

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II  
DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE COMPUTAZIONALI E INFORMATICHE  
XXVI CICLO



MODELLI STOCASTICI PER LA DINAMICA  
DI NEURONI SINGOLI E ACCOPPIATI:  
ASPETTI COMPUTAZIONALI, SIMULAZIONI  
E RISULTATI ASINTOTICI

*Candidato:*

Maria Francesca CARFORA

*Tutor:*

Prof. Aniello BUONOCORE



# Indice

Introduzione	vii
<b>1 Elementi di neuroanatomia e neurofisiologia</b>	<b>1</b>
1.1 Neuroni . . . . .	1
1.2 Sinapsi . . . . .	5
1.2.1 Potenziale di azione . . . . .	6
1.3 Teoria classica dei potenziali di membrana . . . . .	8
1.3.1 Potenziale di Nernst . . . . .	8
1.3.2 Potenziale di inversione . . . . .	9
1.3.3 Pompe ioniche . . . . .	9
1.3.4 Potenziale a riposo . . . . .	10
1.3.5 La membrana cellulare come un circuito elettrico . . . . .	11
<b>2 I modelli deterministici</b>	<b>13</b>
2.1 Il modello di Lapique . . . . .	13
2.2 La teoria del cavo lineare . . . . .	16
2.3 Il modello di Hodgkin e Huxley . . . . .	18
2.4 Il modello di FitzHugh-Nagumo . . . . .	22
2.5 Considerazioni conclusive . . . . .	24
<b>3 I modelli stocastici</b>	<b>25</b>
3.1 Il processo di Poisson come modello base . . . . .	26
3.2 Il modello di Stein . . . . .	30
3.3 Approssimazioni diffusive . . . . .	31
3.3.1 Il processo di Wiener con drift . . . . .	32
3.3.2 Il processo di Ornstein–Uhlenbeck . . . . .	34

3.4	Il modello LIF stocastico continuo . . . . .	36
3.5	Risultati di convergenza . . . . .	36
3.5.1	Convergenza del modello di Stein alla sua approssimazione diffusiva . . . . .	38
3.6	Estensioni del modello LIF . . . . .	39
3.7	Il problema del tempo di primo passaggio . . . . .	40
3.7.1	Risultati analitici . . . . .	41
3.4.2	Risultati asintotici . . . . .	43
3.4.3	Metodi numerici e di simulazione . . . . .	44
<b>4</b>	<b>Un algoritmo per i tempi di sparo</b>	<b>47</b>
4.1	Notazioni e richiami introduttivi . . . . .	48
4.2	L'algoritmo . . . . .	50
4.3	Implementazione e risultati . . . . .	53
4.3.1	Modello LIF a parametri costanti . . . . .	54
4.3.2	Un modello LIF con corrente sinaptica dinamica . . . . .	61
4.3.3	Un modello LIF con parametri dipendenti dal tempo . . . . .	64
4.4	Prospettive future: modello LIF con adattamento . . . . .	72
<b>5</b>	<b>Un modello di interazione tra 2 neuroni</b>	<b>75</b>
5.1	Il modello . . . . .	76
5.2	Tempo di primo passaggio per il processo di Ornstein-Uhlenbeck	80
5.3	Interazione unidirezionale . . . . .	81
5.3.1	Distribuzione di $\mathcal{T}_1$ . . . . .	82
5.3.2	Distribuzione di $\mathcal{T}_2^{(1)}$ . . . . .	83
5.3.3	Un'approssimazione per la distribuzione di $\mathcal{T}_2$ . . . . .	86
5.4	Entrambi i neuroni in regime asintotico . . . . .	88
5.5	Mutua interazione . . . . .	90
<b>A</b>	<b>Software</b>	<b>99</b>
A.1	Struttura e principali routines . . . . .	100
A.2	Esempi di uso . . . . .	101
A.2.1	Processo di Ornstein-Uhlenbeck . . . . .	101
A.2.2	Modello LIF con parametri di tipo logistico . . . . .	104

# Elenco delle figure

1.1	Diagramma completo di una cellula neuronale. . . . .	3
1.2	I differenti tipi di neurone dal punto di vista morfologico. . . .	4
2.1	Il circuito elettrico equivalente al modello IF . . . . .	14
2.2	Rappresentazione schematica del modello del cavo lineare . . .	16
2.3	Il circuito elettrico equivalente al modello di Hodgkin e Huxley	20
2.4	Il circuito elettrico equivalente al modello di FitzHughNagumo	23
4.1	Grafico di $\varepsilon(t, \tau)$ come funzione di $\tau$ . . . . .	56
4.2	Tasso istantaneo di sparo $\lambda_U(t)$ per differenti valori della soglia $S$	57
4.3	Tasso istantaneo di sparo $\lambda_U(t)$ per differenti valori del potenziale di reset $x_0$ . . . . .	58
4.4	Media del processo $m_V(t)$ per differenti valori della corrente $i_0$	62
4.5	Le funzioni empiriche riportate in [65] a confronto con le funzioni scelte nel modello proposto . . . . .	66
4.6	Media del processo $Y(t)$ al variare del parametro $k_2$ positivo .	69
4.7	Media del processo $Y(t)$ al variare del parametro $k_2$ negativo .	70
4.8	Funzione di distribuzione dei tempi di primo passaggio per il processo $Y(t)$ con $k_2$ positivo . . . . .	70
4.9	Funzione di distribuzione dei tempi di primo passaggio per il processo $Y(t)$ con $k_2$ negativo . . . . .	71
5.1	Schema dell'interazione tra due neuroni . . . . .	77
5.2	Descrizione qualitativa del modello per entrambi i neuroni . .	79
5.3	Un treno di spari del neurone 2 . . . . .	88

5.4	Istogramma degli ISI e curva della densità del tempo di primo passaggio per il neurone 2 . . . . .	88
5.5	Istogramma degli ISI e code delle densità del tempo di primo passaggio per entrambi i neuroni . . . . .	90
5.6	Curve delle densità del tempo di primo passaggio per $V_2$ sovrainposte ai corrispondenti istogrammi . . . . .	92
5.7	Curve delle densità del tempo di primo passaggio per $V_2$ sovrainposte ai corrispondenti istogrammi . . . . .	94
5.8	Curve delle densità del tempo di primo passaggio sovrainposte ai corrispondenti istogrammi nella mutua eccitazione . . . . .	95
5.9	Curve delle densità del tempo di primo passaggio sovrainposte ai corrispondenti istogrammi nell'inibizione–eccitazione . . . . .	96
5.10	Curve delle densità del tempo di primo passaggio sovrainposte ai corrispondenti istogrammi nell'eccitazione–inibizione . . . . .	97
A.1	Diagramma di flusso del pacchetto GaDiFPT . . . . .	102
A.2	Statistiche della simulazione per il processo OU . . . . .	103
A.3	Grafici della simulazione per il processo OU . . . . .	103
A.4	Grafici della simulazione per il processo OU . . . . .	104
A.5	Statistiche della simulazione per un processo LIF . . . . .	105
A.6	Grafici della simulazione per un processo LIF . . . . .	106
A.7	Grafici della simulazione per un processo LIF . . . . .	106

# Introduzione

Il cervello umano è indubbiamente la struttura più complessa del vivente: con le parole di Charles Darwin è “il più alto risultato [dell’evoluzione] che si possa concepire” e la comprensione dei meccanismi che regolano il suo funzionamento è la sfida più difficile, ma anche la più affascinante per ricercatori che operano in diversi settori, dalla medicina alla biologia, alla biochimica, all’intelligenza artificiale, alla psicologia. Lo Human Brain Project, selezionato come progetto FARO dalla Comunità Europea e finanziato con oltre un miliardo di Euro per i prossimi 10 anni, mira a realizzare entro il 2023, attraverso un supercomputer, una simulazione del funzionamento completo del cervello umano. Secondo il Manifesto programmatico del progetto (<https://www.humanbrainproject.eu>):

*“The human brain is an immensely powerful, energy efficient, self-learning, self-repairing computer. If we could understand and mimic the way it works, we could revolutionize information technology, medicine and society. To do so we have to bring together everything we know and everything we can learn about the inner workings of the brain’s molecules, cells and circuits. [...] The goal of the Human Brain Project is to build a completely new information computing technology infrastructure for neuroscience and for brain-related research in medicine and computing, catalysing a global collaborative effort to understand the human brain and its diseases and ultimately to emulate its computational capabilities”.*

I benefici per la società saranno enormi, anche prima della conclusione del progetto: sviluppo di nuove tecnologie per il calcolo e per la visualizzazione dei dati; modelli utili nella progettazione di computer, robot, sensori più potenti e più efficienti; simulazioni del funzionamento cerebrale utili nel-

la comprensione delle cause di patologie, nella loro diagnosi precoce, nello sviluppo di nuovi trattamenti; ulteriori risposte a questioni antiche relative ai meccanismi della percezione, del pensiero, della memoria, della coscienza.

All'interno del progetto, l'area di ricerca delle neuroscienze "in silico" si propone di realizzare modelli e simulazioni del funzionamento del cervello. Gli elementi fondamentali in questa meravigliosa architettura sono i neuroni, le unità elementari che processano l'informazione all'interno del sistema nervoso. Il cervello di un mammifero contiene oltre  $10^{10}$  neuroni, densamente aggregati all'interno della corteccia cerebrale e connessi in un'intricatissima rete: si stima che il numero medio di connessioni sinaptiche per neurone sia dell'ordine di 7000. La comunicazione tra neuroni o neurotrasmissione è un processo in parte elettrico ed in parte chimico. La membrana cellulare che avvolge la cellula nervosa è infatti un isolante elettrico, dotato però di strutture proteiche che agiscono come pompe per il trasporto attivo di determinati ioni e percorso da canali selettivamente permeabili al passaggio di specifici ioni, la cui apertura è regolata da meccanismi chimici e/o elettrici. La differenza di potenziale attraverso la membrana cellulare è all'origine della trasmissione del segnale sinaptico, un impulso elettrico detto potenziale di azione.

Sebbene i primi modelli di trasmissione del segnale sinaptico risalgano a oltre un secolo fa, è solo negli ultimi 50 anni che, grazie allo sviluppo di nuove tecniche e strumenti di indagine, si sono ottenuti i dati sperimentali necessari alla validazione dei modelli proposti. Contemporaneamente, si è affermata la consapevolezza che il fenomeno da modellizzare presenta delle fluttuazioni stocastiche, osservate sia al livello macroscopico delle popolazioni di neuroni, negli EEG e nelle relative misurazioni in vivo dei potenziali d'azione evocati da shock elettrici, che al livello microscopico dei singoli neuroni: i valori misurati del potenziale di membrana oscillano casualmente intorno al valore a riposo; la durata degli intervalli tra due potenziali di azione successivi è variabile anche quando il neurone è sottoposto a stimoli costanti; l'intensità della corrente sinaptica, anche in assenza di stimoli esterni, fluttua a causa dell'apertura casuale dei canali ionici (channel noise). Per questi motivi i modelli puramente deterministici non sono del tutto adeguati per descrivere l'attività di reali cellule nervose e la ricerca si orienta oggi prevalentemente verso una modellizzazione stocastica. In quest'ambito, poi, accanto a modelli

complessi che tengono conto della struttura spaziale del problema, come pure dei differenti meccanismi biochimici che regolano l'attività elettrica del neurone, ma per questo motivo risultano praticamente trattabili solo attraverso la simulazione numerica, presentano ancora un notevole interesse e sono oggetto di grande attenzione nella comunità scientifica, anche nell'ottica della simulazione di reti di neuroni, modelli semplificati che, attraverso una separazione delle scale temporali dei processi coinvolti, consentono di rappresentare la natura essenziale della dinamica neuronale e spesso possono essere studiati analiticamente.

Questa tesi ripercorre i modelli storicamente proposti per lo studio della trasmissione del segnale sinaptico, soffermandosi in particolare sui modelli stocastici. A partire dall'identificazione fondamentale dell'istante in cui un potenziale di azione viene generato con il tempo di "primo passaggio" per il processo stocastico che descrive la dinamica del potenziale di membrana, vengono presentati il classico modello LIF ed alcune sue estensioni da noi proposte, sia nel caso di un singolo neurone che di una coppia di neuroni interagenti. Per questi modelli sono stati ottenuti risultati teorici e stime asintotiche; sono poi stati realizzati ed implementati algoritmi numerici per la simulazione degli spari e la determinazione della densità del tempo di primo passaggio come soluzione di una equazione integrale. Infine è stato realizzato un pacchetto software per la generazione di tempi di primo passaggio per processi di diffusione gaussiani attraverso soglie sufficientemente regolari.

Illustriamo infine brevemente la struttura della tesi. Il Capitolo 1 è dedicato alla presentazione degli elementi essenziali nell'anatomia e nella fisiologia dei neuroni, con particolare attenzione alla descrizione della dinamica del potenziale di membrana e della conseguente generazione dei potenziali di azione. Il Capitolo 2 ripercorre i principali modelli deterministici per lo studio della dinamica neuronale, a partire dal primo modello IF (Integrate-and-Fire) introdotto da Lapicque nel 1907 [46], molti decenni prima che tecniche e strumenti fondamentali per lo studio dell'effettiva fisiologia delle cellule nervose fossero sviluppati, fino al complesso modello di Hodgkin e Huxley [32] che lega l'attività elettrica del neurone ad un sistema di reazioni chimiche che bilanciano la concentrazione di differenti ioni tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare. Nel Capitolo 3 vengono introdotti i principali modelli

stocastici proposti in letteratura e le loro approssimazioni diffusive, per le quali vengono presentati risultati di convergenza. Viene poi discusso il problema del tempo di primo passaggio per il modello LIF (Leaky–Integrate–and–Fire), il più semplice modello di neurone coerente con le osservazioni sperimentali. Per questo modello sono riportati risultati analitici, asintotici e sono descritte le principali tecniche numeriche per la determinazione della densità di transizione del tempo di primo passaggio.

I successivi capitoli contengono contributi originali, in parte già oggetto di pubblicazione e in parte relativi alla corrente attività di ricerca. In particolare, il Capitolo 4 presenta un algoritmo basato sul metodo della funzione di rischio per la generazione dei tempi di sparo nei modelli LIF in tre casi specifici: nel modello classico (a parametri costanti), in quello con corrente indotta ed infine in quello a parametri dipendenti dal tempo. Nei tre casi sono descritti risultati analitici per il comportamento asintotico del tasso istantaneo di sparo. Inoltre è riportata l’analisi delle prestazioni dell’algoritmo a confronto con le tecniche ordinariamente considerate in letteratura (basate sulla simulazione delle traiettorie) e con una procedura di ricostruzione della densità del tempo di primo passaggio proposta da Buonocore *et al.* [7]. A conclusione del Capitolo vengono espone le prospettive future di ricerca nella modellizzazione del fenomeno dell’adattamento del tasso di sparo. Il Capitolo 5 affronta la modellizzazione dell’interazione tra due neuroni attraverso un sistema di due equazioni differenziali stocastiche, una per la dinamica di ciascun neurone, accoppiate mediante un termine discontinuo il cui contributo si attiva solo in caso di sparo dell’altro neurone. Opportuni parametri consentono di modulare questa interazione, realizzando i casi particolari dell’interazione unidirezionale, della reciproca eccitazione o inibizione e dell’eccitazione–inibizione. Le approssimazioni numeriche ottenute per le densità dei tempi di primo passaggio per i due neuroni sono confrontate con le densità ricostruite mediante simulazione delle equazioni differenziali stocastiche che descrivono la stessa dinamica.

Infine nell’Appendice viene descritto un pacchetto software realizzato in R e sottomesso al CRAN (Comprehensive R Archive Network) per la generazione dei tempi di sparo nel caso di processi gaussiano-diffusivi e soglie regolari.

# Capitolo 1

## Elementi di neuroanatomia e neurofisiologia

Per i cenni riportati in questa sezione si fa riferimento ai testi di Tuckwell [67] e Keener [40] e al Dizionario di Medicina Treccani.

### 1.1 Neuroni

Il sistema nervoso centrale è la parte del sistema nervoso che sovrintende alle principali funzioni di controllo ed elaborazione dell'informazione e di coordinamento delle risposte: riceve, identifica ed elabora gli stimoli provenienti dal sistema nervoso periferico e coordina la trasmissione di informazione verso di esso. Il sistema nervoso centrale, idealmente suddiviso in encefalo e midollo spinale, è una struttura estremamente complessa, costituita da cellule specializzate, i neuroni; si stima che, nel solo cervello, il numero di neuroni sia dell'ordine di  $10^{10}$ .

I neuroni sono cellule specializzate per la ricezione di stimoli diversi, la loro trasduzione (trasformazione degli stimoli in impulsi nervosi), l'elaborazione degli impulsi nervosi e la loro conduzione (propagazione dell'impulso lungo la membrana del neurone), la trasmissione dell'impulso ad altre cellule. Anche se i neuroni differiscono per dimensioni e forma, proprietà e funzioni, possiamo comunque distinguere in essi quattro componenti fondamentali:

- il corpo cellulare, detto *pirenoforo* o *soma* è il centro metabolico del neurone stesso, in quanto contiene il nucleo e l'apparato biosintetico per la produzione dei costituenti di membrana, degli enzimi e di altre sostanze chimiche di cui la cellula ha necessità per svolgere le sue funzioni;
- i *dendriti* sono sottili estensioni di forma tubulare che tendono, in alcuni tipi di neurone, a suddividersi più volte formando intorno al corpo cellulare una struttura molto ramificata che ricorda la chioma di un albero. Le ramificazioni dendritiche rappresentano le strutture di ricezione dei segnali in arrivo da altre cellule nervose che comunicano i loro messaggi in zone specializzate, dette sinapsi o spine dendritiche;
- il *cono di emergenza* si trova sul lato opposto della cellula rispetto ai dendriti ed è la regione specializzata del corpo cellulare in cui viene generato il segnale elettrico e da cui origina l'assone;
- l'*assone*, sottile prolungamento di lunghezza variabile da pochi millimetri fino ad oltre un metro, ha il compito di trasportare gli impulsi in uscita (sotto forma di potenziale d'azione) dal centro del neurone verso le cellule bersaglio. Lungo il suo decorso l'assone può essere rivestito da un involucro isolante, detto guaina mielinica, che ha la funzione di rendere più veloce la trasmissione dell'impulso elettrico.

Semplificando, quindi, i dendriti costituiscono un dispositivo di ingresso, responsabile della raccolta dei segnali provenienti dagli altri neuroni e della loro trasmissione al soma. Questo si comporta come una "unità centrale" che genera un segnale in uscita solo nel caso in cui il complesso dei segnali in input superi una certa soglia.

Dal punto di vista morfologico i neuroni sono classificati in base al numero e alla forma dei prolungamenti cellulari (assoni e dendriti): la maggior parte dei neuroni sono multipolari, cioè con un unico assone e molti dendriti (es. le cellule piramidali della corteccia cerebrale e le cellule del Purkinje del cervelletto). I neuroni unipolari, provvisti dell'assone ma privi di dendriti, sono molto rari nell'adulto, si trovano principalmente nell'embrione. I neuroni bipolari possiedono un assone ed un dendrite che si staccano dai poli

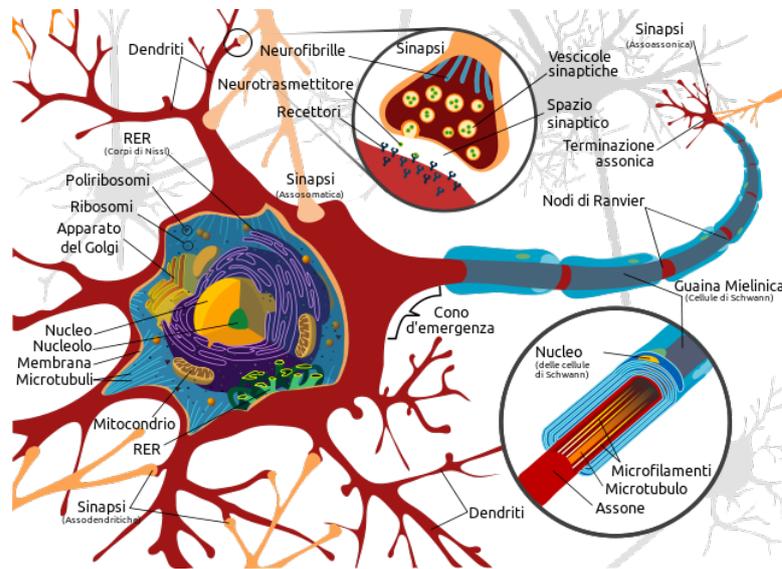


Figura 1.1: Diagramma completo di una cellula neuronale.

opposti del pirenoforo (neuroni oppositopolari), si trovano nella retina, nell'epitelio della mucosa olfattiva, nei gangli vestibolare e cocleare. I neuroni pseudounipolari sembrano presentare un solo tipo di prolungamento: derivano da un neurone oppositopolare in cui i due prolungamenti si fondono per formarne uno solo, che dopo un breve tratto si divide a T, un ramo diretto alla periferia ed uno al sistema nervoso centrale (es. i neuroni gangliari). I diversi tipi di neurone sono rappresentati in Figura 1.2.

Dal punto di vista funzionale i neuroni si possono invece raggruppare in tre categorie:

- i neuroni *sensoriali* o afferenti, specializzati cioè nel ricevere i diversi tipi di stimoli, trasportano informazioni su temperatura, pressione, luce e altri stimoli dai recettori sensitivi periferici al sistema nervoso centrale; tra questi, i neuroni sensitivi somatici hanno il pirenoforo nei gangli (spinali o dei nervi cranici), situati fuori del sistema nervoso centrale; mancano di dendriti e dal loro soma si stacca un breve assone che subito si divide a T. Dei due prolungamenti, uno raggiunge la periferia, dove termina con una struttura (recettore sensitivo) in grado di trasformare stimoli di varia natura in segnali elettrici; l'altro raggiunge il sistema

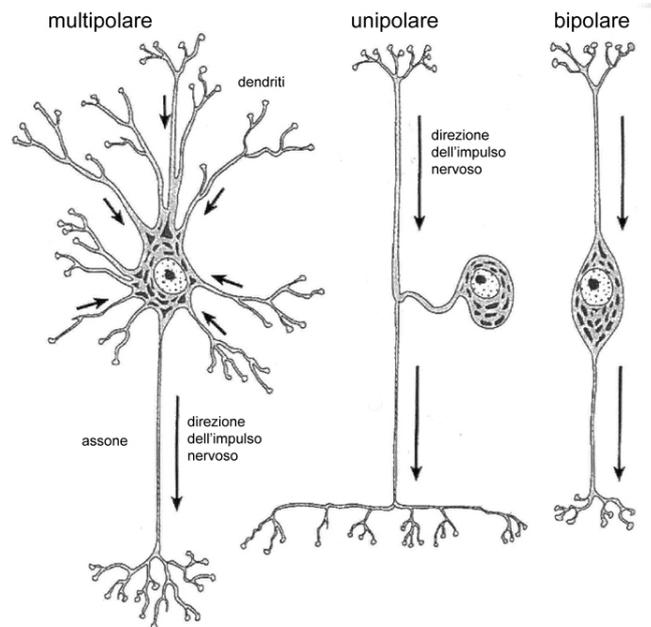


Figura 1.2: I differenti tipi di neurone dal punto di vista morfologico.

nervoso centrale, dove comunica le informazioni raccolte in periferia ai neuroni deputati alla loro analisi. I neuroni sensitivi per l'olfatto e la vista hanno invece i recettori molto vicini al sistema nervoso centrale; sono provvisti di un assone e di un dendrite così che i segnali che partono dal dendrite attraversano il soma per arrivare nell'assone.

- i *motoneuroni* o neuroni di moto o efferenti hanno il corpo cellulare nel sistema nervoso centrale, mentre l'assone si porta in periferia per raggiungere i muscoli. Hanno il compito di inviare comandi (tramite i potenziali d'azione) a cellule (per es., quelle muscolari o ghiandolari) che li traducono in azione.
- gli *interneuroni* costituiscono la classe di neuroni di gran lunga più numerosa, sono localizzati prevalentemente nell'encefalo e nel midollo spinale, intercalati tra i neuroni sensitivi e i neuroni motori. Svolgono un ruolo importante nella distribuzione delle informazioni sensitive e nella coordinazione motoria.

## 1.2 Sinapsi

La trasmissione dei segnali avviene attraverso le sinapsi, estremità funzionali che ricoprono la superficie del neurone e consentono la comunicazione con altre cellule (neuroni, cellule muscolari, sensoriali o ghiandole endocrine). Questi punti di raccordo permettono la trasmissione di informazioni sotto forma di segnali elettrici. A seconda delle strutture coinvolte, tali impulsi possono essere trasmessi da un neurone all'altro (sinapsi interneuroniche), da un recettore sensoriale ad una terminazione nervosa (sinapsi cito-neurali) o da un neurone ad una cellula effettrice periferica, ad esempio ad una fibra o ad una cellula ghiandolare (sinapsi periferiche). Comunemente il neurone che trasmette l'impulso è detto presinaptico, mentre quello che lo riceve è detto postsinaptico. Nella corteccia di un vertebrato un singolo neurone può essere connesso mediante sinapsi a oltre  $10^4$  neuroni.

Dal punto di vista funzionale - in relazione al tipo di segnale che viene trasmesso dalla cellula presinaptica a quella postsinaptica - si distinguono due diversi tipi di sinapsi: le sinapsi elettriche e le sinapsi chimiche. Nelle *sinapsi elettriche* la conduzione dell'impulso nervoso è particolarmente veloce e virtualmente istantanea, grazie al passaggio diretto di corrente da una cellula all'altra. Questo grazie all'estrema vicinanza o addirittura alla continuità citoplasmatica tra la cellula presinaptica e quella postsinaptica, e a strutture specializzate, le gap junctions o giunzioni comunicanti, che si lasciano attraversare dall'onda di depolarizzazione del potenziale d'azione opponendo una bassissima resistenza. La comunicazione è affidata a correnti ioniche ed è generalmente bidirezionale, il che permette di sincronizzare le risposte di popolazione neuroniche ed ottenere un'attivazione massiva e molto rapida. Nelle *sinapsi chimiche*, di gran lunga più frequenti negli organismi dei vertebrati superiori, la trasmissione dei segnali viene affidata ad un mediatore chimico, detto neurotrasmettitore. Rispetto alle precedenti, tra cellula presinaptica e cellula postsinaptica esiste un punto di discontinuità strutturale; in questo modo le membrane delle due cellule restano sempre distinte e separate da uno spazio (20-40 milionesimi di millimetro) detto fessura sinaptica. Le sinapsi chimiche comprendono tre diverse strutture: la membrana presinaptica, la fessura sinaptica (o vallo sinaptico) e la membrana postsinaptica. A

differenza delle precedenti, le sinapsi chimiche sono unidirezionali e presentano un certo ritardo nella trasmissione del segnale elettrico (da 0.3 ms a qualche ms).

### 1.2.1 Potenziale di azione

Al sopraggiungere dell'impulso nervoso al bottone sinaptico, le vescicole che esso contiene, ricche di messaggeri chimici (neurotrasmettitori), si fondono con la membrana cellulare liberando il proprio contenuto nella fessura sinaptica. I neurotrasmettitori vengono quindi captati da specifici recettori posti sulla membrana postsinaptica, modificandone la permeabilità al passaggio di ioni. Si viene così a generare un potenziale post-sinaptico depolarizzante (apertura dei canali ionici, con risultante eccitazione) oppure iperpolarizzante (chiusura dei canali ionici, con risultante inibizione). Più specificamente, la membrana cellulare a riposo possiede una forte polarizzazione negativa (la differenza di potenziale elettrico tra l'interno e l'esterno della cellula è di circa 70 mV); se l'evento sinaptico diminuisce la differenza di potenziale attraverso la membrana cellulare, la cellula postsinaptica è detta eccitata o depolarizzata e l'evento in questione è detto EPSP (excitatory post-synaptic potential). Nel caso invece in cui questa differenza di potenziale aumenti, la cellula è iperpolarizzata e l'evento è di tipo inibitorio (IPSP, inhibitory post-synaptic potential).

Questi eventi sono caratterizzati da due proprietà:

- decadimento esponenziale: dopo la rapida ed improvvisa variazione del potenziale dovuta al rilascio dell'impulso, si ha una fase di lento decadimento del potenziale cellulare verso il valore a riposo.
- additività degli impulsi: se un differente numero di sinapsi viene attivato (più o meno contemporaneamente), le risposte individuali si sommano.

La sovrapposizione di queste risposte dà origine a un'onda di potenziale di azione, cioè un segnale che si propaga dal corpo della cellula all'assone. Quando il livello di depolarizzazione in una cellula raggiunge una certa soglia critica, il potenziale di azione viene generato. In questo caso diremo anche

che la cellula emette uno spike o che “il neurone spara”, in riferimento alla rapidità del rilascio del potenziale di azione. Il segnale emesso da un neurone consiste di brevi impulsi elettrici, detti potenziali di azione o spikes, la cui ampiezza è circa di 100 mV e la cui durata è di 1-2 ms. Una sequenza di potenziali di azione emessi da un singolo neurone è detto un treno di spikes, una sequenza di eventi ad intervalli regolari o irregolari. Il numero di impulsi emessi nell’unità di tempo è quindi detto tasso di sparo (firing rate), con valori tipici di 10-20 al secondo per il sistema nervoso centrale, ma anche fino a 1000 al secondo per impulsi su fibre muscolari. La distanza minima tra due spikes definisce il periodo di refrattarietà assoluta del neurone, solitamente seguito da una fase di refrattarietà relativa, in cui è difficile ma non impossibile eccitare un potenziale di azione.

La generazione di un potenziale di azione in un neurone può essere indotta in differenti modi: un primo metodo prevede la stimolazione mediante impulsi elettrici della radice dorsale o di altre fibre di input e la conseguente produzione naturale, sebbene indotta da uno stimolo esterno, di un input sinaptico sulla superficie del soma e dei dendriti della cellula. In alternativa, è possibile introdurre un microelettrodo nel neurone mediante il quale iniettare direttamente nella cellula un impulso di corrente di intensità nota. Quando il livello di depolarizzazione di un neurone è alterato in questi esperimenti di iniezione di corrente, la frequenza dei potenziali di azione (il tasso di sparo) cresce. Più precisamente, al raggiungimento di un livello critico per l’intensità  $I$  della corrente indotta, il neurone comincia a sparare ritmicamente con frequenza  $f$  che cresce linearmente con  $I$  (la cellula è detta tonica); per molte cellule questo regime è interrotto, al crescere della corrente, da un secondo regime di dipendenza lineare con pendenza ancora maggiore della retta  $f/I$ . Talvolta tuttavia il neurone stimolato, dopo aver generato un primo treno di spari, rimane silente (la cellula è detta fasica); in altri casi, dopo un treno di spari, la frequenza di sparo si riduce (si parla di adattamento).

Riportiamo infine che numerosi esperimenti sui motoneuroni spinali hanno mostrato una notevole variabilità nelle ampiezze degli EPSP anche di uno stesso neurone (si veda ad es. [16], [43]), a seconda delle tecniche di stimolazione utilizzate, della localizzazione degli elettrodi, delle differenti fibre nervose stimulate. L’assunzione più comunemente accettata per modellare

tale variabilità è che il numero di sinapsi attivate e quindi coinvolte nella trasmissione dell'impulso sia casuale e distribuito con legge di Poisson.

## 1.3 Teoria classica dei potenziali di membrana

La teoria classica è mutuata dall'elettrochimica e risale ai lavori di Nernst e di Planck, intorno al 1890: descrive il moto dei differenti ioni in un campo elettrico mediante le rispettive equazioni di continuità e un'equazione di Poisson per il potenziale elettrico.

### 1.3.1 Potenziale di Nernst

La causa della generazione di un potenziale di azione, cioè di un impulso elettrico che percorre il neurone, è la differenza nella concentrazione di ioni tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare.

Dalla termodinamica è noto che la probabilità  $P(E)$  che una molecola occupi uno stato di energia  $E$  è proporzionale al fattore di Boltzmann  $\beta := 1/k_B T$ :

$$P(E) \propto \exp(-\beta E) = \exp(-E/k_B T),$$

dove  $k_B$  è la costante di Boltzmann e  $T$  la temperatura assoluta. Se consideriamo allora ioni positivi di carica  $q$  in un campo elettrico, la loro energia nella posizione  $x$  è  $E(x) = qu(x)$ , con  $u(x)$  potenziale in  $x$ . La probabilità di trovare uno ione nella regione intorno ad  $x$  è quindi proporzionale a  $\exp(-qu(x)/k_B T)$ . Poiché il numero di ioni è molto elevato, possiamo interpretare questa probabilità come una densità di ioni  $n(x)$ ; chiaramente, per ioni con carica positiva, la densità risulta maggiore in regioni di potenziale  $u$  più basso. La relazione tra la densità in due punti  $x_1$  e  $x_2$  è quindi

$$\frac{n(x_1)}{n(x_2)} = \exp \left[ -\frac{qu(x_1) - qu(x_2)}{k_B T} \right].$$

Una differenza di potenziale elettrico  $\Delta u = u(x_1) - u(x_2)$  genera pertanto una differenza nella densità di ioni e, viceversa, tra due regioni con differenti

concentrazioni ioniche  $n_1$  e  $n_2$  si genera una differenza di potenziale pari a

$$\Delta u = \frac{kT}{q} \ln \frac{n_2}{n_1}$$

detta *potenziale di Nernst*.

### 1.3.2 Potenziale di inversione

La membrana cellulare è costituita da un doppio strato di lipidi ed è un isolante elettrico quasi perfetto. Tuttavia, in essa ci sono proteine specifiche che agiscono come *pompe ioniche*, che trasportano attivamente ioni da una parte all'altra, o come *canali ionici*, attraverso i quali passano specifici ioni; in questo modo la concentrazione di ioni all'interno della cellula risulta differente da quella all'esterno. Ad esempio, la concentrazione di sodio all'interno (circa 60mM/l) è più bassa di quella nel liquido extracellulare (circa 440 mM/l); per il potassio avviene il contrario (circa 400 mM/l all'interno e 20 mM/l all'esterno). Consideriamo ad esempio il sodio: all'equilibrio, questa differenza di concentrazione genera un potenziale di Nernst  $E_{Na}$  di circa +50mV. Se la differenza di potenziale sulla membrana è minore di questo valore, gli ioni  $Na^+$  entreranno nella cellula attraverso i canali per riequilibrare la differenza di concentrazione; viceversa, se la differenza di potenziale è maggiore di  $E_{Na}$ , il flusso di ioni sarà diretto verso l'esterno della cellula. Per questo motivo  $E_{Na}$  è detto *potenziale di inversione* (reversal potential). Analogamente per il potassio, il potenziale di inversione  $E_K$  è circa -77mV (negativo in quanto la concentrazione di ioni potassio è maggiore all'interno della cellula).

### 1.3.3 Pompe ioniche

Le pompe ioniche sono canali formati da proteine di membrana che consentono il passaggio in entrata e in uscita di alcuni ioni, come potassio, sodio e calcio. Ogni membrana presenta una minore o maggiore permeabilità specifica nei riguardi delle varie specie ioniche, la cui conseguenza è la loro diversa distribuzione ai due lati della membrana stessa; tuttavia il trasporto di ioni necessario al mantenimento del potenziale avviene in alcuni casi anche contro un gradiente di concentrazione, con un meccanismo detto trasporto

attivo che utilizza energia metabolica sotto forma di ATP. Le proteine che formano le pompe ioniche sono enzimi di membrana ad attività adenosintrifosfatase (ATPasi), specifici per il trasporto di alcuni ioni. Di notevole importanza biologica e fisiologica dal punto di vista neurofisiologico sono le pompe adibite al trasporto dei cationi  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ . La pompa ionica più conosciuta è la pompa sodio-potassio, che permette uno scambio ionico tra la cellula e l'ambiente circostante, più precisamente permette l'uscita dello ione sodio, che all'esterno della cellula è circa 14 volte più concentrato, e l'entrata dello ione potassio, la cui concentrazione all'interno della cellula è da dieci a trenta volte superiore rispetto all'esterno: la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi, sfruttando l'energia proveniente dall'idrolisi dell'ATP, determina la fuoriuscita di 3 ioni sodio ogni 2 ioni potassio che entrano. Questo tipo di pompa ionica è fondamentale nel mantenimento delle distribuzioni ioniche ai due lati della membrana e consente di regolare il flusso osmotico di acqua e quindi il volume cellulare, ma soprattutto è responsabile dell'inversione di polarità che nella membrana delle cellule nervose genera un potenziale d'azione e quindi l'impulso nervoso.

### 1.3.4 Potenziale a riposo

Nelle cellule sono presenti contemporaneamente ioni di vari elementi chimici, che in vario modo contribuiscono alla differenza di potenziale attraverso la membrana. Nel caso in cui, quindi, la membrana cellulare sia permeabile a differenti specie ioniche, il moto degli ioni è determinato da due fattori: la diffusione provocata dal gradiente di concentrazione tra i due lati della membrana e descritta dalla legge di Fick, e il flusso dovuto al campo elettrico. In assenza di stimoli si verifica un equilibrio tra le forze elettriche e la diffusione e la formula di Goldman, che generalizza a più specie l'espressione già vista del potenziale di Nernst, fornisce l'espressione per il potenziale di equilibrio o potenziale a riposo della membrana  $u_{rest}$  (per semplicità nel caso di ioni monovalenti) come

$$u_{rest} = \frac{RT}{F} \ln \left[ \frac{\sum_j P_j n_{j,out}}{\sum_j P_j n_{j,in}} \right],$$

dove, per la generica specie ionica  $j$ ,  $P_j$  indica la permeabilità della membrana, mentre  $n_{j,in}$  e  $n_{j,out}$  rappresentano rispettivamente le concentrazioni all'interno e all'esterno della membrana e il termine  $RT/F$  è costante per valori fissati di campo elettrico e temperatura ( $R$  è la costante ideale dei gas e  $F$  la costante di Faraday, che rappresenta la carica totale di una mole di elettroni, mentre  $T$  è la temperatura assoluta).

Le prime osservazioni accurate di questo potenziale risalgono al lavoro di Hodgkin e Huxley [30], che eseguirono una serie di esperimenti sul nervo stellare del calamaro il cui assone, dal diametro eccezionalmente ampio ( $500\mu\text{m}$ , “assone gigante” nella letteratura successiva), fornì un valore intorno ai  $-60\text{mV}$  per la differenza di potenziale a riposo. Esperimenti successivi su differenti cellule nervose in differenti organismi hanno confermato una differenza di potenziale negativa, con valori compresi tra  $-40\text{mV}$  e  $-90\text{mV}$ . Assumendo quindi come valore tipico per il potenziale a riposo  $u_{rest} \approx -65\text{mV}$ , poiché  $E_K < u_{rest} < E_{Na}$ , all'equilibrio gli ioni potassio tendono a uscire dalla cellula e quelli sodio a entrare. Le pompe ioniche bilanciano questo flusso, riportando indietro un numero corrispondente di ioni.

### 1.3.5 La membrana cellulare come un circuito elettrico

Come visto, la membrana cellulare separa gli ioni, cioè le cariche elettriche, all'esterno della cellula da quelli al suo interno. Pertanto è rappresentabile mediante un condensatore, la cui capacità è data dal rapporto tra la carica accumulata e la differenza di potenziale. Nel modello più semplice, la membrana si comporta come un circuito elettrico costituito da un condensatore in parallelo con una resistenza. La corrente che attraversa questo circuito è un flusso di ioni provocato dal gradiente di concentrazione (trasporto passivo o diffusione), dal trasporto attivo (pompe ioniche) e dalla eventuale presenza di un campo elettrico esterno. Se quindi applichiamo uno scalino di corrente di moderata intensità, tale da produrre una variazione del potenziale di membrana di pochi millivolt in più o in meno rispetto al valore a riposo, la membrana risponde passivamente: si carica con andamento esponenziale, ed analogamente si scarica dopo la cessazione della corrente. Anche nello spazio la variazione di potenziale decresce esponenzialmente con la distan-

za dalla regione stimolata. La membrana si può rappresentare quindi, per tenere conto della variabilità spaziale, come una successione di raggruppamenti di questi circuiti elettrici RC. Per stimoli di intensità superiore a una certa intensità critica subentra invece una depolarizzazione catastrofica della membrana, cioè la generazione di un potenziale di azione.

L'evoluzione temporale del potenziale d'azione è caratterizzata da una prima fase di *depolarizzazione*, legata all'apertura dei canali ionici del sodio: questi canali, solitamente chiusi quando il potenziale di membrana è vicino al valore a riposo, cominciano rapidamente ad aprirsi quando si raggiunge il valore di soglia; l'apertura dà origine a un flusso di ioni  $\text{Na}^+$  che altera il gradiente elettrochimico e produce un'ulteriore innalzamento del potenziale di membrana. Pertanto altri canali ionici si aprono, generando una corrente di intensità maggiore e così si innesca una reazione a catena finché tutti i canali disponibili sono aperti e il potenziale raggiunge il suo massimo. A questo punto la polarità della membrana è invertita e i canali vengono inattivati; gli ioni sodio non possono più entrare ma solo essere trasportati attivamente fuori dalla cellula.

Inizia a questo punto la seconda fase, con l'apertura dei canali del potassio e la conseguente generazione di una corrente verso l'esterno di ioni  $\text{K}^+$  che riporta il gradiente elettrochimico al suo valore a riposo: è la cosiddetta *ripolarizzazione* della membrana. Infine, dopo l'emissione del potenziale di azione, c'è una fase transiente di *iperpolarizzazione* postuma, o AHP (after-hyperpolarization), detta anche periodo di refrattarietà, in cui a causa di ulteriori correnti di ioni  $\text{K}^+$  il potenziale diviene più negativo che in condizioni di riposo, avvicinandosi al potenziale di equilibrio del potassio (-94 mV).

# Capitolo 2

## I modelli deterministici

### 2.1 Il modello di Lapique

Il più semplice modello di cellula nervosa in grado di predire i fenomeni sperimentali è il modello di Lapique (1907) ([46] nella versione originale francese e [47] nella traduzione inglese pubblicata per celebrare il centenario del lavoro), dal nome del fisiologo francese che lo utilizzò per il calcolo dei tempi di sparo, ed è noto anche come *leaky integrator* o *integrate and fire model*.

Molto prima che i meccanismi responsabili dell'attività neuronale fossero studiati, Lapique modellò il neurone come un circuito elettrico costituito da un condensatore ed un resistore in parallelo, che rappresentano rispettivamente la capacità  $C$  e la resistenza  $R$  elettriche della membrana cellulare. Un generatore mantiene una differenza di potenziale a riposo  $V_0$  pari a quella della membrana. Il modello è puntuale: l'intera cellula è rappresentata come un unico circuito, per cui non è possibile considerare in esso gli effetti di inputs in posizioni differenti sulla superficie del neurone. Il circuito non può neanche generare potenziali di azione, per cui Lapique postulò che, al raggiungimento di una certa soglia nella carica del condensatore, questo rilasciasse un potenziale di azione, riportando poi il potenziale della membrana al suo valore a riposo.

Lapique utilizzò il modello per calcolare la frequenza di sparo di un neurone accoppiato a un elettrodo tenuto a voltaggio fisso.

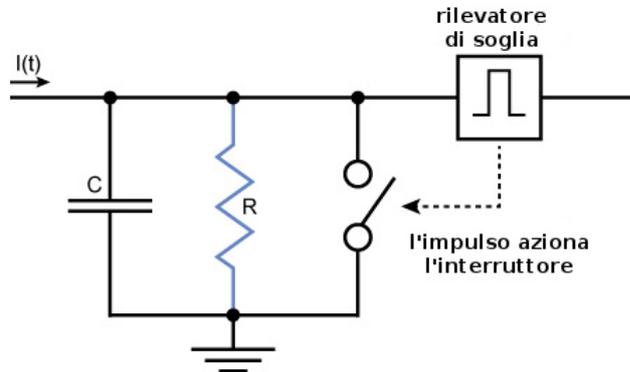


Figura 2.1: Il circuito elettrico equivalente al modello neuronale di Lapicque (IF, *integrate-and-fire*) comprende un condensatore, un rilevatore di soglia e un interruttore: quando il potenziale raggiunge una certa soglia  $S$  viene generato un impulso e l'interruttore si chiude per scaricare il condensatore, quindi il potenziale ritorna al valore a riposo. Nella versione LIF, *leaky-integrate-and-fire*, è presente anche un resistore in parallelo che, come la corrente di leakage attraverso la membrana cellulare, lentamente scarica il condensatore.

L'utilità di questo modello sta nella separazione delle scale temporali tra il potenziale di azione, estremamente rapido, e processi più lenti relativi all'integrazione sinaptica, al bursting o all'adattamento. Questo approccio semplificato, sebbene motivato dalle limitate conoscenze dell'epoca, è accettabile ancora oggi poiché il carattere stereotipato del cambiamento di potenziale durante la generazione di uno spike ci consente di trascurare la descrizione accurata di questo fenomeno, ormai ampiamente compreso, e concentrare l'attenzione sulle proprietà della membrana in regime sotto soglia. Per questo motivo modelli di questo tipo sono stati utilizzati in studi relativi all'integrazione degli input sinaptici, o anche alla simulazione di reti di neuroni, rivelandosi strumenti efficaci per la comprensione delle capacità di trasmissione dell'informazione da parte dei neuroni.

Se assumiamo che la resistenza  $R$  della membrana non dipenda dal potenziale e sia quindi costante, per la conservazione della carica avremo, per il regime sotto soglia,

$$C \frac{dV(t)}{dt} + \frac{V(t)}{R} = I(t) \quad t > 0. \quad (2.1)$$

Come accennato, il modello così formulato non è in grado di descrivere la dinamica dello sparo del neurone, cioè la generazione di un potenziale di azione. Tale fenomeno va sovrainposto attraverso una condizione di soglia: imponiamo quindi la condizione che, quando il potenziale  $V(t)$  raggiunge una certa soglia  $S(t)$ , un potenziale di azione viene generato e quindi il potenziale e la soglia ritornano ai valori a riposo. La scelta più semplice per la soglia è una funzione  $S$  generalmente costante fino alla generazione di uno spike, dopo il quale diviene infinita per un periodo  $t_R$  di *refrattarietà assoluta*.

Questo modello, relativamente al regime sotto soglia, è in grado di prevedere gli effetti dell'applicazione di una corrente costante, in accordo con le misurazioni di vari esperimenti (si veda ad esempio [15]): se supponiamo che  $I(t) = I$  per  $t > 0$ , l'equazione può essere integrata, ottenendo  $V(t) = IR(1 - \exp(-t/RC))$ , dove per semplicità si è posto  $V_0 = 0$ . Se questa corrente viene mantenuta indefinitamente, il sistema raggiunge lo stato stazionario  $V = IR$ . Se invece ad un istante  $t_1$  la corrente viene interrotta, il potenziale decade esponenzialmente ed avremo

$$V(t) = \begin{cases} IR(1 - \exp(-t/RC)) & 0 \leq t \leq t_1 \\ IR(1 - \exp(-t_1/RC)) \exp(-(t - t_1)/RC) & t > t_1. \end{cases}$$

La quantità  $RC$  ha le dimensioni di un tempo ed è detta *costante di tempo*  $\tau$  della membrana, perché in un tempo  $RC$  la depolarizzazione decade di un fattore  $e^{-1}$  rispetto al suo valore iniziale.

Anche il caso di correnti impulsive del tipo  $I(t) = C\delta(t)$ , dove una carica  $C$  viene rilasciata istantaneamente all'istante  $t = 0$  (avendo indicato con  $\delta$  la funzione delta di Dirac) può essere descritto. In questo modo realizziamo una prima approssimazione per le iperpolarizzazioni e depolarizzazioni improvvise corrispondenti alla generazione dei potenziali di azione. Poiché tuttavia queste approssimazioni non descrivono adeguatamente i potenziali postsinaptici, soprattutto nella fase di ritorno al valore a riposo, si sono adottate approssimazioni più accurate, mediante impulsi triangolari o funzioni proporzionali a una densità gamma,  $I(t) \propto t \exp(-at)$  [36].

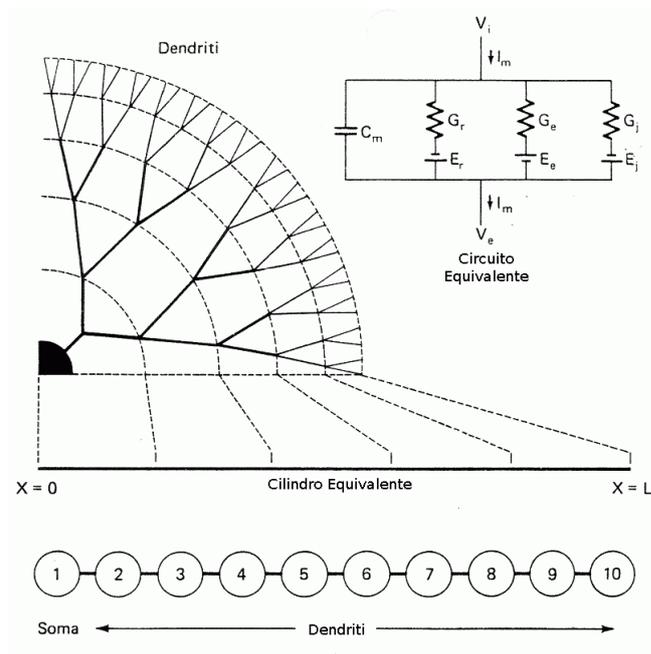


Figura 2.2: Rappresentazione schematica del modello di Rall del cavo lineare. L'albero dendritico è mappato su un cilindro equivalente, ripartito in una catena di dieci compartimenti. In alto a destra viene riportato anche il circuito elettrico equivalente alla membrana.

## 2.2 La teoria del cavo lineare

Il semplice modello di Lapicque non tiene conto della struttura del neurone, non consentendo ad esempio di considerare la dipendenza dell'efficacia nell'azione delle sinapsi dalla loro distanza dal soma, o gli effetti della ramificazione dei dendriti sulla sovrapposizione degli impulsi. Un primo passo nella considerazione di queste strutture si trova nel modello che assimila il neurone a un cavo lineare, in cui le varie porzioni dell'albero dendritico e dell'assone vengono rappresentate come cilindri nervosi passivi (nel senso che la conduttanza della membrana è fissata).

La teoria del cavo lineare risale a Lord Kelvin, che nella metà dell'Ottocento sviluppò un modello matematico per il decadimento del segnale nei cavi telegrafici sottomarini, ispirandosi al modello di Fourier per la conduzione del calore in un filo.

Dagli inizi del Novecento la teoria venne poi applicata alle fibre ner-

vose [34], modellando dendriti ed assoni come cilindri formati da segmenti di capacità  $c_m$  e resistenza  $r_m$  (entrambe per unità di lunghezza) combinati in parallelo. Il neurone è quindi trattato come un cavo di trasmissione perfettamente cilindrico il cui potenziale elettrico può essere descritto da un'equazione differenziale alle derivate parziali del secondo ordine. Per una formulazione dettagliata del modello si vedano anche i lavori di Rall [56], [55] e il testo di Jack *et al.* [36].

Se la variabile  $x$  rappresenta la distanza lungo il cilindro, assumendo simmetria assiale definiamo il potenziale di membrana  $V_m(x, t)$  come differenza tra i potenziali all'interno e all'esterno del cilindro (assumendo per semplicità che il valore all'equilibrio di  $V_m$  sia zero)

$$V_m(x, t) = V_i(x, t) - V_o(x, t).$$

Se supponiamo allora di applicare una corrente di intensità  $I_A$  al cilindro nel punto  $x = 0$  e se  $r_i$  è la resistenza interna (assiale) per unità di lunghezza, la risposta del potenziale, in regime sotto soglia, è descritta dall'equazione

$$R_m c_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{r_m}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - V + r_m I_A \quad (2.2)$$

nell'ipotesi che il mezzo extracellulare sia un conduttore perfetto. Introducendo poi le costanti  $\tau = r_m c_m$  (costante di tempo della membrana) e  $\lambda = \sqrt{r_m / r_i}$  (lunghezza caratteristica della membrana) è possibile passare alle variabili adimensionali  $X = x / \lambda$  e  $T = t / \tau$ , nelle quali l'equazione si scrive

$$\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} - V + I_A.$$

Queste costanti rappresentano la lunghezza caratteristica e la scala temporale con cui il potenziale decade in risposta ad uno stimolo; esse consentono, in particolare, di comprendere la dipendenza della velocità di conduzione dell'impulso elettrico dal diametro del neurone. Ad esempio, la scala temporale  $\tau$  è una funzione crescente sia della resistenza  $r_m$  che della capacità  $c_m$ : se la capacità aumenta, è necessaria una carica maggiore per produrre una stessa differenza di potenziale attraverso la membrana; se aumenta la resistenza, la carica trasferita nell'unità di tempo diminuisce, rendendo il raggiungimento

dell'equilibrio più lento. Allo stesso modo, se la resistenza interna per unità di lunghezza  $r_i$  è più bassa in un assone rispetto ad un altro (a causa dei differenti diametri), la costante di decadimento spaziale  $\lambda$  aumenta e la velocità di conduzione del potenziale di azione cresce. Se invece aumenta la resistenza transmembrana  $r_m$ , allora diminuisce la corrente di perdita attraverso la membrana, accrescendo di nuovo il valore di  $\lambda$  e quindi la velocità di conduzione.

Anche per questo modello la generazione di potenziali di azione non è una caratteristica intrinseca, ma occorre introdurre una condizione di soglia, come per il modello di Lapicque.

## 2.3 Il modello di Hodgkin e Huxley

Abbiamo visto come una sufficiente depolarizzazione di un motoneurone, dovuta all'azione di una corrente esterna o agli input sinaptici, può generare un potenziale di azione. In questa fase, la polarità della membrana cellulare è temporaneamente invertita, poiché l'interno della cellula si trova ad un potenziale positivo rispetto all'esterno. Inoltre, questo impulso si propaga lungo l'assone per raggiungere altre cellule. Le prime misurazioni sperimentali sull'assone gigante del calamaro hanno confermato questa dinamica e dato origine alla teoria del potenziale di azione. Per riuscire a descrivere quantitativamente questo meccanismo di attivazione era però necessario misurare selettivamente il flusso di ciascuno degli ioni che contribuiscono alla corrente totale attraverso la membrana. Queste misure furono realizzate grazie allo sviluppo di una procedura in grado di mantenere costante la differenza di potenziale attraverso la membrana durante le misurazioni (*voltage clamp*, [12], [49]).

Anche grazie a questa tecnica, Hodgkin, Huxley e Katz ([31], [33], [32]) hanno realizzato molti esperimenti fondamentali ma, soprattutto, hanno sviluppato i corrispondenti modelli matematici non lineari, le equazioni di Hodgkin-Huxley. Questi modelli non possono essere risolti analiticamente, come per la teoria del cavo lineare, ma richiedono l'applicazione di metodi numerici. La loro maggiore complessità e le difficoltà nella trattazione matematica corrispondono tuttavia ad una loro maggiore aderenza alla realtà

fisiologica. In particolare, la generazione di un potenziale di azione e le condizioni di soglia sono una proprietà naturale delle equazioni del modello e non una condizione imposta esternamente.

Nel modello di Hodgkin e Huxley vengono considerate le correnti di ioni relative ai canali del sodio ( $\text{Na}^+$ ) e del potassio ( $\text{K}^+$ ) e una corrente di perdita, che consiste principalmente di ioni cloro ( $\text{Cl}^-$ ) e riassume l'effetto di altri canali non descritti esplicitamente. Il modello è non lineare, in quanto le conduttanze della membrana cellulare al sodio ed al potassio dipendono dalla differenza di potenziale applicata, ovvero la probabilità che i canali si aprano aumenta con la depolarizzazione della membrana.

La membrana cellulare è rappresentata come un condensatore  $C_m$ , mentre i canali ionici sono rappresentati come conduttanze (nonlineari in quanto dipendenti dal tempo e dalla differenza di potenziale)  $g_n$ , dove  $n$  indica lo specifico canale ionico. I canali di perdita (dispersione) sono invece rappresentati da conduttanze lineari  $g_l$ . I gradienti elettrochimici che guidano il flusso di ioni sono rappresentati da generatori ( $E_n$  e  $E_l$ ) i cui valori sono determinati dal potenziale di Nernst della specie considerata. Infine, le pompe ioniche sono rappresentate da correnti  $I_p$ . Per la legge di conservazione della carica elettrica, la corrente totale attraverso la membrana si suddivide in una corrente che carica il condensatore e correnti che attraversano i canali.

La tecnica sperimentale del voltage-clamping ([12], [49]) consiste nel mantenere costante il potenziale attraverso una porzione di membrana utilizzando una corrente di feedback. In questo modo  $dV/dt = 0$ , la corrente attraverso il condensatore è eliminata e la corrente ionica può essere misurata. Questa tecnica venne applicata da Hodgkin, Huxley, and Katz ([33]) negli esperimenti sull'assone del calamaro. Essi ipotizzarono inoltre che questa corrente per uno specifico ione (ad esempio  $\text{Na}^+$ ) fosse proporzionale alla differenza tra il potenziale della membrana e il potenziale di Nernst della specie. In questo modo la permeabilità della membrana a quella specie venne misurata come  $I_{\text{Na}}/(V - V_{\text{Na}})$  e questa quantità venne definita come la conduttanza del sodio  $g_{\text{Na}}$ . Inoltre, mediante la stessa tecnica di voltage clamp si esaminò la dipendenza dal tempo delle conduttanze del sodio e del potassio per vari potenziali. Si evidenziarono così due fattori nella conduttanza del sodio, uno responsabile del suo accrescimento (processo di attivazione) e uno del

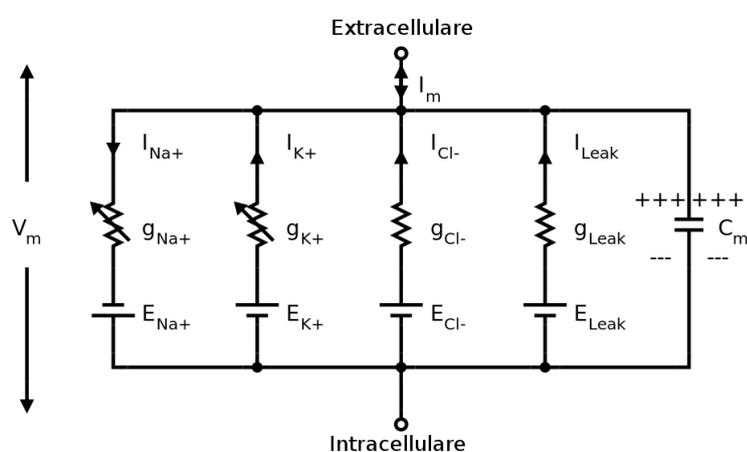


Figura 2.3: Il circuito elettrico equivalente al modello neuronale di Hodgkin e Huxley per il potenziale di azione.  $I_m$  e  $V_m$  rappresentano la corrente che attraversa una piccola porzione di membrana e la relativa differenza di potenziale agli estremi.  $C_m$  rappresenta la capacità della porzione di membrana e i quattro termini con  $g$  le conduttanze dei diversi ioni. Le prime due, per il potassio e il sodio, sono contraddistinte da una freccia per indicare la loro variabilità in dipendenza dal potenziale applicato.

suo decremento (processo di inattivazione), mentre per il potassio si osservò solo un incremento della conduttanza (attivazione). Si utilizzarono pertanto due variabili per descrivere la conduttanza del sodio, una di attivazione  $m$  e una di inattivazione  $h$  e si espresse la forma funzionale della conduttanza, ricavata per adattamento ai dati sperimentali, come

$$g_{Na}(t) = \bar{g}_{Na} m^3(V, t) h(V, t),$$

mentre per il potassio si ottenne

$$g_K(t) = \bar{g}_K n^4(V, t).$$

In queste relazioni le costanti  $\bar{g}_{Na}$  e  $\bar{g}_K$  rappresentano i valori massimi delle rispettive conduttanze, cioè quelli corrispondenti alla situazione in cui sono tutti aperti i canali di passaggio a disposizione degli ioni, rispettivamente, di sodio e di potassio. Le variabili adimensionali  $m$ ,  $h$  e  $n$ , che assumono valori in  $[0, 1]$ , rappresentano invece le frazioni di canali aperti al variare del tempo; queste variabili soddisfano le equazioni differenziali

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad t > 0, m(0) = m_0 \quad (2.3a)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad t > 0, h(0) = h_0 \quad (2.3b)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad t > 0, n(0) = n_0 \quad (2.3c)$$

dove i coefficienti  $\alpha$ ,  $\beta$  sono funzioni (empiriche) della differenza di potenziale.

Riassumendo, nel modello standard di Hodgkin-Huxley sono considerati i canali del sodio,  $\text{Na}^+$ , e del potassio,  $\text{K}^+$ , le cui conduttanze sono descritte dalle Equazioni (2.3), e un canale aspecifico di perdita, *leakage*, con indice  $l$ , nel quale può essere riassunta anche la dinamica degli ioni cloro  $\text{Cl}^-$ . L'ultima equazione, analoga all'equazione (2.2) per la teoria del cavo lineare, descrive l'evoluzione del potenziale per effetto della diffusione e delle correnti che attraversano questi tre canali

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + g_{Na}(V_m - V_{Na}) + g_K(V_m - V_K) + g_l(V_m - V_l) + I_A \quad (2.4)$$

dove  $V_{Na}$  e  $V_K$  sono i potenziali di equilibrio del sodio e del potassio, rispettivamente, mentre  $g_l$  e  $V_l$  sono conduttanza e potenziale di perdita.

Trascurando le variazioni spaziali, il modello si riduce ad un sistema di quattro equazioni differenziali ordinarie non lineari; quando inoltre il potenziale della membrana viene tenuto ad un valore costante (*voltage clamp*) queste equazioni si riducono ad equazioni differenziali lineari e quindi, per ogni valore fissato del potenziale  $V_m$ , si possono stimare i parametri (conduttanze massime, costanti di tempo, valori stazionari).

Il modello di Hodgkin e Huxley spiega con notevole accuratezza molte proprietà della membrana neuronale; in particolare fu il primo modello a descrivere la generazione di potenziali di azione, quindi la trasmissione di impulsi elettrici tra cellule nervose, in termini di correnti ioniche. Per il loro lavoro, i due scienziati ottennero il Premio Nobel per la Medicina nel 1963.

## 2.4 Il modello di FitzHugh-Nagumo

Lo studio delle equazioni di Hodgkin-Huxley è estremamente complicato a causa del carattere di nonlinearità e del gran numero di variabili coinvolte. Sebbene vi siano metodi numerici molto efficienti per la soluzione di questo sistema di equazioni, tuttavia la considerazione di differenti valori per i parametri, le correnti applicate e le condizioni al contorno rende il compito molto impegnativo. Si sono quindi considerati dei modelli semplificati, le cui soluzioni conservino le stesse caratteristiche qualitative fondamentali ma consentano un'analisi più semplice e possano evidenziare nuovi fenomeni, da esplorare poi nel modello completo o negli esperimenti di laboratorio. Il modello proposto nel 1961 da FitzHugh [21] come “modello di Bonhoeffer-vander Pol”, e in un circuito equivalente nel 1962 da Nagumo *et al.* [50], poi noto come modello di FitzHugh-Nagumo, parte dalla considerazione che le scale temporali delle variabili  $V$  (potenziale) e  $m$  (attivazione del sodio) sono molto più veloci di quelle delle altre due variabili  $n$  (attivazione del potassio) e  $h$  (inattivazione del sodio). La motivazione era quindi isolare concettualmente le proprietà matematiche dell'eccitazione e propagazione dalle proprietà elettrochimiche delle correnti ioniche di sodio e potassio. Semplificando all'estremo, nel modello di FitzHugh-Nagumo, le variabili  $V$  ed  $m$  sono riassunte

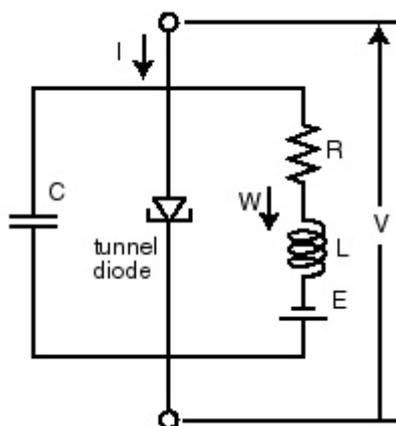


Figura 2.4: Il circuito elettrico equivalente al modello neuronale di FitzHugh-Nagumo per il potenziale di azione. In termini fisiologici, il condensatore  $C$  rappresenta la membrana cellulare caricata da  $E$ , che riassume le pompe ioniche, e scaricata da una resistenza non lineare, ad esempio un diodo tunnel, caratterizzata da un andamento cubico della curva  $i - v$ . L'induttanza  $L$  modella l'attivazione/disattivazione dei canali ionici nella membrana.

in una nuova variabile  $v$  mentre le variabili  $n$  e  $h$  sono riassunte in una nuova variabile  $w$ . Il modello utilizza quindi una variabile analoga al potenziale, con nonlinearità cubica che le permette l'autoeccitazione attraverso un meccanismo di feedback positivo, e una variabile di recovery, con dinamica lineare, che fornisce un feedback negativo più lento.

Le equazioni, nella loro forma più generale ([59]), sono

$$\begin{aligned}v_t &= v_{xx} + f(v) - w \\w_t &= b(v - \gamma w)\end{aligned}$$

dove  $f$  è la forma cubica  $v(1-v)(v-a)$  con  $0 < a < 1$ , mentre  $b$  e  $\gamma$  sono costanti positive.

Sebbene il modello di Hodgkin-Huxley sia più realistico e maggiormente fondato biologicamente, tuttavia il suo studio è piuttosto complicato, in quanto le sue traiettorie di fase nello spazio a quattro dimensioni possono essere analizzate solo attraverso proiezioni. Invece, la semplicità del modello di FitzHugh-Nagumo consente di osservare l'intera soluzione, fornendo una spie-

gazione geometrica di importanti fenomeni biologici collegati all'eccitabilità dei neuroni e al meccanismo di generazione di spikes.

## 2.5 Considerazioni conclusive

I modelli deterministici finora considerati per la descrizione dell'attività delle cellule nervose, basati su una o più equazioni differenziali con valori assegnati sia per le correnti in input che per le condizioni iniziali e al contorno delle variabili coinvolte, pur presentando differenti livelli di complessità (e quindi di realismo), condividono tuttavia alcune limitazioni che li rendono non completamente adeguati per la descrizione di neuroni reali. Infatti, anche per i modelli più complessi, come quello di Hodgkin e Huxley, del quale si potrebbe ragionevolmente assumere la validità teorica, i dati necessari, quali ad esempio la corrente in input, sono raramente noti con certezza, anche in esperimenti estremamente controllati come quelli con iniezione di corrente e il tempo intercorso tra i potenziali di azione risulta quindi variabile. In studi sperimentali in condizioni più naturali, gli input non sono noti e le uniche variabili osservabili sono il treno degli spari o, eventualmente, l'evoluzione temporale del potenziale di membrana.

Tali considerazioni ci portano a considerare modelli stocastici per l'attività neuronale, che verranno introdotti nel capitolo successivo.

# Capitolo 3

## I modelli stocastici

I modelli deterministici considerati finora non sono del tutto adeguati per descrivere l'attività di reali cellule nervose: nell'attività sperimentale di indagine sulla neurofisiologia sono stati evidenziati infatti diversi fenomeni di natura tipicamente stocastica. Si veda a tale proposito [68, cap. 9] e l'ampia bibliografia riportata. In primo luogo fenomeni che coinvolgono popolazioni di neuroni, come le misurazioni dell'attività cerebrale attraverso EEG e l'evo-cazione di potenziali di azione mediante shock elettrici (utilizzati nello studio di varie patologie) sono stati efficacemente modellati come processi stocastici. Inoltre, nello studio di singoli neuroni, le fluttuazioni del potenziale di membrana intorno al valore a riposo sono state misurate e si è verificato che lo spettro di questo rumore è inversamente proporzionale alla frequenza ( $1/f$  noise); anche gli intervalli tra due successivi potenziali di azione (ISI, interspike interval) risultano distribuiti in modo casuale, sia nell'attività spontanea che in quella forzata da correnti applicate; infine, sono state riscontrate fluttuazioni nella corrente e nel potenziale delle membrane neuronali causate dall'apertura casuale dei canali ionici (channel noise). Probabilmente il più interessante di questi esperimenti è quello condotto da Fatt e Katz nel 1952 [18] sulle giunzioni neuromuscolari, nel quale vennero misurati i microimpulsi spontanei (MEPP), molto più frequenti rispetto a quelli provocati dal segnale neuronale. Per tali impulsi, indicati anche come *synaptic noise*, rumore sinaptico, venne evidenziata la natura casuale dell'intervallo temporale: l'istogramma di questi intervalli venne analizzato e sottoposto a un test  $\chi^2$

per la distribuzione esponenziale. In conseguenza venne formulata l'ipotesi di Poisson, per cui questi microimpulsi possono essere descritti da un processo di Poisson. Si noti che questa ipotesi implica, se vera, l'indipendenza temporale tra i successivi rilasci di impulsi da uno stesso sito, come pure l'indipendenza tra impulsi da siti differenti; studi successivi hanno considerato assunzioni meno forti, assumendo come modello per i microimpulsi un processo di Poisson non omogeneo per tenere conto di disomogeneità spaziali e/o temporali. Una seconda ipotesi derivata da questo esperimento è l'*ipotesi del quanto*: il segnale neuronale può essere considerato come la sovrapposizione di un numero casuale di microimpulsi provenienti da differenti siti sul terminale presinaptico; se quindi questi "quanti" di impulso sono modellati come eventi in un processo di Poisson, il segnale risultante sarà rappresentabile da un processo di Poisson composto. Anche questa ipotesi ha trovato buona conferma nei dati sperimentali.

### 3.1 Il processo di Poisson come modello base per l'attività del neurone

Se quindi assumiamo che la corrente prodotta dagli input sinaptici sia un processo casuale, un treno di spikes può essere considerato come la realizzazione di un processo di punto. Trascurando la differente origine spaziale degli input sinaptici per una data cellula, possiamo supporre di avere  $n_E$  canali di input eccitatori e  $n_I$  canali inibitori, i cui tempi di arrivo sono processi di punto. L'impulso totale sarà la sovrapposizione di questi  $n = n_E + n_I$  processi, che supponiamo indipendenti; pertanto possiamo approssimare la sovrapposizione degli  $n_E$  processi eccitatori con un processo di Poisson  $N_E$  di tasso  $\lambda_E$  e la sovrapposizione degli  $n_I$  processi inibitori con un processo di Poisson  $N_I$  di tasso  $\lambda_I$ . Se per semplicità supponiamo che l'inibizione e l'eccitazione abbiano effetti opposti ma di uguale intensità sul potenziale, quindi che ogni evento provochi una variazione di una unità, in più o in meno, del valore del potenziale  $V$ , per il regime sotto soglia (cioè fin quando il valore del potenziale resta al di sotto del livello  $S$  al quale si produce un potenziale di azione) avremo, trascurando anche il decadimento del potenziale di

membrana tra gli input

$$V(t) = N_E(t) - N_I(t), \quad V(0) = 0, \quad V < S. \quad (3.1)$$

Si osservi che l'equazione (3.1) è stata normalizzata rispetto all'ampiezza del salto nel potenziale di membrana provocata da ciascun evento sinaptico; quindi nella (3.1), come anche nella trattazione seguente, la variabile  $V(t)$  e la costante  $S$  sono adimensionali.

Questo processo è stato utilizzato da Gerstein e Mandelbrot [24] come modello approssimato per il potenziale della membrana neuronale (come pure la sua approssimazione diffusiva che vedremo in seguito). Il processo è noto in letteratura come RRW, Randomized Random Walk, in quanto gli intervalli temporali tra due eventi eccitatori (o inibitori) successivi non sono costanti, come nella random walk, ma distribuiti esponenzialmente come in un processo di Poisson.

Al fine di descrivere più dettagliatamente il modello, ci proponiamo di scrivere la probabilità

$$p_m(t) = \text{Prob}(V(t) = m | V(0) = 0).$$

Osserviamo che il numero complessivo di eventi verificatisi al tempo  $t$ ,  $N(t) = N_E(t) + N_I(t)$ , è ancora un processo di Poisson di tasso  $\lambda = \lambda_E + \lambda_I$ . Infatti

$$\begin{aligned} \text{Prob}(N(t + \Delta t) = n | N(t) = n - 1) &= \\ \text{Prob}(N_E(t + \Delta t) - N_E(t) = 1) \text{Prob}(N_I(t + \Delta t) - N_I(t) = 0) &+ \\ \text{Prob}(N_E(t + \Delta t) - N_E(t) = 0) \text{Prob}(N_I(t + \Delta t) - N_I(t) = 1) &= \\ \lambda_E \Delta t (1 - \lambda_I \Delta t) + \lambda_I \Delta t (1 - \lambda_E \Delta t) + o(\Delta t) &= \\ (\lambda_E + \lambda_I) \Delta t + o(\Delta t). \end{aligned}$$

Se definiamo allora  $p$  la probabilità condizionata che, in caso di evento, questo sia eccitatorio e  $q$  la probabilità complementare che l'evento in questione sia inibitorio, avremo

$$p = \lambda_E / \lambda, \quad q = \lambda_I / \lambda.$$

Con questa notazione, la probabilità che dopo  $n$  eventi si abbia  $V(t) = m$  è la probabilità che una variabile casuale binomiale di parametri  $n$  e  $p$  assuma il valore intero  $(m + n)/2$ :

$$\text{Prob}(V(t) = m | n \text{ eventi in } (0, t]) = \binom{n}{\frac{n+m}{2}} p^{(n+m)/2} q^{(n-m)/2}$$

nel caso in cui  $-n \leq m \leq n$  ed inoltre  $m$  ed  $n$  abbiano la stessa parità; ovviamente, in caso contrario, questa probabilità è nulla. Di conseguenza, per la legge delle probabilità totali,

$$\begin{aligned} p_m(t) &= \text{Prob}(V(t) = m | V(0) = 0) \\ &= \sum_{n \geq m} \text{Prob}(V(t) = m | n \text{ eventi in } (0, t]) \times \text{Prob}(n \text{ eventi in } (0, t]) \\ &= e^{-\lambda t} \sum_{n \geq m} \frac{(\lambda t)^n}{n!} \binom{n}{\frac{n+m}{2}} p^{(n+m)/2} q^{(n-m)/2}. \end{aligned}$$

Questa probabilità può essere scritta come

$$p_m(t) = \left( \frac{\lambda_E}{\lambda_I} \right)^{m/2} e^{-\lambda t} I_m(2t \sqrt{\lambda_E \lambda_I})$$

dove  $I_m$  è una funzione di Bessel modificata, definita come

$$I_m(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n! \Gamma(n + m + 1)} \left( \frac{x}{2} \right)^{2n+m}.$$

Inoltre, ricordando la definizione di tempo di primo passaggio attraverso la soglia  $S > 0$ ,

$$T = \inf\{t : V(t) \geq S\},$$

possiamo ricavare la densità del tempo di primo passaggio  $g_T$  utilizzando l'equazione dei rinnovi per  $p_m(t)$ :

$$p_m(t) = \int_0^t g_T(\tau) p_{m-S}(t - \tau) d\tau, \quad 0 < S < m.$$

Questa equazione di tipo convoluzione può essere risolta con tecniche stan-

dard che utilizzano la trasformata di Laplace, ottenendo

$$g_T(t) = \left(\frac{\lambda_E}{\lambda_I}\right)^{S/2} \frac{e^{-(\lambda_E+\lambda_I)t}}{t} I_S(2t\sqrt{\lambda_E\lambda_I}) \quad t > 0. \quad (3.2)$$

Infine, per i momenti di  $T$  avremo

$$\mu_0 = \text{Prob}(T < \infty) = \begin{cases} 1 & \lambda_E \geq \lambda_I, \\ \left(\frac{\lambda_E}{\lambda_I}\right)^S & \lambda_E < \lambda_I. \end{cases}$$

e, per  $\lambda_E > \lambda_I$ ,

$$E(T) = \frac{S}{\lambda_E - \lambda_I}, \quad \text{Var}(T) = \frac{S(\lambda_E + \lambda_I)}{(\lambda_E - \lambda_I)^3}$$

mentre per  $\lambda_E \leq \lambda_I$  i momenti di ordine maggiore di zero sono infiniti.

Altre grandezze utili per descrivere il processo sono il tasso di sparo  $\lambda_{out}$ , definito come l'inverso dell'intervallo medio tra due spari, quindi

$$\lambda_{out} = \frac{1}{E[T]} = \frac{\lambda_E - \lambda_I}{S},$$

e il coefficiente di variazione della distribuzione di  $T$ , definito come

$$CV = \frac{\sqrt{\text{Var}[T]}}{E[T]}.$$

Questo coefficiente è un'importante misura della variabilità della risposta neurale: per un processo di Poisson si ha  $CV = 1$ , per cui un valore di  $CV$  maggiore di 1 caratterizza una distribuzione con varianza maggiore rispetto a quella di Poisson, mentre se  $CV < 1$  il treno di spari è più regolare di quello generato da un processo di Poisson di stessa intensità. Osserviamo allora che per il processo in questione si ha, sempre nel caso  $\lambda_E > \lambda_I$ ,

$$CV = \left(\frac{\lambda_E + \lambda_I}{S(\lambda_E - \lambda_I)}\right)^{1/2}$$

per cui, una volta fissati i tassi  $\lambda_E$ ,  $\lambda_I$ , il coefficiente di variazione dipende dalla soglia  $S$ : più alta è la soglia, più regolare sarà il treno di spari.

## 3.2 Il modello di Stein

Nel 1965 Stein [64] propose un modello per l'attività neuronale in presenza di input sinaptici casuali che generalizzava il modello appena visto includendo il decadimento esponenziale del potenziale di membrana tra due input successivi. Si tratta di una versione stocastica del modello di Lapicque ispirato al circuito RC ed è basato sulle seguenti ipotesi:

- la cellula è inizialmente a riposo:  $V_0 = 0$
- tra due eventi, rappresentati mediante i processi di Poisson  $N_E(t)$  e  $N_I(t)$  definiti in precedenza, il potenziale  $V$  decade con una costante di tempo  $\tau$ :

$$\frac{dV(t)}{dt} = -\frac{1}{\tau}V(t)$$

- se al tempo  $t_1$  si verifica un evento eccitatorio, avremo

$$V(t_1^+) - V(t_1^-) = a_E,$$

mentre se si verifica un evento inibitorio avremo

$$V(t_1^+) - V(t_1^-) = -a_I;$$

- quando il potenziale raggiunge un valore fissato di soglia, indicato con  $S$ , la cellula “spara”;
- dopo lo sparo vi è un periodo di refrattarietà assoluta  $t_R$ , dopo il quale il potenziale riparte dal valore  $V_0 = 0$ , come pure i processi  $N_E$  e  $N_I$ .

La dinamica sotto soglia in questo modello è descritta dall'equazione

$$dV(t) = -V(t)dt + a_E dN_E(t) - a_I dN_I(t), \quad t > 0, V(t) < S \quad (3.3)$$

dove per semplicità si è posto  $\tau = 1$ . L'equazione (3.3) può essere generalizzata come

$$dV(t) = -V(t)dt + \int u dN(du, dt),$$

(dove di nuovo si è posto  $\tau = 1$ ) per consentire una distribuzione arbitraria delle ampiezze dei salti nel potenziale. In questo caso il potenziale  $V(t)$  soluzione dell'equazione differenziale stocastica si scrive formalmente come

$$V(t) = V_0 e^{-t} + \int_0^t e^{-(t-s)} \int u N(ds, du)$$

e media e varianza di  $V(t)$  saranno rispettivamente

$$E[V(t)] = V_0 e^{-t} + \mu_1 (1 - e^{-t}),$$

$$\text{Var}[V(t)] = e^{-2t} \int_0^t e^{2s} \int u^2 N(ds, du) = \frac{\mu_2}{2} (1 - e^{-2t})$$

dove

$$\mu_1 = \int u \phi(u) du, \quad \mu_2 = \int u^2 \phi(u) du$$

e  $\phi(u)$  è la densità del processo  $N$ .

Nel caso (3.3) originariamente considerato da Stein si ha

$$\phi(u) = \lambda_E \delta(u - a_E) + \lambda_I \delta(u + a_I),$$

dove con  $\delta$  si è indicata, come consuetudine, la funzione delta di Dirac, e quindi si ottiene

$$\mu_1 = a_E \lambda_E - a_I \lambda_I, \quad \mu_2 = a_E^2 \lambda_E + a_I^2 \lambda_I. \quad (3.4)$$

### 3.3 Approssimazioni diffusive

I processi finora visti, sia nel modello di Gerstein - Mandelbrot che in quello di Stein, sono discontinui e la risoluzione delle relative equazioni stocastiche differenziali/alle differenze piuttosto impegnativa. Questi processi vengono quindi approssimati mediante opportuni processi di diffusione, in modo da poter utilizzare l'ampia letteratura relativa alla soluzione delle equazioni differenziali stocastiche mediante metodi sia analitici che numerici. Introduciamo pertanto i processi di Wiener e di Ornstein-Uhlenbeck, entrambi utilizzati per l'approssimazione diffusiva dei modelli di cellule nervose. For-

niamo nel seguito solo alcuni richiami di teoria su tali processi, rimandando per una trattazione più estesa a testi classici ([13], [39]). Nella successiva Sezione 3.5 riporteremo alcuni risultati di convergenza dei processi discreti verso le relative approssimazioni diffusive.

Un processo di diffusione scalare è soluzione di un'equazione differenziale stocastica del tipo

$$dX(t) = \alpha(X(t), t)dt + \beta(X(t), t)dW(t) \quad (3.5)$$

dove  $W(t)$  è un processo di Wiener standard e le funzioni

$$\begin{aligned} \alpha(x, t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} E[X(t + \Delta t) - X(t) | X(t) = x], \\ \beta^2(x, t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} E[(X(t + \Delta t) - X(t))^2 | X(t) = x], \end{aligned} \quad (3.6)$$

sono dette rispettivamente drift e varianza infinitesimale. Nel caso in cui  $\alpha$  e  $\beta$  non dipendano da  $t$  il processo è detto omogeneo.

Sotto opportune ipotesi sulla regolarità di  $\alpha$ ,  $\beta$ , la densità di probabilità di transizione  $f(x, t | x_0, t_0)$  del processo  $X$  soddisfa l'equazione differenziale alle derivate parziali di Kolmogorov

$$\frac{\partial f(x, t | x_0, t_0)}{\partial t_0} + \alpha(x_0, t) \frac{\partial f(x, t | x_0, t_0)}{\partial x_0} + \frac{\beta^2(x_0, t)}{2} \frac{\partial^2 f(x, t | x_0, t_0)}{\partial x_0^2} = 0 \quad (3.7)$$

e quella di Fokker-Planck

$$\frac{\partial f(x, t | x_0, t_0)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} (\alpha(x, t) f(x, t | x_0, t_0)) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} (\beta^2(x, t) f(x, t | x_0, t_0)) \quad (3.8)$$

entrambe con condizione iniziale  $\lim_{t \rightarrow t_0} f(x, t | x_0, t_0) = \delta(x - x_0)$ .

### 3.3.1 Il processo di Wiener con drift

Un particolare processo di diffusione è il processo di Wiener con *drift*, soluzione dell'equazione (3.5) per  $\alpha = \mu$  e  $\beta = \sigma^2/2$ :

$$X(t) = x_0 + \mu t + \sigma W(t), \quad t > 0 \quad (3.9)$$

dove  $X(0) = x_0$ , e  $\mu$  è detto drift del processo. Il processo di Wiener con drift è ancora un processo gaussiano con densità di probabilità di transizione

$$p_X(y, t|x_0, 0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2t}} \exp \left\{ -\frac{(y - x_0 - \mu t)^2}{2\sigma^2t} \right\}, \quad x_0 \in R, t > 0,$$

mentre per i momenti abbiamo  $E[X(t)] = x_0 + \mu t$ ,  $\text{Var}[X(t)] = \sigma^2 t$ .

Questo processo è stato utilizzato da Gerstein e Mandelbrot ([24]) come modello approssimato per il potenziale della membrana neuronale. Se infatti gli eventi eccitatori ed inibitori sono rappresentati mediante processi di Poisson di tassi rispettivi  $\lambda_E$  e  $\lambda_I$ , che producono variazioni nel potenziale di ampiezze rispettive  $a_E$  ed  $a_I$ , allora il potenziale

$$V(t) = a_E N_E(t) - a_I N_I(t), \quad t \geq 0$$

può essere approssimato da un processo continuo  $X(t)$  con stessa media e varianza infinitesimali, per cui porremo nella (3.9)

$$\begin{aligned} \mu &= a_E \lambda_E - a_I \lambda_I, \\ \sigma &= \sqrt{a_E^2 \lambda_E + a_I^2 \lambda_I}. \end{aligned}$$

Assumendo allora una soglia costante  $S$ , la densità del tempo di primo passaggio  $g(S, t; x_0)$  può essere trovata in forma chiusa attraverso un approccio analogo a quello considerato in precedenza nell'equazione (3.2) per il modello di Gerstein-Mandelbrot, ottenendo una certezza di sparo in tempo finito solo nel caso  $\mu \geq 0$  ed inoltre

$$g(S, t; x_0) = \frac{S - x_0}{\sqrt{2\pi\sigma^2t^3}} \exp \left\{ -\frac{(S - x_0 - \mu t)^2}{2\sigma^2t} \right\}, \quad t > 0.$$

In funzione degli originari parametri avremo poi le seguenti espressioni per i momenti della variabile  $T_S$  tempo di primo passaggio attraverso la soglia  $S$  (per  $x_0 = 0$  e  $\mu > 0$ ),

$$E[T_S] = \frac{S - x_0}{\mu} = \frac{S}{a_E \lambda_E - a_I \lambda_I},$$

$$\text{Var}[T_S] = \frac{(S - x_0)\sigma^2}{\mu^3} = \frac{S(a_E^2\lambda_E + a_I^2\lambda_I)}{(a_E\lambda_E - a_I\lambda_I)^3}.$$

Questi valori forniscono un coefficiente di variazione

$$CV = \left( \frac{a_E^2\lambda_E + a_I^2\lambda_I}{S(a_E\lambda_E - a_I\lambda_I)} \right)^{1/2} = \sqrt{\frac{\mu}{S\sigma^2}};$$

come osservato in precedenza, per valori fissati di  $\mu$  e  $\sigma$ , il coefficiente è quindi inversamente proporzionale alla radice quadrata della soglia.

L'utilità di questo modello è limitata dalle due importanti ed irrealistiche approssimazioni in esso contenute, cioè l'assenza di un limite inferiore per il potenziale e l'esclusione del decadimento del potenziale della membrana. Tuttavia, quando vi è un drift positivo per il potenziale ed inoltre la frequenza degli input sinaptici è tale da consentire il raggiungimento della soglia in un tempo molto più breve della costante di decadimento della membrana, l'approssimazione fornita dal modello è ragionevole.

### 3.3.2 Il processo di Ornstein–Uhlenbeck

L'approssimazione diffusiva del modello di Stein (3.3) utilizza un processo gaussiano avente la stessa media e la stessa varianza, il processo di Ornstein-Uhlenbeck, come mostrato in [57] e [44], dove viene anche dimostrata la convergenza debole del potenziale nel modello di Stein (3.3) verso la sua approssimazione diffusiva. Considerando allora l'Equazione (3.3) e l'espressione fornita dalle (3.4) per i coefficienti  $\mu_1$  e  $\mu_2$ , porremo

$$\alpha(x) = -\frac{1}{\tau}x + a_E\lambda_E - a_I\lambda_I = -\frac{x}{\tau} + \mu,$$

$$\beta^2(x) = a_E^2\lambda_E + a_I^2\lambda_I = \sigma^2.$$

Specificando in questo modo i momenti infinitesimali nell'Equazione (3.5) possiamo costruire il processo  $U(t)$  soluzione dell'equazione differenziale stocastica

$$dU(t) = \left( -\frac{U(t)}{\tau} + \mu \right) dt + \sigma dW(t).$$

$U(t)$  è ottenuto da  $W(t)$  mediante trasformazioni lineari, per cui è ancora un processo gaussiano. Inoltre, se poniamo  $Y(t) = e^{t/\tau}U(t)$ , il processo  $Y(t)$  sarà soluzione dell'equazione differenziale stocastica

$$dY(t) = e^{t/\tau} (\mu dt + \sigma dW(t))$$

con  $Y(0) = U(0)$  e quindi dai momenti di  $Y(t)$  è possibile ottenere quelli di  $U(t)$ , in particolare la media del processo

$$m_U(t) = x_0 e^{-t/\tau} + \mu\tau(1 - e^{-t/\tau})X \quad (3.10)$$

e la funzione di autocovarianza

$$c_U(t, s) = \frac{\sigma^2}{2}\tau [e^{s/\tau} - e^{-s/\tau}] e^{-t/\tau}, \quad s \leq t. \quad (3.11)$$

Infine, la densità di transizione può essere espressa come

$$p_U(y, t|x_0, 0) = \left( \frac{1}{\tau\pi\sigma^2(1 - \exp(-2t/\tau))} \right)^{1/2} \times \exp \left\{ \frac{-(y - x_0 e^{-t/\tau} - \mu\tau(1 - e^{-t/\tau}))^2}{\sigma^2\tau(1 - \exp(-2t/\tau))} \right\}.$$

Questo processo venne introdotto da Uhlenbeck e Ornstein [70] per rappresentare la velocità di una particella in un moto browniano; è stato successivamente utilizzato in astrofisica, teoria dei circuiti elettrici, teoria delle code, dinamica delle popolazioni.

Calvin e Stevens [10] utilizzarono misurazioni intracellulari per studiare la variabilità degli ISI nei motoneuroni spinali del gatto e verificarono che le ampiezze delle fluttuazioni nel potenziale in assenza di stimoli erano approssimativamente gaussiane e potevano essere adeguatamente rappresentate da un processo di Ornstein-Uhlenbeck stazionario.

Occorre tuttavia ricordare che la determinazione di un'espressione analitica per la densità di probabilità del tempo di primo passaggio per un processo di Ornstein Uhlenbeck attraverso una soglia  $S$  è ancora un problema aperto, su cui ci soffermeremo in seguito.

### 3.4 Il modello LIF stocastico continuo

Il più semplice modello di neurone coerente con le osservazioni sperimentali è quindi il modello LIF (2.1) nel quale si sia introdotta una componente stocastica, generalmente considerata come rumore, come suggerito dalla variabilità sia degli stimoli in input che nella sequenza misurata dei tempi di sparo. Se assumiamo per semplicità che questo rumore sia gaussiano e bianco, otteniamo un modello di Ornstein–Uhlenbeck

$$dV(t) = \left( -\frac{V(t) - x_0}{\tau} + \mu \right) dt + \sigma dW(t) \quad V(0) = x_0. \quad (3.12)$$

dove  $dW(t)$  rappresenta gli incrementi di un moto browniano e  $\tau$  caratterizza il decadimento spontaneo del valore del potenziale di membrana, in assenza di input, verso il valore di riposo  $x_0$ . Il coefficiente  $\mu$  rappresenta il valore medio dello spostamento di  $V$  causato dall'input, la cui variabilità è rappresentata da  $\sigma$ . Gli spari sono generati quando il potenziale  $V$  raggiunge per la prima volta il valore di soglia fissato  $S$ , che costituisce un ulteriore parametro del modello.

Questo modello, come accennato nella Sezione precedente, è ottenibile anche come approssimazione diffusiva del modello di Stein (3.3) con traiettorie discontinue. Alcune considerazioni sulla correttezza di questa approssimazione sono riportate nella sezione successiva.

### 3.5 Risultati di convergenza

È ragionevole supporre che l'approssimazione di processi discontinui mediante diffusioni sia migliore quando i processi in questione hanno salti di piccola ampiezza e molto frequenti. La giustificazione teorica per questa approssimazione si è quindi orientata in un primo tempo a mostrare che, al tendere a zero dell'ampiezza dei salti e contemporaneamente al crescere della frequenza degli input, i momenti infinitesimali dei processi discontinui tendevano alle corrispondenti quantità per i processi di diffusione ([11], tra gli altri).

Successivamente si sono stabiliti risultati di convergenza debole, ad esempio costruendo successioni di randomized random walks che convergessero a

un processo di Wiener [44]; nello stesso lavoro si è anche dimostrato che il tempo di primo passaggio attraverso una soglia costante per una sequenza di modelli di tipo Stein convergeva in distribuzione a quello di un processo Ornstein-Uhlenbeck.

Riportiamo, ad esempio, una traccia della dimostrazione della convergenza all'approssimazione diffusiva nel caso più semplice, quello di un processo di Poisson (3.1) in cui gli input eccitatori e quelli inibitori hanno stessa ampiezza e stessa frequenza, quindi  $a_E = a_I = a$ ,  $\lambda_E = \lambda_I = \lambda$ . Si ha quindi

$$\begin{aligned} E[V_a(t)] &= a(E[N_E(t)] - E[N_I(t)]) = 0 \\ \text{Var}[V_a(t)] &= a^2[\text{Var}[N_E(t)] - \text{Var}[N_I(t)]] = 2a^2\lambda t. \end{aligned}$$

Inoltre, la funzione caratteristica di  $V_a(t)$  è

$$\begin{aligned} \Phi_a(u; t) &= E[\exp(iuV_a(t))] \\ &= E[\exp(iua(N_E(t) - N_I(t)))] \\ &= E[\exp(iuaN_E(t))] E[\exp(-iuaN_I(t))] \\ &= \exp[\lambda t(e^{iua} - e^{-iua} - 2)]. \end{aligned}$$

Se standardizziamo  $V_a$ , ponendo  $\lambda = 1/(2a^2)$ , in modo che, per qualsiasi  $a$ , si abbia  $E[V_a(t)] = 0$ ,  $\text{Var}[V_a(t)] = t$ , è evidente che

$$\lim_{a \rightarrow 0} \Phi_a(u; t) = e^{-\frac{1}{2}u^2 t}.$$

Pertanto, la funzione caratteristica di  $V_a(t)$  converge alla funzione caratteristica di una variabile casuale normale  $W(t)$  di media 0 e varianza  $t$ , e questo implica che  $V_a(t)$  converge in distribuzione alla medesima variabile casuale. Il processo di Wiener standard è quindi il limite del processo  $\{V_a(t), t \geq 0\}$  quando l'ampiezza  $a$  delle variazioni nel potenziale tende a zero e contemporaneamente la frequenza di queste variazioni tende con velocità opportuna all'infinito.

### 3.5.1 Convergenza del modello di Stein alla sua approssimazione diffusiva

In [44] è provata la convergenza del modello di Stein (3.3) al processo di diffusione di Ornstein-Uhlenbeck quando le frequenze di occorrenza rispettive degli eventi eccitatori e inibitori  $\lambda_E$  e  $\lambda_I$  tendono all'infinito e contemporaneamente le ampiezze delle corrispondenti variazioni nel potenziale  $a_E$  e  $a_I$  tendono a zero.

Più precisamente, nel lavoro citato si considera una successione di processi  $X_n(t)$  descritti dall'equazione (3.3) con parametri  $\lambda_{E,n}$ ,  $\lambda_{I,n}$ ,  $a_{E,n}$ ,  $a_{I,n}$  per i quali si abbia

$$\lambda_{E,n} \rightarrow \infty, \quad \lambda_{I,n} \rightarrow \infty, \quad a_{E,n} \rightarrow 0, \quad a_{I,n} \rightarrow 0,$$

in modo tale che

$$\mu_n := \lambda_{E,n}a_{E,n} - \lambda_{I,n}a_{I,n} \rightarrow \mu,$$

$$\sigma_n^2 := \lambda_{E,n}a_{E,n}^2 + \lambda_{I,n}a_{I,n}^2 \rightarrow \sigma^2.$$

Si definisce poi la successione di processi

$$Z_n(t) = a_{E,n}N_E(t) - a_{I,n}N_I(t) - \mu_n t$$

e si dimostra che questa successione è *tesa* e inoltre che la relativa distribuzione finito-dimensionale converge debolmente per ogni  $n$  a quella del processo di Wiener  $\sigma W(t)$ . Come conseguenza (si veda il Teorema 5 in [26], capitolo 6, sezione 5) la successione  $Z_n(t)$  converge debolmente al processo  $\sigma W(t)$ . Poiché infine si può scrivere

$$X_n(t) = x_0 e^{-t/\tau} + Z_n(t) - \frac{1}{\tau} \int_0^t e^{-(t-s)/\tau} Z_n(s) ds$$

quest'ultima successione converge debolmente al processo di Ornstein-Uhlenbeck  $U(t)$  di momenti infinitesimali  $\mu$  e  $\sigma^2$ .

### 3.6 Estensioni del modello LIF

Una prima generalizzazione del modello LIF è il cosiddetto NLIF (nonlinear integrate-and-fire model, [1]), nel quale già nel caso deterministico l'equazione (2.1) viene sostituita dalla seguente

$$\tau \frac{dV(t)}{dt} = F(V(t)) + G(V(t))I(t)$$

con  $F$  e  $G$  funzioni non lineari del potenziale  $V$ . Come primo esempio, citiamo il modello *quadratico* [20]

$$\tau \frac{dV(t)}{dt} = a_0(V(t) - v_{eq})(V(t) - v_c) + RI(t)$$

nel quale i parametri  $v_{eq}$  e  $v_c$  rappresentano rispettivamente il valore di equilibrio per il potenziale a riposo e un valore critico: per valori iniziali al di sotto di questo il potenziale si limita a decadere verso il valore di equilibrio, mentre per valori iniziali al di sopra del valore critico il potenziale cresce fino a raggiungere la soglia e quindi generare uno sparo. Un ulteriore esempio è costituito dal modello EIF (exponential-integrate-and-fire) dovuto a Fourcaud-Trocme *et al.* [23], nel quale si assume per la corrente generatrice degli spari una forma esponenziale:

$$C \frac{dV(t)}{dt} = -g_L(V(t) - v_{eq}) + g_L \Delta T \exp\left(\frac{V - v_{eq}}{\Delta T}\right)$$

in cui il parametro  $\Delta T$  è legato alla pendenza della curva del potenziale all'inizio di uno sparo.

Mentre in questi casi la generalizzazione consiste nel rendere i parametri del modello dipendenti dal potenziale, un'altra possibile estensione prevede l'introduzione di una correlazione tra spari successivi. È il caso del modello SRM (Spike Response Model, [25]), in cui i parametri dipendono dal tempo trascorso dall'ultimo sparo, o di altri modelli in cui la costante di tempo  $\tau$  è dinamica, cioè a sua volta dipendente dal tempo.

Per un'accurata rassegna di queste generalizzazioni si veda ancora [9], mentre per un'analisi dei risultati di questi modelli nell'approssimazione dei

treni di sparo del modello di Hodgkin e Huxley si veda Jolivet et al. [37].

Un'ultima importante estensione si propone di includere nel modello LIF il fenomeno dell'adattamento del tasso di sparo: quando al neurone è iniettata una corrente costante, si osserva sperimentalmente una modifica della frequenza di sparo (solitamente una riduzione) prima del raggiungimento di uno stato stazionario. La considerazione di questo fenomeno all'interno del modello LIF è problematica, in quanto il meccanismo di reset dopo la generazione di ogni sparo consente di descrivere il modello come un processo di rinnovo, in cui gli spari precedenti e la stessa evoluzione temporale passata del potenziale di membrana vengono dimenticati. Invece l'adattamento presuppone la memoria di informazioni relative al comportamento nel passato del neurone. Sono stati proposti differenti metodi per introdurre l'adattamento nel modello LIF, ad esempio mediante l'introduzione di una soglia dinamica che presenta un innalzamento subito dopo ogni sparo [42] o anche attraverso una corrente dinamica guidata dall'attivazione dei canali ionici [48]. Alcuni cenni sulla costruzione e l'implementazione di un modello LIF con adattamento sono riportati tra le prospettive future al termine del Capitolo successivo.

### 3.7 Il problema del tempo di primo passaggio

La determinazione della distribuzione degli intervalli tra gli spari (ISI, interspike interval) o almeno delle sue proprietà statistiche è un obiettivo fondamentale nello studio del *neural coding*, cioè nella comprensione dei meccanismi della risposta del neurone agli stimoli e nella decodifica di questa risposta. Nel caso in cui il potenziale della membrana neuronale venga descritto, come nel modello LIF continuo appena introdotto, da un processo stocastico di Ornstein–Uhlenbeck la cui escursione sia limitata dall'alto da una soglia di sparo, la determinazione degli ISI è equivalente al calcolo della distribuzione del tempo di primo passaggio del processo attraverso una barriera superiore assorbente.

Ricordiamo che, fissato uno stato  $S > x_0 = X(t_0)$ , si definisce la variabile aleatoria tempo di primo passaggio attraverso lo stato  $S$ , condizionatamente

alla posizione iniziale  $X(t_0) = x_0$ , come

$$T = \inf_{t \geq t_0} \{t : X(t) > S | X(t_0) = x_0\};$$

la definizione si estende al caso in cui la soglia  $S$  non sia costante, ma una funzione (sufficientemente regolare)  $S(t)$ . Definiamo poi la densità di primo passaggio di  $X(t)$  attraverso lo stato  $S$ , condizionatamente a  $X(t_0) = x_0$ , come

$$g(S, t | x_0, t_0) = \frac{\partial}{\partial t} P\{T \leq t\}.$$

### 3.7.1 Risultati analitici

Nel caso di processi di diffusione è possibile ottenere espressioni in forma chiusa per la densità di transizione del processo risolvendo le equazioni di Kolmogorov o di Fokker-Planck (si vedano ad esempio i classici testi [19], [39]).

Per quanto riguarda invece la determinazione della densità di transizione del tempo di primo passaggio attraverso una soglia  $S(t)$ , soluzioni in forma chiusa sono ottenibili solo per specifiche funzioni soglia, solitamente sfruttando particolari simmetrie o riflessioni oppure mediante l'utilizzo della trasformata di Laplace. Ad esempio, nel caso dei processi di Wiener e di Ornstein-Uhlenbeck con funzione soglia costante, le espressioni per la densità di primo passaggio sono riportate in Ricciardi e Sato [58].

Richiamiamo qui solo alcuni risultati che ci saranno utili in seguito.

Se indichiamo, come in precedenza, con  $f(x, t; y, \tau)$  la densità di transizione del processo di diffusione e con  $g(S(t), t; y, \tau)$  la densità di primo passaggio dello stesso processo attraverso la soglia  $S(t)$ , un risultato classico [22] sotto ragionevoli ipotesi di regolarità per  $S(t)$  afferma che l'equazione integrale di Volterra del primo tipo

$$f(x, t; x_0, 0) = \int_0^t g(S(\tau), \tau; x_0, 0) f(x, t; S(\tau), \tau) d\tau, \quad (3.13)$$

valida per  $x > S(t)$ , risulta valida anche per  $x = S(t)$ . Ne risulta un'equazione di convoluzione alla quale, nel caso in cui la soglia  $S$  sia costante

e il processo temporalmente omogeneo, possiamo applicare il metodo della trasformata di Laplace. Se allora indichiamo con  $f_L(S; x_0)$  e  $g_L(S; x_0)$  rispettivamente le trasformate di  $f(S, t; x_0, 0)$  e di  $g(S, t; x_0, 0)$ , l'equazione (3.13) si riduce a

$$g_L(S; x_0) = \frac{f_L(x; x_0)}{f_L(x; S)}, \quad x_0 < S < x.$$

Tuttavia, la trasformata inversa non è solitamente ottenibile in forma chiusa. Inoltre, l'equazione (3.13) scritta per  $x = S(t)$  ha un nucleo debolmente singolare per  $\tau$  che tende a  $t$  e quindi i metodi numerici di soluzione sono instabili. Per ovviare a questa instabilità numerica sono state proposte in letteratura differenti equazioni integrali di Volterra del secondo tipo, ottenute integrando rispetto alla variabile spaziale  $x$  e differenziando rispetto al tempo  $t$  l'equazione (3.13) con differenti posizioni. In particolare utilizzeremo l'equazione ottenuta da Buonocore *et al.* e riportata in [8]. Se indichiamo con

$$F(x, t; y, \tau) = \text{Prob}(X(t) \leq x | X(\tau) = y)$$

e definiamo

$$\varphi(x, t; y, \tau) = \frac{dF(x, t; y, \tau)}{dt} \quad (3.14)$$

sussiste il seguente teorema ([8]):

**Teorema 1.** *Siano  $S(t)$ ,  $k(t)$  e  $r(t)$  funzioni continue in  $[t_0, \infty)$ . Se poniamo, per ogni  $y \in R$  e per ogni  $\tau < t$*

$$\psi(S(t), t; y, \tau) = \begin{cases} \varphi((S(t), t; y, \tau) + k(t)f(S(t), t; y, \tau) \\ \quad + r(t) [1 - F(S(t), t; y, \tau)], & x_0 < S(t_0) \\ \varphi((S(t), t; y, \tau) + k(t)f(S(t), t; y, \tau) \\ \quad + r(t) F(S(t), t; y, \tau), & x_0 > S(t_0) \end{cases} \quad (3.15)$$

con  $\varphi$  definita nella (3.14), si ha

$$g(S(t), t; x_0, t_0) = \begin{cases} -2\psi((S(t), t; x_0, t_0) + 2 \int_{t_0}^t d\tau g(S(\tau), \tau; x_0, t_0) \\ \quad \times \psi(S(t), t; S(\tau), \tau)], & x_0 < S(t_0) \\ 2\psi((S(t), t; x_0, t_0) - 2 \int_{t_0}^t d\tau g(S(\tau), \tau; x_0, t_0) \\ \quad \times \psi(S(t), t; S(\tau), \tau)], & x_0 > S(t_0). \end{cases} \quad (3.16)$$

Il teorema, applicato ad esempio al caso specifico del tempo di primo passaggio per un processo di Wiener con drift (3.9) attraverso una soglia lineare in  $t$ ,  $S(t) = at + b$ , fornisce l'espressione analitica per la densità di primo passaggio

$$g(at + b, t; x_0, t_0) = \frac{|at_0 + b - x_0|}{t - t_0} f(at + b; x_0, t_0), \quad x_0 \neq at_0 + b.$$

La sua utilità, comunque, è principalmente legata alla possibilità di rimuovere la singolarità nel nucleo mediante un'opportuna scelta delle funzioni continue arbitrarie  $k(t)$  e  $r(t)$ . Questo consente, come vedremo in seguito, di costruire procedure numeriche stabili ed efficienti per la quadratura dell'equazione integrale e quindi la ricostruzione di un'approssimazione della densità  $g$ .

### 3.4.2 Risultati asintotici

Gli studi sul comportamento asintotico della densità di primo passaggio possono essere raggruppati in due categorie, riferite rispettivamente a grandi valori della soglia e grandi valori della variabile temporale. Nel primo caso si è dimostrato [53] che per una classe di processi di diffusione che ammette densità di stato stazionario la densità di tempo di primo passaggio tende, al tendere della soglia verso un estremo dell'intervallo di diffusione, a una densità esponenziale il cui valore medio è il tempo medio di primo passaggio attraverso la soglia:

$$g(t) \approx \frac{1}{E(T)} \exp \left[ -\frac{t}{E(T)} \right].$$

Studi numerici mostrano che questo andamento asintotico è raggiunto con errore trascurabile già per valori relativamente piccoli della soglia. Risultati analoghi valgono per gli stessi processi in presenza di soglie asintoticamente costanti o asintoticamente periodiche [27]. Nel medesimo lavoro vengono anche stabiliti, per la stessa classe di processi e lo stesso tipo di soglie (asintoticamente costanti o periodiche) risultati asintotici rispetto al tempo: la densità di primo passaggio mostra un andamento asintoticamente esponen-

ziale, eventualmente con oscillazioni smorzate di stesso periodo della soglia nel caso di soglia asintoticamente periodica.

### 3.4.3 Metodi numerici e di simulazione

La risoluzione numerica di un'equazione differenziale stocastica è un argomento di grande interesse nella letteratura più recente (si vedano, in particolare, i fondamentali testi di Kloeden e Platen [41], Asmussen e Glynn [2] e infine [35] che dedica grande attenzione agli aspetti di implementazione). In generale i metodi proposti richiedono la simulazione di un gran numero di traiettorie del processo soluzione dell'equazione differenziale stocastica, al fine di ottenere stime per le sue caratteristiche statistiche. A tal fine si procede ad una discretizzazione dell'intervallo  $[t_0, T_{max}]$  e si generano valori approssimati della traiettoria del processo sui nodi di discretizzazione  $t_0 < t_1 < \dots < t_n = T_{max}$ .

Richiamiamo qui solo la più semplice (e più utilizzata) approssimazione numerica a tempo discreto, nota come approssimazione di Eulero–Maruyama o più semplicemente di Eulero, per la generica equazione di diffusione stocastica (3.5). Si tratta di una estensione del metodo di Eulero in avanti (o Eulero esplicito) per la risoluzione numerica delle equazioni differenziali ordinarie: sulla discretizzazione fissata, la soluzione numerica approssimata  $Y$  si ottiene come

$$Y_{j+1} = Y_j + \alpha(Y_j)(t_{j+1} - t_j) + \beta(Y_j)\Delta W_j, \quad j = 0, \dots, n - 1$$

con  $Y_0 = X(t_0)$  e  $\Delta W_j = W(t_{j+1}) - W(t_j)$ . In pratica, quindi, i coefficienti  $\alpha(X(t))$  e  $\beta(X(t))$  vengono fissati ai loro valori all'inizio di ciascun sottointervallo e le realizzazioni del processo di Wiener  $W$  vengono generate ricordando che gli incrementi  $\Delta W_j$  sono distribuiti come variabili aleatorie normali di media nulla e varianza pari all'ampiezza dell'intervallo di discretizzazione  $t_{j+1} - t_j$ .

Nel caso in cui i coefficienti  $\alpha(X(t))$ ,  $\beta(X(t))$  siano funzioni deterministiche  $\alpha(t)$ ,  $\beta(t)$  o addirittura costanti  $\alpha$ ,  $\beta$ , l'approssimazione è detta esatta, in quanto piuttosto che sostituire a tali coefficienti i loro rispettivi valori

all'inizio del sottointervallo si utilizzano i valori esatti

$$\int_{t_j}^{t_{j+1}} \alpha(s) ds, \quad \int_{t_j}^{t_{j+1}} \beta(s) ds$$

che possono essere efficientemente precalcolati, essendo costanti al variare della traiettoria simulata.

Osserviamo però che, quando applicati al problema del tempo di primo passaggio, questi metodi portano generalmente a sovrastimarne il valore: infatti, un metodo numerico che simuli la traiettoria del processo  $X(t)$  consente solo di individuare un intervallo  $[t_{j-1}, t_j]$  nel quale questa traiettoria abbia certamente attraversato una soglia prefissata  $S$ , in quanto si è osservato che  $X(t_{j-1})$  e  $X(t_j)$  si trovano l'uno al di sopra e l'altro al di sotto del valore  $S$  o viceversa. Questo non esclude che ci sia stato, in intervalli temporali precedenti, un attraversamento non osservato della soglia stessa.

Sono stati proposti pertanto in letteratura algoritmi per la simulazione delle traiettorie che tengono conto di questa osservazione: un primo esempio è il metodo presentato da Giraudo *et al.* in [29], il quale esamina ogni sottointervallo  $[t_{j-1}, t_j]$  in cui nel corso della simulazione i valori ottenuti  $X(t_{j-1})$  e  $X(t_j)$  siano entrambi al di sotto (o al di sopra) della soglia. Per questi sottointervalli viene valutata numericamente la probabilità  $P_{j-1,j}$  che ci sia stato un attraversamento inosservato; si confronta poi questa probabilità con un valore (pseudo) casuale  $U$  generato uniformemente in  $(0, 1)$  e se  $P_{j-1,j} > U$  si considera avvenuto l'attraversamento. Un secondo metodo, in qualche modo analogo nell'affrontare l'eventualità di attraversamenti inosservati della soglia di sparo, è stato proposto da Taillefumier e Magnasco in [66]. In questo lavoro il calcolo di stime per i tempi di primo passaggio di un processo di Gauss–Markov attraverso una barriera hölderiana è realizzato mediante un algoritmo probabilistico ispirato alla ricerca dicotomica. In particolare, l'algoritmo raffina in modo ricorsivo le traiettorie simulate solamente nei sottointervalli in cui la probabilità condizionata di un attraversamento non può essere trascurata. Questo significa che è necessario conoscere un valore di soglia per questa probabilità, che gli autori identificano con la corrispondente probabilità che un processo più semplice che localmente approssimi il processo considerato (un processo di Wiener con varianza dipendente dal tempo)

attraversi una soglia costante.

In generale, quindi, i metodi numerici per la stima del tempo di primo passaggio basati sulla simulazione delle traiettorie risultano migliorabili sia dal punto di vista del costo computazionale che da quello dell'accuratezza della stima. Gli algoritmi presentati, applicabili ad alcune categorie di processi e a barriere sufficientemente regolari, costituiscono un esempio di maggiore accuratezza nella stima del tempo di primo passaggio rispetto agli schemi generici per la soluzione numerica delle equazioni differenziali stocastiche.

Un approccio del tutto differente è descritto da Buonocore *et al.* in [8]: si ottiene la stima delle caratteristiche statistiche della distribuzione dei tempi di primo passaggio attraverso l'approssimazione numerica della densità del tempo di primo passaggio  $g$ . Per un processo di diffusione per il quale siano note la densità di transizione e l'espressione della soglia, questa densità può essere ottenuta mediante quadratura numerica dell'equazione (3.16), una volta che le funzioni  $k$  e  $r$  siano state scelte in modo opportuno. Il costo computazionale di questa procedura è comunque quadratico, in quanto per ogni istante  $t_j$  occorre valutare la funzione  $\psi$  definita nella (3.15) in tutti i nodi che precedono  $t_j$  e questo rende particolarmente onerosa la determinazione della coda della densità  $g$  quando il valore asintotico del processo sia molto distante dal valore di soglia.

La descrizione di un nuovo metodo efficiente ed accurato per la determinazione di tale densità e la simulazione dei treni di spari, nonché la costruzione del relativo algoritmo saranno oggetto del prossimo capitolo.

## Capitolo 4

# Un algoritmo per la generazione dei tempi di sparo nei modelli LIF

Come già discusso in precedenza, la determinazione della distribuzione degli intervalli tra gli spari (ISI, inter-spike interval) o almeno delle sue proprietà statistiche è un obiettivo fondamentale nello studio del *neural coding*, cioè nella comprensione dei meccanismi della risposta del neurone agli stimoli e nella decodifica di questa risposta.

Un possibile approccio al problema, come descritto al termine del Capitolo 3, consiste nella simulazione delle traiettorie per il potenziale di membrana attraverso i metodi numerici proposti in letteratura per le equazioni differenziali stocastiche (si vedano, per una trattazione completa di tali metodi [41], [2]). Tuttavia abbiamo evidenziato come questo approccio, richiedendo una discretizzazione delle traiettorie, generalmente sovrastimi il tempo di primo passaggio poiché trascura gli spari che avvengono, inosservati, tra due nodi successivi della mesh temporale.

Descriviamo in questo capitolo un approccio alternativo, proposto nel lavoro [5] dove è stato descritto ed implementato un metodo di simulazione basato sull'hazard function e sull'uso dell'equazione integrale (3.16), nota in letteratura come equazione per la corrente di probabilità con singolarità rimossa [17]. Il metodo proposto verrà utilizzato per la simulazione dei tempi

di primo passaggio sia nel caso di processi di diffusione con parametri costanti che per estensioni in cui i parametri sono dipendenti dal tempo. Presenteremo anche, alla fine del capitolo, alcuni risultati preliminari relativi all'utilizzo del metodo proposto per la simulazione di un processo con adattamento, che generalizza il modello LIF come accennato in precedenza (Paragrafo 3.6); in questo caso, il modello da noi introdotto, ispirato ad alcuni recenti lavori in letteratura ([48]), non rappresenta più un processo di rinnovo in quanto, dopo ogni sparo, il valore del potenziale non viene riportato ad un valore prefissato  $x_0$  ma riparte da un livello dipendente dalla dinamica che ha preceduto lo sparo.

## 4.1 Notazioni e richiami introduttivi

Richiamiamo qui alcuni tra i risultati già presentati nel Capitolo 3 che ci saranno utili nel seguito. Sia  $I$  un sottoinsieme non vuoto di  $\mathbb{R}$ . Per un processo di diffusione  $\{X(t), t \in [0, +\infty[ \}$  con spazio degli stati  $I$ , la densità di probabilità di transizione  $f_X(x, t|y, \tau)$  è soluzione della seguente equazione di Fokker-Plank

$$\frac{\partial}{\partial t} f_X(x, t|y, \tau) = -\frac{\partial}{\partial x} A_1(x, t) f_X(x, t|y, \tau) + \frac{\partial^2}{\partial x^2} A_2(x, t) f_X(x, t|y, \tau) \quad (4.1)$$

$$(x, y \in I; \tau, t \in T, \tau < t),$$

in cui i coefficienti  $A_1(x, t)$  e  $A_2(x, t)$  rappresentano rispettivamente il drift e la varianza infinitesimale del processo.

Per  $t_0 \geq 0$ ,  $X(t_0) = x_0 \in I$  e per una funzione assegnata  $S(t) \in C_-^2(t_0, +\infty[$ , tale che  $S(t_0) > x_0$ , con

$$T_{X,S}(x_0, t_0) := \inf \{t > t_0 : X(t) \geq S(t)\}$$

indichiamo la variabile aleatoria *tempo di primo passaggio* del processo  $X(t)$  attraverso la *soglia*  $S(t)$ . Le condizioni di regolarità richieste per il processo e per la soglia assicurano che  $T_{X,S}(x_0, t_0)$  è una variabile aleatoria assoluta-

mente continua; possiamo quindi considerare la sua densità di probabilità

$$g_X[S(t), t|x_0, t_0] := \frac{d}{dt} \text{Prob}(T_{X,S}(x_0, t_0) \leq t).$$

Per soglie e processi di diffusione che ammettono una trasformazione spazio-temporale del tipo considerato in [57], la densità  $g_X[S(t), t|x_0, t_0]$  è soluzione dell'equazione integrale a nucleo non singolare, già riportata nel Capitolo 3 come Equazione (3.16):

$$\begin{aligned} g_X[S(t), t|x_0, t_0] &= -\psi_X[S(t), t|x_0, t_0] \\ &+ \int_{t_0}^t \psi_X[S(t), t|S(\tau), \tau] g_X[S(\tau), \tau|x_0, t_0] d\tau. \end{aligned} \quad (4.2)$$

Questo risultato, ottenuto in [38], generalizza quello riportato in [8] per il processo di Wiener e quello di Ornstein-Uhlenbeck omogeneo e successivamente dimostrato in [28] per processi di diffusione temporalmente omogenei con  $A_2(x)$  di classe  $C^1(I)$ .

Nell'Eq. (4.2) il termine costante e il nucleo possono essere valutati mediante la seguente espressione:

$$\begin{aligned} \psi_X[S(t), t|z, s] &:= \left\{ \frac{dS(t)}{dt} + \frac{3}{4} \frac{\partial A_2(x, t)}{\partial x} \Big|_{x=S(t)} - A_1[S(t), t] \right\} f_X[S(t), t|z, s] \\ &+ A_2(x, t) \frac{\partial f_X[x, t|z, s]}{\partial x} \Big|_{x=S(t)} \quad (z \in I, s \geq t_0). \end{aligned} \quad (4.3)$$

In particolare, per il nucleo dell'Eq. (4.2) si ha

$$\lim_{\tau \rightarrow t^-} \psi_X[S(t), t|S(\tau), \tau] = 0,$$

e questo consente, ad esempio, di applicare formule di quadratura implicite per ottenere approssimazioni della densità di primo passaggio (si vedano a questo proposito [8] e [51]) su una mesh opportuna  $\{t_n = t_0 + n\Delta t\}_{n \in \mathbb{N}}$ . Nel seguito ci riferiremo a questa procedura per il calcolo di un valore approssi-

mato per la densità  $g_X$  (e ovviamente anche per la funzione di distribuzione  $G_X[S(t), t|x_0, t_0]$ ) come alla “approssimazione per quadratura”. Ricordiamo, come già osservato in precedenza, che queste formule, seppure semplici nell’implementazione, hanno tuttavia un costo computazionale  $O(n^2)$ .

## 4.2 L’algoritmo

Per la generazione dei tempi di primo passaggio  $T_{X,S}(x_0, t_0)$  utilizzeremo il metodo della funzione di rischio (HRM, Hazard Rate Method), descritto ad esempio in [60] e che qui richiamiamo brevemente.

Se una variabile casuale  $T$  ha funzione di distribuzione  $F(t)$ ,  $t \geq t_0$ , con  $F$  continua e  $F(t_0) = 0$ , la *funzione di rischio* di  $F$  è definita mediante la relazione

$$\lambda(t)dt := \text{Prob}(t \leq T < t + dt \mid T > t), \quad t \geq t_0;$$

nel caso in cui la variabile  $T$  sia assolutamente continua, possiamo scrivere

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)}, \quad t \geq t_0,$$

dove con  $f(t) = F'(t)$  abbiamo indicato la densità di probabilità di  $T$ . La funzione  $\lambda(t)$  rappresenta quindi il tasso istantaneo di occorrenza dell’evento  $\{T = t\}$  all’istante  $t$ , condizionatamente al mancato verificarsi dell’evento fino al tempo  $t$ . Questa funzione è utilizzata nell’analisi di sopravvivenza: in questo caso la variabile  $T$  può rappresentare ad esempio il tempo in cui avviene la rottura di un componente in un manufatto; la funzione  $1 - F(t)$ , detta funzione di sopravvivenza, descrive la probabilità che quel componente sia ancora in vita al tempo  $t$  e la funzione di rischio  $\lambda(t)$  rappresenta il tasso istantaneo di rottura del componente al tempo  $t$  nel caso in cui questa rottura non sia ancora avvenuta.

Il metodo della funzione di rischio consente di simulare le realizzazioni della variabile aleatoria  $T$  avente funzione di rischio  $\lambda(t)$  nelle sole ipotesi che  $\lambda(t)$  sia limitata e che  $\int_{t_0}^{\infty} \lambda(t)dt = \infty$ . A questo scopo si fissa una

costante  $\Lambda$  tale che

$$\lambda(t) \leq \Lambda \quad \text{per ogni } t \geq t_0$$

e si simula un processo di Poisson di parametro  $\Lambda$ ; ciascun evento simulato verrà accettato con probabilità  $\lambda(t)/\Lambda$ . L'algoritmo che riassume l'implementazione del metodo è riportato qui in basso:

### Algoritmo HRM per il metodo della funzione di rischio

1. si determina un maggiorante  $\Lambda$  per la funzione
 
$$\lambda_X(t) := \frac{g_X[S(t), t|x_0, t_0]}{1 - G_X[S(t), t|x_0, t_0]} \quad (t \geq t_0);$$
2. si pone  $T_{X,S}(x_0, t_0) = t_0$ ,  $n = 0$ ,  $Y_0 = 1$ ,  $U_0 = 1$ ;
3.  $n \leftarrow n + 1$ ;
4. si genera  $Y_n \stackrel{d}{=} \text{Exp}(\Lambda)$  indipendente da  $\sigma(Y_0, \dots, Y_{n-1})$ ;
5.  $T_{X,S}(x_0, t_0) \leftarrow T_{X,S}(x_0, t_0) + Y_n$ ;
6. si genera  $U_n \stackrel{d}{=} U(0, 1)$  indipendente da  $Y_n$  e  $\sigma(U_0, \dots, U_{n-1})$ ;
7. se  $U_n > \frac{\lambda_X[T_{X,S}(x_0, t_0)]}{\Lambda}$  si ritorna allo step 3;
8. si salva  $T_{X,S}(x_0, t_0)$ .

I simboli  $\stackrel{d}{=}$ ,  $\text{Exp}(\cdot)$  e  $\sigma(\cdot)$  indicano rispettivamente l'uguaglianza in distribuzione, la distribuzione esponenziale e la  $\sigma$ -algebra generata.

Nella valutazione dell'efficienza dell'algoritmo HRM occorre tuttavia tenere presenti alcune considerazioni:

- può essere necessaria la valutazione numerica della densità di transizione  $f_X(x, t|y, \tau)$  attraverso l'equazione di Fokker-Planck (4.1);
- anche la derivata prima di questa densità rispetto ad  $x$ , che compare nell'Eq. (4.3), deve essere valutata numericamente;

- la densità di primo passaggio  $g_X[S(t), t|x_0, t_0]$  e la relativa funzione di distribuzione  $G_X[S(t), t|x_0, t_0]$  devono essere calcolate numericamente attraverso l'Eq. (4.2);
- potrebbe essere necessario valutare la funzione  $\lambda_X(t)$  per valori molto grandi di  $t$ .

Inoltre, poiché  $\lambda_X(t)$  è stimata a meno di un errore  $\delta$ , generalmente dipendente da  $\Delta t$ , nell'applicazione dell'algoritmo occorre considerare con attenzione il caso in cui la distanza tra il valore approssimato  $\lambda_X(t)$  e il numero casuale generato  $U_n$  sia minore di  $\delta$ ; nell'implementazione si è verificato, per confronto con le soluzioni teoriche a disposizione, che i migliori risultati si ottengono scartando i valori forniti dall'algoritmo nei casi in cui si verifica questa situazione.

Ricordando che con la notazione  $f_1(t) \sim f_2(t)$  intorno a  $+\infty$  si intende che  $\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{f_1(t)}{f_2(t)} = 1$ , per la funzione di rischio  $\lambda_X(t)$  relativa al tempo di primo passaggio sussiste il seguente risultato.

**Proposizione 4.1.** *Poniamo*

$$\begin{aligned}
 \psi(t) &:= \psi_X[S(t), t|x_0, t_0], & \psi(t, \tau) &:= \psi_X[S(t), t|S(\tau), \tau] \\
 \psi &:= \lim_{t \rightarrow +\infty} \psi(t), & \varepsilon(t, \tau) &:= \psi(t, \tau) - \psi, \\
 g(t) &:= g_X[S(t), t|x_0, t_0], & G(t) &:= G_X[S(t), t|x_0, t_0].
 \end{aligned} \tag{4.4}$$

Se  $\psi \neq 0$  ed inoltre per tutti i  $t > t_0$  esiste una costante  $\delta > 0$  tale che la funzione  $\varepsilon(t, \tau)$  non cambi segno nell'intervallo  $(t_0, t - \delta)$ , allora

$$\lambda_X(t) \sim \frac{-\psi + \varepsilon(t, t - \delta + \delta \xi_t)}{1 - \int_{t_0}^{t - \delta} \varepsilon(t, \tau) d\tau}, \tag{4.5}$$

dove  $\xi_t$  e  $\eta_t$  sono numeri reali in  $(0, 1)$ .

*Dimostrazione.* Si ha:

$$\begin{aligned} g(t) &\sim -\psi + \int_{t_0}^t \psi g(\tau) d\tau + \int_{t_0}^t \varepsilon(t, \tau) g(\tau) d\tau \\ &\sim -\psi[1 - G(t)] + \int_{t_0}^{t-\delta} \varepsilon(t, \tau) g(\tau) d\tau + \int_{t-\delta}^t \varepsilon(t, \tau) g(\tau) d\tau. \end{aligned}$$

Applicando allora il teorema della media integrale ad entrambi gli integrali al secondo membro si trova:

$$\begin{aligned} g(t) &\sim -\psi[1 - G(t)] + g(t) \frac{g[t_0 + (t - \delta - t_0)\eta_t]}{g(t)} \int_{t_0}^{t-\delta} \varepsilon(t, \tau) d\tau \\ &\quad + \varepsilon(t, t - \delta + \delta\xi_t)[G(t) - G(t - \delta)]. \end{aligned}$$

Dividendo entrambi i membri di questa relazione per  $1 - G(t)$  e considerando che:

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{g[t_0 + (t - \delta - t_0)\eta_t]}{g(t)} = 1, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{G(t) - G(t - \delta)}{1 - G(t)} = 1$$

si perviene alla (4.5).

Questo risultato stabilisce che l'andamento asintotico del tasso istantaneo di sparo  $\lambda_X(t)$  è controllato dalla funzione  $\varepsilon$ , e quindi dalla funzione  $\psi$ , entrambe in un intorno di  $t$ ; il risultato verrà utilizzato nel seguito del capitolo per provare l'esistenza di un valore asintotico costante per la funzione di rischio nei vari modelli introdotti, consentendo così di rendere più efficiente l'implementazione del metodo HRM.

## 4.3 Implementazione e risultati

Nel seguito del Capitolo considereremo la classe di processi stocastici di diffusione  $\{X(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$ , molto utilizzata nei modelli neuronali, per cui si abbia

$$A_1(x, t) = xa(t) + b(t), \quad A_2(x, t) \equiv A_2(t) = \sigma^2(t). \quad (4.6)$$

In questo caso, le prime due considerazioni relative all'efficienza dell'algoritmo proposto (costo computazionale della valutazione della densità di transizione e della sua derivata prima) sono superate, in quanto la densità di probabilità di transizione del processo  $f_X(x, t|y, \tau)$  è gaussiana. La sua media e la sua varianza sono quindi ottenibili a partire da quelle del processo  $\{X(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$ : se infatti indichiamo con  $m_X(t)$ ,  $u_X(t)$  e  $v_X(t)$  rispettivamente la media e i due fattori della covarianza di  $X(t)$ ,

$$m_X(t) = e^{\int_{t_0}^t a(s) ds} \left[ x_0 + \int_{t_0}^t b(\xi) e^{-\int_{t_0}^{\xi} a(s) ds} d\xi \right] \quad (t_0 \leq t), \quad (4.7)$$

$$\begin{aligned} c_X(\tau, t) &= u_X(\tau)v_X(t) \\ &= \left[ e^{\int_{t_0}^{\tau} a(s) ds} \int_{t_0}^{\tau} \sigma^2(\xi) e^{-2\int_{t_0}^{\xi} a(s) ds} d\xi \right] e^{\int_{t_0}^t a(s) ds} \quad (t_0 \leq \tau \leq t), \end{aligned} \quad (4.8)$$

avremo per la media e la varianza di  $f_X(x, t|y, \tau)$ , rispettivamente

$$M_X(t|y, \tau) = m_X(t) + \frac{v_X(t)}{v_X(\tau)} [y - m_X(\tau)] \quad (t_0 \leq \tau < t), \quad (4.9)$$

$$D_X^2(t|\tau) = \frac{v_X(t)}{v_X(\tau)} [u_X(t)v_X(\tau) - u_X(\tau)v_X(t)] \quad (t_0 \leq \tau < t). \quad (4.10)$$

### 4.3.1 Modello LIF a parametri costanti

Come primo esempio consideriamo il modello LIF a parametri costanti per la dinamica del potenziale di membrana, introdotto nel Capitolo 3, Equazione (3.12); per questo processo i coefficienti infinitesimali (4.6) sono specificati come

$$A_1(x, t) = -\frac{x}{\theta} + \frac{\rho + \mu\theta}{\theta} \quad \text{e} \quad A_2(t) = \sigma^2.$$

In questo contesto, i parametri  $\theta$  e  $\rho$  rappresentano rispettivamente la costante di tempo per il decadimento del potenziale di membrana e il valore a riposo di questo potenziale. La costante  $\mu$  ha le stesse dimensioni del drift e rappresenta una corrente divisa per la capacità della membrana; con un

piccolo abuso di notazione, ci riferiremo a questo parametro con il nome di “corrente”, come usualmente accade nella letteratura in materia.

Il modello è quindi un processo di Ornstein–Uhlenbeck omogeneo  $\{U(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$  per il quale media e covarianza, definite nelle Eq. (4.7) e (4.8), si scrivono

$$m_U(t) = x_0 e^{-(t-t_0)/\theta} + (\rho + \mu\theta) [1 - e^{-(t-t_0)/\theta}], \quad (4.11)$$

$$\begin{aligned} c_U(\tau, t) &= u_U(\tau)v_U(t) \\ &= \frac{\sigma\theta}{2} [e^{(\tau-t_0)/\theta} - e^{-(\tau-t_0)/\theta}] \sigma e^{-(t-t_0)/\theta}, \end{aligned} \quad (4.12)$$

e quindi utilizzando le (4.3), (4.9), (4.10) otteniamo dall’Eq. (4.3) per una soglia  $S$  costante:

$$\begin{aligned} \psi_U[S, t|y, \tau] &= \left\{ \frac{S - (\rho + \mu\theta)}{\theta} - \frac{2S - (\rho + \mu\theta)[1 - e^{-(t-\tau)/\theta}] - ye^{-(t-\tau)/\theta}}{1 - e^{-2(t-\tau)/\theta}} \right\} \\ &\quad \times \frac{1}{\sqrt{\pi\sigma^2\theta[1 - e^{-2(t-\tau)/\theta}]} e^{-\frac{\{S - (\rho + \mu\theta)[1 - e^{-(t-\tau)/\theta}] - ye^{-(t-\tau)/\theta}\}^2}{\sigma^2\theta[1 - e^{-2(t-\tau)/\theta}]}}. \end{aligned} \quad (4.13)$$

Ci proponiamo ora di utilizzare la Proposizione 4.1 per provare un risultato corrispondente per il modello considerato. Sussiste infatti la seguente

**Proposizione 4.2.** *Per qualsiasi scelta dei parametri  $S, x_0, \theta, \rho, \mu$  e  $\sigma^2$ , si ha:*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \lambda_U(t) = \lambda_U. \quad (4.14)$$

*Dimostrazione.* Osserviamo in primo luogo che, quando il potenziale di membrana evolve in un regime sotto soglia, cioè quando  $\lim_{t \rightarrow +\infty} m_U(t) = \rho + \mu\theta < S$ , si ottiene:

$$\psi = \lim_{t \rightarrow +\infty} \psi_U[S, t|x_0, t_0] = -\frac{S - (\rho + \mu\theta)}{\theta} \frac{1}{\sqrt{\pi\sigma^2\theta}} e^{-\frac{[S - (\rho + \mu\theta)]^2}{\sigma^2\theta}} < 0,$$

e quindi la prima ipotesi della Proposizione 4.1 è soddisfatta. Inoltre, se consideriamo la funzione

$$\varepsilon(t, \tau) \equiv \varepsilon(t - \tau) = \psi_U[S, t|S, \tau] - \psi$$

introdotta nell'Eq. (4.4), esisterà un valore  $S^*$  per la soglia  $S$  tale che, se  $S < S^*$ , questa funzione è positiva per ogni  $t_0 < \tau \leq t$ ; mentre, per  $S \geq S^*$ , avremo  $\varepsilon(t, \tau) > 0$  per  $\tau$  in un intorno di  $t$  e  $\varepsilon(t, \tau) < 0$  altrimenti. La Figura 4.1 riassume l'andamento della funzione  $\varepsilon(t - \tau)$  al variare di  $\tau$  per i valori di  $t$  rispettivamente indicati: mentre per valori della soglia  $S$  al di sopra del valore critico  $S^*$  (immagine a sinistra) la funzione è negativa per  $\tau \leq t$ , per valori  $S < S^*$  (immagine a destra), essa è sempre positiva.

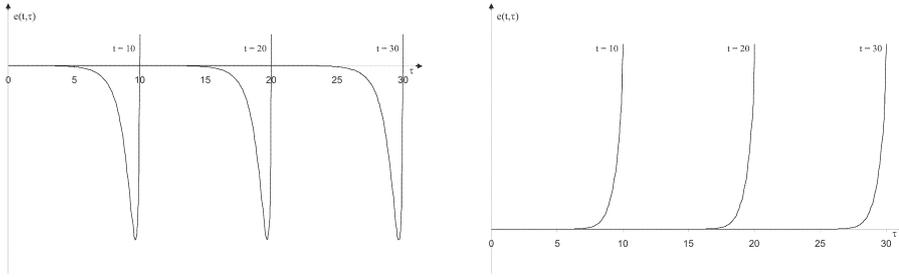


Figura 4.1: Grafico della funzione  $\varepsilon(t, \tau)$  come funzione di  $\tau$  per i valori fissati  $t = 10$ ,  $t = 20$  and  $t = 30$ . I tempi sono forniti in unità di  $\theta$ . Sulla sinistra il caso  $S \geq S^*$ ; sulla destra il caso  $S < S^*$ .

Quindi la seconda ipotesi della Proposizione 4.1 è soddisfatta e l'Eq. (4.5) risulta valida. Inoltre, in questo caso specifico, la funzione  $\varepsilon(s)$  è una funzione continua che in un intorno di  $+\infty$  è dell'ordine di  $O(e^{-s/\theta})$ , per cui risulta

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow +\infty} \int_{t_0}^{t-d} \varepsilon(t, \tau) d\tau &= \lim_{t \rightarrow +\infty} \int_{t_0}^{t-d} \varepsilon(t - \tau) d\tau = \lim_{t \rightarrow +\infty} \int_d^{t-t_0} \varepsilon(s) ds \\ &= \int_d^{+\infty} \varepsilon(s) ds = \text{cost.} \end{aligned} \quad (4.15)$$

L'Eq. (4.14) segue allora dalla Proposizione 4.1, tenuto conto dell'Eq. (4.15)

ed osservando inoltre che il valore  $\xi_t$  nell'Eq. (4.5) non dipende da  $t$ :

$$\begin{aligned} \int_{t-d}^t \varepsilon(t, \tau) g(\tau) d\tau &= \int_0^d \varepsilon(s) g(t-s) ds = \varepsilon(\xi d) \int_0^d g(t-s) ds \\ &= \varepsilon(\xi d) \int_{t-d}^t g(\tau) d\tau, \quad \xi \in (0, d). \end{aligned} \quad (4.16)$$

Osserviamo infine che il valore asintotico  $\lambda_U$  per il tasso di sparo non dipende dal valore di reset  $x_0$ .

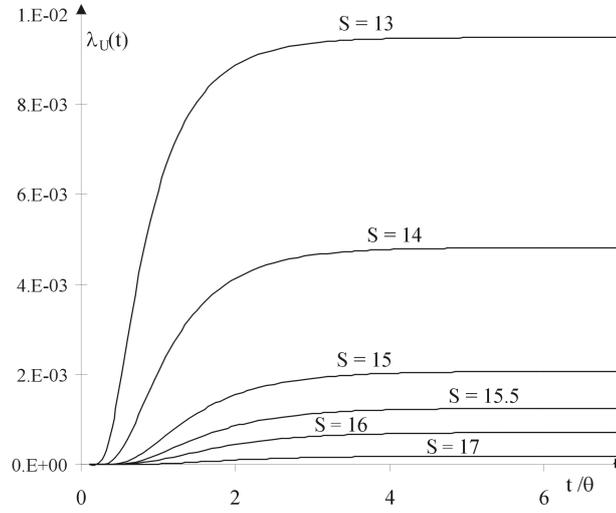


Figura 4.2: Grafico della funzione  $\lambda_U(t)$ , in cui la scala temporale è riportata in unità di  $\theta$ , per differenti valori della soglia di sparo  $S$ , come specificato sulle rispettive curve; il potenziale di reset è fissato come  $x_0 = 7.5$  mV. Il tasso istantaneo di sparo decresce al crescere della soglia e raggiunge il suo valore asintotico dopo poche unità di tempo. Gli altri parametri sono:  $\theta = 38.7534$  ms,  $\rho = 0$  mV,  $\mu = 0.2846$  mV/ms e  $\sigma^2 = 0.1824$  mV<sup>2</sup>/ms.

La Figura 4.2 mostra l'andamento di  $\lambda_U(t)$  per alcuni valori della soglia  $S$  mentre la Figura 4.3 mostra l'andamento di  $\lambda_U(t)$  per alcuni valori del potenziale di reset  $x_0$ . Gli altri parametri sono scelti come in [45], dove gli autori presentano dati reali provenienti da registrazioni sperimentali del potenziale di membrana per neuroni corticali di porcellini d'India soggetti ad attività spontanea. Essi utilizzano il modello LIF continuo qui considerato, assumendo che il potenziale di reset coincida con il valore del potenziale a riposo, quindi  $\rho = x_0$ . Gli autori determinano stimatori per i parametri

$1/\theta$ ,  $\mu$  e  $\sigma^2$  basandosi sulle registrazioni sperimentali, da ciascuna delle quali hanno eliminato la parte iniziale (circa 10 ms) e quella finale (circa 10 ms). Le parti eliminate sono utilizzate, rispettivamente per ottenere una stima empirica del valore del potenziale di reset  $x_0$  (parte iniziale) e del potenziale di soglia  $S$  (parte finale). Dopo aver ottenuto le stime dei parametri da ciascuna registrazione, le mediane di queste stime sono utilizzate come stimatori dei rispettivi parametri, ottenendo i seguenti valori:  $\theta = 38.7534$  ms,  $\mu = 0.2846$  mV/ms e  $\sigma^2 = 0.1824$  mV<sup>2</sup>/ms, mentre la stima per  $S$  risulta 13 mV al di sopra della stima per il potenziale  $\rho$ . Nel nostro lavoro abbiamo però preferito mantenere differenti variabili per i potenziali  $x_0$  e  $\rho$ , per conservare il loro differente e specifico significato fisiologico; inoltre abbiamo riscaldato i potenziali di membrana rispetto al valore a riposo  $\rho = -65$  mV; infine, abbiamo analizzato l'andamento del modello rispetto alle variazioni nei valori delle variabili  $x_0$  e  $S$ .

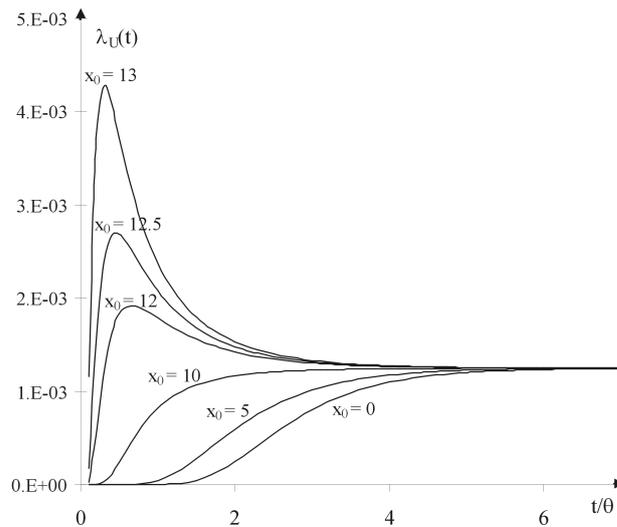


Figura 4.3: Come nella Figura 4.2 per i valori del potenziale di reset  $x_0$  indicati sulle relative curve e soglia di sparo fissata a  $S = 15.5$  mV. Si osservi che il tasso asintotico di sparo non dipende dal valore scelto per  $x_0$ .

Dalla Figura 4.3 deduciamo che quando  $x_0$  è al di sotto del valore medio asintotico per il potenziale di membrana  $\rho + \mu\theta$  un piccolo numero di iterazioni dell'algoritmo HRM è sufficiente ad ottenere valori prossimi a 1 per la quantità  $\lambda_V(T)/\Lambda$ , così da soddisfare rapidamente il criterio di arresto. Inve-

ce, quando  $x_0$  è più grande di  $\rho + \mu\theta$ , il grafico del tasso istantaneo di sparo presenta un valore massimo considerevolmente più alto del tasso asintotico di sparo  $\lambda_U$  e quindi, per  $T$  grande, sarà richiesto un maggior numero di iterazioni dell'algoritmo e il criterio di arresto sarà soddisfatto con probabilità  $\lambda_U/\Lambda$ .

Nelle simulazioni riassunte dalle Tabelle 4.1, 4.2 e 4.3 abbiamo fissato  $\Lambda$  come il massimo di  $1.01 \cdot \lambda_U(t)$  valutato nel primo tratto della traiettoria ( $t \leq 20\theta$ ). Per ottenere un'approssimazione per il tasso istantaneo di sparo  $\lambda_U(t)$  l'algoritmo da noi proposto utilizza in questo intervallo il metodo di quadratura descritto nella Sezione 3.4.3 per l'integrazione numerica con passo temporale  $\Delta t$  dell'Equazione (4.2) per un processo omogeneo di Ornstein-Uhlenbeck  $\{U(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$  con soglia costante  $S$ .

In queste tabelle confrontiamo le prestazioni dell'algoritmo proposto con il metodo di Eulero, anch'esso già descritto nella Sezione 3.4.3. Ricordiamo che questo metodo consente di generare i tempi di primo passaggio mediante la simulazione di traiettorie del processo costruite a partire dalla discretizzazione stocastica dell'Equazione di Langevin:

$$x(t_{n+1}) = x(t_n) + [a(t_n)x(t_n) + b(t_n)]h + \sigma(t_n)z\sqrt{h},$$

dove  $h > 0$ ,  $t_n = t_0 + nh$  e  $z$  è un numero casuale gaussiano, cioè una realizzazione di una variabile aleatoria normale standard.

Con riferimento ancora all'insieme di parametri sperimentali considerati in [45], nelle Tabelle 4.1–4.2 forniamo gli errori relativi nella stima di alcuni momenti dei tempi di sparo ottenuti con l'algoritmo HRM e con l'algoritmo basato sul metodo di Eulero rispetto ai valori di riferimento, ottenuti mediante un'espansione in serie come descritto in [53].

Infine, nella Tabella 4.3 confrontiamo le stime fornite rispettivamente dall'algoritmo HRM e dal metodo di Eulero con i valori medi dei tempi di sparo riportati in [69]. In questo lavoro viene presentato un confronto tra il modello di Stein discreto e la sua approssimazione diffusiva; con la notazione  $f_e, f_i$  ( $a_e, a_i$ ) vengono indicate le frequenze (le ampiezze) degli impulsi di correnti eccitatorie ed inibitorie.

I risultati riportati nelle tabelle evidenziano il principale vantaggio del

$S$ (mV)	Quadratura ( $\Delta t = \theta/100$ )			Traiettorie ( $h = \theta/1000$ )			Run time ratio
	media	HRM st.dev	skew	media	Eulero st.dev	skew	
13	$-2.50E-3$	$3.13E-3$	$8.99E-3$	$3.13E-2$	$4.69E-2$	$1.15E-2$	0.66
14	$-3.64E-3$	$1.78E-3$	$2.06E-2$	$4.12E-2$	$3.84E-2$	$-3.77E-2$	0.99
15	$-4.39E-3$	$7.49E-3$	$2.67E-2$	$4.80E-2$	$6.01E-2$	$-2.59E-2$	2.54
15.5	$6.09E-5$	$9.40E-3$	$2.85E-2$	$5.74E-2$	$7.71E-2$	$-2.35E-2$	4.87
16	$1.69E-3$	$9.96E-3$	$2.99E-2$	$7.64E-2$	$8.69E-2$	$1.39E-2$	5.10
17	$-1.75E-4$	$5.39E-3$	$2.34E-2$	$6.49E-2$	$6.85E-2$	$4.45E-2$	11.47

Tabella 4.1: Errori relativi per la media, deviazione standard e skewness dei tempi di sparo  $T_{U,S}(x_0, t_0)$  ottenuti mediante i metodi specificati sulle rispettive colonne per i valori della soglia  $S$  indicati nella prima colonna. I valori di riferimento, non mostrati, sono ottenuti mediante l'espansione in serie fornita in [53]. Gli altri parametri sono scelti come in Figura 4.2. I tempi sono riportati in unità di  $\theta$  e tutti i campioni sono di taglia 10000. L'ultima colonna riporta il rapporto tra il tempo di calcolo del metodo di Eulero e quello del metodo HRM della funzione di rischio.

$x_0$ (mV)	Quadratura ( $\Delta t = \theta/100$ )			Traiettorie ( $h = \theta/1000$ )			Run time ratio
	media	HRM st.dev	skew	media	Eulero st.dev	skew	
14	$-1.32E-2$	$-1.91E-2$	$-4.53E-2$	$6.63E-2$	$6.81E-2$	$-2.80E-2$	0.56
13	$-1.74E-2$	$-2.73E-2$	$-6.92E-2$	$6.01E-2$	$7.16E-2$	$-2.64E-2$	1.95
12.5	$-6.95E-3$	$-1.06E-2$	$-9.07E-3$	$5.63E-2$	$7.56E-2$	$-2.17E-2$	2.72
12	$9.12E-3$	$1.56E-2$	$2.20E-2$	$5.54E-2$	$7.58E-2$	$-1.56E-2$	3.51
10	$1.85E-2$	$1.03E-2$	$3.27E-2$	$5.72E-2$	$7.62E-2$	$-2.57E-2$	4.80
7.5	$6.09E-5$	$9.40E-3$	$2.85E-2$	$5.74E-2$	$7.71E-2$	$-2.35E-2$	4.87
5	$-2.00E-3$	$8.97E-3$	$2.65E-2$	$5.77E-2$	$7.58E-2$	$-2.73E-2$	4.82
2.5	$-4.06E-3$	$8.24E-3$	$2.54E-2$	$5.68E-2$	$7.65E-2$	$-2.66E-2$	5.11
0	$-3.64E-3$	$8.22E-3$	$2.55E-2$	$5.35E-2$	$7.55E-2$	$-2.62E-2$	5.10

Tabella 4.2: Come per la Tabella 4.1 per i valori del potenziale di reset  $x_0$  indicati nella prima colonna. Gli altri parametri sono fissati come indicato in Figura 4.3.

metodo da noi proposto: contrariamente ai metodi basati sulla simulazione di traiettorie del processo, esso non mostra un errore sistematico di sovrastima per il tempo di sparo. Inoltre, i tempi di esecuzione dell'algoritmo sono poco correlati al valore della soglia di sparo, mostrando solo un incremento quando il valore di reset  $x_0$  per il potenziale è molto vicino alla soglia di sparo  $S$ .

$f_e$ (1/ms)	$f_i$ (1/ms)	$\mu$ (mV/ms)	$\sigma^2$ (mV <sup>2</sup> /ms)	Valori di riferimento (ms)	Quadratura ( $\Delta t = \theta/100$ ) HRM	Traiettorie ( $h = \theta/1000$ ) Eulero	run time ratio
2	2	0	4	56.70	$2.37E-3$	$6.83E-2$	6.62
3	2	1	5	9.39	$7.50E-4$	$4.75E-2$	0.78
4	2	2	6	3.69	$-5.42E-3$	$3.94E-2$	0.49
5	2	3	7	2.10	$2.00E-4$	$3.11E-2$	0.43
3	6	-3	9	195.00	$-1.49E-2$	$6.84E-2$	21.87
4	6	-2	10	38.50	$-7.92E-3$	$8.37E-2$	2.50
5	6	-1	11	12.50	$1.42E-2$	$5.63E-2$	0.73
6	6	0	12	5.69	$-3.08E-4$	$5.41E-2$	0.49
7	6	1	13	3.21	$-9.81E-4$	$4.86E-2$	0.46
8	6	2	14	2.09	$-4.50E-3$	$4.07E-2$	0.45

Tabella 4.3: Errori relativi per la media di  $T_{U,S}(x_0, t_0)$  ottenuti con i metodi indicati sulle rispettive colonne per i valori di  $f_e$  e  $f_i$  indicati nelle prime due colonne. I valori di riferimento sono quelli riportati nella Table 1 di [69]. L'ultima colonna riporta il rapporto tra il tempo di calcolo del metodo di Eulero e quello del metodo HRM della funzione di rischio. I valori di  $\mu$  e  $\sigma^2$  sono riportati per completezza. In questo caso  $S = 4$  mV,  $x_0 = 0$  mV,  $a_e = 1$  mV,  $a_i = 1$  mV e  $\theta = 1$  msec.

### 4.3.2 Un modello LIF con corrente sinaptica dinamica

Il modello LIF discusso nella Sezione precedente può essere modificato con l'inclusione di una corrente sinaptica con intensità dipendente dal tempo. In letteratura, è comune (si veda, ad esempio, [9]) considerare questa componente  $I(t)$  come soluzione dell'Equazione

$$-\vartheta \frac{dI(t)}{dt} = I(t) + \mu \quad \text{con} \quad I(t_0) = i_0.$$

Dal nostro punto di vista, questo è equivalente a considerare un processo  $\{V(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$ , che abbia come momenti infinitesimali

$$A_1(x, t) = -\frac{x}{\theta} + \frac{\rho + \mu\theta}{\theta} + i_0 e^{-(t-t_0)/\vartheta} \quad \text{e} \quad A_2(t) = \sigma^2.$$

Se indichiamo allora con

$$\varphi(t) := i_0 \frac{e^{-(t-t_0)/\vartheta} - e^{-(t-t_0)/\theta}}{1/\theta - 1/\vartheta}$$

la funzione di risposta post-sinaptica determinata dal termine dinamico nel drift del processo  $\{V(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$ , possiamo esprimere media e covarianza del processo  $V$  in funzione delle corrispondenti  $m_U$  e  $c_U$  del processo di Ornstein–Uhlenbeck come:

$$m_V(t) = m_U(t) + \varphi(t), \quad \text{e} \quad c_V(t, \tau) = c_U(t, \tau).$$

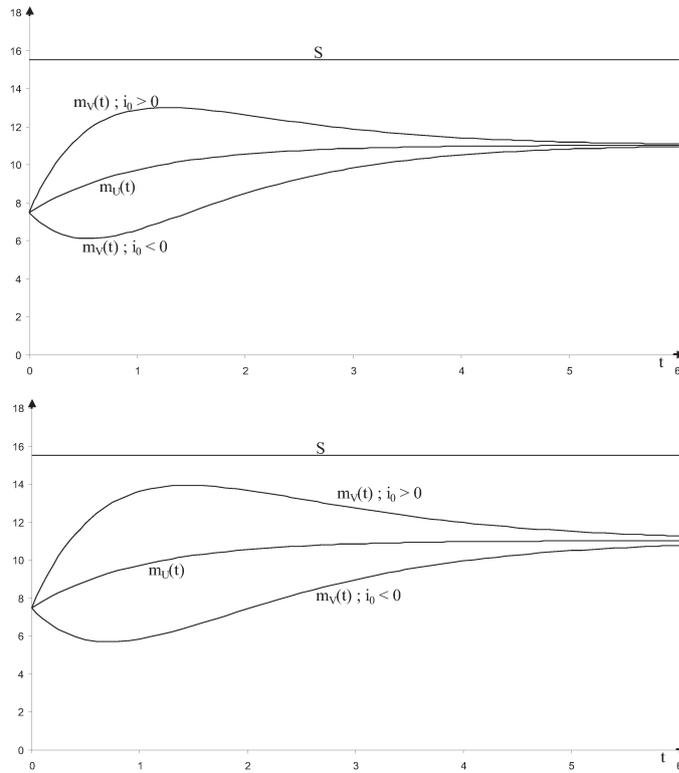


Figura 4.4: Grafico della funzione  $m_V(t)$  per i due casi  $i_0 = \pm 0.25$  mV/ms. La linea centrale in entrambi i grafici rappresenta la media  $m_U(t)$  del processo di Ornstein–Uhlenbeck. Nel grafico in alto è rappresentato il caso  $\vartheta \leq \theta$ ; in basso il caso  $\vartheta > \theta$ . Gli altri parametri sono  $\theta = 38.7534$  ms,  $\rho = 0$  mV,  $\mu = 0.2846$  mV/ms e  $\sigma^2 = 0.1824$  mV<sup>2</sup>/ms.

La Figura 4.4 illustra i grafici del confronto tra la media  $m_V(t)$  in entrambi i casi  $i_0 < 0$  e  $i_0 > 0$  e quella  $m_U(t)$  del processo di Ornstein–Uhlenbeck corrispondente. Sono riportate le due situazioni  $\vartheta < \theta$  e  $\vartheta > \theta$ . Osserviamo

che in entrambi i regimi quando  $i_0 < 0$  la funzione  $m_V(t)$  esibisce una crescita più lenta verso il suo valore asintotico, rispetto alla corrispondente media  $m_U(t)$  del processo di Ornstein–Uhlenbeck (si confronti anche con le Figure 1,2 in [45]).

Anche per il processo  $\{V(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$  è possibile ottenere una stima asintotica per il tasso istantaneo di sparo. Vale infatti il seguente risultato, analogo all'Eq.(4.14) stabilita per il modello LIF a parametri costanti (si osservi tuttavia che in questo caso il tasso istantaneo  $\lambda_V(t)$  dipende dal valore del potenziale di reset  $x_0$ ).

**Proposizione 4.3.** *Si ha:*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \lambda_V(t) = \lambda_V(S|x_0). \quad (4.17)$$

*Dimostrazione.* È sufficiente considerare, nel caso considerato, il comportamento asintotico rispetto a  $t$  della funzione  $\varepsilon(t, \tau)$ ; poiché infatti per  $\tau \in (d, t)$  essa è equivalente alla corrispondente funzione nel modello LIF con stimolo costante, mentre per  $\tau$  in un intorno di  $t_0$  essa è dominata da  $f_V(S, t|S, \tau)$ , è possibile ripercorrere la dimostrazione riportata per la Proposizione 4.2.

Non riportiamo nel seguito grafici relativi all'andamento del tasso istantaneo di sparo del processo  $\{V(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$ , in quanto essi sono del tutto simili a quelli riportati nelle Figure 4.2, 4.3. La Tabella 4.4, invece, è mostrata allo scopo di evidenziare la sovrastima del tempo di primo passaggio  $T_{V,S}(x_0, t_0)$  derivante dall'applicazione del metodo di Eulero: sia la mediana,  $P_{50}$ , che i quartili,  $P_{25}$  e  $P_{75}$ , sono sistematicamente più grandi dei valori corrispondenti ottenuti con il metodo di quadratura. I tempi generati con il metodo della funzione di rischio (HRM) non risentono di questo errore sistematico: le differenze nella stima, in alcuni casi positive ed in altri negative, sono essenzialmente dovute alle fluttuazioni casuali del campionamento.

$i_0$ (mV/ms)	$\vartheta$	Quadratura ( $\Delta t = \theta/100$ ) mediante Eq. (4.2)			Quadratura ( $\Delta t = \theta/100$ ) HRM			Traiettorie ( $\Delta t = \theta/1000$ ) Eulero		
		$P_{25}$	$P_{50}$	$P_{75}$	$P_{25}$	$P_{50}$	$P_{75}$	$P_{25}$	$P_{50}$	$P_{75}$
0.25	$1.2\theta$	0.97	1.57	6.09	0.97	1.56	5.89	0.97	1.59	7.35
0.25	$0.8\theta$	1.31	4.76	18.96	1.29	4.69	18.90	1.31	5.21	20.33
0.25	$0.4\theta$	4.99	13.35	27.67	4.79	13.34	27.38	5.09	13.87	29.03
0.25	$0.0\theta$	7.73	16.11	30.42	7.62	16.20	30.17	7.88	16.67	31.84
-0.25	$0.4\theta$	8.66	17.04	31.35	8.63	17.06	31.04	8.93	17.61	32.84
-0.25	$0.8\theta$	9.67	18.05	32.37	9.73	18.11	32.14	10.10	18.81	33.92
-0.25	$1.2\theta$	10.73	19.11	33.43	10.67	19.30	33.51	11.16	19.88	34.90

Tabella 4.4: Primo quartile ( $P_{25}$ ), mediana ( $P_{50}$ ) e terzo quartile ( $P_{75}$ ) di  $T_{V,S}(x_0, t_0)$ , ottenuti con i metodi indicati sulle relative colonne, per i valori di  $i_0$  e  $\vartheta$  riportati rispettivamente nella prima e seconda colonna. Gli altri parametri:  $S = 15.5$  mV,  $x_0 = 7.5$  mV,  $\theta = 38.7534$  ms,  $\rho = 0$  mV,  $\mu = 0.2846$  mV/ms e  $\sigma^2 = 0.1824$  mV<sup>2</sup>/ms. I tempi sono forniti in unità di  $\theta$  e tutti i campioni considerati sono di taglia 10000.

### 4.3.3 Un modello LIF con parametri dipendenti dal tempo

Ci proponiamo di estendere il semplice modello LIF finora considerato al caso in cui i parametri descrittivi della membrana, quindi la costante di tempo  $\theta$  e il valore di equilibrio per il potenziale  $\rho$ , abbiano un'evoluzione temporale verso i loro valori costanti asintotici, in modo da poter descrivere una fase transiente nel processo di trasmissione dell'impulso neuronale. L'estensione proposta è sviluppata in analogia con il modello LIF di tipo deterministico presentato da Stevens e Zador in [65]; in questo lavoro gli autori assumono una dipendenza dal tempo per le conduttanze dei vari canali ionici presenti nella membrana neuronale. Poiché la somma dei reciproci delle conduttanze rappresenta la resistenza complessiva  $R(t)$  del circuito equivalente, indicata con  $C$  la capacità della membrana, la quantità  $\theta(t) = CR(t)$  costituisce la costante di tempo istantanea per il modello considerato. Gli autori, per un generico neurone corticale, determinano in via sperimentale  $R(t)$  e propongono per essa la seguente funzione di adattamento:

$$\tilde{R}(t) := \frac{14}{0.05 + e^{-t/3} + e^{-t/12}} = \frac{14 \cdot 20}{1 + 20e^{-t/3} + 20e^{-t/12}}.$$

Tenendo conto che, al crescere di  $t$ , i due termini  $e^{-t/3}$  e  $e^{-t/12}$  decadono con velocità poco differenti, è ragionevole raggruppare il loro contributo; pertanto ipotizzeremo, in generale, la seguente funzione per descrivere la costante di tempo istantanea:

$$\theta(t) = \frac{\theta}{1 + k_1 e^{-(t-t_0)/\theta_1}}. \quad (4.18)$$

Questa funzione, partendo dal valore  $\theta/(1 + k_1)$ , dopo un iniziale andamento logistico la cui lunghezza è determinata dal parametro  $\theta_1$ , tende al valore costante  $\theta$ . Inoltre, avendo definito la forza motrice associata per il circuito equivalente  $E(t)$  come la media pesata dei generatori associati ad ogni canale rispetto alle relative conduttanze, Stevens e Zador ne stimano un valore sperimentale come:

$$\tilde{E}(t) := -32 - 0.65t.$$

Una forma funzionale così semplice si adatta molto bene ai dati sperimentali nella fase transiente, ma non riesce a riprodurre l'andamento a regime, quando il potenziale a riposo viene raggiunto. Per questo motivo, riprendendo la terminologia solita per i modelli LIF, assumiamo la seguente dipendenza temporale per la forza motrice associata:

$$\rho(t) := \rho + k_2 \theta(t) e^{-(t-t_0)/\theta_2}. \quad (4.19)$$

La Figura 4.5, con i parametri riportati nella relativa didascalia, mostra il buon accordo tra le curve sperimentali riportate in [65] e le curve corrispondenti ottenute attraverso le Equazioni (4.18) e (4.19).

Osserviamo che il potenziale  $\rho(t)$ , dopo un andamento iniziale approssimativamente lineare, tende al valore costante  $\rho$ . Inoltre, il parametro  $k_2$  nell'Eq. (4.19) determina fortemente l'andamento della media del potenziale di membrana, come verrà mostrato nelle successive Figure 4.6- 4.7 e nell'Equazione (4.20).

Con queste posizioni, il modello per il potenziale di membrana è dato dal

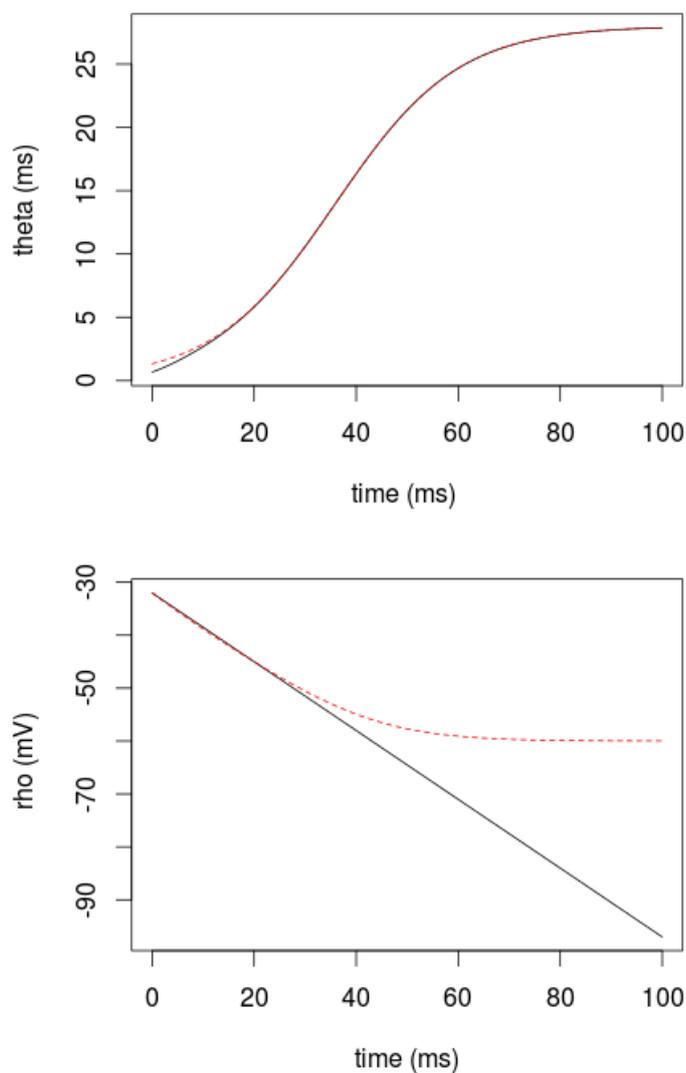


Figura 4.5: In alto, il grafico della funzione empirica  $\tilde{R}(t)$  riportata in Stevens e Zador [65](linea continua) a confronto con la costante di tempo istantanea  $\theta(t)$  descritta dall'Eq. (4.18) (linea tratteggiata); in basso, il grafico della funzione empirica  $\tilde{E}(t)$  riportata in [65](linea continua) a confronto con il potenziale a riposo istantaneo  $\rho(t)$  descritto dall'Eq. (4.19) (linea tratteggiata). Valori fissati per i parametri:  $\theta = 28$  ms,  $\rho = -60$  mV,  $\theta_1 = 12$ ,  $\theta_2 = 9.5$ ,  $k_1=20$ ,  $k_2=21$  mV/ms. I tempi sono indicati in millisecondi.

processo  $\{Y(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$ , caratterizzato dai momenti infinitesimali

$$A_1(x, t) = -\frac{x - \rho}{\theta} [1 + k_1 e^{-r_1(t-t_0)/\theta}] + \mu + k_2 e^{-r_2(t-t_0)/\theta},$$

$$A_2(t) = \sigma^2,$$

dove abbiamo posto  $r_1 = \theta/\theta_1, r_2 = \theta/\theta_2$ . Osserviamo che nel modello LIF a parametri costanti, descritto dal processo di Ornstein-Uhlenbeck  $\{U(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$  come mostrato nel Capitolo 3, Eq. (3.12), sono presenti sei parametri liberi: gli stati  $x_0, \rho$  e  $S$  che rappresentano rispettivamente il potenziale di reset, il potenziale a riposo e la soglia di sparo; la costante di tempo  $\theta$ , la “corrente”  $\mu$  (che come già osservato rappresenta in realtà una corrente divisa per la capacità della membrana, e quindi ha le stesse dimensioni del drift) e l’intensità del rumore  $\sigma^2$ . Nel modello modificato che qui proponiamo vi sono quattro ulteriori parametri, che abbiamo indicato con  $\theta_1, \theta_2, k_1, k_2$ , e che dipendono dalla dinamica dei canali ionici: i primi due controllano i rispettivi tassi di convergenza delle funzioni  $\theta(t)$  e  $\rho(t)$  verso i loro valori asintotici, mentre gli altri due caratterizzano i valori iniziali delle medesime funzioni. In particolare, mentre  $k_1$  è un numero positivo che modifica il valore iniziale di  $\theta(t)$ ,  $k_2$  ha le stesse dimensioni del drift ed ha l’effetto di spingere il potenziale di membrana, nella fase transiente, ad avvicinarsi alla soglia di sparo (quando  $k_2 > 0$ ) o ad allontanarsene ( $k_2 < 0$ ). Quindi il ruolo giocato dal valore di reset  $x_0$  nel modello a parametri costanti è assunto in questo caso dal parametro  $k_2$ .

Intendiamo qui confrontare il comportamento del processo modificato  $\{Y(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$  con quello del classico processo di Ornstein-Uhlenbeck  $\{U(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$ . Per rendere più chiaro il confronto effettuiamo alcune ipotesi semplificative, assumendo nel seguito  $\theta_1 = \theta_2$ ; questa scelta, pur conservando un buon accordo del modello proposto con i risultati sperimentali in [65], consente di alleggerire la notazione. Inoltre, fissiamo per il parametro  $k_1$  il valore  $k_1 = 9$ , in modo che il valore iniziale della funzione  $\theta(t)$  risulti  $\theta(t_0) = 0.1\theta$ , sensibilmente più piccolo del valore asintotico  $\theta$ . Infine, poiché il parametro  $k_2$  rappresenta una corrente, sceglieremo per esso valori differenti, sia positivi che negativi, che corrispondono rispettivamente a valori iniziali per il potenziale a riposo al di sopra del valore asintotico  $\rho$ , seppure

al di sotto della soglia di sparo  $S$  oppure a valori iniziali al di sotto del valore asintotico  $\rho$ .

Posto allora

$$A(t) := - \int_{t_0}^t \frac{1 + k_1 e^{-r_1(\tau-t_0)/\theta}}{\theta} d\tau = -\frac{t-t_0}{\theta} - \frac{k_1}{r_1} [1 - e^{-r_1(t-t_0)/\theta}],$$

la media e la covarianza del processo  $\{Y(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$  si ottengono applicando, rispettivamente, la (4.7) e la (4.8). Infatti si ha:

$$\begin{aligned} m_Y(t) &= x_0 e^{A(t)} + (\rho + \mu\theta) [1 - e^{A(t)}] \\ &\quad - \mu\theta e^{A(t) + \frac{k_1}{r_1}} \left(\frac{k_1}{r_1}\right)^{\frac{1}{r_1}} \int_{\frac{k_1}{r_1}}^{k_1/r_1} \frac{\exp(-r_1(t-t_0)/\theta)}{\exp(-r_1(t-t_0)/\theta)} \xi^{-\frac{1}{r_1}} e^{-\xi} d\xi \\ &\quad + k_2\theta e^{A(t) + \frac{k_1}{r_1}} \left(\frac{k_1}{r_1}\right)^{\frac{1}{r_1}-1} \int_{\frac{k_1}{r_1}}^{k_1/r_1} \frac{\exp(-r_1(t-t_0)/\theta)}{\exp(-r_1(t-t_0)/\theta)} \xi^{-\frac{1}{r_1}} e^{-\xi} d\xi \end{aligned} \quad (4.20)$$

$$\begin{aligned} c_Y(\tau, t) &= \frac{\sigma\theta}{2} \left\{ [e^{-A(\tau)} - e^{A(\tau)}] - e^{A(\tau) + \frac{2k_1}{r_1}} \left(\frac{2k_1}{r_1}\right)^{\frac{2}{r_1}} \int_{\frac{2k_1}{r_1}}^{\frac{2k_1}{r_1}} \frac{\exp(-r_1(\tau-t_0)/\theta)}{\exp(-r_1(\tau-t_0)/\theta)} \xi^{-\frac{2}{r_1}} e^{-\xi} d\xi \right\} \\ &\quad \times \sigma e^{A(t)} \quad (t_0 \leq \tau \leq t). \end{aligned} \quad (4.21)$$

Osserviamo a questo punto che il ruolo del parametro  $r_1$  è quello di determinare la velocità con la quale la costante di tempo istantanea  $\theta(t)$  risale dalla sua posizione iniziale al valore asintotico  $\theta$ . Più precisamente, si può giungere analiticamente alla conclusione che più questo parametro è grande e minore è il tempo necessario al potenziale di membrana per terminare la fase transiente nella sua evoluzione verso la soglia di sparo. Pertanto, si può ragionevolmente pensare che esso giochi un ruolo determinante nella regolazione del periodo di refrattarietà relativa. Il parametro  $k_2$ , come del resto già osservato, determina l'andamento della media del processo nella fase iniziale, prima del raggiungimento del valore a riposo. I grafici della media del processo  $\{Y(t), t \in [t_0, +\infty[ \}$  al variare dei parametri  $r_1$  e  $k_2$ , riportati nelle Figure 4.6 e 4.7 forniscono un'evidenza qualitativa a tale affermazione. I valori rappresentati in legenda sono funzioni lineari di  $k_2$ ; più precisamente rappresentano l'ascissa  $\alpha$  del potenziale iniziale  $\rho_0$  rispetto ad un sistema

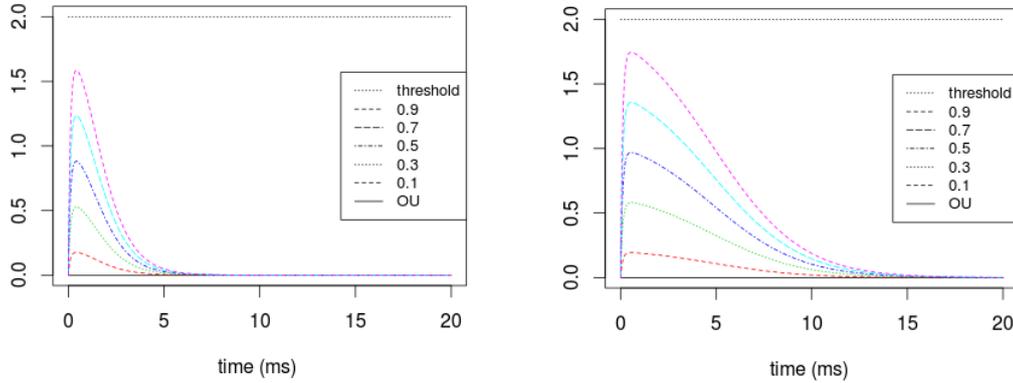


Figura 4.6: La media del processo  $Y(t)$  al variare del parametro  $k_2$ , sia per  $r_1=2$  (a sinistra) che per  $r_1=0.5$  (a destra), a confronto con la media del processo di Ornstein-Uhlenbeck di stessi parametri; anche il valore della soglia  $S$  è riportato. I valori positivi fissati per il parametro  $\alpha$  definito nella (4.22) sono indicati nella legenda, mentre per gli altri parametri:  $S = 2$  mV,  $x_0 = 0$  mV,  $\rho = 0$  mV,  $\theta = 1$  ms,  $k_1 = 9$ ,  $\mu = 0$  mV/ms,  $\sigma^2 = 1$  mV<sup>2</sup>/ms.

di riferimento in cui al potenziale a riposo  $\rho$  e alla soglia  $S$  corrispondono rispettivamente le ascisse 0 e 1:

$$\alpha = \frac{k_2}{1 + k_1} \frac{\theta}{S - \rho}. \quad (4.22)$$

Pertanto valori positivi di  $\alpha$  caratterizzano valori iniziali per il potenziale maggiori del valore a riposo  $\rho$  ma minori della soglia  $S$ , mentre valori negativi caratterizzano potenziali iniziali al di sotto del valore a riposo. È chiaro quindi come un'opportuna modulazione dei parametri  $r$  e  $k_2$  possa determinare una fase transiente nella dinamica del processo, la cui durata dipende da  $r$ , in cui la frequenza di sparo sia significativamente maggiore (per  $k_2$  positivo) o minore (per  $k_2$  negativo) della frequenza per il corrispondente processo di Ornstein-Uhlenbeck in cui i parametri  $\rho$  e  $\theta$  sono costanti.

Riportiamo anche nelle Figure 4.8 e 4.9 gli andamenti delle funzioni di distribuzione dei tempi di primo passaggio per i valori considerati dei parametri  $r$  e  $k_2$ . Da questi grafici è ancora più evidente come una scelta del parametro  $r$  piccolo determini una considerevole durata del regime transiente, prima dell'assestamento della distribuzione sul suo valore asintotico.

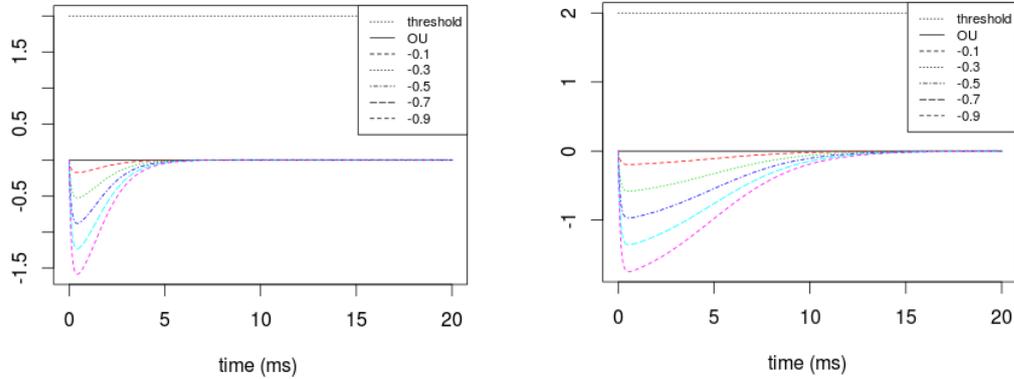


Figura 4.7: La media del processo  $Y(t)$  al variare del parametro  $k_2$ , sia per  $r_1=2$  (a sinistra) che per  $r_1=0.5$  (a destra), a confronto con la media del processo di Ornstein-Uhlenbeck di stessi parametri; anche il valore della soglia  $S$  è riportato. I valori negativi fissati per il parametro  $\alpha$  definito nella (4.22) sono indicati nella legenda, mentre gli altri parametri sono fissati come nella Figura 4.6.

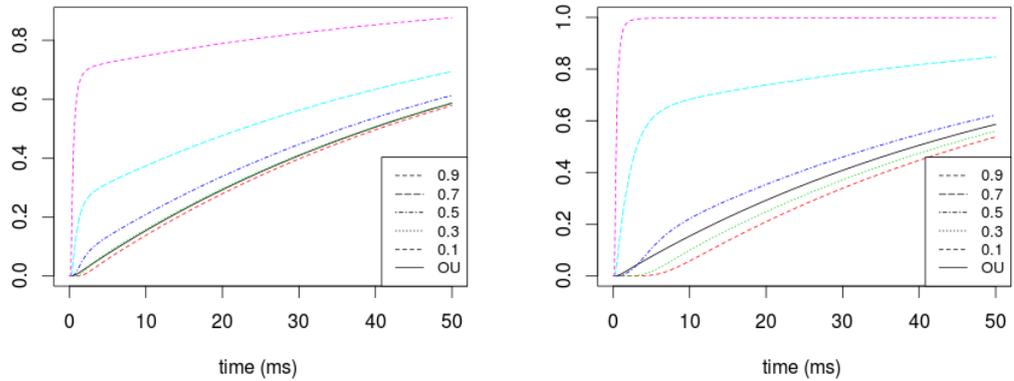


Figura 4.8: La funzione di distribuzione  $G_Y(t)$  dei tempi di primo passaggio per il processo  $Y(t)$  al variare del parametro  $k_2$ , sia per  $r_1=2$  (a sinistra) che per  $r_1=0.5$  (a destra), a confronto con la corrispondente funzione di distribuzione per il processo di Ornstein-Uhlenbeck di stessi parametri. I valori positivi fissati per il parametro  $\alpha$  definito nella (4.22) sono indicati nella legenda, mentre per gli altri parametri:  $S = 2$  mV,  $x_0 = 0$  mV,  $\rho = 0$  mV,  $\theta = 1$  ms,  $k_1 = 9$ ,  $\mu = 0$  mV/ms,  $\sigma^2 = 1$  mV<sup>2</sup>/ms.

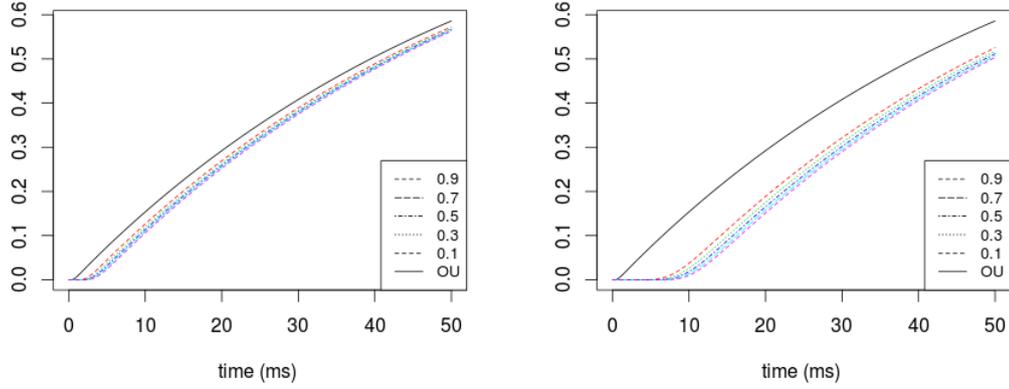


Figura 4.9: La funzione di distribuzione  $G_Y(t)$  dei tempi di primo passaggio per il processo  $Y(t)$  al variare del parametro  $k_2$ , sia per  $r_1=2$  (a sinistra) che per  $r_1=0.5$  (a destra), a confronto con la corrispondente funzione di distribuzione per il processo di Ornstein-Uhlenbeck di stessi parametri. I valori negativi fissati per il parametro  $\alpha$  definito nella (4.22) sono indicati nella legenda, mentre gli altri parametri sono fissati come nella Figura 4.8.

A conclusione del paragrafo riportiamo alcuni commenti utili per la valutazione di  $m_Y(t)$  e di  $c_Y(\tau, t)$ . Nel caso in cui  $r \notin \{\frac{1}{m}\}_{m \in \mathbb{N}}$ , gli integrali a secondo membro delle Equazioni (4.20), (4.21) possono essere espressi attraverso la funzione Gamma incompleta superiore  $\Gamma(\cdot, \cdot)$ . Infatti, considerata una generica coppia  $(k, r)$ , se  $r > 1$ , si ha immediatamente:

$$\int_{\frac{k}{r}e^{-r\frac{t-t_0}{\theta}}}^{\frac{k}{r}} \xi^{-\frac{1}{r}} e^{-\xi} d\xi = \Gamma\left(1 - \frac{1}{r}, \frac{k}{r}e^{-r\frac{t-t_0}{\theta}}\right) - \Gamma\left(1 - \frac{1}{r}, \frac{k}{r}\right),$$

mentre, se  $0 < r < 1$  e  $r \notin \{\frac{1}{m}\}_{m \in \mathbb{N}}$ , ponendo

$$n = \left\lfloor \frac{1}{r} \right\rfloor, \quad p_i = \prod_{j=1}^i \left(j - \frac{1}{r}\right), \quad (i = 1, 2, \dots, n),$$

e

$$\Gamma\left(1 - \frac{1}{r}, \xi\right) = \frac{\Gamma\left(n + 1 - \frac{1}{r}, \xi\right) - \xi^{-\frac{1}{r}} e^{-\xi} \sum_{i=1}^n \frac{p_n}{p_i} \xi^i}{p_n},$$

applicando ripetutamente la regola per la derivata di un prodotto si ottiene:

$$\int_{\frac{k}{r}e^{-r\frac{t-t_0}{\theta}}}^{\frac{k}{r}} \xi^{-\frac{1}{r}} e^{-\xi} d\xi = \Gamma\left(1 - \frac{1}{r}, \frac{k}{r}e^{-r\frac{t-t_0}{\theta}}\right) - \Gamma\left(1 - \frac{1}{r}, \frac{k}{r}\right).$$

Infine, nel caso in cui  $r \in \{\frac{1}{m}\}_{m \in \mathbb{N}}$ , gli integrali possono essere valutati numericamente mediante una formula di quadratura.

## 4.4 Prospettive future: modello LIF con adattamento

Ci proponiamo di costruire un modello LIF generalizzato in cui gli intervalli tra due spari successivi non siano indipendenti, come nel tradizionale modello LIF, ma correlati. L'adattamento della frequenza di sparo è un fenomeno osservato in molti neuroni e differenti autori hanno introdotto meccanismi che realizzano questa dinamica. Il modello da noi proposto segue l'idea introdotta in [48], in cui una corrente di potassio attivata dalla dinamica del calcio agisce nell'equazione per il potenziale di membrana. Sia allora  $y(t)$  la variabile (adimensionale) che descrive la concentrazione di ioni di calcio e supponiamo che, nell'intervallo tra due spari successivi, questa decada con costante  $\tau_{Ca}$ , mentre ad ogni sparo l'apertura dei canali ionici provochi un incremento  $\Delta y$ . L'evoluzione del potenziale di membrana sarà influenzata da una corrente di iperpolarizzazione proporzionale a questa concentrazione  $y(t)$  e la dinamica del potenziale sarà quindi descritta dal sistema di equazioni differenziali stocastiche:

$$dV(t) = \left[ -\frac{V(t) - \rho}{\theta} - \frac{V(t) - \bar{\rho}}{\gamma} y(t) + \mu \right] dt + \sigma dW(t) \quad (4.23)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = -\frac{y(t)}{\tau_{Ca}}, \quad V(t) = S \rightarrow V = V_0, y = y + \Delta y, \quad (4.24)$$

dove si sono indicati con  $\rho$  e  $\bar{\rho}$  rispettivamente i valori a riposo del potenziale di membrana nel caso in cui si trascuri la dinamica del calcio e nel caso in cui si consideri solo quella;  $V_0$  è il valore di reset per il potenziale dopo uno sparo mentre  $\theta$  e  $\gamma$  sono le costanti di decadimento caratteristiche per i due

termini considerati. Supponendo allora noti i tempi di sparo  $t_1, t_2, \dots, t_k$ , la soluzione generale dell'Equazione (4.24) nell'intervallo  $[t_k, t_{k+1}[$  è data da

$$y(t) = \Delta y \sum_{j=0}^k e^{-(t-t_j)/\tau_{Ca}}, \quad (4.25)$$

mentre per il drift del processo  $V(t)$  avremo

$$A_1(x, t) = -\frac{x - \rho}{\theta} - \frac{x - \bar{\rho}}{\gamma} y(t) + \mu = -x \left[ \frac{1}{\theta} + \frac{1}{\gamma} y(t) \right] + \left[ \frac{\rho}{\theta} + \mu + \frac{\bar{\rho}}{\gamma} y(t) \right].$$

Ponendo allora

$$\theta(t) = \frac{\theta}{1 + \frac{\bar{\rho}}{\gamma} y(t)}, \quad \rho(t) = \left[ \frac{\rho}{\theta} + \frac{\bar{\rho}}{\gamma} y(t) \right] \theta(t),$$

si ottiene l'espressione del drift come

$$A_1(x, t) = -\frac{x - \rho(t)}{\theta(t)} + \mu = -\frac{1}{\theta(t)} x + \frac{\rho(t)}{\theta(t)} + \mu. \quad (4.26)$$

Essendo anche  $A_2(t) = \sigma^2$ , i momenti infinitesimali sono del tipo descritto nell'Equazione (4.6) e quindi il processo  $V(t)$ , condizionatamente alla sequenza degli spari fino a  $t$ , è chiaramente gaussiano con  $a(t) = 1/\theta(t)$  e  $b(t) = \rho(t)/\theta(t) + \mu$ .

Al fine di valutare nell'intervallo  $[t_k, t_{k+1}[$  la media del processo, secondo le espressioni fornite dalle (4.7), (4.8) calcoliamo in primo luogo

$$A(t) = \int_{t_k}^t a(s) ds = -\frac{t - t_k}{\theta} - \frac{\Delta y}{\gamma} \tau_{Ca} [1 - e^{-(t-t_k)/\tau_{Ca}}] \sum_{i=0}^k e^{-(t_k-t_i)/\tau_{Ca}}. \quad (4.27)$$

Pertanto, dopo aver posto

$$H_k = \frac{\Delta y}{\gamma} \tau_{Ca} \sum_{i=0}^k e^{-(t_k-t_i)/\tau_{Ca}}.$$

abbiamo

$$\int_{t_k}^t e^{-A(s)} ds = -\theta [1 - e^{-A(t)}] - \theta H_k^{\tau_{Ca}/\theta} e^{H_k} \int_{H_k e^{-(t-t_k)/\tau_{Ca}}}^{H_k} e^{-x} x^{-\tau_{Ca}/\theta} dx$$

e ancora

$$\int_{t_k}^t e^{-(s-t_i)/\tau_{Ca} - A(s)} ds = e^{-(t_k-t_i)/\tau_{Ca}} \tau_{Ca} H_k^{\tau_{Ca}/\theta} e^{H_k} \int_{H_k e^{-(t-t_k)/\tau_{Ca}}}^{H_k} e^{-x} x^{-\tau_{Ca}/\theta} dx.$$

Ne segue che, ponendo ancora

$$I_k = \int_{H_k e^{-(t-t_k)/\tau_{Ca}}}^{H_k} e^{-x} x^{-\tau_{Ca}/\theta} dx$$

si ottiene, sempre per  $t \in [t_k, t_{k+1}[$  e condizionatamente alla sequenza di tempi di sparo  $t_1, t_2, \dots, t_k$ :

$$m_V(t) = x_0 e^{A(t)} + (\rho + \mu\theta) [1 - e^{A(t)}] + e^{A(t)} H_k^{\tau_{Ca}/\theta} e^{H_k} I_k [\bar{\rho} H_k - (\rho + \mu\theta)] \quad (4.28)$$

Si osservi che la prima parte dell'espressione della media del processo  $V(t)$  nell'Equazione (4.28) risulta formalmente analoga all'espressione delle medie per i modelli LIF precedentemente descritti, così come fornite dall'Eq. (4.11) per il caso a parametri costanti e dall'Eq. (4.20) per il caso a parametri dipendenti dal tempo. Al di là di questa analogia formale, va considerato che quest'ultima media è condizionata alla storia passata del processo: infatti essa contiene, attraverso il termine  $A(t)$  definito nella (4.27), la memoria di tutti gli spari che si sono verificati in istanti precedenti il tempo  $t$ . A partire da questa espressione per la media del processo è comunque possibile procedere alla simulazione numerica, generando una sequenza di tempi di sparo ed aggiornando dopo ciascuno di essi il valore della funzione  $m_V(t)$ . Simulazioni ripetute consentono inoltre di costruire un istogramma degli spari ed ottenere così una prima approssimazione della densità del tempo di primo passaggio per questo processo con adattamento. Lo studio delle caratteristiche del processo, del suo andamento asintotico e il confronto con i modelli LIF fin qui presentati sono tra le principali prospettive per la futura attività di ricerca.

## Capitolo 5

# Un modello stocastico per la dinamica dell'interazione di una coppia di neuroni

Negli ultimi dieci anni, la dinamica dell'interazione tra due o più neuroni è stata oggetto di numerosi studi che hanno proposto ed utilizzato differenti modelli stocastici (si vedano ad esempio [14, 54, 61, 62, 63]), basati sulle equazioni di Stein, su processi di salto e diffusione, su processi gaussiani o su copulae. Ispirati da questi lavori e da alcuni risultati teorici sul problema del tempo di primo passaggio per processi di Ornstein–Uhlenbeck ([6, 7, 51, 52]) ci proponiamo di modellare l'interazione tra due neuroni utilizzando un sistema di equazioni differenziali stocastiche accoppiate, ciascuna delle quali descrive l'evoluzione del potenziale di membrana di un neurone generalizzando il modello LIF. L'accoppiamento viene realizzato includendo una funzione discontinua per descrivere la corrente sinaptica e un parametro stocastico. Si costruiscono due processi di diffusione gaussiani che descrivono questa dinamica e per essi si ricavano le espressioni per le funzioni media e covarianza utilizzando la teoria classica per il valore atteso condizionato di un processo stocastico. Le funzioni ottenute mostrano come la media di un processo coinvolga la distribuzione dei tempi di primo passaggio dell'altro. Si riesce poi a determinare inoltre un'approssimazione per le distribuzioni di primo passaggio di entrambi i processi attraverso la risoluzione numerica di un sistema di

equazioni integrali di Volterra del secondo tipo non singolari.

Si precisa che in questa situazione non è possibile identificare gli ISI di ciascun neurone con gli intervalli tra i tempi di primo passaggio del relativo processo stocastico; infatti la distribuzione degli ISI di uno dei neuroni può essere ottenuta attraverso un'operazione di media delle distribuzioni di primo passaggio rispetto alla distribuzione del tempo di sparo dell'altro neurone. Nell'ipotesi tuttavia che uno dei due potenziali di membrana (diciamo quello del neurone 1) si trovi in regime asintotico, quando cioè il suo livello di equilibrio è “sufficientemente lontano” dalla soglia di sparo e quindi il tasso istantaneo di sparo è basso, è possibile ottenere un'approssimazione per la distribuzione dei tempi di primo passaggio del neurone 2 che non dipende dal tempo dell'ultimo sparo del neurone 1. L'approssimazione per la densità degli ISI così ottenuta nel caso di interazione unidirezionale ci consente inoltre di approssimare anche le code delle densità degli ISI di entrambi i neuroni nel caso in cui entrambi si trovino in regime asintotico. Infine, una differente approssimazione ci porta a ricostruire per intero le densità degli ISI nel caso di mutua interazione tra i due neuroni.

I risultati presentati in questo Capitolo sono stati oggetto delle pubblicazioni [3], [4].

## 5.1 Il modello

Consideriamo due neuroni “a contatto”. Per ciascuno di essi l'evoluzione stocastica del potenziale di membrana viene rappresentata mediante un modello LIF continuo del tipo descritto nel Capitolo precedente la cui equazione include però un termine di accoppiamento. Più precisamente si introduce una corrente sinaptica espressa mediante una funzione discontinua che presenta dei salti in corrispondenza degli spari dell'altro neurone. La situazione è schematizzata in Figura 5.1: per ciascun neurone, le correnti sinaptiche che contribuiscono alla variazione del potenziale di membrana sono suddivise idealmente nel contributo dovuto al neurone accoppiato (freccia orizzontale) e in un contributo complessivo dovuto all'azione degli altri neuroni adiacenti (freccia verticale). La parte sinistra della figura rappresenta la mutua interazione, in cui ciascun neurone influenza l'altro, mentre la parte destra

rappresenta come caso particolare un'interazione unidirezionale, o a senso unico, in cui soltanto il neurone 1 influenza il neurone 2.

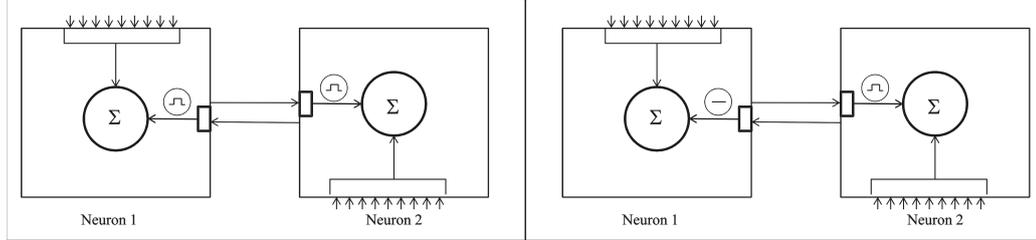


Figura 5.1: Schema dell'interazione tra due neuroni. All'interno di ogni riquadro, le frecce rappresentano il flusso di correnti sinaptiche: la freccia orizzontale rappresenta le sole sinapsi del neurone interagente, mentre la freccia verticale raccoglie il contributo di tutte le altre sinapsi. Nell'immagine a sinistra è rappresentata la mutua interazione, in quella a destra l'azione unidirezionale del neurone 1 sul neurone 2.

Indichiamo con  $V_S$  un livello deterministico che rappresenta il potenziale di soglia (in corrispondenza del quale, cioè, il neurone emette un potenziale d'azione) per entrambi i neuroni e con  $V_i = \{V_i(t) : t \geq 0\}$  il processo stocastico che descrive l'evoluzione del potenziale di membrana sotto soglia per il neurone  $i$  ( $i = 1, 2$ ),  $V_i$  è soluzione dell'equazione differenziale stocastica

$$dV_i(t) = [a_i(t)V_i(t) + b_i(t) + I_{i,3-i}(t)]dt + \sqrt{\sigma_i^2(t)}dW_i(t) \quad V_i(0) = v_{0,i} \quad (5.1)$$

per  $i=1,2$  e  $t \geq 0$ . Quando il potenziale di membrana del neurone  $i$  raggiunge il livello  $V_S$ , si dice che quel neurone spara; in seguito allo sparo, il suo potenziale di membrana  $V_i$  viene resettato al valore preassegnato  $v_{0,i}$  al di sotto del valore di soglia  $V_S$ . Nelle Equazioni (5.1)  $W_1$  e  $W_2$  sono due moti browniani standard indipendenti, mentre le funzioni  $a_i(t)$  e  $b_i(t)$  corrispondono a quelle del classico modello LIF (3.12):

$$a_i(t) := -\frac{1}{\theta_i}, \quad b_i(t) := \frac{\rho_i + \mu_i \theta_i}{\theta_i},$$

dove i parametri  $\theta_i > 0$ ,  $\rho_i$  e  $\mu_i$ , riferiti al neurone  $i$ , ne rappresentano rispettivamente la costante di tempo per il decadimento del potenziale di membrana,

il potenziale a riposo e una corrente costante, dovuta al bilanciamento degli stimoli sinaptici eccitatori ed inibitori e/o ad uno stimolo esterno. Infine,  $I_{i,3-i}$  è un processo stocastico il cui valore al tempo  $t$  dipende dalla  $\sigma$ -algebra  $\sigma(V_1(s), V_2(s) : 0 \leq s \leq t)$ . Per specificare questo processo consideriamo le sequenze di tempi di sparo di ciascun neurone  $\{T_{i,n}\}_{n \in \mathbb{N}}$ , con  $T_{i,0}=0$ . Nell'intervallo tra due spari successivi del neurone  $i$  la corrente sinaptica  $I_{i,3-i}$  è data da:

$$I_{i,3-i}(t) = i_{0,i} e^{-(t-T_{i,n-1})/\alpha_i} + k_i [1 - e^{-(t-T_{i,n-1})/\alpha_i}] H_{3-i}(t), \quad t \in (T_{i,n-1}, T_{i,n}). \quad (5.2)$$

In questa espressione, il processo  $H_{3-i} = \{H_{3-i}(t) : t \geq 0\}$  è zero finché non si verifica uno sparo del neurone  $3-i$ , ad un certo istante di tempo  $T_{3-i,m_n}$  nell'intervallo  $(T_{i,n-1}, T_{i,n})$ , mentre successivamente assume il valore 1. Più precisamente, se esiste un intero  $m_n \geq 1$  per cui

$$m_n = \min\{j : T_{3-i,j} \in (T_{i,n-1}, T_{i,n})\} \quad (5.3)$$

allora

$$H_{3-i}(t) := \begin{cases} 0, & \text{per } T_{i,n-1} \leq t < T_{3-i,m_n}, \\ 1, & \text{per } T_{3-i,m_n} \leq t < T_{i,n}. \end{cases} \quad (5.4)$$

Se questo  $m_n$  non esiste, il processo  $H_{3-i}$  è nullo in tutto l'intervallo considerato.

I parametri  $k_1$  e  $k_2$  nelle Equazioni (5.2) consentono di modulare l'interazione tra i due neuroni: a valori positivi del parametro corrispondono correnti eccitatorie, a valori negativi correnti inibitorie, mentre il valore nullo elimina l'interazione. Infine i parametri  $\alpha_i$  e  $i_{0,i}$  rappresentano rispettivamente le costanti di tempo e i valori di ripristino dopo uno sparo per queste correnti di interazione. La Figura 5.2 è un'illustrazione qualitativa delle caratteristiche del modello presentato.

Precisiamo a questo punto che in questo modello il tempo intercorso tra due spari successivi di uno stesso neurone (ISI, InterSpike Interval) non può essere identificato con il tempo di primo passaggio (FPT) del relativo processo  $\{V_i(s) : s \geq T_{i,n}\}$  che parte dal valore  $v_{0,i}$  al tempo  $T_{i,n}$  attraverso la soglia

$S_i > v_{0,i}$  in quanto, quando il neurone  $i$  spara, il potenziale del neurone 3- $i$  continua la sua dinamica.

Ci proponiamo di ottenere un'approssimazione per le densità di probabilità degli ISI di ciascun neurone; per semplicità nella notazione e nell'esposizione dei risultati supporremo che le costanti coinvolte  $\theta_i$ ,  $\rho_i$ ,  $\mu_i$ ,  $\alpha_i$ ,  $i_{0,i}$ ,  $v_{0,i}$  assumano lo stesso valore per entrambi i neuroni ed ometteremo quindi l'indicazione del pedice  $i$ .

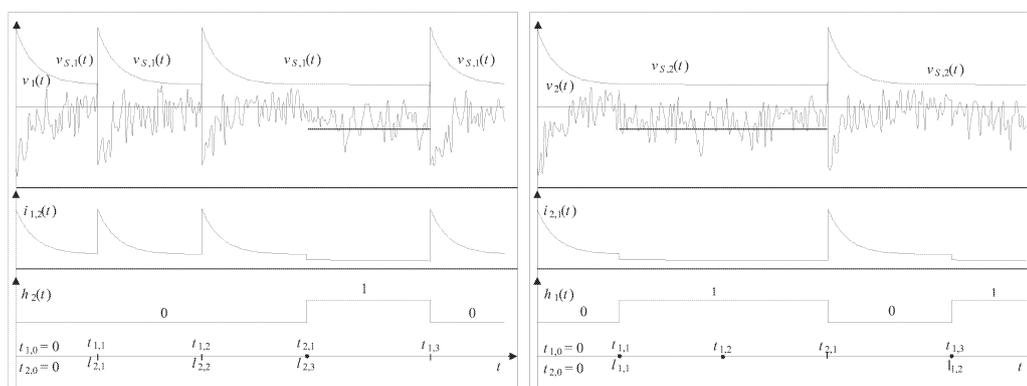


Figura 5.2: Sulla sinistra: descrizione qualitativa del modello per il neurone 1; le lettere minuscole indicano le traiettorie dei relativi processi stocastici. Sull'asse dei tempi sono mostrati i tempi di sparo di ciascun neurone e i tempi di riferimento della (5.4). In basso, è riportato il grafico della funzione indicatrice dei tempi di sparo del neurone 2. Al centro, la corrente sinaptica che agisce sul neurone 1. In alto, una traiettoria  $v_1(t)$  del processo  $V_1$  e la sua soglia di sparo. Si osservi che, dopo uno sparo del neurone 2, la corrente sinaptica decresce, riducendo il punto di oscillazione della funzione  $v_1(t)$  ( $k_1 < 0$ ), e che inoltre  $h_2(t_{1,+}^+) = 0$  e  $h_2(t_{2,+}^+) = 1$ . Sulla destra: la stessa descrizione relativamente al neurone 2 ( $k_2 < 0$ ). Si osservi che  $h_1(t_{1,+}^+) = 1$ ,  $h_1(t_{2,+}^+) = 0$  e che, per  $t > t_{1,1}$ , si ha  $h_1(t) = 0$  e  $h_2(t) = 1$  oppure  $h_1(t) = 1$  e  $h_2(t) = 0$ .

## 5.2 Tempo di primo passaggio per il processo di Ornstein-Uhlenbeck

In assenza di correnti sinaptiche, l'equazione per il potenziale di membrana in regime sottosoglia è quella del modello LIF (3.12), la cui soluzione è il processo di Ornstein-Uhlenbeck  $U(t)$  di media  $m_U(t)$  e autocovarianza  $c_U(t, s)$  rispettivamente fornite dalle equazioni (3.10) e (3.11). La densità di transizione del processo è quella di una variabile gaussiana con media e varianza, rispettivamente

$$M_U(t|w, \tau) = we^{-(t-\tau)/\theta} + (\rho + \mu\theta) [1 - e^{-(t-\tau)/\theta}],$$

$$D_U^2(t|\tau) = \frac{\sigma^2\theta}{2} [1 - e^{-2(t-\tau)/\theta}],$$

Se la soglia di sparo  $S(t)$  per il neurone considerato è una funzione continua per  $t \geq t_0$ , il tempo di primo passaggio di  $\{U(t) : t \geq t_0\}$  attraverso  $S(t)$ , che indicheremo con  $T_{U,S} \equiv T_{U,S}(v_0, t_0)$ , è una variabile aleatoria assolutamente continua, per cui indicheremo con

$$g_U[S(t), t|v_0, t_0] := \frac{d}{dt} \mathbb{P}(T_{U,S} \leq t)$$

la sua densità di probabilità.

Se poi  $S(t) \in C^2([t_0, +\infty[)$ , la seguente funzione assume particolare importanza:

$$\psi_U(S(t), t|w, \tau) = \left[ \dot{S}(t) + \frac{S(t) - (\rho + \mu\theta)}{\theta} - \sigma^2 \frac{S(t) - M_U(t|w, \tau)}{D^2(t|\tau)} \right]$$

$$\times f_U(S(t), t|w, \tau)$$

In [17], gli autori chiamano questa funzione “singularity-removed probability current”, cioè corrente di probabilità con singolarità rimossa, poiché  $\lim_{\tau \rightarrow t} \psi_U(S(t), t|S(\tau), \tau) = 0$  (Ricordiamo che questa funzione, come pure la successiva Equazione 5.5, sono state già introdotte nel Capitolo 3, rispettivamente come Eq. (3.15) e (3.16) per un generico processo di diffusione gaussiano ed utilizzate nel Capitolo 4 nella costruzione di un algoritmo per

la generazione dei tempi di sparo in alcuni modelli LIF).

La funzione  $\psi_U$  compare nella seguente equazione integrale, di cui la densità  $g_U$  è soluzione, come mostrato in [8]:

$$g_U[S(t), t|v_0, t_0] = -\psi_U[S(t), t|v_0, t_0] + \int_{t_0}^t \psi_U[S(t), t|S(\tau), \tau] g_U[S(\tau), \tau|v_0, t_0] d\tau. \quad (5.5)$$

Tuttavia, una soluzione in forma chiusa per  $g_U$  è raramente ottenibile: in generale, si riesce ad ottenere una sua approssimazione mediante quadratura numerica dell'equazione (5.5). Il costo computazionale di questa procedura è comunque quadratico, in quanto per ogni istante  $t$  occorre valutare  $\psi_U[S(t), t|S(\tau), \tau]$  e  $g_U[S(\tau), \tau|v_0, t_0]$  in tutti i nodi  $\tau$  che precedono  $t$  e questo rende particolarmente onerosa la determinazione della coda della densità  $g_U$  quando  $S(t) \gg \rho + \mu\theta$ . Per questo motivo si può ricorrere ad approssimazioni basate su risultati asintotici come quelli provati in [27]. Sussiste in particolare il seguente Teorema [4, Teorema 3.1]:

**Teorema 2.** *Sia  $\lim_{t \rightarrow +\infty} S(t) = V_S$  con  $V_S \in \mathbb{R}$  e con costante di tempo caratteristica  $\beta$ . Si abbia inoltre che  $\lim_{t \rightarrow +\infty} m_U(t|v_0, t_0) = \rho + \mu\theta < V_S$ . Poniamo*

$$h_U := -\lim_{t \rightarrow +\infty} \psi_U[S(t), t|w, \tau] = \frac{V_S - (\rho + \mu\theta)}{\theta\sqrt{\pi\sigma^2\theta}} e^{-\frac{[V_S - (\rho + \mu\theta)]^2}{\sigma^2\theta}}.$$

Se

$$\inf_{t \geq t_0} [S(t) - m_U(t|v_0, t_0)] > \sup_{t \geq t_0} \sqrt{2c_U(t, t|v_0, t_0)} = \sqrt{\sigma^2\theta},$$

per  $t - t_0 \gg \max\{\beta, \theta\}$  si ha:

$$g_U[S(t), t|v_0, t_0] \approx h_U e^{-h_U \cdot (t-t_0)}.$$

## 5.3 Interazione unidirezionale

Ci proponiamo di studiare la dinamica dell'interazione, determinando in primo luogo la distribuzione dell'intervallo  $\mathcal{T}_1$  tra due spari successivi del neurone 1 nel caso rappresentato nella parte destra della Figura 5.1, quando cioè

si abbia  $k_1 = 0$  e  $k_2 \neq 0$ . In questo caso, la dinamica del neurone 2 non influenza il potenziale di membrana del neurone 1 e la distribuzione degli ISI per il neurone 1 coincide con la distribuzione del tempo di primo passaggio per il corrispondente potenziale di membrana attraverso la soglia di sparo. Come già osservato, lo stesso non accade per la distribuzione degli ISI del neurone 2. Successivamente, determineremo in questo caso di interazione unidirezionale una approssimazione per la distribuzione del tempo di primo passaggio  $\mathcal{T}_2$  del secondo neurone. Assumiamo che nell'istante iniziale  $t_0 = 0$  entrambi i neuroni abbiano emesso uno spike e quindi i loro potenziali di membrana siano ripartiti dal valore  $v_0$ . I successivi spikes avvengono negli istanti  $t_1$  e  $t_2$ , rispettivamente:  $V_1(t_1) = v_0$ ,  $V_2(t_2) = v_0$ . Per fissare le idee, supporremo che  $0 < t_1 < t_2$  e che inoltre non vi siano spari del neurone 1 tra  $t_1$  e  $t_2$ .

### 5.3.1 Distribuzione di $\mathcal{T}_1$

Indichiamo qui con  $\{U_1(t), t \geq t_1\}$  il processo di Ornstein–Uhlenbeck descritto nella Sezione 5.2, con varianza infinitesimale  $\sigma_1^2$  e condizione iniziale  $U_1(t_1) = v_0$ . Per  $t > t_1$ , l'Equazione (5.1), scritta per  $i = 1$ , è lineare con condizione iniziale degenera. Questa osservazione ci consente di affermare che il processo  $V_1$ , condizionato ad occupare lo stato  $v_0$  all'istante  $t_1$ , è un processo di diffusione gaussiano con valore medio

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[V_1(t)] &= v_0 e^{-(t-t_1)/\theta} + (\rho + \mu\theta) [1 - e^{-(t-t_1)/\theta}] \\ &\quad + e^{-(t-t_1)/\theta} \int_{t_1}^t i_0 e^{-(s-t_1)/\alpha} e^{(s-t_1)/\theta} ds \\ &= m_{U_1}(t|v_0, t_1) + m_1(t|t_1), \end{aligned} \quad (5.6)$$

dove

$$m_1(t|t_1) = i_0 \left[ \frac{e^{-(t-t_1)/\alpha} - e^{-(t-t_1)/\theta}}{1/\theta - 1/\alpha} \right]. \quad (5.7)$$

Inoltre, poiché la covarianza di  $\{V_1(t) : t \geq t_1\}$  dipende solo dai valori di  $-1/\theta$  e  $\sigma_1^2$ , possiamo affermare che essa è uguale a  $c_{U_1}(\tau, t|v_0, t_1)$ . Ne segue che

$$V_1(t) = m_1(t|t_1) + U_1(t), \quad (5.8)$$

quindi, tenuto conto che  $m_1(t_1|t_1) = 0 \Rightarrow U_1(t_1) = V_1(t_1) = v_0$ , si ha:

$$\mathcal{T}_1 \stackrel{d}{=} T_{V_1, V_S}(v_0, t_1) \stackrel{d}{=} T_{U_1, V_S - m_1}(v_0, t_1).$$

Questo significa che la variabile  $\mathcal{T}_1$ , tempo di primo passaggio del processo  $V_1$  attraverso la soglia  $V_S$ , è distribuita come il tempo di primo passaggio del processo  $U_1$  attraverso la soglia  $V_S - m_1$  e quindi anche le rispettive funzioni densità coincidono:

$$g_{V_1}(V_S, t|v_0, t_1) = g_{U_1}[V_S - m_1(t|t_1), t|v_0, t_1]. \quad (5.9)$$

Osserviamo che, con costante di tempo caratteristica uguale al  $\max\{\alpha, \theta\}$ , si ha

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} m_1(t|t_1) = 0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} [V_S - m_1(t|t_1)] = V_S,$$

e quindi, se indichiamo con

$$h_{V_1} := \frac{V_S - (\rho + \mu\theta)}{\theta\sqrt{\pi\sigma_1^2\theta}} e^{-\frac{[V_S - (\rho + \mu\theta)]^2}{\sigma_1^2\theta}}, \quad (5.10)$$

nell'ipotesi che

$$V_S - \sup_{t \geq t_1} [m_1(t|t_1) + m_{U_1}(t|v_0, t_1)] > \sqrt{\sigma_1^2\theta},$$

il Teorema 2 applicato alla soglia  $S(t) = V_S - m_1(t|t_1)$  fornisce, per  $t - t_1 \gg \max\{\alpha, \theta\}$ , la seguente approssimazione:

$$g_{V_1}(V_S, t|v_0, t_1) \approx h_{V_1} e^{-h_{V_1} \cdot (t - t_1)}. \quad (5.11)$$

### 5.3.2 Distribuzione di $\mathcal{T}_2^{(1)}$

Indichiamo ora con  $\{U_2(t), t \geq t_2\}$  il processo di Ornstein–Uhlenbeck della Sezione 5.2, con varianza infinitesimale  $\sigma_2^2$  e condizione iniziale  $U_2(t_2) = v_0$ , con  $t_1 < t_2$  nell'ipotesi che non si verifichino altri spari del neurone 1 nell'intervallo  $[t_1, t_2]$ . Indichiamo poi con  $\mathcal{T}_2^{(1)}$  il primo ISI del neurone 2 dopo  $t_2$ . In questo contesto, condizionando rispetto alla filtrazione  $\mathcal{F}_t :=$

$\sigma(\{V_1(s), V_2(s) : 0 \leq s \leq t\})$  il processo  $\{H_1, 0 \leq s \leq t\}$ , rilevatore degli spari del neurone 1, è determinato e l'Equazione (5.1), scritta per  $i = 2$ , è lineare con condizione iniziale degenera. Quindi, sotto  $\mathcal{F}_{t_2}$ , il processo  $V_2$ , condizionato ad occupare lo stato  $v_0$  all'istante  $t_2$ , è un processo di diffusione gaussiano con valore medio

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[V_2(t)|\mathcal{F}_{t_2}] &= v_0 e^{-(t-t_2)/\theta} + (\rho + \mu\theta) [1 - e^{-(t-t_2)/\theta}] + m_2(t|t_2) \\ &\quad + e^{-(t-t_2)/\theta} \int_{t_2}^t k_2 [1 - e^{-(s-t_2)/\alpha}] H_1(s) e^{(s-t_2)/\theta} ds \quad (5.12) \\ &= m_{U_2}(t|v_0, t_2) + m_2(t|t_2) + m_{2,1}(t|t_1, t_2; \mathcal{F}_{t_2}), \end{aligned}$$

dove abbiamo indicato rispettivamente con  $m_{U_2}$  la media del corrispondente processo di Ornstein–Uhlenbeck, con  $m_2(t|t_2)$  e  $m_{2,1}(t|t_1, t_2; \mathcal{F}_{t_2})$  gli addendi

$$m_2(t|t_2) = i_0 \left[ \frac{e^{-(t-t_2)/\alpha} - e^{-(t-t_2)/\theta}}{1/\theta - 1/\alpha} \right],$$

$$m_{2,1}(t|t_1, t_2; \mathcal{F}_{t_2}) := e^{-(t-t_2)/\theta} \int_{t_2}^t k_2 [1 - e^{-(s-t_2)/\alpha}] H_1(s) e^{(s-t_2)/\theta} ds.$$

Si noti che la media del termine relativo alla corrente sinaptica  $m_2(t|t_2)$  è una funzione del tempo, mentre  $m_{2,1}(t|t_1, t_2; \mathcal{F}_{t_2})$  è un processo stocastico. Poiché il processo  $H_1$  è misurabile, si ha:

$$\begin{aligned} m_{2,1}(t|t_1, t_2) &:= \mathbb{E}[m_{2,1}(t|t_1, t_2; \mathcal{F}_{t_2})] \\ &= e^{-(t-t_2)/\theta} \int_{t_2}^t k_2 [1 - e^{-(s-t_2)/\alpha}] e^{(s-t_2)/\theta} \mathbb{E}[H_1(s)] ds \\ &= k_2 e^{-(t-t_2)/\theta} \int_{t_2}^t [1 - e^{-(s-t_2)/\alpha}] e^{(s-t_2)/\theta} P_{1,2}(s|t_1, t_2) ds, \end{aligned} \quad (5.13)$$

dove si è posto

$$P_{1,2}(s|t_1, t_2) = \mathbb{P}[T_{V_1, V_S}(v_0, t_1) \leq s | T_{V_1, V_S}(v_0, t_1) > t_2]. \quad (5.14)$$

Quindi  $\{V_2(t) : t \geq t_2\}$  è una diffusione gaussiana con media

$$\mathbb{E}[V_2(t)] = \mathbb{E}\{\mathbb{E}[V_2(t)|\mathcal{F}_{t_2}]\} = m_{U_2}(t|v_0, t_2) + m_2(t|t_2) + m_{2,1}(t|t_1, t_2)$$

e covarianza  $c_{U_2}(\tau, t|v_0, t_2)$ . Ne segue che

$$V_2(t) = U_2(t) + m_2(t|t_2) + m_{2,1}(t|t_1, t_2).$$

Pertanto, essendo  $m_2(t_2|t_2) = m_{2,1}(t_2|t_1, t_2) = 0$  ne consegue che  $U_2(t_2) = V_2(t_2) = v_0$  e si ottiene:

$$\mathcal{T}_2^{(1)} \stackrel{d}{=} T_{V_2, V_S}(v_0, t_2) \stackrel{d}{=} T_{U_2, V_S - m_2 - m_{2,1}}(v_0, t_2), \quad (5.15)$$

e ancora per la densità del tempo di primo passaggio:

$$g_{V_2}(V_S, t|v_0, t_2) = g_{U_2}[V_S - m_2(t|t_2) - m_{2,1}(t|t_1, t_2), t|v_0, t_2]. \quad (5.16)$$

Inoltre, per l'espressione della media  $m_{2,1}(t|t_1, t_2)$  nella (5.13) si ha:

$$0 \leq e^{-(t-t_2)/\theta} \int_{t_2}^t [1 - e^{-(s-t_2)/\alpha}] e^{(s-t_2)/\theta} P_{1,2}(s|t_1, t_2) ds \leq \theta [1 - e^{-(t-t_2)/\theta}],$$

da cui passando al limite si ottiene

$$0 \leq l_2 = \lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-(t-t_2)/\theta} \int_{t_2}^t [1 - e^{-(s-t_2)/\alpha}] e^{(s-t_2)/\theta} P_{1,2}(s|t_1, t_2) ds \leq \theta$$

e in definitiva

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} m_2(t|t_2) = 0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} [V_S - m_2(t|t_2) - m_{2,1}(t|t_1, t_2)] = V_S - k_2 l_2.$$

Allora, ponendo

$$h_{V_2} := \frac{V_S - k_2 l_2 - (\rho + \mu\theta)}{\theta \sqrt{\pi \sigma_2^2 \theta}} e^{-\frac{[V_S - k_2 l_2 - (\rho + \mu\theta)]^2}{\sigma_2^2 \theta}}, \quad (5.17)$$

nell'ipotesi che  $V_S - \sup_{t \geq t_2} [m_2(t|t_2) + m_{2,1}(t|t_1, t_2) + m_{U_2}(t|v_0, t_2)] > \sqrt{\sigma_2^2 \theta}$ , il Teorema 2 applicato alla soglia  $S(t) = V_S - m_2(t|t_2) - m_{2,1}(t|t_1, t_2)$  fornisce, per  $t - t_2 \gg \max\{\alpha, \theta\}$ , la seguente approssimazione:

$$g_{V_2}(V_S, t|v_0, t_2) \approx h_{V_2} e^{-h_{V_2} \cdot (t-t_2)}. \quad (5.18)$$

Va considerato tuttavia che l'utilizzo delle (5.16), (5.18) richiede l'onerosa valutazione numerica del termine  $P_{1,2}(s|t_1, t_2)$  nella media  $m_{2,1}(t|t_1, t_2)$  e del termine  $l_2$  nell'espressione di  $h_{V_2}$ .

Infine, osserviamo esplicitamente che la densità di probabilità di  $\mathcal{T}_2$  è la media di  $g_{V_2}(V_S, t|v_0, t_2)$  rispetto alla densità di probabilità della variabile aleatoria che descrive l'intervallo di tempo che intercorre tra l'ultimo sparo del neurone 1 e  $t_2$ .

### 5.3.3 Un'approssimazione per la distribuzione di $\mathcal{T}_2$

Supponiamo ora che

$$V_S - \sup_{t \geq t_1} [m_1(t|t_1) + m_{U_1}(t|v_0, t_1)] > \sqrt{\sigma_1^2 \theta}, \quad (5.19)$$

$$t_2 - t_1 \gg \max\{\alpha, \theta\}.$$

La prima di queste ipotesi garantisce che ci troviamo nel regime asintotico per il potenziale di membrana del neurone 1 rispetto agli stati, mentre la seconda garantisce lo stesso regime rispetto ai tempi. Possiamo pertanto applicare l'Equazione (5.11) per  $t \geq t_2$  ed otteniamo, per la funzione  $P_{1,2}(s|t_1, t_2)$  definita in (5.14), per  $s \geq t_2$ :

$$\begin{aligned} P_{1,2}(s|t_1, t_2) &\approx \frac{[1 - e^{-h_{V_1} \cdot (s-t_1)}] - [1 - e^{-h_{V_1} \cdot (t_2-t_1)}]}{e^{-h_{V_1} \cdot (t_2-t_1)}} \\ &= [1 - e^{-h_{V_1} \cdot (s-t_2)}]. \end{aligned} \quad (5.20)$$

Utilizzando poi questa approssimazione nell'Eq. (5.13), abbiamo:

$$\begin{aligned}
\tilde{m}_{2,1}(t|t_1, t_2) &:= k_2 e^{-(t-t_2)/\theta} \int_{t_2}^t [1 - e^{-(s-t_2)/\alpha}] e^{(s-t_2)/\theta} [1 - e^{-h_{V_1} \cdot (s-t_2)/\theta}] ds \\
&= k_2 \theta [1 - e^{-(t-t_2)/\theta}] - k_2 \frac{e^{-(t-t_2)/\alpha} - e^{-(t-t_2)/\theta}}{1/\theta - 1/\alpha} \\
&\quad + k_2 \frac{e^{-h_{V_1}(t-t_2)/\theta} - e^{-(t-t_2)/\theta}}{h_{V_1} - 1/\theta} \\
&\quad - k_2 \frac{e^{-(h_{V_1}+1/\alpha)(t-t_2)} - e^{-(t-t_2)/\theta}}{h_{V_1} + 1/\alpha - 1/\theta} =: \tilde{m}_{2,1}(t|t_2).
\end{aligned} \tag{5.21}$$

Pertanto, se indichiamo con

$$\tilde{V}_2(t) = U_2(t) + m_2(t|t_2) + \tilde{m}_{2,1}(t|t_2),$$

possiamo affermare che il processo  $\{\tilde{V}_2(t), t \geq t_2\}$  è una diffusione gaussiana che approssima  $V_2$  per  $t > t_2$  e

$$\mathcal{T}_2^{(1)} \stackrel{d}{\approx} T_{\tilde{V}_2, V_S}(v_0, t_2) \stackrel{d}{=} T_{V, V_S - m_2 - \tilde{m}_{2,1}}(v_0, t_2).$$

Infine, per la densità del tempo di primo passaggio otteniamo:

$$g_{V_2}(V_S, t|v_0, t_2) \approx g_V [V_S - m_2(t|t_2) - \tilde{m}_{2,1}(t|t_2), t|v_0, t_2]. \tag{5.22}$$

Sottolineiamo a questo punto che la funzione  $\tilde{m}_{2,1}$ , la cui espressione analitica è fornita dalla (5.21), non dipende da  $t_1$ , e quindi:

$$\mathcal{T}_2 \stackrel{d}{\approx} T_{V_2, V_S - m_2 - \tilde{m}_{2,1}}(v_0, t_2), \tag{5.23}$$

e l'approssimazione (5.22) vale anche per la densità di probabilità di  $\mathcal{T}_2$ . Nelle Figure 5.3 e 5.4 è considerato il caso del neurone 2 con una sinapsi inibitoria; i valori fissati per i relativi parametri sono indicati nella didascalia delle figure. Abbiamo ottenuto la simulazione degli ISIs mediante le Equazioni (5.1): è evidente che gli spari del neurone 1 provocano un decremento dell'attività del neurone 2. Infine, sulla destra della Figura 5.4 si può osservare come

l'accordo tra l'istogramma degli ISI del neurone 2 e la densità approssimata mediante l'Equazione (5.22) risulti molto soddisfacente.



Figura 5.3: Un treno di spari del neurone 2. Sulla sinistra il caso in cui il neurone 2 non interagisce con il neurone 1 ( $k_2 = 0$ ). Sulla destra: interazione negativa del neurone 1 con il neurone 2 ( $k_2 = -1$ ). Gli altri parametri sono:  $V_S = 2$ ,  $v_0 = -2$ ,  $\rho = 0$ ,  $\mu = 0$ ,  $i_0 = 0.5$ ,  $\theta = \alpha = 1$ ,  $\sigma_2^2 = 4$ ,  $\sigma_1^2 = 2$ .

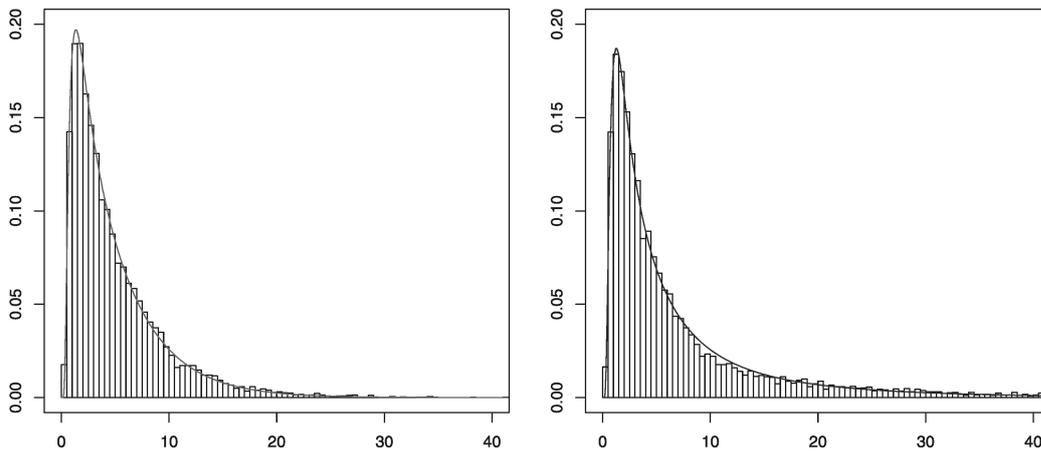


Figura 5.4: Iistogramma degli ISI e curva della densità del tempo di primo passaggio per il neurone 2. Sulla sinistra: il caso senza interazione ( $k_2 = 0$ ). Sulla destra: interazione negativa con il neurone 1 ( $k_2 = -1$ ). Gli altri parametri sono scelti come in Figura 5.3. Le linee continue riproducono l'approssimazione numerica ottenuta mediante l'Eq. (5.22).

## 5.4 Entrambi i neuroni in regime asintotico

Presentiamo un risultato valido nel caso in cui entrambi i neuroni si trovino nel proprio regime asintotico; le estensioni al caso più generale sono riportate nel seguito del Capitolo. Come abbiamo osservato nella Sezione precedente,

nell'Eq. (5.21) il tempo iniziale  $t_1$  non compare più. Poiché

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \tilde{m}_{2,1}(t|t_2) = k_2\theta,$$

ne segue che:

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} m_2(t|t_2) = 0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} [V_S - m_2(t|t_2) - \tilde{m}_{2,1}(t|t_2)] = V_S - k_2\theta.$$

Se allora poniamo

$$h_{\tilde{v}_2} := \frac{V_S - k_2\theta - (\rho + \mu\theta)}{\theta\sqrt{\pi\sigma_2^2\theta}} e^{-\frac{[V_S - k_2\theta - (\rho + \mu\theta)]^2}{\sigma_2^2\theta}}, \quad (5.24)$$

nell'ipotesi che

$$V_S - \sup_{t \geq t_2} [m_2(t|t_2) + \tilde{m}_{2,1}(t|t_2) + m_{U_2}(t|v_0, t_2)] > \sqrt{\sigma_2^2\theta},$$

il Teorema 2, applicato alla soglia  $S(t) = V_S - m_2(t|t_2) - \tilde{m}_{2,1}(t|t_2)$ , per  $t - t_2 \gg \max\{\alpha, \theta\}$ , fornisce la seguente approssimazione:

$$g_{\tilde{v}_2}(V_S, t|v_0, t_2) \approx h_{\tilde{v}_2} e^{-h_{\tilde{v}_2} \cdot (t-t_2)}. \quad (5.25)$$

Ora, l'Eq. (5.24) mostra che  $h_{\tilde{v}_2}$  non dipende in alcun modo dall'evoluzione del potenziale di membrana del neurone 1. Allo stesso modo, se poniamo

$$h_{\tilde{v}_1} := \frac{V_S - k_1\theta - (\rho + \mu\theta)}{\theta\sqrt{\pi\sigma_1^2\theta}} e^{-\frac{[V_S - k_1\theta - (\rho + \mu\theta)]^2}{\sigma_1^2\theta}}, \quad (5.26)$$

invertendo il ruolo del neurone 1 con quello del neurone 2, nell'ipotesi che

$$V_S - \sup_{t \geq t_1} [m_1(t|t_1) + \tilde{m}_{1,2}(t|t_1) + m_{U_1}(t|v_0, t_2)] > \sqrt{\sigma_1^2\theta},$$

per  $t - t_1 \gg \max\{\alpha, \theta\}$  otteniamo:

$$g_{\tilde{v}_1}(V_S, t|v_0, t_1) \approx h_{\tilde{v}_1} e^{-h_{\tilde{v}_1} \cdot (t-t_1)}. \quad (5.27)$$

La Figura 5.5 mostra i grafici delle curve che rappresentano le code delle

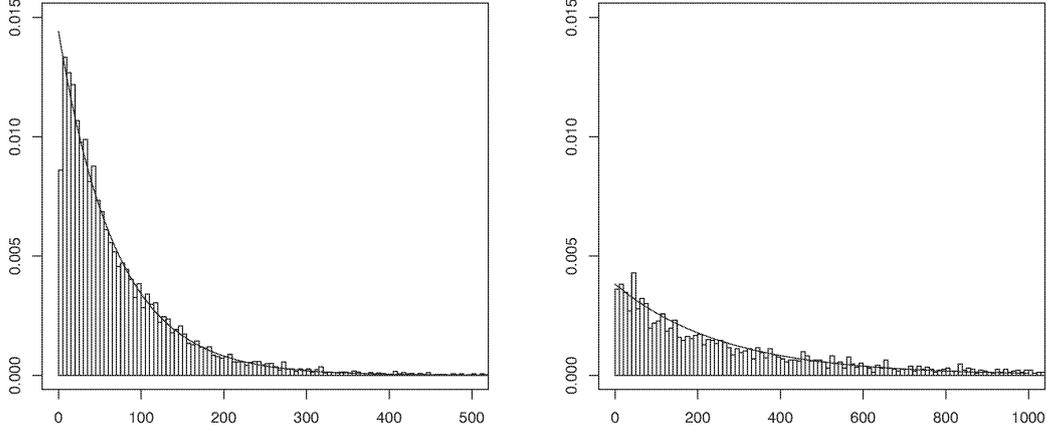


Figura 5.5: Istogramma degli ISI e code della densità del tempo di primo passaggio ottenute mediante le Equazioni (5.27) e (5.25); per entrambi i neuroni consideriamo sinapsi inibitorie, cioè  $k_1 = k_2 = -0.1$ . Sulla sinistra il neurone 1, sulla destra il neurone 2. Altri parametri:  $V_S = 2$ ,  $v_0 = -2$ ,  $\rho = 0$ ,  $\mu = 0$ ,  $i_0 = 0.5$ ,  $\theta = \alpha = 1$ ,  $\sigma_1^2 = 1$ ,  $\sigma_2^2 = 0.75$ .

densità di probabilità di primo passaggio per entrambi i neuroni, così come fornite dall'approssimazione proposta; sulla stessa Figura sono riportati anche gli istogrammi degli ISI ottenuti attraverso la simulazione numerica delle Equazioni (5.1). Si può osservare il buon accordo dell'approssimazione anche in questo caso di mutua interazione.

## 5.5 Mutua interazione

Ci proponiamo ora di determinare un'approssimazione per gli ISI di entrambi i neuroni ripercorrendo l'impostazione seguita nella sezione 5.3.2: ricostruiremo le distribuzioni di  $\mathcal{T}_1^{(2)}$  e  $\mathcal{T}_2^{(1)}$  (quindi gli ISI condizionati alla conoscenza del tempo di sparo dell'altro neurone) e da questi le approssimazioni per le rispettive densità. Precisiamo che preferiamo ritornare, per questa Sezione, alla notazione completa, per cui in ogni parametro verrà indicata la dipendenza dal pedice  $i=1,2$  relativo al neurone considerato; questo al fine di esaminare i differenti comportamenti del modello nell'interazione al

variare in modo indipendente di questi parametri. Consideriamo la dinamica dei due neuroni in presenza delle rispettive soglie costanti  $S_1, S_2$ ; sia  $\{\mathcal{F}_t := \sigma(\{V_1(s), V_2(s) : 0 \leq s \leq t\})\}_{t \geq 0}$  la filtrazione naturale di  $V_1$  e  $V_2$  e indichiamo con  $t_i \equiv t_{i,n-1}$  una realizzazione del tempo di primo passaggio  $T_{i,n-1}$ . Per  $s, t \in (t_i, T_{i,n})$ , si ha:

$$c_{V_i}(s, t) = \frac{\sigma_i \theta_i}{2} [e^{(s-t_i)/\theta_i} - e^{-(s-t_i)/\theta_i}] \sigma_i e^{-(t-t_i)/\theta_i} =: u_{V_i}(s) v_{V_i}(t).$$

Ora, con  $m_n$  definito in 5.3, indichiamo con  $t_{3-i,i}^* \equiv t_{3-i,i}^*(t_i)$  una realizzazione di  $T_{3-i,m_n-1}$ , ossia  $t_{3-i,i}^*$  è il tempo di sparo del neurone  $3-i$  immediatamente precedente  $t_i$ . Possiamo considerare poi la funzione, analoga a quella definita nella (5.14):

$$P_{3-i,i}(s|t_{3-i,i}^*, t_i) := \mathbb{E}[H_{3-i}(s)|\mathcal{F}_{t_i}] = \mathbb{P}(T_{3-i,m_n} \leq s). \quad (5.28)$$

Se allora  $t \in (t_i, T_{i,n})$ , la media del potenziale di membrana del neurone  $i$  è:

$$\mathbb{E}[V_i(t)] = \mathbb{E}\{\mathbb{E}[V_i(t)|\mathcal{F}_{t_i}]\} = \bar{m}_{U_i}(t|t_i) + m_i(t|t_i) + m_{i,3-i}(t|t_{3-i,i}^*, t_i) \quad (5.29)$$

dove abbiamo posto, analogamente all'Eq. (5.12),

$$\begin{aligned} \bar{m}_{U_i}(t|t_i) &= v_{0,i} e^{-(t-t_i)/\theta_i} + (\rho_i + \mu_i \theta_i) [1 - e^{-(t-t_i)/\theta_i}], \\ m_i(t|t_i) &= c_{0,i} \left[ \frac{e^{-(t-t_i)/\alpha_i} - e^{-(t-t_i)/\theta_i}}{1/\theta_i - 1/\alpha_i} \right], \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} m_{i,3-i}(t|t_{3-i,i}^*, t_i) &= k_i e^{-(t-t_i)/\theta_i} \\ &\times \int_{t_i}^t [1 - e^{-(s-t_i)/\alpha_i}] e^{(s-t_i)/\theta_i} P_{3-i,i}(s|t_{3-i,i}^*, t_i) ds. \end{aligned} \quad (5.30)$$

Consideriamo allora la variabile casuale

$$T_{V_{3-i}, S_{3-i}}(v_{0,3-i}, t_{3-i,i}^*) := \inf\{t \geq t_{3-i,i}^* : V_{3-i}(t) \geq S_{3-i}\}$$

che rappresenta il tempo di primo passaggio del potenziale di membra-

na del neurone  $3 - i$  attraverso la sua soglia di sparo  $S_{3-i}$  condizionato a  $V_{3-i}(t_{3-i,i}^*) = v_{0,3-i}$ , ed indichiamo con

$$G_{3-i,i}(t) \equiv G_{V_{3-i}}(S_{3-i}, t | v_{0,3-i}, t_{3-i,i}^*) := \mathbb{P}(T_{V_{3-i}, S_{3-i}}(v_{0,3-i}, t_{3-i,i}^*) \leq t)$$

la sua funzione di distribuzione. Ricordando la definizione di  $m_n$  e il significato dei tempi  $t_{3-i,i}^*$  e  $t_i$ , è abbastanza immediato realizzare che per la funzione definita in (5.28) si ha

$$\begin{aligned} P_{3-i,i}(s | t_{3-i,i}^*, t_i) &= \mathbb{P}(T_{V_{3-i}, S_{3-i}}(v_{0,3-i}, t_{3-i,i}^*) \leq s | T_{V_{3-i}, S_{3-i}}(v_{0,3-i}, t_{3-i,i}^*) \geq t_i) \\ &= \frac{G_{3-i,i}(s) - G_{3-i,i}(t_i)}{1 - G_{3-i,i}(t_i)}. \end{aligned} \quad (5.31)$$

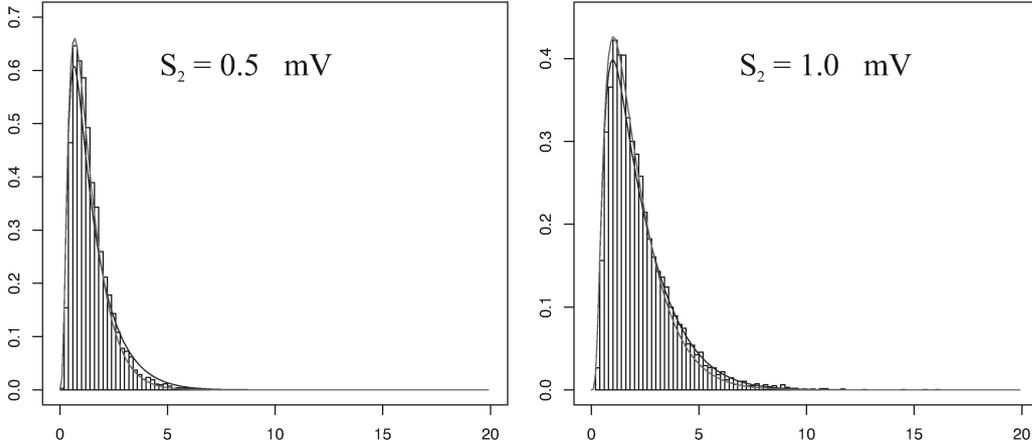


Figura 5.6: Curve delle densità del tempo di primo passaggio per  $V_2$  (linee grigie) sovrainposte ai corrispondenti istogrammi per i valori indicati della soglia  $S_2$ . Le linee nere si riferiscono alle approssimazioni fornite dalla 5.35. Gli altri parametri sono:  $\rho_1 = \rho_2 = 0$ ,  $\mu_1 = \mu_2 = 0$ ,  $\theta_1 = \theta_2 = 1$  ms,  $\alpha_1 = \alpha_2 = 1$  ms,  $c_{0,1} = c_{0,2} = 1$  mV·ms $^{-1}$ ,  $k_1 = 0$ ,  $k_2 = 1$  mV·ms $^{-1}$ ,  $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = 2$  mV $^2$ ·ms $^{-1}$ . Sull'asse orizzontale il tempo è in unità di  $\theta_2$ ; sull'asse verticale l'unità è ms $^{-1}$ .

Ora è possibile procedere all'approssimazione numerica delle due densità,

utilizzando il sistema di equazioni integrali scritte per  $V_1$  e  $V_2$ :

$$g_{V_i}[S_i, t] = -\psi_{V_i}[S_i, t|x_0, t_0] + \int_{t_0}^t \psi_{V_i}[S_i, t|S_i, \tau] g_{V_i}[S_i, \tau] d\tau. \quad (5.32)$$

Notiamo esplicitamente che in ciascuna di queste equazioni la relativa funzione  $\psi_{V_i}$ , come descritto in precedenza, dipende in generale, attraverso la media delle densità di transizione, dalla media del rispettivo processo. Poiché in questo caso ciascuna delle due medie, come riportate nelle (5.29), dipende anche dai tempi di sparo dell'altro neurone, le equazioni (5.32) risultano accoppiate.

Dobbiamo inoltre osservare che la distribuzione di  $T_{i,n} - t_i$  non coincide con la distribuzione dell'ISI  $T_{i,n} - T_{i,n-1}$ , ma rappresenta soltanto la distribuzione del tempo di primo passaggio di  $V_i$  attraverso la sua soglia di sparo  $S_i$  condizionata a  $V_i(t_i) = v_{0,i}$ . Le linee continue nelle Figure 5.6 e 5.7 mostrano le densità del tempo di primo passaggio approssimate che abbiamo ottenuto per  $V_2$  sovrapposte ad un istogramma delle corrispondenti densità ricavate dalla simulazione numerica mediante discretizzazione (metodo di Eulero) della relativa equazione differenziale stocastica. Osserviamo che l'accordo è più che soddisfacente per tutte le soglie di sparo considerate.

Ci proponiamo allora di ottenere un'approssimazione per gli ISI di entrambi i neuroni. Maggiorando  $P_{3-i,i}(s|t_{3-i,i}^*, t_i)$  e  $[1 - e^{-(s-t_i)/\alpha_i}]$  con l'unità nell'Eq. (5.30), otteniamo

$$m_{i,3-i}(t|t_{3-i,i}^*, t_i) \leq k_i \theta_i [1 - e^{-(t-t_i)/\theta_i}].$$

Questo ci assicura che, nell'ipotesi che

$$S_i - \sup_{t \geq t_i} \{ \bar{m}_i(t|t_i) + m_i(t|t_i) + k_i \theta_i [1 - e^{-(t-t_i)/\theta_i}] \} > \sqrt{\sigma_i^2 \theta_i} \quad (5.33)$$

il processo  $V_i$  si trova nel regime asintotico descritto dal Teorema 2.

Supponendo allora che per entrambi i processi valga la (5.33), poniamo

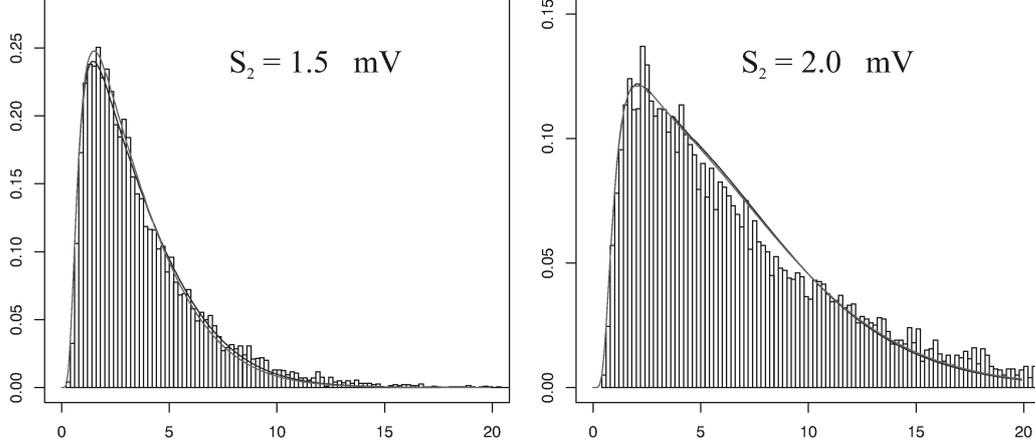


Figura 5.7: Curve delle densità del tempo di primo passaggio per  $V_2$  (linee grigie) sovrainposte ai corrispondenti istogrammi per i valori indicati della soglia  $S_2 \equiv V_S$ . Le linee nere si riferiscono alle approssimazioni fornite dalla 5.35. Gli altri parametri sono fissati come nella Figura 5.6.

$l_i = \lim_{t \rightarrow +\infty} m_{i,3-i}(t|t_{3-i,i}^*, t_i)/k_i$ , e ricordando che

$$\begin{aligned}
 h_{V_i} &= \lim_{t \rightarrow +\infty} -\psi_{V_i}(S_i, t|y, \tau) \\
 &= \frac{S_i - k_i(2l_i - \theta_i) - (\rho_i + \mu_i\theta_i)}{\theta_i \sqrt{\pi\sigma_i^2\theta_i}} e^{-\frac{[S_i - k_i l_i - (\rho_i + \mu_i\theta_i)]^2}{\sigma_i^2\theta_i}}, \quad (5.34)
 \end{aligned}$$

dall'applicazione del Teorema 2, per  $t - t_i \gg \max\{\alpha_i, \theta_i\}$ , otteniamo

$$g_{V_i}(S_i, t|v_0, t_i) \approx h_{V_i} e^{-h_{V_i} \cdot (t-t_i)}. \quad (5.35)$$

Senza perdere in generalità, consideriamo il neurone 2 e sia  $t_2$  uno dei suoi tempi di sparo. Siano poi  $t_1 = t_{1,2}^*(t_2)$  il tempo di sparo del neurone 1 immediatamente precedente  $t_2$  e  $\bar{t}_2 = t_{2,1}^*(t_1)$  il tempo di sparo del neurone 2 immediatamente precedente  $t_1$ . Per  $s \geq t_2$ , dalla (5.31) e dalla (5.35) scritte per  $i = 1$ , otteniamo

$$P_{1,2}(s|t_1, t_2) \approx P_{1,2}(s|t_2) = 1 - e^{-h_{V_1} \cdot (s-t_2)}. \quad (5.36)$$

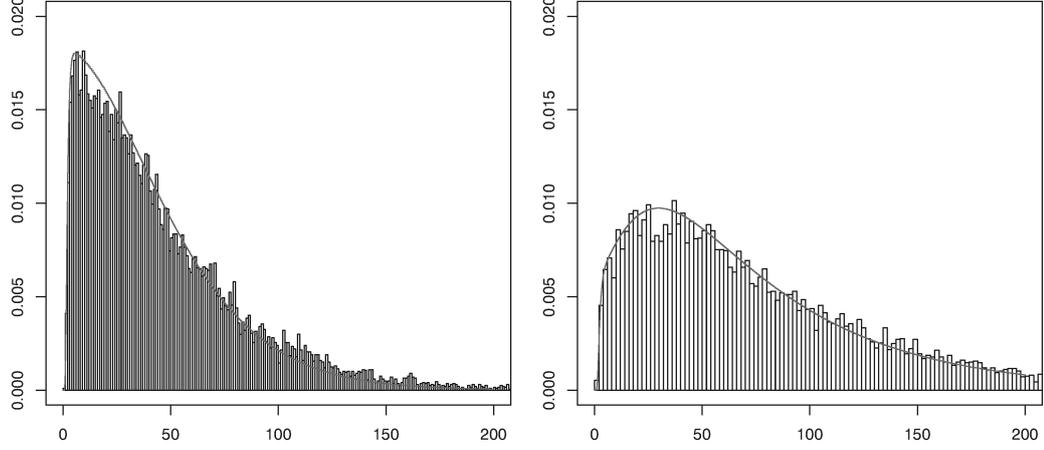


Figura 5.8: Il caso della mutua eccitazione:  $k_1 = k_2 = 0.25 \text{ mV}\cdot\text{ms}^{-1}$ . La linea grigia è la curva della nostra approssimazione per la densità del tempo di primo passaggio dei processi  $V_1(t)$  (sulla sinistra) e  $V_2(t)$  (sulla destra). Gli istogrammi si riferiscono alle relative densità degli ISI ottenute per simulazione: il neurone 1 sulla sinistra, il neurone 2 sulla destra. Gli altri valori per i parametri sono:  $\rho_1 = \rho_2 = 0$ ,  $\mu_1 = \mu_2 = 0$ ,  $c_{0,1} = c_{0,2} = 0.25 \text{ mV}\cdot\text{ms}^{-1}$ ,  $\theta_1 = \theta_2 = 1 \text{ ms}$ ,  $\alpha_1 = \alpha_2 = 1 \text{ ms}$ ,  $v_{0,1} = v_{0,2} = -2 \text{ mV}$ ,  $\sigma_1^2 = 1$ ,  $\sigma_2^2 = 0.75 \text{ mV}^2\cdot\text{ms}^{-1}$  and  $V_S = 2 \text{ mV}$ .

Occorre osservare a questo punto che l'approssimazione (5.36) appena ottenuta, seppure formalmente identica alla precedente (5.20), è in realtà profondamente differente: mentre in precedenza si considerava il regime asintotico per entrambi i neuroni attraverso i valori asintotici  $h_{\tilde{V}_1}$ ,  $h_{\tilde{V}_2}$  forniti dalle (5.10), (5.24), in questo caso utilizziamo i valori  $h_{V_i}$  forniti dalla (5.34) che dipendono da  $l_i$ .

Utilizzando allora la (5.36) nella (5.30), possiamo ottenere un'approssimazione  $\tilde{m}_{2,1}(t|t_2)$  per  $m_{2,1}(t|t_1, t_2)$  che non dipenda da  $t_1$ :

$$\begin{aligned}
 \tilde{m}_{2,1}(t|t_2) = & k_2 \theta_2 \left[ 1 - e^{-(t-t_2)/\theta_2} \right] - k_2 \frac{e^{-(t-t_2)/\alpha_2} - e^{-(t-t_2)/\theta_2}}{1/\theta_2 - 1/\alpha_2} \\
 & + k_2 \frac{e^{-h_{V_1}(t-t_2)/\theta_2} - e^{-(t-t_2)/\theta_2}}{h_{V_1} - 1/\theta_2} \\
 & - k_2 \frac{e^{-(h_{V_1}+1/\alpha_2)(t-t_2)} - e^{-(t-t_2)/\theta_2}}{h_{V_1} + 1/\alpha_2 - 1/\theta_2}.
 \end{aligned} \tag{5.37}$$

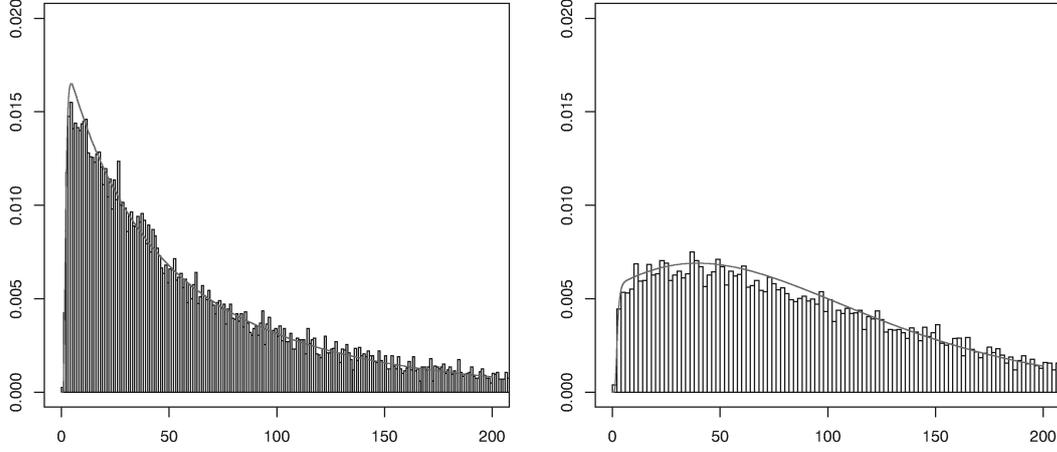


Figura 5.9: Il caso dell'inibizione–eccitazione. Gli altri parametri sono scelti come in Figura 5.8 con  $k_1 = -0.1, k_2 = 0.25 \text{ mV}\cdot\text{ms}^{-1}$ .

Tuttavia notiamo che il valore  $h_{V_1}$  resta dipendente da  $l_1$ . Procediamo allo stesso modo per il neurone 1, ottenendo  $\tilde{m}_{1,2}(t|t_1)$  con espressione analoga a quella riportata nella (5.37) scambiando gli indici 1 e 2. Infine, per rendere effettivamente utilizzabile la procedura finora descritta, ci serviamo della relazione  $l_1 = \lim_{t \rightarrow +\infty} m_{1,2}(t|\bar{t}_2, t_1)/k_1 \approx \lim_{t \rightarrow +\infty} \tilde{m}_{1,2}(t|t_1)/k_1 = \theta_1$ .

Così, sostituendo  $m_{2,1}(t|t_1, t_2)$  con  $\tilde{m}_{2,1}(t|t_2)$  nella Eq. (5.29) e  $l_1$  con  $\theta_1$  nell'Eq. (5.34), possiamo ottenere un'approssimazione numerica della densità del tempo di primo passaggio per  $V_2$  mediante l'Equazione (5.32): poiché tuttavia in questa Equazione non compare più la dipendenza da  $t_1$ , possiamo dedurre che essa approssimi anche la densità degli ISI del neurone 2. Lo stesso può essere affermato per il neurone 1. Nelle Figure 5.8, 5.9 e 5.10 vengono mostrate le approssimazioni delle densità degli ISI ottenute con il metodo proposto per una coppia di neuroni caratterizzati da differente livello di rumore ( $\sigma_1^2 = 1, \sigma_2^2 = 0.75$ ) in tre differenti situazioni: mutua eccitazione bilanciata ( $k_1 = k_2 = 0.25$ ), inibizione–eccitazione ( $k_1 = -0.1, k_2 = 0.25$ ) ed eccitazione–inibizione ( $k_1 = 0.25, k_2 = -0.1$ ). Nelle stesse figure queste densità approssimate sono poste a confronto con gli istogrammi degli ISI ottenuti dalla simulazione delle traiettorie dei processi  $V_1$  e  $V_2$ . Confrontando i grafici per il neurone 1 (sulla sinistra nelle Figure 5.8 e 5.9), osserviamo come l'effetto dell'inibizione fornita dal neurone 2 cambi il profilo delle densità: la

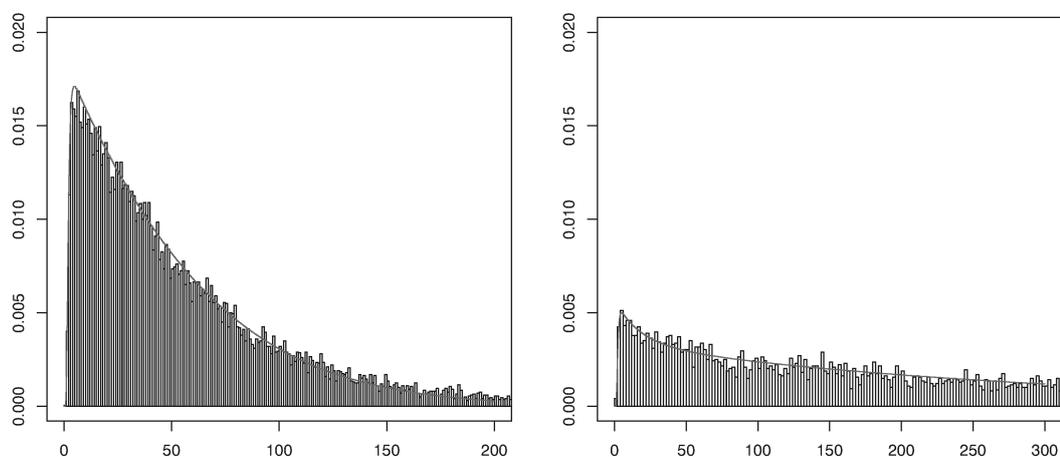


Figura 5.10: Il caso dell'eccitazione–inibizione. Gli altri parametri sono scelti come in Figura 5.8 con  $k_1 = 0.25$ ,  $k_2 = -0.1 \text{ mV}\cdot\text{ms}^{-1}$ .

massa di probabilità diviene meno concentrata in corrispondenza di piccoli valori dei tempi e si dilata sull'asse temporale. Un effetto simile, seppure meno evidente, può essere osservato anche per il neurone 2 (sulla destra delle Figure 5.8 e 5.9). Nelle Figure 5.9 e 5.10, le curve per il neurone 1 (sulla sinistra) non sono molto differenti: infatti, nella Figura 5.10, il neurone 1 è ancora soggetto ad inibizione, non direttamente ma come un effetto di feedback dell'azione inibitoria che esso stesso esercita sul neurone 2. Ovviamente, la scelta  $k_2 = -0.1$  provoca un effetto di inibizione diretta sulla dinamica del neurone 2 che ne appiattisce la densità degli ISI (si confrontino le parti destre delle Figure 5.9 e 5.10). Infine, osserviamo in tutte le figure l'effetto del livello di rumore: quando questo è più alto, l'effetto delle correnti di interazione applicate è maggiormente visibile sia nel caso di eccitazione che in quello di inibizione.



# Appendice A

## Software

GaDiFPT è un pacchetto R da me realizzato per l'approssimazione della densità del tempo di primo passaggio per processi di diffusione gaussiani attraverso soglie regolari. Il software R, considerato comunemente il linguaggio di elezione per l'analisi statistica dei dati, è stato scelto perché open-source, di semplice utilizzo ed indipendente dal sistema operativo. La sua popolarità è dovuta anche alla ampia disponibilità di moduli distribuiti con licenza GPL e organizzati in un apposito sito (CRAN, Comprehensive R Archive Network). Tramite questi moduli è possibile estendere ulteriormente le capacità del programma stesso.

Nel pacchetto GaDiFPT qui presentato sono implementati sia la procedura di quadratura numerica dell'Equazione (4.2) che il metodo HRM descritto nel Capitolo 4, indicati rispettivamente nel seguito con le sigle QUAD e HRM. L'utente deve fornire, attraverso apposite `functions`, i coefficienti del drift del processo e l'espressione per la soglia, nonché i parametri che caratterizzano tempo e stato iniziale e il passo di integrazione richiesto. Il software valuta in primo luogo la media del processo considerato, per verificare che ci si trovi in regime sotto soglia. Procede quindi ad una prima ricostruzione della densità di tempo di primo passaggio con entrambi i metodi (QUAD e HRM) e ne confronta graficamente i risultati. A questo punto l'utente può scegliere di raffinare la ricostruzione dimezzando il passo di integrazione  $\Delta t$  ripetutamente, fino al raggiungimento dell'accuratezza desiderata; a tal fine, ad ogni iterazione della procedura di raffinamento viene fornito il valore mas-

simo della differenza tra la densità calcolata in precedenza e quella corrente. Infine, vengono prodotte le statistiche relative a media, varianza e quartili del tempo di primo passaggio. Sono forniti alcuni esempi di implementazione per i principali processi di diffusione gaussiana (Wiener, Wiener con drift, Ornstein-Uhlenbeck) attraverso differenti soglie, nonché un esempio di programma chiamante che utilizza le routines del pacchetto. Il pacchetto è stato sottomesso al CRAN ed è in attesa di conferma.

## A.1 Struttura e principali routines

Riportiamo nella seguente Figura A.1 lo scheletro di un esempio di programma chiamante, contenuto nella cartella *demo* del pacchetto (script `mainFPT.R`). Richiamiamo inoltre una breve descrizione delle principali routines.

- a) `userfunc.R`: uno *script* che raccoglie le funzioni fornite dall'utente: i coefficienti  $a(t)$ ,  $b(t)$  e  $\sigma(t)$  definiti nell'Equazione (4.6) per i momenti infinitesimali e i relativi parametri.
- b) `userparam.R`: uno *script* che raccoglie i parametri generali forniti dall'utente: tempo e stato iniziale, tempo finale, passo temporale per l'integrazione, numero di spari da simulare.
- c) `userthresh.R`: uno *script* che raccoglie le espressioni fornite dall'utente per la soglia  $S(t)$  e la sua derivata prima.
- d) `builtfunc.R`: una *function* che costruisce la funzione  $\psi$ , nucleo dell'equazione integrale (4.2).
- e) `vectorsetup.R`: una *function* che costruisce i vettori media e covarianza del processo su tutti i nodi della mesh fissata.
- f) `FPTdensity.by.int.R`: una *function* che valuta la densità del tempo di primo passaggio e la relativa funzione di distribuzione su tutti i nodi della mesh fissata.
- g) `FPTsimul.R`: una *function* che genera  $M$  tempi di sparo per il processo considerato mediante l'Hazard Rate Method; dal relativo istogramma si ottiene un'approssimazione per la densità del tempo di primo passaggio.

## A.2 Esempi di uso

### A.2.1 Processo di Ornstein–Uhlenbeck

I coefficienti  $a(t)$ ,  $b(t)$  e  $\sigma(t)$  vengono forniti attraverso le seguenti functions (inclide nello script esemplificativo `driftOU.R` nel pacchetto):

```
a <- function(t) { a <- - 1.0/theta + 0.0*t };
b <- function(t) { b <- rho/theta b <- b + mu + 0.0*t };
cc <- function(t) { cc <- sigma2 + 0.0*t }.
```

Nello stesso script vengono specificati i parametri del processo, mentre nello script `OUparam.R` vengono fissati i parametri relativi allo stato iniziale e alle specifiche dell’esecuzione; infine nello script `Constthresh.R` viene specificata l’espressione per la soglia costante  $S$ . I valori fissati per tutti questi parametri nell’esempio qui presentato sono riassunti nella Tabella A.1 mentre la Figura A.2 riproduce una schermata prodotta dal pacchetto al termine dell’esecuzione: sono riportate la massa di probabilità raggiunta e le stime ottenute da entrambi i metodi (QUAD e HRM) per la media e la mediana del tempo di primo passaggio.

Nelle Figure A.3–A.4 sono mostrati i risultati dell’esecuzione: la media del processo e la funzione di rischio stimata; l’istogramma degli spari e il confronto tra la densità ricostruita per quadratura numerica e quella ottenuta dall’istogramma degli spari.

Parametri del processo		valori	Parametri di input		valori
costante di tempo	$\theta$	$10\text{ms}^{-1}$	tempo iniziale	$t_0$	0.0ms
potenziale a riposo	$\rho$	0.0mV	stato iniziale	$x_0$	0.0mV
drift	$\mu$	0.1mV/ms	tempo finale	$T_{fin}$	1000ms
varianza	$\sigma^2$	0.1mV <sup>2</sup> /ms	passo temporale	$\Delta t$	0.1ms
			numero di spari	$M$	5000
			soglia di sparo	$S$	2.5mV

Tabella A.1: Valori dei parametri utilizzati nella simulazione del processo di Ornstein–Uhlenbeck.

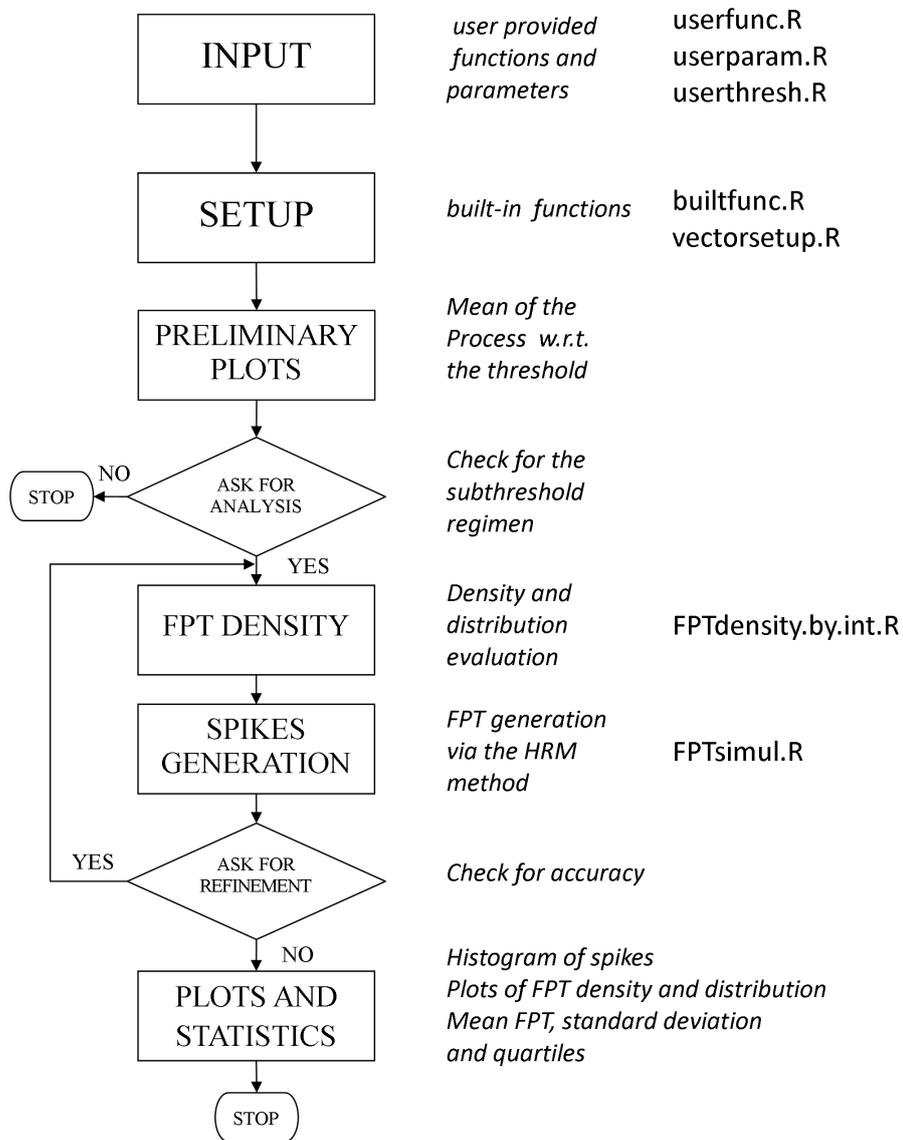


Figura A.1: Esempio di utilizzo del pacchetto GaDiFPT: a sinistra il diagramma di flusso di un'esecuzione dello script mainFPT.R; al centro la descrizione dei singoli passi della procedura; a destra le routines coinvolte in ciascun passo.

```

#####
#####          First Passage Time Simulation          #####
#####          for Gaussian Diffusions: Results        #####
#####
#####

PROBABILITY MASS REACHED = 0.9995752

Mean time from the density (ms) = 140.2711546
Standard deviation (ms) = 125.6123787
Median time (ms) = 102.05

Mean time for the spikes (ms) = 140.9384485
Standard deviation (ms) = 125.101186
Median time for the spikes (ms) = 100.5628397

```

Figura A.2: Schermata dei risultati dell'esecuzione del pacchetto GaDiFPT per un processo di Ornstein–Uhlenbeck. I parametri sono fissati ai valori specificati nella Tabella A.1.

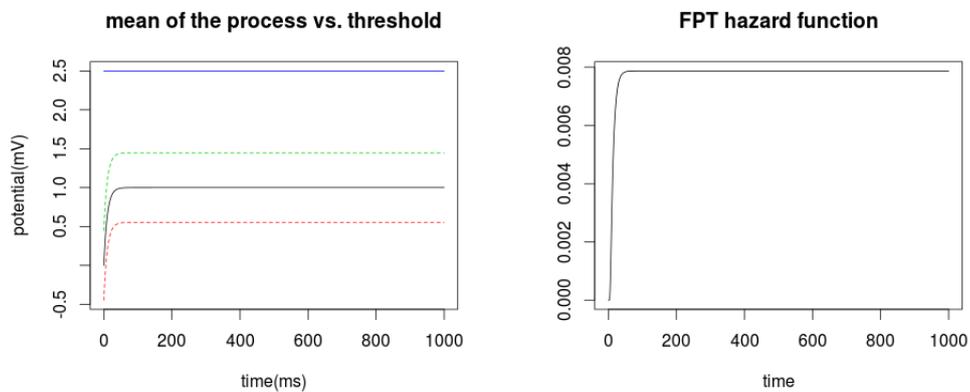


Figura A.3: Grafici prodotti dal pacchetto GaDiFPT nel caso di un processo di Ornstein–Uhlenbeck. A sinistra la media del processo a confronto con la soglia fissata: le linee tratteggiate rappresentano l'intervallo media  $\pm$  deviazione standard; a destra la funzione di rischio. Si osservi il rapido raggiungimento del valore asintotico.

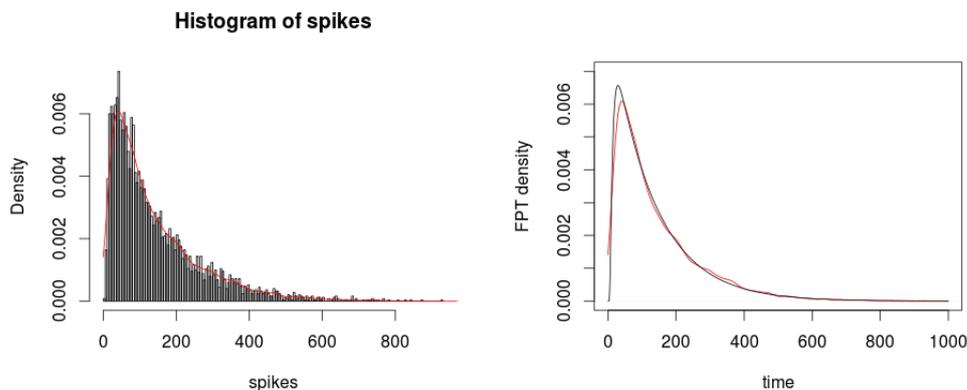


Figura A.4: Grafici prodotti dal pacchetto GaDiFPT nel caso di un processo di Ornstein–Uhlenbeck. A sinistra l’istogramma degli spari simulati: la linea rossa rappresenta un’approssimazione della densità del tempo di primo passaggio ottenuta a partire dall’istogramma; a destra la densità ottenuta attraverso la quadratura numerica dell’equazione integrale (QUAD, linea nera) sovrapposta alla densità ricostruita attraverso l’istogramma degli spari (HRM, linea rossa).

## A.2.2 Modello LIF con parametri di tipo logistico

Presentiamo i risultati della simulazione del processo descritto nella Sezione 4.3.3. In questo caso le funzioni  $a(t)$ ,  $b(t)$  e  $\sigma(t)$  vengono fornite nello script esemplificativo `userfunc.R` incluso nel pacchetto), come:

```

a <- function(t) {
temp <- erre*(t-t0)/theta
a <- -(1.0 + kappa*exp(-temp))/theta
};

b <- function(t) {
temp <- erre*(t-t0)/theta
b <- rho*(1.0 + kappa*exp(-temp))/theta
b <- b + mu
};

cc <- function(t) { cc <- sigma2 + 0.0*t }.

```

Nello stesso script vengono specificati i parametri del processo, mentre nello script `userparam.R` vengono fissati i parametri relativi allo stato ini-

Parametri del processo		valori	Parametri di input		valori
costante di tempo	$\theta$	$38.75\text{ms}^{-1}$	tempo iniziale	$t_0$	0.0ms
potenziale a riposo	$\rho$	0.0mV	stato iniziale	$x_0$	7.5mV
drift	$\mu$	0.2846mV/ms	tempo finale	$T_{fin}$	4000ms
varianza	$\sigma^2$	0.1824mV <sup>2</sup> /ms	passo temporale	$\Delta t$	0.5ms
rapporto tra le costanti	$r$	3	numero di spari	$M$	5000
ascissa del potenziale	$\alpha$	1	soglia di sparo	$S$	15.5mV

Tabella A.2: Valori dei parametri utilizzati nella simulazione del processo LIF a parametri dipendenti dal tempo.

```
#####
##### First Passage Time Simulation #####
##### for Gaussian Diffusions: Results #####
#####
PROBABILITY MASS REACHED = 0.99239

Mean time from the density (ms) = 858.5082835
Standard deviation (ms) = 725.139798
Median time (ms) = 650.25

Mean time for the spikes (ms) = 890.7129826
Standard deviation (ms) = 799.8776073
Median time for the spikes (ms) = 634.5790081
```

Figura A.5: Schermata dei risultati dell'esecuzione del pacchetto GaDiFPT per un processo LIF a parametri dipendenti dal tempo. I parametri sono fissati ai valori specificati nella Tabella A.2.

ziale e alle specifiche dell'esecuzione; infine nello script `userthresh.R` viene specificata l'espressione per la soglia costante  $S$ . I valori scelti per tutti questi parametri nell'esempio qui presentato sono riassunti nella Tabella A.2 mentre la Figura A.5 riproduce una schermata prodotta dal pacchetto al termine dell'esecuzione: sono riportate la massa di probabilità raggiunta e le stime ottenute da entrambi i metodi per la media e la mediana del tempo di primo passaggio. Infine nelle Figure A.6–A.7 sono mostrati i risultati dell'esecuzione: la media del processo e la funzione di rischio stimata; l'istogramma degli spari e il confronto tra la densità ricostruita per quadratura numerica e quella ottenuta dall'istogramma degli spari.

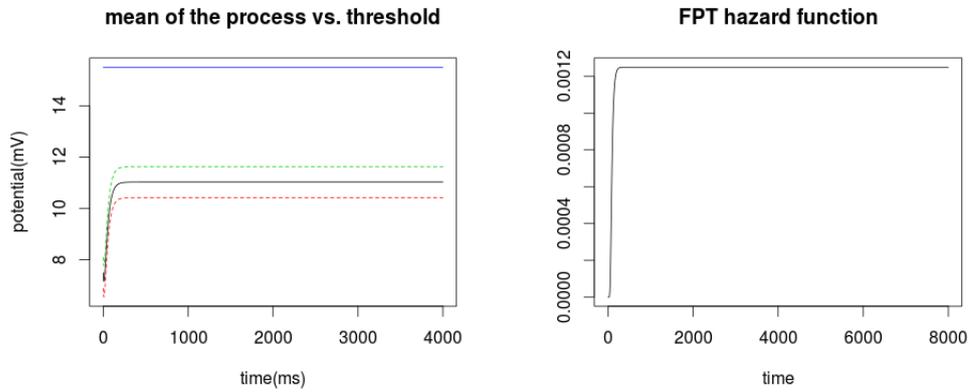


Figura A.6: Grafici prodotti dal pacchetto GaDiFPT nel caso del processo LIF con i parametri specificati nella Tabella A.2. A sinistra la media del processo a confronto con la soglia fissata: le linee tratteggiate rappresentano l'intervallo media  $\pm$  deviazione standard; a destra la funzione di rischio. Si osservi il rapido raggiungimento del valore asintotico.

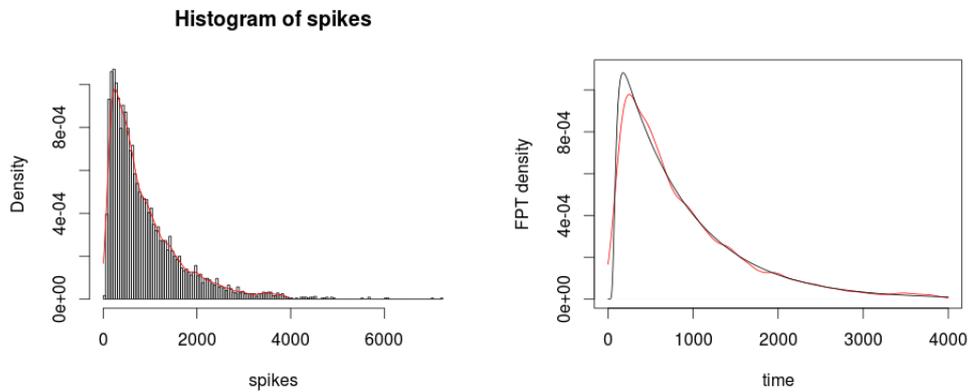


Figura A.7: Grafici prodotti dal pacchetto GaDiFPT nel caso del processo LIF con i parametri specificati nella Tabella A.2. A sinistra l'istogramma degli spari simulati: la linea rossa rappresenta un'approssimazione della densità del tempo di primo passaggio ottenuta a partire dall'istogramma; a destra la densità ottenuta attraverso la quadratura numerica dell'equazione integrale (QUAD, linea nera) sovrapposta alla densità ricostruita attraverso l'istogramma degli spari (HRM, linea rossa).

# Bibliografia

- [1] ABBOTT, L., AND VAN VREESWIJK, C. Asynchronous states in a network of pulse-coupled oscillators. *Phys Rev E* 48 (1993), 1483–1490.
- [2] ASMUSSEN, S., AND GLYNN, P. W. *Stochastic simulation: algorithms and analysis*. Stochastic modelling and applied probability. Springer, New York, 2007.
- [3] BUONOCORE, A., CAPUTO, L., PIROZZI, E., AND CARFORA, M. F. On the dynamics of a couple of mutually interacting neurons. In *Computer Aided Systems Theory - EUROCAST 2013*, R. Moreno-Díaz, F. Pichler, and A. Quesada-Arencibia, Eds., vol. 8111 of *Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, 2013, pp. 36–44.
- [4] BUONOCORE, A., CAPUTO, L., PIROZZI, E., AND CARFORA, M. F. Gauss-diffusion processes for modeling the dynamics of a couple of interacting neurons. *Math Biosci Eng* 11, 2 (2014), 189–201.
- [5] BUONOCORE, A., CAPUTO, L., PIROZZI, E., AND CARFORA, M. F. A simple algorithm to generate firing times for Leaky Integrate-and-Fire neuronal model. *Math Biosci Eng* 11, 1 (2014), 1–10.
- [6] BUONOCORE, A., CAPUTO, L., PIROZZI, E., AND RICCIARDI, L. M. On a stochastic Leaky Integrate and Fire neuronal model. *Neural Comput* 22 (2010), 2558–2585.
- [7] BUONOCORE, A., CAPUTO, L., PIROZZI, E., AND RICCIARDI, L. M. The first passage time problem for Gauss-diffusion processes: Algorithmic approaches and applications to LIF neuronal model. *Methodol Comput Appl Probab* 13, 1 (2011), 29–57.

- [8] BUONOCORE, A., NOBILE, A. G., AND RICCIARDI, L. M. A new integral equation for the evaluation of first-passage-time probability densities. *Adv Appl Prob* 19 (1987), 784–800.
- [9] BURKITT, A. N. A review of the integrate-and-fire neuron model: I. homogeneous synaptic input. *Biol Cybern* 95, 1 (2006), 1–19.
- [10] CALVIN, W. H., AND STEVENS, C. F. Synaptic noise and other sources of randomness in motoneuron interspike intervals. *J Neurophysiol* 31 (1968), 574–587.
- [11] CAPOCELLI, R. M., AND RICCIARDI, L. M. Diffusion approximation and first passage time problem for a model neuron. *Kybernetik* 8 (1971), 214–223.
- [12] COLE, K. S. Dynamic electrical characteristics of squid axon membrane. *Arch Sci Physiol* 3 (1949), 253–258.
- [13] COX, D. R., AND MILLER, H. D. *The theory of stochastic processes*, vol. 134. CRC Press, 1977.
- [14] CRESCENZO, A. D., MARTINUCCI, B., AND PIROZZI, E. On the dynamics of a pair of coupled neurons subject to alternating input rates. *BioSystems* 79 (2005), 109–116.
- [15] CURTIS, D. R., AND ECCLES, J. C. The time courses of excitatory and inhibitory synaptic actions. *J Physiol* 145, 3 (1959), 529–546.
- [16] CURTIS, D. R., AND ECCLES, J. C. Synaptic action during and after repetitive stimulation. *J Physiol* 150, 2 (1960), 374–398.
- [17] DONG, Y., MIHALAS, F., AND NIEBUR, E. Improved integral equation solution for the first passage time of leaky integrate-and-fire neurons. *Neural Comput* 23, 2 (2011), 421–434.
- [18] FATT, P., AND KATZ, B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J Physiol* 117 (1952), 109–128.

- [19] FELLER, W. Diffusion processes in one dimension. *Trans Am Math Soc* 77 (1954), 1–31.
- [20] FENG, J. Is the integrate-and-fire model good enough? a review. *Neural Comp* 13 (2001), 955–975.
- [21] FITZHUGH, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys J* 1, 6 (1961), 445–466.
- [22] FORTET, R. Les fonctions aléatoires du type de Markoff associées à certaines équations linéaires aux dérivées partielles du type parabolique. *J math pures appl* 22 (1943), 177–243.
- [23] FOURCAUD-TROCMÉ, N., HANSEL, D., VAN VREESWIJK, C., AND BRUNEL, N. How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs. *J Neurosci* 23, 37 (2003), 11628–11640.
- [24] GERSTEIN, G. L., AND MANDELBROT, B. Random walk models for the spike activity of a single neuron. *Biophys J* 4, 1 (part 1) (1964), 41–68.
- [25] GERSTNER, W. Time structure of the activity in neural network models. *Phys Rev E* 51 (1995), 738–758.
- [26] GIHMAN, I. I., AND SKOROHOD, A. V. *The theory of stochastic processes. Vol. 1.* Springer-Verlag, 1974.
- [27] GIORNO, V., NOBILE, A. G., AND RICCIARDI, L. M. On the asymptotic behaviour of first-passage-time densities for one-dimensional diffusion processes and varying boundaries. *Adv Appl Prob* 22 (1990), 883–914.
- [28] GIORNO, V., NOBILE, A. G., RICCIARDI, L. M., AND SATO, S. On the evaluation of first-passage-time probability densities via non-singular integral equations. *Adv Appl Prob* 21 (1989), 20–36.
- [29] GIRAUDO, M. T., SACERDOTE, L., AND ZUCCA, C. A Monte Carlo method for the simulation of first passage times of diffusion processes. *Methodol Comput Appl Probab* 3, 2 (2001), 215–231.

- [30] HODGKIN, A. L., AND HUXLEY, A. F. Action potentials recorded from inside a nerve fibre. *Nature* 144 (1939), 710–711.
- [31] HODGKIN, A. L., AND HUXLEY, A. F. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. *J Physiol* 116, 4 (1952), 473–496.
- [32] HODGKIN, A. L., AND HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 117, 4 (1952), 500–544.
- [33] HODGKIN, A. L., HUXLEY, A. F., AND KATZ, B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. *J Physiol* 116, 4 (1952), 424–448.
- [34] HODGKIN, A. L., AND RUSHTON, W. A. The electrical constants of a crustacean nerve fiber. *Proc R Soc Lon B B133* (1946), 444–479.
- [35] IACUS, S. M. *Simulation and Inference for Stochastic Differential Equations With R Examples*. Springer, 2008.
- [36] JACK, J. J. B., NOBLE, D., AND TSIEN, R. W. *Electric current flow in excitable cells*. Clarendon, Oxford, 1985.
- [37] JOLIVET, R., LEWIS, T. J., AND GERSTNER, W. Generalized Integrate-and-Fire models of neuronal activity approximate spike trains of a detailed model to a high degree of accuracy. *J Neurophysiol* 92 (2004), 959–976.
- [38] JÁIMEZ, R. G., ROMÁN, P. R., AND RUIZ, F. T. A note on the Volterra integral equation for the first passage time probability density. *J Appl Probab* 32 (1995), 635–648.
- [39] KARLIN, S., AND TAYLOR, H. E. *A first course in stochastic processes*. Academic Press, 1975.
- [40] KEENER, J., AND SNEYD, J. *Mathematical Physiology I: Cellular Physiology, 2nd Ed.* Springer, 2009.

- [41] KLOEDEN, P. E., AND PLATEN, E. *Numerical solution of stochastic differential equations*. Springer-Verlag Berlin ; New York, 1992.
- [42] KOCH, C. *Biophysics of Computation*. Oxford University Press; New York, 1999.
- [43] KUNO, M., AND MIYAHARA, J. T. Nonlinear summation of unit synaptic potentials in spinal motoneurons of the cat. *J Physiol* 201 (1969), 465–477.
- [44] LÁNSKÝ, P. On approximations of Stein’s neuronal model. *J Theor Biol* 107 (1984), 631–647.
- [45] LÁNSKÝ, P., SANDA, P., AND HE, J. The parameters of the stochastic leaky integrate-and-fire neuronal model. *J Comput Neurosci* 21 (2006), 211–223.
- [46] LAPICQUE, L. Recherches quantitatives sur l’excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *J Physiol Pathol Gen* 9 (1907), 620–635.
- [47] LAPICQUE, L. Quantitative investigations of electrical nerve excitation treated as polarization. *Biol Cybern* 97, 5–6 (2007), 341–349.
- [48] LIU, Y. H., AND WANG, X. J. Spike–frequency adaptation of a generalized leaky integrate–and–fire model neuron. *J Comput Neurosci* 10 (2001), 25–45.
- [49] MARMONT, G. Studies on the axon membrane; a new method. *J Cell Physiol* 34, 3 (1949), 351–382.
- [50] NAGUMO, J., ARIMOTO, S., AND YOSHIZAWA, S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc IRE* 50, 10 (1962), 2061–2070.
- [51] NARDO, E. D., NOBILE, A., PIROZZI, E., AND RICCIARDI, L. M. A computational approach to the first-passage-time problems for Gauss-Markov processes. *Adv Appl Prob* 33 (2001), 453–482.

- [52] NOBILE, A., PIROZZI, E., AND RICCIARDI, L. M. Asymptotics and evaluations of fpt densities through varying boundaries for Gauss-Markov processes. *Scie Math Japon* 67, 2 (2008), 241–266.
- [53] NOBILE, A., RICCIARDI, L. M., AND SACERDOTE, L. Exponential trends of Ornstein-Uhlenbeck first-passage-time densities. *J Appl Prob* 22, 2 (1985), 360–369.
- [54] POLITI, A., AND LUCCIOLI, S. Dynamics of networks of leaky-integrate-and-fire neurons. In *Network Science: Complexity in Nature and Technology*, E. Estrada, M. Fox, D. J. Higham, and G. L. Oppo, Eds. Springer, 2010, pp. 217–242.
- [55] RALL, W. Distributions of potential in cylindrical coordinates and time constants for a membrane cylinder. *Biophys J* 9, 12 (1969), 1509–1541.
- [56] RALL, W. Time constants and electrotonic length of membrane cylinders and neurons. *Biophys J* 9, 12 (1969), 1483–1508.
- [57] RICCIARDI, L. M. On the transformation of diffusion processes into the Wiener process. *J Math Analysis Appl* 54 (1976), 185–199.
- [58] RICCIARDI, L. M., AND SATO, S. Diffusion processes and first-passage time problems. In *Lectures in applied mathematics and informatics*, L. M. Ricciardi, Ed. Manchester University Press, 1990, pp. 206–285.
- [59] RINZEL, J. Integration and propagation of neuroelectric signals. In *Studies in Mathematical Biology*, S. A. Levin, Ed., vol. 15. Mathematical Association of America, 1978, pp. 1–66.
- [60] ROSS, S. M. *Introduction to the Probability Models, Ninth Edition*. Academic Press, Inc., Orlando, FL, USA, 2006.
- [61] SAKAGUCHI, H., AND TOBIISHI, S. Synchronization and spindle oscillation in noisy integrate-and-fire-or-burst neurons with inhibitory coupling. *Progr Theor Phys* 114, 3 (2005), 1–18.
- [62] SIROVICH, R., SACERDOTE, L., AND VILLA, A. E. P. Effect of increasing inhibitory inputs on information processing within a small

- network of spiking neurons. In *Computational and Ambient Intelligence*, F. Sandoval, A. Prieto, J. Cabestany, and M. Graña, Eds., vol. 4507 of *Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, 2007, pp. 23–30.
- [63] SOULA, H., AND CHOW, C. C. Stochastic dynamics of a finite-size spiking neural network. *Neural Comput* 19, 12 (2007), 3262–3292.
- [64] STEIN, R. B. A theoretical analysis of neuronal variability. *Biophys J* 5 (1965), 173–194.
- [65] STEVENS, C. F., AND ZADOR, A. M. Novel integrate-and-fire-like model of repetitive firing in cortical neurons. In *Proc. of the 5th Joint Symposium on Neural Computation* (1998), UCSD, La Jolla, CA.
- [66] TAILLEFUMIER, T., AND MAGNASCO, M. O. A fast algorithm for the first-passage times of Gauss-Markov processes with Hölder continuous boundaries. *J Stat Phys* 40 (2010), 1–27.
- [67] TUCKWELL, H. *Introduction to Theoretical Neurobiology: Volume 1, Linear Cable Theory and Dendritic Structure*. Cambridge Energy Studies. Cambridge University Press, 1988.
- [68] TUCKWELL, H. *Introduction to Theoretical Neurobiology: Volume 2, Nonlinear and Stochastic Theories*. Cambridge Studies in Mathematical Biology. Cambridge University Press, 1988.
- [69] TUCKWELL, H., AND COPE, D. Accuracy of neuronal interspike times calculated from a diffusion approximation. *J Theor Biol* 83 (1980), 377–387.
- [70] UHLENBECK, G. E., AND ORNSTEIN, L. S. On the theory of the Brownian motion. *Phys rev* 36 (1930), 823–841.