UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

Scuola Politecnica e delle Scienze di Base

Area Didattica di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali

Dipartimento di Fisica "Ettore Pancini"

Laurea Triennale in Fisica

Dinamica di reti di neuroni Leaky Integrate and Fire

Relatori:
Prof. Antonio De Candia

Candidato:
Roberta Ambrisi
Matr. *N*85001071

Anno Accademico 2020/2021

Indice

Introduzione **2**

1 Elementi di dinamica neuronale **4**
1.1 Morfologia del neurone 4
1.2 La trasmissione del segnale 5
1.3 Il modello leaky integrate and fire 8
1.3.1 Input dipendente dal tempo 10

2 Processi di Markov **12**
2.1 Il processo generale 13
2.1.1 Processo di salto: la master equation 15
2.1.2 Processo di diffusione: l'equazione di Fokker e Planck . 15
2.1.3 Limite deterministico: l'equazione di Liouville 16
2.2 L'espansione di Kramers-Moyal 17

3 Reti omogenee di neuroni LIF **19**
3.1 Reti randomicamente connesse 19
3.2 L'evoluzione del sistema come processo stocastico 21
3.3 Soluzione stazionaria 25
3.4 Stati stazionari di autoconsistenza 27

Conclusioni **31**

Bibliografia **33**

Introduzione

Lo studio dei singoli neuroni come oggetti capaci di generare e trasmettere informazione costituisce indubbiamente il punto di partenza per comprendere i principi che governano le funzioni cognitive del sistema nervoso. Difatti, i teorici delle neuroscienze hanno rivolto molti sforzi, sin dalla metà del secolo scorso, alla modellizzazione matematica della cellula nervosa. L'unità fondamentale di informazione è un impulso dovuto ad una variazione repentina della tensione ai capi della membrana cellulare. Uno dei primi modelli matematici per il neurone, proposto da A. L. Hodgkin e A. Huxley, si proponeva di misurare le correnti ioniche che determinavano questa variazione e di descriverne la dinamica in termini di equazioni differenziali, facendo attenzione ai tipi di canali ionici transmembrana presenti e al dettaglio biochimico del processo. Tuttavia, lo sviluppo di modelli teorici della cellula nervosa, oltre alla comprensione dei principi biofisici della sua attività elettrica, ha seguito anche un altro percorso di estrema sintesi, in cui i neuroni sono ridotti a entità formali, trascurando completamente la biofisica del fenomeno. Tra i modelli di questo tipo, il più semplice è il Leaky Integrate and Fire, il cui oggetto di studio è il neurone spiking, un neurone che semplicemente innesca l'impulso (spike) come immediata conseguenza del raggiungimento di un livello di soglia da parte del suo potenziale di membrana. In questo caso, la dinamica associata all'attività del neurone è ridotta all'evoluzione temporale di un'unica variabile, soluzione di una semplice equazione differenziale lineare di primo grado. La ridotta complessità del LIF ne ha determinato un'ampia diffusione nelle neuroscienze computazionali, soprattutto per il suo impiego nello studio delle reti neurali. Infatti, sebbene sia indispensabile lo studio delle singole cellule, va tenuto presente che le straordinarie capacità di elaborazione del cervello sono rese possibili grazie alla complessità delle reti nervose, quindi uno studio di come i neuroni interagiscano all'interno di esse risulta necessario. Anche nel contesto delle reti sono molteplici i modelli matematici che si possono adottare, a seconda del livello di approssimazione e semplificazione che si vuole raggiungere e degli aspetti della dinamica che si vogliono analizzare. La scelta del numero e del tipo di neuroni, nonché

dello schema di connessioni presente fra essi costituisce una prima differenziazione fra i modelli. Nella maggioranza dei casi è conveniente un approccio statistico, dato che siamo di fronte ad un sistema che comprende in genere un numero molto grande di oggetti interagenti, e la dinamica può essere di tipo probabilistico.

In questo lavoro di tesi viene esposto un esempio di come gli strumenti della meccanica statistica possano essere usati per l'analisi del comportamento di una rete neurale. In particolare, esso risulta strutturato come segue:

- Nel primo capitolo, dopo un breve richiamo alla morfologia del neurone, sono riportati i concetti biologici fondamentali riguardanti il ruolo delle sinapsi chimiche nella trasmissione del segnale e la generazione di quest'ultimo. Infine viene esposto il modello Leaky Integrate and Fire, con particolare attenzione al caso in cui l'input dipenda dal tempo.

- Nel secondo capitolo vengono esposte le principali equazioni differenziali associate alla dinamica dei processi stocastici, nello specifico quelli di Markov, partendo dal tipo di processo più generale per poi passare a quelli più specifici di salto e diffusione. Inoltre viene fornito un metodo di approssimazione di un processo di salto a processo di diffusione.

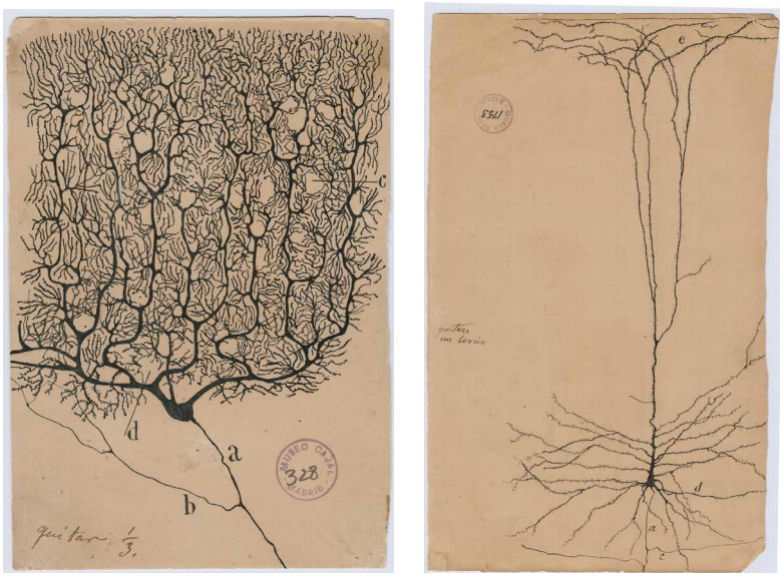
- Nel terzo capitolo è presa in considerazione una rete omogenea di neuroni LIF, nella quale la scelta di una connettività randomica conduce inevitabilmente a far evolvere il sistema come un processo stocastico. Partendo da un'equazione di continuità, si giunge ad una master equation ed infine ad un'equazione di Fokker e Planck. Di quest'ultima si ricercano le soluzioni che corrispondono a stati di attività stazionari. Infine, sotto l'ipotesi di autoconsistenza della rete, si ricercano gli stati stazionari come intersezioni fra due funzioni del rate di sparo in uno specifico intervallo di definizione.

Capitolo 1

Elementi di dinamica neuronale

1.1 Morfologia del neurone

La morfologia del neurone è l'evidente manifestazione del ruolo che esso ha nella trasmissione di informazione tramite segnali elettrici. Un tipico neurone, infatti, risulta suddiviso in tre parti funzionalmente distinte che lo rendono paragonabile ad un dispositivo elettronico: un ingresso, una zona addetta all'elaborazione del segnale e un dispositivo di output. La struttura dettagliata di queste parti differenzia le cellule che svolgono specifiche mansioni all'interno del sistema nervoso. Le tre parti sono: i dendriti, il soma e l'assone (Fig 1.1). Il dispositivo di input principale della cellula è costituito dalle ramificazioni dei dendriti: fibre minori che hanno origine dal corpo centrale della cellula, il soma, e hanno l'incarico di trasferire ad esso i segnali provenienti dagli altri neuroni o, nel caso dei neuroni sensoriali, prodotti da stimoli ambientali. All'interno del soma, poi, l'impulso viene elaborato e utilizzato per generare il segnale di output da trasferire all'assone, un'estensione unica del soma, con una lunghezza media dell'ordine dei μm, che non presenta ramificazioni se non nell'ultima porzione di lunghezza. Queste diramazioni assoniche si concludono con una struttura dilatata, detta bottone sinaptico o terminale.



(a) "A purkinje neuron from the human cerebellum", 1899

(b) "A giant pyramidal neuron of the human cerebral cortex", 1899

Figura 1.1: Due dei disegni del premio nobel per la medicina Santiago Ramón y Cajal. 1.1a: le numerose ramificazioni del neurone purkinje, visibili nell'elaborato albero dendritico, rendono la cellula una tra le più grandi del sistema nervoso. In basso, indicato con la lettera "a", troviamo l'assone, con la lettera "b" le sue ramificazioni. 1.1b: nelle cellule piramidali le ramificazioni dendritiche sono meno complesse ma hanno una lunghezza notevole, dell'ordine dei millimetri. Anche qui l'assone è indicato con la lettera "a", le sue diramazioni con la "c".

1.2 La trasmissione del segnale

Tra due neuroni comunicanti il neurone che trasmette l'impulso elettrico è detto neurone presinaptico, il bersaglio neurone postsinaptico, mentre il sito di contatto fra i due è la sinapsi. In rari casi la trasmissione del segnale avviene direttamente, facilitata da collegamenti intercellulari detti gap junctions, e la sinapsi è di tipo elettrico. Accade prevalentemente, invece, che i due neuroni non siano perfettamente adiacenti, ma fra essi ci sia la cosiddetta fessura sinaptica.

Si definisce sinapsi chimica l'insieme del terminale presinaptico, della fessura sinaptica e della membrana postsinaptica. In questo caso, l'arrivo del segnale elettrico al terminale presinaptico induce una catena di processi bio-

chimici che hanno come risultato quello di rilasciare delle sostanze neurotrasmettritrici nella fessura sinaptica. Esse si legano a dei ricettori specifici situati nella membrana postsinaptica, modificandone la permeabilità con l'apertura di canali ionici selettivi: la corrente di ioni che ne consegue altera la differenza di potenziale elettrico fra l'ambiente esterno e l'ambiente interno della membrana. Questo cambiamento costituisce la risposta elettrica all'input, momentaneamente tradotto in un'informazione biochimica. (Fig 1.2)

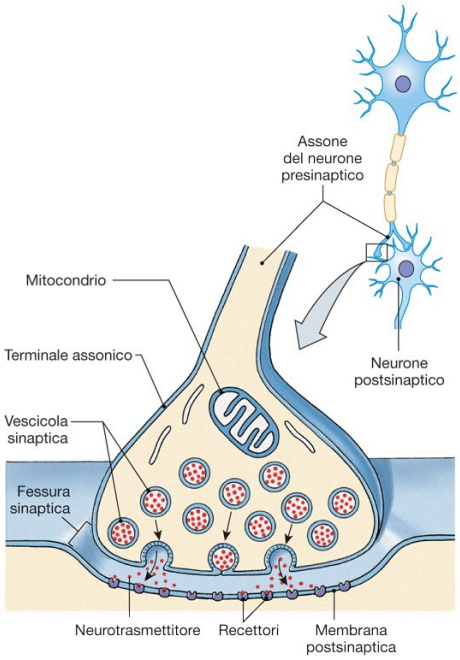


Figura 1.2: E' mostrato l'interno del bottone postsinaptico, connesso tramite fessura sinaptica alla membrana bersaglio. Le vescicole sinaptiche sono gli organelli deputati all'immagazzinamento e al rilascio dei neurotrasmettitori nella fessura.

In assenza di input esterno, il potenziale della membrana postsinaptica è portato ad un valore negativo di riposo $u_{rest} \simeq -65mV$. In seguito ad attivazione sinaptica dovuta all'azione di altri neuroni o a ricezione di stimoli sensoriali esterni al corpo (quali luce, suono, calore) esso subisce una variazione momentanea tipicamente dell'ordine dei ms. E' possibile rilevarne l'evoluzione temporale $u(t)$ inserendo dei microelettrodi intracellulari.

Diremo che una sinapsi è eccitatoria o depolarizzante se causa un incremento positivo di $u(t)$ (EPSP: excitatory postsynaptic potential) vicever-

sa inibitoria o iperpolarizzante (IPSP). Se più sinapsi intervengono a breve distanza temporale l'una dall'altra ($\sim ms$), l'effetto complessivo su $u(t)$ è cumulativo. Tipicamente queste ultime appartengono a più neuroni presinaptici differenti connessi tutti allo stesso bersagio. Fin quando l'incremento totale è negativo o debolmente positivo la risposta resta passiva, perché il neurone bersaglio non riesce a trasmettere informazione a sua volta. Nel momento in cui, invece, il potenziale supera una certa soglia θ (tipicamente vale $\theta - u_{rest} \simeq 30mV$) viene innescato un processo automatico di depolarizzazione che genera un impulso di tensione di circa $100mV$ e durata di $1/2ms$ detto potenziale d'azione o spike. Considerando che ogni EPSP apporta un incremento $\epsilon \simeq 1mV$, sono necessarie circa 20/30 EPSP per triggerare un potenziale d'azione. Dopo l'impulso, $u(t)$ passa per una fase di iperpolarizzazione prima di ritornare a u_{rest}, corrispondente al periodo refrattario del neurone: periodo in cui è praticamente impossibile innescare un altro spike. L'impulso costituisce la risposta neuronale attiva perché è proprio quel segnale che si propaga imperturbato all'interno dell'assone e che viene poi trasferito ad altri neuroni attivando le sinapsi.

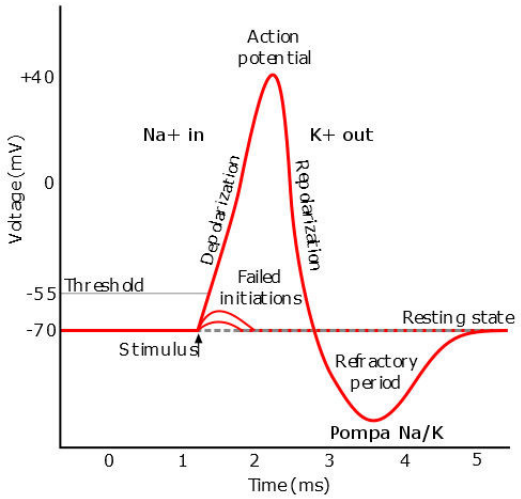


Figura 1.3: Ordini di grandezza e forma del potenziale d'azione

Diversi spikes emessi da uno stesso neurone risultano pressoché uguali, pertanto la forma del potenziale d'azione non può portare con sé alcuna informazione. La trasmissione del segnale viene codificata in un treno di spikes, all'interno del quale l'informazione è leggibile attraverso il numero e la frequenza di picchi, proporzionali all'intensità della corrente in input. La presenza del potenziale d'azione è, pertanto, l'unità fondamentale per la comunicazione all'interno del sistema nervoso.

1.3 Il modello leaky integrate and fire

Se non si è interessati al dettaglio biochimico della comunicazione fra neuroni, questi si possono ricondurre a pure entità formali, il cui stato è interamente descritto dal valore assunto dal loro potenziale di membrana istante per istante. L'attività neuronale, in quest'ottica, non è altro che l'evoluzione temporale della funzione $u(t)$ in risposta ad una data corrente in ingresso. Si è visto come l'informazione trasmessa al neurone bersaglio sia contenuta unicamente nella presenza degli spikes e non nella loro forma. Per tale ragione, essi possono essere considerati come puri eventi che accadono in un determinato istante. Tra i modelli matematici di descrizione della dinamica neuronale, quelli che considerano i potenziali d'azione degli eventi sono del tipo integrate and fire (IF); in essi, la dinamica è ridotta a due meccanismi: l'effetto cumulativo dei vari spikes in input sul potenziale di membrana e il firing dello spike in output. Il primo è un processo lineare in cui man mano si sommano i diversi salti di potenziale in risposta ad ogni spike. Lo sparo del potenziale d'azione, invece, è un evento di breve durata che rompe la linearità della traiettoria $u(t)$ in un dato istante, detto istante di sparo t_j^f, con j indice del neurone che genera il picco e f indice di sparo.

Di seguito è riportato il più semplice dei modelli IF: il leaky integrate and fire (LIF), che prevede due componenti: un'equazione differenziale lineare per l'evoluzione temporale del potenziale di membrana, la presenza di una soglia per l'accensione dell'impulso.

Il comportamento della membrana della cellula nervosa è simile a quello di un condensatore, poiché essa modifica il potenziale ai suoi capi grazie all'accumulo delle cariche ioniche che l'hanno attraversata. Tuttavia si assiste ad un comportamento "leaky", in quanto il condenstore tende a scaricarsi e il potenziale $u(t)$ a tornare al suo valore di riposo. Pertanto il neurone può essere modellizzato tramite il circuito equivalente in figura 1.4:

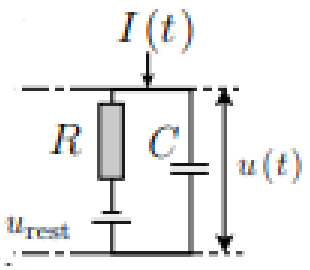


Figura 1.4: il condensatore che rappresenta la membrana è in parallelo con un generatore di tensione u_{rest} e con una resistenza R, la cui origine biologica risiede nel numero e nella natura dei canali ionici selettivi. u(t) = q/C.

Per la seconda legge di Kirchoff, la corrente in entrata è pari a:

$$\begin{aligned} I(t) &= I_R + I_C, \\ I(t) &= \frac{u(t) - u_{rest}}{R} + C\frac{du}{dt} \end{aligned} \tag{1.1}$$

Moltiplicando l'equazione (1.1) per R e introducendo la costante temporale del neurone $\tau_m = RC$ otteniamo l'equazione circuitale:

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - u_{rest}] + RI(t), \tag{1.2}$$

detta equazione di membrana passiva.

L'andamento di $u(t)$ è soluzione dell'equazione lineare (1.2) fino al raggiungimento di una soglia θ, che determina nel neurone bersaglio l'innesco dello spike. Si definisce a tal proposito il tempo di sparo come segue:

$$t^f : u(t^f) = \theta. \tag{1.3}$$

Si trascura la forma dell'impulso mostrata nella figura 1.3 e, data la sua brevità, lo si considera una δ function. Subito dopo lo sparo, si assiste ad un reset del tipo:

$$\lim_{\epsilon \to 0} u(t^f + \epsilon) = u_r, \qquad u_r < \theta, \qquad \epsilon > 0. \tag{1.4}$$

Dopodiché la dinamica torna ad essere descritta dalla (1.2), partendo dal livello u_r, che può essere considerato o uguale a u_{rest}, per sottolineare come prima di sparare un altro picco il potenziale debba ritornare al suo valore di riposo, o minore, per modellizzare il minimo della iperpolarizzazione a

cui si assiste dopo il picco (figura 1.3). Poiché, però, il periodo refrattario è più lungo di quello di depolarizzazione, in alternativa a considerare l'intero processo istantaneo si può imporre il reset al valore $u_r = u_{rest}$ solo dopo un intervallo τ_{rp}.

L'insieme della (1.2) e della (1.4) definisce il modello leaky integrate and fire. Il treno di spikes emessi da un neurone i è a questo punto ben rappresentato da una somma di funzioni δ di Dirac:

$$S_i(t) = \sum_f \delta(t - t_i^f). \tag{1.5}$$

1.3.1 Input dipendente dal tempo

Si vuole esplicitare la risposta del neurone leaky integrate and fire postsinaptico ad una generica corrente in ingresso dipendente dal tempo.

La soluzione dell'equazione (1.2), ricavata tramite il metodo delle variazioni delle costanti arbitrarie, inserendo come condizione iniziale $u(t_0) = u_0$, è:

$$u(t) = u_{rest} + e^{-\frac{t-t_0}{\tau_m}}(u_0 - u_{rest}) + \frac{R}{\tau_m} e^{-\frac{t}{\tau_m}} \int_{t_0}^{t} e^{\frac{t'}{\tau_m}} I(t')dt'. \tag{1.6}$$

Se si sceglie come istante iniziale un istante infinitamente lontano nel passato, il secondo termine del membro di destra dell'equazione precedente tende a 0, ed essa può essere riscritta nel seguente modo:

$$u(t) = u_{rest} + \frac{R}{\tau_m} e^{\frac{-t}{\tau_m}} \int_{-\infty}^{t} e^{\frac{t'}{\tau_m}} I(t')dt'. \tag{1.7}$$

Si è ottenuta così una soluzione della (1.2) senza preoccuparsi delle condizioni iniziali, valida per qualsiasi input definito nell'intervallo $]-\infty, t]$

Il reset del potenziale dopo l'innesco dello spike viene modellizzato come l'aggiunta di una carica negativa al circuito, trasportata da un impulso elementare di corrente. Non a caso il fenomeno del firing viene spesso identificato come fenomeno di scarica del neurone. Il modulo di tale carica è

$$\mid q_r \mid = C(\theta - u_r). \tag{1.8}$$

Per inserire il reset dopo ogni sparo, viene aggiunta alla corrente $I(t)$ prima introdotta un'ulteriore corrente in input che è somma dei vari impulsi di scarica:

$$I_r = q_r \sum_f \delta(t - t^f) = C(\theta - u_r)S(t), \tag{1.9}$$

con $S(t)$ definita nella (1.5). L'evoluzione temporale del potenziale di membrana che tenga conto di entrambi gli effetti non è altri che la soluzione della

(1.2) quando viene presa come corrente $I'(t) = I(t) + I_r$. Per la linearità dell'equazione, tale soluzione è la somma della (1.7) e del potenziale guidato dalla corrente di scarica:

$$u(t) = u_{rest} + \sum_f (u_r - \theta) e^{-\frac{t-t^f}{\tau_m}} + \frac{R}{\tau_m} e^{\frac{-t}{\tau_m}} \int_{-\infty}^{t} e^{\frac{t'}{\tau_m}} I(t') dt' \tag{1.10}$$

Poiché la (1.9) è una combinazione di impulsi elementari centrati nei vari istanti di sparo t^f, la risposta ad essa è una somma delle funzioni di Green $G(t, t^f)$ associate alla (1.2).

Il neurone bersaglio è connesso a diversi neuroni presinaptici, e una parte importante dell'input che riceve è dovuto all'attività di questi ultimi. La corrente $I(t)$ che trasmette al neurone il segnale proveniente dai neuroni a cui è connesso è la somma dei diversi treni di spikes in ingresso, dunque una somma di funzioni δ, centrate negli istanti di sparo dei neuroni presinaptici:

$$I(t) = \sum_{f'} q_{f'} \delta(t - t^{f'}). \tag{1.11}$$

$q_{f'}$ è la carica guadagnata dalla membrana in seguito allo spike in input f'. Anche l'ultimo termine a destra della (1.10) diventa una somma di funzioni di Green:

$$u(t) = u_{rest} + \sum_f (u_r - \theta) e^{-\frac{t-t^f}{\tau_m}} + \sum_{f'} w_{f'} e^{-\frac{t-t^{f'}}{\tau_m}}, \tag{1.12}$$

con $w_{f'}$ incremento del potenziale dovuto allo spike f'. Esso, così come $q_{f'}$, è positivo o negativo a seconda che la sinapsi corrispondente sia eccitatoria o inibitoria.

Capitolo 2

Processi di Markov

Un sistema descritto da variabili randomiche dipendenti dal tempo evolve temporalmente come un processo stocastico. Sia $X(t)$ la variabile di descrizione del sistema, eventualmente vettoriale, il cui spazio campione è l'insieme continuo Ω. La distribuzione di probabilità associata a $X(t)$ è

$$\int_{\Omega} \rho(x,t)dx = 1,$$

In generale, la probabilità che la variabile di descrizione $X(t)$ assuma valore x_n al tempo t_n dipende da qual è stato il suo percorso nei tempi passati. Per descrivere l'evoluzione del sistema bisogna dunque conoscere la densità di probabilità condizionata

$$\rho(x_n, t_n | x_{n-1}, t_{n-1}; ...; x_0, t_0)$$

ad ogni istante di tempo t_n. Essa viene intesa come probabilità di transizione allo stato x_n al tempo t_n.

Se per il sistema vale la proprietà di Markov:

$$\rho(x_n, t_n | x_{n-1}, t_{n-1}; ...; x_0, t_0) = \rho(x_n, t_n | x_{n-1}, t_{n-1}) \tag{2.1}$$

la sua dinamica è un processo stocastico markoviano (o di Markov), ossia un processo aleatorio in cui la probabilità di transizione dipende solo dallo stato immediatamente precedente e non da come si è giunti ad esso. Nella realtà un sistema, che in linea di principio è sempre markoviano, non lo è più se si riduce il numero di gradi di libertà con i quali descriverlo. Tuttavia, se il sistema ha una memoria per la sua storia passata molto breve, la sua dinamica può essere considerata markoviana rispetto alla scala temporale di osservazione.

Dalla definizione di probabilità condizionata si ottiene, sfruttando la (2.1):

$$\rho(x_n, t_n) = \int_\Omega dx_{n-1} \rho(x_n, t_n | x_{n-1}, t_{n-1}); \tag{2.2}$$

$$\rho(x_n, t_n; x_i, t_i) = \int_\Omega dx_{n-1} \rho(x_n, t_n | x_{n-1}, t_{n-1}) \rho(x_{n-1}, t_{n-1} | x_i, t_i), \tag{2.3}$$
$$t_i < t_{n-1}.$$

La (2.3) è l'equazione di Chapman-Kolmogorov in forma integrale.

2.1 Il processo generale

I cammini campioni tracciati da $X(t)$ possono essere discontinui nel tempo sebbene l'insieme dei valori possibili per $X(t)$ sia continuo. Per esempio, in un gas composto da molecole con velocità $V(t)$, è chiaro che Ω_V sia continuo. Tuttavia, se le collisioni sono istantanee e le molecole approssimate a sfere rigide, la traiettoria della velocità prevederà dei salti discontinui. Per un processo di Markov, la traiettoria è certamente continua se

$$\lim_{\Delta t \to 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|x-z|>\epsilon} dx \rho(x, t + \Delta t | z, t) = 0 \qquad \forall \epsilon > 0 \tag{2.4}$$

uniformemente in z, t e Δt.

In generale la traiettoria di un processo di Markov è in parte discontinoua in parte continua. Essa può essere ricavata dalla soluzione dell'equazione di Chapman-Kolmogorov ((2.3) che, sotto appropriate assunzioni, può essere ridotta in forma differenziale. Qui riportiamo, senza derivazione, il risultato nel caso generale in cui Ω sia uno spazio vettoriale N-dimensionale:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \rho(\mathbf{z}, t | \mathbf{y}, t') = &- \sum_{i=1}^{N} \frac{\partial}{\partial z_i} [A_i(\mathbf{z}, t) \rho(\mathbf{z}, t | \mathbf{y}, t')] \\ &+ \sum_{i,j=1}^{N} \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial z_i \partial z_j} [B_{ij}(\mathbf{z}, t) \rho(\mathbf{z}, t | \mathbf{y}, t')] \\ &+ \int_\Omega d\mathbf{x} [W(\mathbf{z} | \mathbf{x}, t) \rho(\mathbf{x}, t | \mathbf{y}, t') - W(\mathbf{x} | \mathbf{z}, t) \rho(\mathbf{z}, t | \mathbf{y}, t')] \end{aligned} \tag{2.5}$$

Usando l'espressione (2.2) della probabilità in un tempo specifico, vediamo che l'equazione è valida anche per $\rho(\mathbf{z}, t)$, con condizioni iniziali

$$\rho(\mathbf{z}, t)|_{t=t_0} = \rho(\mathbf{z}, t_0).$$

$W(\mathbf{x}|\mathbf{z},t)$ è la probabilità di transizione istantanea dallo stato $\mathbf{z}$ allo stato $\mathbf{x}$:

$$W(\mathbf{x}|\mathbf{z},t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{\rho(\mathbf{x}, t+\Delta t|\mathbf{z},t)}{\Delta t}. \tag{2.6}$$

Tenendo conto della (2.4), il processo può essere solo continuo se $W(\mathbf{x}|\mathbf{z},t)$ si annulla per ogni $\mathbf{x} \neq \mathbf{z}$. Pertanto la funzione $W(\mathbf{x}|\mathbf{z},t)$ ha il compito di descrivere la parte di moto discontinua.

$A_i(\mathbf{z},t)$ e $B_{ij}(\mathbf{z},t)$ sono rispettivamente i momenti statistici di ordine 1 e 2 centrati in $\mathbf{z}$. Quando il moto è continuo, si ha che:

$$\lim_{\Delta t \to 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{z}|<\epsilon} d\mathbf{x}(x_i - z_i)\rho(\mathbf{x}, t+\Delta t|\mathbf{z},t) = A_i(\mathbf{z},\mathbf{t}) + o(\epsilon) \tag{2.7}$$

$$\lim_{\Delta t \to 0} \frac{1}{\Delta t} \int_{|\mathbf{x}-\mathbf{z}|<\epsilon} d\mathbf{x}(x_i - z_i)(x_j - z_j)\rho(\mathbf{x}, t+\Delta t|\mathbf{z},t) = B_{ij}(\mathbf{z},\mathbf{t}) + o(\epsilon) \tag{2.8}$$

uniformemente in $\mathbf{z}$ e t, per $\epsilon > 0$. Queste sono due condizioni necessarie per la derivazione della (2.5), perciò la presenza di $A_i(\mathbf{z},t)$ e $B_{ij}(\mathbf{z},t)$ all'interno dell'equazione è correlata alla parte continua del moto.

La forma più generale del processo di Markov è quella descritta dalla (2.5): esso è visto come unione di tre processi, identificati come: salto, deriva e diffusione, rappresentati rispettivamente dai tre termini della somma.

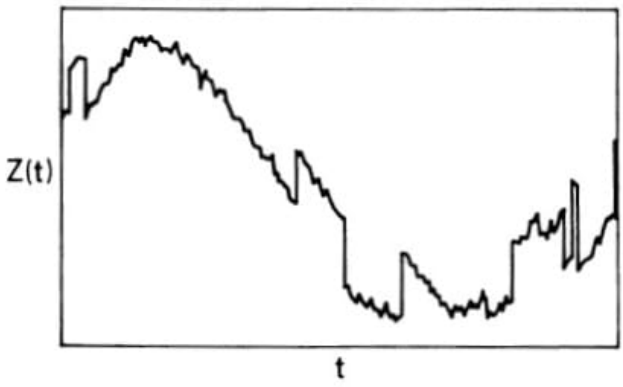


Figura 2.1: Cammino campione di un processo generale di Markov per la variabile casuale $Z(t)$, in cui sono evidenti deriva, diffusione e salti

La comprensione del significato di quei tre termini discende naturalmente dall'analisi dei tre tipi di processi, riportati qui separatamente in funzione di $\rho(\mathbf{z},t)$.

2.1.1 Processo di salto: la master equation

E' molto frequente che l'evoluzione di sistemi che coinvolgono un numero grande di oggetti sia verosimilmente descritta in termini di processi di salto, tramite la master equation. Quest'ultima si ottiene a partire dalla (2.5) ponendo $A_i(\mathbf{z},t)=0$ e $B_{ij}(\mathbf{z},t)=0$:

$$\frac{\partial}{\partial t}\rho(\mathbf{z},t)=\int_\Omega d\mathbf{x}[W(\mathbf{z}|\mathbf{x},t)\rho(\mathbf{x},t)-W(\mathbf{x}|\mathbf{z},t)\rho(\mathbf{z},t)] \tag{2.9}$$

La probabilità di transizione da uno stato $\mathbf{y}$ ad uno stato $\mathbf{z}$ per il sistema è composta da due parti: un incremento dovuto alle transizioni da altri stati a $\mathbf{z}$ e un decremento dovuto alle transizioni fuori da $\mathbf{z}$ verso altri stati. Perciò, una traiettoria $X(t)$ tipica consisterà in sezioni di linee orizzontali nelle quali $X(t)=$ costante, interspaziate da salti discontinui. Infatti il processo è detto di salto perché il cammino è discontinuo a tempi discreti.

2.1.2 Processo di diffusione: l'equazione di Fokker e Planck

L'equazione di Fokker e Planck (FPE) è un'equazione differenziale parabolica alle derivate parziali del second'ordine; si applica ad un'ampia classe di processi stocastici molto interessanti, nei quali la variabile di descrizione del sistema delinea delle traiettorie randomiche continue nel tempo. Si ottiene a partire dall'equazione di Chapman-Kolmogorov supponendo

$$W(\mathbf{x}|\mathbf{z},t)=0 \qquad \forall \mathbf{x}\neq\mathbf{z}$$

e riducendosi alla sola parte continua:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}\rho(\mathbf{z},t)=&-\sum_{i=1}^{N}\frac{\partial}{\partial z_i}[A_i(\mathbf{z},t)\rho(\mathbf{z},t)]\\&+\sum_{i,j=1}^{N}\frac{1}{2}\frac{\partial^2}{\partial z_i\partial z_j}[B_{ij}(\mathbf{z},t)\rho(\mathbf{z},t)].\end{aligned} \tag{2.10}$$

Il vettore $\mathbf{A}(\mathbf{z},t)$ è noto come vettore di drift; la matrice $\underset{\sim}{\mathbf{B}}(\mathbf{z},t)$ come matrice di diffusione, semidefinita positiva e simmetrica, come risultato della definizione che ne abbiamo dato nella (2.8). Si può mostrare che la distribuzione di densità di probabilità $\rho(\mathbf{z},t)$ è una gaussiana per tempi di transizione piccoli. Lo spostamento medio di $X(t)$ rispetto all'intervallo di tempo $[t,t+dt]$ è pari ad $\mathbf{A}(\mathbf{z},t)$, mentre $\underset{\sim}{\mathbf{B}}(\mathbf{z},t)$ è la matrice di varianza. Si può illustrare

euristicamente il processo come segue: il sistema si muove con una deriva sistematica, con velocità $\mathbf{A}(\mathbf{z}, t)$. A questo moto di deriva viene sovrapposta una fluttuazione. La distribuzione di probabilità delle fluttuazioni è una gaussiana con matrice di covarianza $\underset{\sim}{\mathbf{B}}(\mathbf{z}, t)\Delta t$ e valor medio nullo. In questo modo si separa il moto deterministico dalle fluttuazioni intorno ad esso, che corrispondono alla diffusione. Il primo termine della somma si riferisce al moto deterministico, il secondo alle fluttuazioni. Dalla FPE discende una teoria delle perturbazioni che ha molte applicazioni in svariati campi. Ad esempio, essa gioca un ruolo importante nei problemi che coinvolgono rumore, come nei circuiti elettrici. in quel caso la distribuzione delle fluttuazioni è la distribuzione del rumore.

2.1.3 Limite deterministico: l'equazione di Liouville

Nell'equazione di Liouville solo il primo termine della (2.5) è non nullo:

$$\frac{\partial}{\partial t}\rho(\mathbf{z}, t) = -\sum_{i=1}^{N} \frac{\partial}{\partial z_i}[A_i(\mathbf{z}, t)\rho(\mathbf{z}, t)]. \tag{2.11}$$

Supponiamo che la traiettoria $\mathbf{x}_y(t)$ sia soluzione dell'equazione differenziale

$$\frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = \mathbf{A}[\mathbf{x}, t] \tag{2.12}$$

con condizione iniziale

$$\mathbf{x}(t') = \mathbf{y},$$

allora la soluzione della (2.11) con condizioni iniziali

$$\rho(\mathbf{z}, t)|_{t=t'} = \rho(\mathbf{z}, t')$$

è

$$\rho(\mathbf{z}, t) = \delta(\mathbf{z} - \mathbf{x}_y(t)). \tag{2.13}$$

La prova di quest'asserzione è ottenuta tramite sostituzione diretta, usando la (2.12) e la (2.13) :

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}\delta(\mathbf{z}-\mathbf{x}_y(t)) &= -\sum_{i=1}^{N}\frac{\partial}{\partial z_i}[A_i(\mathbf{z},t)\delta(\mathbf{z}-\mathbf{x}_y(t))] \\ &= -\sum_{i=1}^{N}\frac{\partial}{\partial z_i}[A_i(\mathbf{x}_y(t),t)\delta(\mathbf{z}-\mathbf{x}_y(t))] \\ &= -\sum_{i=1}^{N}A_i(\mathbf{x}_y(t),t)\frac{\partial}{\partial z_i}[\delta(\mathbf{z}-\mathbf{x}_y(t))] \\ &= --\sum_{i=1}^{N}\frac{\partial}{\partial z_i}[\delta(\mathbf{z}-\mathbf{x}_y(t))]\frac{dx_{y_i}(t)}{dt} \qquad (2.14)\end{aligned}$$

Se la particella è una posizione iniziale $\mathbf{y}$ al tempo t', è certo che rimanga sulla traiettoria che è soluzione dell'equazione (2.12). Infatti, per quanto detto nella sezione precedente, quest'equazione descrive un processo totalmente deterministico. In meccanica classica corrisponde a

$$\partial_t\rho = \Big\{\mathcal{H},\rho\Big\}, \qquad (2.15)$$

con $\mathcal{H}$ Hamiltoniana del sistema.

2.2 L'espansione di Kramers-Moyal

Molti metodi di trattazione dei processi di salto si basano sull'approssimare questi ultimi a processi di diffusione. Sebbene concettualmente il salto sia più semplice rispetto alla diffusione, analiticamente, e in termini di metodi computazionali, è vero il contrario. Quello che si fa è derivare l'equazione di Fokker e Planck come limite della master equation, considerando i salti più piccoli e più frequenti. Una derivazione semplice ma non rigorosa è quella di Kramers-Moyal. Si parte dalla master equation nella forma (2.9). Per semplicità consideriamo la variabile unidimensionale. Date le definizioni

$$\begin{aligned}&y = ampiezza \quad del \quad salto \\ &Y = spazio \quad campione \quad dei \quad salti \\ &S_t(y,x) = W(x+y|x,t);\end{aligned}$$

la master equation diventa

$$\frac{\partial}{\partial t}\rho(x,t) = \int_Y dy[S_t(y,x-y)\rho(x-y,t) - S_t(y,x)\rho(x,t)]. \qquad (2.16)$$

Si espande in serie di Taylor la funzione integranda intorno a $(x-y) \sim y$:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}\rho(x,t) &= \int_Y dy \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-y)^n}{n!}\frac{\partial^n}{\partial x^n}[S_t(y,x)\rho(x,t)] \\ &= \int_Y dy \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n!}\frac{\partial^n}{\partial x^n}[\alpha_n(x,t)\rho(x,t)], \end{aligned} \tag{2.17}$$

con

$$\alpha_n(x,t) = \int_Y dy y^n S_t(y,x). \tag{2.18}$$

Se ci si ferma al second'ordine della (2.17) si ottiene la FPE nella forma:

$$\frac{\partial}{\partial t}\rho(x,t) = -\frac{\partial}{\partial x}\alpha_1(x,t)\rho(x,t) + \frac{1}{2}\frac{\partial^2}{\partial x^2}\alpha_2(x,t)\rho(x,t). \tag{2.19}$$

$\alpha_1(x,t)$ e $\alpha_2(x,t)$ sono i coefficienti di deriva e di diffusione, le cui espressioni secondo la (2.18) coincidono con le definizioni di $A_i(\mathbf{z},t)$ e $B_{ij}(\mathbf{z},t)$ nelle equazioni (2.7) e (2.8). Essi rappresentano il valore medio dell'incremento y e la sua varianza rispetto all'intervallo infinitesimo in cui avviene la transizione.

Affinché l'espansione di Kramers-Moyal possa condurre alla FPE bisogna considerare $W(x'|x,t)$ dipendente da un parametro δ:

$$W_\delta(x'|x,t) = \phi_t\left(\frac{x'-x-A(x)\delta}{\sqrt{\delta}}, x\right)\delta^{-3/2} \tag{2.20}$$

con

$$\int dy y \phi_t(y,x) = 0. \tag{2.21}$$

In tal caso,

$$\alpha_n(x,t) = \delta^{n/2-1}\int dy y^n \phi_t(y,x). \tag{2.22}$$

Il parametro δ è proporzionale alla media e alla varianza dell'incremento y. Se $\delta \to 0$ la probabilità di transizione deve aumentare, in modo da lasciare inalterati $\alpha_1(x,t)$ e $\alpha_2(x,t)$ ma annullare gli $\alpha_n(x,t)$ con $n > 2$. Questa è la condizione per ottenere il processo diffusivo a partire dal processo di salto.

Capitolo 3

Reti omogenee di neuroni LIF

Tutte le strutture cerebrali, come le differenti aree di controllo del cervello, sono composte da più neuroni di diverso tipo che comunicano mediante una densa e complessa rete di connessioni. Tuttavia esistono molte regioni del cervello nelle quali i neuroni sono organizzati in popolazioni di cellule con proprietà simili; un esempio è dato dai neuroni della corteccia sensoriale, raggruppabili in colonne che rispondono a stimoli appartenenti a campi ricettivi differenti. All'interno di ogni colonna, possono essere riconosciuti sperimentalmente diversi strati che rispondono in maniera ottimale solo a particolari stimoli appartenenti a quel campo ricettivo. Nella corteccia uditiva, per esempio, ogni strato predilige una specifica frequenza tonale, di fatto si registra una decrescita dell'attività quando lo stimolo cambia frequenza. L'attività di un gruppo di neuroni del genere si presta più facilmente ad analisi matematica, considerato come appare ben descritta se si adotta il medesimo modello matematico per tutte le cellule. Una rete neurale artificiale nella quale viene utilizzato lo stesso modello descrittivo per tutti i neuroni è una rete omogenea; essa consente di predire la risposta della rete globale ad un dato stimolo partendo dalle proprietà e dalla dinamica della singola cellula nervosa. In questo lavoro di tesi sono state prese in considerazione solo reti omogenee.

3.1 Reti randomicamente connesse

In tutti i modelli di rete neurale l'effettiva attività delle strutture cerebrali viene semplificata enormememente. Nonostante ciò esse rappresentano uno strumento efficace per la comprensione della dinamica alla base delle principali funzioni cognitive espletate dal cervello.

La struttura matematica di una rete neurale è quella di un grafo avente come nodi i neuroni e i cui archi sono gli accoppiamenti sinaptici. La connettività del grafo, oltre che il numero e il posizionamento dei nodi, determina l'architettura della rete e costituisce la prima differenziazione fra i modelli di rete possibili. Lo schema di connettività più semplice è quello di una rete completamente connessa: in essa, ciascun neurone è accoppiato a tutti gli altri neuroni. In questo caso, lo studio dell'attività della rete nel suo complesso risulta semplificato. Infatti, il treno di spikes in ingresso a ciascun neurone corrisponde al totale dei potenziali d'azione sparati da tutti i neuroni, inoltre si ha la conoscenza certa del numero di accoppiamenti presenti, che è banalmente lo stesso per ogni neurone.

Uno schema di connettività più interessante è dato, invece, dalle reti randomicamente connesse: l'accoppiamento fra due neuroni qualunque non è un evento certo, bensì una variabile casuale con probabilità fissata e non dipende dalla distanza fra due neuroni o dalla loro posizione all'interno della rete. Sotto l'ipotesi di omogeneità, ogni neurone può accoppiarsi con qualunque altro con medesima probabilità. Questa visualizzazione consente di descrivere una dinamica più vicina a quella reale rispetto alla precedente "all-to-all coupling", innanzitutto perché nelle strutture cerebrali i neuroni in effetti non sono connessi tutti a tutti. Infatti, è noto che nel sistema nervoso centrale ci siano circa 10^{11} neuroni per un numero di sinapsi complessivo pari a $10^{14}/10^{16}$, molto minore del totale degli accoppiamenti possibili.

Un'ulteriore prova del fatto che la connettività random costituisca un modello molto realistico di interconnessione neurale è dato dagli studi, condotti in vivo, sulla variabilità dei treni spikes. Le fluttuazioni sono registrate sotto forma di rumore associato al segnale elettrico. E' stato dimostrato che gran parte del rumore è dovuta all'architettura della rete, mentre contribuiscono solo in minima parte fenomeni spontanei interni al neurone, come aperture impreviste dei canali ionici. Infatti, gli studi dei modelli teorici, confermano che la presenza di connessioni randomiche in una rete genera casualità anche a livello microscopico: i tempi di arrivo degli spikes presinaptici appaiono completamente casuali al neurone bersaglio, anche se hanno origine da un processo deterministico. Un'analisi globale della dinamica di una rete di questo tipo, dunque, non può prescindere dalla considerazione dell'esistenza di un input stocastico e deve essere un'analisi statistica. Con l'obiettivo di trarre vantaggio dai principi della meccanica statistica, si estende la trattazione ad una rete con un numero N di oggetti molto grande. Data la casualità degli accoppiamenti, tipicamente nelle reti randomicamente connesse la trasmissione del segnale non segue un'unica direzione, bensì può attraversare percorsi ciclici in cui ritorna in input al neurone da cui era partito in out-

put. Una rete di questo tipo è detta ricorrente (o RNN da Recurrent Neural Network). A causa dell'effetto combinato di una connettività randomica uniformemente distribuita lungo tutti gli strati della rete e della presenza di un numero enorme di oggetti, è più probabile che queste catene ricorrenti siano molto lunghe, tanto da rendere l'input in ingresso a un neurone indipendente dallo stato in cui questo o qualsiasi altro neurone si trovi. L'input, quindi, arriva ai neuroni come un treno di spikes stocastico in maniera indipendente per ogni neurone. L'aspetto stocastico dà la possibilità di simulare l'impulso in ingresso senza essere a conoscenza della dinamica della rete, sebbene sia l'attività di sparo dei neuroni a determinare parte dell'input stesso. Essa verrà interpretata come risposta a tale input e ricavata dall'utilizzo dei metodi di analisi dei processi stocastici.

3.2 L'evoluzione del sistema come processo stocastico

Si sceglie la modellizzazione LIF per i neuroni della rete: lo stato di ciascun neurone è completamente determinato dalla funzione $u(t)$, soluzione della (1.2) in cui in ingresso va inserito un input stocastico. Teoricamente, la soluzione completa per la descrizione della dinamica di un sistema macroscopico del genere consisterebbe nel risolvere tutte le equazioni microscopiche presenti. Poiché generalmente farlo non è possibile, o per lo meno risulta molto difficile, si adotta un approccio statistico che guarda alla rete nel suo complesso.

Supponiamo che ogni neurone venga guidato da una corrente esterna I^{ext} nota (eventualmente costante) e comune a tutti, e da una corrente dovuta all'arrivo randomico degli spikes dai numerosi altri neuroni presinaptici con cui esso è connesso. La prima rappresenta la parte di corrente deterministica che guida il processo di evoluzione del sistema, la seconda è la fonte di stocasticità del processo. In più, come dichiarato nel primo capitolo, il neurone è anche guidato dal termine di leakage che indica la tendenza del potenziale a tornare al suo valore di riposo. Possiamo ammettere l'esistenza di sinapsi di tipo diverso su ogni neurone. Una sinapsi di tipo k genera una variazione w_k del potenziale postsinaptico, che, in via generale, può essere sia positiva che negativa. L'imput stocastico arriva in maniera indipendente su ogni neurone e in ogni sinapsi, ed è rappresentato da una somma di δ functions centrate negli istanti di sparo presinaptici, come indicato nella (1.11) del capitolo precedente. Sia $\nu_{i_k}(t)$ il treno di δ di Dirac in entrata al neurone i per tutte le sinapsi di tipo k presenti. Per ipotesi di omogeneità,

il valor medio $< \nu_k(t) >$, ossia il tasso di spikes trasferiti alle sinapsi k, è lo stesso per ogni neurone. Infatti, nelle simulazioni, tipicamente l'arrivo degli spikes alle sinapsi è generato da processi di Poisson indipendenti ma con stessi parametri di distribuzione, quali valor medio $< \nu_k(t) >$ e varianza.

L'impulso complessivo in ingresso al singolo neurone, in unità di tensione, è:

$$\mu(t) = RI^{ext}(t) + \tau_m \sum_k \nu_k(t) w_k \tag{3.1}$$

Ci si chiede qual è la frazione di neuroni che, in un dato istante, hanno il proprio potenziale di membrana compreso in un certo intervallo $[\bar{u}, \bar{u} + du]$.

$$\lim_{N\to\infty} \frac{\sum_i u_i(t), u_i(t) \in [\bar{u}, \bar{u} + du]}{N} = \int_{\bar{u}}^{\bar{u}+du} \rho(u,t) du, \tag{3.2}$$

$\rho(u,t)$ è la funzione di densità di probabilità associata al potenziale del singolo neurone immerso nella rete. $\rho(u,t)du$ è la probabilità che, scelto uno qualunque dei neuroni, esso abbia il potenziale di membrana nell'intervallo [u, u + du]. $u(t)$ del singolo neurone è dunque la variabile stocastica di descrizione del sistema. L'evoluzione temporale di $u(t)$ è un processo di Markov. Infatti, i valori assunti da $u(t)$ ad ogni istante non possono che dipendere solo dal livello raggiunto all'istante precedente, innanzitutto perché esso determina la possibilità di innescare il potenziale d'azione. Vale la seguente normalizzazione:

$$\int_{-\infty}^{\theta} \rho(u,t) du = 1, \tag{3.3}$$

che esprime l'impossibilità per un neurone LIF di trovarsi ad un potenziale maggiore del potenziale di soglia, dato il reset immediato ad un valore sottosoglia u_r, al quale si assiste dopo il firing. Sotto ipotesi di continuità della funzione $\rho(u,t)$ nella variabile u, la densità deve annullarsi alla soglia, dunque poniamo $\rho(\theta, t) = 0$.

Il cammino di $u(t)$ è sia continuo, per via della presenza della corrente esterna e del leakage che modificano il potenziale gradualmente, sia discontinuo, per via degli incrementi (salti) apportati dall'input stocastico. Tali incrementi vengono considerati istantanei. Poiché l'evoluzione è dovuta alla presenza di correnti, la variazione della densità di probabilità in un determinato punto è connessa ad un flusso di probabilità. La variabile $u(t)$ gode dunque di una legge di conservazione, e la sua densità di probabilità è oggetto di un'equazione di continuità. Bisogna però escludere dall'intervallo di conservazione i punti $u(t) = u_r$ e $u(t) = \theta$, perché al tempo di sparo la variabile $u(t)$ subisce un salto che non è giustificato dalla presenza di alcuna

corrente. Le traiettorie non si conservano in quei punti perché, visualizzando la totalità dei neuroni, si assiste ad una frazione di essi che scompaiono dal livello di soglia per riapparire al livello di reset. L'equazione di continuità è la seguente:

$$\frac{\partial}{\partial t}\rho(u,t) = -\frac{\partial}{\partial u}J(u,t), \quad per \quad u \neq u_r, u \neq \theta. \tag{3.4}$$

$J(u,t)$ è la densità di corrente di probabilità nel punto u all'istante t. Essa è banalmente la somma dei due contributi:

$$J(\bar{u},t) = J_{drift}(\bar{u},t) + J_{jump}(\bar{u},t) \tag{3.5}$$

Il salto è la risposta all'entrata dei potenziali d'azione presinaptici, pertanto il flusso di probabilità J_{jump} dipende dall'input stocastico definito in precedenza:

$$J_{jump}(\bar{u},t) = \sum_k \nu_k(t) \int_{\bar{u}-w_k}^{\bar{u}} \rho(u,t)du. \tag{3.6}$$

Invece, il flusso di deriva J_{drift} è connesso alla velocità di deriva du/dt della traiettoria nel punto $\bar{u}$, descritta dalla (1.2). E' guidato dalla corrente esterna comune I^{ext} e dal termine di leakage $-u/\tau_m$, che non generano salti di potenziale:

$$\begin{aligned} J_{drift}(\bar{u},t) &= \frac{du}{dt}\Big|_{\bar{u}}\rho(\bar{u},t) \\ &= \frac{1}{\tau_m}[-\bar{u} + RI^{ext}]\rho(\bar{u},t). \end{aligned} \tag{3.7}$$

Considerato che tutti i neuroni sono descritti dagli stessi parametri e quindi hanno lo stesso potenziale di riposo, abbiamo traslato quest'ultimo al valore nullo per comodità di scrittura.

Si definisce attività della rete il flusso di probabilità attraverso la soglia per le sinapsi eccitatorie:

$$A(t) \equiv J(\theta,t)_{w_k>0} \tag{3.8}$$

$$= \sum_k \Theta(w_k)\nu_k(t) \int_{\theta-w_k}^{\theta} \rho(u,t)du. \tag{3.9}$$

Essa è correlata alla quantità di informazione distribuita nella rete ad ogni istante di tempo. Comprenderne l'evoluzione temporale in risposta ad un dato input è l'obiettivo a cui bisogna tendere per ottenere una descrizione della dinamica della rete. La restrizione alle sinapsi eccitatorie è stata fatta tramite funzione di Heaviside.

L'equazione (3.4) può essere modificata sfruttando l'attività, in modo da includere la possibilità per la traiettoria di scomparire a θ per comparire a u_r in seguito a reset:

$$\frac{\partial}{\partial t}\rho(u,t) = -\frac{\partial}{\partial u}J(u,t) + A(t)\delta(u-u_r) - A(t)\delta(u-\theta). \tag{3.10}$$

Sostituendo l'espressione dei due contributi del flusso nell'equazione di continuità (3.10), si ottiene l'equazione per l'evoluzione temporale della densità di probabilità degli gli stati di membrana, all'interno di una rete di neuroni leaky integrate and fire:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}\rho(u,t) = &-\frac{\partial}{\partial u}\frac{1}{\tau_m}[u + RI^{ext}]\rho(u,t) \\ &+ \sum_k \nu_k(t)[\rho(u-w_k,t) - \rho(u,t)] \\ &+ A(t)\delta(u-u_r) - A(t)\delta(u-\theta).\end{aligned} \tag{3.11}$$

Il secondo e il terzo termine della somma corrispondono al secondo membro della master equation per una variabile unidimensionale, il primo rappresenta la parte di moto deterministico.

Consideriamo i salti w_k più piccoli e più frequenti. Approssimiamo la (3.11) in un'equazione di Fokker Planck tramite espansione di Kramers - Moyal intorno a $(u - w_k) \sim k$:

$$\begin{aligned}\tau_m\frac{\partial}{\partial t}\rho(u,t) = &-\frac{\partial}{\partial u}\left\{\left[-u + RI^{ext} + \tau_m\sum_k \nu_k(t)w_k\right]\rho(u,t)\right\} \\ &+ \frac{1}{2}\left[\tau_m\sum_k \nu_k(t)w_k^2\right]\frac{\partial^2}{\partial u^2}\rho(u,t) \\ &+ \tau_m A(t)\delta(u-u_r) - \tau_m A(t)\delta(u-\theta).\end{aligned} \tag{3.12}$$

Il rumore diffusivo è

$$\sigma^2 = \tau_m\sum_k \nu_k(t)w_k^2. \tag{3.13}$$

Affinché il limite diffusivo sia applicabile, deve essere verificata la condizione di validità espressa al termine del paragrafo 2.2. Tutti i salti devono tendere a zero, mentre l'input complessivo (3.1) e il rumore diffisivo rimangono inalterati. Ciò è possibile solo se nella rete sono presenti sia sinapsi eccitatorie che inibitorie, e se si incrementa la frequenza di arrivo degli spikes in entrambe, mentre contemporaneamente si considerano pesi sinaptici w_k più

piccoli. In altre parole, la frequenza di arrivo degli spikes alle sinapsi diventa molto grande, mentre l'input poissoniano diventa in approssimazione un rumore bianco perché il valor medio dell'incremento è zero, e due eventi distinti hanno correlazione nulla. In questo caso, ogni neurone con un potenziale di membrana poco al di sotto della soglia sparerà immediatamente a causa del rumore. Pertanto possiamo ridefinire l'attività come

$$A(t) \equiv J(\theta^-, t) = \sum_k \nu_k(t) \int_{\theta^- - w_k}^{\theta^-} \rho(u,t) du \tag{3.14}$$

e poi svilupparla al primo ordine $\rho(u,t) = (u-\theta^-)\frac{\partial\rho(u,t)}{\partial u}\Big|_{u=\theta^-}$:

$$A(t) = -\frac{\sigma^2(t)}{2\tau_m}\frac{\partial\rho(u,t)}{\partial u}\Big|_{u=\theta^-}.$$

Questo argomento non è più valido se la frequenza di arrivo degli spikes è bassa, o se le sinapsi reagiscono lentamente o se il rumore è colorato.

3.3 Soluzione stazionaria

Ricerchiamo una soluzione stazionaria $\rho(u,t) = \rho(u)$ della FPE. Ipotizziamo che l'input casuale in ingresso al singolo neurone non dipenda dall'istante di tempo in cui lo si rileva:

$$h_0 = RI^{ext} + \tau_m \sum_k \nu_k w_k. \tag{3.15}$$

Anche l'attività è costante nel tempo, ed è pari al rate medio di sparo per il singolo neurone. La indichiamo con A_0. La (3.12) si può riscrivere in forma più semplice come:

$$0 = \frac{\partial}{\partial u} J(u) + A_0\delta(u-u_r) - A_0\delta(u-\theta), \tag{3.16}$$

dove

$$J(u) = \frac{-u-h_0}{\tau_m}\rho(u) - \frac{\sigma^2}{2\tau_m}\frac{\partial}{\partial u}\rho(u). \tag{3.17}$$

Dalla (3.16) ricaviamo che $J(u)$ è costante tranne nei punti di discontinuità $u = u_r$, $u = \theta$, nei quali subisce un salto pari a A_0. Poiché deve valere la (3.14), ne deduciamo che bisogna ottenere

$$\begin{aligned} J(u) &= A_0 \qquad per \qquad u_r < u < \theta; \\ &= 0 \qquad per \qquad u < u_r, \quad u > \theta. \end{aligned} \tag{3.18}$$

Si può facilmente verificare che la distribuzione

$$\rho(u) = \frac{c_1}{\sigma} \exp\left[-\frac{(u-h_0)^2}{\sigma^2}\right] \tag{3.19}$$

corrisponde a un flusso nullo $J(u) = 0$ per ogni costante c_1, quindi può essere presa come soluzione per $u < u_r$, dove $J(u)$ deve annullarsi. Nell'intervallo $u_r \leq u \leq \theta$ la $\rho(u)$ deve assumere invece un'altra espressione, per ottenere un flusso non nullo. Prendiamo la distribuzione di prova che valga nell'intervallo $u_r \leq u \leq \theta$:

$$\rho(u) = \frac{c_2}{\sigma^2} \exp\left[-\frac{(u-h_0)^2}{\sigma^2}\right] \int_u^\theta \exp\left[\frac{(x-h_0)^2}{\sigma^2}\right] dx. \tag{3.20}$$

Notiamo che si annulla in $u = \theta$ come deve essere. Per continuità della funzione $\rho(u)$, la (3.19) e la (3.20) devono coincidere per $u = u_r$. Dall'uguaglianza si ottiene:

$$c_1 = \frac{c_2}{\sigma} \int_u^\theta \exp\left[\frac{(x-h_0)^2}{\sigma^2}\right] dx. \tag{3.21}$$

Inserendo la (3.20) nella (3.18) si può verificare che $J(u)$ sia costante. Inoltre si ottiene:

$$c_2 = 2\tau_m J(u) = 2\tau_m A_0. \tag{3.22}$$

Infine ricaviamo la costante c_2 inserendo le due espressioni per la probabilità (3.19) e (3.20) nella normalizzazione (3.3):

$$\begin{aligned} \frac{1}{c_2} &= \int_{-\infty}^{u_r} \int_{u_r}^{\theta} f(x,u)dxdu + \int_{u_r}^{\theta} \int_{u}^{\theta} f(x,u)dudx \\ &= \int_{u_r}^{\theta} \int_{-\infty}^{x} f(x,u)dxdu, \end{aligned} \tag{3.23}$$

con

$$f(x,u) = \frac{1}{\sigma^2} \exp\left[-\frac{(u-h_0)^2}{\sigma^2}\right] \exp\left[\frac{(x-h_0)^2}{\sigma^2}\right]. \tag{3.24}$$

Esprimendo l'integrale su u in termini della funzione d'errore

$$erf(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt \tag{3.25}$$

si ottiene un'espressione per il rate di sparo del singolo neurone, in funzione della corrente in ingresso:

$$A_0^{-1} = \tau_m \sqrt{\pi} \int_{\frac{u_r-h_0}{\sigma}}^{\frac{\theta-h_0}{\sigma}} \exp x^2 [1 + erf(x)] dx. \tag{3.26}$$

3.4 Stati stazionari di autoconsistenza

Ipotizziamo che l'input costante h_0 ((3.15)) sia lo stesso per tutti i neuroni, che essi siano caratterizzati dello stesso rumore diffusivo σ ((3.13)), e che rispondano a un tale input con lo stesso rate di sparo definito nella (3.26). Il rate di sparo complessivo della rete è banalmente A_0N, quindi A_0 definisce lo stato di attività della rete nel suo complesso.

La parte stocastica dell'input trasmette al singolo neurone l'informazione dei potenziali d'azione emessi dagli altri neuroni, pertanto non può che dipendere a sua volta dal rate di sparo A_0. Nell'ipotesi che dipenda unicamente da esso, ogni sinapsi viene investita da un tasso di impulsi pari ad A_0. Per semplicità, supponiamo che su ogni neurone siano presenti lo stesso numero e lo stesso tipo di sinapsi, e definiamo z_k il numero di sinapsi di tipo k. Otteniamo:

$$h_0 = RI^{ext} + \tau_m A_0 \sum_k z_k w_k,$$
$$\sigma^2 = \tau_m A_0 \sum_k z_k w_k^2.$$

Sostituendo questi valori nella (3.26) si giunge ad un'equazione del tipo:

$$A_0^{-1} = F(A_0)$$

che può essere interpretata come equazione di autoconsistenza: la risposta della rete ad un determinato stimolo dipende dall'attività della rete stessa. Se poi si considera l'input esterno $I^{ext} = 0$, la dinamica della rete si autosostiene completamente. Per semplificare, supponiamo che valga $I^{ext} = 0$, $u_r = 0$, $\theta = 1$, $\sum_k z_k w_k = 0$, e che τ_m corrisponda all'unità di tempo, per cui $\tau_m = 1$. Infine definiamo

$$B = \sum_k z_k w_k^2. \tag{3.27}$$

Il parametro B è indice del numero di connessioni per ogni neurone, dunque del grado di connettività presente nella rete. L'equazione di autoconsistenza diventa:

$$A_0^{-1} = \tau_m \sqrt{\pi} \int_0^{\frac{1}{\sqrt{BA_0}}} \exp x^2 [1 + erf(x)] dx, \tag{3.28}$$

le cui soluzioni danno i possibili stati stazionari A_0 di autoconsistenza. Essi sono stati di equilibrio per la rete: il tasso di spikes in ingresso ad ogni sinapsi è lo stesso che viene generato in uscita, il quale ritorna in ingresso in un istante successivo, rimanendo inalterato nel tempo. I valori di A_0 che non sono soluzione della (3.28) sono stati al di fuori dell'equilibrio: in essi,

se si suppone un input che dipende da A_0, bisogna poi aspettarsi un'attività di risposta differente, e quindi, di conseguenza, una varianzione dell'input stesso. L'attività della rete A_0 fuori dall'equilibrio si modifica man mano grazie al continuo scambio fra entrata e uscita, e dunque non è più stazionaria.

Abbiamo graficato le funzioni

$$f_1(A_0) = A_0,$$
$$f_2(A_0) = \left[\tau_m\sqrt{\pi}\int_0^{\frac{1}{\sqrt{BA_0}}} \exp x^2[1 + erf(x)]dx\right]^{-1}$$

per differenti valori del parametro B (di seguito riportati i grafici relativi a 3 valori) nell'intervallo di definizione [0, 1], con lo scopo di individuarne i punti di intersezione, valori di A_0 per cui la dinamica della rete si autodetermina ed è stazionaria. E' stato osservato che, per B piccoli, la rete non ha stati di equilibrio in cui si autosostiene: l'unico punto di intersezione fra le due funzioni è il punto $A_0 = 0$:

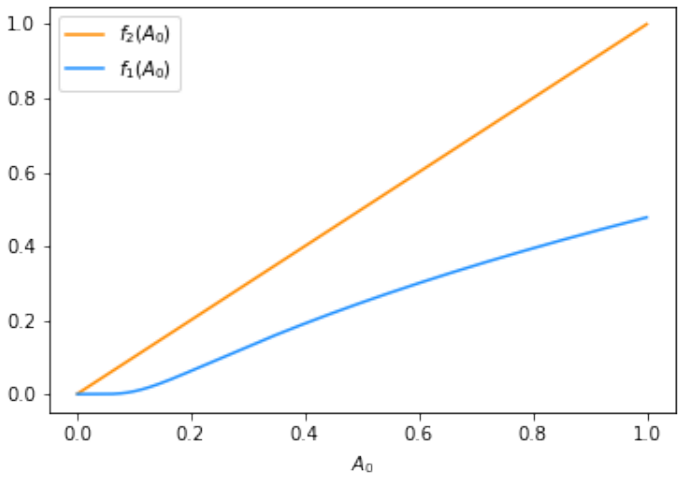


Figura 3.1: B=2: l'unico stato di equilibrio autoconsistente è quello banale in cui l'attività della rete è nulla.

Superata una certa soglia si trovano invece stati di equilibrio diversi dallo stato banale. In figura 3.2 il regime di soglia che abbiamo trovato. In figura 3.3 gli stati di equilibrio oltre la soglia.

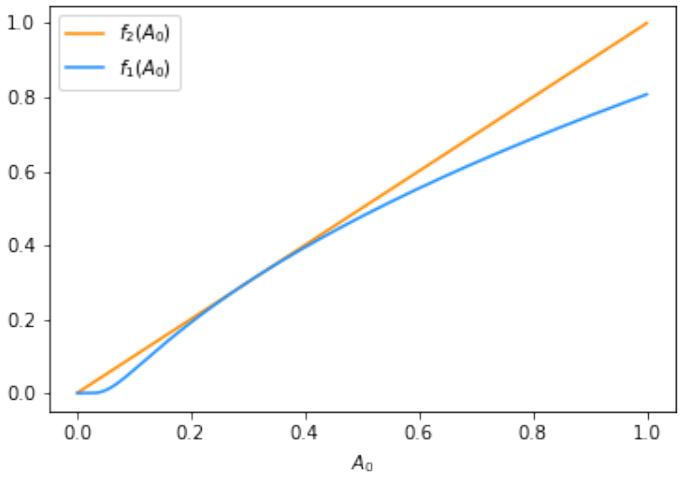


Figura 3.2: B=4: regime di soglia

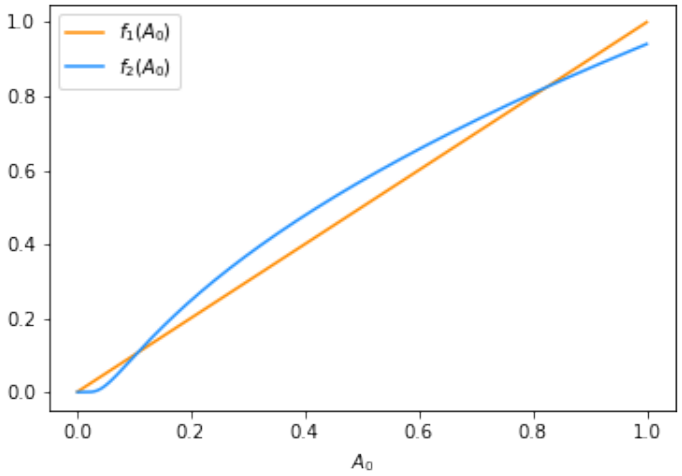


Figura 3.3: B=5: dinamica autoconsistente

Come è evidente dalla figura 3.3, oltre il regime di soglia, in aggiunta all'intersezione in $A_0 = 0$, si hanno due punti di equilibrio. Nel nostro caso essi sono

$$A_{01} \sim 0.2,$$
$$A_{02} \sim 0.8.$$

Sia inizialmente $f_1(A_0)$ l'attività di input. Se in risposta ad un input che aumenta si osserva un'attività che si allontana sempre più dal punto di equilibrio, quell'equilibrio è instabile e si ha un feedback positivo della rete. Viceversa, se in risposta ad un input che aumenta si ha un'attività che tende a tornare al punto di equilibrio, questo punto è di equilibrio stabile, e il feedback della rete è negativo. Nel grafico riportato, si nota che A_{01} è instabile, A_{02} invece è stabile, e pertanto rappresenta lo stato di autoconsistenza stazionario che cercavamo. Ponendo la costante temporale τ_m ad un valore plausibile di $10ms$, lo stato di equilibrio per la rete che si autodetermina è $A_0 = 80Hz$.

Abbiamo visto, dunque, come sia possibile determinare gli stati stazionari in cui la dinamica della rete è in grado di autosostenersi partendo da un'equazione di Fokker e Planck per il potenziale di membrana, e quindi da un'approssimazione di dinamica diffusiva.

Conclusioni

La rete neurale analizzata in questo lavoro di tesi è omogenea con connettività randomica che non dipende dalle posizioni reciproche dei singoli neuroni all'interno di essa: è un sistema statistico di particelle interagenti completamente indistinguibili. Sotto tali ipotesi, abbiamo potuto scegliere come variabile di descrizione del sistema la $u(t)$ del singolo neurone, associando la sua distribuzione di probabilità alla frazione di neuroni giacenti negli stati di singola particella. Dopo aver appurato che l'evoluzione del sistema fosse un processo di Markov, siamo giunti alla master equation partendo dall'equazione di continuità per le traiettorie $u(t)$. Infatti l'attivazione delle sinapsi induce, per quanto detto nel primo capitolo, dei salti nel potenziale di membrana postsinaptico e il processo non può che essere per definizione un processo di salto. Nel nostro caso, in aggiunta al salto abbiamo considerato una deriva dipendente da una eventuale corrente esterna e dalla dinamica leaky dei neuroni. Dal punto di vista analitico, il modello LIF ha costituito una importante semplificazione, data l'estrema semplicità dell'equazione differenziale che lo rappresenta. In generale, in una qualunque struttura cerebrale sono presenti sia neuroni eccitatori che inibitori; pertanto, un incremento medio nullo come conseguenza di un effetto combinato di entrambi è una supposizione plausibile. E' altresì plausibile immaginare una frequenza di arrivo di spikes molto grande se la rete è composta da un numero molto grande di neuroni, perciò il processo è verosimilmente approssimabile ad un processo diffusivo. Abbiamo ricercato le soluzioni nel caso particolare di attività stazionaria, sotto l'ipotesi di rete autoconsistente, in dipendenza dal parametro B indice del grado di connessioni presenti nella rete. Come previsto, per un grado di connessioni basso, l'unico stato stazionario possibile è quello con attività nulla, mentre situazioni di equilibrio stabile con attività non nulla si possono raggiungere solo se l'intensità e il numero delle connessioni supera una certa soglia di riferimento. Tuttavia lo stato di attività stazionario rappresenta una pura approssimazione matematica del comportamento realistico dei tessuti cerebrali. Infatti, le indagini elettroencefalografiche indicano che l'attività del cervello esibisce una forte

dipendenza temporale, così come gli stimoli provenienti dall'ambiente esterno. Tale dipendenza temporale può essere descritta da una trattazione di non equilibrio dell'equazione di Fokker e Planck, che però esula dagli scopi di questa tesi.

Bibliografia

[1] Dale Purves et al., *Neuroscience*, Sinauer Associates, Inc., 2008.

[2] Eric A. Newman et al., *The Beautiful Brain - The Drawings of Santiago Ramón Y Cajal*, Harry N. Abrams, Inc., 2017

[3] W. Gerstner, W. M. Kistler, R. Naud, L.m Paninski, *Neuronal Dynamics - From Single Neurons to Networks and Models of Cognition*, Cambridge University Press, 2014.

[4] C. W. Gardiner, *Handbook Of Stochastic Methods For Physics, Chemistry, And The Natural Sciences*, Springer, 1997.