



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE

---

---

SCUOLA DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI

CORSO DI LAUREA IN FISICA E ASTROFISICA

## **Modello della memoria di lavoro in reti neurali con plasticità**

Model of working memory in neuronal networks with  
plasticity

CANDIDATO:  
**Leonardo Cianfanelli**

RELATORE:  
**Dott. Stefano Luccioli**

CORRELATORE:  
**Prof. Roberto Livi**

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

# Indice

<b>1</b>	<b>Elementi di neurofisiologia</b>	<b>4</b>
1.1	Morfologia dei neuroni . . . . .	4
1.2	Il potenziale di membrana ed il potenziale di azione . . . . .	5
1.3	Le sinapsi . . . . .	6
1.4	La dinamica neuronale . . . . .	7
1.5	La membrana cellulare del neurone . . . . .	9
1.6	Proprietà elettriche della membrana cellulare a riposo . . . . .	10
<b>2</b>	<b>Modello di singolo neurone e di rete neurale</b>	<b>11</b>
2.1	Modello <i>leaky-integrate and fire</i> . . . . .	11
2.1.1	Risposta ad una corrente costante . . . . .	12
2.2	Modello di rete . . . . .	13
2.2.1	Topologia della rete . . . . .	14
2.2.2	Modello di una rete con plasticità a breve termine . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Teoria sinaptica della <i>memoria di lavoro</i></b>	<b>18</b>
3.1	Introduzione alla memoria di lavoro . . . . .	18
3.2	Analisi del comportamento della rete . . . . .	19
3.2.1	I regimi dinamici della rete e il protocollo di simulazione	19
3.2.2	Il primo regime . . . . .	20
3.2.3	Il secondo regime . . . . .	22
3.2.4	Il terzo regime . . . . .	23
3.2.5	Resistenza a un disturbo esterno e memorizzazione di due oggetti . . . . .	23
<b>A</b>	<b>Parametri numerici</b>	<b>26</b>

# Introduzione

Una fondamentale capacità del cervello è quella di poter temporaneamente mantenere in memoria l'effetto di uno stimolo di breve durata per procedere al successivo processamento dell'informazione. Questo particolare tipo di memoria, che agisce su una scala di tempo dell'ordine del secondo, e che è fondamentale in tutti i processi cognitivi, è noto come *memoria di lavoro*. La memoria di lavoro è stata studiata a partire da circa 40 anni, senza arrivare ad oggi ad un'interpretazione univocamente accettata dei suoi meccanismi. Studi elettrofisiologici hanno spesso riscontrato un incremento dell'attività neuronale nell'intervallo di tempo che intercorre tra stimolo e risposta [1, 2, 3, 4], ma è stato anche mostrato che in alcuni casi l'aumento di attività è trascurabile o persino nullo [5, 6]. Questo suggerisce che la memoria di lavoro non si esaurisca semplicemente nell'attività neuronale ma che debbano esistere altri meccanismi.

Nel presente lavoro di tesi è stato analizzato il modello di memoria di lavoro introdotto nel 2008 da G. Mongillo, O. Barak e M. Tsodyks [7]. Il modello in questione descrive la dinamica di una rete di neuroni eccitatori e inibitori, dove le connessioni (o *sinapsi*) tra neuroni eccitatori sono dotate di un *meccanismo di plasticità a breve termine*. Per plasticità sinaptica si intende in generale la modificazione nel tempo dell'efficienza delle sinapsi ed è un ingrediente fondamentale nelle questioni che riguardano l'apprendimento e la memoria. Queste modificazioni sinaptiche possono avvenire su diverse scale di tempo; la plasticità a "breve termine" agisce su una scala di tempo caratteristica dell'ordine del secondo, proprio come la scala di tempo della memoria di lavoro. In particolare, il modello di plasticità qui utilizzato include due diversi meccanismi entrambi presenti nella corteccia prefrontale del cervello che entrano in competizione tra loro, ovvero il fenomeno della *depressione sinaptica* e della *facilitazione sinaptica*. Questi due processi agiscono su scale di tempo molto diverse (1500 ms per la facilitazione, 200 ms per la depressione) e questa, come vedremo, è la chiave di funzionamento della teoria.

Nel modello è previsto che all'interno della popolazione eccitatoria esista-

no sottoinsiemi di neuroni deputati alla codifica di un particolare stimolo (o *oggetto*). Il modello si basa su una fase di *addestramento* della rete alla quale segue una fase di *richiamo* della memoria. Nella fase di addestramento l'oggetto da memorizzare viene *caricato in memoria* eccitando con un opportuno protocollo la popolazione deputata alla codifica specifica dell'oggetto da memorizzare. L'importanza di questa teoria consiste nella possibilità di mantenere in memoria un oggetto non solo grazie ad una persistente attività neuronale, ma anche grazie all'utilizzo di meccanismi di plasticità sinaptica.

Riassumiamo adesso in breve il contenuto dei capitoli. Nel primo capitolo introdurremo elementi basilari di neurofisiologia necessari per comprendere la teoria. In particolare descriveremo la morfologia, la dinamica e le proprietà elettriche dei neuroni, e le sinapsi. Il secondo capitolo sarà dedicato alla descrizione dei modelli utilizzati, in particolare il modello di singolo neurone (*leaky-integrate-and-fire*) e il modello di rete. Nel terzo capitolo descriveremo la memoria di lavoro in termini generali, e in particolare la teoria oggetto del nostro studio. Nell' Appendice è riportato l'elenco dei parametri numerici del modello.

# Capitolo 1

## Elementi di neurofisiologia

In questo capitolo introdurremo alcuni concetti basilari di neurofisiologia. Dopo una breve descrizione della morfologia del neurone illustreremo le caratteristiche dei potenziali di azione, che rappresentano i segnali elettrici fondamentali nello scambio di informazioni tra neuroni. Introdurremo in seguito il lettore ai concetti fondamentali di dinamica neuronale, e infine ci soffermeremo sulle proprietà elettriche della membrana cellulare.

### 1.1 Morfologia dei neuroni

I neuroni sono cellule del sistema nervoso molto differenti in forma e dimensione secondo la funzione che svolgono, tuttavia possiamo individuare tre parti distinte comuni a tutte le tipologie di neuroni (fig. 1.1): il *soma*, i *dendriti* e gli *assoni*. Il soma ha una forma approssimativamente sferica (70  $\mu\text{m}$  circa di diametro) e costituisce il corpo centrale del neurone, il vero e proprio centro operativo. Il trasferimento dell'informazione è compito dei dendriti e degli assoni. I primi hanno una struttura molto ramificata, la cui lunghezza può raggiungere il millimetro, e la loro funzione è la trasmissione dell'informazione ricevuta da altri neuroni al soma del neurone stesso. Gli assoni sono protuberanze che emergono dal soma e possono estendersi, in alcuni tipi di neuroni, fino a un metro di distanza; la loro funzione è la trasmissione del segnale ai dendriti di un secondo neurone. Nel linguaggio dei circuiti elettrici possiamo dire che i dendriti rappresentano l'*input* e gli assoni l'*output*, mentre è nel soma che avviene l'elaborazione dei dati.

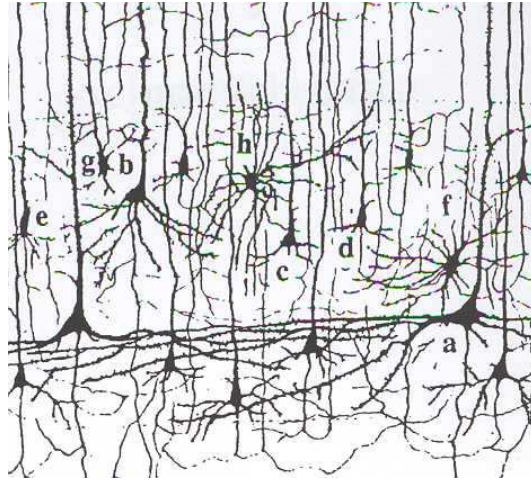


Figura 1.1: Neuroni della corteccia dei mammiferi osservati al microscopio. Possiamo distinguere neuroni con corpi cellulari triangolari e circolari: la cellula *b* è un classico esempio di cellula piramidale con corpo triangolare [8].

## 1.2 Il potenziale di membrana ed il potenziale di azione

Si definisce *potenziale di membrana* la differenza di potenziale misurata ai capi di due elettrodi, uno posto all'interno della cellula neuronale ed uno posto nel liquido extracellulare circostante. Parliamo di *segnale neuronale* in riferimento alla variazione nel tempo di tale potenziale di membrana. Quando un neurone non è eccitato il potenziale di membrana ha un valore caratteristico, denominato *potenziale di riposo*, tipicamente intorno a  $-65mV$ . I *potenziali di azione* sono impulsi generati durante la dinamica neuronale. Hanno un profilo stereotipato, che rimane sostanzialmente inalterato in forma e intensità durante la propagazione lungo gli assoni. Possiamo, con l'ausilio della fig. 1.2, osservare le caratteristiche di un potenziale di azione:

- l'impulso di tensione ha una durata di circa  $1 - 2ms$  ed una ampiezza misurata fra il minimo ed il massimo di circa  $100 - 120mV$ ;
- nella prima fase dell'impulso si assiste ad una crescita *veloce* del potenziale di membrana fino ad arrivare ad una fase denominata di *depolarizzazione* dove il potenziale di membrana diventa positivo;
- nella fase di discesa l'impulso prima di ritornare al valore di riposo passa attraverso una fase denominata di *iperpolarizzazione*, tipicamente della durata di circa  $10ms$  (e quindi molto più lenta della depolarizzazione),

in cui la cellula presenta un potenziale di membrana inferiore rispetto a quello di riposo.

I potenziali di azione costituiscono l'unità elementare di informazione scambiata tra neuroni. Quando parliamo di segnale emesso da un neurone ci riferiamo alla sequenza nel tempo dei potenziali di azione.

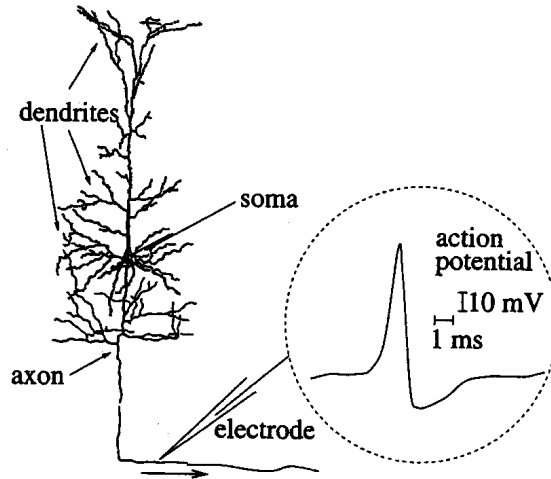


Figura 1.2: Forma tipica di un *potenziale di azione* [9].

### 1.3 Le sinapsi

Una *sinapsi* costituisce la giunzione tra due neuroni. In pratica chiamiamo sinapsi la struttura attraverso la quale l'assone di un neurone entra in comunicazione col dendrite di un secondo neurone. In questo ambito chiamiamo neurone *presinaptico* quello che invia il segnale, e neurone *postsinaptico* quello che lo riceve. Chiamiamo inoltre *potenziale postsinaptico (PPS)* la risposta in tensione del neurone postsinaptico all'arrivo di un potenziale di azione dal neurone presinaptico. Si distinguono due tipi di sinapsi: sinapsi *chimica* ed *elettrica*. Ci soffermiamo prevalentemente sul funzionamento delle sinapsi chimiche, perché sono le più comuni nel cervello dei vertebrati; di quelle elettriche citiamo solo il fatto che realizzano un accoppiamento diretto di natura elettrica tra neuroni adiacenti, e che sono coinvolte in meccanismi ad alta velocità di trasmissione, come per esempio i riflessi.

La sinapsi chimica, della quale è riportato lo schema in fig. 1.3 presenta un complesso meccanismo di funzionamento che andiamo ora a descrivere. Il

potenziale di azione generato dal neurone presinaptico, giunto all'estremità dell'assone, depolarizza localmente la membrana cellulare causando il rilascio all'interno della *fessura sinaptica* (ossia il piccolo spazio tra le due membrane cellulari presinaptiche e postsinaptiche), da parte di strutture poste sull'assone denominate *vescicole sinaptiche*, di particolari sostanze chimiche denominate *neurotrasmettitori*. Il neurotrasmettitore, non appena raggiunto il versante postsinaptico della sinapsi, è rivelato da speciali molecole (*chemorecettori*) poste sulla membrana postsinaptica che provocano l'apertura di specifici canali attraverso i quali una corrente ionica fluisce dal liquido extracellulare alla cellula. L'ingresso di questi ioni porta a sua volta ad una variazione del valore del potenziale di membrana postsinaptico. Dunque in una sinapsi chimica si ha prima la trasformazione di un segnale elettrico in un segnale chimico sulla membrana presinaptica e poi la successiva trasformazione sulla membrana postsinaptica di un segnale chimico in un segnale elettrico.

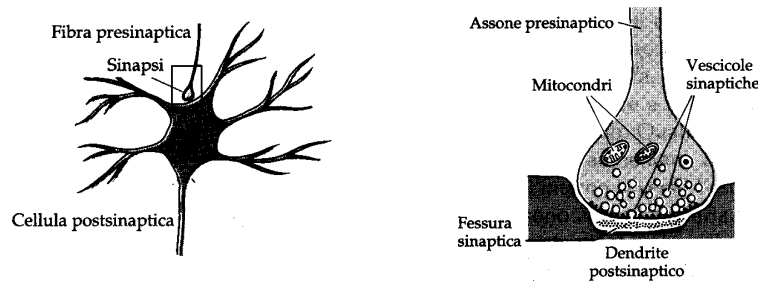


Figura 1.3: Esempio di sinapsi chimica: la terminazione presinaptica libera una sostanza chimica, il neurotrasmettitore, in risposta ad una depolarizzazione [10].

## 1.4 La dinamica neuronale

Le sinapsi si distinguono in eccitatorie, se l'arrivo di un potenziale di azione dal neurone presinaptico provoca una crescita del potenziale di membrana del neurone postsinaptico, o inibitorie, se viceversa l'effetto è la decrescita nel potenziale di membrana del neurone postsinaptico. Il numero di contatti sinaptici dipende dal tipo di neurone: ad esempio i neuroni della corteccia cerebrale (*neuroni corticali*) possiedono migliaia di contatti sinaptici (da  $3 \cdot 10^3$  a  $10^4$ ) con gli altri neuroni della corteccia dei quali circa l'85% sono



eccitatori ed il resto inibitori. In realtà solo una frazione dell'ordine del 5-10% risultano sinapsi realmente attive [11, 12].

Vediamo, con l'ausilio della fig. 1.4, come viene generato un potenziale di azione.

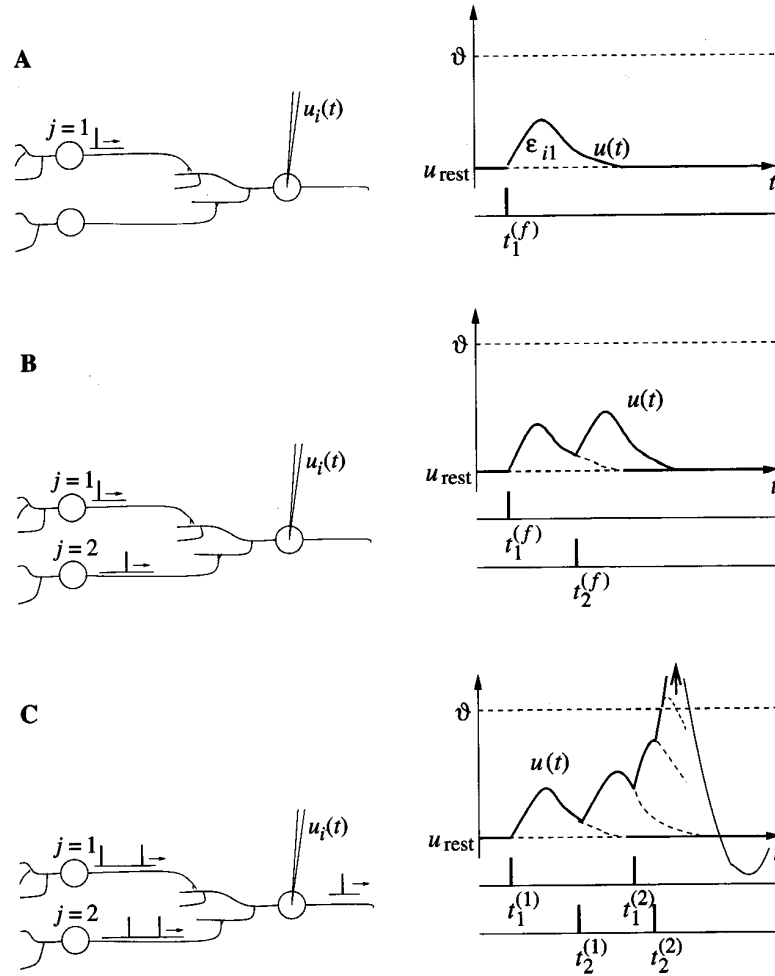


Figura 1.4: Rappresentazione schematica della dinamica neuronale [9].

fig.A: un neurone postsinaptico  $i$  riceve impulsi da due neuroni presinaptici  $j = 1, 2$ ;  $u_i(t)$  e  $u_{rest}$  rappresentano rispettivamente il potenziale di membrana e il valore del potenziale di riposo del neurone  $i$ ; la quantità  $\epsilon_{i1}(t - t_1^{(f)})$  rappresenta il potenziale postsinaptico generato dall'arrivo all'istante  $t_1^{(f)}$  di un impulso dal neurone  $j = 1$ ;

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

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

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

## 1.5 La membrana cellulare del neurone

La membrana cellulare è costituita da un doppio strato lipidico dello spessore di circa  $6\text{ nm}$ , al cui interno si trovano alcune molecole proteiche in contatto sia con l'interno della cellula che col liquido extracellulare. Queste molecole costituiscono veri e propri *canali ionici*, permettono cioè il passaggio dall'interno all'esterno, e viceversa, di vari ioni: le più importanti specie ioniche coinvolte nei meccanismi neuronali sono  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Cl}^-$ .

Il fatto che esista un potenziale di riposo non nullo si può spiegare in modo qualitativo col fatto che le concentrazioni ioniche nel liquido extracellulare e intracellulare sono diverse tra loro. La configurazione di equilibrio, per ogni ione, è raggiunta quando gradiente di concentrazione e gradiente elettrico si compensano. Per riprodurre l'esatto valore del potenziale di riposo si dovrebbe tener conto delle permeabilità dei canali ionici ai vari ioni, e di meccanismi di trasporto attivo (pompe ioniche), che noi non tratteremo.

## 1.6 Proprietà elettriche della membrana cellulare a riposo

Basandoci su quanto detto riguardo alla membrana cellulare, è possibile realizzare un modello circuitale elementare (fig. 1.5) che ne riproduca le proprietà elettriche a riposo. Va sottolineato che il modello, che andremo ora a descrivere, non tiene conto di effetti *attivi* o *non lineari* (come ad esempio la presenza di conduttanze voltaggio-dipendenti).

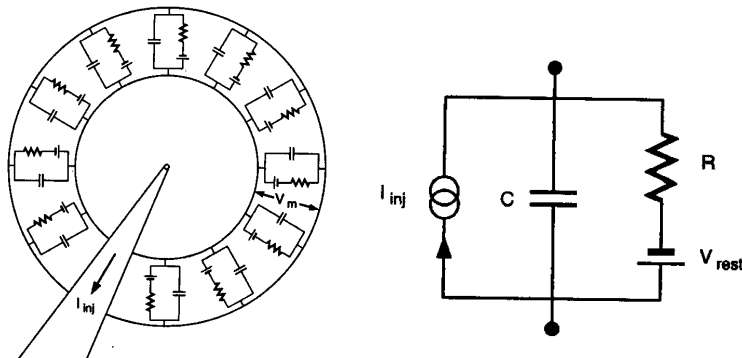


Figura 1.5: Equivalente circuitale dell'intera membrana cellulare. I simboli  $R$  e  $C$  in questo caso rappresentano il parallelo rispettivamente di tutte le resistenze e le capacità delle singole porzioni di membrana;  $V_{rest}$  indica il potenziale di riposo;  $I_{inj}$  rappresenta una corrente iniettata dentro la cellula [11].

I canali ionici realizzano un contatto elettrico tra l'interno e l'esterno della cellula, conferendo alla membrana le proprietà di una resistenza. La resistenza di membrana è di solito riportata come una *resistenza di membrana specifica*, definita come una resistenza per unità di superficie (in unità  $\Omega \cdot cm^2$ ). Il valore di tale resistenza dipende principalmente dalla permeabilità a riposo della membrana al potassio e al cloro; valori tipici variano da circa  $10^3 \Omega \cdot cm^2$  per membrane con molti canali ionici a circa  $5 \times 10^4 \Omega \cdot cm^2$  per membrane con pochi canali ionici. Oltre ad attraversare i canali ionici le cariche si accumulano sulle pareti lipidiche della membrana, che svolge così un ruolo analogo a quello di un condensatore. La capacità di membrana è di solito specificata in termini di una *capacità di membrana specifica*, definita come una capacità per unità di superficie (tipicamente dell'ordine di  $1 \mu F/cm^2$ ). Infine, l'esistenza di un potenziale di riposo viene schematizzato con la presenza di un generatore di tensione costante (pari al valore del potenziale di riposo).

# Capitolo 2

## Modello di singolo neurone e di rete neurale

Nel capitolo presente descriveremo i modelli utilizzati nella teoria sinaptica della memoria di lavoro introdotta da G.Mongillo, O.Barak, M.Tsodyks nel 2008 [7] e descritta nel successivo cap. 3. Illustreremo il modello di singolo neurone *leaky-integrate and fire* e in seguito il modello di rete utilizzato, descrivendone topologia e dinamica.

### 2.1 Modello *leaky-integrate and fire*

Il *leaky-integrate and fire (LIF)* è un esempio dei cosiddetti *modelli formali*. Si basa sul fatto che il potenziale di azione è un evento stereotipato, e viene pertanto descritta solo la dinamica sottosoglia, cioè prima dell'insorgere del potenziale d'azione. Il potenziale di azione viene trattato come un semplice evento impulsivo, caratterizzato solo dall'istante di emissione. Il modello è *unidimensionale*, in quanto descrive solamente la dinamica del potenziale di membrana.

La dinamica si schematizza (vedi fig. 2.1) come quella di un integratore con una *corrente di perdita* (in inglese *leak* significa perdita) ovvero un circuito  $RC$ , dove  $R$  è una resistenza e  $C$  un condensatore in parallelo, percorso da una corrente  $I(t)$  che rappresenta l'input effettivo che arriva al neurone a valle della sinapsi. I parametri  $R$  e  $C$  riassumono e schematizzano le proprietà elettriche passive della membrana e  $V(t)$  rappresenta il potenziale di membrana. Utilizzando la *legge dei nodi* ed esplicitando la corrente che fluisce nei componenti  $R$  e  $C$  in funzione della differenza di potenziale ai capi degli stessi ( $I_R = V/R$ ,  $I_C = dQ/dt = CdV/dt$  dove  $Q$  è la carica depositata

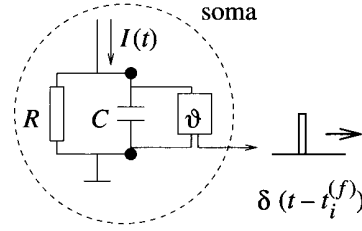


Figura 2.1: Modello *leaky integrate and fire* [9].

sul condensatore) si ha che:

$$I(t) = I_R(t) + I_C(t) = \frac{V(t)}{R} + C \frac{dV(t)}{dt} \quad (2.1)$$

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

$$\tau_m \frac{dV(t)}{dt} = -V(t) + RI(t). \quad (2.2)$$

La tensione  $V(t)$  ai capi del parallelo  $RC$  è paragonata ad una tensione di riferimento  $\theta$ , che rappresenta la *soglia* per l'innesco di un potenziale di azione: si ha un potenziale di azione (rappresentato in fig. 2.1 come un *evento* localizzato nel tempo tipo *delta di Dirac*  $\delta(t - t_f)$ ) all'istante  $t_f$  in cui  $V(t_f) = \theta$ . Immediatamente dopo che si è verificato l'evento del potenziale di azione, la dinamica sottosoglia (rappresentata dall'equazione 2.2) viene interrotta ed al potenziale di membrana viene riassegnato il valore  $V_r < \theta$ , che rappresenta il valore di riposo della membrana secondo la condizione:

$$\lim_{t \rightarrow t_f, t > t_f} V(t) = V_r. \quad (2.3)$$

La condizione 2.3 esprime la non linearità tipica della dinamica neuronale sopra la soglia di sparo. Per inserire nel modello la refrattarietà assoluta  $\tau_{ref}$ , che rappresenta in pratica la durata del potenziale di azione (vedi il paragrafo 1.4), basta interrompere la dinamica dell'equazione (2.2) al tempo  $t_f$  e riattivarla al tempo  $t = t_f + \tau_{ref}$  con la condizione iniziale  $V(t_f + \tau_{ref}) = V_r$ .

### 2.1.1 Risposta ad una corrente costante

La soluzione dell'equazione 2.2 con  $I(t) = I_0$  dove  $I_0$  è costante è la seguente:

$$V(t) = RI_0(1 - e^{-t/\tau_m}) \quad (2.4)$$

dove abbiamo supposto per semplicità che  $V(t = 0) = V_r$  (ossia che è stato appena generato un potenziale di azione) e che  $V_r = 0$ . Per  $t \rightarrow \infty$  dunque il potenziale di membrana tende al valore  $RI_0$ . La condizione perchè sia generato un potenziale di azione è dunque che  $V(\infty) = RI_0 > \theta$ . Sotto questa condizione possiamo calcolare l'intervallo temporale tra due potenziali di azione  $T$  usando la relazione  $V(T) = \theta$  e risolvendo l'equazione 2.4 rispetto al tempo:

$$T = \tau_m \ln \frac{RI_0}{RI_0 - \theta} \quad (2.5)$$

Dunque quando la corrente costante ha un valore sufficientemente alto ( $RI_0 > \theta$ ) si ha una emissione di una sequenza di potenziali di azione con frequenza  $\nu = 1/T$  costante. Se inseriamo nel modello la refrattarietà assoluta si ha che  $T \rightarrow T + \tau_{ref}$  e la frequenza in uscita cambia nel seguente modo:

$$\nu = \frac{1}{\tau_m \ln(\frac{RI_0}{RI_0 - \theta})} \rightarrow \frac{1}{\tau_{ref} + \tau_m \ln(\frac{RI_0}{RI_0 - \theta})} \quad (2.6)$$

## 2.2 Modello di rete

Il modello di rete utilizzato include un particolare tipo di *plasticità sinaptica*, ovvero la *plasticità a breve termine*. Per plasticità sinaptica si intende in generale la modificazione nel tempo dell'efficienza della sinapsi. Per una descrizione completa della rete non basterà dunque descrivere la dinamica del potenziale di membrana dei singoli neuroni, ma le sinapsi stesse seguiranno una loro dinamica. La plasticità sinaptica è un ingrediente fondamentale nei processi che regolano l'apprendimento e la memoria, ed in particolare nel modello di memoria a breve termine che è l'argomento centrale di questa tesi.

Il modello di plasticità sinaptica a breve termine qui utilizzato include due diversi meccanismi che entrano in competizione tra loro, ovvero il fenomeno della *depressione sinaptica* e della *facilitazione sinaptica*. Il fenomeno della depressione sinaptica ha origine dal fatto che la risorsa sinaptica (neurotrasmettitore), supposta finita, viene consumata durante una attività neuronale ad alta frequenza e necessita di un tempo caratteristico per essere ripristinata. D'altro canto la stessa stimolazione ad alta frequenza produce anche una facilitazione sinaptica grazie ad un complesso meccanismo (la cui descrizione esula dagli scopi di questa tesi) dovuto all'ingresso del  $Ca^{2+}$  nel neurone presinaptico che facilita l'emissione del neurotrasmettitore. L'efficacia totale della sinapsi dipende essenzialmente dal prodotto tra la frazione della risorsa disponibile  $x$  e l'efficienza di rilascio del neurotrasmettitore  $u$ , come vedremo dettagliatamente nel paragrafo 2.2.2. Questi due processi agiscono su scale

di tempo molto diverse (1500 ms per la facilitazione, 200 ms per la depressione) e questo, come vedremo, è la chiave del funzionamento del modello di memoria di lavoro illustrato nel cap. 3.

## 2.2.1 Topologia della rete

Una rete in cui non tutte le connessioni sono attive si dice *disordinata*. Infatti, se tutti i collegamenti fossero attivi (rete completamente accoppiata, o in inglese *fully coupled*), ogni neurone riceverebbe gli stessi impulsi e seguirebbe quindi la stessa evoluzione di tutti gli altri; l'inattività di alcune sinapsi rende disordinata, nel senso di asimmetrica, la rete.

La topologia usata nel modello descritto in questa tesi è quello di una rete *Erdős-Rényi*, cioè una rete disordinata in cui due neuroni  $i, j$  sono connessi con una *probabilità di connessione*  $c$ . La variabile  $K$ , che descrive il numero di connessioni di ogni neurone della rete, ha una distribuzione binomiale con media  $\langle K \rangle = Nc$ , dove  $N$  è la taglia della rete, e *standard deviation*  $\sigma = \sqrt{Nc(1-c)}$ . Nel limite  $N \gg 1$  la distribuzione binomiale tende a una distribuzione normale. La topologia della rete è descritta da una matrice di connessione  $J_{ij}$ , i cui elementi assumono un valore diverso da zero se esiste la connessione tra il neurone  $j$  e  $i$ , ed assumono valore 0 in assenza della connessione. La matrice non è simmetrica a priori: ciò significa che se un neurone  $i$  riceve gli impulsi di un neurone  $j$  non necessariamente avviene anche il contrario.

La rete è composta da  $N_E$  neuroni eccitatori e  $N_I$  neuroni inibitori. Il modello prevede  $p$  oggetti da memorizzare, ognuno dei quali codificato da un gruppo di neuroni eccitatori, detto *popolazione selettiva*. Ogni neurone può appartenere al più a una popolazione selettiva. Le popolazioni selettive non hanno dunque elementi comuni, sono insiemi disgiunti.<sup>1</sup> Ogni popolazione selettiva è formata da  $fN_E$  neuroni selezionati casualmente, dove  $f$  è il *livello di codifica*. Le connessioni della rete sono strutturate come segue. Ogni neurone riceve in totale  $c(N_E + N_I)$  connessioni, dove  $c$  è la probabilità di connessione. Di queste,  $cfN_E$  connessioni provengono da ognuna delle  $p$  popolazioni selettive,  $c(1-fp)N_E$  sono selezionate casualmente dal gruppo di neuroni eccitatori non selettivi, e  $cN_I$  sono selezionate casualmente dalla popolazione inibitoria.

---

<sup>1</sup>Il modello prevede anche l'analisi di una situazione più realistica, in cui le popolazioni selettive non sono disgiunte; in questo caso alcuni neuroni memorizzano più di un singolo oggetto. Vedremo le implicazioni nel prossimo capitolo.

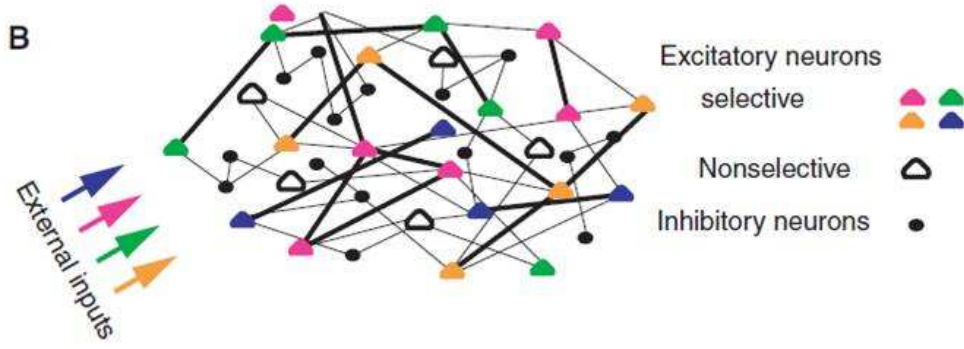


Figura 2.2: Topologia della rete. I triangoli pieni colorati rappresentano neuroni eccitatori codificanti diverse memorie; i triangoli vuoti con contorni neri rappresentano neuroni eccitatori non selettivi; i cerchi neri rappresentano invece i neuroni inibitori. [7]

## 2.2.2 Modello di una rete con plasticità a breve termine

La rete è composta da neuroni leaky-integrate and fire (si veda il capitolo 2.1), dei quali  $N_E$  sono eccitatori ed  $N_I$  inibitori. La dinamica del potenziale di membrana è descritta dalle equazioni

$$\tau_m \frac{dV_i(t)}{dt} = -V_i(t) + I_i^{(ext)}(t) + I_i^{(syn)}(t) \quad (2.7)$$

dove l'indice  $i = (1, \dots, N_E + N_I)$  numera i neuroni della rete,  $\tau_m$  è la costante di tempo di membrana,  $I_i^{(ext)}$  è la corrente proveniente da aree cerebrali distanti, e  $I_i^{(syn)}$  è la corrente proveniente dagli altri neuroni della rete, mediata dalle sinapsi. Si noti che rispetto al modello descritto nel cap. 2.1 la resistenza di membrana è riassorbita nella definizione della corrente. Quando il potenziale di membrana  $V_i$  raggiunge il valore di soglia fissato  $\theta$  il neurone emette un potenziale di azione e diviene refrattario per un tempo  $\tau_{ref}$ , dopo il quale la dinamica riparte con un valore del potenziale di membrana  $V_r$ . La corrente esterna è modellata come un rumore bianco gaussiano

$$I_i^{(ext)}(t) = \mu_{(ext)} + \sigma_{(ext)} \cdot \nu_i(t) \quad (2.8)$$

con  $\langle \nu_i(t) \rangle = 0$ ,  $\langle \nu_i(t) \nu_j(t') \rangle = \delta_{ij} \delta(t - t')$ , dove  $\mu_{(ext)}$  e  $\sigma_{(ext)}^2$  sono rispettivamente la media e la varianza della corrente esterna. La corrente  $I_i^{(syn)}$  è la somma delle correnti postsinaptiche provenienti da tutti gli altri neuroni  $j$  la cui sinapsi col neurone  $i$  è effettivamente attiva,

$$I_i^{(syn)} = \sum_j \hat{J}_{ij}(t) \sum_k \delta(t - t_k^{(j)} - D_{ij}) \quad (2.9)$$



dove  $\hat{J}_{ij}(t)$  è l'efficacia istantanea (la dipendenza dal tempo è dovuta alla plasticità) della sinapsi; la somma sull'indice  $k$  si riferisce a tutti gli impulsi del neurone presinaptico  $j$  che stiamo prendendo in considerazione, e  $t_k^{(j)}$  è l'istante in cui questi impulsi vengono emessi (si noti che gli impulsi sono considerati eventi istantanei nel tempo e per questo schematizzabili come  $\delta$  di Dirac);  $D_{ij}$  rappresenta il ritardo tra l'emissione dell'impulso da parte del neurone  $j$  e la sua ricezione da parte del neurone  $i$ .

Solo l'efficienza delle sinapsi tra due neuroni eccitatori è soggetta a plasticità a breve termine, ed è descritta dalle seguenti equazioni:

$$\hat{J}_{ij}(t) = J_{ij} \cdot u_j(t - D_{ij}) \cdot x_j(t - D_{ij}) \quad (2.10)$$

dove  $J_{ij}$  è l'efficacia assoluta della sinapsi, e le variabili  $u_j$  e  $x_j$  soddisfano

$$\dot{u}_j(t) = \frac{U - u_j(t)}{\tau_F} + U[1 - u_j(t)] \sum_k \delta(t - t_k^j) \quad (2.11)$$

$$\dot{x}_j(t) = \frac{1 - x_j(t)}{\tau_D} - u_j(t)x_j(t) \sum_k \delta(t - t_k^j) \quad (2.12)$$

dove la somma sull'indice  $k$  si riferisce a tutti gli impulsi emessi dal neurone presinaptico  $j$ . Come precedentemente accennato, la variabile adimensionale  $x$  (che varia da 0 a 1) rappresenta la frazione di risorsa sinaptica disponibile mentre la variabile adimensionale  $u$  rappresenta l'efficienza del rilascio del neurotrasmettitore. Come è chiaro dalle eq. 2.11, 2.12 l'emissione di un impulso è un evento puntiforme nel tempo (per questo schematizzabile con una  $\delta$  di Dirac) che provoca istantaneamente un incremento della variabile  $u$  e un decremento della variabile  $x$ . Nell'intervallo tra due impulsi le variabili  $u$  e  $x$  recuperano i loro valori base ( $u = U$  e  $x = 1$ ) con le costanti di tempo  $\tau_F$  e  $\tau_D$ . Come si vede dall'eq. 2.10 l'efficienza complessiva delle sinapsi dipende dal prodotto tra queste due variabili. Il meccanismo della plasticità è sinteticamente illustrato in fig. 2.3.

Le rimanenti sinapsi, eccitatorie-inibitorie, inibitorie-eccitatorie, ed inibitorie-inibitorie, non sono invece soggette a plasticità; per esse  $\hat{J}_{ij}(t) \equiv J_{ij}$ .

Le sinapsi tra neuroni eccitatori possono assumere due valori di  $J$  (si veda l'equazione 2.10), uno di base  $J_b$  e uno potenziato  $J_p$ ; ovviamente  $J_p > J_b$ . Le sinapsi che connettono elementi di una stessa popolazione hanno efficacia assoluta  $J_p$ , quelle che connettono popolazioni diverse o un neurone selettivo verso un non selettivo hanno invece valore  $J_b$ . Una frazione  $\gamma_0$  scelta in modo casuale delle sinapsi tra neuroni non selettivi e selettivi, e tra non selettivi e non selettivi, hanno efficacia potenziata. Per una schematizzazione della rete si veda la fig. 2.2. La dinamica della rete è completamente descritta dal

sistema di equazioni non lineari accoppiate 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.12 alle quali dobbiamo aggiungere la condizione di refrattarietà e il meccanismo di reset del potenziale di membrana al valore  $V_r$  dopo l'emissione di un impulso. Il modello è stato integrato numericamente, e i parametri numerici sono riassunti in appendice A

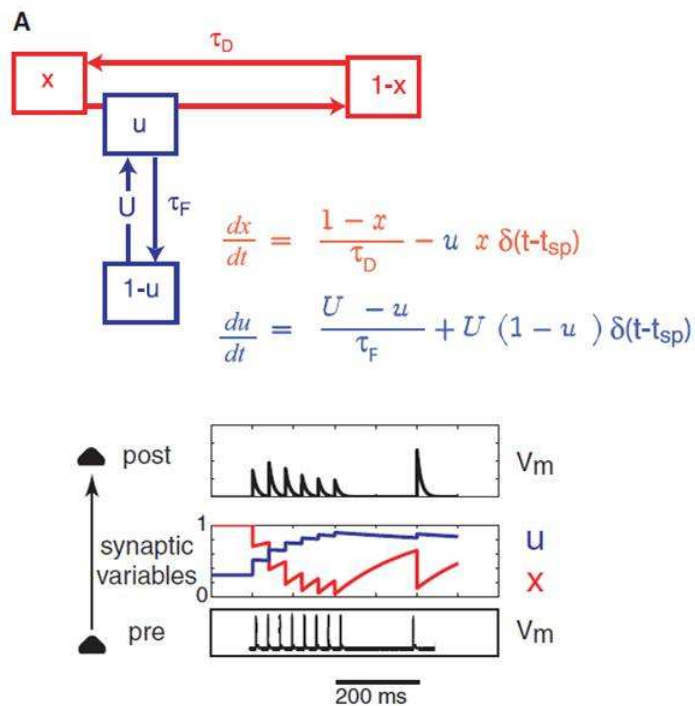


Figura 2.3: Nella figura in alto è riportato lo schema di funzionamento della plasticità sinaptica a breve termine, con le equazioni delle variabili sinaptiche;  $V_m$  rappresenta il potenziale di membrana di un neurone,  $t_{sp}$  indica il tempo di emissione di un impulso presinaptico;  $U$  rappresenta invece il valore base di  $u$ . Nella figura in basso vediamo un esempio di risposta postsinaptica a un treno di impulsi presinaptici nel caso di facilitazione sinaptica; durante la sequenza di impulsi  $u$  cresce,  $x$  decresce; l'efficacia sinaptica è modulata dal prodotto  $ux$  [7]

# Capitolo 3

## Teoria sinaptica della *memoria di lavoro*

In questo capitolo ci occuperemo del funzionamento della memoria di lavoro. Ne daremo una definizione e analizzeremo un modello introdotto da G.Mongillo, O.Barak, M.Tsodyks nel 2008 [7]; il modello in questione, descritto nel cap. 2, si basa non solo sulla possibilità di mantenere una persistente attività neuronale, ma anche sulla possibilità di utilizzare meccanismi di plasticità sinaptica a breve termine tipici dei neuroni della corteccia prefrontale del cervello.

### 3.1 Introduzione alla memoria di lavoro

Una fondamentale capacità del cervello è quella di poter temporaneamente mantenere in memoria l'effetto di uno stimolo di breve durata per procedere al successivo processamento dell'informazione. Questo particolare tipo di memoria, che agisce su una scala di tempo dell'ordine del secondo, e che è fondamentale in tutti i processi cognitivi, è noto come *memoria di lavoro* (*working memory* in inglese) ed è stato studiato a partire da circa 40 anni fa. Storicamente la memoria di lavoro viene attribuita a una *persistente attività neuronale*, necessariamente sostenuta da processi cerebrali interni, piuttosto che indotta da input esterni. Inoltre l'attività dev'essere *selettiva* ai diversi stimoli, e quindi specifica per diverse informazioni. Questa attività neuronale selettiva è stata più volte osservata nell'intervallo di tempo che intercorre tra stimolo e risposta [1, 2, 3, 4]. Nell'attuale paradigma teorico l'attività emerge a causa di intrinseche proprietà dei neuroni [13, 14, 15, 16, 17] o di classi selettive di neuroni codificanti diverse memorie [18, 19]. D'altra parte, studi elettrofisiologici hanno mostrato che a volte l'incremento di attività

neurone può essere trascurabile, persino nullo, durante il tempo di ritardo tra stimolo e azione [5] [6]. Questo suggerisce che la memoria di lavoro non risieda completamente nell'attività neuronale. Oltretutto, l'emissione di potenziali di azione ha un alto costo metabolico e quindi mantenere la memoria solo mediante attività neuronale sarebbe assai dispendioso dal punto di vista energetico [20].

## 3.2 Analisi del comportamento della rete

### 3.2.1 I regimi dinamici della rete e il protocollo di simulazione

La rete viene studiata in tre diversi regimi dinamici, indotti da diversi valori della corrente di *background*  $\mu_{(ext)}$  applicata ai neuroni eccitatori. Parleremo nel dettaglio di ognuno dei regimi nei sottocapitoli successivi, mentre adesso ci limiteremo a presentare il protocollo di *addestramento* della rete e i punti salienti della procedura di *richiamo* della memoria.

La simulazione ha inizio *caricando un oggetto* in memoria secondo un preciso protocollo di *addestramento* della rete, che costituisce la prima fase della simulazione. L'oggetto viene caricato in memoria mediante un'eccitazione esterna conferita solamente a una specifica popolazione selettiva; l'eccitazione consiste nell'incremento della corrente esterna dal valore iniziale  $\mu_{(ext)}$  al valore  $\mu_{(ext)} \cdot A_{cue}$  per un intervallo di tempo pari a  $T_{cue}$ . A causa dell'elevato valore della corrente esterna, durante la fase di addestramento, i neuroni della popolazione selettiva eccitata incrementano sensibilmente la frequenza di emissione degli impulsi.

L'addestramento della rete è identico in tutti i regimi dinamici analizzati, mentre ciò che cambia è il modo in cui viene richiamata e si manifesta la memoria. La seconda fase della fase di simulazione è proprio il richiamo della memoria, che nel primo regime richiede un segnale di riattivazione mentre negli altri due regimi si riattiva spontaneamente. La procedura di richiamo della memoria effettuata nel primo regime consiste nell'applicare un debole (in relazione al segnale di addestramento) segnale di riattivazione non specifico a tutti i neuroni eccitatori della rete. Ci soffermeremo nei prossimi paragrafi sul comportamento dinamico dei singoli regimi, ma è importante porre sin da subito l'attenzione sul *carattere specifico della memoria*, che è un punto fondamentale della teoria. La specificità della memoria risiede nel fatto che un segnale di riattivazione non specifico, cioè trasmesso a tutti i neuroni eccitatori della rete, provoca una risposta della rete altamente spe-

cifica, che interessa cioè solamente la popolazione addestrata inizialmente, mentre gli altri neuroni della rete mantengono inalterata la loro attività.

### 3.2.2 Il primo regime

Con l'ausilio della fig. 3.1 (A), descriviamo e analizziamo la dinamica della rete nel primo regime dinamico, nel quale esiste un singolo stato stabile corrispondente ad attività spontanea a basso *rate*. In figura è riportato il *raster plot* di un sottoinsieme di neuroni della rete. Un *raster plot* è un grafico in cui sull'asse orizzontale è rappresentato il tempo e sull'asse verticale sono numerati i vari neuroni; ogni punto sul grafico indica l'istante di emissione e il neurone responsabile dell'emissione di un potenziale d'azione. In questo *raster plot* (come anche nei successivi) i punti neri da 0 a 79 rappresentano un sottoinsieme dei neuroni appartenenti alla popolazione selettiva addestrata (in particolare, il 10 % della popolazione) e i punti verdi da 80 a 159 rappresentano neuroni eccitatori non soggetti al protocollo di addestramento. La linea rossa e la linea blu rappresentano rispettivamente il valor medio di  $x$  e di  $u$  (si rimanda al cap. 2.2 per il significato di tali parametri, e in particolare alle equazioni 2.10, 2.11, 2.12) delle sinapsi della popolazione addestrata. Per riprodurre la dinamica di rete che andremo ora a descrivere è stato utilizzato per la media della corrente esterna il valore riportato anche in Appendice A  $\mu_{(ext)} = 23.10mV$ .

La fase di addestramento ha inizio all'istante  $t = 0$  e dura per un intervallo di tempo  $T_{cue}$ . Durante questo intervallo, come si vede in figura, l'attività di emissione di potenziali di azione della popolazione selettiva aumenta sensibilmente (è la prima zona coperta di punti neri in figura). L'emissione di impulsi ad alta frequenza provoca quindi una variazione nei parametri sinaptici  $u$  e  $x$ . In particolare le sinapsi sono contemporaneamente depresse ( $x$  si riduce) e facilitate ( $u$  incrementa). La chiave di funzionamento del meccanismo risiede nel fatto che le costanti di tempo sinaptiche di facilitazione e depressione sono molto diverse, cioè  $\tau_F \gg \tau_D$ . Come si può vedere in figura, terminato il periodo di addestramento, fino a un tempo poco minore della costante di tempo  $\tau_F$ ,  $x$  assume praticamente il suo valore asintotico ( $x = 1$ ), mentre  $u$ , a causa del maggior tempo caratteristico della facilitazione assume un valore superiore a quello di base  $U$ . L'efficienza sinaptica è dunque in un primo tempo depressa, ma al netto dei due fenomeni rimane, fino a tempi dell'ordine di  $\tau_F$  (dell'ordine di 1s), facilitata.

Fintanto che le sinapsi della popolazione selettiva rimangono facilitate, può essere messo in atto il meccanismo di richiamo della memoria. Per richiamare la memoria tutti i neuroni eccitatori vengono stimolati con un debole segnale di riattivazione non specifico, come già evidenziato nel cap. 3.2.1.

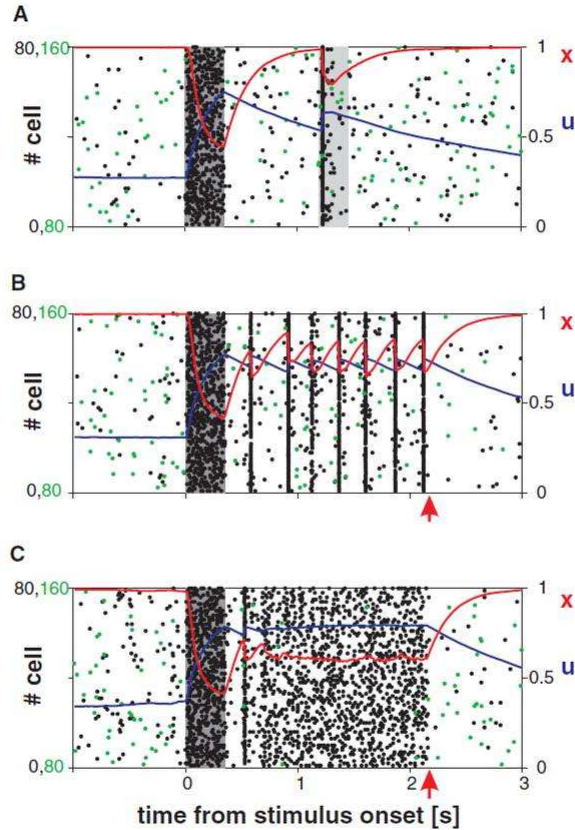


Figura 3.1: **A** *Raster plot* dell'attività della rete nel primo regime dinamico ( $\mu_{ext} = 23.10mV$  per i neuroni eccitatori). Un oggetto è “caricato” in memoria eccitando la corrispondente popolazione selettiva al tempo  $t=0$ . I neuroni da 0 a 79 sono indicati da punti neri e appartengono alla popolazione selettiva addestrata, quelli da 80 a 159 non sono invece addestrati, e sono indicati da punti verdi. Per effetto dell'eccitazione iniziale i neuroni aumentano la loro attività. Dopo un intervallo di tempo poco superiore al secondo viene applicato un segnale di riattivazione a tutti neuroni eccitatori (zona grigia), e la popolazione selettiva risponde con un PS, mentre non si evidenzia alcun cambiamento nei restanti neuroni (l'attività dei punti verdi rimane inalterata). La curva rossa e la curva blu rappresentano rispettivamente il valore medio di  $x$  e  $u$  delle sinapsi della popolazione eccitata. **B** *Raster plot* dell'attività della rete nel secondo regime dinamico ( $\mu_{ext} = 23.80mV$  per i neuroni eccitatori). La popolazione che ha memorizzato l'oggetto reagisce con una serie di PS senza alcun segnale di riattivazione (si osservi l'assenza di zona grigia rispetto al caso (A)). La freccia rossa indica l'istante in cui la corrente esterna viene riportata al valore base, e la memoria svanisce. **C** *Raster plot* dell'attività della rete nel terzo regime dinamico ( $\mu_{ext} = 24.30mV$  per i neuroni eccitatori). Un ulteriore incremento nella corrente esterna applicata ai neuroni eccitatori porta i neuroni della popolazione selettiva in uno stato asincrono di alta frequenza senza bisogno di alcun segnale di riattivazione, mentre lo stato dei neuroni non addestrati resta inalterato [7].

Il segnale di riattivazione consiste nel portare la corrente esterna per tutti i neuroni eccitatori dal valore  $\mu_{(ext)}$  al valore  $\mu_{(ext)} \cdot A_W$  per un intervallo di tempo pari a  $T_W$  (corrisponde alla zona grigia in fig. 3.1(A)). Il fatto che le sinapsi della popolazione selettiva siano facilitate fa sì che il segnale di riattivazione, seppur debole (il valore del fattore di contrasto  $A_W$  è solo 1.05 come si può vedere in Appendice A) induca quasi tutti i neuroni della suddetta popolazione a emettere impulsi molto sincronizzati, mentre i neuroni non inizialmente addestrati mantengono la loro attività inalterata. Questo comportamento quasi sincrono in cui quasi tutti i neuroni della popolazione emettono un impulso in un breve intervallo di tempo di circa  $20ms$  [21, 22] *population spike* (acronimo *PS*). L'emissione di un PS produce a sua volta un analogo meccanismo di facilitazione sinaptica nella popolazione interessata, permettendo successive riattivazioni della memoria con successivi eventuali segnali di riattivazione. Altrimenti, in assenza di un segnale di riattivazione la memoria scompare su tempi dell'ordine di  $\tau_F$ . In questo regime la rete ha un singolo stato stabile, corrispondente all'attività spontanea. E' quindi necessario un segnale di riattivazione per richiamare la memoria sotto forma di attività neuronale. Tramite questo segnale (che deve essere fornito prima che la memoria svanisca completamente) la memoria è trasformata dalla forma sinaptica all'attività specifica dei neuroni sottoforma PS.

### 3.2.3 Il secondo regime

Aumentando l'intensità media della corrente esterna conferita ai neuroni eccitatori  $\mu_{(ext)}$  (da  $23.10mV$  a  $23.80mV$ ), la rete entra in un regime di bistabilità, in cui all'attività spontanea si aggiunge uno stato in cui i PS persistono senza bisogno di un segnale di riattivazione. La fase di addestramento della rete è analoga a quanto visto precedentemente, come si può anche vedere in fig. 3.1 (B). Ha inizio a tempo  $t = 0$ , e dura un tempo  $T_{cue}$ , con intensità  $\mu_{(ext)} \cdot A_{cue}$ ; i neuroni della popolazione addestrata reagiscono emettendo impulsi ad alta frequenza. In questo regime i PS (che richiamano l'oggetto memorizzato) non necessitano del segnale di riattivazione per essere evocati, ma si generano spontaneamente, e si autoalimentano, nel senso che andiamo ora a spiegare. L'alta attività neuronale durante il PS fa sì che  $u$  aumenti,  $x$  diminuisca, e si inneschino nuovamente i meccanismi sinaptici che abbiamo descritto, che portano una nuova facilitazione sinaptica, e la generazione di un nuovo PS. La chiave di funzionamento consiste ovviamente nel fatto che l'intervallo tra i PS è in media minore della costante di tempo  $\tau_F$ . Il persistente richiamo della memoria sotto forma di PS può essere interrotto riportando la corrente esterna a un valore inferiore e rientrando quindi nel

primo regime, evento indicato in figura con una freccia rossa. Come vediamo infatti in fig. 3.1, dopo la freccia rossa i PS scompaiono.

### 3.2.4 Il terzo regime

Aumentando ulteriormente il valore della corrente esterna  $\mu_{(ext)}$  per gli eccitatori da  $23.80mV$  a  $24.30mV$  la rete mostra un terzo regime ben diverso dai precedenti. In questo caso la rete manifesta una bistabilità tra lo stato spontaneo a bassa frequenza e uno stato asincrono ad alta frequenza. Come si può vedere in fig. 3.1 (C), alla fase di addestramento, già ampiamente spiegata nei casi precedenti, segue un periodo di attività ad alta frequenza in cui non distinguiamo eventi sincroni; i neuroni non addestrati invece rimangono nello stato spontaneo come ci aspettiamo. La freccia rossa in figura indica l'istante in cui  $\mu_{(ext)}$  viene riportata al valore di  $23.10mV$ , e dunque la rete rientra nel primo regime, caratterizzato dallo stato spontaneo. La memoria è mantenuta anche sotto forma di potenziamento delle sinapsi della popolazione addestrata, infatti durante l'alta attività asincrona il valore della variabile  $u$  si trova ben al di sopra del valore base. In questo terzo regime l'informazione è dunque mantenuta sia nelle sinapsi che nell'attività neuronale.

### 3.2.5 Resistenza a un disturbo esterno e memorizzazione di due oggetti

In questa sezione discuteremo della capacità della rete di mantenere la memoria nonostante la presenza di un disturbo esterno, descrivendo quali sono le condizioni necessarie sotto il quale questo può accadere, e mostreremo inoltre la possibilità di memorizzare due oggetti distinti simultaneamente. Queste capacità della rete sono testate nel primo e secondo regime, quindi con valori di  $\mu_{(ext)}$  rispettivamente di  $23.10mV$  e  $23.80mV$ ; i due casi sono riportati rispettivamente in fig. 3.2(A) e 3.2(B). In queste figure rispetto ai casi precedenti i gruppi di neuroni 0 – 79 e 80 – 159 rappresentano neuroni appartenenti a due specifiche popolazioni selettive, e non sono riportati neuroni non soggetti ad addestramento. Nel primo caso, dopo il periodo di addestramento la memoria viene richiamata più volte in forma di PS tramite un segnale di riattivazione periodico caratterizzato da durata della singola riattivazione  $T_{osc}$ , periodo  $P_{osc}$ , e intensità della corrente esterna pari a  $\mu_{(ext)} \cdot A_{osc}$ . Il disturbo consiste nella stimolazione, con lo stesso protocollo dell'addestramento, di un sottoinsieme pari al 15 % di neuroni eccitatori scelti casualmente, per una durata di 350 ms. Il conseguente aumento di attività dei neuroni stimolati sopprime temporaneamente i PS, ma la memoria non è comunque perduta completamente, in quanto persiste nella forma sinaptica;



infatti, terminato il periodo di disturbo (la zona azzurra nella fig. 3.2 (A)) la memoria, richiamata da un nuovo segnale di riattivazione, riemerge sottoforma di PS. Affinchè la memoria non sia perduta completamente è necessario che la durata del disturbo sia inferiore rispetto al tempo caratteristico della facilitazione, e quindi terminato il disturbo i valori delle variabili sinaptiche non siano ancora ritornati ai valori base.

Successivamente, come mostrato in fig. 3.2 (A), a tempo  $t = 2.7s$  viene caricato un secondo oggetto in memoria nella seconda popolazione selettiva. Tramite il segnale di riattivazione già descritto in precedenza le due popolazioni emettono PS alternandosi. La frequenza globale media di emissione dei PS (cioè considerando sia quelli della prima che della seconda popolazione) è inalterata rispetto al caso di singolo oggetto in memoria, dunque la frequenza media di emissione di PS delle singole popolazioni risulta dimezzata. Nel secondo regime (analizzato in fig. 3.1 (B)) il primo oggetto viene caricato esattamente come nel caso precedente, ma la rete non necessita di segnale di riattivazione per produrre i PS. Durante il disturbo esterno i PS si interrompono, ma le sinapsi mantengono la memoria, e i PS riemergono non appena terminato il disturbo. A tempo  $t = 2.7s$  viene caricato anche il secondo oggetto, e anche durante questa seconda fase di addestramento si interrompono i PS nella prima popolazione. Terminato l'addestramento della seconda popolazione la rete inizia a produrre PS alternati con una frequenza globale che, a differenza del caso (A), risulta aumentata rispetto al caso di singolo oggetto memorizzato. E' stata inoltre considerata anche una situazione più realistica, in cui le popolazioni selettive non sono disgiunte; inserendo dei gruppi di neuroni appartenenti a più popolazioni, della stessa dimensione e con stesso tipo di connessioni [23] [24], il comportamento qualitativo della rete rimane inalterato, ma le popolazioni mostrano una minor sincronizzazione, e i PS non coinvolgono tutti i neuroni della popolazione. Menzioniamo il fatto che, utilizzando la rete più realistica con popolazione sovrapposte, l'aumento della frequenza globale dei PS citato per la fig. 3.2 (B) tende a diminuire.

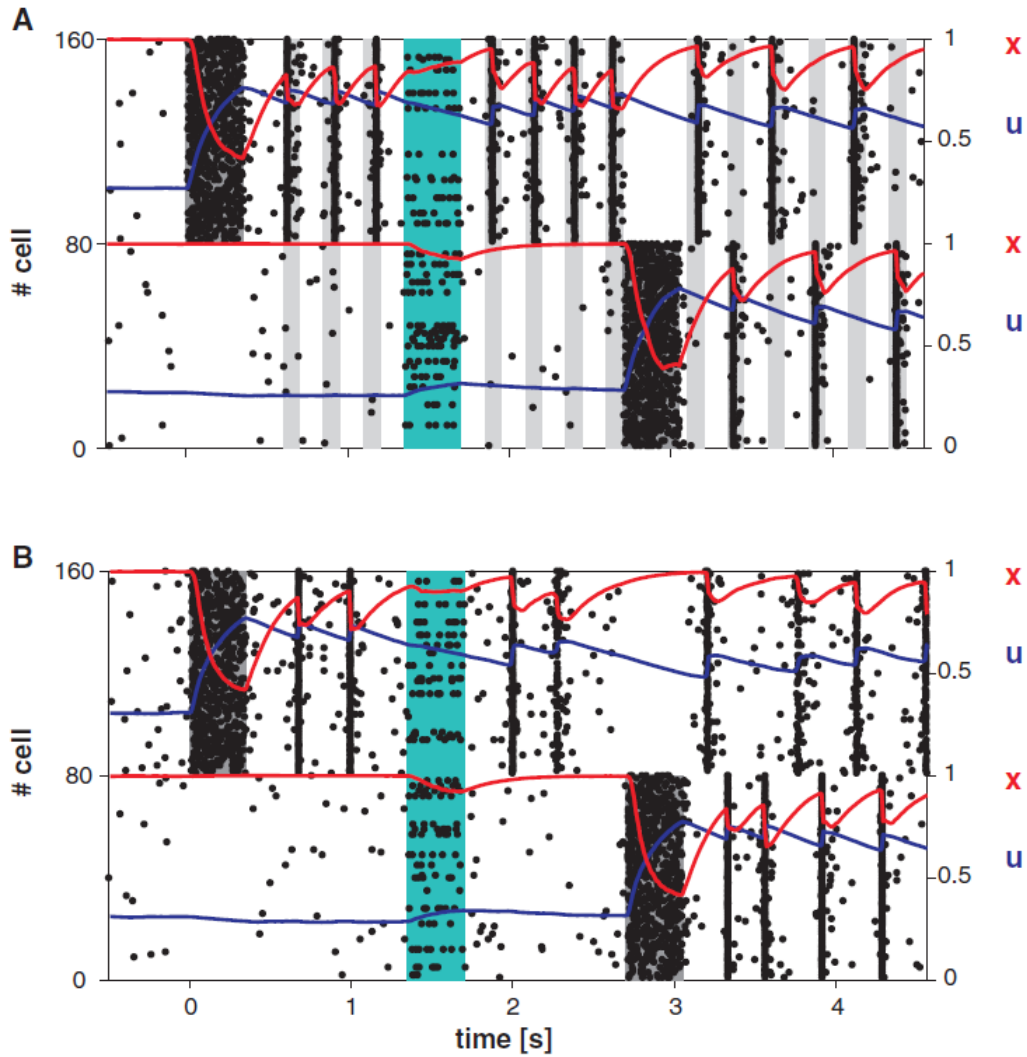


Figura 3.2: *Raster plots* dell'attività della rete nel caso di applicazione di un disturbo e nel caso di caricamento di due oggetti in memoria. Il primo oggetto è caricato in memoria a tempo  $t = 0$ . Il secondo oggetto è caricato in memoria al tempo  $t = 2.7$ s. La zona azzurra indica un'eccitazione non specifica applicata al 15% dei neuroni eccitatori scelti in modo casuale. **A** Primo regime dinamico. Caso di rete in stato spontaneo a basso *rate*. Una sequenza periodica di segnali di riattivazione non specifici è usata per richiamare la memoria (ombre grigie in figura) **B** Secondo regime dinamico. Caso di rete con PS. In entrambe le figure i punti 0-79 e 80-159 rappresentano il 10 % di due diverse popolazioni selettive. La curva blu rappresenta il valor medio di  $u$  di ogni popolazione, la curva rossa il valor medio di  $x$  [7].

# Appendice A

## Parametri numerici

Parametri di singolo neurone	Eccitatori	Inibitori
$\theta$ - Soglia di emissione	$20mV$	$20mV$
$V_r$ - Potenziale di reset	$13mV$	$16mV$
$\tau_m$ - costante di tempo di membrana	$15ms$	$10ms$
$\tau_{ref}$ - tempo di refrattarietà assoluta	$2ms$	$2ms$

Parametri di rete	Eccitatori	Inibitori
$N$ - Numero di neuroni	8000	2000
$\mu^{(ext)}$ - Corrente esterna media	$23.10mV$	$21.0mV$
$\sigma^{(ext)}$ - Deviazione standard della corrente esterna	$1.0mV$	$1.0mV$

Parametri di rete	Valori
$f$ - Livello di codifica	0.10
$p$ - Numero di oggetti memorizzati	5
$c$ - Probabilità di connessione	0.20

Parametri sinaptici	Valori
$J_{IE}$ - Efficacia sinaptica E $\rightarrow$ I	$0.135mV$
$J_{II}$ - Efficacia sinaptica I $\rightarrow$ I	$0.20mV$
$J_{EI}$ - Efficacia sinaptica I $\rightarrow$ E	$0.25mV$
$J_b$ - Valore di base delle sinapsi E $\rightarrow$ E	$0.10mV$
$J_p$ - Valore potenziato delle sinapsi E $\rightarrow$ E	$0.45mV$
$\gamma_0$ - Frazione di sinapsi potenziate	0.10
$D_{ij}$ - Ritardo sinaptico	$0.1 - 1ms$

Parametri di plasticità sinaptica a breve termine	Valori
$U$ - Valore base del fattore di utilizzo delle risorse sinaptiche	0.10
$\tau_F$ - Tempo di recupero del fattore di utilizzazione	1500ms
$\tau_D$ - Tempo di recupero delle risorse sinaptiche	200ms

Stimolazione selettiva	Valori
$T_{cue}$ - Durata	250ms
$A_{cue}$ - Fattore di contrasto	1.15

Segnale di riattivazione	Valori
$T_W$ - Durata	250ms
$A_W$ - Fattore di contrasto	1.05

Segnale di riattivazione periodico	Valori
$T_{osc}$ - Durata	100ms
$P_{osc}$ - Periodo	250ms
$A_{osc}$ - Fattore di contrasto	1.075

Tabella A.1: Parametri usati nella figura 3.1 (A) e 3.2 (A). Per la figura 3.1 (B) e 3.2 (B),  $\mu_{ext} = 23.80mV$  per i neuroni eccitatori; nella figura 3.1 (C)  $\mu_{ext} = 24.30mV$  per i neuroni eccitatori.

# Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stato analizzato il modello di memoria di lavoro introdotto nel 2008 da G. Mongillo, O. Barak e M. Tsodyks [7]. Il modello descrive la dinamica di una rete composta di neuroni *leaky-integrate-and-fire* eccitatori e inibitori, dove le sinapsi tra neuroni eccitatori sono dotate di un meccanismo di plasticità sinaptica a breve termine. All'interno della popolazione eccitatoria esistono sottoinsiemi di neuroni deputati alla codifica di un particolare stimolo (o *oggetto*). Il modello di plasticità qui utilizzato include due diversi meccanismi che entrano in competizione tra loro, ovvero quello della *depressione sinaptica* e della *facilitazione sinaptica*. Il primo origina dal fatto che la risorsa sinaptica viene consumata durante una attività neuronale ad alta frequenza e necessita di un tempo caratteristico per essere ripristinata. D'altro canto la stessa attività ad alta frequenza produce anche una facilitazione sinaptica dovuta all'aumento dell'efficienza di rilascio del neurotrasmettitore. L'efficacia totale della sinapsi dipende quindi dal prodotto tra la frazione della risorsa disponibile e l'efficienza di rilascio del neurotrasmettitore.

Il modello prevede una fase di *addestramento* della rete e una fase di *richiamo* della memoria. Nella fase di addestramento l'oggetto da memorizzare viene *caricato in memoria* eccitando per un intervallo di tempo fissato la popolazione deputata alla codifica specifica dell'oggetto da memorizzare. In questa fase, per effetto dell'eccitazione, la popolazione selettiva incrementa la frequenza di emissione degli impulsi, e pertanto le corrispondenti sinapsi vengono contemporaneamente depresse e facilitate grazie al meccanismo della plasticità. Terminato il periodo di addestramento, la risorsa sinaptica e l'efficienza di rilascio della stessa ritornano al loro valore basale ma con costanti di tempo molto diverse, in particolare il secondo processo è molto più lento del primo. Questo fenomeno fornisce quindi un effetto netto di potenziamento sinaptico che persiste sulla scala di tempo della facilitazione sinaptica ed è la chiave del funzionamento del modello di memoria.

La rete viene studiata in tre diversi regimi dinamici. La fase di addestramento è identica in tutti i regimi analizzati, mentre è diverso il modo

in cui viene richiamata e si manifesta la memoria. Nel primo regime la memoria risiede quasi totalmente nell'effetto di potenziamento delle sinapsi, e si manifesta in termini di attività neuronale come un intervallo di tempo molto breve di emissione quasi sincrona di impulsi (*Population Spike*) della popolazione addestrata, soltanto in corrispondenza di un opportuno *segnale di riattivazione* fornito alla rete. Negli altri due regimi invece la memoria viene richiamata spontaneamente dalla rete senza bisogno di alcun segnale di riattivazione. In particolare nel secondo regime il richiamo della memoria si manifesta tramite la successione di *Population Spikes* alternati a intervalli di tempo con attività asincrona della popolazione selettiva. Infine, nel terzo regime il richiamo della memoria si manifesta tramite uno stato asincrono ad alto *rate* di emissione degli impulsi della popolazione selettiva.

L'aspetto fondamentale e comune a tutti e tre i regimi è che la rete richiama la memoria solo tramite l'attività della popolazione di neuroni inizialmente addestrata, mentre il resto della rete mantiene inalterata la sua attività.

Il modello qui studiato mostra dunque una varietà di comportamenti dinamici che consentono il richiamo della memoria di lavoro, basati non solo su un incremento dell'attività neuronale, ma anche su meccanismi di plasticità sinaptica. La teoria consente quindi di spiegare con un unico modello i risultati di alcuni esperimenti di elettrofisiologia [1, 2, 3, 4, 5, 6], durante i quali, nell'intervallo di tempo che intercorre tra lo stimolo e la risposta del soggetto, in alcuni casi è stato rilevato un notevole incremento dell'attività neuronale, mentre in altri casi l'incremento è praticamente assente.

# Bibliografia

- [1] J. M. Fuster, G. E. Alexander, **Science** 173, 652 (1971)
- [2] Y. Miyashita, **Nature** 335, 817 (1988)
- [3] E. K. Miller, C. A. Erickson, R. Desimone, **J. Neurosci** 16, 5154 (1996)
- [4] P.S Goldman-Rakic, **Neuron** 14, 477 (1995)
- [5] Y. Naya, K. Sakai, Y. Miyashita, **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A** 93, 2664 (1996)
- [6] M. Shafi, **et al.**, **Neuroscience** 146, 1082 (2007)
- [7] G. Mongillo, O. Barak, M. Tsodyks, **Science** VOL 319 (2008)
- [8] S. Ramón y Cajal, **Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés**, A. Maloine, Parigi (1909).
- [9] W. Gerstner e W. Kistler, **Spiking Neuron Models**, Cambridge University Press, Cambridge (2002).
- [10] J.G. Nicholss, R.A. Martin e B.G. Wallace, **Dai Neuroni al cervello**, Zanichelli, Bologna (1997).
- [11] C. Koch, **Biophysics of computation**, Oxford University Press, New York (1999).
- [12] M.N. Shadlen e W.T. Newsome, **The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding**, **J. Neurosci.** 18, 3870-3896 (1998).
- [13] E. Fransen, B. Tahvildari, A.V Egorov, M.E. Hasselmo, A.A. Alonso, **Neuron** 49, 736 (2006)
- [14] N. Brunel, **Cereb. Cortex** 13, 1151 (2003)

- [15] M.S Goldman **et al.**, **Cereb. Cortex** 13, 1185 (2003)
- [16] C. K. Machens, R.Romo, C.D. Brody, **Science** 307, 1121 (2005)
- [17] Y. Loewenstein, H. Sompolinsky, **Nat. Neurosci.** 6, 961 (2003)
- [18] D. J. Amit, **Behav. Brain Sci.** 18, 617 (1995)
- [19] X.J. Wang, **Trends Neurosci.** 24, 455 (2001)
- [20] D.Attwell, S.B.Laughlin, **J. Cereb, Blood Flow Metab.** 21, 1133 (2001)
- [21] M.Tsodydis, A.Uziel, H.Markram, **J. Neurosci** 20, RC50 (2000)
- [22] A.Loebel, M.Tsodydis, **J. Neurosci** 13, 111 (2002)
- [23] S. Romani, D. J. Amit, G. Mongillo, *J.Comp. Neurosci.* 20, 201 (2006)
- [24] E.Curti, G.Mongillo, G. La Camera, D.J. Amit *Neural Computation* 16, 2597 (2004)