

Investigating the Effect of Behavior Modulation in Purkinje Cells Spike Train on the Spectrum of Deep Cerebellar Nuclei Output

S. Abbasi¹

²Assistant Professor, Biomedical Engineering Department, Hamedan University of Technology, Hamedan, Iran

Receipt in the Online Submission System: 24 August 2017, Received in Revised Form: 14 December 2017, Accepted: 23 February 2018

Abstract

Neural function depends on the received synapses and the intrinsic properties of the neuron. However, synaptic integration and intrinsic responses can largely depend on the synaptic inputs. In this respect, deep cerebellar nuclei (DCN) neurons which receive inhibitory synapses from Purkinje cells (PCs) are of interest. Transmission of behavior from PC to DCN in awake animal and how this information is coded by the deep cerebellar nuclei remain unknown. To investigate this issue, simultaneous recordings from about 50 Purkinje cells converged to each DCN is required, which is impossible in experiments. Therefore, it is required to use modeling techniques. In this study, to explore the effect of Purkinje cells inputs on the power spectral of DCN output, the transmission of behavioral information from the Purkinje cell to the DCN, and behavior coding by the DCN, artificial spike trains (ASTs) of the Purkinje cell were generated, and behavioral modulation (respiration) was added to them, then, ASTs were applied to the DCN model. Power spectral density analysis of the DCN firing in response to the synaptic inputs from Purkinje cells was made and the frequency bands of the DCN output were analyzed. Results showed that the behavioral modulation frequency is reflected in the DCN spectrum and a peak is visible at low-frequencies at the power spectral of the DCN output in response to the behavioral modulation received from Purkinje cells. On the other hand, the previous study has shown that DCN performs frequency coding in response to the behavioral modulation received from Purkinje cells. Results of the present study could confirm the frequency coding by the DCN. In addition, a high-frequency peak was observed, which could be due to the tonic firing of the DCN.

Keywords: *Deep Cerebellar Nuclei, Purkinje Cell, Artificial Spike Train, Behavioral Modulation, Power Spectral*

Corresponding Author

Address: Biomedical Engineering Department, Hamedan University of Technology, P. O. Box: 65169-13733, Hamedan, Iran
Tel: +98-81-38411424
Fax: +98-81-38380660
E-mail: samira.abbasi@hut.ac.ir

بررسی اثر مدولاسیون رفتاری در قطار اسپایک سلول‌های پورکنز بر طیف خروجی هسته‌ی عمقی مخچه

سمیرا عباسی^{*۱}

استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی همدان، همدان

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۶/۶/۲، بازنگری: ۱۳۹۶/۹/۲۳، پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۱۲/۴

چکیده

عملکرد نورون، وابسته به خواص سیناپس‌های دریافتی و خواص ذاتی نورون است. با این حال، جمع‌آوری سیناپسی و پاسخ‌های ذاتی می‌تواند تا حد زیادی وابسته به ورودی سیناپسی باشد. هسته‌های عمقی مخچه که سیناپس‌های مهاری از سلول‌های پورکنز دریافت می‌کنند، در این زمینه مورد توجه هستند. انتقال رفتار از سلول پورکنز به هسته‌ی عمقی در حیوان بیدار و نحوه‌ی کد کردن این اطلاعات توسط هسته‌ی عمقی ناشناخته مانده است. برای بررسی این موضوع ثبت‌های هم‌زمان از حدود ۵۰ سلول پورکنز هم‌گرا به هر هسته‌ی عمقی مورد نیاز است که در آزمایش‌ها غیرممکن است. بنابراین لازم است از روش‌های مدل‌سازی استفاده شود. در تحقیق حاضر به منظور بررسی اثر ورودی‌های سلول پورکنز بر طیف فرکانسی هسته‌ی عمقی، نحوه‌ی انتقال اطلاعات رفتاری از سلول پورکنز به هسته‌ی عمقی و کدینگ رفتار توسط هسته‌ی عمقی، قطارهای اسپایک مصنوعی از سلول پورکنز تولید و مدولاسیون رفتاری (تنفس) به آن‌ها اضافه، و سپس به مدل هسته‌ی عمقی اعمال شدند. چگالی طیف توان آتش کردن هسته‌ی عمقی در پاسخ به سیناپس‌های ورودی از سلول پورکنز بررسی و باندهای فرکانسی طیف خروجی هسته‌ی عمقی تحلیل شد. نتایج نشان دادند که فرکانس مدولاسیون رفتاری در طیف خروجی هسته‌ی عمقی منعکس می‌شود و در خروجی هسته‌ی عمقی در پاسخ به مدولاسیون رفتاری دریافت شده از سلول‌های پورکنز، پیک فرکانس پایینی قابل مشاهده است. از طرفی مطالعه‌ی قبلی نشان داده است که هسته‌ی عمقی مخچه در پاسخ به مدولاسیون رفتاری دریافت شده از سلول‌های پورکنز کدینگ فرکانسی انجام می‌دهد، نتایج تحقیق حاضر می‌تواند تاییدی باشد بر انجام کدینگ فرکانسی توسط هسته‌ی عمقی مخچه. به علاوه در خروجی هسته‌ی عمقی با نرخ آتش کردن بالا، یک پیک فرکانس بالا مشاهده شد که می‌تواند ناشی از آتش کردن تونیک هسته‌ی عمقی باشد.

کلیدواژه‌ها: هسته‌ی عمقی مخچه، سلول پورکنز، قطار اسپایک مصنوعی، مدولاسیون رفتاری، طیف توان

*نویسنده مسئول

نشانی: گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی همدان، همدان، ایران، کد پستی: ۶۵۱۶۹-۱۳۷۳۳

تلفن: ۳۸۴۱۱۴۲۴ (۸۱) ۹۸+

دورنگار: ۳۸۳۸۰۶۶۰ (۸۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: samira.abbasi@hut.ac.ir

۱- مقدمه

حدود ۵۰ سلول پورکنژ به هر هسته‌ی عمقی هم‌گرا می‌شود [۱]. ورودی‌های مهاری از سلول پورکنژ می‌توانند اسپایک کردن نورون‌های پس‌سیناپسی هسته‌ی عمقی مخچه را کنترل کنند [۲، ۳]. در مطالعه‌های قبلی [۴، ۵] از تکنیک دینامیک کلمپ^۱ این‌ویترو^۲ برای مطالعه‌ی این‌که چگونه مدولاسیون زمانی ورودی‌های تحریکی و مهاری، فرکانس و دقت زمانی اسپایک‌ها در نورون‌های هسته‌ی عمقی را کنترل می‌کنند، استفاده شده است. نتایج نشان داده‌اند که نرخ و دقت زمانی اسپایک کردن نورون‌های هسته‌ی عمقی می‌تواند توسط ورودی مهاری کنترل شود و مدولاسیون زمانی ورودی‌های مهاری در راه‌اندازی اسپایک کردن اهمیت زیادی دارد [۵]. هم‌چنین در آزمایش‌ها برای اعمال الگوهای سیناپسی، ورودی مصنوعی با تکنیک دینامیک کلمپ داده شده است. نتایج نشان دادند که ورودی‌های سلول پورکنژ، نرخ و زمان‌بندی اسپایک کردن را در نورون‌های هسته‌ی عمقی کنترل می‌کنند و اسپایک کردن هسته‌ی عمقی می‌تواند توسط تحریک و هم‌چنین مهار، تعیین شود [۶]. البته به دلیل هم‌گرایی بالای تعداد زیادی سلول پورکنژ به یک هسته‌ی عمقی، به جمعیتی از سلول‌های پورکنژ نیاز است که همبستگی گذرا^۳ را نشان دهند. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهند جمعیت‌های سلول‌های پورکنژ احتمالاً شامل همبستگی قوی گذرا در فعالیت هستند [۶]. برای فهم دقیق کنترل رفتار، لازم است که تعداد زیادی سلول پورکنژ و هسته‌ی عمقی در حیوان‌های در حال رفتار مانیتور شوند [۶]. بنابراین به ثبت‌های سنکرون از چندین سلول پورکنژ در طول رفتار نیاز است [۷]، تا این موضوع بررسی شود. از لحاظ آزمایشی، ثبت همه‌ی ورودی‌هایی که به یک هسته‌ی عمقی در حیوان بیدار می‌رسند، غیرممکن است. بنابراین لازم است روش‌هایی توسعه داده شوند که بتوانند این موضوع را بررسی کنند. استفاده از روش‌های مدل‌سازی کمی، در این زمینه راه حلی موثر است، بنابراین عباسی و همکاران [۸] تاثیر ورودی‌های سیناپسی سلول‌های پورکنژ بر هسته‌ی عمقی و نحوه‌ی انتقال اطلاعات رفتاری از طریق این سیناپس‌ها را با استفاده از تکنیک‌های مدل‌سازی و کمی، بررسی کرده‌اند [۸]. آن‌ها با تولید قطار اسپایک مصنوعی با ویژگی‌های مشخص از سلول پورکنژ، اثر ورودی‌های مهاری سلول پورکنژ روی خروجی هسته‌ی عمقی مخچه را بررسی کردند. با استفاده از الگوریتم

ارائه شده برای تولید قطار اسپایک، خواص فیزیولوژیکی قطارهای اسپایک سلول‌های پورکنژ و فیبرهای خزه‌ای می‌تواند بازتولید شود، هم‌چنین می‌توان جمعیتی از قطارهای اسپایک با همبستگی مشخص را تولید کرد [۸].

در فعالیت نورون‌های هسته‌ی عمقی مخچه در اثر رفتارهای ریتمیکی مانند تنفس، مدولاسیون فرکانسی^۴ رخ می‌دهد. نحوه‌ی کدینگ چنین رفتاری در خروجی هسته‌ی عمقی با استفاده از مدل‌سازی بررسی شده است [۸]. نتایج این مدل‌سازی‌ها نشان دادند که هسته‌ی عمقی مخچه کدینگ فرکانسی مقاوم^۵ انجام می‌دهد. هم‌چنین هسته‌ی عمقی مدولاسیون رفتاری دریافتی از سلول پورکنژ را تقویت می‌کند. اما مشخص نیست که اثر این مدولاسیون رفتاری سلول پورکنژ در طیف خروجی هسته‌ی عمقی مخچه چگونه است. از این‌رو در تحقیق حاضر بررسی شده است که مدولاسیون رفتاری ورودی از سلول‌های پورکنژ چگونه در طیف توان خروجی هسته‌ی عمقی منعکس می‌شود.

۲- مواد و روش‌ها

از لحاظ آزمایشی ثبت همه‌ی ورودی‌هایی که به یک هسته‌ی عمقی در حیوان بیدار می‌رسند، غیرممکن است. بنابراین لازم است روش‌هایی توسعه داده شوند که بتوانند این مساله را بررسی کنند. به همین دلیل، در این مطالعه قطارهای اسپایک مصنوعی سلول پورکنژ با ویژگی‌های مشخص تولید و به یک مدل چند قسمتی از هسته‌ی عمقی مخچه اعمال شدند، تا اثر ورودی‌های سیناپسی و مدولاسیون رفتاری در طیف توان خروجی هسته‌ی عمقی در حیوان بیدار بررسی گردد. به طور کلی، هدف این بخش این است که قطارهای اسپایک را از سلول پورکنژ و فیبرهای خزه‌ای تولید کند، آن‌ها را به مدل هسته‌ی عمقی مخچه اعمال کند و خروجی هسته‌ی عمقی مخچه را بررسی کند. بنابراین، جمعیتی از قطارهای اسپایک از سلول پورکنژ تولید و مدولاسیون رفتاری به آن‌ها اضافه شد. هم‌چنین سیناپسی‌های تحریکی فیبر خزه‌ای به هسته‌ی عمقی مخچه شبیه‌سازی شد.

داده‌های ثبت شده: این داده‌ها ثبت‌های سلول پورکنژ، فیبر خزه‌ای و هسته‌ی عمقی مخچه می‌باشند. جزئیات داده‌ها و روش ثبت در [۸] شرح داده شده است. در این پایگاه داده،

^۴ Rate Modulation^۵ Robust Rate Coding^۱ Dynamic Current Clamp^۲ In Vitro^۳ Correlated Transients

۱-۱-۲- استخراج پارامترهای آماری مورد نیاز از داده‌های ثبت شده و حذف پریود بازگشت

برای تولید قطار اسپایک مصنوعی^۸ با استفاده از داده‌های ثبت شده از سلول پورکنز، قدم اول بررسی داده‌ها، تحلیل آن‌ها و استخراج پارامترهای آماری مورد نیاز از این داده‌ها است. پارامترهای استخراج شده عبارتند از: نرخ اسپایک کردن^۹ (SR)، تغییرات محلی^{۱۰} (LV) [۹، ۱۰]، ضریب تغییرات^{۱۱} (CV)، ضریب تغییرات الگوی فرکانسی کند^{۱۲} (CV_s)، ضریب تغییرات الگوی فرکانسی سریع^{۱۳} (CV_f) و LV بعد از حذف پریود بازگشت از اسپایک‌ها. CV_f و CV_s به ترتیب CV استخراج شده از الگوی فرکانس کند و سریع می‌باشند.

از SR، LV بعد از حذف پریود بازگشت از اسپایک‌ها، CV_s و CV_f داده‌های ثبت شده به عنوان ورودی الگوریتم تولید AST استفاده شده است. هم‌چنین حذف مقدار پریود بازگشت ۳ میلی‌ثانیه براساس مشاهده‌های آزمایشی انتخاب شده است.

۱-۲- تخمین نوسان‌ها در فرکانس آتش کردن با استفاده از پنجره‌ی گوسین ثابت

در الگوریتم ارائه شده برای تولید قطار اسپایک، از الگوی فرکانسی استفاده شده است. الگوی فرکانسی از قطارهای اسپایک ثبت شده در آزمایش به دست می‌آید به این صورت که کانولوشن هر اسپایک با یک گوسین محاسبه می‌شود. با میانگین نرخ اسپایک کردن برابر SR، سیگمای بهینه برای این گوسین از رابطه‌ی (۱) محاسبه می‌شود [۱۱]. به دلیل این که در ثبت‌های سلول پورکنز نوسان‌های فرکانس بالا و پایین مشاهده شده، دو مرحله برای تخمین الگوی فرکانسی در نظر گرفته شده است (گوسین ثابت و ادپتیو). در ابتدا همه‌ی اسپایک‌ها در یک گوسین عریض با مقدار سیگمای حدود ۱۰۰ میلی‌ثانیه کانولوشن شده‌اند. در این مرحله الگوی فرکانسی حاصل تغییرات کند اسپایک کردن را نشان می‌دهد و الگوی فرکانسی کند نامیده می‌شود. در مرحله‌ی بعدی از این الگوی فرکانسی کند برای تخمین دقیق‌تر الگوی فرکانسی با استفاده از یک گوسین ادپتیو، استفاده شده است.

ثبت‌ها از موش‌های بیدار با سر ثابت^۱ گرفته شده است و شامل ۱۶ هسته‌ی عمقی مخچه، ۲۱ سلول پورکنز و ۱۱ فیبر خزه‌ای است، که زمان تنفس (دم و بازدم) نیز به عنوان زمان وقوع رفتار ثبت شده است. میانگین نرخ تنفس ۳/۹۳ اسپایک در ثانیه بوده است.

مراحل اصلی انجام کار به ترتیب زیر است:

- تولید قطار اسپایک از سلول پورکنز و فیبر خزه‌ای
- اعمال قطارهای اسپایک به مدل هسته‌ی عمقی مخچه
- تحلیل خروجی‌های مدل هسته‌ی عمقی مخچه

۱-۲- تولید قطار اسپایک

مراحل تولید قطار اسپایک به صورت خلاصه در زیر آورده شده و سپس هر مرحله به تفصیل توصیف شده است.

- استخراج پارامترهای آماری مورد نیاز از داده‌های ثبت شده و حذف پریود بازگشت^۲
- تخمین نوسان‌ها در فرکانس آتش کردن با استفاده از پنجره‌ی گوسین ثابت
- تخمین دقیق نوسان‌ها در فرکانس آتش کردن با استفاده از پنجره‌ی گوسین ادپتیو
- برای هر قطار اسپایک تولید شده در یک جمعیت: الف) درصدی از الگوی فرکانسی^۳ شیفت یافته به الگوی اصلی اضافه می‌شود تا همبستگی فرکانسی کاهش یابد.
- ب) مقیاس‌بندی^۴ الگوی فرکانسی: هر دو تخمین فرکانس، برای تعدیل بهره^۵ فرکانس‌های بالا و پایین استفاده شده و سپس مجدداً ترکیب می‌شوند، و میانگین الگوی فرکانسی یک می‌شود.
- ج) اضافه کردن مدولاسیون رفتاری^۶ به الگوی فرکانسی

- تولید قطار اسپایک با توزیع گاما از الگوی فرکانسی
- اضافه کردن پریود بازگشت (۳ میلی‌ثانیه) به فاصله‌ی بین اسپایک‌ها^۷ بعد از هر اسپایک.

^۸ Artificial Spike Train (Ast)

^۹ Spike Rate

^{۱۰} Local Variation

^{۱۱} Coefficient Of Variation

^{۱۲} Slow Rate Template

^{۱۳} Fast Rate Template

^۱ Head-Fixed

^۲ Refractory Period

^۳ Rate Template

^۴ Scale

^۵ Gain Modulation

^۶ Behavior Modulation

^۷ Interspike Intervals (Isis)

در این جا پارامتر شیفترکشن^۲ برای اضافه کردن کسری از الگوی فرکانسی شیفتر یافته استفاده شده و در رنج ۰-۱ قرار دارد. در واقع هدف این است که مقداری نوسانهای فرکانسی^۳ مشترک بین قطارهای اسپایک داشته باشیم، اما نمیخواهیم که قطارهای اسپایک با الگوی فرکانسی دقیقاً یکسان را تولید کنیم، زیرا آزمایشها نشان ندادهاند که سلولهای پورکنژ الگوی فرکانسی دقیقاً یکسان داشته باشند. بنابراین الگوی فرکانسی با الگوی فرکانسی شیفتر یافته مخلوط می شود. بدین ترتیب در الگوریتم این امکان وجود دارد که الگوی فرکانسی برای قطارهای اسپایک یکسان باشد یا این که الگوی فرکانسی شیفتر یافته به آن اضافه شده باشد.

(ب) مقیاس بندی الگوی فرکانسی:

این بخش جهت مقیاس بندی نوسانها برای تولید AST است. به این منظور الگوی فرکانسی، به الگوی سریع و کند تفکیک می شود. با تفکیک الگوی فرکانسی به دو زیر الگوی فرکانس بالا و پایین، می توان طیف توان قطارهای اسپایک را دست کاری کرد، تا قطارهای اسپایک طیف توان یکسان نداشته باشند. با تفکیک الگوی فرکانسی به فرکانسهای بالا و پایین، می توان محتوای فرکانسی الگو را به صورت جداگانه برای دو باند فرکانسی دست کاری کرد. ابتدا نوسانهای فرکانسی سریع و کند به صورت زیر جدا می شوند و میانگین ۱ می شود:

$$\begin{aligned} \text{MeanFR} &= \text{mean}(\text{adaptive gaussian estimation}) \\ \text{SlowRate_Mean1} &= \frac{\text{fixed gaussian estimation}}{\text{MeanFR}} \\ \text{FastRate_Mean1} &= \frac{\text{adaptive gaussian estimation}}{\text{fixed gaussian estimation}} \end{aligned} \quad (3)$$

سپس برای دست کاری نوسانهای کند و سریع دو پارامتر گین-اسلو^۴ و گین-فست^۵ به ترتیب برای مقیاس بندی نوسانهای کند و سریع در نظر گرفته می شود. نوسانها به صورت زیر تعدیل می شوند:

$$\begin{aligned} \text{SlowRate_Mean1} &= 1 + [\text{gain_slow} \times (\text{SlowRate_Mean1} - 1)] \\ \text{FastRate_Mean1} &= 1 + [\text{gain_fast} \times (\text{FastRate_Mean1} - 1)] \end{aligned} \quad (4)$$

ابتدا گین-اسلو و گین-فست، یک در نظر گرفته می شوند. در این مرحله CV_f و CV_s از الگوی فرکانسی سریع و کند

۱-۳- تخمین دقیق فرکانس با استفاده از گوسین ادپتیو^۱

نرخ اسپایک کردن نورون متغیر است، بنابراین برای گرفتن تخمین محلی بهینه ی نرخ اسپایک، زمانی که نورون سریع آتش می کند لازم است که از گوسین نازک استفاده شود و هنگامی که نورون کند آتش می کند باید گوسین را عریض تر کرد، این مفهوم گوسین ادپتیو است. تخمین دقیق نوسانها در فرکانس آتش کردن با استفاده از پنجره ی گوسین ادپتیو انجام شده است. در این جا سیگمای هر گوسین به وسیله ی نرخ اسپایک کردن در آن زمان تعیین می شود (مقدار به دست آمده از مرحله ی قبل به جای SR در معادله ی (۱) قرار داده می شود).

$$\sigma = \frac{2}{\text{sqrt}(2\pi) \times SR} \quad (1)$$

۲-۱-۴ برای هر AST تولید شده در یک جمعیت:

(الف) اضافه کردن درصدی از الگوی فرکانسی شیفتر یافته به الگوی فرکانسی اصلی:

درصدی از الگوی فرکانسی شیفتر یافته به الگوی اصلی اضافه می شود تا همبستگی فرکانسی کاهش یابد. اگر چندین AST از یک الگوی فرکانسی کاملاً یکسان تولید شوند، همبستگی بالایی خواهند داشت. در این صورت ورودی به هسته ی عمقی همبستگی بالایی خواهد داشت که این همبستگی بالا در آزمایشها مشاهده نشده است. برای هر یک از قطارهای اسپایک شیفتر متفاوت اعمال می شود زیرا اگر شیفتر یکسان باشد مجدداً یک الگوی فرکانسی اصلی با همبستگی بالا خواهیم داشت. در شبیه سازیها ابتدا یک شیفتر تصادفی در گوسین ثابت ایجاد شده و سپس گوسین ادپتیو به همان اندازه شیفتر داده می شود. این شیفتر تصادفی کوچک تر از طول سیگنال است. سپس درصدی از این الگوی فرکانسی شیفتر یافته با الگوی فرکانسی اصلی طبق رابطه ی (۲) جمع می شود که حاصل الگوی فرکانسی مخلوط نامیده شده است.

$$\begin{aligned} \text{mixed rate template} &= [(1 - \text{shift fraction}) \times \text{rate template}] \\ &+ [\text{shift fraction} \times \text{shifted rate template}] \end{aligned} \quad (2)$$

^۱ Gain_Slow

^۵ Gain_Fast

^۱ Adaptive Width Gaussian

^۲ Shift Fraction

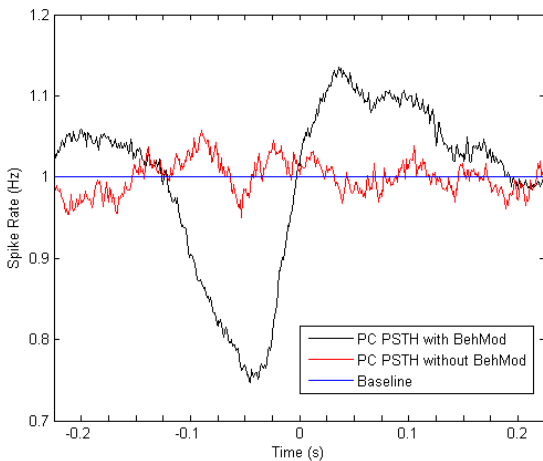
^۳ Rate Fluctuations

LV بعد از حذف پریود بازگشت تخمین زده می‌شود. بنابراین توزیع گاما با LV مشخص مورد نظر است، هم‌چنین در هر زمانی توزیع گاما میانگین متغیر با زمان دارد که این میانگین بر اساس الگوی فرکانسی است.

۲-۱-۶- اضافه کردن ۳ میلی‌ثانیه پریود بازگشت به ISI بعد از هر اسپایک:

پروسه‌ی انجام شده تا کنون با حذف پریود بازگشت از قطار اسپایک ثبت شده انجام شده است. بنابراین بعد از این که زمان اسپایک‌ها از توزیع گاما استخراج شد، در آخر دوباره پریود بازگشت به آن‌ها اضافه می‌شود.

بعد از ارائه‌ی روش تولید قطار اسپایک، قطارهای اسپایک با استفاده از داده‌های بیولوژیکی سلول پورکنز و فیبر خزه‌ای تولید شدند. برای سلول پورکنز از میان داده‌های بیولوژیکی ثبت شده، یک سلول که مدولاسیون رفتاری قابل توجهی نداشته است به عنوان سلول اصلی برای تولید AST انتخاب و الگوی فرکانسی این سلول به عنوان الگوی مرجع برای تولید AST در نظر گرفته شد. سلول دیگر با مدولاسیون رفتاری قابل توجه انتخاب شد، مدولاسیون رفتاری این سلول استخراج شد و جهت اضافه کردن مدولاسیون رفتاری به الگوی فرکانسی مرجع استفاده شد. درصد مدولاسیون رفتاری اضافه شده تغییر داده شد و اثر این تغییرات بررسی شد.



شکل (۱) - PSTH نرمالیزه استخراج شده از سلول پورکنز با مدولاسیون رفتاری (مشکی)، سلول بدون مدولاسیون رفتاری (قرمز) و خط پایه (آبی)

محاسبه می‌شود و برای مرحله‌ی بعدی مقیاس‌بندی کردن، بهره‌ها به صورت $gain_slow/CV_s$ و $gain_fast/CV_f$ استفاده می‌شوند. سپس الگوهای فرکانسی سریع و کند با میانگین ۱، مجدداً ترکیب می‌شوند (رابطه‌ی (۵)) و الگوی فرکانسی کلی با میانگین ۱ را خواهیم داشت.

$$NewRateTemplate = SlowRate_Mean \times FastRate_Mean \quad (۵)$$

ج) اضافه کردن مدولاسیون رفتاری به الگوی فرکانسی:

در پایگاه داده‌ی ذکر شده، دنباله‌ی زمانی رفتار تنفس موجود است و در این تحقیق رفتار دم^۱ (با نرخ ۳/۹۳ اسپایک در ثانیه) در نظر گرفته شده است. با اضافه کردن مدولاسیون رفتاری در واقع میانگین مدولاسیون نرخ اسپایک در زمان وقوع هر یک از رفتارها، به الگوی فرکانسی اصلی اضافه می‌شود. در شکل (۱) نمونه‌ای از هیستوگرام زمانی قبل از تحریک^۲ استخراج شده از یک سلول پورکنز با مدولاسیون رفتاری و یک سلول بدون مدولاسیون رفتاری نشان داده شده است. در این شکل PSTH به میانگین ۱ نرمالیزه شده است. رفتار در زمان صفر رخ داده است و PSTH در واقع تغییرات نرخ اسپایک کردن را در زمان‌های قبل و بعد از رخ دادن هر واقعه (در این جا دم) نشان می‌دهد.

در واقع این مدولاسیون فرکانسی^۳ نرمالیزه شده، با الگوی فرکانسی اصلی نرمالیزه شده، کانولوشن می‌شود. مقدار مدولاسیون رفتاری اضافه شده به دو طریق در نظر گرفته شده است: تعداد ورودی‌هایی که مدولاسیون رفتاری دارند که این پارامتر کسر مدولاسیون رفتاری^۴ (BMF) نامید شده است، و هم‌چنین دامنه‌ی مدولاسیون رفتاری اضافه شده (دامنه‌ی PSTH) که این پارامتر قدرت مدولاسیون رفتاری^۵ (BMS) نامیده شده است. منظور از دامنه در این جا انحراف از خط پایه است. الگوی فرکانسی حاصل نرمالیزه و دارای میانگین ۱ است که سپس در میانگین نرخ ضرب می‌شود.

۲-۱-۵- تولید قطار اسپایک با توزیع گاما از الگوی فرکانسی:

قطارهای اسپایک با استفاده از الگوی فرکانسی نهایی و پارامتر کاپا^۶ از توزیع گاما تولید می‌شوند. مقدار پارامتر کاپا از مقدار

^۱ Behavior Modulation Fraction

^۲ Behavior Modulation Strength

^۳ Kappa

^۱ Inspiration

^۲ Peri-Stimulus Time Histogram (Psth)

^۳ Rate Modulation

چگالی طیف توان، پنجره‌ای مساوی یک‌سوم طول سیگنال استفاده شد و سائز اصلی با اضافه کردن صفر^۶ به اندازه‌ی دو برابر طول سیگنال، حفظ شد. بعد از محاسبه‌ی طیف توان، فرکانس پیک‌های آن استخراج شدند.

۳- یافته‌ها و بحث

اولین مرحله از شبیه‌سازی‌های اعمال قطارهای اسپایک به مدل هسته‌ی عمقی مخچه، با اعمال ۵۰ قطار اسپایک سلول پورکنز بدون مدولاسیون رفتاری به مدل هسته‌ی عمقی مخچه انجام شد. مقدار شیفیت (نشان دهنده‌ی کسری از الگوی فرکانسی شیفیت یافته است که به الگوی فرکانسی اصلی اضافه شده است) در الگوی فرکانسی ۰/۵ و هم‌چنین محدوده‌ی رسانایی‌های تحریکی و مهاری در مدل هسته‌ی عمقی مخچه به صورت زیر در نظر گرفته شدند:

$$G_{ex}= 0:1:10; \quad G_{in}= 0:2:20$$

در این جا G_{in} و G_{ex} به ترتیب رسانایی تحریکی و مهاری در مدل هسته‌ی عمقی مخچه، بر حسب نانو زیمنس است. در این مرحله از چندین رسانایی مهاری و تحریکی استفاده شد. نتایج این شبیه‌سازی‌ها نشان دادند که با استفاده از نسبت‌های مختلف G_{ex} و G_{in} می‌توان به محدوده‌ی وسیعی از فرکانس آتش کردن مدل هسته‌ی عمقی دست یافت [۸].
قدم بعدی اضافه کردن مدولاسیون رفتاری تنفس به ورودی‌های سلول پورکنز به هسته‌ی عمقی است. به منظور تولید قطارهای اسپایک با مدولاسیون رفتاری که با داده‌های ثبت شده هم‌خوانی داشته باشند، میانگین مدولاسیون رفتار تنفس از یکی از سلول‌های پورکنز ثبت شده استخراج شد (شکل (۱)) و سپس این مدولاسیون رفتاری به الگوی فرکانسی اصلی در زمان وقوع رفتار اضافه شد. به این ترتیب قطارهای اسپایک با مدولاسیون رفتاری تولید شدند.

در این شبیه‌سازی‌ها دو مقدار نرخ آتش کردن (پایین و بالا) برای مدل هسته‌ی عمقی انتخاب شده است (۲۰ و ۶۰ اسپایک در ثانیه). حال برای این مقادیر مورد نظر، با استفاده از نتایج شبیه‌سازی‌ها می‌توان ترکیب‌های مختلف رسانایی مهاری و تحریکی را انتخاب کرد. دو مقدار رسانایی مهاری بالا و پایین انتخاب شد (۱۶ و ۴ نانو زیمنس) و برای هر مقدار از این رسانایی، دو مقدار رسانایی تحریکی، با توجه به نرخ آتش

۲-۲- اعمال قطارهای اسپایک به مدل هسته‌ی عمقی مخچه

در نگاه کلاسیک گفته می‌شود که حدود ۵۰۰ سلول پورکنز به هر هسته‌ی عمقی مخچه هم‌گرا می‌شود [۱۲]، اما در سال‌های اخیر آزمایش‌های دینامیک کلمپ نشان دادند که حدود ۵۰ سلول پورکنز به هر هسته‌ی عمقی مخچه هم‌گرا می‌شوند [۱]. بنابراین در این مطالعه ۵۰ سلول پورکنز هم‌گرا به نورون هسته‌ی عمقی در نظر گرفته شد، از ۵۰ سیناپس سلول پورکنز به نورون هسته‌ی عمقی دو سیناپس به سوما و ۴۸ سیناپس به دندریت‌ها اعمال شدند. در این شبیه‌سازی‌ها از الگوی فرکانسی سلول پورکنزی با نرخ حدود ۶۴/۹ اسپایک در ثانیه برای تولید ۵۰ قطار اسپایک استفاده شده است.

ورودی‌های فیبر خزه‌ای به هسته‌ی عمقی از الگوی فرکانسی یکی از ثبت‌های فیبر خزه‌ای تولید شدند، ۴۸ قطار اسپایک مصنوعی فیبر خزه‌ای بدون مدولاسیون رفتاری و با ۱۰۰ درصد شیفیت تولید شد (یعنی ورودی‌های فیبر خزه‌ای همبستگی ندارند)، و نرخ ۲۰/۴ اسپایک در ثانیه بود که میانگین فرکانس داده‌های ثبت شده از فیبرهای خزه‌ای بوده است. قطارهای اسپایک فیبر خزه‌ای به دندریت‌های مدل هسته‌ی عمقی مخچه اعمال شدند.

بعد از تولید قطارهای اسپایک، این قطارها به مدل هسته‌ی عمقی مخچه در محیط شبیه‌سازی جنسیس^۱ اعمال شدند. مدل استفاده شده برای این منظور بر اساس مدل ارائه شده توسط لین^۲ و جاگر^۳ است [۱۳] که این مدل نیز نسخه‌ی بهبود یافته‌ی مدل استنبر^۴ و همکاران [۱۴] است. مدل ۴۸۶ قسمت دارد و شامل ۹ کانال یونی است که با استفاده از مکانیزم هدگین-هاکسلی^۵ ارائه شده‌اند.

۲-۳- تحلیل خروجی‌های مدل هسته‌ی عمقی مخچه

بعد از انجام شبیه‌سازی‌ها و ثبت خروجی‌های مدل هسته‌ی عمقی مخچه، این خروجی‌ها در نرم افزار متلب بررسی شدند.

محاسبه‌ی طیف توان:

برای شناسایی اجزای فرکانسی خروجی هسته‌ی عمقی مخچه، چگالی طیف توان سیگنال‌ها محاسبه شد. در محاسبه‌ی

^۱ Steuber

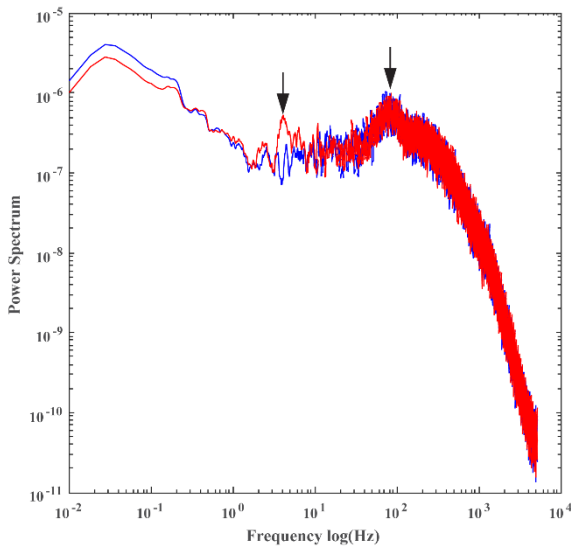
^۲ Hodgkin-Huxley

^۳ Zero-Padding

^۱ Genesis

^۲ Lin

^۳ Jaeger



شکل (۳) - طیف توان خروجی هسته‌ی عمقی مخچه با نرخ آتش کردن بالا (۶۰ اسپایک در ثانیه). آبی (بدون مدولاسیون رفتاری) و قرمز (با مدولاسیون رفتاری)، پیکان‌ها در شکل پیک‌های فرکانسی را نشان می‌دهند

۴- نتیجه‌گیری

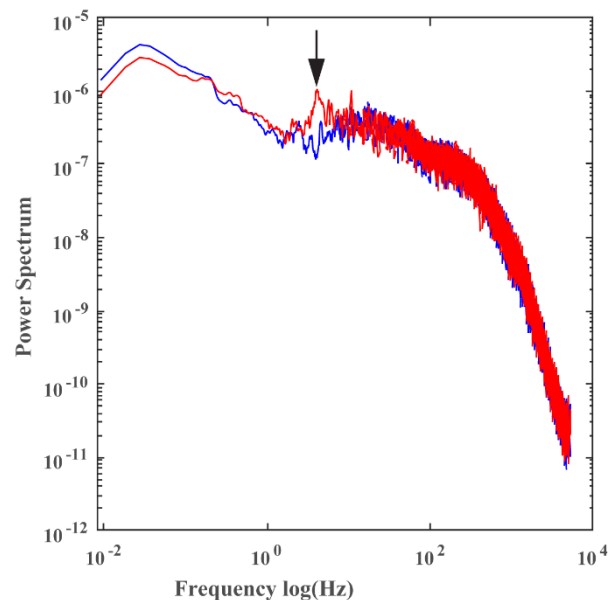
انتقال رفتار از سلول پورکنز به هسته‌ی عمقی مخچه در حیوان بیدار و نحوه‌ی کد کردن این اطلاعات توسط هسته‌ی عمقی مخچه ناشناخته مانده است [۸]. در مطالعه‌های گذشته اثر ورودی‌های مهاری سلول پورکنز بر اسپایک کردن هسته‌ی عمقی و همچنین نحوه‌ی انتقال اطلاعات رفتاری از سلول پورکنز به هسته‌ی عمقی و کدینگ رفتار توسط هسته‌ی عمقی بررسی شده است و نتایج نشان داده‌اند که هسته‌های عمقی مخچه کدینگ فرکانسی مقاوم انجام می‌دهند [۸]. اما تاثیر مدولاسیون رفتاری سلول‌های پورکنز در طیف خروجی هسته‌ی عمقی روشن نیست. در تحقیق حاضر، اثر مدولاسیون رفتاری سلول پورکنز در طیف خروجی هسته‌ی عمقی مخچه با استفاده از مدل‌سازی بررسی شد. نتایج نشان دادند که فرکانس مدولاسیون رفتاری در طیف خروجی هسته‌ی عمقی منعکس می‌شود و پیکی در فرکانس‌های پایین (در حدود فرکانس رفتار انجام شده) در خروجی هسته‌ی عمقی در پاسخ به مدولاسیون رفتاری دریافت شده از سلول‌های پورکنز قابل مشاهده است. این نتیجه می‌تواند تاییدی باشد بر این‌که هسته‌ی عمقی در پاسخ به سیناپس‌های دریافت شده از سلول پورکنز کدینگ فرکانسی انجام می‌دهد. به‌علاوه در خروجی هسته‌ی عمقی با نرخ آتش کردن بالا یک پیک فرکانس بالا مشاهده شد که می‌توان آن را به آتش کردن هسته‌ی عمقی نسبت داد.

کردن مورد نظر انتخاب شد. مدولاسیون رفتاری به همه‌ی قطارهای اسپایک سلول پورکنز اضافه شد. به طور خلاصه پارامترهای استفاده شده برای این شبیه‌سازی‌ها به صورت زیر است:

- a) $G_{ex}= 3.5, 6 \text{ nS}$; $G_{in}= 16 \text{ nS}$; Shift= 0.5; BMF= 1; BMS= 1
 b) $G_{ex}= 1.1, 2.15 \text{ nS}$; $G_{in}= 4 \text{ nS}$; Shift= 0.5; BMF= 1; BMS= 1.

سپس طیف توان خروجی هسته‌ی عمقی برای چهار حالت ذکر شده در بالا بررسی شد که دو مورد آن‌ها در شکل‌های (۲) و (۳) نشان داده شده‌اند.

نتایج نشان دادند که در طیف خروجی هسته‌ی عمقی مخچه یک پیک در فرکانس پایین (۳-۴ هرتز) مشاهده می‌شود که مربوط به مدولاسیون رفتاری است و فرکانس این پیک در حدود فرکانس مدولاسیون رفتاری اضافه شده به قطارهای اسپایک سلول‌های پورکنز است. علاوه بر این پیک فرکانس پایین، یک پیک دیگر (حدود ۹۰ هرتز) در طیف خروجی‌های با نرخ آتش کردن بالا (۶۰ اسپایک در ثانیه) مشاهده شد که این پیک را می‌توان مربوط به آتش کردن تونیک هسته‌ی عمقی مخچه دانست.



شکل (۲) - طیف توان خروجی هسته‌ی عمقی مخچه با نرخ آتش کردن پایین (۲۰ اسپایک در ثانیه). آبی (بدون مدولاسیون رفتاری) و قرمز (با مدولاسیون رفتاری)، پیکان در شکل پیک فرکانس پایین را نشان می‌دهد

۶- مراجع

- [8] S. Abbasi et al., "Robust transmission of rate coding in the inhibitory Purkinje cell to cerebellar nuclei pathway in awake mice," *PLoS Comput Biol*, vol. 13, e1005578, Jun. 2017.
- [9] S. Shinomoto, K. Miura, S. Koyama, "A measure of local variation of inter-spike intervals," *Biosystems*, vol. 79, pp. 67-72, Nov. 2005.
- [10] S. Koyama, S. Shinomoto, "Empirical Bayes interpretations of random point events," *J. Phys. A*, vol. 38, pp. 531-537, Jul. 2005.
- [11] M. G. Paulin, L. F. Hoffman, "Optimal firing rate estimation," *Neural Net*, vol. 14, pp. 877-881, Jul. 2001.
- [12] M. Palkovits, É. Mezey, J. Hamori, J. Szentagothai, "Quantitative histological analysis of the cerebellar nuclei in the cat. I. Numerical data on cells and on synapses," *Exp. Brain Res*, vol. 28, pp. 189-209, Dec. 1977.
- [13] R. J. Lin, D. Jaeger, "Using computer simulations to determine the limitations of dynamic clamp stimuli applied at the soma in mimicking distributed conductance sources". *J. neurophysiol*, vol. 105, pp. 2610-2624, May. 2011.
- [14] V. Steuber, N. W. Schultheiss, R. A. Silver, E. De Schutter, D. Jaeger, "Determinants of synaptic integration and heterogeneity in rebound firing explored with data-driven models of deep cerebellar nucleus cells," *J Comput Neurosci*, vol. 30, pp. 633-658, Nov. 2011.
- [1] A. L. Person, I. M. Raman, "Purkinje neuron synchrony elicits time-locked spiking in the cerebellar nuclei," *Nature*, vol. 481, pp. 502-505, Jan. 2012.
- [2] M. Najac, I. M. Raman, "Integration of Purkinje cell inhibition by cerebellar nucleo-olivary neurons," *J. Neurosci*, vol. 35, pp. 544-549, Jan. 2015.
- [3] Z. Husson, C. V. Rousseau, I. Broll, H. U. Zeilhofer, S. Dieudonné, "Differential GABAergic and glycinergic inputs of inhibitory interneurons and purkinje cells to principal cells of the cerebellar nuclei," *J. Neurosci*, vol. 34, pp. 9418-9431, Jul. 2014.
- [4] R. Lin, S. Metz, D. Jaeger, "Synaptic integration in the deep cerebellar nuclei: comparing dynamic clamp results with a computer model of somatic or distributed dendritic input," *BMC Neurosci*, vol. 9, pp. 12, Jul. 2008.
- [5] V. Gauck, D. Jaeger, "The control of rate and timing of spikes in the deep cerebellar nuclei by inhibition," *J. Neurosci*, vol. 20, pp. 3006-3016, Apr. 2000.
- [6] V. Gauck, D. Jaeger, "The contribution of NMDA and AMPA conductances to the control of spiking in neurons of the deep cerebellar nuclei," *J. Neurosci*, vol. 23, pp. 8109-8118, Sep. 2003.
- [7] S. S. Feng, R. Lin, V. Gauck, D. Jaeger, "Gain control of synaptic response function in cerebellar nuclear neurons by a calcium-activated potassium conductance," *Cerebellum*, vol. 12, pp. 692-706, Apr. 2013.