

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta
studijní obor Zdravotnická technika

**Analýza vzájemné informace mezi neuronálním
vstupem a výstupem**

Bakalářská práce

Petr Adámek

2007

Zpracoval Petr Adámek
student 3. ročníku studijního oboru Zdravotnická technika na 1. lékařské fakultě Univerzity
Karlovy v Praze v červnu 2007 jako závěrečnou bakalářskou práci.

Údaje související s obhajobou práce

Téma bakalářské práce

Analýza vzájemné informace mezi neuronálním vstupem a neuronálním výstupem multikompartmentového modelu hippocampálního pyramidového neuronu.

Anotace

Na multikompartmentovém modelu hippocampálního neuronu odhadneme pomocí Teorie informace (Shanon 1948) vzájemnou informaci mezi neuronálním vstupem (různými proudovými simulacemi) a neuronálním výstupem (sekvencí akčních potenciálů). Tuto informaci stanovíme vzhledem k různým charakteristikám vstupu (průběhu stimulačního proudu, především jeho statistických momentů a doby stimulace zohledňující integrační časové okno neuronu) a relevantních parametrů jeho vzorkování. Analýzu vzájemné informace provedeme pomocí přímých metod stanovení reprezentační kapacity neuronu statistickou analýzou závislosti mezi vstupem a výstupem (Rieke 1997).

Konzultant

odb.as. MUDr. E. Kuriščák, Ph.D, 1.LF UK v Praze

Oponent

doc. MUDr. Z. Wünsch CSc., 1.LF UK v Praze

Zpracovatel

Petr Adámek, student 3.ročníku oboru Zdravotnická technika 1.LF UK v Praze

Čestné prohlášení

Předkládám tímto k posouzení a obhajobě svoji bakalářskou práci zpracovanou na závěr studia studijního oboru Zdravotnická technika na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze.

Prohlašuji, že jsem předloženou bakalářskou práci vypracoval samostatně a s použitím literatury a pramenů, jejichž úplný seznam je její součástí.

V Praze dne 14. června 2007

Petr Adámek

Obsah

Údaje související s obhajobou práce	4
Obsah	6
Abstract	7
Keywords	7
Úvod	8
I. Reálný neuron	9
1. Morfologie reálného neuronu.....	9
2. Elektrické děje na membráně nervové buňky	11
2.1 Podnět (stimulus)	11
2.2 Podráždění	11
2.3 Vzruch (impuls)	12
3. Rozložení iontů po obou stranách membrány	12
3.1 Gibbsova-Donnanova rovnováha.....	12
3.2 Klidový membránový potenciál.....	13
3.3 Iontové kanály a akční potenciál.....	13
4. Akční potenciál	15
5. Vedení akčního potenciálu.....	17
6. Přenos signálu a informace v dendritickém stromě, elektrotonická struktura.....	18
7. Nelineární dendritický strom	20
8. Neuronální kód	21
II. Metodika práce	23
9. Použité postupy a jejich limity.....	23
9.1 Model neuronu	23
9.2 Simulační experimenty a iterace modelu	24
9.3 Metodika výpočtu reprezentační kapacity neuronu – sdílené informace mezi neuronálním vstupem a výstupem.....	25
III. Výsledky	29
IV. Diskuse	33
V. Závěr	35
Literatura	36
Příloha: skript v Matlabu	38

Abstrakt

Cílem této práce bylo zaměřit se na informační kapacitu neuronu a pomocí metod teorie informace postihnout jeho vstupně-výstupní funkce analýzou vzájemné informace, která je sdílená mezi jeho vstupem a výstupem. Pracuje výhradně s počítačovým multikompartmentovým modelem CA3 neuronu hippocampu, na kterém byly prováděny všechny potřebné simulační experimenty. Neklade si za cíl sledování toku informace jeho jednotlivými částmi. Postihuje neuron jako celek, černou skříňku, přenášející a upravující vstupní informaci (časoprostorový vzorek aktivity vstupních synapsí) na sled akčních potenciálů – neuronální výstup. Hlavní důraz klade na popis použité metodiky výpočtu sdílené informace pomocí tzv. přímé metody. Zaměřuje se na příslušné úpravy vstupního a výstupního signálu, především optimalizaci kvantizačního (smplovacího) procesu. Diskutuje postupy redukující chybu v odhadu hodnot sdílené informace a následně reprezentační kapacity zkoumaného modelu neuronu.

Abstract

The aim of the bc thesis was to assess the amount of information that is shared between the neuronal input and its output in a model neuron. To evaluate that mutual information and the following representational capacities of the neuron, a multicompartmental model of the CA3 hippocampal neuron was simulated. Several simulations were performed using the GENESIS (GEneral NEural SIMulation System), a system by means of which the varying neuronal input (defined by a randomly generated spatiotemporal pattern of activity of input synapses) was presented to model neuron repeatedly at each simulation sweep. Repeating this process many times, the input, output and joint input-output probabilities of quantized counterparts were evaluated. We tried to optimize the quantization process to maximize the mutual information estimates. The resulting information estimates were comparable to the similar assessments made on real neurons, reaching approximately 62 bits/s for time varying stimuli.

Klíčová slova

neuronální vstup, neuronální výstup, stimulační proud, vedení akčního potenciálu, statistická analýza, vzájemná informace, reprezentační kapacita, teorie informace, GENESIS, Matlab, kvantizace

Keywords

mutual information, representational capacity, spike entropy, quantization, CA3 hippocampal neuron, sampling problem, information theory

Úvod

Nejdůležitější funkcí nervového systému je přijímat, zpracovávat a uchovávat informaci. V přesnějších pojmech: dochází k selekci stimulů různých modalit a kvalit z ekologického prostředí, probíhá jejich transformace do vhodného kódu, následná analýza a uschování. Proto zkoumání různých cest přenosu, transformace a zpracování signálu a informace v něm reprezentované může být tou správnou cestou k pochopení funkce nervového systému. Nutno podotknout, že hlavním médiem pro přenos informace je zde elektrická aktivita. Ostatní formy signálu mají spíše jen pomocnou nebo modulační úlohu.

Lze připustit, že zkoumání funkce nervového systému, zejména senzorického systému, prostřednictvím výzkumu různých elektrických projevů činnosti nervového systému je do určité míry důsledek možností a relativně jednoduché přístupnosti příslušných metod. Nicméně je elektrická aktivita nejrelevantnějším vodítkem k pochopení získávání, přenosu, zpracování a uchování informace v nervovém systému. Nejlépe totiž koreluje s naprostou většinou psychofyzikálních projevů organismu a navíc umožňuje užití matematických a fyzikálních výpočtů přibližujících zkoumání nervového systému ke zkoumání vlastností výpočetních sítí.

Za předpokladu, že významná část dynamické informace v nervovém systému je reprezentovaná jeho elektrickou aktivitou, budou možnosti přenosu informace a spolehlivost operací vykonávaných nervovým systémem ovlivňované schopností zúčastněných neuronálních prvků zpracovávat a přenášet elektrické impulzy.

V současné době se předpokládá, že nejdůležitější výpočetní prvek nervového systému je samotný neuron a biofyzikální analýza jeho jednotlivých částí umožňuje nejen pochopení podstaty funkcí známých, ale též odhalení možného spektra funkcí dosud neznámých. Proto značná část experimentálních i teoretických prací přistupuje k nervovému systému právě na této úrovni, analýzou vstupně-výstupních charakteristik neuronů a jejich jednotlivých částí. Abychom porozuměli, co se s informací na této úrovni děje, je důležité zkoumat jednak kapacitu informačních kanálů, kterými se informace přenáší, jednak modifikace, kterým informace podléhá.

Dnes už nikdo nepochybuje, že každá část neuronu, od dendritických trnů, dendritického stromu, těla neuronu, axonálního hrbolku, až po axon a jeho koncové větvení představuje nejen specifický „informační kanál“, ale i místo uskutečňování často značně komplexních výpočetních operací. Znalost příslušných mechanismů, které podmiňují tyto procesy, a znalost jejich limitace určitě přispívá k celkovému porozumění funkce neuronů jako součástí vyšších výkonných funkcí centrální nervové soustavy.

Cílem této práce je zaměřit se na informační kapacitu neuronu a postihnout jeho funkce především prostřednictvím analýzy vzájemné informace sdílené mezi neuronálním vstupem a výstupem. Neklade si za cíl sledování toku informace jeho jednotlivými částmi, ale postihuje neuron jako celek, černou skříňku, přenášející a upravující vstupní informaci (časoprostorový vzorek aktivity vstupních synapsí) na sled akčních potenciálů – neuronální výstup. Hlavní důraz klade na metodiku výpočtu této sdílené informace, tj. na příslušné úpravy vstupního a výstupního signálu, tak aby se odhadly co nejpřesnější hodnoty sdílené informace a potažmo reprezentační kapacity zkoumaného modelu neuronu.

I. Reálný neuron

1. Morfologie reálného neuronu

Nervové buňky, neboli neurony, jsou nezávislé anatomické a funkční jednotky se složitou morfologickou charakteristikou. Jsou zodpovědné za příjem, přenos a zpracování podnětů. Dále jsou zodpovědné za spouštění různých buněčných aktivit uvolňováním neurotransmiterů (ale i hormonálně aktivních látek - oxytocin a adiuretin z neurohypofýzy).

Většina neuronů se skládá ze tří částí: z *dendritů*, což jsou obvykle mnohočetné, různě dlouhé výběžky, zpravidla krátké, větvící se po způsobu stromů (arborizace), s každou generací větvení se tenčící, specializované na příjem podnětů z prostředí, zprostředkovaných sensorickými epitelovými buňkami, či od jiných neuronů; z *buněčného těla*, neboli *perikarya* (perikaryon - z řeckého: peri, kolem + karyon, jádro), jež je trofickým centrem buňky, schopným též přijímat impulzy; a z *axonu* (neuritu), jediného výběžku, který je specializován na jednak v podstatě na generování a dále na šíření nervových vzruchů k jiným buňkám (nervovým, svalovým nebo žláznovým). Distální část axonu bývá zpravidla rozvětvena a vytváří terminální arborizaci. Každá z větví této arborizace končí v blízkosti následující buňky knoflíkovitou rozšířeninou - tzv. butonem (bouton, franc.).

Podrobněji ke třem základním částem nervové buňky:

Většina neuronů je vybavena početnými dendrity, jež výrazně zvětšují jejich recepční oblast. Bohaté větvení dendritů umožňuje, aby jediný neuron mohl přijímat a integrovat velké množství axonových zakončení ostatních nervových buněk. Odhaduje se, že např. na dendritickém stromu Purkyňovy buňky kůry mozečku se nachází asi 200 000 funkčních kontaktů axonálních terminálů. U jiných nervových buněk jich může být i více. Dendrity Purkyňovy buňky zvětšují plochu na přibližně 27 000 μm^2 z původních asi 250 μm^2 nezralého elementu. Na rozdíl od axonů, jejichž průměr je v celém průběhu téměř konstantní, se dendrity během větvení tenčí. Jsou pokryty velkým množstvím ostnů (spinae), což jsou malé výběžky, vysílané dendrity v místech synapsí směrem k presynaptické membráně.

Perikaryon je ta část neuronu, která obsahuje jádro s přilehlým úsekem cytoplasmy. K perikaryu se nepočítají výběžky. Je především trofickým centrem buňky a má i schopnost přijímat vzruchy. Na tělech většiny neuronů najdeme velký počet nervových zakončení. Velikost a tvar neuronů a jejich výběžků jsou velice pestré. Perikarya mohou mít obrys kulovitý, vejčitý, pyramidální, nebo obrys mnohostěnu. Některá z nich jsou značně velká; mohou mít průměr až 150 μm a jsou tedy viditelná pouhým okem. Jiné nervové buňky patří k nejmenším v těle. Například perikarya granulárních buněk mozečku mají v průměru jen 4-5 μm .

Axony – většina neuronů má jen jeden jediný axon. Axon je výběžek válcovitého tvaru, jehož délka i průměr závisí na typu neuronu a je zpravidla relativně dlouhý. Axony jsou specializované na vedení elektrických vzruchů, zvaných akční potenciály, po celé své délce a bez dekrementu (úbytku amplitudy). Veškeré axony začínají z oblasti, která se nazývá axonální kónus (hilus), vystupující obvykle z perikarya, někdy však i z kmene hlavního dendritu. Plazmatická membrána axonu se nazývá axolemma (z řečtiny: axon + eilema, pouzdro), obsah axonu se nazývá axoplasma. V neuronech s myelinizovanými vlákny je úsek axonu mezi kónusem a počátkem myelinové pochvy označován jako iniciální segment. Ten je místem, kde se algebraicky sčítá řada excitačních a inhibičních podnětů a vyústí v „rozhodnutí“, zda akční potenciál bude dále šířen či nikoliv. Iniciální segment je charakterizován přítomností tenké vrstvy elektrodenzního materiálu pod axolemmou, označovaného jako denní podvrstva. Na rozdíl od dendritů je průměr axonů stálý a axony se

na velkou vzdálenost svého průběhu nevětví. Ojedinele se od axonu krátce po jeho odstupu odděluje výběžek, který se vrací do oblasti těla neuronu. Jedná se o tzv. kolaterální větev. Myelinová pochva je v centrálním nervovém systému tvořena oligodendrocyty, v periferním nervovém systému Schwannovými buňkami. Značně urychluje vedení akčního potenciálu. Rychlost šíření akčního potenciálu roste také se zvětšováním průměru axonu. Nejrychleji vedou tedy vzruchy silné neurity s dobrou myelinovou pochvou.

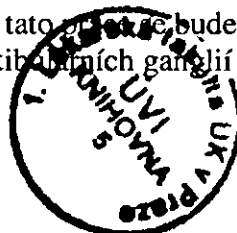
Synapse jsou vysoce specializované struktury, umožňující dynamickou polarizaci převodu nervového vzruchu neuronu na další buňku, ať už je to neuron, svalová nebo žlázová buňka. Jsou-li axony uměle stimulovány, vedou vzruch oběma směry od místa podráždění. Vzruch směřující na tělo neuronu však není přenesen na další neurony, kdežto vzruch, který dosáhne konečné arborizace axonu je přes synapse dále předán na další buňky. Synapse jsou klasicky definovány jako kontakt jednoho axonu s dendritem, perikaryem nebo velmi vzácně s axonem dalšího neuronu. K synaptickému kontaktu dochází také mezi neuronem a svalovými nebo žlázovými buňkami. V centrálním nervovém systému je většina synapsí vytvořena mezi axonem a dendritem (axodendritická synapse) nebo mezi axonem a tělem buňky (synapse axosomatická). Existují i synapse mezi dendrity (dendrodendritické synapse) a mezi axony (axoaxonální synapse). Vliv každé synapse a daný neuron závisí na distribuci, umístění i počtu ostatních excitačních a inhibičních synapsí na dendritech, těle a eventuálně i axonu dané nervové buňky. Vlivem se rozumí schopnost dané synapse na iniciálním segmentu neuronu přiblížit původní klidový membránový potenciál ke spouštěcí úrovni napětí na membráně, nutné ke generování akčního potenciálu.

Na podkladě morfologických znaků můžeme definovat několik typů synapsí. Axonové terminálie mohou vytvářet kulovitá naduření, košičkovité útvary nebo klubíčkovitá zakončení. Tyto synaptické rozšíření bývají nazývány i jako boutons terminaux. Častěji však axon vytváří řadu synaptických zakončení ve svém průběhu a ty se nazývají boutons en passage. Synapse se skládá z presynaptické membrány, mezibuněčného prostoru neboli synaptické štěrbinou a dále z postsynaptické membrány patřící jinému neuronu, nebo svalové nebo žlázové buňce. V synapsi jsou membrány obou buněk k sobě pevně vázány, někdy i pomocí přemostujících filament. Navíc bývají obě membrány v oblasti synapse silnější než např. na axonu v úseku myelinové pochvy tvořené oligodendrocytem nebo Schwannovou buňkou. Zesílení je dáno akumulací elektronopticky denzního materiálu membrány na straně axoplasmy. Cytoplasma axonových zakončení je charakterizována přítomností četných synaptických váčků o průměru obvykle 20 až 70 nm. Tyto váčky obsahují neurotransmitery, což jsou látky odpovědné za přenos podnětu synaptickou štěrbinou v chemické synapsi. Tyto mediátory jsou na presynaptické membráně exocytózou uvolněny a na postsynaptické membráně vyvolávají excitační nebo tlumivou odpověď. Membrány váčků zabudované exocytózou do buněčné membrány procházejí procesem endocytózy zpět do buňky a jsou použity k tvorbě nových synaptických váčků.

Kromě chemických synapsí, kde je podnět převeden na následující buňku chemickými látkami, se hojně vyskytují synapse elektrické, kde je vzruch převeden nexy, umožňujícími průchod iontů z jedné buňky do druhé. Nexy jsou v podstatě iontové kanály obou sousedních buněk, přiléhajících na sebe tak, že na sebe navazují i lumina těchto iontových kanálů.

Bereme-li v úvahu velikost a počet výběžků, můžeme většinu neuronů zařadit do jedné z následujících kategorií: *multipolární neuron*, mající více než dva výběžky (jeden z nich je axon a ostatní dendrity); *bipolární neurony* s jedním axonem a jedním neuritem a *pseudounipolární neurony* charakterizované jediným výběžkem, který se blízko perikarya dělí na dvě větve. Jedna větev je dendrit a vytváří receptivní periferní zakončení a druhá větev je neurit směřující do centrálního nervového systému.

V těle se většinou vyskytují neurony multipolární - a tato většina bude zabývat jedním z nich. Bipolární neurony najdeme v kochleárních a vestibulárních gangliích (ganglion = uzlina,



tedy v obou nervových uzlinách statoakustického nervu, nervus vestibulocochlearis), sítnici a čichové sliznici. Pseudounipolární buňky se nacházejí ve spinálních gangliích (ganglia spinalia), což jsou senzorká ganglia umístěná na dorzálních kořenech míšních nervů a též ve většině ganglií kraniálních (hlavových).

2. Elektrické děje na membráně nervové buňky

2.1 Podnět (stimulus)

Každou změnu vnitřního nebo zevního prostředí, která působí na nervovou buňku můžeme považovat za podnět. O účinnosti podnětu rozhoduje jeho kvalita, kvantita, doba trvání a rychlost změny intenzity podnětu.

Kvalita podnětu: Adekvátní podnět může být mechanický, tepelný, osmotický, elektromagnetický a nejčastěji (a i v našem případě) chemický a elektrický.

Kvantita podnětu: Adekvátní podnět vyvolá vzruch pouze je-li alespoň prahovým podnětem, čili jeho intenzita je alespoň na úrovni prahu. Podněty s nižší intenzitou označujeme jako podprahové. Neuron na podnět zpravidla reaguje odpovědí typu "vše nebo nic". Zvyšování nadprahového podnětu zvyšuje odpověď většinou proto, že dráždí další, sousední neurony.

Trvání podnětu: Čím nižší je intenzita podnětu, tím déle musí podnět působit, aby vyvolal vzruch. Mluvíme o tak zvaném užitečném čase.

Rychlost změny intenzity: Při postupném, pomalém zvyšování intenzity podnětu z podprahových hodnot nevede ani několikanásobné zvýšení intenzity podnětu oproti prahu ke vzniku vzruchu. Podnět se tzv. vplíží. Rozhodující pro vznik vzruchu je tedy také rychlost změny intenzity podnětu, nikoliv samotná velikost podnětu (tzv. Du Bois - Reymondovo pravidlo).

2.2 Podráždění

Neuronální membrána je vysoce specializovaná struktura, jež je primárně odpovědná za reakci nervové buňky na podnět. Funkční stav membrány je dán především typem a hustotou jednotlivých typů iontových kanálů (viz dále - v části: **Iontové kanály a akční potenciál**).

Iontové kanály v neuronální membráně je možno rozdělit na dva základní typy - na napětěvé a na chemicky řízené iontové kanály. Tam, kde v membráně převažují jen chemicky řízené iontové kanály, je membrána drážditelná jen chemickými mediátory. Zde se membrána neřídí zákonem "vše nebo nic", ale reaguje pomalou, lokální změnou membránového potenciálu, která trvá poměrně dlouho (10 ms i déle). Tato stupňovitá odpověď nastupuje s delší latencí a nemá refrakterní fázi. Odpověď membrány v oblasti s převahou chemicky řízených iontových kanálů může být v zásadě dvojitá. Buďto depolarizace se zvýšením propustnosti pro sodné, draselné a chloridové ionty nebo hyperpolarizace, kdy dojde ke zvýšení propustnosti jen pro draselné a chloridové ionty. Na synapsích je depolarizace spojena se vznikem excitačního postsynaptického potenciálu (EPSP) a hyperpolarizace se vznikem inhibičního postsynaptického potenciálu (IPSP). Úroveň polarizace je rozhodující pro výslednou aktivitu neuronu - při dostatečné depolarizaci i na iniciálním segmentu axonu dojde ke vzniku akčního potenciálu, naopak hyperpolarizace neuronu znamená snížení vzrušivosti neuronu, nemožnost vzniku akčního potenciálu na

neuritu. Úroveň místní depolarizace, která vede ke vzniku akčního potenciálu, je obvykle od asi 7,5 mV po 15 mV. Tehdy je na membráně potenciál asi -55 mV, který se začne rychle hroutit, takže se na sousedním úseku membrány vybaví akční potenciál. Úroveň, na které začíná akční potenciál, se označuje jako spouštěcí úroveň (prahový potenciál, práh - angl. threshold) a závisí především na hustotě napět'ově řízených iontových kanálů v membráně neuronu (v menší míře na jejich ovlivnění hladinou vápenatých kationtů v intersticiální, mezibuněčné tekutině).

2.3 Vzruch (impuls)

Tam, kde v neuronální membráně převažují napět'ově řízené iontové kanály, je membrána drážditelná pouze elektricky, změnou napětí, působením rozdílu elektrických potenciálů mezi vnějškem a vnitřkem membrány. Reaguje s krátkou latencí a výraznou refrakterní fází. Buněčná membrána se zde řídí zákonem "vše nebo nic", tj. neuron buď reaguje vzruchem anebo nikoliv. Pokud reaguje, tak s maximální možnou intenzitou. Tyto iontové kanály jsou na dendritech a somatu neuronu v oblastech mimo synapse, ale hlavně převažují na neuritu. U nemyelinizovaného neuritu nervového vlákna jsou po celé délce neuritu; u myelinizovaného axonu jsou pouze v membráně iniciální segmentu, v každém Ranvierově zářezu (nodulus; nikoliv v internodiu, tj. pod Schwannovou buňkou) a v axolemmě konečné arborizace neuritu. Napět'ově řízené iontové kanály jsou i v samotném vrcholu trnů dendritů - v těchto oblastech bývá typická vrstva elektronopticky denzního materiálu pod axolemmou.

Za fyziologických podmínek vzniká vzruch především v oblasti iniciálního segmentu axonu (nebo v prvním nodulu od receptoru).

Vzruchy vytvářené v nervových buňkách se šíří po neuritu centrifugálně, tj. od těla neuronu. Šíří se různou rychlostí. Nejrychleji se šíří v silných nervových vláknech s myelinovou pochvou, a to až rychlostí asi 120 m/s. Intenzity vzruchu přitom neubývá se vzdáleností - jde o šíření beze ztrát, bez dekrementu (úbytku).

Vzruch (impuls) je v podstatě krátkodobá změna rozložení iontů po obou stranách membrány oproti klidovému, více asymetrickému rozložení iontů v klidovém stavu potenciálu na membráně.

3. Rozložení iontů po obou stranách membrány

3.1 Gibbsova-Donnanova rovnováha

Popisuje v podstatě rozložení difuzibilních iontů a rozpouštědla na obou stranách polopropustné membrány v případě, kdy z hlediska nedifuzibilních iontů převažuje na jedné straně této membrány nedifuzibilní kladný nebo záporný iont.

Plazmatické membrány jsou propustné pro některé ionty a případně i vodu, nikoliv pro větší ionizované molekuly jako je záporně nabitý fosfát a pro koloidní částice jako jsou bílkoviny, což jsou opět polyanionty. Tyto převážně záporně nabitě nedifuzibilní molekuly mají naprostou koncentrační převahu uvnitř buněk, což má za následek, že difuzibilní ionty pro udržení elektroneutality na obou stranách membrány jsou rozděleny nerovnoměrně. Na nitrobuněčné straně membrány jsou samozřejmě i difuzibilní anionty. Celkový náboj uvnitř i vně buňky je vyrovnáván kationty, které jsou v naprosté většině difuzibilní. To ve výsledku znamená, že difuzibilních kationtů je v intracelulární tekutině více než vně buňky a difuzibilních aniontů je naopak méně uvnitř než vně buňky. Dále také je celkově více osmoticky aktivních, difuzibilních iontů uvnitř buňky než vně a tedy intracelulárně by tak byl

vyšší osmotický tlak, což je vyrovnáno přesunem části rozpouštědla, vody do intracelulárního kompartmentu.

3.2 Klidový membránový potenciál

Hlavním kladným iontem v intracelulární tekutině (ICF nebo ICT) je K^+ , hlavním záporným iontem jsou polyanionty bílkovin a v menší míře i fosfát (i jeho koncentrace je oproti fosfátu vně buňky vyšší). Hlavním kladným iontem v extracelulární tekutině (ECT eventuelně ECF) je Na^+ , hlavním záporným iontem v ECT je Cl^- . Toto rozdělení pomáhá udržovat v plazmatické membráně vázaná sodno-draselná-ATPáza ($Na^+ - K^+ - ATPáza$) "čerpající" na jednu otočku přes membránu dva draselné ionty do buňky a zároveň tři sodné kationty ven z buňky za současného štěpení jedné molekuly nitrobuňčného univerzálního energetického platidla ATP (adenosintrifosfátu) na ADP (adenosindifosfát) a fosfát. Koncentrace draselných kationtů je díky tomuto transportu udržována na hodnotě, která je přibližně 35krát vyšší než vně buňky, koncentrace sodných kationtů je naopak asi 20krát nižší v buňce než vně buňky.

Polarizace membrány je podmíněna odlišnou propustností cytoplazmatické membrány pro jednotlivé ionty a též aktivními přenašečovými systémy. Zejména se uplatňují ionty K^+ , Na^+ , Cl^- a fixní anionty bílkovin. Draselné kationty jsou aktivně akumulovány v buňkách, ale membrána je pro ně poměrně dobře propustná (asi 90 % celkové vodivosti membrány) a unikají difúzí přes své iontové kanály částečně zpět do mezibuněčného prostoru. Nedifúzibilní polyanionty (bílkoviny) zůstávají uvnitř buňky. Za klidových podmínek je membrána jen mírně propustná pro sodné kationty (při klidovém potenciálu jen několik procent z celkové vodivosti membrány) a rozdíl v elektrickém potenciálu na obou stranách membrány nemůže být kompenzován přesunem odpovídajícího množství sodných kationtů. Pro chloridové anionty je membrána poměrně dobře propustná, převažují vně membrány ale jejich pohyb přes membránu je omezen elektronegativitou uvnitř buňky. Hodnota klidového membránového potenciálu je značně odlišná u jednotlivých typů buněk. Pohybuje se přibližně od -30 mV po -100 mV a závisí především na koncentračním gradientu uvedených iontů a na intenzitě jejich aktivního transportu. Vnější strana membrány nese náboj kladný a klidový potenciál E_{ECF} v ECF je dohodou stanoven za rovný 0 mV, vnitřek buňky nese náboj záporný a potenciál je zde tedy záporný. Membránový potenciál je samozřejmě napětí, tedy rozdíl elektrických potenciálů v tomto pořadí: potenciál na vnitřní minus potenciál na vnější straně membrány. Vzhledem ke stanovení el. potenciálu mimo buňku na 0 mV v klidu se mluví o *membránovém potenciálu*.

Všechny živé buňky vykazují (klidový) membránový potenciál, ale jen vzrušivé buňky (nervové a svalové) mají schopnost vlivem podráždění silně změnit vodivost své membrány pro ionty - výsledkem je tzv. akční potenciál. Pro vznik akčního potenciálu jsou tedy důležité iontové kanály.

3.3 Iontové kanály a akční potenciál

Pro pasivní pohyb iontů přes membrány jsou důležité iontové kanály. Jedná se o proteinové molekuly – buď je z jednoho řetězce aminokyselin - monomer, nebo je z více řetězců, tedy samostatných molekul – oligomer. *Iontové kanály* jsou vázány po svém obvodu hydrofóbními interakcemi v membráně, jsou to tedy integrální bílkoviny membrány, procházejí membránou a přesahují na obě její strany. Ve svém centru mají lumen propojující zevní a vnitřní stranu membrány. Lumen je ve skutečnosti labyrint naplněný molekulami vody s určitým průměrem obvykle s povrchově vázaným kladným nebo záporným nábojem,

neustále kmitající se změnami konformace bílkovinné molekuly (i tepelným pohybem) mezi otevřeným a zavřeným stavem. Vnitřní náboj iontového kanálu je opačný nežli náboj iontu, pro který je kanál tvořen. Díky změnám konformace (tj. prostorové poskládání řetězce aminokyselin, tvořících bílkovinou molekulu, i vzájemné prostorové vztahy mezi případnými podjednotkami oligomérů) nelze na iontový kanál pohlížet jako na průchod po určitý delší čas jen otevřený a následný delší časový úsek jako uzavřený, ale má smysl hovořit o pravděpodobnosti otevření iontového kanálu v určitém krátkém časovém okamžiku. Otevřením takového kanálu je pak myšleno výraznější zvýšení pravděpodobnosti otevřeného stavu iontového kanálu po několik krátkých okamžiků za sebou.

Pro vznik a šíření akčního potenciálu (viz dále) jsou důležité iontové kanály, jejichž otevírání je řízeno, a to jen tyto dvě skupiny - z chemicky řízených iontových kanálů ty, jejichž molekula vytváří svou částí současně i receptor, a dále iontové kanály řízené napětím (především natriové a kaliové kanály).

Iontové kanály řízené chemicky (metabotropně), jejichž molekula vytváří současně i receptor

Jsou otevírány v důsledku konformační změny přenášející se od receptivní části molekuly po navázání agonisty na část tvořící samotný iontový kanál. Jejich reakce je prakticky bezprostřední. Tento typ iontového kanálu se uplatňuje pouze u (chemických) synapsí u postsynaptických receptorů a zprostředkuje velmi rychlou reakci postsynaptické membrány na mediátor uvolněný z presynaptického zakončení.

Iontové kanály řízené napětím na membráně

Tyto iontové kanály mění svoji konformaci v důsledku změn elektrických potenciálů na membráně.

Natriové kanály řízené napětím

Tyto iontové kanály mohou existovat ve třech různých funkčních stavech. Natriový kanál má zřejmě dvě "záklopky" ("hradla"). Na své vnější straně má tzv. aktivační záklopku. Na vnitřní straně je tzv. inaktivační záklopka. Aktivační záklopka je během klidového membránového potenciálu uzavřena, inaktivační je otevřena. Silný negativní náboj na vnitřní straně membrány udržuje natriové kanály uzavřené. Jakmile je na intracelulární membráně negativní potenciál dostatečně vychýlen k méně negativním hodnotám, natriové kanály se náhle otevřou a umožní sodíkovým iontům proniknout přes membránu. Otevření kanálu je dáno rychlou konformační změnou na aktivační záklopce do otevřené pozice. Za tohoto aktivovaného stavu se permeabilita membrány pro sodíkové ionty zvýší 500 až 5000krát. Táž změna napětí na buněčné membráně vede ke změně konformace inaktivační záklopky do zavřeného stavu, nicméně tato konformační změna je relativně pomalá a k uzavření inaktivační záklopky dochází za několik desítek sekund po otevření aktivační záklopky. Inaktivační záklopka se znovu neotevře (a aktivační nezavře), dokud se membránový potenciál nevrátí na hodnotu nebo blízko hodnoty klidového membránového potenciálu. Návratu z inaktivního stavu odpovídá absolutní refrakterní fáze, tedy období, kdy membrána neodpovídá dalším akčním potenciálem na jakkoliv velký podnět.

Kaliové kanály řízené napětím

Kaliové kanály představují velmi početnou a různorodou skupinu iontových kanálů. Jejich hlavní funkcí je udržování stability membránového potenciálu. V zásadě je lze rozdělit na kanály třístavové (inaktivující se) a kanály dvoustavové (neinaktivující se).

Inaktivující se draslíkové kanály fungují na principu obdobném jako kanály sodíkové a uplatňují se především při dlouhodobé depolarizaci buňky, kdy regulují vysokou frekvenci akčních potenciálů.

Neinaktivující se draslíkové kanály - při depolarizaci rychle stoupá frekvence jejich otevření, takže při stálém snížení membránového potenciálu jsou prakticky stále otevřené. Během klidového membránového potenciálu je tento kanál zavřený. Když membránový potenciál stoupá od záporných hodnot k nule, vede tato změna napětí k pomalému otevření záklopků.

Jelikož se však draslíkové kanály otvírají pomalu, jsou otevřeny až v době, kdy natriové kanály začínají být inaktivovány. Takto pokles vstupu sodíku do buňky a následný výstup draslíku z buňky značně urychluje proces repolarizace a vede během několika desetitisícin sekundy k návratu klidového membránového potenciálu. Tento děj se může opakovat až zhruba 1000krát za sekundu po určitý krátký čas, neboť podíl přestupujících iontů během depolarizace a repolarizace oproti zásobě příslušných iontů na té které straně membrány je přibližně 5 ku 100 000 a dále sodno-draselná-ATPáza pracuje směrem k obnově původního rozložení Na^+ a K^+ iontů.

4. Akční potenciál

Akční potenciál (AP) je signál, který se šíří podél axonu nervové buňky do synaptického zakončení, zde je přeměněn na jinou formu signálu (v chemické, nikoliv v elektrické synapsi) a tento podnět je předán další buňce v řetězci. Další buňkou může být svalová buňka, po jejíž membráně, sarkolemmě, se šíří opět další akční potenciál a je signálem pro kontrakci dané buňky. Akční potenciál je v podstatě krátkodobé obrácení polarizace membrány s následnou obnovou původního klidového membránového potenciálu. Jedná se o v podstatě šíření lokálně ohraničené "vlny" záporného náboje podél zevní strany axolemmy, kde při klidovém membránovém potenciálu převažuje kladný náboj. Zároveň dochází k šíření obdobné "vlny" kladného náboje synchronně na stejném místě neuritu ale podél vnitřní strany axolemmy, kde při klidovém membránovém potenciálu převažuje záporný náboj. Začneme-li na iniciálním segmentu neuritu - obdobně jako samotný akční potenciál, pak na křivce popisující průběh napětí na membráně buňky během akčního potenciálu lze popsat různě dlouhou dobu relativně pomalé predepolarizace. Ta je dána elektrotonicky, tedy přesunem iontů podél membrány. Sumace elektrotonicky se šířících podnětů od jednotlivých synapsí s určitou distribucí na dendritech i těle neuronu se na iniciálním segmentu axonu projevuje ve formě tak zvaného stochasticky proměnného budícího napětí. Predepolarizace musí pro vznik akčního potenciálu zmenšit polarizaci úseku membrány iniciálního segmentu axonu obvykle zhruba o 7,5 mV až 15 mV (např. z -90 mV na -75 mV) - tedy musí dosáhnout tzv. prahového potenciálu. Pak dojde ke vzniku akčního potenciálu, který probíhá jako odpověď typu "vše nebo nic", čili buďto nedojde k přesažení prahového potenciálu a nevznikne akční potenciál nebo dojde k překročení prahového potenciálu a vznikne akční potenciál. Týmž neuron pak produkuje pro sebe typické akční potenciály prakticky téhož tvaru. Změna napětí na membráně nad práh odstartuje několik (ale nesynchronních) konformačních změn na několika iontových kanálech řízených napětím - výsledkem je akční potenciál. Nejprve dojde k rychlé konformační změně aktivační záklopků natriových kanálů. Propustnost, vodivost membrány pro ně ~~průchod~~ Okrát až 5000krát a



sodné kationty proudí rychle po svém silném elektrochemickém gradientu do axoplasmu. Dochází k rychlé depolarizaci membrány až transpolarizaci (tzv. přestřelení, overshoot), kdy se dokonce polarizace dočasně obrátí - vně buňky je záporný potenciál, uvnitř je kladný potenciál - membránový potenciál je pak + 20 až + 30 mV. Membránový potenciál se přiblíží klidovému potenciálu sodných kationtů. Takto dojde k přestupu části difuzibilních kationtů z ECT do ICT. Natriové kanály však zůstanou otevřeny jen po asi 0,1 ms a začínají se uzavírat překlopením své inaktivační záklopy do zavřené polohy již před dosažením vrcholu křivky. Konformační změny na inaktivačním hradle natriových kanálů jsou dány stejnou změnou napětí, která před tím vedla k otevření aktivační záklopy. Během následné asi 0,1 ms jsou natriové kanály opět prakticky všechny uzavřeny. Transpolarizace sama omezuje další vstup Na^+ do buňky a podporuje sama o sobě výstup K^+ do ECT. Dále samotné dosažení prahového potenciálu vede k pomalé konformační změně na kaliových kanálech a i zde k výraznému zvětšení pravděpodobnosti jejich otevření. Nicméně k jejich otevření dochází ve chvíli, kdy natriové kanály jsou již prakticky všechny uzavřeny. Takto dojde opět k přesunu kationtů přes membránu ale v opačném směru - z ICF do ECF, čili dochází k rychlé repolarizaci. Repolarizace je však způsobena aktivací jiných kaliových kanálů než jsou ty, které se podílejí na udržování klidového membránového potenciálu. Draselné kanály zůstávají otevřeny po delší dobu nežli natriové a díky tomu v návaznosti na repolarizaci dochází až k hyperpolarizaci membrány (vně buňky je větší relativní zastoupení kationtů a uvnitř buňky je větší relativní zastoupení aniontů nežli před samotným akčním potenciálem, k tomu částečně přispívá zvýšená čerpací činnost $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPázy}$). Membránový potenciál se přiblíží klidovému potenciálu draselných kationtů. Pokles vstupu sodíku do buňky a následný výstup draslíku z buňky značně urychluje proces repolarizace a vede během několika desetitisícin sekundy k návratu klidového membránového potenciálu. Tento děj se může opakovat až zhruba 1000krát za sekundu po určitý krátký čas, neboť podíl přestupujících iontů během depolarizace a repolarizace během jednoho akčního potenciálu oproti zásobě příslušných iontů na té které straně membrány je přibližně 5 ku 100 000 a dále sodno-draselná-ATPáza pracuje směrem k obnově původního rozložení Na^+ a K^+ iontů.

Krátce po začátku akčního potenciálu nemohou ani extrémně silné elektrické podněty vybavit další AP - natriové kanály v depolarizované membráně nejsou aktivovatelné. Úsek neuritu je v tzv. absolutní refrakterní fázi (= nereagující, lat. *refringo, refractum* snad ve smyslu *refragor* stavět se na odpor). Prahový potenciál (práh) se vzdálí do nekonečného kladného potenciálu. Ke konci repolarizace na absolutní navazuje relativní refrakterní fáze. Pouze supranormální podnět může vyvolat otevření nadkritického množství natriových kanálů potřebné k vybavení dalšího akčního potenciálu. Během relativní refrakterní fáze je navíc zvýšena permeabilita membrány pro draselné kationty. Rovněž tento faktor omezuje možnost vzniku dalšího AP. Práh se nicméně rychle vrací po přibližně exponenciálně postupně na úroveň patřící ke klidovému membránovému potenciálu - po návratu membránového potenciálu na klidovou hodnotu se vzrušivost neuritu plně obnoví.

Aktivovatelnost kanálů pro sodné kationty a tím následný influx Na^+ do buňky při AP závisí na hodnotě klidového membránového potenciálu před podrážděním a nikoliv na trvání depolarizace. Při klidovém potenciálu asi - 100 mV je aktivovatelnost maximální, při - 60 mV je o zhruba 40 % menší a od asi - 50 mV nejsou iontové kanály pro Na^+ aktivovatelné.

Pro dráždivost buněk má modulační úlohu hladina vápenatých kationtů v ECT (neboli kalcémie, Ca^{2+} v ICT jsou ve velmi malých koncentracích). Hyperkalcémie snižuje dráždivost buněk, práh dosahuje méně negativních hodnot. Hypokalcémie naopak dráždivost buněk zvyšuje - prahový potenciál je v zápornějších hodnotách napětí na membránách buněk. Kalciové ionty však účinkují zprostředkovaně, tedy svým účinkem na samotné molekuly iontových kanálů v membránách.

5. Vedení akčního potenciálu

Nervové vlákno má značný podélný odpor a není dobře izolováno od okolí, zvláště v případě nemyelinizovaných nervových vláknech. Vedení po způsobu kabelu, neboli elektrotonické vedení, se zde velmi rychle vytratí. Dříve, než k tomu dojde, musí být vzruch znovu obnoven nově vzniklým akčním potenciálem. V případě neuritu dochází na membráně jeho iniciálního segmentu k elektronickému odčerpávání náboje podněty šířícími se od jednotlivých synapsí distribuovaných na dendritech a perikaryu. Dosáhne-li úroveň místní depolarizace 7,5 - 15, mV a tudíž dosáhne-li se prahového potenciálu, vznikne zde akční potenciál, který se šíří centrifugálně, tj. od těla neuronu směrem na terminální arborizaci axonu (akční potenciál se ve skutečnosti šíří i na tělo neuronu a hlavní kmeny dendritů, ale to není z hlediska funkce nervové buňky tak důležité). Vzhledem ke kondenzátorovým vlastnostem membrány představuje elektrotonické odebírání náboje kapacitní proud. S nabývací vzdáleností se zmenšuje (stává se méně strmým), protože relativně vysoký odpor nervového vlákna způsobuje, že proudové smyčky kříží membránu již poměrně blízko místu podráždění a tak proud periferním směrem klesá. Také se zde zvýšil hnací potenciál pro exflux draselných kationtů z buňky a tedy navíc dochází dokonce k repolarizaci způsobené ionty K^+ . Nový akční potenciál může být vybaven jedině ve vzdálenosti, kde kapacitní proud depolarizuje membránu dostatečně rychle na prahový potenciál, jinak je většina natriových kanálů před dosažením prahu opět inaktivována. To znamená, že při pomalé depolarizaci dochází postupně k aktivaci nedostatečného počtu natriových kanálů, kdy jednotlivé natriové kanály zůstávají otevřeny jen po krátkou dobu a nežli dosáhne depolarizace prahu, je většina těchto iontových kanálů v inaktivním stavu.

Normálně se akční potenciál šíří centrifugálně (anterodromně), protože každý úsek vlákna je po projití akčního potenciálu refrakterní. Vznikne-li akční potenciál směřující centripetálně (antidromně, k tělu nervové buňky), např. při umělém dráždění nervového vlákna mikroelektrodami, končí vzruch nejpozději na dendritech - synapse pracují jen v jednom směru, mají funkci ventilu.

Vybavování akčních potenciálů v každém následném sousedním úseku nervového vlákna zajišťuje znovuobnovení akčního potenciálu, takovéto vedení vzruchu je sice také (jako i u myelinizovaných vláken) bez dekrementu, ale je poměrně zdlouhavé - rychlost vedení vzruchu je pak asi 1 m/s. Mnohem větší rychlost vedení mají myelinizovaná nervová vlákna (až asi 120 m/s). Protože jsou oblasti internodií izolována myelinovou pochvou, může depolarizace daná AP přesahovat na sousední internodium (až do vzdálenosti 1,5 mm, obvykle 0,3 - 1,2 mm). Membrány v Ranvierově zářezu (na rozdíl od úseků membrány pod myelinovou pochvou) jsou bohatě osazeny napěťově řízenými iontovými kanály pro sodné a draselné kationty. AP se tedy šíří saltatorně (skoky) od zářezu k zářezu. Doba jednoho takového "skoku" je přibližně do 0,1 ms. Intenzita vyrovnávacího proudu bývá 1 až 2 nA.

Protože odpor vlákna omezuje rozsah působení místní depolarizace na sousední úseky membrány, je rychlost vedení ovlivněna také tímto odporem axonu, který je nepřímou úměrnou kolmému průřezu axonu, čili je nepřímou úměrnou druhé mocnině poloměru nervového vlákna. Tlustá vlákna tak potřebují na jednotku své délky menší počet nově vytvořených akčních potenciálů, což zvyšuje rychlost vedení. S narůstajícím poloměrem neuritu ale roste i kapacita membrány, avšak ta je přímo úměrná obvodu axonu, čili první mocnině poloměru - převažuje tudíž u silnějších nervových vláken, vzhledem k výše zmíněnému kvadratickému vztahu, podpurný účinek zmenšení podélného odporu neuritu.

6. Přenos signálu a informace v dendritickém stromě, elektrotonická struktura

Nejprve je zapotřebí definovat, co jsou výpočtové funkce neuronu. Obecně to může být jakýkoliv fyzikální proces, který přeměňuje vstupní proměnné neuronu či jeho části za účelem plnění určité neuronální funkce.

Vstupními proměnnými je celá řada fyzikálních veličin, vyplňují velmi rozsáhlý parametrický prostor, často se vzájemně ovlivňují a celá tato komplexnost i se vzájemnými vztahy není dosud dostatečně zdokumentována. Komplexní přesný popis není možný pro množství vstupních parametrů, celou složitost, komplexnost a dosavadní nedostatek znalostí. Všeobecně se soudí, že dostatečný popis výpočetních funkcí neuronu lze dosáhnout popisem principů transformací elektrického pole (napětí, proudu). Výhodou takovéto abstrakce je dobrá srozumitelnost, relativně jednodušší matematický popis a dostatek literatury zabývající se touto problematikou.

S ohledem na transformace elektrického proudu a napětí na membráně lze postupovat od popisu samostatného jednotlivého terčiku membrány, který je stále součástí neporušené membrány buňky, ale lze popisovat jeho vlastnosti samostatně. Takovýto terčík membrány lze abstrahovat na jednoduchý, lineární RC obvod, který lze popsat lineární diferenciální rovnicí (1):

$$C \frac{dV_m(t)}{dt} + \frac{V_m(t) - V_{rest}}{R} = I_{inj}(t),$$

kde: C je kapacitance membrány, V_m je membránový potenciál, V_{rest} je klidový membránový potenciál, $I_{inj}(t)$ je proud tekoucí přes terčík membrány, R je rezistance a t je čas. Řešením této rovnice je závislost napětí a proudu na čase v daném membránovém terčiku. Membrána nervové buňky díky této vlastnosti vykazuje frekvenční charakteristiky. Impedance membrány $\tilde{A}(f)$ je závislá na frekvenci injikovaného proudu $\tilde{I}_{inj}(f)$ dle (2), amplituda napětí na terčiku membrány v závislosti na frekvenci a amplitudě proudu je pak daná podle (3).

$$|\tilde{A}(f)| = \frac{R}{\sqrt{1 + (2\pi f\tau)^2}} \quad (2)$$

$$\tilde{A}(f) = \frac{\tilde{V}(f)}{\tilde{I}_{inj}(f)} \quad (3)$$

Jednotlivé na sebe napojené terčíky membrány představují paralelně zapojené RC obvody, což je opět lineární systém, který lze popsat těmito rovnicemi při libovolné geometrii membrány. Frekvenční závislostí elektrických vlastností neuronální membrány se zabývala a zabývá řada autorů. Např. Carandini et al (1996) stimulací korových nervových buněk prokázali, že poměr výkonu napětí a výkonu proudu je tím menší, s čím vyšší frekvencí injikovaného proudu jsou neurony stimulované. Neuronální membrána si tedy i za všudypřítomnosti nelinearit zachovává základní vlastnosti lineárního systému.

Uvedené vlastnosti membrány mají své důsledky pro filtraci synaptického proudu na jeho cestě neuronem a vzdálenost synapse od těla neuronu spolu s tvarem dendritického stromu mohou velmi významně ovlivnit velikost a tvar postsynaptického potenciálu (PSP). Dendritický strom obsahuje asi 95 % membrány neuronu a tudíž význam membrány a jejích filtračních vlastností pro přenos elektrického signálu a v něm obsažené informace je zásadní.

Dendritický strom je systém válců cytoplasmy obalených membránou a obklopených extracelulární tekutinou. Považuje se za hlavní vstupní a integrační část neuronu. Pomocí tzv. kabelové teorie lze popsat dynamiku změn membránového potenciálu v dendritickém stromě, těle neuronu, axonu i terminální arborizaci neuritu. Hlavní rovnicí kabelové teorie je diferenciální lineární kabelová rovnice umožňující přechod z popisu změn napětí na terčiku membrány na jeho popis podél kabelů představovanými dendrity, perikaryem, axonem a větvení axonu.

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m(x,t)}{\partial x^2} = \tau_m \frac{\partial V_m(x,t)}{\partial t} + (V_m(x,t) - V_{rest}) - r_m I_{inj}(x,t),$$

kde: $\lambda = \sqrt{r_m/r_a}$ představuje délkovou konstantu; ($r_m = R_m/\pi d$) membránovou rezistanci jednotkové délky kabelu, $R_m = R \cdot S$ specifickou membránovou rezistanci, S plochu membrány a d průměr kabelu. $r_a = 4R_i/\pi d$ je intracelulární rezistance jednotkové délky kabelu (R_i je intracelulární rezistivita) a $\tau_m = r_m \cdot c_m$ membránová časová konstanta ($c_m = C_m \cdot \pi d$ je membránová kapacitance jednotkové délky kabelu, $C_m = C/S$ je specifická membránová kapacitance). $V_m(x,t)$ představuje napětí v kabelu v místě x a v čase t .

Kabelová rovnice umožňuje potencionálně vypočítat průběh napětí v čase v jakémkoliv místě kabelu za předpokladu znalosti distribuce proudu tekoucího přes membránu. Její analytické řešení se však s rostoucí složitostí časoprostorové distribuce proudu může stát velmi složité až nemožné. Najít řešení kabelové rovnice pro stacionární případy (bez časové změny proměnných) je o mnoho lehčí než v případě nestacionárních případů. Jednoduchým nestacionárním případem s analyticky zvládnutelným řešením je injekce proudového pulzu s nekonečně krátkým trváním (Diracův pulz). Zjišťuje se, že se vzdáleností od místa aplikace pulzu amplituda napěťové odpovědi (napěťového pulzu) klesá a napěťový pulz se stává širším. To je důsledkem kapacitance membrány, která „nasává“ vysokofrekvenční složky injikovaného proudu více než nízkofrekvenční, způsobujíc tím rozptyl rychlosti šíření různých frekvenčních složek proudového pulzu neuronální membránou.

Řešením soustavy těchto rovnic, které na sebe navazují okrajovými podmínkami, je možné popsat vlastnosti takovýchto kabelů, napojených na sebe a větvicích se. Komplexnost řešení velmi rychle roste s počtem kabelových rovnic pro jednotlivé kabely (např. úseky dendritů) i s počtem okrajových podmínek, což jsou hlavně synapse. V takovémto případě je adekvátním řešením pomocí numerických metod. Ty umožňují řešit i složité elektromorfologické vlastnosti dendritů včetně nonlinearit, vždy přítomných v reálných neuronech. Numerické metody jsou též podkladem kompartmentového modelování.

Analytickým či numerickým řešením soustavy kabelových rovnic pro dendritický strom se získá funkce, jež transformuje proud v místě i na napěťovou odpověď v místě j . Funkce se nazývá přenosová funkce a je typem přenosové funkce lineárního systému transformující vstupní veličiny na výstupní:

$$V_j(t) = K_{ij}(t) * I_i(t) = \int_0^t K_{ij}(t') I_i(t-t') dt',$$

kde $K_{ij}(t)$ je Greenova funkce, která v podstatě popisuje napěťovou odpověď $V_j(t)$ membrány v místě j na Diracův pulz injikovaný v místě i . Hvězdička $*$ představuje operaci konvoluce, která je vyjádřena též integrálem.

Rovnice platí pro libovolnou kabelovou strukturu, pokud je její chování lineární. Fourierovou transformací se získá frekvenční filtrování složek injikovaného proudu, směřujícího z místa i

do místa j . Znalost přenosových funkcí jakékoliv morfologie dendritů umožňuje získat transformaci proudu v místě i (např. na dendritu) na napětí v místě j (iniciální segment axonu), což umožňuje určit váhu synapse vzhledem např. k zmíněnému začátku axonu.

Rychlost šíření elektrického pole v dendritech je rychlostí šíření elektromagnetického pole, přesto kapacitance membrány zadržuje ionty a tedy elektrický náboj šířící se dendritickým stromem a způsobuje mnohem pomalejší pohyb vlny pasivní polarizace. Je zde tedy rozdíl oproti aktivní propagace akčního potenciálu neuritem. Výsledkem je rychlý nástup a pokles membránového potenciálu v dendritických trnech a apikálních dendritech vůči silnějším větvím, "kabelům". Membráně neuronu to dovoluje pracovat jako koincidenční detektor.

7. Nelineární dendritický strom

Doposud popsaný dendritický strom jako lineární systém bez šumu nemůže díky své linearitě komplexně transformovat vstup na smysluplný výstup. Transformace v dendritickém stromu představují v signálu potlačování, zvýraznění i vytváření určitých částí informace, což umožňuje provádět diskriminační a rozhodovací úlohy. Nelinearity jsou v dendritech dány především membránou a napěťově řízenými kanály.

Nelinearitou postsynaptické membrány je např. saturace postsynaptického proudu (PSC). Je dána přibližováním postsynaptického potenciálu (PSP) a reverzního Nernstova potenciálu při uvolnění mediátoru do synaptické štěrbiny. Nernstův potenciál představuje maximální možnou hodnotu PSP, kdy je součet proudů jednotlivých iontů přes membránu nulový. Díky saturaci je obvykle (viz dále) součet synchronních a kolokalizovaných PSC nižší než jejich součet, pokud by byly asynchronní a místně vzdálené od sebe. Další nelinearitou je modulace vodivosti iontových kanálů, která může být závislá na transmembránové distribuci některých iontů (hořčnaté ionty blokující glutamátové kanály). Při takovéto modulaci může být pak PSC časově a prostorově blízkých vstupů naopak vyšší než PSC vstupů od sebe vzdálených v čase i v ploše membrány. Vzájemné ovlivňování PSC může být podkladem některých výpočtů probíhajících na dendritech. Umožňuje uskutečňovat koincidenční detekci synaptických vstupů (a následné mechanismy distribuce synapsí mohou být podkladem některých forem paměti).

Další nelinearitou postsynaptické membrány jsou dány zvýšenou vodivostí membrány aktivovaných synapsí. Přes tato místa uniká PSC z distálně a menší mírou i z proximálně aktivovaných synapsí na jejich cestě k tělu neuronu. To způsobuje zmenšení jejich PSP amplitud na iniciačním segmentu axonu. Tyto změny jsou dány všemi typy synapsí (excitační, inhibiční, zkratové synapse). Toto v podstatě zkratování mezi jednotlivými PSC má za následek, že sumační potenciál PSP není nikdy prostým součtem jednotlivých příspěvků od každé synapse - jakoby neexistovaly k jedné synapsi na neuronu žádné další synapse - ale je vždy menší, daný časoprostorovou aktivitou jednotlivých synapsí.

Současná aktivace většího množství synapsí tedy snižuje membránovou rezistenci. To se projevívá zkrácením vstupních, přenosových a propagačních zpoždění a tím rychlejšími odezvami membrány neuronu na synaptické stimuly v oblastech s vyšší synaptickou aktivitou, což zvyšuje citlivost nervové buňky k synchronním synaptickým vstupům a tedy zvyšuje schopnost neuronu fungovat jako koincidenční detektor.

Reálný dendritický strom oproti doposud popsanému obsahuje bohatší spektrum výpočetních operací popsatelných nelineárními a nestacionárními funkcemi. Obsahuje další nelineární prvky, kterými jsou napěťově řízené iontové kanály. Díky nim mají dendrity aktivní vlastnosti v přenosu PSP a PSC. Důležitým specifikem je fakt, že hustota osazení těmito kanály je o dva řády nižší nežli na axonu (s výjimkou intenodií). Je to díky jejich

rozdílné funkci v dendritech, kde se účastní integračních, výpočetních a diskriminačních procesů, na rozdíl od neuritu, kde zajišťují spolehlivé a rychlé šíření akčního potenciálu. Vzhledem k možné funkci napětově řízených kanálů se uvažuje o výrazné amplifikaci synaptických vstupů z dendritických trnů. Při překročení určitého prahu hustoty dendritických trnů ($2 - 10 / \mu\text{m}^2$) se mohou jednotlivé vstupy na sousedních dendritech potencovat až ke spuštění trnového akčního potenciálu na některém z dendritů. Případně je možné uspořádání, kdy na jeden dendritický trn jsou napojeny dvě nebo několik málo synaptických zakončení, přičemž jen současný výlev mediátoru na všech těchto zakončení může spustit akční potenciál, což je podkladem koincidenční detekce. Možných uspořádání trnů dendritů je celá řada a některé z nich jsou schopny plnit některé jednoduché (OR, XOR, ...) i složitější logické operace.

Pro nervový systém by bylo plýtvání prostorem, kdyby synapse na vzdálenější částech dendritů měly příliš malou váhu oproti synapsím k tělu neuronu proximálním. Po delší dobu se již předpokládá, že tato elektrotonická diskrepance je částečně vyvažována právě napětově řízenými kanály. Funkce těchto kanálů je zde jiná oproti axonu v tom, že nedochází ke klasickému šíření akčního potenciálu, které by za sebou nechávalo membránu v refrakterní fázi, ale jedná se o gradované zesílení synaptických vstupů a také o korekci některých nelinearit.

Další nelinearita vyplývá z rozdílné napětově atenuace (zeslabení) ve směru dendrit-soma oproti soma-dendrit. Ve směru soma-dendrit je napětová atenuace menší, což umožňuje šíření akčního potenciálu z iniciálního segmentu axonu nebo těla neuronu až na apikální dendrity rychlostí zhruba $150 \mu\text{m}/\text{ms}$. Tato zpětná propagace by mohla představovat signál pro dendritický strom, že došlo k vzniku akčního potenciálu na neuritu, na čemž se zakládají některé teorie učení a synaptické plasticity.

8. Neuronální kód

Analýza vztahu jen v úrovni biofyzikální podstaty vstupu a výstupu nervové buňky umožňuje pochopit z části vliv vlastností neuronu na přenos a zpracování informace. Opomíjí ale sémantiku vstupní a výstupní informace. Je to dáno velkou složitostí časoprostorových relací mezi vstupy a výstupy reprezentujícími informaci v nervovém systému. Tok a zpracování informace lze zatím popisovat jen tam, kde se uspokojivě daří pochopit význam informace, kterou daný systém reprezentuje. Zatím se to daří jen v případě sensorických systémů, kde je zřejmé, jaké kvality jsou více či méně specializovanými neurony reprezentované. Jsou to právě akční potenciály, které u těchto systémů jsou abstraktem fyzikálních charakteristik vnímaného světa. Takovéto akční potenciály musí reprezentovat dané stimuly dostatečně rychle a s dostatečnou kapacitou.

Abychom pochopili způsob, jakým jsou dané stimuly kódované aktivitou jednotlivých neuronů, musíme porozumět, jak daný neuron reprezentuje různé stimuly. První práce (Helmholtz 1885, Adrian 1928) odkryly nejdůležitější vztahy mezi stimulem a sekvencí akčních potenciálů. Za prvé: jeden a tentýž (sensorický) neuron produkuje akční potenciál prakticky stále stejného tvaru a amplitudy. Toto se nazývá zákon vše nebo nic (all-or-none law) a byl ustanoven i pro svalové buňky. Druhé Adrianovo základní pozorování odhalilo, že odezva s intenzitou stimulu v určitém rozmezí silně koreluje. Tedy, v určitých mezích, čím je větší intenzita stimulu, tím je větší četnost akčních potenciálů neuronu v časové jednotce. Třetím objevem Adriana bylo, že pokud statický stimulus trval delší časový úsek, pak četnost akčních potenciálů za časovou jednotku začala klesat. Jedná se o tzv. adaptaci, i když tento termín je užívám i k obecnějšímu popisu odpovědi nervové buňky vzhledem k historii stimulace. Použité stimuly byly ovšem poměrně jednoduché a neumožňovaly komplexně

charakterizovat složitost neuronální odpovědi. Komplexnější multiparametrické stimuly odhalily selektivitu jednotlivých neuronů k určitým kvalitám stimulu (Barlow 1953, Hubel a Wiesel 1962). Výhodou umělých stimulů je, že je lze poměrně dlouho, opakovaně prezentovat danému neuronu a detailně studovat charakteristiky jednotlivých neuronálních odpovědí (reprezentační kapacitu, spolehlivost, selektivitu), ovšem ale jen kontinuální stimuly z reálného prostředí dokáží odhalit plně schopnosti sensorických buněk.

Pochopit neuronální kód v sensorickém systému znamená, že musíme porozumět relaci mezi relevantními charakteristikami stimulů a sekvencí akčních potenciálů. Tato relace může být jednoduchá v případě jednoduchých stimulů, např. vztah mezi intenzitou a frekvencí akčního potenciálu v určitém časovém okně, nebo je vztah mnohem komplexnější, popsitelný pomocí teorie pravděpodobnosti a dále také teorií informace u složitých časoprostorových stimulů. Teorie informace (5) umožňuje pomocí sdílené informace zohlednit všechny statistické momenty vztahu stimulus-neuronální odpověď a přesně vyjádřit, kolik informace jsou jednotlivé neurony schopné reprezentovat z daného stimulu. První práce s užitím teorie informace odhadla množství informace, jež je neuron schopen s limitovanou precizností generování AP reprezentovat za předpokladu, že časování každého AP je s určitou přesností a není náhodné. Výsledná hodnota 288 bitů/s nebo 5.76 bitů/AP, při průměrné frekvenci 50 Hz a časové preciznosti generování AP 1 ms, ukazuje možnou entropii salvy, sledu AP („spike pattern“) trvajících jednu sekundu. Entropie vypočtená pro spike pattern představuje maximální množství informace, které je neuron schopen ve svém výstupu kódovat. Hodnoty sdílené informace mezi stimulem a neuronální odpovědí jsou vždy nižší než *spike entropy* a jsou determinované schopností jednotlivých neuronů kódovat různé aspekty stimulu do sledu akčních potenciálů. Tato schopnost závisí na specifitě neuronu ke stimulu a na spolehlivosti, s jakou dokáže nervová buňka generovat AP. Spolehlivost (ovlivněná šumem na všech úrovních: od prezentace stimulu po samotnou neuronální odpověď) je pro kódovací kapacitu neuronu rozhodující, přímo totiž ovlivňuje jeho reprezentační kapacitu. Řada pokusů, zvláště na nervových buňkách sensorického systému určily časovou preciznost těchto neuronů

v rozmezí 1 - 5 ms. Podpořily mj. domněnku, že časová struktura především sleduje časové charakteristiky stimulu (tzv. „sparse code“) a ne šum (14). Časový výskyt AP pak může přenášet část informace a to i v případě pomalu se měnícího stimulu nebo statického stimulu, předpokládající, že nejvíce informace o novém stimulu je reprezentováno v krátkém intervalu (20 - 30 ms) po začátku stimulace. Experimenty stírají rozdíl mezi časovým kódováním a kódováním jen četností akčních potenciálů v časovém okně v případě, že relevantní časové okno, ve kterém se zdatelně mění neuronální aktivita je tak malé, že dovoluje generování obvykle jen jediného nebo maximálně několika málo akčních potenciálů.

Metody teorie informace jsou nástrojem pro stanovení reprezentačních kapacit neuronů, tedy schopnost nervových buněk reprezentovat svým výstupem, sekvencí akčních potenciálů informaci obsaženou ve stimulu. Tuto kapacitu lze odhadnout pomocí dvou typů metod:

- **Metody nepřímé**, tj. rekonstrukce signálu - snahou je stanovit reprezentační kapacitu neuronu pomocí rekonstrukce stimulu a následně odvodit sdílenou informaci mezi původním stimulem a rekonstruovaným stimulem. Zpětnou rekonstrukci stimulu provádí matematický model lineárního nebo nelineárního filtru. Rekonstrukční filtr je schopen rekonstruovat jen strukturu stimulu a jiné kvality z původního stimulu negeneruje. Výhodou tohoto přístupu je jednak možnost volby poměrně složitějšího stimulu a dále menší množství potřebných dat. Nevýhody tkví v nedokonalosti rekonstrukčního filtru, který snižuje výsledné hodnoty sdílené informace, a v nemožnosti zohlednit kódování kvalit neobsažených ve zkoumaném stimulu (16).

- **Metody přímé** umožňují vypočítat kódovací kapacitu neuronu bez respektování struktury stimulu. Opakováním různých stimulů, se zohledněním integračního časového okna neuronu, je možné stanovením spolehlivosti odpovědi neuronu vypočítat sdílenou informaci $I(s,r)$ mezi stimulem a neuronálním výstupem. Výhodou této metody je zohlednění veškerých aspektů prezentovaného stimulu ve výsledných reprezentačních kapacitách. Reálněji jsou reprezentovány kódovací kapacity nervových buněk. Nevýhodou je nemožnost prezentace celého parametrického prostoru (je prakticky nekonečný) všech možných komplexních stimulů. Z tohoto důvodu se tato metoda volí tam, kde je možné nashromáždit značné množství dat, nebo tam, kde jsou relevantní stimuly často jednoduchého charakteru (14), což je případ našich měření.

Přirozené stimuly jsou ale daleko bohatší, více komplexní, a jak metoda přímá tak i metoda nepřímá podhodnocují skutečnou reprezentační kapacitu neuronů, která se blíží maximu zřejmě jen v přirozených podmínkách. Porovnáním výsledků přímých a nepřímých metod by bylo možné vypočítat reprezentační specifitu, definovanou poměrem $I(s,s_{rek})/I(s,r)$, jež udává, jaký podíl z celkové reprezentační kapacity neuronu činí kapacita pro konkrétní stimul, neboli schopnost neuronu kódovat konkrétní kvalitu vnímaného prostředí. Dále lze určit kódovací účinnost, čili poměr $I(s,s_{rek})/H(r)$, kde $H(r)$ je informační entropie odpovědi neuronu. Uvedený poměr umožňuje odhadnout, jaká část celkové kódovací kapacity neuronu lze využít pro kódování určitého stimulu. Tyto dvě uvedené míry umožňují sledovat a relativně přesně kvantifikovat proces potlačení irelevantní a zvýraznění (abstrakci, „precipitaci“) relevantní senzorické informace na její cestě jednotlivými úrovněmi nervového systému.

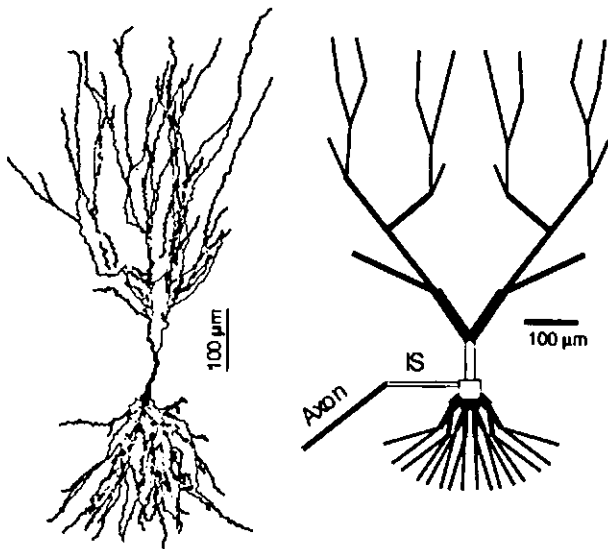
II. Metodika práce

9. Použité postupy a jejich limity

Hlavním nástrojem používaným v předkládané práci byly počítačové simulace a následné počítačové zpracovávání vygenerovaných dat. Veškeré experimenty byly prováděny na virtuálním počítačovém modelu hippocampálního CA3 neuronu v softwarovém prostředí GENESIS (GÉneral NEural SIMulation Software). Vygenerovaná data byla analyzována pomocí softwaru Matlab R14. GENESIS i Matlab byly provozovány pod operačním systémem Linux RedHat Enterprise AS 3.

9.1 Model neuronu

Simulační experimenty jsme prováděli na multikompartmentovém modelu hippocampálního CA3 neuronu. Tento neuron se skládal z 128 membránových kompartmentů (segmentů reprezentujících jednotlivé části neuronální membrány). Morfologicky tyto kompartmenty reprezentovaly části somatu, bazálního a apikálního dendritického stromu a axonu. Schématická struktura popisovaného neuronálního modelu je zobrazena na obr. 1.



Obr. 1

Nalevo je zobrazena morfologie hippocampálního CA3 neuronu, vytvořená pomocí biocytinem obarveného a následně oskenovaného reálného neuronu. Napravo je schematický náčrt námi používaného počítačového modelu s vyznačenými segmenty (kompartmenty, IS – axonální iniciální segment). (Modifikování podle Trauba a spol. 1994).

Membránové kompartmenty byly spojeny s kanálovými kompartmenty reprezentujícími Na^+ , K^+ , g_{Ca} , $g_{\text{K(A)}}$, $g_{\text{K(AHP)}}$, $g_{\text{K(C)}}$ napětově řízené kanály, simulující Na^+ , K^+ a Ca^{2+} iontové proudy přecházející přes neuronální membránu. Popisovaný model neuronu byl schopen po adekvátní stimulaci generovat na axonálním iniciálním segmentu (IS) akční potenciály. Tyto potenciály, především časy jejich výskytu, byly dále analyzovány. Model byl stimulován pomocí virtuálních synapsí připojených na dendritický strom a soma. Celkem bylo na neuronu 300 synapsí různých charakteristik – AMPA, NMDA, GABA_A, GABA_B, pálicích s různou frekvencí (15 Hz pro glutamátové AMPA a NMDA synapse, 8 Hz pro GABA_A a 40Hz pro GABA_B). Aktivita těchto synapsí byla vzájemně nezávislá. Pro každou synapsi byla její aktivita určena generátorem náhodných čísel a u každé simulace bylo možno podle potřeb zopakovat vzorec časoprostorové aktivity modelovaných synapsí. Tyto excitační (AMPA, NMDA) a inhibiční (GABA_A, GABA_B) synapse během simulace svou aktivitou měnily propustnost membrány pro příslušné ionty, čímž určovaly velikost a průběh proudu vstupujícího do somatu a následně do axonálního iniciálního segmentu. Právě napětové změny somatu způsobené proudem tekoucím z dendritického stromu, byly během všech simulací považovány za zjednodušený neuronální vstup a později spolu s neuronálním výstupem (sekvencemi akčních potenciálů APs) analyzovány metodami teorie informace. Tento neuronální vstup (napětí na somatu) a časy výskytu APs na axonálním iniciálním segmentu (neuronální výstup) byly nahrávány během simulace na pevný disk a později v Matlabu zpracovávány.

9.2 Simulační experimenty a iterace modelu

Hlavním cílem bylo odhadnout množství informace, které popsany neuronální model, prostřednictvím svých výpočetních funkcí nad časoprostorovým vzorcem aktivity vstupních synapsí ze svého vstupu přeneše na svůj výstup. Tj. jak dokáže pomocí výstupu (sledu APs) reprezentovat měnící se neuronální vstup (různé časoprostorové aktivity vstupních synapsí). Tuto tzv. reprezentační kapacitu jsme určovali pomocí přímé metody (11), (viz Neuronální kód). Proto bylo nutno nasbírat značné množství dat, tj. různých relací mezi neuronálním vstupem (průběhem napětí na somatu) a výstupem (sekvencí APs na axonálním iniciálním

segmentu). Za tímto účelem byl neuron opakovaně stimulován variabilním vzorcem časoprostorové aktivity vstupních synapsí (maximální použitý počet různých vzorců (*různých stimulací, nr. of cyclesp*) = 10000). Časový úsek pro každou konkrétní simulační běh trval 40 ms, během něhož byly vygenerovány v průměru 2 AP s průměrnou frekvencí 47 Hz. Komplexnost modelu a s tím související čas simulačního běhu, ale především použití přímé metody, neumožnily provádění většího počtu simulačních běhů s delším simulovaným časovým intervalem v rozumném čase.

9.3 Metodika výpočtu reprezentační kapacity neuronu – sdílené informace mezi neuronálním vstupem a výstupem

V souvislosti s použitou metodou výpočtu sdílené informace mezi neuronálním vstupem a výstupem a příslušných principů a teorému Teorie informace (5) je nutno uvést několik úvah a vysvětlit některé omezení, kterými bylo nutno se řídit. Jelikož použitá přímá metoda vyžaduje velké množství dat, tj. přístup k co největšímu počtu možných relací mezi neuronálním vstupem a výstupem, vzniká při respektování časoprostorového rozlišení výpočetních funkcí skutečných neuronů potřeba redukce zkoumaného parametrického prostoru těchto funkcí. Jde především o principiální redukci kontinuálního děje výpočetních funkcí reálného neuronu na diskretní děj, který je možno jednodušeji a efektivněji zpracovávat pomocí prostředků výpočetní techniky. Uvedená diskreditace však vyžaduje specifické znalosti z neurobiologie a to především znalost časové škály (časového rozlišení), se kterou dokáží jednotlivé neurony spolehlivě zpracovávat vstupní informaci a generovat svůj výstup. I když je známo, že specializované neurony jsou schopné detekovat a spolehlivě odpovídat až na mikrosekundové rozdíly ve svém receptivním poli (6),(7), má se za to, že většina neuronů je schopná detekovat a následně generovat vstup s „jenom“ milisekundovou přesností (8),(9),(10). Abychom tyto vlastnosti zohlednili v popisované metodě výpočtu sdílené informace, bylo nutno kontinuální neuronální vstup¹ kvantizovat, v našem případě takzvané „downsampling“. Tato kvantizace nám kromě jiného také umožnila zpracovat nesnímané (zaznamenané) relace vstupu a výstupu v proveditelné době – použití přímé metody výpočtu sdílené informace s rostoucím amplitudovým a časovým rozlišením zvětšuje objem potřebných simulačních dat geometricky.

Dalším problémem při výpočtu reprezentační kapacity přímou metodou, na který jsme narazili, byl rozsáhlý prostor možné časoprostorové aktivity vstupních synapsí – neuronálního vstupu, který nebylo možno v „rozumné době“ výpočetními prostředky odsimulovat. Jak již bylo řečeno, byli jsme v rozumné době (48 hod) schopni vygenerovat „jenom“ 10000 různých neuronálních vstupů trvajících 40 ms. Uvažující o relevantním časovém rozlišení neuronálního vstupu 1 ms a smysluplné ± 10 mV „peri-thresholdové“ fluktuaci napětí v jednotkách mV, dostáváme extrémních 2^{40} kombinací vstupů. I v případě, že je neuronální vstup - stimulační proud na somatu - časoprostorově značně korelován, což je případ reálných neuronů, je možný prostor neuronálních vstupů pořád značně rozsáhlý. Obdobně vycházela situace pro neuronální výstup – sekvence APs. Abychom dosáhli rozlišení 1 ms, museli bychom 40 ms interval rozdělit na 40 binů – úseků a označit je 1 nebo 0 podle toho, jestli se v něm nachází nebo nenachází AP. To dává maximálně $2^{40} = 1\,000\,000\,000\,000$ možných výstupních sekvencí (kvůli refrakterní periodě APs a statistice interspikeových intervalů je toto číslo nižší, avšak pořád extrémní pro prozkoumání celého parametrického prostoru).

Nicméně i prováděných 10000 simulačních běhů (běhů s 10000 různými stimulačními vstupy) nám umožnilo pomocí iterace a vhodným nastavením jednotlivých parametrů simulace a následné optimalizace kvantizace předvídat a extrapolovat průběh vzájemné

informace při podmínkách blízcích se časoprostorovému rozlišení výpočetních funkcí reálních neuronů.

Jak již bylo řečeno, považovali jsme za vstupní neuronální signál napět'ovou odezvu somatu na proud tekoucí z dendritického stromu. Ten se pohyboval v řádech od -50 mV (threshold) do -100mV (maximální dosažená hyperpolarizace). Tyto hodnoty vymezily amplitudové rozmezí pro následnou amplitudovou kvantizaci. Časové rozmezí bylo již řečených 40 ms. Protože přímá metoda stanovení reprezentační kapacity neuronu vyžaduje statistickou analýzu výskytu (určení pravděpodobností) jednotlivých neuronálních vstupů, výstupů a binárních relací mezi vstupem a výstupem (podmíněnou pravděpodobnost výskytu určité kombinace vstupu a výstupu), snažili jsme se o takovou kvantizaci vstupů a výstupů, která by umožnila dostatečně přesně odhadnout pravděpodobnosti výskytu jednotlivých vstupů a výstupů a jejich kombinací (binárních relací vstupů a výstupů). Z našich výsledků a úvah nám jako neoptimálnější (dáno poměrem mezi časovou náročností simulace a výslednou chybou měření) kvantizace vycházela taková, kdy se každá možná dvojice okvantizovaného vstupu a výstupu objevila optimálně právě jednou. V případě uniformní pravděpodobnosti výskytu okvantizovaných vstupů (- vstupů po amplitudové a časové kvantizaci) a výstupů (- různých výstupů po časové kvantizaci), dostáváme pro optimální počet různých (unikátních) okvantizovaných vstupů (označeno *nr.of unique Vm*, nebo *u.Vm*) druhou odmocninu z počtu simulací (označenou jako *nr.of cyclesp*, nebo *c*). Optimálně to platí právě v případě, že počet unikátních vstupů *nr.of unique Vm = nr. of unique ap* (počtu unikátních výstupů, označeno také jako *u.ap*). V případě použitého počtu simulací je *nr.of unique Vm (nr. of unique ap) = √ nr.of cyclesp = 100*. Samozřejmě ne vždy je možno zvolit takovou kvantizaci, aby z určitého počtu neokvantizovaných vstupů (výstupů) vyšel počet okvantizovaných unikátních vstupů právě $\sqrt{nr.of cyclesp}^2$. Proto jsme v našich výpočtech tolerovali odklon od tohoto čísla řádově do +50%, což se také ukázalo jako smysluplné. Toto pravidlo budeme pro zjednodušení dále v textu nazývat pravidlem druhé odmocniny nebo pravidlem $\sqrt{\quad}$. Popsaným postupem jsme na neuronálním vstupu dostali 10000 okvantizovaných vstupních znaků (vstupů) a 10000 okvantizovaných výstupních znaků (výstupů). Pro každý takový vstup, výstup a také kombinaci vstupu a výstupu (binární relaci vstup-výstup) jsme určili pravděpodobnost, se kterou se v dané simulaci vyskytovaly. Pak už bylo jednoduché odhadnout entropii takového vstupu, výstupů a vzájemnou entropii relací vstup-výstup.

entropie_vstupu:

$$entropie_Vm_paternu = sum (prav_vyskytu_Vm_paternu * \log_2(prav_vyskytu_Vm_paternu)) \quad (4)$$

entropie_výstupu:

$$entropie_ap_paternu = -sum(prav_vyskytu_ap_paternu * \log_2(prav_vyskytu_ap_paternu)) \quad (5)$$

vzájemná entropie relací vstup-výstup:

$$vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu = -sum((prav_vyskytu_vms_ap_paternu) * \log_2(prav_vyskytu_vms_ap_paternu)) \quad (6)$$

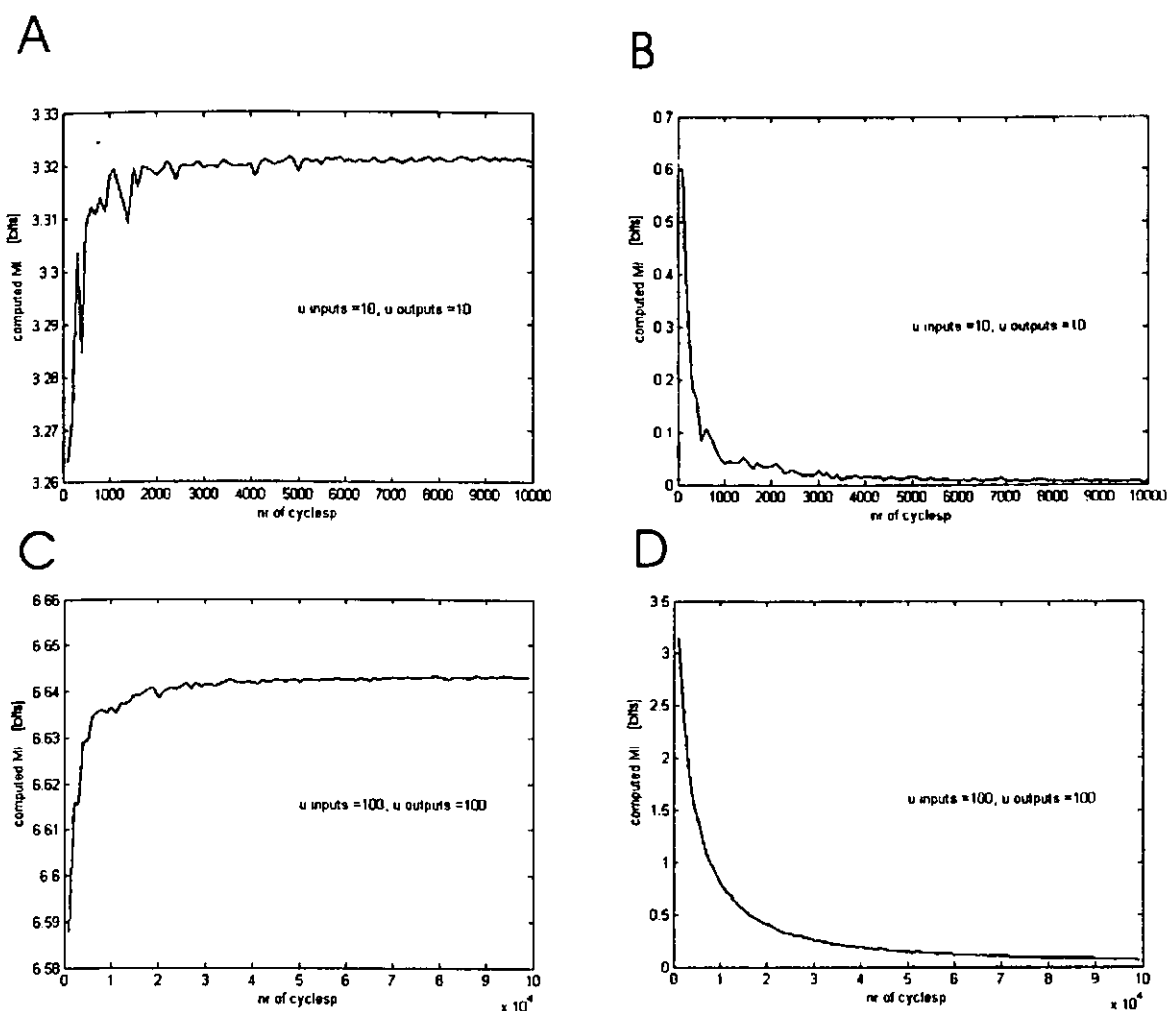
Uvedená suma prochází přes všech 10000 simulací (v každé simulaci se mění neuronální vstup). Po vyčíslení uvedených entropií je jednoduché odhadnout vzájemnou informaci (mutual information, MI) sdílenou mezi neuronálním vstupem a výstupem. Tato informace (MI) se vypočte pomocí:

MI= „entropie_vstupu“+ „entropie_výstupu“- „vzájemná entropie relací vstup-výstup“

v našem případě

$$MI = entropie_Vm_paternu + entropie_ap_paternu - vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu \quad (7)$$

Konkrétní postup výpočtu vzájemné informace MI je uveden v příloze na konci práce. Opět připomínáme, že i když jsme se při výpočtu MI snažili nastavit úroveň kvantizace tak, aby se již okvantizované unikátní vstupy a výstupy během všech běhů (nejčastěji 10000 běhů simulace s různým neuronálním vstupem) několikrát opakovaly a tím zajistily dobrý odhad pravděpodobnosti jejich výskytu, vykazovaly vypočtené MI přesto odchylku od reálné hodnoty MI, jež byla určena testovací rutinou pracující s přesně nadefinovaným vstupem a výstupem a jež byla založena na generátoru náhodných čísel. Za pomoci obr. 2 se pokusíme tento problém vysvětlit. Zajímala nás velikost chyby odhadu MI v závislosti na počtu provedených simulačních běhů. Pomocí uvedené testovací rutiny jsme vygenerovali 10 (100) unikátních vstupů a 10 (100) unikátních výstupů (znaků vstupní a výstupní abecedy zkoumaného informačního kanálu) a naaranžovali dva typy vzájemných relací mezi nimi. V prvním případě se jednalo o naprosto spolehlivý informační kanál, kde každému znaku na vstupu odpovídal přesně daný znak na výstupu. V druhém případě vztah mezi vstupem a výstupem byl naprosto náhodný – naprosto nespolehlivý informační kanál. Pravděpodobnost výskytu vstupů (výstupů) podléhala uniformnímu rozdělení. Je zřejmé, že se zvyšujícím se počtem simulací (běhů, observací relací mezi vstupem a výstupem) se odhad pravděpodobnosti výskytu jednotlivých znaků vstupu, výstupu a jejich binárních relací zlepšuje a výsledná MI zpřesňuje. Tato závislost je znázorněna pro 10 unikátních vstupů (počtu vstupních znaků) a spolehlivý informační kanál na grafu A a nespolehlivý kanál na grafu B. Z grafu A je vidět, že při dodržení již zmíněného pravidla $\sqrt{\text{nr. of cyclesp}}$ (při počtu běhů simulací 100, $\text{nr. of cyclesp} = 100$) je chyba odhadu MI pro spolehlivý kanál přibližně 2%. Při počtu unikátních vstupů (výstupů) = 100 a platnosti pravidla $\sqrt{\text{nr. of cyclesp}}$ ($\text{nr. of cyclesp} = 10000, 1 \times 10^4$) je chyba odhadu MI kolem 0.1% (graf C). Nicméně pro úplně nespolehlivý kanál jsou chyby daleko větší. I když víme, že pro tento kanál má být MI nulová, vychází MI při počtu unikátních vstupů 10 a dodržení pravidla $\sqrt{\text{nr. of cyclesp}}$ ($\text{nr. of cyclesp} = 100$) 0,6 bitů (graf B). To je kolem 20 % MI ideálního kanálu (na grafu A) při počtu unikátních vstupů=10 (graf B, $\text{nr. of cyclesp} = 100$) a 10 % MI ideálního kanálu (na grafu C) při počtu unikátních vstupů=100 (graf D, $\text{nr. of cyclesp} = 1 \times 10^4$). Protože námi modelovaný neuron se nechová jako 100 % spolehlivý informační kanál, musíme počítat s výše uvedenou chybou. Abychom tuto chybu redukovali, byla od vypočtené MI získané z okvantizovaných neuronálních vstupů a výstupů odečtena MI_šum získaná náhodným zamícháním pořadí sekvence neuronálního výstupu při zachování původní sekvence vstupů. MI_šum tak reprezentuje „jalovou“ informaci (při velkém počtu simulací nr. of cyclesp se blíží 0) zpřesňující odhad MI. Uvedená korekce přibližuje náš odhad MI k možné reálné hodnotě MI. Tento postup jsme aplikovali na všechny výpočty MI uvedené v kapitole Výsledky.



Obr. 2.

Velikost chyby odhadu MI v závislosti na počtu provedených simulačních běhů. Je zřejmé, že se zvyšujícím se počtem simulačních běhů (observací relací mezi vstupem a výstupem) se odhad pravděpodobnosti výskytu jednotlivých znaků vstupu, výstupu a jejich binárních relací zlepšuje a výsledná MI zpřesňuje. Tato závislost je znázorněna pro 10 unikátních vstupů (počtu vstupních znaků) a spolehlivý informační kanál na grafu A a nespolehlivý kanál na grafu B. Z grafu A je vidět, že při dodržení již zmíněného pravidla $\sqrt{}$ (při počtu simulací 100, nr. of cyclesp = 100) je chyba odhadu MI pro spolehlivý kanál přibližně 2%. Při počtu unikátních vstupů (výstupů) = 100 a platnosti pravidla $\sqrt{}$ (nr. of cyclesp = 10000, 1×10^4) je chyba odhadu MI kolem 0.1% (graf C). Nicméně pro úplně nespolehlivý kanál jsou chyby daleko větší. I když víme, že pro tento kanál má být MI nulová, vychází MI při počtu unikátních vstupů 10 a dodržení pravidla $\sqrt{}$ (nr.of cyclesp=100) 0,6 bitů (graf. B). To je kolem 20 % MI ideálního kanálu (na grafu A) při počtu unikátních vstupů=10 (graf B, nr.of cyclesp=100) a 10 % MI ideálního kanálu (na grafu C) při počtu unikátních vstupů=100 (graf D, nr.of cyclesp = 1×10^4).

Námi vyjádřená vzájemná informace MI reprezentuje, kolik informace v jednotkách bitů v průměru neuron ze svého vstupu přeneše na svůj výstup během jednoho simulačního běhu. Jinak řečeno, kolik informace o neuronálním vstupu je k dispozici z jednoho neuronálního výstupu a tudíž jaká je reprezentační kapacita studovaného neuronu. Tak je možno každou sekvenci neuronálního vstupu *Vm_pattern* (určený časoprostorovým vzorcem aktivity vstupních synapsí) považovat za prvek vstupní abecedy a každou výstupní sekvenci *ap_patern* za prvek výstupní abecedy. Shora uvedeným postupem vyčíslená MI reprezentuje kapacitu informačního kanálu, v našem případě neuronu přenášejícího (a samozřejmě výpočetními funkcemi modifikujícího) vstupní informaci na informaci výstupní. Intuitivně,

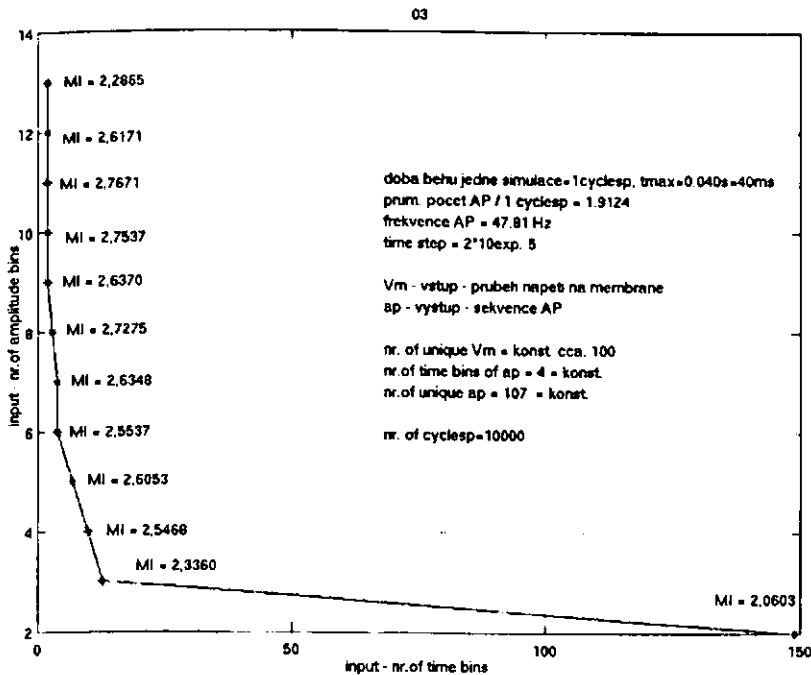
informace reprezentovaná neuronálním výstupem během určité periody roste lineárně s délkou neuronální aktivity.

Samozřejmě námi použitý časový interval 40 ms reprezentující časové okno, během kterého jsme zaznamenávali vstup a výstup a z kterého jsme odvozovali MI není univerzálním. Uvědomujeme si, že tak krátké časové okno nedokáže zohlednit velmi komplexní dynamiku neuronálních výpočetních funkcí jako je plasticita, adaptace a jiné fenomény. Nicméně postačuje k celkem slušnému odhadu reprezentačních kapacit zkoumaného modelu neuronu. Delší časové okno by při omezených výpočetních prostředcích vyžadovalo adekvátně hrubší kvantizaci vstupu i výstupu, což by vedlo k zanedbání plausibilního časového rozlišení vstupně-výstupních charakteristik zkoumaného neuronu. V průměru dva akční potenciály vygenerované během námi použitého časového okna jsou nicméně schopné „vynášet“ a tím i reprezentovat některé aspekty dynamického chování neuronu a zohlednit jich tak ve výsledném odhadu MI.

III. Výsledky

Cílem práce bylo co možná nejlépe odhadnout velikost informace sdílené mezi neuronálním vstupem – napět'ovou odezvou somatu na časoprostorový vzorec aktivity vstupních synapsí a neuronálním výstupem – sledem akčních potenciálů. Neuron byl tedy z informačně teoretického hlediska považován za nespolehlivý informační kanál se vstupem reprezentovaným průběhem napětí V_m na somatu a výstupem reprezentovaným sekvencemi výstupních akčních potenciálů. Tyto vstupní a výstupní sekvence jsme vhodným způsobem kvantizovali (viz. Metodika) a vypočítali sdílenou informaci MI mezi neuronálním vstupem a výstupem.

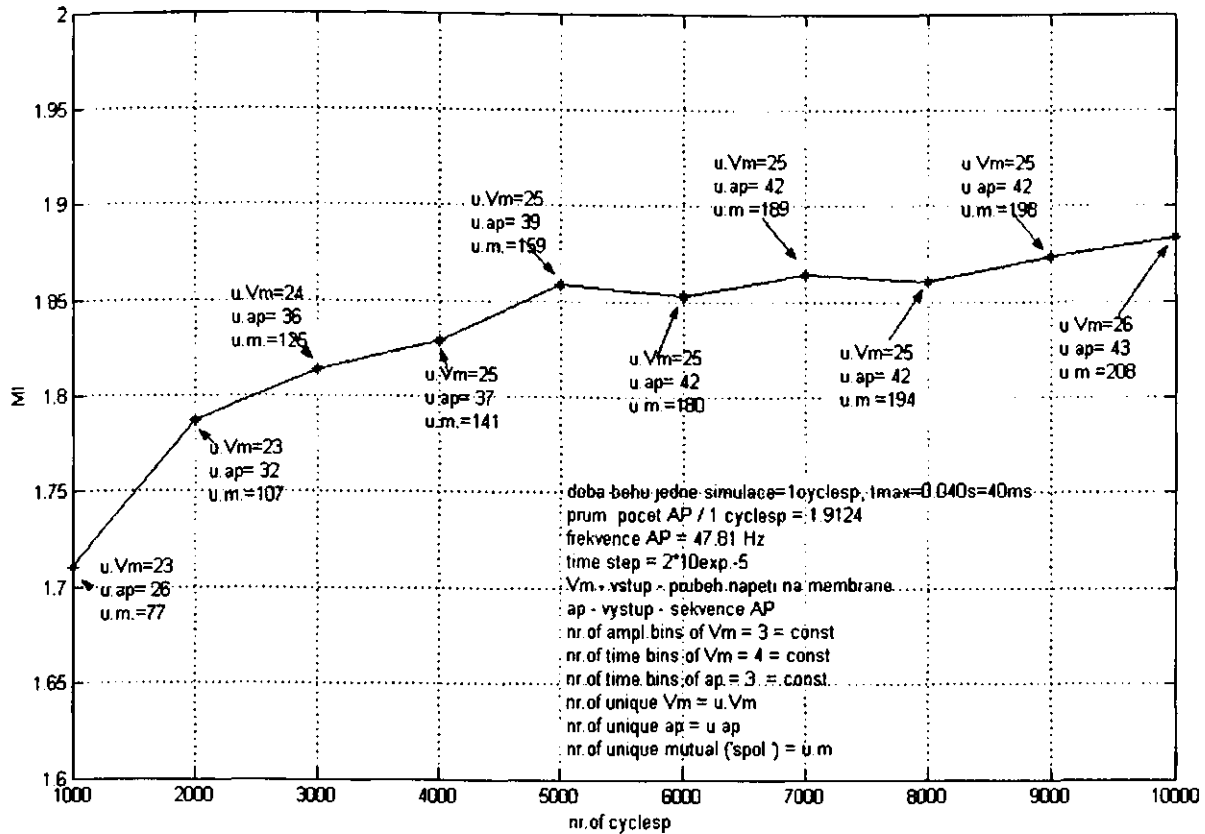
V první řadě jsme ověřovali, jakým způsobem parametry kvantizace vstupů a výstupů ovlivňují výslednou MI a jaká kvantizace je z hlediska nejkorektnějšího odhadu MI a optimálního využití výpočetních zdrojů nejlepší. Pro úplnost zopakujeme, že hodnota MI udává množství informace v bitech, které neuron jediným svým výstupem (sledem akčních potenciálů) reprezentuje o svém vstupu (časoprostorovém vzoru vstupních synapsí). Délka vstupu i výstupu je u všech simulací 40 ms. Na obr. 3 je znázorněn graf ukazující, jakým způsobem ovlivňuje různá napět'ová a časová kvantizace vstupu výslednou MI. Abychom získali rozumné pravděpodobnosti výskytu unikátních okvantizovaných vstupů a výstupů (vstupních a výstupních znaků abecedy pomyslného neuronálního informačního kanálu) snažili jsme nastavit kvantizaci tak, aby počet unikátních vstupů (a také výstupů) = $\sqrt{\text{počet simulací (nr. of cycles)}}$. Při zachování tohoto pravidla $\sqrt{\quad}$ (viz Metodika) ukazuje obr. 3 možný prostor napět'ové a časové kvantizace vstupu V_m a také hodnotu odpovídající MI v bitech. Je zde patrné, že při požadavku zachování konstantního počtu unikátních okvantizovaných vstupů (počet unikátních výstupů byl obdobný) kreslí znázorněná křivka v prostoru napět'ové a časové kvantizace hyperbolu. Analýzou průběhu hodnot MI podél této křivky jsme nezjistili signifikantní závislost MI na znázorněných parametrech kvantizace. Proto jsme se snažili v dalších simulačních experimentech kvantizaci vstupů na časové i amplitudové škále provádět pokud možno co nejrovnoměrněji (např. rozdělení vstupního signálu V_m na 4 amplitudové a 4 časové biny).



Obr. 3.

Je zde znázorněna závislost výsledné MI na volbě amplitudové a časové kvantizace vstupního signálu Vm. Graf nenaznačuje signifikantní závislost MI na uvedených parametrech kvantizace. Počet simulací (nr. of cyclesp) = 10000. Bylo zde dodrženo pravidlo $\sqrt{\quad}$, umožňující zachování konstantního počtu unikátních okvantizovaných vstupů (přibližně 100, což odpovídá $\sqrt{10000}$).

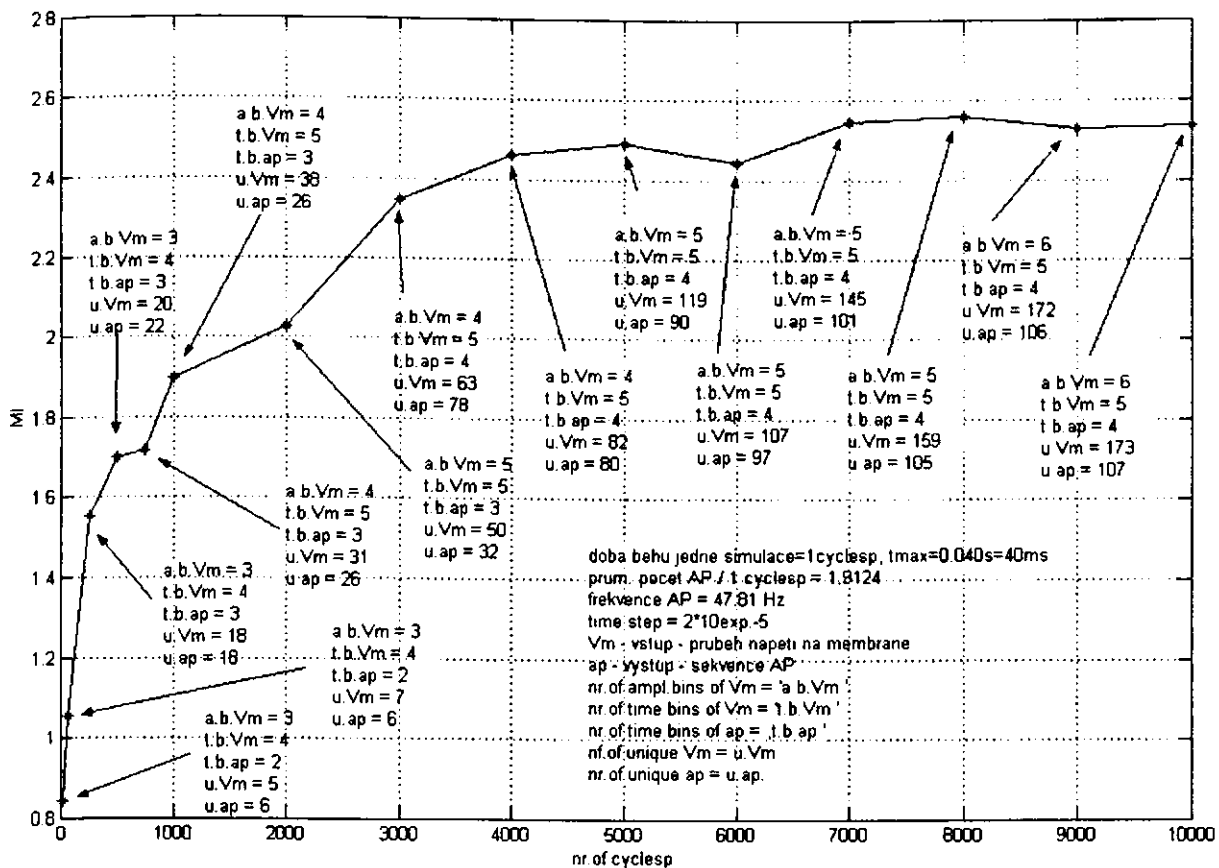
V druhé řadě jsme se snažili odvodit, jakým způsobem počet prováděných cyklů simulací (*nr. of cyclesp*, běhů s různým neuronálním vstupem) ovlivňuje odhadovanou MI. V důsledku objevování se nových neuronálních vstupů se zvyšujícím se počtem *nr. of cyclesp* (neuronální vstup byl v každém běhu generován generátorem náhodných čísel a nikdy se neopakoval) se při konstantní kvantizaci a rostoucím *nr. of cyclesp* objevují nové unikátní okvantizované vstupy a výstupy. Tato skutečnost je znázorněna na obr. 4. Problém při rostoucím počtu *nr. of cyclesp* a konstantní kvantizaci spočívá v podhodnocení výsledné MI, protože při velkém počtu *nr. of cyclesp* (např. 10000) používáme kvantizaci, která byla optimální pro *nr. of cyclesp* = 1000 (kde ještě platilo pravidlo $\sqrt{\quad}$; $u.Vm = 23$, $u.ap = 26$, což je přibližně $\sqrt{1000}$). Abychom tuto nepřesnost kompenzovali, je lepší se zvyšujícím se *nr. of cyclesp* měnit adekvátně také kvantizaci vstupů a výstupů tak, aby se počet unikátních okvantizovaných vstupů $u.Vm$ a výstupů $u.ap$ co nejvíce přibližoval $\sqrt{nr. of cyclesp}$. Odhad MI při dodržení pravidla $\sqrt{\quad}$ ukazuje obr. 5. Z průběhu MI na obr. 5 je patrné, že MI je při *nr. of cyclesp* = 10000 asi o 0,5 bitů větší než u obr. 4. Je zde taky patrné, že při vyšších hodnotách *nr. of cyclesp* se již MI moc nezvyšuje. Z průběhu grafu na obr. 5 lze předpokládat, že na každý 10-ti násobek zvýšení *nr. of cyclesp* a zachování pravidla $\sqrt{\quad}$, vzroste MI asi o třetinu. Tak při počtu *nr. of cyclesp* = 100 000 dostáváme MI = 3,32 bitů, při *nr. of cyclesp* = 1 000 000 se MI = 4,41, při *nr. of cyclesp* = 10 000 000 se MI = 5,86 a při *nr. of cyclesp* = 100 000 000 se MI = 7,79 bitů. Při poslední hodnotě *nr. of cyclesp* je možno při zachování pravidla $\sqrt{\quad}$ rozdělit výstupní 40 ms sekvenci APs na biny blízké se 1 ms ($\log_2(100\,000\,000) = 26$ binů \rightarrow velikost binu $40/26 = 1,53$ ms). Samozřejmě se jedná jenom o volný odhad MI pro velké hodnoty *nr. of cyclesp*, které nelze v rozumném čase odsimulovat.



Obr. 4.

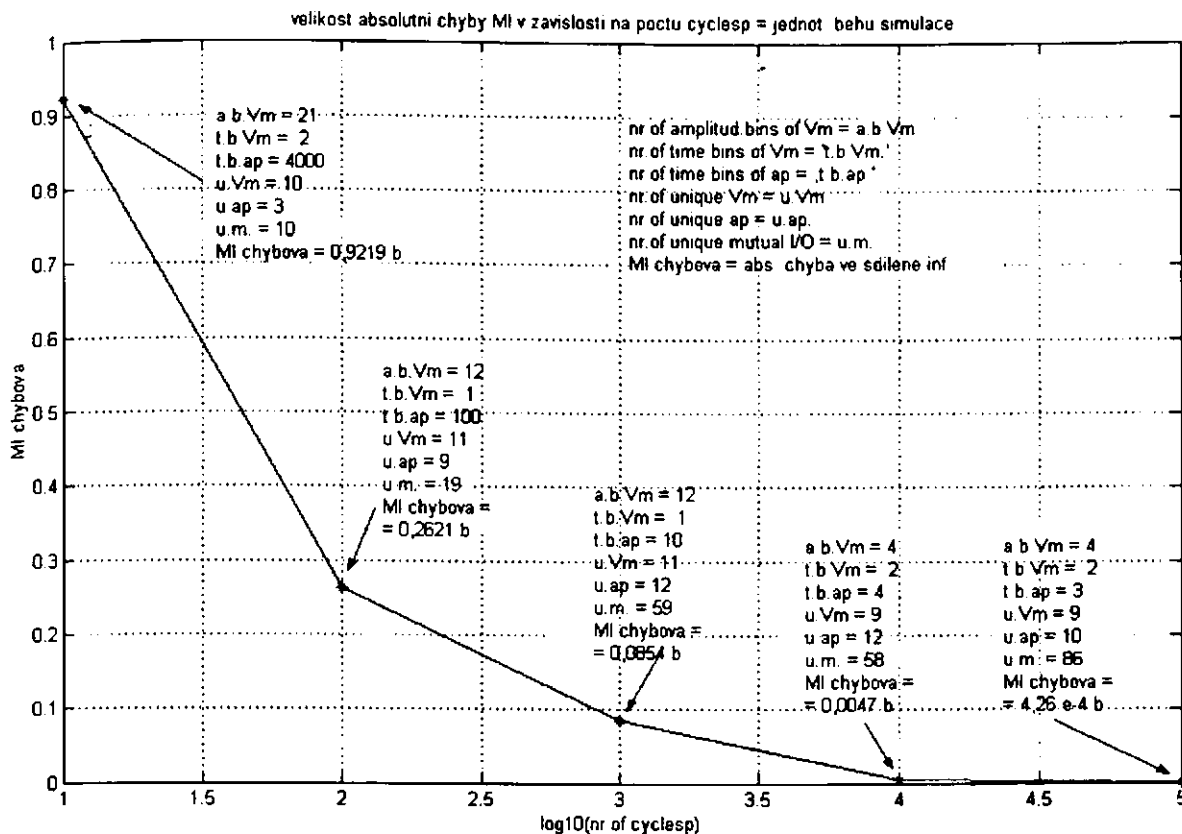
Je zde znázorněna závislost vypočítané MI na počtu běhů simulací *nr. of cyclesp*. Pravidlo $\sqrt{\quad}$ platí jenom při *nr. of cyclesp* = 1000 a při zvyšujícím se počtu simulačních běhů začíná být MI podhodnocena.

Dalším důsledkem malého počtu běhů simulací *nr. of cyclesp*, které jsme byli v rozumném čase schopni odsimulovat, je již v Metodice práce zmíněná nenulová hodnota MI vycházející u naprosto nespolehlivého informačního kanálu (viz. Obr. 2). Obr. 6 ukazuje, jakým způsobem *nr. of cyclesp* ovlivňoval chybu odhadu MI z dat neuronálního modelu a z uvedených příčin. I když byla původní sekvence okvantizovaných výstupů náhodně zamíchána, vykazovala hodnota MI nenulový sestupný průběh (obr. 6). Tento graf v podstatě ukazuje, jak se při zvyšování *nr. of cyclesp* tato chybová MI snižuje. Abychom tuto chybovou MI z našich odhadů MI odseletovali, odečetli jsme od každé vypočtené MI hodnotu MI vypočítanou ze zamíchaného pořadí sekvencí výstupů neuronu.



Obr. 5.

Je zde znázorněna závislost vypočítané MI na počtu běhů simulací *nr. of cyclesp*. Pravidlo $\sqrt{\quad}$ platí přibližně pro všechny hodnoty *nr. of cyclesp*. Aby se toho dosáhlo, zjemňuje se ze zvyšujícím se *nr. of cyclesp* kvantizace. To je vyznačeno u každého bodu grafu parametry *a.b.Vm* a *t.b.Vm* reprezentujícími počet amplitudových a časových binů (úseku) do kterých byl vstup okvantizován (délka vstupu i výstupu=40ms). Protože výstup (sekvence APs) byl kvantizován jenom na časové škále, reprezentuje *t.b.ap* počet binů do kterých byl rozdělen (ty nabyly hodnotu 1, nebo 0 podle toho jestli se tam nacházel nebo nenacházel AP). Ve srovnání s obr. 4 zde výsledné hodnoty MI vycházejí asi o 20% vyšší.



Obr. 6.

Tento obrázek ukazuje velikost MI v případě, že se pořadí (sekvence) okvantizovaných neuronálních výstupů náhodně zamíchá (pořadí okvantizovaných vstupu se nemění). Jinak řečeno, tato operace učiní z neuronu úplně nespolehlivý informační kanál s apriori nulovou informační kapacitou. Ta se však odhalí až při dostatečně velkém počtu *nr. of cyclesp* zpřesňujícím odhad výsledné MI. Graf ukazuje jak velikost této chybové MI závisí na počtu *nr. of cyclesp*. Ke každému v této práci uváděnému MI byla tímto způsobem vypočtena chybová MI, která se od svého protějšku vždy odečetla. Tímto způsobem jsme se pokusili zlepšit odhad námi počítané sdílené informace.

IV. Diskuse

Snažili jsme pomoci počítačového multikompartmentového modelu CA3 hippocampálního neuronu odhadnout, kolik informace dokáže neuron ze svého vstupu pomocí výstupní sekvence akčních potenciálů reprezentovat. Počítačový model byl zvolen především z důvodu daleko menší limitace stimulačních a záznamových podmínek ve srovnání s reálným neuronem zkoumaným v prostředí *in vivo* nebo *in vitro*. Dostatečný rozsah implementace detailních biofyzikálních vlastností do námi používaného modelu (několik druhů synapsí a napěťově řízených kanálů, řízená aktivita synaptických vstupů, detailní multikompartmentový model neuromorfni struktury neuronu) nám z hlediska vstupně-výstupních charakteristik modelu umožnil rozumné přiblížení se k reálným neuronálním protějškům. Proto jsme se také rozhodli postavit informačně-teoretickou analýzu vstupně-výstupních charakteristik neuronu na použití přímé metody, založené na odhadu informační míry mezi neuronálním vstupem a výstupem. Ve srovnání s metodami nepřímými, používajícími k odhadu této míry rekonstrukční filtry, je metoda přímá daleko náročnější na množství potřebných dat, avšak při jejich relativním dostatku netrpí omezeními vyplývajícími z použití metod nepřímých, které informační míru podhodnocují. Relativním dostatkem dat zde rozumíme nasbíraný set pravděpodobností výskytu různých vstupů, výstupu a kombinací vstup-výstup a to především ve srovnání s možnostmi tato data získat na reálných neuronech. Relativním také kvůli

poměrně malé chybě, které se při výpočtu informační míry s omezeným setem dat dopouštíme.

Obecným „nedostatkem“ námi použité přímé metody je absence možnosti detekce vztahu mezi různými aspekty (kvalitami) stimulu a výstupní informační mírou – výsledkem měření je jen jedno číslo s rozměrem bit (12). Protože však naše stimuly nereprezentovaly přirozené podněty, ale náhodné časoprostorové sekvence aktivace synapsí, byl tento nedostatek v našem případě zanedbatelný. Jak již bylo naznačeno, problémem přímé metody je především sběr dat obsahujících pravděpodobnosti výskytu různých kombinací vstup-výstup, jejichž rozsah roste s druhou mocninou rozsahu dat obsahujících pravděpodobnosti vstupu nebo výstupu.

I v případě enormní výpočetní kapacity hardwaru, na kterém by se naše simulace mohly být prováděny (např. pomyslný počítač, 1000000 výkonnější než dnešní P4 3GHz), by množství vstupních dat bylo jenom 1000x větší (při zachování stejné délky simulace - zkoumaného časového okna neuronu, v našich simulacích 40 ms). Z hlediska časového rozlišení námi zkoumaných sekvencí a následné možné časové kvantizace by toto navýšení výkonu při zachování nutného strojového času představovalo zlepšení z 5,7 ms na 2,35 ms - ze současných $\log_2(\sqrt{\text{nr.of.cycles}})=7$ bitů časové kvantizace rozdělujících 40ms úsek na 5.7ms dlouhé kvantizační intervaly (biny), na 7 bitů+ $\log_2(1000)=17$ bitů rozdělujících tento úsek na 2,35 ms biny. Při použití časové i amplitudové kvantizace (jak jsme to dělali u neuronálního vstupu) je zlepšení pro každý kvantizovaný parametr ještě menší. Zhruba dvojnásobný rozdíl mezi časovým rozlišením 5,7ms a 2,3 ms neuronálních odpovědí však z pohledu neurofyziologie nemusí být vůbec významný (8), vzhdyť v některých případech neurony ani svůj výstup s takovou přesností generovat nedokáží (9),(10). Existují však i neurony, např. ve sluchové dráze, s neuronálními odpověďmi blížícími se mikrosekundové přesnosti (6). Předpokládáme však, že většina neuronů v CNS takové schopnosti nemá, a proto se domníváme, že milisekundová škála, která byla v našich experimentech použita na CA3 neuronu poskytuje rozumný odhad vzájemné informace mezi neuronálním vstupem a výstupem (13). Navíc i kdybychom chtěli námi používané časové rozlišení zlepšit o polovinu, nebylo by to bez dalších omezení možné ani v relativně blízké budoucnosti (podle Moorova zákona - zdvojnásobení výpočetní kapacity procesoru každých 18 měsíců - se potřebného 1000000 násobného zlepšení dočkáme za 30 let).

Co se týče námi odhadované vzájemné informace MI mezi neuronálním vstupem a výstupem, pohybovala se MI po korekci a odečtení možných chyb kolem 2,5 bitů na 40 ms časový úsek neuronální odpovědi. Jak jsme se již v Metodě zmínili, předpokládáme, že 40 ms časové okno, během kterého jsme analyzovali vztah mezi neuronálním vstupem a výstupem, dostačovalo k zahrnutí hlavních dynamických parametrů neuronální membrány – napětově řízených kanálů a s nimi souvisejících adaptačních proudů do měřené MI. Uvědomujeme si, že toto okno výrazně pomalejší děje nezohledňuje, nicméně věříme, že tyto děje neovlivňují signifikantně výslednou MI. Přepočteno na 1s, vychází MI přenesena 40 ms intervalem neuronální aktivity kolem 62 bitů/s. Když přepočítáme MI na jeden AP dostáváme 1,25 bitu/AP. To jsou hodnoty, které jsou srovnatelné s výsledky prací na různých typech reálných neuronů in vivo a in vitro (14),(16),(15). Pro zajímavost je tato sekundová MI pro HI vizuální neurony mouchy 81 bitů a až 300 bitů u proprioceptivního neuronu kobyly. Vyšší hodnoty MI již dosahovány (přinejmenším naměřeny) většinou nebývají, což zřejmě ukazuje na biologický limit „propustnosti“ neuronu a přilehlých struktur.

Na základě srovnání námi odvozené reprezentační kapacity neuronu MI a obdobné míry u jiných prací, domníváme se, že v předkládané práci popisovaná metodika zachycuje důležité aspekty informační závislosti mezi neuronálním vstupem a výstupem a to s dostatečným postižením relevantního časového rozlišení neuronální odpovědi.

V. Závěr

Pomocí multikompartmentového modelu CA3 hippocampálního neuronu jsme se za pomoci počítačových simulačních experimentů snažili odvodit velikost informace sdílené mezi neuronálním vstupem a výstupem. Použili jsme přímou metodu, která umožňuje odhadnout horní limit této informace a stanovit tak reprezentační kapacity neuronu, tj. kolik informace o svém vstupu dokáže neuron pomocí svého výstupu (sekvence akčních potenciálů) reprezentovat. Hlavní důraz jsme kladli na popis použité metodiky výpočtu sdílené informace a zaměřili se na popis příslušných úprav vstupního a výstupního signálu, především však na optimalizaci kvantizačního (smplovacího) procesu. Výsledná míra námi vypočtené reprezentační kapacity dobře korelovala s obdobnými měřeními pro reálné neurony.

Literatura

- (1) Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O. *Základy histologie*. Jan Boukal; přeložil prof. MUDr. Richard Jelínek. 1. vyd. Jinočany : H&H, 1997. 471 s. ISBN 80-85787-37-7.
- (2) Trojan, Stanislav, et al. *Lékařská fyziologie*. Mgr. Martina Petříková. 4. přeprac. vyd. Praha : Grada Publishing, a.s., 2003. 771 s. ISBN 80-247-0512-5.
- (3) Silbernagl, Stefan, Despopoulos, Agamemnon. *Atlas fyziologie člověka*. Praha : Grada Publishing, 2004. 435 s. ISBN 80-247-0630-X.
- (4) Traub, R.D., Jefferys, G.R., Miles, R., Whittington, M.A., Toth, K., 1994. A branching dendritic model of a rodent CA3 pyramidal neurone. *J. Physiol.* 481, 79-95.
- (5) Shannon C.E. *A Mathematical Theory of Communication*. The Bell System Technical Journal 27: 379-423, 623 656. 1948.
- (6) Parks, T. N., 1981. Morphology and origin of axosomatic endings in an avian cochlear nucleus: Nucleus magnocellularis of the chicken. *J. Comp. Neurol.* 206, 425– 440.
- (7) Rubel, E. W. and Parks, T. N., 1975. Organization of development of brain stem auditory nuclei of the chicken: Tonotopic organization of N. magnocellularis and N. laminaris. *J. Comp. Neurol.* 164, 411–434.
- (8) Softky W.R., Koch C. The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random epsps. *J Neurosci* 13, 334-350. 1993.
- (9) Shadlen M.N., Newsome W.T. Noise, neural codes and cortical organization. *Curr Opin Neurobiol* 4, 569-579. 1994.
- (10) Shadlen M.N., Newsome W.T. The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *J Neurosci* May 15; 18(10):3870-96. 1998
- (11) Borst A., Theunissen F.E. Information theory and neural coding. *Nat Neurosci* Nov; 2(11):947-57. 1999.
- (12) Nemenman I, Bialek W, de Ruyter van Steveninck R. Entropy and information in neural spike trains: progress on the sampling problem. 2004 May;69(5 Pt 2):056111. Epub 2004 May 24.
- (13) Strong S. P., Koberle R, de Ruyter van Steveninck Rob R., Bialek W. Entropy and Information in Neural Spike Trans. *PHYSICAL REVIEW LETTERS, VOLUME 80, NUMBER 15 JANUARY 1998*
- (14) Buracas, G., Zador, A., Deweese, M., and Albright, T. (1996). Measurements of information rates in monkey MT neurons in response to time-varying stimuli. *Soc. for Neurosci. Abst.*, 22:717.

(15) J. Shlens, M. B. Kennel, H. D. I. Abarbanel, and E. J. Chichilnisky. Estimating information rates with confidence intervals in neural spike trains. *Neural Comput.* 19, 1683-1719

(16) Borst A., Theunissen F.E. Information Theory and neural coding. *Review. Nat. Neurosci.* 1999 Nov;2(11):947-57

Příloha: skript v Matlabu

Zde uvádíme skript napsaný v Matlabu, pomocí kterého jsme počítali vzájemnou informaci MI. Pro úplnost zopakujeme, že rozměr MI je v bitech a reprezentuje kolik informace neuron během jedné simulačního běhu trvajícím 40 ms přenese ze svého vstupu na svůj výstup – výstupní sekvenci akčních potenciálů.

VmApA5_MI je utilita napsaná pro Matlab (verze 6.0.0.88), pomocí níž byly zpracovány matice vygenerované v GENESIS reprezentující neuronální vstup a výstup.

Matice reprezentovaly:

- matice „Vm“ - v každém řádku je průběh napětí na somatu modelu pyramidálního hippokampálního neuronu CA3 během jednoho simulačního běhu s časovým rozlišením 20 μ s. Počet sloupců matice „Vm“ = 2000 a je dán délkou jednoho běhu trvajícím 40ms časovým rozlišením 20 μ s.
- matice „ap“ – reprezentuje sekvence akčních potenciálů (APs) na axonu (axonálního iniciálního segmentu) a v každém řádku obsahuje časy výskytu APs během jednoho simulačního běhu.

Matice mají stejný počet řádků, což je rovno *nr.of cyclesp*, počtu simulačních běhů.

Simulace probíhaly v programu Genesis verze 2.2. Průměrný počet AP na jeden simulační běh byl 1, 9124.

Začátek utility:

```
% VmApA5_MI.m
```

```
ap = load('/mnt/datadir/adamek/genesis/channel_noise/ampa/ax_APTimes_1_1');
Vm = load('/mnt/datadir/adamek/genesis/channel_noise/ampa/soma_Vms_1_1');
sVm = size(Vm);

prah_Vm = -0.05074;
zda_podprahove_Vm = Vm <= prah_Vm;
podprahove_Vm = Vm.*zda_podprahove_Vm;

%kvantizace Vms_paternu;
pocet_vms_time_binu=5;
nasobek_Vm=140;
% !!! minimum je: nasobek_Vm=8;
ampl_kvant_Vm = round(podprahove_Vm*nasobek_Vm);
time_and_ampl_kvant_Vm = ampl_kvant_Vm(:,1:sVm(2)/pocet_vms_time_binu:end);

% získání počtu amplitudových binů Vm
akVm = ampl_kvant_Vm;
uVm = unique(akVm);
size_uVm = size(uVm);
pocet_nenul_hodnot = size_uVm(1) - 1;
pocet_amplitud_binu_Vm = pocet_nenul_hodnot;

%kvantizace ap_paternu;
pocet_ap_binu=5;
tmax = 0.040;
bin_size_for_ap_kvant=tmax/pocet_ap_binu;
kvant_ap=histc(rot90(ap), 0.000000001:bin_size_for_ap_kvant:tmax);

[a,i,j] = unique(kvant_ap,'rows');
[v,k,l] = unique(time_and_ampl_kvant_Vm,'rows');
```

```

size_i = size(i);
size_j = size(j);
pocet_vyskytu_ap_paternu = hist(j,size_i(1));
prav_vyskytu_ap_paternu=pocet_vyskytu_ap_paternu/size_j(1);
entropie_ap_paternu = -sum(prav_vyskytu_ap_paternu.*log2(prav_vyskytu_ap_paternu));

size_k = size(k);
size_l = size(l);
pocet_vyskytu_Vm_paternu = hist(l,size_k(1));
prav_vyskytu_Vm_paternu=pocet_vyskytu_Vm_paternu/size_l(1);
entropie_Vm_paternu = -sum(prav_vyskytu_Vm_paternu.*log2(prav_vyskytu_Vm_paternu));

vms_ap_pat_spolu=[j,l];
[fe,m,n]=unique(vms_ap_pat_spolu,'rows');
size_m = size(m);
size_n = size(n);
pocet_vyskytu_vms_ap_paternu = hist(n,size_m(1));
prav_vyskytu_vms_ap_paternu = pocet_vyskytu_vms_ap_paternu/size_n(1);
vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu=-
sum((prav_vyskytu_vms_ap_paternu).*log2(prav_vyskytu_vms_ap_paternu));

MI=entropie_ap_paternu + entropie_Vm_paternu - vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu;

%% shuffle

j_sh = shuffle(j);
vms_ap_pat_spolu_sh=[j_sh,l];
[uniq_vms_ap_spol_sh,o,p]=unique(vms_ap_pat_spolu_sh,'rows');
size_o = size(o);
size_p = size(p);
pocet_vyskytu_vms_ap_paternu_sh = hist(p,size_o(1));
prav_vyskytu_vms_ap_paternu_sh = pocet_vyskytu_vms_ap_paternu_sh/size_p(1);
vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu_sh=-
sum((prav_vyskytu_vms_ap_paternu_sh).*log2(prav_vyskytu_vms_ap_paternu_sh));

MI_chyba = entropie_ap_paternu_sh + entropie_Vm_paternu - vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu_sh;
MI_real = MI - MI_chyba;

% MI_real is the mutual information shared by Vm and ap.

size_ap = size(ap);
length_ap=size_ap(1);
%length_sVm = sVm(1);
%druha_odmocnina_length_ap=length_ap^0.5;
%druha_odmocnina_length_sVm=length_sVm^0.5;

length=size_ap(1)
druha_odmocnina=length_ap^0.5
size_e=size(e);
pocet_uniq_spol=size_e(1)
size_i = size(i);
pocet_uniq_ap = size_i(1)
size_k = size(k);
pocet_uniq_vm = size_k(1)

pocet_vms_time_binu
nasobek_Vm
pocet_amplitud_binu_Vm
pocet_ap_binu
MI

```

```
MI_chyba
MI_real
entropie_Vm_paternu
entropie_ap_paternu
vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu
vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu_sh
```

Konec utility.

Všechny řádky uvedeny znakem: „%“ jsou mé poznámky, kterých si program Matlab při výpočtech nevšmáhá.

Jednotlivé bloky znamenají:

Blok:

```
ap = load('/mnt/datadir/adamek/genesis/channel_noise/ampa/ax_Aptimes_1_1');
Vm = load('/mnt/datadir/adamek/genesis/channel_noise/ampa/soma_Vms_1_1');
sVm = size(Vm);
→ program Matlab načte matice s příslušnou cestou a spočte velikost matice „Vm“. Velikost (size) „Vm“ budeme ještě potřebovat.
```

Blok:

```
prah_Vm = -0.05074;
zda_podprahove_Vm = Vm <= prah_Vm;
podprahove_Vm = Vm.*zda_podprahove_Vm;
→ Měříme na těle neuronu, který se chová podobně jako axon – generuje AP a nás zajímá podprahový průběh (stochasticky proměnné budící napětí). Musíme určit práh (zde roven -0.05074 V, čili přibližně -50 mV). V druhém řádku získáme matici „zda_podprahove_Vm“, kde jsou jen hodnoty 0 a 1. Hodnota 1 je v tomto případě na souřadnicích matice „zda_podprahove_Vm“ odpovídající souřadnicím matice „Vm“, kde je podprahová hodnota a hodnota 0 je na souřadnicích matice „zda_podprahove_Vm“, kde v matici „Vm“ je nadprahová hodnota. Následným násobením „prvek po prvku“ mezi maticemi „Vm“ a „zda_podprahove_Vm“ získáme matici „podprahove_Vm“ s podprahovým průběhem napětí, jen v místech „AP“ jsou nulové hodnoty, což pro naši přesnost měření není tak rozhodující – důvodem je stále stejný průběh nevytvářející variabilitu, která by se mohla promítnout do entropie.
```

Blok:

```
%kvantizace Vms_paternu;
pocet_vms_time_binu=40;
nasobek_Vm=1000;
ampl_kvant_Vm = round(podprahove_Vm*nasobek_Vm);
time_and_ampl_kvant_Vm = ampl_kvant_Vm(:,1:sVm(2)/pocet_vms_time_binu:end);
→ Zde nastavujeme jako proměnnou počet časových schránek, přihrádek („pocet_vms_time_binu“, bin = angl. schránka, přihrádka apod.). Dále nastavujeme proměnnou „nasobek_Vm“, kterou násobíme matici „podprahove_Vm“ a následně hodnoty kvantizujeme pomocí příkazu „round“ („zaokrouhli“). Např. po násobení hodnotou 1000 a zaokrouhlení získáme zvětšené hodnoty napětí zhruba od -65 „V“ po -50 „V“, čili v tomto případě 16 amplitudových „binů“ (viz další blok).
```

Blok:

```
% získání počtu amplitudových binů Vm
ampl_kvant_Vm;
uVm = unique(ampl_kvant_Vm);
size_uVm = size(uVm);
pocet_nenul_hodnot = size_uVm(1) - 1;
pocet_amplitud_binu_Vm = pocet_nenul_hodnot;
→ V prvních dvou řádcích za poznámkou (%) použijeme funkci „unique“ k zjištění unikátních hodnot v matici „ampl_kvant_Vm“. Zjistíme jaké hodnoty se v matici „ampl_kvant_Vm“ vyskytují (! matice „ampl_kvant_Vm“ je již s podprahovými hodnotami a po kvantizaci – zaokrouhlení). Tyto hodnoty máme vyjmenovány ve sloupcovém vektoru „uVm“ bez opakování, přičemž se zde vyskytuje hodnota „0“, která odpovídá v podstatě AP – pro počet amplitudových binů musíme spočítat délku sloupcového vektoru „uVm“ (neboli „size_uVm(1)“) a odečíst jedničku. Získáme tedy „pocet_amplitud_binu_Vm“.
```

7

Blok:

```
%kvantizace ap_paternu;
```

```
pocet_ap_binu=40;
```

```
tmax = 0.040;
```

```
bin_size_for_ap_kvant=tmax/pocet_ap_binu;
```

```
kvant_ap=histc(rot90(ap),0.00001:bin_size_for_ap_kvant:tmax);
```

→ Zde udáváme počet časových přihrádek („pocet_ap_binu“), dobu jedné simulace („tmax“, zde rovna 0,040 s čili 40 ms), z toho určujeme proměnnou „bin_size_for_ap_kvant“ – velikost časové schránky pro sekvenci AP. Nejsložitější je v tomto bloku poslední řádek: Matici „ap“ zde rotujeme o 90° (v kladném směru - proti směru hodinových ručiček), protože příkaz „histc“ vytváří histogram po sloupcích a my potřebujeme tímto příkazem zpracovat řádky matice. Následně rozdělujeme interval na jednotlivé časové schránky:

```
"0.000000001:bin_size_for_ap_kvant:tmax" s tím, že je definován počátek intervalu mírně větší než nula - potřebujeme se zbavit nul v matici „ap“, které nic neznamenaají, pouze nenulové hodnoty určují čas výskytu AP a nulové hodnoty jsou jakási výplň - rezerva míst v matici pro případný výskyt dalších AP během simulace. Tím, že se dále nemění velikost časové schránky, se „nechtěně“ zbavíme i konce časového intervalu „tmax“.
```

Vzorkovací perioda je nastavena na $2 \cdot 10^{-5}$ s (viz druhý odstavec tohoto popisu utility), čili vzhledem k hodnotě 0.000000001 předpokládáme, že se jedná o prakticky zanedbatelný časový úsek, prakticky časový bod. Pomocí příkazu „histc“ následně určujeme, kolik hodnot z řádku matice „ap“ (přeměněného pro naše účely dočasné na sloupec) má hodnotu spadající do určité časové schránky. Získáme matici s počtem řádků, jež odpovídá počtu časových schránek. Na každé souřadnici je celé nezáporné číslo udávající, kolik AP spadá do daného „binu“, časové schránky. Následně pomocí (nenápadného) apostrofu za celým výrazem: „histc(...(...),...)“ provedeme transpozici celé matice, čili doplníme matici nulovými hodnotami na matici čtvercovou, otočíme kolem hlavní diagonály a nuly zase odebereme. Převdli jsme tak sloupce matice na řádky (a řádky na sloupce). Řádky matice opět reprezentují sekvenci AP na axonu, ale nyní ve formě kvantizované, použitelné pro další zpracování (viz následující bloky). Máme ověřeno, že pořadí řádků původní matice „ap“ náležejících k řádkům matice „Vm“ se nemění - pouze se v řádku zrcadlově obrátí pořadí AP, což pro naše výpočty entropií a následně sdílené informace není důležité. Informace o pořadí AP, které je náhodné, během simulace se při těchto výpočtech ztratí.

Blok:

```
[a,i,j] = unique(kvant_ap,'rows');
```

```
[v,k,l] = unique(time_and_ampl_kvant_Vm,'rows');
```

→ Zde se snažíme postihnout každý řádek matic „kvant_ap“ a „time_and_ampl_kvant_Vm“ jedním číslem, které ho bude dokonale reprezentovat. Např.: pro matici „kvant_ap“ získáme mj. matici „a“, ve které jsou uvedeny jen unikátní řádky a seřazeny od řádku s nejnižší hodnotou po řádek s nejvyšší hodnotou. Sloupcový vektor „i“ v každém svém řádku, který odpovídá řádku z matice „a“ se stejným pořadím, udává číslo, reprezentující v jakém pořadí je řádek z matice „a“ uveden naposled v matici „kvant_ap“. Nejdůležitějším výstupem je zde pro nás sloupcový vektor „j“, který reprezentuje jednotlivé řádky matice „kvant_ap“ jednoznačně. Počtem řádků vektor „j“ odpovídá matici „kvant_ap“ s tím, že v řádku vektoru je číslo udávající výskyt daného řádku matice „kvant_ap“ v matici „a“ a jelikož matice „a“ obsahuje unikátní a k tomu seřazené řádky matice „kvant_ap“, je každý řádek matice „kvant_ap“ dostatečně jednoznačně reprezentován. Obdobně pro matici „time_and_ampl_kvant_Vm“.

Blok:

```
size_i = size(i);
```

```
size_j = size(j);
```

```
pocet_vyskytu_ap_paternu = hist(j,size_i(1));
```

```
prav_vyskytu_ap_paternu=pocet_vyskytu_ap_paternu/size_j(1);
```

```
entropie_ap_paternu = -sum(prav_vyskytu_ap_paternu.*log2(prav_vyskytu_ap_paternu));
```

→ V prvních dvou řádcích zjišťujeme velikosti vektorů „i“ a „j“. Ve třetím řádku zjišťujeme zastoupení konkrétních znaků abecedy - reprezentujících každý řádek matice „kvant_ap“ - ve vektoru „j“, počet znaků je roven délce vektoru „i“, resp. ve vektoru „i“ jsou zastoupeny všechny znaky abecedy bez opakování – výraz „hist(j,size_i(1))“ vytvoří histogram s počtem „binů“, „přihrádek“ rovným délce vektoru „i“, tj. počtu znaků abecedy. Při větším počtu „binů“ pro histogram by nadpočetné hodnoty vyšly rovny nule (! v posledním řádku bychom počítali logaritmus z nuly). Při menším počtu „binů“ by zastoupení pro několik znaků abecedy splyvalo. Ve čtvrtém řádku počítáme relativní zastoupení každého znaku abecedy ve vektoru „j“. Poslední pátý řádek je výpočet entropie pro vypočtené relativní zastoupení znaků abecedy ve vektoru „j“ – reprezentujících každý řádek matice „kvant_ap“.

Blok:

```
size_k = size(k);
size_l = size(l);
pocet_vyskytu_Vm_paternu = hist(l,size_k(1));
prav_vyskytu_Vm_paternu=pocet_vyskytu_Vm_paternu/size_l(1);
entropie_Vm_paternu = -sum(prav_vyskytu_Vm_paternu.*log2(prav_vyskytu_Vm_paternu));
→ Je obdobný předchozímu bloku. Počítáme zde entropii pro matici „time_and_ampl_kvant_Vm“.
```

Blok:

```
vms_ap_pat_spolu=[j,l];
[e,m,n]=unique(vms_ap_pat_spolu,'rows');
size_m = size(m);
size_n = size(n);
pocet_vyskytu_vms_ap_paternu = hist(n,size_m(1));
prav_vyskytu_vms_ap_paternu = pocet_vyskytu_vms_ap_paternu/size_n(1);
vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu=-
sum((prav_vyskytu_vms_ap_paternu).*log2(prav_vyskytu_vms_ap_paternu));
→ V prvním řádku použijeme oba sloupcové vektory „i“ a „j“ k vytvoření matice o velikosti: počet simulací*2,
kde počet simulací je roven počtu řádků (u velikosti matic se udává jako první hodnota) a počet sloupců je roven
počtu použitých vektorů (dva vektory - reprezentují vstup a výstup). Ve druhém řádku bloku přiřazujeme
konkrétnímu řádku matice „vms_ap_pat_spolu“ číslo, plně reprezentující každý řádek této matice vhodné pro
další výpočty v následujících řádcích – další postup je stejný jako v předchozích dvou blocích.
```

Blok:

```
MI=entropie_ap_paternu + entropie_Vm_paternu - vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu;
→ Vzorec pro výpočet sdílené informace - mutual information (Shannon 1949). Kdy sdílená informace je rovna:
entropie vstupu + entropie výstupu – vzájemná entropie vstupu a výstupu.
```

Blok:

```
j_sh = shuffle(j);
vms_ap_pat_spolu_sh=[j_sh,l];
[uniq_vms_ap_spol_sh,o,p]=unique(vms_ap_pat_spolu_sh,'rows');
size_o = size(o);
size_p = size(p);
pocet_vyskytu_vms_ap_paternu_sh = hist(p,size_o(1));
prav_vyskytu_vms_ap_paternu_sh = pocet_vyskytu_vms_ap_paternu_sh/size_p(1);
vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu_sh=-
sum((prav_vyskytu_vms_ap_paternu_sh).*log2(prav_vyskytu_vms_ap_paternu_sh));
→ V prvním řádku náhodně zpřeházíme pomocí funkce „shuffle“ pořadí jednotlivých čísel ve vektoru „j“ a
získáme vektor „j_sh“, který použijeme pro vytvoření náhodné matice „vms_ap_pat_spolu_sh“ spolu s vektorem
„l“. V dalším řádku získáváme jednoznačné určení každého řádku matice „vms_ap_pat_spolu_sh“. Význam
dalších řádků je obdobný jako v předposledním bloku pro výpočet vzájemné entropie. Získáme tak dva vektory a
matici – jeden vektor s náhodně zamíchanými hodnotami, druhý vektor je původní, matice je v podstatě náhodná
– získáme podklad pro výpočet chyby („MI_chyba“) dané omezeným počtem simulací (viz další blok).
```

Blok:

```
MI_chyba = entropie_ap_paternu + entropie_Vm_paternu - vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu_sh;
MI_real = MI - MI_chyba;
→ kde: Entropii „entropie_ap_paternu“ můžeme znovu použít – po zamíchání pořadí hodnot ve vektoru „j“ se
entropie vypočtená pro tento vektor nemění. „MI_chyba“ je velikost sdílené informace (mutual information)
mezi „náhodným“ vektorem „j_sh“ a vektorem „l“ reprezentujícími v prvním případě výstup (matici pro AP,
reprezentované vektorem „j_sh“) a druhém případě vstup (matici pro průběh podprahového napětí na membráně
somatu neuronu, reprezentované vektorem „l“). „MI_chyba“ je velikost sdílené informace mezi vstupem a
výstupem, není-li mezi nimi žádný vztah, jsou na sobě nezávislé - přenosová cesta, kanál pro přenos informace
(tělo nervové buňky) je naprosto nespolehlivý, stochastický a výstup naprosto nezávislý na vstupu. „MI_real“ je
sdílená informace, odpovídající přesněji operacím neuronu s informací, oproti samotné, prve vypočtené sdílené
informaci „MI“. „MI_real“ je tedy dána rozdílem mezi „MI“ a „MI_chyba“.
```

Následné bloky:

```
size_ap = size(ap);  
length_ap=size_ap(1);  
%length_sVm = sVm(1);  
%druha_odmocnina_length_ap=length_ap^0.5;  
%druha_odmocnina_length_sVm=length_sVm^0.5;
```

```
length=size_ap(1)  
druha_odmocnina=length_ap^0.5  
size_e=size(e);  
pocet_uniq_spol=size_e(1)  
size_i = size(i);  
pocet_uniq_ap = size_i(1)  
size_k = size(k);  
pocet_uniq_vm = size_k(1)
```

```
pocet_vms_time_binu  
nasobek_Vm  
pocet_amplitud_binu_Vm  
pocet_ap_binu  
MI  
MI_chyba  
MI_real  
entropie_Vm_paternu  
entropie_ap_paternu  
vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu  
vzajemna_entropie_vms_a_ap_paternu_sh
```

→ jsou přehledným seznamem proměnných, které program Matlab vypíše. V tomto seznamu lze regulovat, jaké proměnné budou vypsány pomocí znaku „%“ na začátku řádku, který označuje poznámky, nebo pomocí středníku na konci řádku, kdy takový řádek pak Matlab nevypíše, jen ho načte a dle požadavku s ním případně dále počítá.

Grantová podpora

Tato bakalářská práce byla hrazena z prostředků Grantové agentury České republiky jako součást projektu GA ČR 305 / 05 / P198.

Poděkování

Mé poděkování patří zejména odb. as. MUDr. Eduardu Kuriščákovi Ph.D, vedoucímu mé bakalářské práce, který mně poskytl potřebné, rozsáhlé informace, zdroje a četné, přínosné poznámky k mé bakalářské práci. Zvláště pak také panu doc. MUDr. Z. Wünschovi CSc., mému oponentovi, za obětavé přečtení mé bakalářské práce a vypracování posudku. Dále mé poděkování patří též panu doc. Ing. M. Špundovi, CSc. jako garantovi mého studijního oboru. Děkuji i své základní rodině za velkou, neochvějnou podporu a trpělivost.