόπο μπορεί να κατασκευαστεί ένα σύστημα αναγνώρισης διαφορετικών ταχυτήτων ή γενικά διαφορετικών χρονικών προτύπων που θα μπορούσε να αντικαταστήσει το απλό σύστημα των Christodoulou et al., (2002).

Βιβλιογραφία

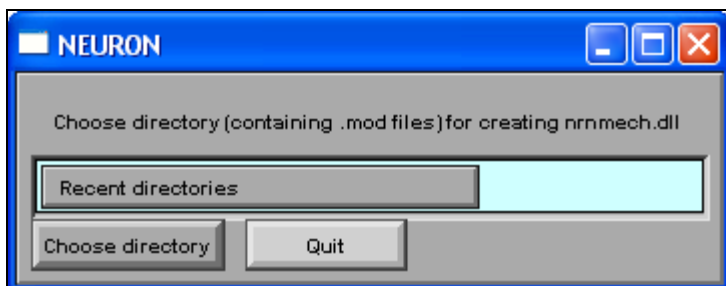
- [1] Abbott, L.F. and Nelson, S.B., **Synaptic plasticity: taming the beast.** Nature Neuroscience Supplement, 2000, 3: 1178–1183
- [2] Brette, R., Rudolph M., Carnevale T., Hines M., Beeman D., Bower J., Diesmann M., Morrison A., Goodman P., Harris F., Zirpe M., Pecevski D., Ermentrout B., Djurfeldt M., Lansner A., Rochel O., Vieville T., Muller E., Davison A., Boustani S.E., Destexhe A., Haven N., Antonio S., City W., **Simulation of networks of spiking neurons: a review of tools and strategies,** J Comput Neurosci 2007,23(3):349-98
- [3] Bugmann, G. and Christodoulou, C., **Learning temporal correlation between input neurons by using dendritic propagation delays and stochastic synapses.** Proceedings of the Int. Workshop on Neural Coding , Plymouth, UK, 2001, 131-132
- [4] Christodoulou, C., Bugmann, G. and Clarkson, T. G., **A Spiking Neuron Model: Applications and Learning,** Neural Networks 2002, 15, 891-908
- [5] Clarkson T.G., Gorse, D, Taylor, J.G, C.K. Ng, **Learning probabilistic RAM nets using VLSI structures,** IEEE Transactions and Computers 1992, 41 (12): 1552 – 1561
- [6] Crill W.E., **Functional implications of dendritic voltage-dependent conductances,** Physiol.(Paris) 93, 17-21, 1999
- [7] Dayan, P., Abbott L. F., **Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems,** 2001, Massachusetts, MIT Press
- [8] Frégnac Y., **A tale of two spikes,** Nat Neurosci, 1999, 2: 299-301
- [9] Hoffman, D.A., Magee J.C., Colbert C.M., Johnston D., **K+ Channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal Neurons,** Nature 387,1997,pp869-875
- [10] Gerstner W., Kistler W., M.K., **Spiking Neuron Models, Single Neurons, Populations, Plasticity,** 2002, Cambridge, Cambridge University Press
- [11] Hebb, D. O., **The organization of behaviour: A Neuropsychological Theory,** 1949, New York: John Wiley and Sons
- [12] Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F., **A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve"** Journal of Physiology,1952, 117: 500-544
- [13] Ioannides AA, Kostopoulos GK, Laskaris NA, Liu L, Shibata T, Schellens M, Poghosyan V and Khurshudyan A, **Timing and connectivity in the human**

- somatosensory cortex from single trial mass electrical activity**, Human Brain Mapping, 2002, 15(4):231-46
- [14] Larkum, M.E., Zhu, J.J. and Sakmann B., **A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers**, Nature 1999, 398: 338–341
- [15] Meunier C. and Segev. I., **Playing the devil's advocate: is the Hodgkin-Huxley model useful?** Trends Neurosci 2002, 25(11):558-563
- [16] Song S., Miller K.D., Abbott L.F., **Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity**, Nat. Neurosc. 2000, Vol 3, pp 919-926
- [17] Stratford, K J., Mason, A. J. R., Larkman, A. U., Major G. & Jack J. J. B, **The modeling of pyramidal neurons in the visual cortex**, The Computing Neurone, Addison Wesley, New York (1989), pp. 296-321
- [18] Stuart, G. and Sakmann, B., **Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites**, Nature, 1994, 367:69–72
- [19] Senn W., Schneider M., Ruf B., **Activity-Dependent Development of Axonal and Dendritic Delays, or, Why Synaptic Transmission Should Be Unreliable**, Neural Computation 14:3, 2002, pp 583-619
- [20] Website: <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=890>
- [21] Website: <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=892>
- [22] Zanker, J.M., Srinivasan, M.V. and Egelhaaf M., **Speed Tuning in Elementary Motion Detectors of the Correlation Type**, Biol. Cybern. 1999, 80:106-116
- [23] Γεώργιος Κ. Κωστόπουλος, **Εγκέφαλος: ο πιο δικός μας άγνωστος** <http://helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/431/10/M01.026.04.pdf> (πρόσβαση 20/12/2009)

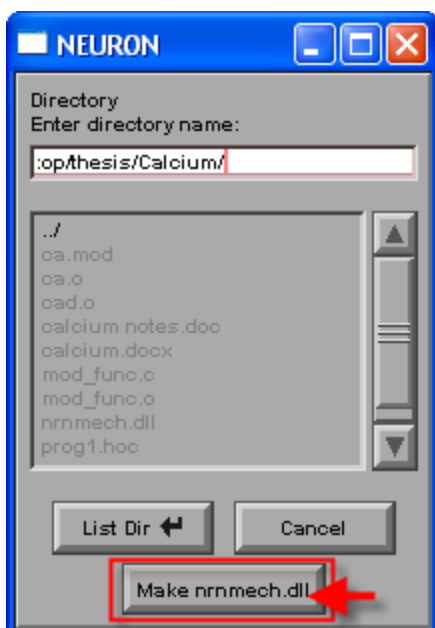
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Γενικές Πληροφορίες που αφορούν το Neuron:

1. Παρακάτω φαίνεται πώς μεταγλωττίζουμε τα .mod αρχεία, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron



2. Επιλέγουμε στο σωστό directory και πατούμε Make nrnmech.dll όπως δείχνει και στην παρακάτω οθόνη:

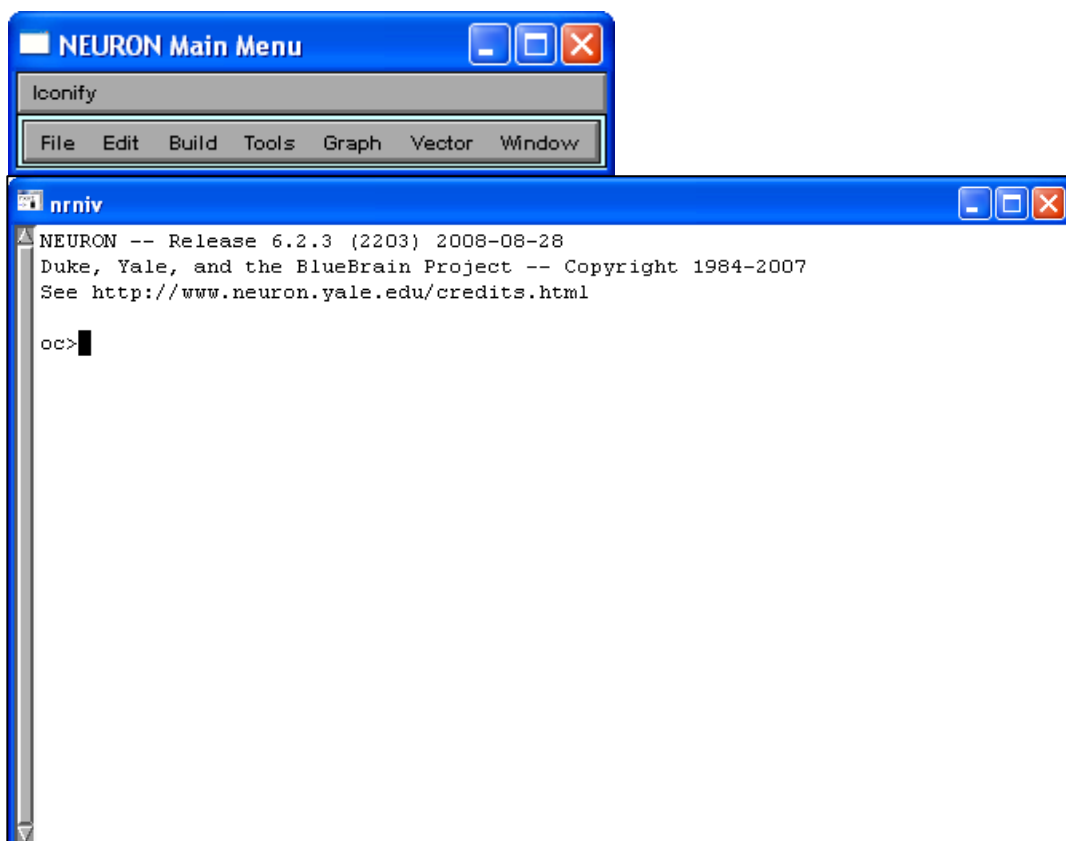


3. Εάν το αρχείο/α μεταγλωττιστούν επιτυχώς, τότε, όπως φαίνεται και στο παρακάτω παράθυρο, παράγεται το μήνυμα *nrnmech.dll was built successfully*.

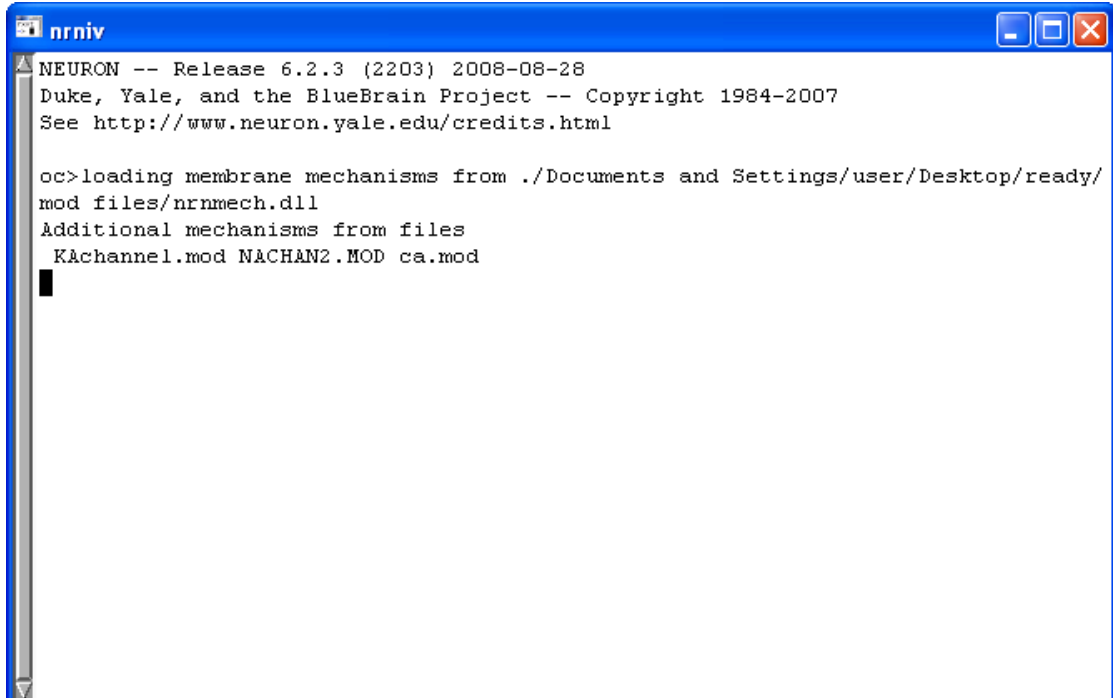
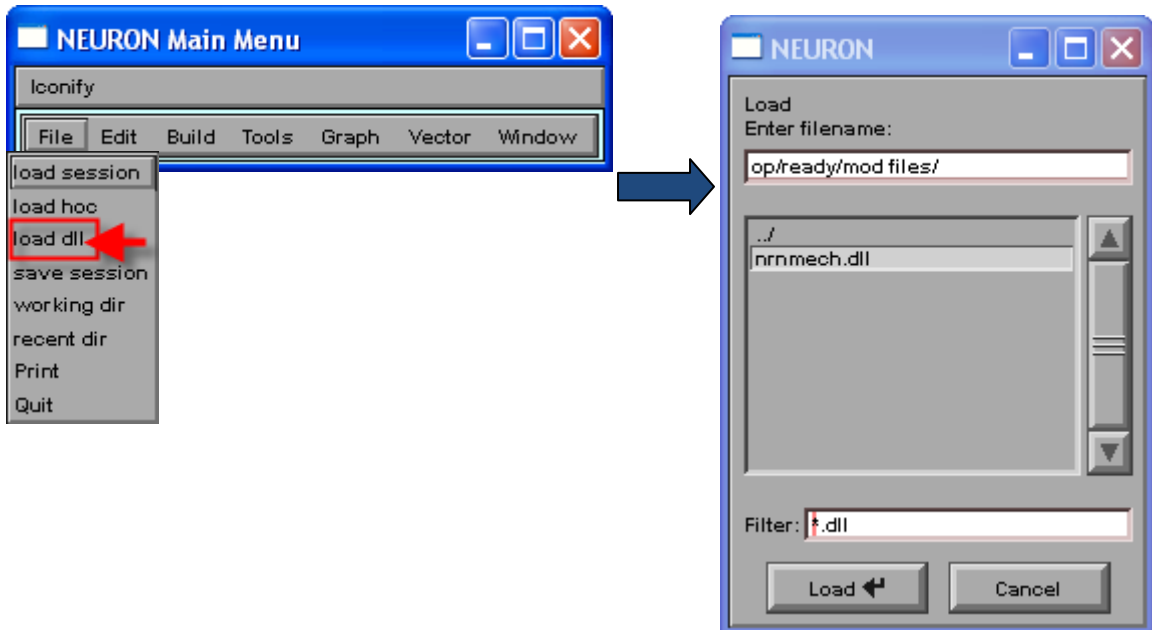

```
sh
nrnoc -I/cygdrive/c/nrn62/src/oc -I/cygdrive/c/nrn62/lib -I/cygdrive/c/nrn62/gcc
inc -I/cygdrive/c/nrn62/gcc3inc -L/cygdrive/c/nrn62/gcclib -c ca.c
rm ca.c
gcc -I/cygdrive/c/nrn62/lib -I/cygdrive/c/nrn62/gccinc -I/cygdrive/c/nrn62/gcc3i
nc -L/cygdrive/c/nrn62/gcclib -shared -o nrnmech.dll mod_func.o ca.o \
-L/cygdrive/c/nrn62/bin -lnrniv
Info: resolving _dt by linking to __imp_dt (auto-import)
ld: warning: auto-importing has been activated without --enable-auto-import spec
ified on the command line.
This should work unless it involves constant data structures referencing symbols
from auto-imported DLLs.Info: resolving _celsius by linking to __imp_celsius (
auto-import)
Info: resolving _t by linking to __imp_t (auto-import)
Info: resolving _use_cachevec by linking to __imp_use_cachevec (auto-import)
Info: resolving _nrn_actual_v by linking to __imp_nrn_actual_v (auto-import)
Info: resolving _nrn_actual_rhs by linking to __imp_nrn_actual_rhs (auto-import
)
Info: resolving _nrn_actual_d by linking to __imp_nrn_actual_d (auto-import)
rebase -b 0x64000000 -v nrnmech.dll
nrnmech.dll: new base = 64000000, new size = 10000

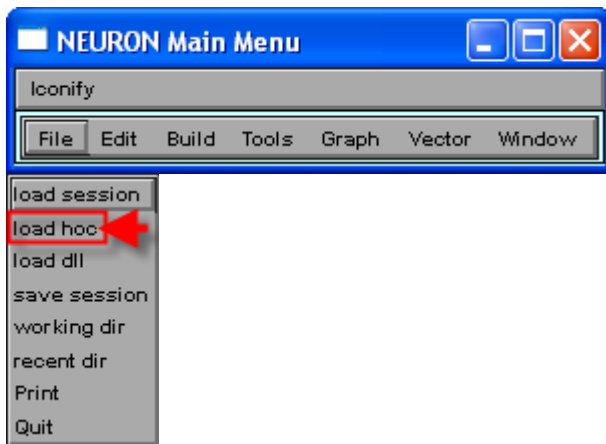
nrnmech.dll was built successfully.
Press Return key to exit
```

4. Ανοίγουμε το γραφικό περιβάλλον του Neuron (nrngui)

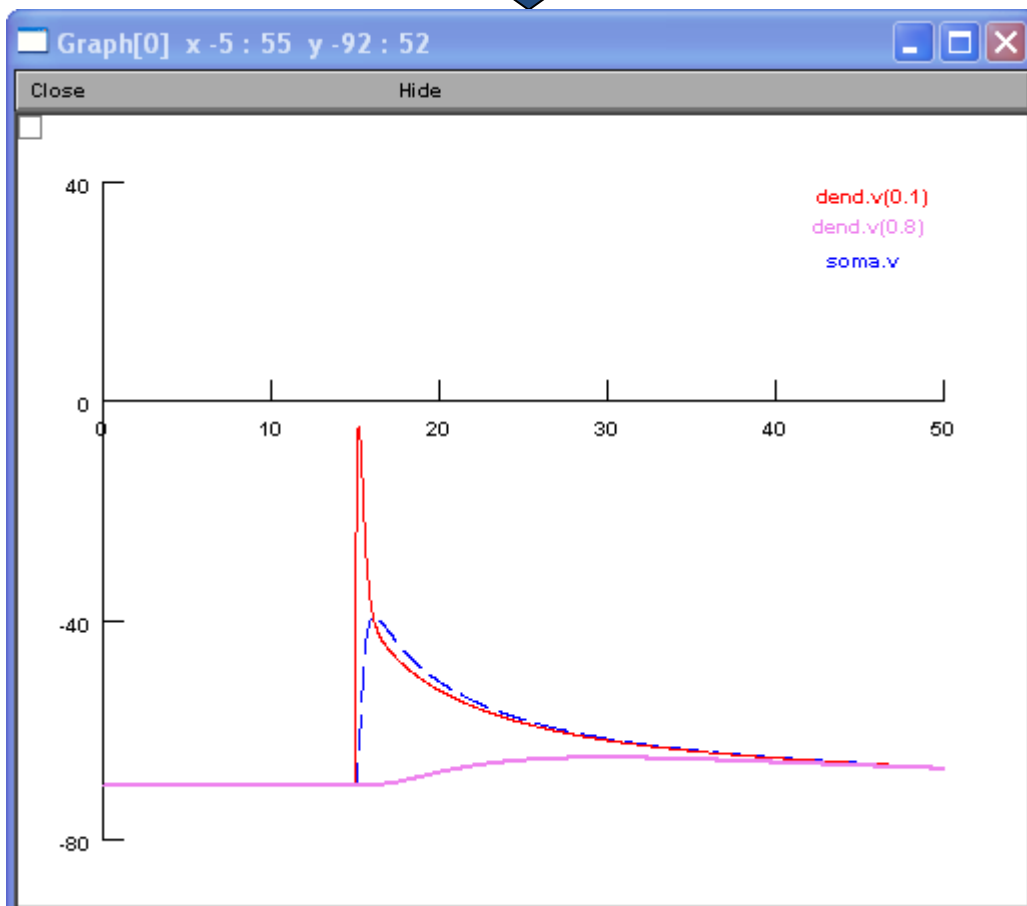
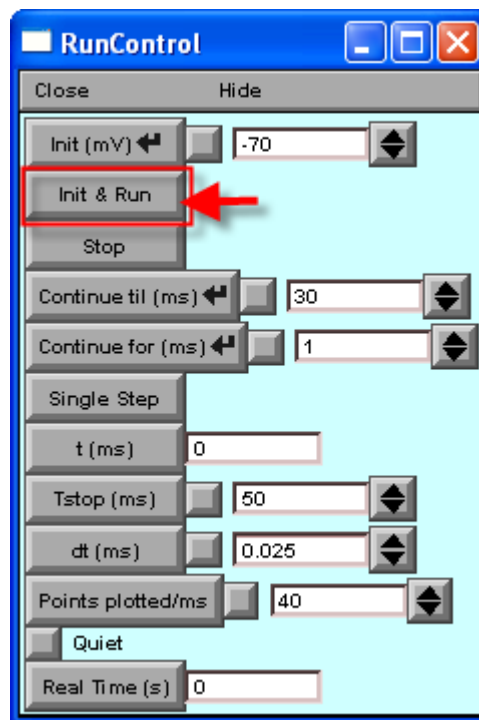


5. Φορτώνουμε τα *.dll και *.hoc αρχεία όπως φαίνονται στις παρακάτω οθόνες:





6. Αρχικοποιούμε το σύστημα και τρέχουμε το simulation



Για την παραγωγή των γραφικών παραστάσεων, στα σχήματα 3.6 – 3.17 στο Κεφάλαιο 3.4, θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα:

1. Μεταγλωττίζουμε το NACHAN2.MOD αρχείο που βρίσκεται στο φάκελο Implementation\pRAM Mechanism στο CD, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron όπως περιγράφηκε παραπάνω
2. Εάν το αρχείο μεταγλωττιστεί επιτυχώς, τότε, παράγεται το nrnmech.dll αρχείο
3. Τρέχουμε το αρχείο mosinit.hoc με διπλό κλικ
4. Για να τρέξει το simulation θα πρέπει από το παράθυρο pRAM Implementation, θα πρέπει ο χρήστης να επιλέξει «Input» εάν δίνουμε σήμα εισόδου στη δενδριτική τοποθεσία A₂, το οποίο θα ακολουθήσει σήμα εισόδου στην δενδριτική τοποθεσία B₁. Στην περίπτωση που ο χρήστης επιλέξει «No input», τότε, στις δενδριτικές τοποθεσίες A₂ και B₁ δεν εισάγονται σήματα εισόδου.

Για την παραγωγή της γραφικής παράστασης, στο σχήμα 4.2 στο Κεφάλαιο 4.1.1.1, θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα:

5. Μεταγλωττίζουμε το NACHAN2.MOD αρχείο που βρίσκεται στο φάκελο Implementation\Na Channel input @A2 στο CD, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron όπως περιγράφηκε παραπάνω
6. Εάν το αρχείο μεταγλωττιστεί επιτυχώς, τότε, παράγεται το nrnmech.dll αρχείο
7. Τρέχουμε το αρχείο prog1.hoc με διπλό κλικ
8. Για να τρέξει το simulation και να παραχθεί η γραφική παράσταση, επιλέγουμε Init & Run

Για την παραγωγή της γραφικής παράστασης, στο σχήμα 4.4 στο Κεφάλαιο 4.1.1.2, θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα:

1. Μεταγλωττίζουμε το NACHAN2.MOD αρχείο που βρίσκεται στο φάκελο Implementation\Na Channel input @ B1 στο CD, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron όπως περιγράφηκε παραπάνω
2. Εάν το αρχείο μεταγλωττιστεί επιτυχώς, τότε, παράγεται το nrnmech.dll αρχείο
3. Τρέχουμε το αρχείο prog1.hoc με διπλό κλικ
4. Για να τρέξει το simulation και να παραχθεί η γραφική παράσταση, επιλέγουμε Init & Run

Για την παραγωγή της γραφικής παράστασης, στο σχήμα 4.6 στο Κεφάλαιο 4.1.1.3, θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα:

1. Μεταγλωττίζουμε το NACHAN2.MOD αρχείο που βρίσκεται στο φάκελο Implementation\Na Channel input @ A2&B1 στο CD, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron όπως περιγράφηκε παραπάνω
2. Εάν το αρχείο μεταγλωττιστεί επιτυχώς, τότε, παράγεται το nrnmech.dll αρχείο
3. Τρέχουμε το αρχείο prog1.hoc με διπλό κλικ
4. Για να τρέξει το simulation και να παραχθεί η γραφική παράσταση, επιλέγουμε Init & Run

Για την παραγωγή της γραφικής παράστασης, στο σχήμα 4.11 στο Κεφάλαιο 4.1.2, θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα:

1. Μεταγλωττίζουμε το KAchannel.mod αρχείο που βρίσκεται στο φάκελο Implementation\ K Channel input @ B1 στο CD, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron όπως περιγράφηκε παραπάνω
2. Εάν το αρχείο μεταγλωττιστεί επιτυχώς, τότε, παράγεται το nrnmech.dll αρχείο
3. Τρέχουμε το αρχείο prog1.hoc με διπλό κλικ
4. Για να τρέξει το simulation και να παραχθεί η γραφική παράσταση, επιλέγουμε Init & Run

Για την παραγωγή της γραφικής παράστασης, στο σχήμα 4.12 στο Κεφάλαιο 4.1.2, θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα:

1. Μεταγλωττίζουμε το KAchannel.mod και NACHAN2.MOD αρχεία που βρίσκονται στο φάκελο Implementation\ Na + K Channel input @ B1 στο CD, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron όπως περιγράφηκε παραπάνω
2. Εάν το αρχείο μεταγλωττιστεί επιτυχώς, τότε, παράγεται το nrnmech.dll αρχείο
3. Τρέχουμε το αρχείο prog1.hoc με διπλό κλικ
4. Για να τρέξει το simulation και να παραχθεί η γραφική παράσταση, επιλέγουμε Init & Run

Για την παραγωγή της γραφικής παράστασης, στο σχήμα 4.13 στο Κεφάλαιο 4.1.3, θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα:

1. Μεταγλωττίζουμε το ca.mod αρχείο που βρίσκεται στο φάκελο Implementation\Ca Channel input @ B1 στο CD, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron όπως περιγράφηκε παραπάνω
2. Εάν το αρχείο μεταγλωττιστεί επιτυχώς, τότε, παράγεται το nrnmech.dll αρχείο
3. Τρέχουμε το αρχείο prog1.hoc με διπλό κλικ
4. Για να τρέξει το simulation και να παραχθεί η γραφική παράσταση, επιλέγουμε Init & Run

Για την παραγωγή της γραφικής παράστασης, στο σχήμα 4.14 στο Κεφάλαιο 4.1.3, θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα:

1. Μεταγλωττίζουμε το KAchannel.mod αρχείο και ca.mod που βρίσκεται στο φάκελο Implementation\ Na + Ca Channel input @ B1 στο CD, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron όπως περιγράφηκε παραπάνω
2. Εάν το αρχείο μεταγλωττιστεί επιτυχώς, τότε, παράγεται το nrnmech.dll αρχείο
3. Τρέχουμε το αρχείο prog1.hoc με διπλό κλικ

4. Για να τρέξει το simulation και να παραχθεί η γραφική παράσταση, επιλέγουμε Init & Run

Για την παραγωγή της γραφικής παράστασης, στο σχήμα 4.20 στο Κεφάλαιο 4.3, θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα:

1. Μεταγλωττίζουμε τα αρχεία KAchannel.mod, ca.mod, NACHAN2.MOD, και stdprule.mod που βρίσκονται στο φάκελο Implementation\ FINAL MODEL weight 0.029 στο CD, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron όπως περιγράφηκε παραπάνω
2. Εάν το αρχείο μεταγλωττιστεί επιτυχώς, τότε, παράγεται το nrnmech.dll αρχείο
3. Τρέχουμε το αρχείο mosinit.hoc με διπλό κλικ
4. Για να τρέξει το simulation θα πρέπει από το παράθυρο pRAM Implementation, θα πρέπει ο χρήστης να επιλέξει «Input» εάν δίνουμε σήμα εισόδου στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , το οποίο θα ακολουθήσει σήμα εισόδου στην δενδριτική τοποθεσία B_1 . Στην περίπτωση που ο χρήστης επιλέξει «No input», τότε, στις δενδριτικές τοποθεσίες A_2 και B_1 δεν εισάγονται σήματα εισόδου.

Για την παραγωγή της γραφικής παράστασης, στο σχήμα 4.21 στο Κεφάλαιο 4.3, θα πρέπει να ακολουθήσουμε τα παρακάτω βήματα:

1. Μεταγλωττίζουμε τα αρχεία KAchannel.mod, ca.mod, NACHAN2.MOD, και stdprule.mod που βρίσκονται στο φάκελο Implementation\ Random Firing στο CD, χρησιμοποιώντας το mknrndll εργαλείο του Neuron όπως περιγράφηκε παραπάνω
2. Εάν το αρχείο μεταγλωττιστεί επιτυχώς, τότε, παράγεται το nrnmech.dll αρχείο
3. Τρέχουμε το αρχείο mosinit.hoc με διπλό κλικ
4. Για να τρέξει το simulation θα πρέπει από το παράθυρο pRAM Implementation, θα πρέπει ο χρήστης να επιλέξει «Input» εάν δίνουμε σήμα εισόδου στη δενδριτική τοποθεσία A_2 , το οποίο θα ακολουθήσει σήμα εισόδου στην δενδριτική τοποθεσία B_1 .

Στην περίπτωση που ο χρήστης επιλέξει «No input», τότε, στις δενδριτικές τοποθεσίες A_2 και B_1 δεν εισάγονται σήματα εισόδου.

Γενικές πληροφορίες για το Neuron, σχετικές δημοσιεύσεις, εγγραφή σε φόρουμ, καθώς και καθοδήγηση σχετικά με την εγκατάσταση του υπάρχουν στην παρακάτω ιστοσελίδα:

<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>

Έγγραφα που αφορούν την προγραμματιστική γλώσσα του Neuron:

<http://www.anc.ed.ac.uk/school/neuron/tutorial/tutA.html>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

1. cellgeo.hoc

```
// Geometry of network
//Create soma and dendrite
//Karaviotou Eleni
//November 2009

create soma, dend
access soma

//parameters of the soma
proc init_cell(){
soma {
    nseg = 1
    diam = 12 // makes it smaller, like in cortex
    L = 12    // makes it smaller, like in cortex
    Ra = 330 // Ohm cm from Stratford et al
    cm = 1
}

dend {
    nseg = 50
    diam = 2 // um
    L = 1000 // um
    Ra = 330 // Ohm cm from Stratford et al
    cm = 1

    insert pas //insert passive channels
    g_pas = 0.00004 // Stratford et al values were 0.00002

    insert na2 // insert Na channels
    gna2bar_na2 = 0.00023

    insert ca
    gca = 0.23
}

// connectsoma with dendrite
```

```

        connect soma(1), dend(0)

    }

init_cell()

xopen("figure.ses")

proc ru() { // rununtil x milliseconds
    // not used when using init-run button
    tstop = $1
    run()
    print "V = ", soma.v, "mV"
}

```

2. mosinit.hoc

```
load_file("TempCorr_Model.hoc")
```

3. TempCorr_Model.hoc

```

//Pram Implementation
//Karaviotou Eleni
//November 2009

load_file("nrngui.hoc")
xopen("cellgeo.hoc") // geometry file

//point processes
objref b,RN,netconpre,netconpost,pre,post,pre2post
objectvar stim, stim_A,stim_B, syn_A,syn_B
Dt = 0

//Random Number created by Random Number Generator
SEED_0 = 178205489
RN = new Random(SEED_0)

```

```

b = new VBox()
b.intercept(1)
xpanel(" ",1)
xbutton("input ", "runin()")
xbutton("No input", "runno()")
xpanel()
b.intercept(0)
b.map("PRAM Implementation E.K Thesis", 10,10,250,40)

proc runin(){

//produce epsp from A1 if p1(=0.8)>RN
if (RN.uniform(0, 1) <= 0.8) {

    print "p1 > RN - > A1 fires"

dend {
FireA1()
}

} else { print "p1 < RN -> no firing from A1" }

//produce epsp from A3 if p1(=0.8)>RN
if (RN.uniform(0, 1) <= 0.8) {

    print "p1 > RN - > A3 fires"

dend {
FireA3()
}

} else { print "p1 < RN -> no firing from A1" }
// produce epsp from A2 if p1(=0.8)>RN
if (RN.uniform(0, 1) <= 0.8) {

    print "p1 > RN - > A2 fires"

dend {

```

```

        FireA2()

        if (RN.uniform(0, 1) <= 0.8) { //produce epsp from B if p1
> RN
        print "p1 > RN - > B fires"
        FireB()
        } else { print "p1 < RN -> no firing from B"
                noFireB()
                }

} //dend

} else { print "p1 < RN -> no firing from A2"

        dend {
        insert pas
        g_pas = 0.0000004

        noFireA2()

        if (RN.uniform(0, 1) <= 0.8) { //produce epsp from B if
p1 > RN
        print "p1 > RN - > B fires"
        FireB()
        } else { print "p1 < RN -> no firing from B"
                noFireB()
                }

        } //dend

} //else

run()
} //proc

proc runno(){

// produce epsp from A2 if p0(=0.2)>RN
if (RN.uniform(0, 1) <= 0.2) {

```

```

print "p0 > RN - > A2 fires"

dend {
    insert pas
    g_pas = 0.00004
    insert na2
    gna2bar_na2 = 0.00023

    FireA2()

    if (RN.uniform(0, 1) <= 0.2) { //produce epsp from B if p0
> RN
print "p0 > RN - > B fires"
FireB()
    } else { print "p0 < RN -> no firing from B"
            noFireB()
            }

} //dend

} else { print "p0 < RN -> no firing from A2"

    dend {
    insert pas
    g_pas = 0.0000004

    noFireA2()

    if (RN.uniform(0, 1) <= 0.2) { //produce epsp from B if
p0 > RN
print "p0 > RN - > B fires"
FireB()
    } else { print "p0 < RN -> no firing from B"
            noFireB()
            }

    } //dend

```

```

        } //else

run()
} //proc

proc FireA1(){

    //stim @ dend (0.7)
    stim_A = new NetStim(0.7)
    stim_A.start = 0
    stim_A.interval = 30
    stim_A.number = 2

    //create pre synapse
    pre = new ExpSynSTDP(0.7)
    netconpre = new NetCon(stim_A,pre,0,0,0.15)

    RN.repick()
}

proc FireA2(){

    //stim @ dend (0.8)
    stim_A = new NetStim(0.8)
    stim_A.start = 0
    stim_A.interval = 30
    stim_A.number = 2

    //create pre synapse
    pre = new ExpSynSTDP(0.8)
    netconpre = new NetCon(stim_A,pre,0,0,0.15)

    RN.repick()
}

proc FireA3(){

```

```

        //stim @ dend (0.89)
        stim_A = new NetStim(0.89)
        stim_A.start = 0
        stim_A.interval = 30
        stim_A.number = 2

        //create pre synapse
        pre = new ExpSynSTDP(0.89)
        netconpre = new NetCon(stim_A,pre,0,0,0.15)

        RN.repick()
    }

proc FireB() {

    //stim @ dend (0.1)
    stim_B = new NetStim(0.1)
    stim_B.start = 15
    stim_B.interval = 30
    stim_B.number = 2

    //create post synapse
    post = new ExpSynSTDP(0.1)
    netconpost = new NetCon(stim_B,post,0,0,0.15)

    RN.repick()
}

proc noFireA2(){

    //stim @ dend (0.8)
    stim_A = new NetStim(0.8)
    stim_A.start = 0
    stim_A.interval = 30
    stim_A.number = 0

    //create pre synapse
    pre = new ExpSynSTDP(0.8)
    netconpre = new NetCon(stim_A,pre,0,0,0.15)

```



```

        RN.repick()
    }

proc noFireB() {

    //stim @ dend (0.1)
    stim_B = new NetStim(0.1)
    stim_B.start = 15
    stim_B.interval = 30
    stim_B.number = 0

    //create post synapse
    post = new ExpSynSTDP(0.1)
    netconpost = new NetCon(stim_B,post,0,0,0.15)

    RN.repick()
}

```

4. NACHAN2.MOD

```

TITLE HH sodium channel
: Hodgkin - Huxley squid sodium channel
: modified for open only

NEURON {
    SUFFIX na2
    USEION na READ ena WRITE ina
    RANGE gna2bar, ina
    GLOBAL minf, hinf, mtau, htau
}

UNITS {
    (mA) = (milliamp)
    (mV) = (millivolt)
}

PARAMETER {
    gna2bar=.0010 (mho/cm2) <0,1e9>
}

```

```

STATE {
    m h
}

ASSIGNED {
    v (mV)
    celsius (degC) : 6.3
    ena (mV)
    ina (mA/cm2)
    minf hinf
    mtau (ms)
    htau (ms)
}

INITIAL {
    rates(v)
    m = minf
    h = hinf
}

BREAKPOINT {
    SOLVE states METHOD cnexp
    : ina = gnabar*m*m*m*h*(v - ena)
    ina = gna2bar*m*m*m*(v - ena)
}

DERIVATIVE states {
    rates(v)
    m' = (minf - m)/mtau
    h' = (hinf - h)/htau
}

FUNCTION alp(v(mV),i) (/ms) { LOCAL a,b,c,q10 :rest = -70 order m,h
    v = -v - 65(mV) :convert to hh convention
    q10 = 3^((celsius - 6.3(degC))/10(degC))
    if (i==0) {
        alp = q10*.1(/ms)*expM1(v *1(/mV) + 25, 10)
    }else if (i==1){
        alp = q10*.07(/ms)*exp(v/20(mV))
    }
}

```

```

    }
}

FUNCTION bet(v(mV),i)(/ms) { LOCAL a,b,c,q10 :rest = -70 order m,h
    v = -v - 65
    q10 = 3^((celsius - 6.3(degC))/10(degC))
    if (i==0) {
        bet = q10* 4(/ms)*exp(v/18(mV))
    }else if (i==1){
        bet = q10*1(/ms)/(exp(.1(/mV)*v + 3) + 1)
    }
}

FUNCTION expM1(x,y) {
    if (fabs(x/y) < 1e-6) {
        expM1 = y*(1 - x/y/2)
    }else{
        expM1 = x/(exp(x/y) - 1)
    }
}

PROCEDURE rates(v(mV)) {LOCAL a, b
    TABLE minf, hinf, mtau, htau DEPEND celsius FROM -100 TO 100
    WITH 200
    a = alp(v,0)  b=bet(v,0)
    mtau = 1/(a + b)
    minf = a/(a + b)
    a = alp(v,1)  b=bet(v,1)
    htau = 1/(a + b)
    hinf = a/(a + b)
}

```

5. NACHAN2.MOD

COMMENT

K-A channel

Karaviotou Eleni

Ucy Thesis December 2009

ENDCOMMENT

UNITS {

(mA) = (milliamp)
(mV) = (millivolt)

}

PARAMETER {

v (mV)
ek (mV)
celsius (degC)
gkabar=.01 (mho/cm2)
vhalfn=-33.6 (mV)
vhalfl=-83 (mV)
a0l=0.08 (/ms)
a0n=0.02 (/ms)
zetan=-3 (1)
zetal=4 (1)
gmn=0.6 (1)
gml=1 (1)

}

NEURON {

SUFFIX ka
USEION k READ ek WRITE ik
RANGE gkabar,gka, ik
GLOBAL ninf,linf,taul,taun

}

STATE {

n
l

}

INITIAL {

rates(v)
n=ninf
l=linf

```

}

ASSIGNED {
    ik (mA/cm2)
    ninf
    linf
    taul
    taun
    gka
}

BREAKPOINT {
    SOLVE states METHOD cnexp
    gka = gkabar*n*1
    ik = gka*(v-ek)
}

FUNCTION alpn(v(mV)) {
    alpn = exp(1.e-3*zetan*(v-vhalfn)*9.648e4/(8.315*(273.16+celsius)))
}

FUNCTION betn(v(mV)) {
    betn = exp(1.e-3*zetan*gm*gm*(v-
vhalfn)*9.648e4/(8.315*(273.16+celsius)))
}

FUNCTION alpl(v(mV)) {
    alpl = exp(1.e-3*zetal*(v-vhalf1)*9.648e4/(8.315*(273.16+celsius)))
}

FUNCTION betl(v(mV)) {
    betl = exp(1.e-3*zetal*gml*(v-
vhalf1)*9.648e4/(8.315*(273.16+celsius)))
}

DERIVATIVE states {
    rates(v)
    n' = (ninf - n)/taun
    l' = (linf - l)/taul
}

```

```

}

PROCEDURE rates(v (mV)) { :callable from hoc
    LOCAL a,q10
    q10=3^((celsius-30)/10)
    a = alpn(v)
    ninf = 1/(1 + a)
    taun = betn(v)/(q10*a0n*(1+a))
    a = alpl(v)
    linf = 1/(1+ a)
    taul = betl(v)/(q10*a0l*(1 + a))
}

```

6. ca.mod

COMMENT

Calcium Current

Karaviotou Eleni

Ucy Thesis December 2009

ENDCOMMENT

INDEPENDENT {t FROM 0 TO 1 WITH 1 (ms)}

NEURON {

SUFFIX ca

USEION ca READ eca WRITE ica

RANGE m, h, gca, gbar

RANGE minf, hinf, mtau, htau

GLOBAL q10, temp, tadj, vmin, vmax, vshift

}

PARAMETER {

gbar = 1.5 (pS/um2) : 0.12 mho/cm2

vshift = 0 (mV) : voltage shift (affects all)

cao = 2.5 (mM) : external ca concentration

cai (mM)

```

temp = 23    (degC)           : original temp
q10  = 2.3           : temperature sensitivity

v          (mV)
dt        (ms)
celsius           (degC)
vmin = -120 (mV)
vmax = 100  (mV)
}

```

```

UNITS {
    (mA) = (milliamp)
    (mV) = (millivolt)
    (pS) = (picoSiemens)
    (um) = (micron)
    FARADAY = (faraday) (coulomb)
    R = (k-mole) (joule/degC)
    PI    = (pi) (1)
}

```

```

ASSIGNED {
    ica          (mA/cm2)
    gca          (pS/um2)
    eca          (mV)
    minf         hinf
    mtau (ms)   htau (ms)
    tadj
}

```

```

STATE { m h }

```

```

INITIAL {
    trates(v+vshift)
    m = minf
    h = hinf
}

```

```

BREAKPOINT {

```

```

        SOLVE states
        gca = tadj*gbar*m*m*h
        ica = (1e-4) * gca * (v - eca)
    }

LOCAL mexp, hexp

PROCEDURE states() {
    trates(v+vshift)
    m = m + mexp*(minf-m)
    h = h + hexp*(hinf-h)
    VERBATIM
    return 0;
    ENDVERBATIM
}

PROCEDURE trates(v) {

    LOCAL tinc
    TABLE minf, mexp, hinf, hexp
    DEPEND dt, celsius, temp

    FROM vmin TO vmax WITH 199

    rates(v): not consistently executed from here if usetable == 1

    tadj = q10^((celsius - temp)/10)
    tinc = -dt * tadj

    mexp = 1 - exp(tinc/mtau)
    hexp = 1 - exp(tinc/htau)
}

PROCEDURE rates(v) {
    LOCAL a, b

    a = 0.055*(-27 - vm)/(exp((-27-vm)/3.8) - 1)
    b = 0.94*exp((-75-vm)/17)
}

```



```

mtau = 1/(a+b)
minf = a*mtau

      : "h" inactivation

a = 0.000457*exp((-13-vm)/50)
b = 0.0065/(exp((-vm-15)/28) + 1)

htau = 1/(a+b)
hinf = a*htau
}

```

```

FUNCTION efun(z) {
  if (fabs(z) < 1e-4) {
    efun = 1 - z/2
  }else{
    efun = z/(exp(z) - 1)
  }
}

```

7. stdprule.mod

```

NEURON {
  POINT_PROCESS ExpSynSTDP
  RANGE tau, e, i, d, p, dtau, ptau
  NONSPECIFIC_CURRENT i
}

```

```

UNITS {
  (nA) = (nanoamp)
  (mV) = (millivolt)
  (uS) = (microsiemens)
}

```

```

PARAMETER {
  tau = 0.1 (ms) <1e-9,1e9>
  e = 0 (mV)
  d = 0 <0,1>: depression factor (multiplicative to prevent < 0)
  p = 0 : potentiation factor (additive, non-saturating)
}

```

```

        dtau = 34 (ms) : depression effectiveness time constant
        ptau = 17 (ms) : Bi & Poo (1998, 2001)
    }

ASSIGNED {
    v (mV)
    i (nA)
    tpost (ms)
}

STATE {
    g (uS)
}

INITIAL {
    g=0
    tpost = -1e9
    net_send(0, 1)
}

BREAKPOINT {
    SOLVE state METHOD cnexp
    i = g*(v - e)
}

DERIVATIVE state {
    g' = -g/tau
}

NET_RECEIVE(w (uS), A, tpre (ms)) {
    INITIAL { A = 0 tpre = -1e9 }
    if (flag == 0) { : presynaptic spike (after last post so
depress)
printf("entry flag=%g t=%g w=%g A=%g tpre=%g tpost=%g\n", flag, t, w,
A, tpre, tpost)
        g = g + w*(1 + A)
        tpre = t
        A = A * (1 - d*exp((tpost - t)/dtau))
    }else if (flag == 2) { : postsynaptic spike
printf("entry flag=%g t=%g tpost=%g\n", flag, t, tpost)

```

```

        tpost = t
        FOR_NETCONS(w1, A1, tp) { : also can hide NET_RECEIVE
args
printf("entry FOR_NETCONS w1=%g A1=%g tp=%g\n", w1, A1, tp)
        A1 = A1 + p*exp((tp - t)/ptau)
        }
    } else { : flag == 1 from INITIAL block
printf("entry flag=%g t=%g\n", flag, t)
        WATCH (v > -20) 2
    }
}
}

```

8. Pram.hoc

```

//Pram Implementation
//Karaviotou Eleni
//November 2009

load_file("nrngui.hoc")
xopen("cellgeo.hoc") // geometry file

//point processes
objref b,RN
objectvar syn_A,syn_B

//Random Number created by Random Number Generator
SEED_0 = 178205489
RN = new Random(SEED_0)

b = new VBox()
b.intercept(1)
xpanel(" ",1)
xbutton("input ", "runin()")
xbutton("No input", "runno()")
xpanel()
b.intercept(0)
b.map("PRAM Implementation E.K Thesis", 10,10,250,40)

proc runin(){

```

```

// produce epsp from A2 if p1(=0.8)>RN
if (RN.uniform(0, 1) <= 0.8) {

    print "p1 > RN - > A2 fires"

dend {

    insert pas
    g_pas = 0.00004
    insert na2
    gna2bar_na2 = 0.00023

    FireA2()

    if (RN.uniform(0, 1) <= 0.8) { //produce epsp from B if p1
> RN
    print "p1 > RN - > B fires"
    FireB()
    } else { print "p1 < RN -> no firing from B"
            noFireB()
            }

} //dend

} else { print "p1 < RN -> no epsp from A2"

    dend {
    insert pas
    g_pas = 0.0000004

    noFireA2()

    if (RN.uniform(0, 1) <= 0.8) { //produce epsp from B if
p1 > RN
    print "p1 > RN - > B fires"
    FireB()
    } else { print "p1 < RN -> no firing from B"
            noFireB()
            }
    }
}

```

```

        } //dend

    } //else

run()
} //proc

proc runno(){

// produce epsp from A2 if p0(=0.2)>RN
if (RN.uniform(0, 1) <= 0.2) {

    print "p0 > RN - > A2 fires"

    dend {

        insert pas
        g_pas = 0.00004
        insert na2
        gna2bar_na2 = 0.00023

        FireA2()

    > RN
        if (RN.uniform(0, 1) <= 0.2) { //produce epsp from B if p0
            print "p0 > RN - > B fires"
            FireB()
        } else { print "p0 < RN -> no firing from B"
                noFireB()
            }
        }

    }//dend

} else { print "p0 < RN -> no epsp from A2"

        dend {
            insert pas
            g_pas = 0.0000004

            noFireA2()

```

```

    if (RN.uniform(0, 1) <= 0.2) { //produce epsp from B if
p0 > RN
    print "p0 > RN - > B fires"
    FireB()
    } else { print "p0 < RN -> no firing from B"
            noFireB()
            }

    } //dend

    } //else

run()
} //proc

proc FireA2(){
    syn_A = new AlphaSynapse(0.8)
    syn_A.tau = 0.1
    syn_A.onset = 0 // fires when the simulation starts
    syn_A.gmax = 0.1
    syn_A.e = 15
    RN.repick()
}

proc FireB() {
    syn_B = new AlphaSynapse(0.1)
    syn_B.tau = 0.1
    syn_B.onset = 15 //note a 15ms onset delay here
    syn_B.gmax = 0.1
    syn_B.e = 15
    RN.repick()
}

proc noFireA2(){
    syn_A = new AlphaSynapse(0.8)
    syn_A.tau = 0.1
    syn_A.onset = 0 // fires when the simulation starts
    syn_A.gmax = 0.001
    syn_A.e = 15

```

```

        RN.repick()
    }

proc noFireB() {
    syn_B = new AlphaSynapse(0.1)
    syn_B.tau = 0.1
    syn_B.onset = 15 //note a 15ms onset delay here
    syn_B.gmax = 0.001
    syn_B.e = 15
    RN.repick()
}

```

9. neuronmodel.hoc

```

//Neuron Model with Random Firing
//Karaviotou Eleni
//December 2009

//load_file("netstim.hoc")

create soma, dend
//access soma

STIM_INTERVAL    = 70
STIM_INTERVALB  = 50
//create point processes
objref netconpre,netconpost,pre,post,pre2post
objref rand, randB,spikes

Dt = 0
Nspikes =5
objectvar stim, stim_A,stim_B, syn_A, syn_B

proc init_cell() {

soma {
    nseg = 1
    diam = 12 // makes it smaller, like in cortex
    L = 12    // makes it smaller, like in cortex
    Ra = 330 // Ohm cm from Stratford et al
    cm = 1

```

```

    }

dend {
    nseg = 50
    diam = 2 // um
    L = 1000 // um
    Ra = 330 // Ohm cm from Stratford et al
    cm = 1

    insert pas
    g_pas = 0.00004
    insert na2
    gna2bar_na2 = 0.0023
    insert ca

    //stim @ dend (0.8)
    stim_A = new NetStim(0.8)
    stim_A.interval = STIM_INTERVAL
    stim_A.number = 1000 // but will shut off after STOPSTIM
    stim_A.noise = 1
    stim_A.start = 0
    // Use the gid-specific random generator so random streams are
    // independent of where and how many stims there are.
    rand = new Random ()
    stim_A.noiseFromRandom(rand)
    rand.negexp(1)

    //stim @ dend (0.1)
    stim_B = new NetStim(0.1)
    stim_B.interval = STIM_INTERVALB
    stim_B.number = 1000 // but will shut off after STOPSTIM
    stim_B.noise = 1
    stim_B.start = 0
    // Use the gid-specific random generator so random streams are
    // independent of where and how many stims there are.
    randB = new Random ()
    stim_B.noiseFromRandom(randB)
    randB.negexp(1)

```



```

        //create pre synapse
        pre = new ExpSynSTDP(0.8)
        //create post synapse
        post = new ExpSynSTDP(0.1)

// to see properties of dendrite: dend psection()
    }

// connect:

connect soma(1), dend(0)

        netconpre = new NetCon(stim_A,pre,0,0,0.029)
        netconpost = new NetCon(stim_B,post,0,0,0.029)
        //pre2post = new NetCon(pre,post)

} // end init cell

init_cell()

xopen("progl.ses") // to be added once a session has been saved ?

proc ru() { // rununtil x milliseconds
    // not used when using init-run button
    tstop = $1
    run()
    print "V = ", soma.v, "mV"
}

```

10. figure.ses

```

load_file("nrngui.hoc")
objectvar save_window_, rvp_
objectvar scene_vector_[3]

```

```

objectvar ocox_, ocox_list_, scene_, scene_list_
{ocox_list_ = new List()  scene_list_ = new List()}
{pwwm_place(0,0,0)}
{
save_window_ = new Graph(0)
save_window_.size(0,50,-80,40)
scene_vector_[2] = save_window_
{save_window_.view(0, -80, 50, 120, 576, 375, 453.375, 354.225)}
graphList[0].append(save_window_)
save_window_.save_name("graphList[0].")
save_window_.addexpr("soma.v", 3, 6, 0.802481, 0.836144, 2)
save_window_.addexpr("dend.v(0.1)", 2, 0, 0.792556, 0.948652, 2)
save_window_.addexpr("dend.v(0.8)", 7, 7, 0.787593, 0.94257, 2)
}
{
xpanel("RunControl", 0)
v_init = -70
xvalue("Init","v_init", 1,"stdinit()", 1, 1 )
xbutton("Init & Run","run()")
xbutton("Stop","stoprun=1")
runStopAt = 30
xvalue("Continue   til","runStopAt",      1,"{continuerun(runStopAt)
stoprun=1}", 1, 1 )
runStopIn = 1
xvalue("Continue  for","runStopIn",  1,"{continuerun(t  +  runStopIn)
stoprun=1}", 1, 1 )
xbutton("Single Step","steprun()")
t = 0
xvalue("t","t", 2 )
tstop = 50
xvalue("Tstop","tstop", 1,"tstop_changed()", 0, 1 )
dt = 0.025
xvalue("dt","dt", 1,"setdt()", 0, 1 )
steps_per_ms = 40
xvalue("Points plotted/ms","steps_per_ms", 1,"setdt()", 0, 1 )
xcheckbox("Quiet",&stdrun_quiet,"")
realtime = 0
xvalue("Real Time","realtime", 0,"", 0, 1 )
xpanel(124,409)
}

```

```
objectvar scene_vector_[1]
{doNotify() }
```