



Oscillationer i centrala nervsystemet Hjärnaktivitet vid Parkinsons sjukdom

Filip de Roos Amanda Persdotter Anna Lokrantz Erik Olander

Kandidatarbete på Institutionen för Fundamental Fysik Chalmers Tekniska Högskola Göteborg, Sverige 2014

REPORT NO. FUFX02-14-05

Neural Oscillation Associated with Parkinson's Disease

Synaptic dynamics of neural networks FILIP DE ROOS AMANDA PERSDOTTER ANNA LOKRANTZ ERIK OLANDER

Department of Fundamental Physics CHALMERS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY Gothenburg, Sweden 2014 Oscillationer i centrala nervsystemet - Hjärnaktivitet vid Parkinsons sjukdom.

Filip de Roosdfilip@student.chalmers.seAnna Lokrantzlokrantz@student.chalmers.seAmanda Persdotteramaper@student.chalmers.seErik Olandererikola@student.chalmers.se

Handledare: Måns Henningson Examinatorer: Christian Forssén och Daniel Persson

Kandidatarbete FUFX02-14-05 på Institutionen för Fundamental Fysik, Chalmers Tekniska Högskola, Göteborg, Sverige 2014

Försättsbild: pulpbits.com, Synapse Neurons Wallpaper, Glenda Stovall, 2013.

© Filip de Roos, Amanda Persdotter, Anna Lokrantz, Erik Olander, 2014.

Andra tillåts använda och bygga vidare på detta verk så länge upphovsmän anges.

Chalmers Reproservice, Göteborg 2014

Vi vill tacka Ulrike Richter och Pär Halje vid Lunds Universitet för tillgång till deras forskningsresultat samt för ett mycket givande studiebesök. Vi vill speciellt tacka Ulrike Richter för all hjälp, uppmuntran och handledning. Vi vill dessutom tacka Håkan Johansson för hjälpen med datorresurser och sist men inte minst vill vi tacka vår handledare Måns Henningson.

Sammanfattning

Syftet med projektet är att, genom simulering, reproducera oscillationer i avfyrningsfrekvensen omkring 80 Hz för neuroner i hjärnan hos parkinsonssjuka råttor som behandlats med Levodopa.[1] Med hjälp av ett programpaket, Brian, speciellt framtaget för att simulera neuronnätverk simuleras inhiberande och exciterande leakyintegrate-and-fire-neuroner med synapsdynamik som beskrivs av fördröjning, stigtid och falltid. Flera av rapportens resultat visar oscillationer i avfyrningsfrekvens vid 80 Hz för olika parameterkombinationer. Korrelation mellan neuroner och avfyrningsfrekvens för neuronnätverket visar att nätverkets avfyrning är periodisk och sparse. Slutsatsen är att olika faktorer som påverkar nätverkets oscillation är beroende av varandra, vilket gör det svårt att analysera systemet.

Abstract

The purpose of this thesis is to reproduce specific brain activity associated with Parkinson's disease. Periodic activity has recently been observed in hemiparkinsonian rats during treatment with Levodopa.[1] Through simulation of a network of Leaky Integrate and Fire neurons, the aim is to find certain time constants associated with synaptic dynamics that will induce sparse periodic firing. A Python software package called Brian specifically developed for neural simulations helps mimicing the behaviour of neural networks. Several simulations of different synaptic dynamics produced oscillations in the firing rate of the neural population. The correlation between neurons as well as the firing rate of the population shows that the firing is periodic and sparse. The conclusion is that the complexity of the system results in many dependent quantities which makes analysis difficult.

Innehåll

Innehåll

Τa	abelle	er	6			
1	Inle	dning	1			
2	Syft	бе.	1			
3	Teori					
	3.1	Fysiologisk beskrivning	2			
		$3.1.1$ Neuronen \ldots	2			
		3.1.2 Nervsystemet	2			
		3.1.3 Signalöverföring och				
		synapser	3			
		3.1.4 Aktionspotential	4			
	3.2	Oscillationer i avfyrningsfre-				
		kvens	5			
	3.3	Local Field Potential	6			
	3.4	Neuronmodell	7			
	3.5	Tidigare studier	7			
4	Met	od	8			
	4.1	Neuronmodellering	8			
		4.1.1 Matematisk modell .	9			
		4.1.2 Programimplementering	g 10			
		4.1.3 Förenklingar	12			
	4.2	Datahantering	12			
		4.2.1 Korrelation	13			
		4.2.2 Local Field Potential	13			
5	Res	ultat	13			
	5.1	Oscillationer vid $80 \mathrm{Hz}$	14			
	5.2	Korrelation	17			
	5.3	Frekvensens beroende på en-				
		skilda parametrar	18			
		5.3.1 Populationsstorlek				
		och stimulans	19			
	5.4 Samband mellan fasförskjut-					
		ning och frekvens	20			

6	Diskussion				
	6.1	Fortsatta studier		23	
	6.2	Slutsats		24	
A	Res	sultat		25	
Referenser					

 $\mathbf{5}$

Figurer

1	Skiss av neuron	3
2	Skiss av neuroner och synaps	3
3	Illustration av aktionspotential	5
4	Oscillerande avfyringsfrekvens	6
5	Skiss av LFP \ldots	6
6	LIF som krets \ldots \ldots \ldots	7
7	Modell av synaps och mem-	
	bran som elektrisk krets	9
8	Modell av neuronnätverk	11
9	Simularingar med $75-85\mathrm{Hz}$	
	frekvens	14
10	Simularing med tydlig oscil-	
	lation	15
11	Exempel av LFP	15
12	Histogram över frekvens	16
13	Simularing med otydlig fre-	
	kvens	16
14	Korrelation mellan neuroner	
	vid oscillation \ldots \ldots \ldots	17
15	Korrelation mellan neuroner	
	vid avsaknad av tydlig oscil-	
	lation	17
16	Parameterberoende för fre-	
	kvensen nära oscillation $$.	18
18	Synapskopplingarnas fasför-	
	skjutningar för olika frekvenser	20
19	Summan av fasförskjutning-	
	arna Φ_{AMPA} och Φ_{GABA}	21
20	Teoretiskt beräknad frekvens	
	mot simuler ad frekvens	25
21	Instabil frekvens för låga	
	$\tau_{\mathrm{l,AMPA}}$	25

Tabeller

1	Synapskonduktar	nser .		11
2	Referensvärden	för	sy-	
	napstidskonstant	er		11

3 Parametervärden för oscillation nära 80 Hz 14
4 Neuronaktivitet 16

Inledning 1

Den mänskliga hjärnan är ett mycket komplext fysikaliskt system som på senare tid fått stort fokus i forskarvärlden. Nya experimentella metoder gör det möjligt att mäta specifik aktivitet i hjärnan och då metoderna är relativt nya finns det mycket insamlad data som ännu inte analyserats.^[2] En hjälp för att analysera resultat från experimentella undersökningar är att simulera hjärnan och försöka ett reproducera resultaten. Hjärnan är komplext sammankopplat nätverk av neuroner som tillsammans ansvarar för all signalöverföring till kroppens funktioner. Genom simulering av neuroner kan neuronnätverkets beteende analyseras på ett mer kontrollerat sätt och de experimentella resultaten konkretiseras för att nå en djupare förståelse för hjärnans kommunikationssystem.

Förståelse för neurologiska sjukdomar, så som Alzheimers och Parkinsons sjukdom är idag av stort intresse och på grund av bristfällig kunskap om hur hjärnan fungerar är det svårt att få full förståelse för dessa sjukdomar. Karakteristiskt för Parkinsons sjukdom är att dopaminproducerande celler dör i ett område av hjärnan som ansvarar för rörelser, vilket leder till försämrad finmotorik.[3] För att motverka Dopaminbristen kan inte medicinering med Dopamin ske direkt då denna inte kan ta sig igenom blod-hjärnbarriären. vanlig behandlingsmetod är därför En istället medicinera med Levodopa, att som är ett förstadium till Dopamin. Långvarig behandling med Levodopa har dock visat sig ge bieffekter som ger projektet att fokusera på att undersöka

svårigheter att kontrollera vissa rörelser, kallat levodopainducerad dyskinesi.[4] En forskargrupp vid Lunds Universitet har genom experimentella mätningar på råttor funnit samband mellan denna bieffekt vid Parkinsons sjukdom och periodisk aktivitet av en specifik frekvens i vissa delar av hjärnan.[1]

Genom att injicera Levodopa hos råttor, vars ena hjärnhalva är drabbad av Parkinsons sjukdom, menar studien från Lund att levodopainducerad dyskinesi medför aktivitet av 80 Hz endast i den del av hjärnan som är drabbad av Parkinson.[1] Detta visar på att levodopainducerad dyskinesi är specifikt kopplad till Parkinsons sjukdom, men varför aktivitet vid 80 Hz uppkommer vid denna biverkning är ännu inte känt.

2 Syfte

Syftet med projektet är att genom simulering reproducera den specifika aktivitet som resultaten från Lund[1] visar på. För att åstadkomma detta ska ett nätverk av neuroner modelleras och påverkan av olika parametrar på aktiviteten av populationen undersökas. Neuronerna beskrivs med en enkel matematisk modell och kopplas samman till ett nätverk för att underöka nätverkets beteende med hjälp av ett programbibliotek för Python kallat Brian. Enligt en tidigare studie^[5] är olika tidskonstanter som beskriver överföringen av signaler mellan neuroner av stor betydelse för att periodisk aktivitet ska uppkomma i ett nätverk av neuroner. Därför kommer

betydelsen av dessa för uppkomsten av aktivitet vid 80 Hz.

Det är av allmänhet intresse att få en ökad förståelse för hur hjärnan fungerar och som nämnt tidigare i synnerhet sjukdomar som Parkinson. Simuleringar av den här typen skulle kunna öka förståelsen för hur synapsdynamiken förändras i en sjuk hjärna jämfört med en frisk och då förhoppningsvis leda till bättre förståelse för och behandling av de symptom som uppkommer i samband med Parkinsons sjukdom.

3 Teori

I detta avsnitt kommer neuronens signalsystem att beskrivas i detalj och separeras genom att signalöverföringen mellan och inom neuronerna beskrivs olika. Signaler överförs mellan neuroner via något som kallas synapser och fortplantar sig sedan i neuronen som sekvenser av spänningspulser, kallade aktionspotentialer. En enkel modell som beskriver hur en neuron beter sig vid stimulans introduceras och följs av en beskrivning av ett neuronnätverks oscillerande aktivitet samt samband som tidigare tagits fram för uppkomsten av denna.

3.1 Fysiologisk beskrivning

Kroppens nervsystem består av 100 miljarder nervceller[6], kallade neuroner, som ansvarar för hela kroppens interna kommunikation. För att kunna modellera ett nätverk av neuroner behövs förståelse för hela nervsystemet och hur signaler överförs mellan enskilda neuroner.

3.1.1 Neuronen

Neuroner är specialiserade celler vars huvudsakliga uppgift är att ta emot, leda och skicka vidare signaler. En neuron omsluts av ett cellmembran som har olika jonkoncentration på insida och utsida vilket leder till en potentialskillnad över membranet, kallad membranpotentialen. Signalerna i och mellan neuroner skickas genom en potentialändring av membranpotentialen som åstadkoms genom att jonkanaler på membranet aktiveras och deaktiveras. En neuron består förenklat av en cellkropp med dendriter och ett axon med axonterminaler. I cellkroppen finns cellkärnan och den omsluts av tunna utskott som kallas dendriter där signaler från andra neuroner kan tas upp. Signalen kan sedan skickas vidare genom ett axon som kan vara från 1 mm till 1 m långt och leda signaler från cellkroppen genom neuronen till axonterminaler där signaler kan överföras till många mottagarneuroner samtidigt. De kortare dendriterna sticker ut från cellkroppen likt antenner, vilket ger en större yta för att ta emot signaler från andra neuroner, se figur 1. Det finns flera typer av neuroner som är olika långa och har dendriter och axon som förgrenar sig olika. Exempel på neurontyper är interneuroner som kopplar till närliggande neuroner, och pyramidalneuroner som kopplar till neuroner i andra delar av hjärnan.[7]

3.1.2 Nervsystemet

Nervsystemet svarar för kommunikationen mellan kroppens olika delar. Människans nervsystem indelas i det centrala nervsystemet och det perifera nervsystemet. Det förstnämnda består av hjärnan och rygg-



Figur 1: Figur över en neuron och dess delar. Utifrån cellkroppen med cellkärna (lila) går ett axon med axonterminal som skickar signaler, och dendriter som tar emot signaler. Det finns flera typer av neuroner som är olika långa och har dendriter och axon som förgrenar sig olika.

märgen och det senare består av känsel och muskelnerver. Nervsystemets byggstenar är neuroner, som kommunicerar genom sekvenser av spänningspulser, kallade aktionspotentialer.[7] Figur 2 nedan visar hur en signal transporteras genom ett nätverk av neuroner.

Det finns flera typer av nervceller som har olika uppgifter och är placerade i olika delar av kroppen. Sinnesnervcellerna tillhör det perifera nervsystemet och tar emot information från omvärlden och deras signaler skickas sedan till det centrala nervsystemet. I det centrala nervsystemet kan flera sammankopplade neuroner tillsammans behandla och tolka informationen i signalerna. Nya signaler kan därefter skickas som information till andra delar av centrala nervsystemet eller som instruktioner till motorala neuroner. De motorala neuronerna tillhör det perifera nervsystemet och tar då emot signaler som instruktioner till muskelrörelser.[8]



Figur 2: Figur över hur neuroner kopplar till varandra. I axonet skickas signaler som aktionspotentialer genom neuronen till axonterminalen. Signalen skickas vidare till mottagarneuronernas dendriter via synapser, som är ett isolerande gap mellan axonterminal och dendrit, genom vilket signalen skickas, se förstoring. Signalen propagerar genom att signalsubstanser (röd) frigörs av den presynaptiska neuronen och öppnar jonkanaler hos den postsynaptiska neuronen. Jonflödet (grön) ändrar potentialen och signalen skickas vidare längs dendriten.

3.1.3 Signalöverföring och synapser

Hur signalöverföringen sker mellan neuroner är mycket viktigt för att förstå hur nervsystemet fungerar. Då neuronerna inte är i direkt kontakt med varandra sker överföringen kemiskt med hjälp av kemiska substanser. Dessa substanser, kallade neurotransmittorer, skickas från en neurons axonterminal till en mottagarneuron och binder här till receptorer som aktiverar mottagande neuroners jonkanaler. Dessa kanaler bestämmer hur joner strömmar in och ut ur cellen och neuronen svarar därmed på signalen genom en potentialändring över cellmembranet. Signalöverföringen sker vid specialiserade kontaktområden som kallas synapser, se förstoring i figur 2. Synapserna består av hela kontaktområdet mellan de presynaptiska och postsynaptiska neuronerna. Axonterminalen på den presynaptiska neuronen skickar ut signalen i synapsgapet som isolerar cellerna från varandra och signalerna tas sedan emot av receptorer på mottagande neuroners dendriter.

Denna signalöverföring inleds genom att det i axonterminalen finns små membranblåsor kallade vesiklar som innehåller signalsubstanser, neurotransmittorer, vars uppgift är att sända signalen vidare till andra neuroner. Receptorer för dessa signalsubstanser kan vara både exciterande eller inhiberande vilket beskriver vilken verkan de har på neuronens membranpotential. En exciterande receptor styr jonflödet så att potentialen i neuronen höjs, medan inhiberande receptorer styr jonflödet så att potentialen istället sänks. Exempel på sådana receptorer är den inhiberande receptorn GABA, den snabbt exciterande receptorn AMPA, och den långsamt exciterande receptorn NMDA. Transporten av neurotransmittorer är en aktiv transport som kallas exocytos och denna kan ske genom att spänningskänsliga jonkanaler i axonterminalen öppnas till följd av en potentialhöjning i den presynaptiska cellen. Då dessa jonkanaler öppnas strömmar Ca²⁺-joner in och påverkar cellmembranet så att vesiklarna slås samman med membranet och möjliggör transporten av neurotransmittorer till den mottagande cellen. Neurotransmittorerna diffunderar snabbt över det synaptiska gapet till den mottagande neuronen där de binder till receptorer intill selektiva jonkanaler som är placerade på neuronens dendriter.

Synapsens dynamik är helt avgörande för den mottagande neuronens beteende. Då den mottagande cellen binder neurotransmittorerna öppnas jonkanaler vilket leder till att den postsynaptiska neuronen svarar med en höjning eller sänkning av membranpotentialen. Denna signalöverföring sker inte omedelbart utan har en viss dynamik. Den mottagande neuronen svarar på en utskickad neurotransmittor med en viss fördröjning. Hur snabbt överföringen av signalen sedan sker och avtar är en annan viktig del av synapsens dynamik och kallas synapsens stigtid respektive falltid. Om potentialen höjs eller sänks beror på om neurotransmittorns verkan på receptorerna är exciterande eller inhiberande. Exciterande receptorverkan öppnar jonkanaler för inflöde av Na⁺-joner vilket minskar spänningen över cellmembranet medan inhiberande verkan på receptorerna antingen öppnar kanaler för inflöde av Cl⁻ eller utflöde av K^+ , vilket istället ökar spänningen över membranet.[7]

3.1.4 Aktionspotential

Den kemiska signalöverföringen mellan den presynaptiska och den postsynaptiska neuronen inleds således genom att potentialen snabbt höjs i den presynaptiska neuronens axonterminal. Denna potentialhöjning sker som svar på spänningspulser, kallade aktionspotentialer som propagerat längs axonet på den presynaptiska neuronen, se figur 3. Hjärnan kommunicerar med hjälp av sekvenser av dessa pulser och enskilda aktionspotentialer bygger därmed upp hela stängs Na⁺-kanalerna och inströmning av signalsystemet.[8] K^+ gör sedan att potentialen sjunker igen.



Figur 3: Plot över Aktionspotential. Inkommande ström ökar spänningen från vilopotentialen, $V_{\rm r}$. Då öppnas Na⁺ kanaler (ljusgrönt). När membranpotentialen når tröskelpotentialen , $V_{\rm th}$, inleds aktionspotentialen. Då öppnas fler Na⁺ kanaler (grönt) och membranets potential ökar kraftigt. När membranpotentialen har nått sitt maxvärde, $V_{\rm max}$, vid jämviktspotentialen för Na⁺, stängs Na⁺-kanalerna och K⁺-kanaler öppnas (blått). Då sjunker membranpotentialen snabbt till en potential, $V_{\rm reset}$, och återgår efter en liten återhämtningstid till vilopotentialen.

Dessa spänningspulser avfyras till följd av ytte stimulans. All den elektriska stimulans som kommer till neuronens cellkropp lagras i membranpotentialen, $V_{\rm m}$. När denna upplagring höjt membranpotentialen till ett visst tröskelvärde, $V_{\rm th}$, inleds aktionspotentialen. Denna inledande potentialökning öppnar kanaler för Na⁺, vars flöde ytterligare ökar potentialen och leder till en seriereaktion av fler jonkanaler som öppnas. Detta gör att potentialen snabbt ökar från sitt vilovärde, $V_{\rm r}$, på omkring -70 mV till jämviktspotentialen för Na⁺ på ungefär +50 mV. När Na⁺ har nått jämvikt K^+ gör sedan att potentialen sjunker igen. Potentialen sjunker då till en nivå, V_{reset} , där den påbörjar en återhämtningsperiod för att sedan långsamt återgå mot jämvikt till dess vilopotential. Potentialskillnaden till följd av koncentrationsgradienten av joner sprider sig sedan via axonet till cellens axonterminal, där signalöverföringen mellan neuronen och den mottagande neuronen kan påbörjas.[9] Aktionspotentialerna är i stort sätt identiska och informationen som skickas mellan neuroner ligger endast i aktionspotentialernas ankomsttid till synapsen. Detta gör att aktionspotentialens form är oväsentlig för dess informationsbärande och kan approximeras till Dirac-deltafunktioner. Signalöverföringen kan därför beskrivas med sekvenser av sådana deltafunktioner, kallade spiktåg.[10]

3.2 Oscillationer i avfyrningsfrekvens

I ett nätverk av neuroner kan de enskilda neuronerna avfyra dessa aktionspotentialer olika ofta. Ju mer stimulans som nätverket mottar, desto oftare kommer enskilda neuroner att avfyra. Hur ofta någon neuron i nätverket avfyrar kallas hela nätverkets avfyrningsfrekvens.

Det finns ibland samband mellan hur de enskilda neuronerna avfyrar och under vissa förutsättningar kan neuroners avfyrande direkt påverka andra neuroners avfyrande. Då kan hela nätverkets avfyrningsfrekvens variera periodiskt. Man säger då att nätverket oscillerar och att populationen är synkroniserad, se figur 4c. Denna oscillation kan uppkomma utan att de enskilda neuronerna avfyrar med denna oscillationsfrekvens och beteendet kallas att neuronerna avfyrar *sparse*, se figur 4c. För oscillerande nätverk som inte avfyrar *sparse* har alla neuroner samma avfyrningsfrekvens, vilket inte är någon egenskap som är av intresse, se figur 4a. Om neuronerna avfyrar helt oregelbundet kommer neuronpopulationen som helhet inte att ha någon periodicitet, se figur 4b.[10]



(a) Nästan alla neuro- (b) Få neuroner avfyner avfyrar samtidigt rar samtidigt och ingoch synkroniserat och en periodicitet framoscillationer uppkom- träder. mer.



(c) Få neuroner avfyrar samtidigt men en periodicitet kan ses och oscillationer uppkommer.

Figur 4: Figurerna visar rasterdiagram för hur avfyrningen hos ett nätverk i olika tillstånd kan se ut.

3.3 Local Field Potential

Då individuella neuroner ofta har en oregelbunden avfyrningsaktivitet används i experimentella sammanhang en signal kallad

Local Field Potential, LFP, för att undersöka nätverkets avfyrningsfrekvens. En signal uppmäts genom att placera elektroder på små områden av hjärnan för att sedan mäta potentialen i en liten omgivning till mätelektroden. Denna signal innehåller dels aktionspotentialer från närliggande neuroner samt medelaktiviteten från ett större område. Anledningen till att medelaktiviteten och inte aktionspotentialer ses är att hjärnvävnaden fungerar som ett lågpassfilter. LFP tas fram experimentellt genom att därefter lågpassfiltrera den uppmätta signalen. Genom att högpassfiltrera kan man även ta ut aktiviteten från närliggande neuroner, se figur 5. Denna information kan användas för att studera hur enskilda neuroner avfyrar i olika situationer.[13]



Figur 5: Skiss över en hypotetisk uppmätt signal som visar LFP:s huvudsakliga karaktär. Uppmätt signal har två komponenter; Aktionspotentialer från närliggande neuroner och avfyringsfrekvens från neuroner i ett större område, kallat LFP. Genom att hög- respektive lågpassfiltrera kan man dela upp aktionspotentialer och LFP.

3.4 Neuronmodell

Leaky integrate and fire, LIF, är en neuronmodell som approximativt beskriver en neuron som en elektrisk RC-krets, se figur 6. Jonkoncentrationen är olika på insidan och utsidan av en neuron, vilket leder till en potentialskillnad över cellmembranet, som gör att membranet kan liknas vid en kondensator med kapacitans, $C_{\rm m}$.



Figur 6: En LIF-neuron kan ses som en elektrisk krets. Strömmen från andra neuroner laddar upp membranet, vilket kan ses som en kondensator. Membranet laddas sedan ur under en tid, $\tau_{\rm m} = C_{\rm m}R_{\rm m}$, där $C_{\rm m}$ och $R_{\rm m}$ är membranets kapacitans respektive resistans. När membranpotentialen, $V_{\rm m}$, når tröskelvärdet, $V_{\rm th}$, skickar den ut en puls som en deltafunktion till efterkommande neuroner.

Membranpotentialen ändras till följd av jonflöden och neuronens inkommande stimulans beskrivs av en jonström, I(t), som skapas då neurotransmittorer aktiverar jonkanaler i cellmembranet. Enligt avsnitt 3.1.4 så stimulerar inkommande strömmar jonkanaler som gör att membranpotentialen höjs och om potentialen inte når ett visst tröskelvärde, $V_{\rm th}$, avfyras ingen aktionspotential. Genom diffusion kommer då jonkoncentrationerna i cellen att gå mot jämvikt och därmed går membranet mot sin vilopotential, $V_{\rm r}$. Denna process kan ses som att membranet läcker, vilket gör att membranet urladdas, på samma sätt som en RC-krets. Diffusionen av joner tas hänsyn till genom att i ekvationen för membranpotentialen dra ifrån en så kallad läckterm, se $-V_{\rm m}$ i högerledet i ekvationen (1) nedan.[11]

Neuronens totala membranpotential ändras genom att potentialändringen från alla de signaler som neuronen utsätts för summeras och den totala spänningsförändringen över membranet beskrivs sedan enligt

$$\tau_{\rm m} \frac{\mathrm{d}V_{\rm m}}{\mathrm{d}t} = -V_{\rm m}(t) + R_{\rm m}I(t), \qquad (1)$$

där $\tau_{\rm m} = R_{\rm m}C_{\rm m}$ är membrantidskonstanten, $R_{\rm m}$ membranets resistans, $C_{\rm m}$ dess kapacitans, $V_{\rm m}$ membranpotentialen och I(t) är strömmen från inkommande joner.[11]

Då en neuron utsätts för en signal svarar den alltså genom att den elektriska potentialen förändras och då potentialen når ett visst tröskelvärde, $V_{\rm th}$, kommer nervcellen själv att utsända en aktionspotential. Efter att denna puls skickats ut befinner sig neuronen i sitt passiva tillstånd och det dröjer en återhämtingstid, *refractory period*, innan neuronen svarar på nya signaler.[11]

3.5 Tidigare studier

En del tidigare studier har gjorts kring uppkomsten av periodicitet i avfyrningsfrekvensen. I en artikel av Nicolas Brunel och XiaoJing Wang från 2003[5] studeras uppkomsten av högfrekventa oscillationer i olika nätverk av neuroner. Både nätverk av endast inhiberande neuroner och blandade nätverk av exciterande och inhiberande neuroner undersöks. Enligt Brunel^[5] kan inhiberande återkoppling ge upphov till oscillationer under rätt förutsättningar. Specifikt visar studien att tidskonstanterna fördröjning, τ_1 , stigtid, $\tau_{\rm r},$ och falltid, $\tau_{\rm d},$ i synapsmodellen har betydelse för uppkomsten av periodicitet samt oscillationsfrekvensen i nätverk av neuroner. På grund av NMDA-receptorns långsamma exciterande verkan försummas denna i dessa studier. I studien härleds ett teoretiskt samband för fasvilkoret, Φ , vid uppkomst av oscillationer som beräknas enligt

$$\Phi = \omega \tau_{\rm l} + \arctan \omega \tau_{\rm r} + \arctan \omega \tau_{\rm d}. \quad (2)$$

Fasförskjutningen beskriver fördröjningen i synapsen som vinkel i oscillationen, $\sin(\omega t + \Phi)$. För nätverk av endast inhiberande neuroner är sambandet för fasförskjutningen, $\Phi_{\text{GABA}} = \pi$ och för nätverk med både inhiberande och exciterande neuroner är sambandet istället

$$\pi = \Phi_{\text{AMPA}} + \Phi_{\text{GABA}}.$$
 (3)

Detta samband gäller dock endast för nätverk där de excitatoriska och inhibitoriska neuronerna inte kopplar till neuroner av samma typ utan enbart kopplar mellan olika typer av neuroner.För nätverk där de excitatoriska respektive inhibitoriska neuronerna även kopplar till neuroner av samma typ tas inget explicit uttryck fram. Uttrycket ovan kan dock ses som en fingervisning till att hitta oscillationer även för dessa nätverk och används därför som ett verktyg för att hitta de sökta oscillationerna och analysera resultatet.[5]

4 Metod

Som nämnt i avsnitt 1 visar studien från Lund[1] att hjärnaktivitet av 80 Hz är karakteristiskt för det dyskinetiska tillståndet som kan uppkomma i samband med Parkinsons sjukdom. Det som uppmätts experimentellt i studien är LFP. Det råder dock en del oklarheter kring vad det är man egentligen ser i LFP och för att undersöka oscillationer i nätverket simuleras därför främst avfyrningsfrekvensen hos populationen och tar fram dess frekvensspektrum.

I detta stycke beskrivs hur ett neuronnätverk modelleras samt hur data tas fram för att se hur olika faktorer påverkar systemet. Nätverket sätts upp med stöd av artikeln[5] och simuleras i Python genom att använda en enkel matematisk modell samt olika objekt ur ett programbiblioteket, kallat Brian, speciellt framtaget för neuronsimuleringar. Avsnittet beskriver också hur programmet används för att ta fram data som beskriver neuronpopulationens aktivitet.

4.1 Neuronmodellering

För att kunna modellera ett nätverk av neuroner behövs en matematisk beskrivning som sedan implementeras i datorn. I det här avsnittet kommer det att förklaras hur en enskild neuron kan beskrivas matematiskt och hur ett nätverk sedan kan byggas upp av ett stort antal neuroner.

4.1.1 Matematisk modell

En neurons svar på inkommande strömmar modelleras med hjälp av membranekvationen, som sätts upp enligt LIF-modellen, se ekvation (1). De inkommande strömmarna är summan av strömmar i alla neuronens synapser. Strömmarna uppkommer som svar på en presynaptisk aktionspotential och kan modelleras med hjälp av synapsens konduktans samt potentialskillnaden över synapsgapet enligt

$$I_{\rm syn} = g(t)(V_{\rm m} - V_{\rm syn}), \qquad (4)$$

där $V_{\rm m}$ är membran
potentialen, $V_{\rm syn}$ är en jämviktspotential för receptorn i synapsen och q(t) är den synaptiska konduktansen som beskriver synapsens dynamik. De synaptiska konduktanserna har en amplitud, specifik för synapsen och en tidsutveckling som kan modelleras på flera olika sätt. Strömmen modelleras nästan alltid som exponentiellt avtagande, men pulsens höjning kan modelleras olika. I det enklaste fallet antas konduktansen höjas direkt som ett steg, och beskrivs endast med en falltid, $\tau_{\rm d}$, decay. Något mer realistisk blir det om konduktansen inte antas höjas oändligt fort, utan att höjningen istället sker under en stigtid, $\tau_{\rm r}$, *rise*. Konduktansen kan i så fall beskrivas som en differens mellan två exponentialfunktioner som karakteriseras av stigtiden, $\tau_{\rm r}$, samt falltiden, $\tau_{\rm d}$. Hur hela neuronen modelleras illustreras genom den elektriska kretsen i figur 7.

Aktionspotentialen approximeras som en deltafunktion vilket gör att synapsens dynamik enklast kan beskrivas med hjälp av dess greensfunktion enligt

$$g(t) = g_{\max}c(e^{-\frac{t-\tau_l}{\tau_d}} - e^{-\frac{t-\tau_l}{\tau_r}})\Theta(t-\tau_l),$$
(5)



Figur 7: Synapser och neuroner kan modelleras som en elektrisk krets. Strömmen från andra neuroner kommer i korta pulser som kan ses som deltafunktioner. De passerar synapsen som har en överföringsfunktion, f(t). Överföringsfunktionen beskrivs av en fördröjning, $\tau_{\rm l}$, en stigtid, $\tau_{\rm r}$ och en falltid, $\tau_{\rm d}$. Strömmen från synapsen laddar sedan upp membranet som kan ses som en kondensator. Membranet laddas sedan ur med dess tidskonstant, $\tau_m = C_{\rm m}R_{\rm m}$, där $C_{\rm m}$ och $R_{\rm m}$ är membranets kapacitans respektive resistans. När membranpotentialen, $V_{\rm m}$, når tröskelvärdet $V_{\rm th}$ skickar den ut en puls som en deltafunktion till mottagande neuroner.

där g_{max} är konduktansens amplitud, se tabell 1 och c är en dimensionslös normeringsfaktor som ges av

$$c = \frac{\tau_d}{\tau_d - \tau_r} \left(\frac{\tau_d}{\tau_r}\right)^{\frac{\tau_r}{\tau_d - \tau_r}}$$

. Tidskonstanten τ_1 beskriver fördröjningen mellan synapsens signal och den mottagande neuronens svar. Tidskonstanterna har olika värden beroende på vilken typ av synaps som modelleras.[12] Synapskonduktansens tidsberoende kan sedan ekvivalent beskrivas genom ett kopplat system av differentialekvationer enligt de två sista raderna nedan

$$\begin{cases} \frac{\mathrm{d}V_{\mathrm{m}}}{\mathrm{d}t} = -\frac{V_{\mathrm{m}}-V_{\mathrm{r}}}{\tau_{\mathrm{m}}} + \sum_{k} \frac{(V_{m}-V_{k})g_{k}(t)}{C_{\mathrm{m}}}\\ \frac{\mathrm{d}g_{k}}{\mathrm{d}t} = -\frac{g_{k}}{\tau_{\mathrm{k,d}}} + h_{k} & . \quad (6)\\ \frac{\mathrm{d}h_{k}}{\mathrm{d}t} = -\frac{h_{k}}{\tau_{\mathrm{k,r}}} + h_{0,k}\delta(t-\tau_{l}) \end{cases}$$

Genom att sätta in synapsströmmarna från ekvation (4) i ekvation (1) implementeras modellen för membranpotentialen och synapsströmmar enligt första raden i ekvation (6). Tillsammans med differentialekvationerna för synapsen får vi därmed hela neuronens differentialekvationsystem.

Deltafunktionen representerar här en presynaptisk aktionspotential, k är index för vilken typ av synaps som avses (AMPA eller GABA), $h_k(t)$ är en hjälpvariabel och $h_{k,0}$ är en vikt som beskriver styrkan i synapsen enligt

$$h_0 = \frac{g_{\rm k,max}}{\tau_r} \left(\frac{\tau_d}{\tau_r}\right)^{\frac{\tau_r}{\tau_d - \tau_r}}$$

I fallet då stigtid och falltid är desamma fås en lösning på formen $\frac{t}{\tau}e^{-t/\tau}$. Detta representerar dock i allmänhet inte ett fysiologiskt realistiskt tillstånd, då det för de flesta synapser går snabbare för neurotransmittorerna att binda till en receptor än det tar att frigöras ifrån den.[12]

På detta sätt beskrivs potentialändringen hos en neuron. För att modellera en population av neuroner kopplas ett större antal av sådana neuroner ihop till ett nätverk. Detta nätverk av neuroner har olika egenskaper beroende på hur kopplingarna mellan neuronerna sker.

4.1.2 Programimplementering

Nätverket som simuleras består av 1000 inhiberande och 4000 exciterande neuroner. De inhiberande neuronerna är interneuroner och de exciterande pyramidalneuroner. Inkommande stimulans beskrivs som oberoende händelser och modelleras därför som poissonfördelade spiktåg. Dessa ska representera stimulans från ett yttre nätverk och kopplar slumpmässigt till 800 av neuronerna i nätverket. Interneuronerna skickar inhiberande signaler till sig själva och till pyramidalneuronerna. Pyramidalneuronerna skickar exciterande signaler till sig själva och interneuronerna. Varje neuron i nätverket kopplar till alla de övriga med en sannolikhet på 20 %. I figur 8 visas en översikt över hela nätverket och hur de olika neurontyperna kopplar till varandra. Den inkommande, poissonfördelade stimulansen representerar en extern population av neuroner med en avfyrningsfrekvens på 7 kHz.

De två synapstyperna i nätverket, inhiberande, GABA, och exciterande, AMPA, modelleras med olika synaptiska jämviktspotentialer, V_k i ekvation (6). Värdet på jämviktspotentialen är 0 mV för AMPA och -70 mV för GABA. Neurotransmittorerna påverkar mottagande neuroner olika mycket, vilket modelleras genom styrkan på synapskonduktansen. Amplituden för synapsernas konduktanser som används ges av tabell 1 med utgångspunkt från artikel [5]. Även de referensvärden som använts för att beskriva konduktansens tidsberoende hittas i tabell 2 och är tagna ur denna artikel.

För att implementera modellen för en neuron i Brian sätts två ekvationer upp



Figur 8: Nätverket som simuleras består av 800 inkommande exciterande spiktåg, 1000 interneuroner och 4000 pyramidalneuroner. De yttre exciterande spiktågen exciterar båda neurontyperna. Interneuronerna skickar inhiberande signaler (-) till sig själva och till pyramidalneuronerna. Pyramidalneuronerna skickar exciterande signaler (+) till sig själva och interneuronerna. Varje neuron kopplar slumpmässigt till endast 20 % av nätverket.

enligt (6), en ekvation för de inhiberande och en för de exciterande neuronerna. Det som skiljer dessa åt är deras respektive membrankonstant, $\tau_{\rm m}$. För att implementera den presynaptiska aktionspotentialen, $h_{0,k}\delta(t-\tau_{\rm l})$, i Python används inte denna i differentialekvationen explicit. Ett nätverk av neuroner konstrueras i Python genom att koppla ihop grupper av olika sorters neuroner. Detta åstadkoms först genom att definiera ett objekt i Brian kallat NeuronGroup. Detta objekt innehåller alla de parametrar som behövs för att beskriva neuronens avfyrningsbeteende. Parametrarna är antal neuroner av respektive sort, vilken matematisk modell som ska användas för att beskriva potentialen (6), tröskelpotentialen som krävs för att neuronen ska avfyra, $V_{\rm th}$, vad potentialen ska återställas till efter en avfyrning, V_{reset} ,

$g_{\rm max} [{\rm nS}]$	Inter.	Pyramidal.
AMPA	0,3	$0,\!19$
GABA	4,0	2,5
$AMPA^*$	0,325	$0,\!25$

Tabell 1: Tabell över de konduktanser, g, som använts vid synapserna för olika signalsubstanser och receptorer på mottagarneuroner. Signalsubstansernas påverkan är exciterande för AMPA-receptorer, respektive inhiberande för GABA-receptorer. AMPA* anger konduktansen för det yttre spiktåget

[ms]	AMPA	GABA
$ au_{ m r}$	$_{0,5}$	0,5
$ au_{ m d}$	2,0	5,0
$ au_{ m l}$	$1,\!0$	$1,\!0$

Tabell 2: Tabell över referensvärden på de synaptiska tidskonstanterna. Dessa tidskonstanter beskriver inte nödvändigtvis det dyskinetiska tillståndet.

vilken spänning som membranpotentialen konvergerar mot, $V_{\rm r}$, samt återhämtningstid efter avfyrning $\tau_{\rm refr}$. Nätverkets sammansättning och de parametrar som sätts fixerade vid implementering är tagna ur artikeln av Brunel [5] och är definierade som $V_{\rm th} = -52 \,\mathrm{mV}$, $V_{\rm reset} = -59 \,\mathrm{mV}$, $V_{\rm r} = -70 \,\mathrm{mV}$ samt $\tau_{\rm refr} = 1 \,\mathrm{s}$.

För att modellera den presynaptiska aktionspotentialen i ett nätverk av neuroner, används ett objekt i Brian kallat Connection som skapar kopplingar mellan neurongrupper som en kopplingsmatris.

Kopplingsmatrisens element är endast nollskilda där koppling mellan neuroner uppkommer och storleken på dessa är den synaptiska vikten som är olika beroende på vilka typer av neuroner som kopplingen sker mellan. Kopplingsmatrisen ger en bild av hur kopplingarna i det totala nätverket ser ut. Egenvärdena för denna matris ger ett mått på hur starkt den totala kopplingen i nätverket är och egenvektorn beskriver vilka neuroner som är starkast kopplade.

I objektet Connection ska det anges vilken tillståndsvariabel som ska höjas hos den postsynaptiska gruppen och med vilken vikt, h_0 , samt fördröjningen τ_l och sannolikheten för att koppling ska ske. Objektet gör att då en aktionspotential avfyras i den presynaptiska gruppen, så kommer vissa neuroner i mottagargruppen att få ett värde adderat till vald tillståndsvariabel. Genom att välja hjälpvariabeln h(t) som tillståndsvariabel fås addition av termen $h_0\delta(t - \tau_l)$ till differentialekvationen enligt neuronmodellen (6).

4.1.3 Förenklingar

Nätverket antas endast bestå av två typer av neuroner, interneuroner och pyramidalneuroner. Kopplingarna mellan neuronerna antas vara lika starka oberoende av var i nätverket neuronerna befinner sig och varje neuron antas ha lika stor sannolikhet att koppla till alla andra i nätverket.

Då NMDA-receptorn har en betydligt långsammare verkan än AMPA-receptorn antas verkan av NMDA vara försumbar, då AMPA tas hänsyn.[5] Detta gör att färre tidkonstanter behöver tas hänsyn till vid simuleringarna.

4.2 Datahantering

Den egenskap hos experimentella mätningar som rekonstrueras är oscillationer vid 80 Hz. Detta åstadkoms genom att undersöka hur nätverket avfyrar för olika synapstidskonstanter. Avfyrandet hos enskilda neuroner fås med hjälp av ett objekt i Brian som kallas SpikeMonitor. Detta objekt håller reda på när varje avfyrning sker. Antal avfyrande neuroner per tidssteg tas fram med hjälp av ett annat objekt i Brian kallat PopulationRateMonitor, som räknar totala antalet neuroner som avfyrar i ett litet tidsintervall kring varje tidpunkt vid simulering. Denna avfyrning fouriertransformeras diskret för att hitta frekvensspektrum för populationsaktiviteten. För att se om en viss kombination tidsparametrar ger upphov till oscillationer tas avfyrningsfrekvens och dess frekvensspektrum fram för den totala populationen. Detta görs även för de exciterande respektive inhiberande grupperna, där också avfyrandet över tid för samtliga neuroner i gruppen visualiseras i form av ett rasterdiaqram. Rasterdiagrammen visar avfyrandet för varje neuron och är viktig för att visa på att avfyrningen är sparse, enligt avsnitt 3.2. Den tydligaste frekvensen i frekvensspektrat tas fram, samt amplituden av denna relativt medelamplituden för ett specifikt intervall. De kombinationer som ger en frekvenstopp med hög relativ amplitud i ett intervall omkring 80 Hz sparas i en datafil och undersöks därefter mer noggrant.

Varje simulering består av två delar. I den första delen tilldelas alla neuroner en slumpmässigt vald membranpotential mellan vilopotentialen och tröskelpotentialen. Varje simulering stabiliseras först genom att simulera ett nätverk i 200 ms för att ge rimliga startvärden på synapsströmmarna till neuronerna. Därefter simuleras nätverket i 1 s och all datainsamling som beskrivs ovan sker. Denna simuleringstid ger tillräckligt stor upplösning i frekvens för att kunna karakterisera oscillationerna.

4.2.1 Korrelation

Ett alternativ för att påvisa oscillationer är att titta på korrelationen mellan avfyrningen hos olika neuroner. För att få en uppfattning om hur olika neuroner påverkar varandra vid avfyrning undersöks korrelationen mellan olika neuroner i ett så kallat *korrelogram*, vilket visar en genomsnittlig aktivitet för olika tidpunkter före och efter en avfyrning. För att få tillräckligt mycket data att analysera väljs att titta på neuroner som avfyrat fler än 10 gånger under en simulering.

För att beräkna korrelationen mellan två neuroner undersöks deras respektive spiktåg. Genom att använda spiktågen från SpikeMonitor som argument till Brians funktion Correlogram beräknas och visualiseras korrelationen. För att se om det finns ett tydligt mönster mellan olika neuroners avfyrning och periodisk aktivitet tas korrelationen fram mellan några neuroner tillhörande nätverk med periodisk respektive ickeperiodisk aktivitet. För en neuron undersöks dels korrelationen med sig själv, men också hur korrelerad den är med en annan neuron som uppfyller samma kriterie för ett minsta antal avfyrningar.

4.2.2 Local Field Potential

Då studien från Lund[1] tydligt visar på att LFP kan oscillera vid 80 Hz för det dyskinetiska tillståndet är det intressant att jämföra de experimentella resultaten genom att också beräkna LFP för simuleringarna. Enligt en studie [13] bör detta göras genom att titta på de inkommande synapsströmmarna till neuronen. Om det finns en periodicitet i populationens avfyrning ska detta då också synas i LFP genom att den svänger periodiskt med samma frekvens. Det är främst exciterande pyramidalneuronerna som bidrar till LFP, och därför tas den fram endast för den exciterande neurongruppen. LFP beräknas som summan av absolutbeloppen av spänningsbidragen från inströmmarna enligt

$$\begin{cases} \Delta V_{\rm AMPA} = g_{\rm AMPA} \tau_{\rm m} \frac{V_{\rm m} - V_{\rm AMPA}}{C_{\rm m}} \\ \Delta V_{\rm GABA} = g_{\rm GABA} \tau_{\rm m} \frac{V_{\rm m} - V_{\rm GABA}}{C_{\rm m}} \\ {\rm LFP} = |\Delta V_{\rm AMPA}| + |\Delta V_{\rm GABA}|. \end{cases}$$

5 Resultat

De resultat som här presenteras bygger framförallt på neuronpopulationens aktivitet vid olika uppsättningar av synapstidskonstanter. Oscillationer i hur många neuroner som avfyrar vid varje tidpunkt kan ses i frekvensspektrat för aktiviteten och rasterdiagram över neuronernas avfyrning visar om oscillationer är *sparse*.

Många olika parameterkonfigurationer ger upphov till oscillationer, enstaka med frekvensen nära 80 Hz. I detta avsnitt redovisas ett urval av oscillationer som uppkommit med dessa parameterkonfigurationer. Oscillationsfrekvensens beroende av inkommande spiktågs frekvens undersöks och dessutom hur totala antalet neuroner och antalet aktiva neruoner i populationer påverkar frekvenstoppen.

Avsnittet behandlar också hur en neuron korrelerar till sig själv respektive andra neuroner, vilket används för att beskriva oscillationen på neuronnivå. Den teoretiska fasförsjkutningen för kopplingar mellan exciterande och inhiberande neuroner används samtidigt för att få en översikt samt studera hur resultatet stämmer överens med teorin för andra typer av nätverk.

5.1 Oscillationer vid 80 Hz

Tidskonstanter som undersöks i närheten av referensvärden i tabell 2 gav för modellen flera oscillationer med frekvenser i intervallet 50-110 Hz. Amplituden på frekvenstoppen för oscillation varierade mycket mellan olika uppsättningar av parametrar. Oscillationsfrekvensen och frekvensens amplitud varierade dessutom mellan olika simuleringar för samma uppsättning. Den data som tagits fram ger ett antal resultat för frekvenser omkring 80 Hz och ett urval av de uppsättningar av tidskonstanter som visar detta resultat kan hittas i tabell 3.

A	MPA		GABA				
$ au_{ m r}$	$ au_{\mathrm{d}}$	$ au_{\mathrm{l}}$	$ au_{ m r}$	$ au_{\mathrm{d}}$	$ au_{ m l}$	\bar{f}	Δf
$0,\!25$	2	1	0,2	4	1	84,	5,1
0,5	2	1	$_{0,5}$	4	$0,\!8$	82*	3,2
$0,\!5$	2	1	$_{0,5}$	5	$0,\!8$	75^{*}	5,4
$0,\!5$	2,5	1	$_{0,5}$	5	1	75^{*}	5,7
0,2	2	1	$0,\!3$	5	1	76^{*}	4,4
$0,\!15$	2,5	1	$_{0,5}$	5	1	78^{*}	8,4
0.5	2	1	$0,\!5$	$3,\!6$	1	84	7,3

Tabell 3: Parametervärden som gett medelfrekvens \bar{f} och standardavvikelse Δf . * indikerar en relativt låg amplitud på frekvensen. Notera att inget enkelt samband mellan tidsparametrarna finns.

I figur 9 visas olika kombinationer av tidsparametrar som varierats och gett oscillationer omkring 80 Hz. I dessa resultat var det en liten del av populationen som avfyrade mer frekvent och som stod för majoriteten av populationsaktiviteten.



Figur 9: Mätningar som ger oscillation med frekvenser i intervallet 77-83 Hz. Färg och form visar vilker parameterkonfiguration från tabell 3 som visas och på axlarna finnes fasförskjutningen för respektive signalsubstans. Förändringar i tidskonstanter påverkar respektive fasförskjutning, men inget tydligt samband syns mellan någon av faserna.

Närmare undersökningar av resultaten visar att hur tydliga frekvenstopparna är i det önskade intervallet varierar. En av de uppsättningar som visar en tydlig frekvenstopp finns på rad 7 i tabell 3. Som figur 10 visar avfyrar populationen periodiskt omkring 80 Hz för denna uppsättning tidskonstanter.



Figur 10: Den övre bilden visar frekvensspektrat för neuronaktiviteten i nätverket. Den tydligaste frekvensen vid 87 Hz har en relativt hög amplitud och tyder på periodisk avfyrning i nätverket. Bilden i mitten visar en låg men periodisk neuronaktivitet för nätverket under simuleringen. I den undre plotten visar ett rasterdiagram att oscillationen i avfyrningsfrekvens är *sparse*.

Ett frekvensspektra på Local field potential bekräftar resultatet då LFP svänger med samma frekvens som populationen som avfyrar periodiskt i figur 11.

I de flesta fall skiljde sig simuleringar antalet exciterande.



Figur 11: Bilden visar LFP och dess frekvensspektrum för 90 stycken av de 4000 exciterande neuronerna vid svängningar i populationens frekvens vid 81 Hz. Notera att frekvenstoppen på 81 Hz bibehålls men att bruset är betydligt mindre. De 90 neuronerna ska föreställa en liten omgivning till en elektrod.

med samma parameterar endast några Hz, se figur 12, medan för enstaka kombinationer av tidskonstanter, så som små τ_1 för AMPA, varierade resultatet över hela intervallet 50-110 Hz se figur 21. Histogrammet i figur 12 visar hur frekvenstoppen varierar för en rad simuleringar med samma parameterupsättning. Väntevärdet för frekvenstoppen är 84 Hz med en standardavvikelse på 7,3 Hz.

I tabell 4 visas hur många av de inhiberande och exciterande neuronerna som avfyrar mer än 10 gånger per simulering för ett urval av parameteruppsättningar. Det kan ses att antalet inhiberande neuroner påverkar frekvenstoppens läge och att tydligheten hos frekvenstoppen möjligen har något att göra med hur stor andel inhiberande neuroner som avfyrar relativt antalet exciterande.



Figur 12: Histogrammet visar fördelning av frekvenstoppar för 30 st simuleringar med en identisk parameteruppsättning enligt rad 7 i tabell 3. Frekvenstoppens väntevärde är 84 Hz och standardavvikelsen är 7,3 Hz. Notera att frekvensen varierar mellan simuleringar, men håller sig inom ett intervall.

$N_{\rm I}$	$N_{\rm E}$	$\frac{N_{\rm I}}{N_{\rm E}}$	f [Hz]	$ au_{ ext{tabell 3}}$
153	600	$0,\!255$	84	7
164	662	0,248	83	7
140	625	0,224	76	7
152	685	0,222	84	1
104	582	$0,\!179$	75^{*}	1
128	618	0,207	77^{*}	1
141	576	$0,\!245$	74	1

Tabell 4: Tabell över neuronaktivitet. Siffrorna visar hur många inhiberande respektive exciterande neuroner som avfyrar mer än 10 gånger per simulering. Kolumnen τ visar vilken uppsättning tidsparametrar som aktiviteten avser och anges med hjälp av radnummer i tabell 3. Otydliga frekvenstoppar markeras med *. Se hur få inhiberande neuroner leder till låg frekvens.

Ickeperiodisk avfyrning Många av simuleringarna gav inte upphov till oscillation. Exempel på ett sådant resultat hittas i figur 13. Den tydligaste frekvensen vid 105 Hz har en låg amplitud och har ingen framträdande periodicitet i nätverkets avfyrningar, vilket också syns i rasterdiagrammet.



Figur 13: Bilden i mitten visar neuronaktivitet i nätverket och den översta bilden visar dess frekvensspektra. Notera att frekvenstoppen vid 105 Hz har en låg amplitud och nätverkets avfyrningar har ingen framträdande periodicitet. Rasterdiagrammet bekräftar avsaknaden i periodicitet.

5.2 Korrelation

Enligt avsnitt 4.2.1 beräknas korrelationen mellan neuroner för att se hur avfyrningsbeteendet hos en neuron kan påverka en annan vid periodisk respektive ickeperiodisk aktivitet. I figur 14 ses korrelationen mellan två neuroner i ett nätverk som vid simuleringen gav det oscillerande resultatet enligt figur 10. I korrelogrammet visar den blå kurvan hur en neuron är korrelerad med sig själv. Vid tiden t = 0 i korrelogrammet avfyrar neuronen vilket tydligt ses i figuren då sannolikheten att neuronen avfyrar är 1 vid denna tidpunkt. Ovriga toppar i korrelogrammet har ungefär samma amplitud och en näst intill konstant periodtid på 11-13 ms, vilket ger en frekvens på ungefär 80 Hz. Korrelationens periodicitet ger neuronens avfyrningsmönster som följd av den första avfyrningen. Då en avfyrning sker så kommer sannolikheteten öka för en ny avfyrning en periodtid senare. Den maximala sannolikheten för en avfyrning är också densamma för dessa tider relativt första avfyrningen. Detta beteende är karakteristiskt för neuroner som avfyrar sparse. Den svarta kurvan visar en tydlig korrelation mellan de två neuronerna. Topparna i korrelogrammet sammanfaller även väl med självkorrelationen för den avfyrande neuronen. Det karakteristiska beteendet för att nätveket avfyrar sparse är samma sorts korrelation mellan neuroner, vilket kan ses i korrelationen mellan neuronerna. Korrelogrammet i figur 15 är beräknat vid samma simulering som figur 13 och uppvisar inte någon tydlig oscillationsfrekvens. Varken självkorrelationen eller korrelationen uppvisar något tydligt avfyrningsmönster.



Figur 14: Figuren visar självkorrelationen (blå) för en neuron samt korrelationen (svart) mellan neuronen och en annan neuron där båda avfyrar fler än 10 gånger per simulering. 12.5 ms efter en avfyrning ökar sannolikheten för en annan avfyrning. De båda neuronerna avfyrar synkroniserat då kurvornas toppar sammanfaller.



Figur 15: Figuren visar självkorrelationen (blå) och korrelationen (svart) mellan två neuroner som båda avfyrar mer än 10 gånger per simulering. Varken självkorrelationen eller korrelationen uppvisar något tydligt avfyrningsmönster, utan avfyrningen sker vid helt slumpmässiga tider.

5.3Frekvensens beroende på enskilda parametrar

Då tidsparametrarna är det som varieras för att hitta oscillation, är det av intresse att se hur dessa enskilt påverkar resultatet. På grund av att kopplingarna mellan neurongrupper i nätverket sker slumpmässigt varierar resutatet mellan simuleringar. Därför beräknas ett medelvärde av frekvenstoppen för ett antal simuleringar. Tidkonstanternas påverkan åskådliggörs sedan grafiskt tillsammans med standardavvikelsen i ett diagram enligt figur 16.

Figuren, 16, visar hur variationen av enskilda tidskonstanter för de inhiberande och de exciterande synapserna kan påverka oscillationsfrekvensen. Intervallet tidskontanterna begränsas för till ett område omkring en paramteruppsättning som ger oscillation vid 80 Hz i tabell 3. I figuren markerar punkterna medelvärdet av frekvenstopparna och staplarna standardavvikelsen beräknat för tio simuleringar.

Ändring av tidskonstanter i detta intervall visar en del samband gällande hur frekvenstoppen påverkas av tidskonstanterna. Generellt visar figur 16 att en ökning av tidskonstanterna för GABA har en avtagande effekt på frekvensen för alla tidsparametrar, medan tidskonstanterna för AMPA inte visar på någon allmän trend. Genom att separat jämföra de båda synapstypernas tidsparametrar ses också att trenden av GABA-parametrarnas effekt på frekvensen skiljer sig mot AMPAparametrarnas.



Figur 16: Figurerna visar medelvärdet och standardavvikelsen över 10 simuleringar när respektive tidsparameter varieras kring värden som ger en tydlig oscillation. Generellt ger större värden på tidsparametrarna för AMPAoch GABA-synapserna en stigande respektive avtagande trend. Övriga parametrar som används är samma som i tabell 3

en tydligt avtagande trend då $\tau_{\rm l}$ ökar, medan motsvarande värden för AMPA uppvisar en stigande, men mindre tydlig Standardavvikelsen för trend. AMPAparametrarna är stor för $\tau_1=0,5$, vilket kan förklaras genom att systemet uppträder instabilt för små värden på denna para-Tidskonstanten τ_1 för GABA visar på meter, vilket kan ses i figur 21. Ökning av $\tau_{\rm r}$ ger en avtagande trend för både GABA- och AMPA-parametrarna, men har en något snabbare avtagande för GABA-parametrarna. En avtagande trend ses även för GABA då $\tau_{\rm d}$ ökar, till skillnad från AMPA som visar en stigande trend för denna tidskonstant.

Om $\tau_{l,AMPA}$ är låg kommer alla neuroner avfyra mer än 10 gånger per simulering istället för att ungefär var tionde gör det. Om $\tau_{l,GABA}$ är låg kommer istället färre neuroner avvfyra och det blir ingen oscillation. Låga τ_l gör alltså att signalsubstansen påverkar systemet mer. En minskning av $\tau_{l,GABA}$ samtidigt som $\tau_{l,AMPA}$ ökar, ger däremot att färre neuroner avfyrar och att nätverket blir mindre synkroniserat med frekvenstoppen förskjuten mot högre frekvenser.

5.3.1 Populationsstorlek och stimulans

Då populationssammansättning och andra konstanter är fixerade vid simuleringarna är det av intresse att se hur resultatet ser ut om exempelvis sammansättningen och den inkommande stimulansens frekvens ändras. Då den inkommande stimulansens frekvens minskar till 5 kHz sjunker avfyrningsfrekvensen hos populationen något relativt då frekvensen är 7 kHz vilket kan ses i figur 17a. Om stimulansen har en frekvens lägre än 1 kHz uppkommer inte några tydliga toppar och då den är mindre än 500 Hz avfyrar inte populationen över huvudtaget.

Figur 17b visar hur antalet neuroner påverkar frekvenstoppen. Då neuronan-



(a) Frekvensspektrat för olika frekvenser på de yttre spiktågen. Notera hur frekvenstoppen endast förskjuts lite men att amplituden istället ändras markant gör olika yttre stimulans.



(b) Frekvensspektrum för neuronpopulation med olika storlek. Proportionerna mellan neurontyper och kopplingsandel är samma men det totala antalet varieras. Färre än 5000 neuroner ger för lite avfyrningar för oscillation. Fler än 10000 neuroner ger lägre amplitud på frekvenstoppen.

talet ändras relativt ett nätverk av 5000 neuroner, men proportionerna mellan inhiberande och exciterande neuroner i nätverket hålls konstant förflyttas frekvenstoppen något, men uppkommer fortfarande i samma frekvensintervall. Om det totala neuronantalet i populationen halveras, sjunker dock amplituden på denna topp. Detta samband syns även då neuronantalet fördubblas. Om det totala neuronantalet minskar ytterligare försvinner de tydliga topparna och man kan dra slutsatsen att för att tydlig periodicitet alls ska uppkomma krävs ett minsta neuronantal.

Då förhållandet mellan antalet excitatoriska och inhibitoriska neuroner ändras kommer frekvenstoppen försvinna. Detta gäller även då antalet neuroner i populationen ökar och resultatet visar tydligt hur stor inverkan sammansättningen i nätveket har för att oscillation ska uppkomma.

5.4 Samband mellan fasförskjutning och frekvens

För att samtidigt kunna presentera hur oscillationsfrekvensen ändras för de undersökta kombinationerna av de sex tidskonstanterna används sambanden för fasförskjutningen enligt avnitt 3.5.

I figur 18 nedan visas hur frekvenstoppen påverkar fasförskjutningen Φ_{GABA} och Φ_{AMPA} i ett intervall mellan 50-110 Hz. Varje punkt motsvarar medelvärdet av faserna för punkter i ett 10 Hz brett intervall. Om tidskonstanterna för en synaps ändras vid simulering kommer fasförskjutningen direkt att påverkas. Detta gör att frekvensen ändras, vilket i sin tur påverkar den andra fasförskjutningen enligt ekvation (2) ur avsnitt 3.5. Figuren 18 visar att frekvensen och fasförskjutningarna Φ_{GABA} och Φ_{AMPA} relaterar till varandra på olika sätt inom intervallet som undersöks. Då frekvensen ökar visar bilden att både Φ_{AMPA} och Φ_{GABA} ökar. Detta ger en indikation på att GABA-parametrarna skulle kunna styra i vilket intervall frekvenstoppen uppkommer.



Figur 18: Fasförskjutningarna för respektive synapstyp som funktion av frekvensen. Varje punkt visar medelvärdet av faserna för oscillationer med frekvenser i 10 Hz-intervall och den streckade röda linjen visar fasekvationen $\Phi_{\text{GABA}} + \Phi_{\text{AMPA}} = \pi$. Notera hur ökad frekvens medför större faser och hur faserna har ungefär samma storleksordning som fassumman för nätverk med endast kopplingar mellan exiterande och inhiberande neuroner.

Enligt sambandet (3) i avsnitt 3.5 ska summan av fasförskjutningarna, Φ_{AMPA} och Φ_{GABA} , vara π för att oscillation ska uppkomma. Detta samband gäller inte det nätverk som simulerats vilket kan ses i figur 19 där summan av faserna inte generellt är π . Trots att detta samband inte gäller för nätverket som simulerats, uppkommer frekvenstoppar inom samma frekvensintervall som sambandet för undersökta



Figur 19: Frekvensen är linjärt korrelerad mot fasen. Fasen är inte konstant π (lodrät linje) som det teoretiska sambandet för nätverk med kopplingar mellan exciterande och inhiberande neuroner förutsäger (3).

parameteruppsättningar. Skillnaden mellan det simulerade nätverket och nätverket som sambandet gäller för är att det simulerade nätverket även innehåller kopplingar mellan samma typ av neurongrupper. Då figurerna 19 och 18 visar simuleringar med högre frekvens och större fas vilket ligger närmare det teoretiska sambandet $\Phi_{\text{GABA}} = \pi$ i stycket 3.5 för nätverk med bara inhiberande till inhiberande kopplingar. Den linjära korrelationen mellan fas och frekvens är konsekvent med en övergång från exciterande-inhiberande nätverk.

6 Diskussion

De uppsättningar tidskonstanter som presenterats i resultatavsnittet 5.1 ger ett par tydliga frekvenstoppar vid 80 Hz. Resultaten ger värden på tidskonstanterna för exciterande och inhiberande synapser, vilket således skulle kunna ge bättre förståelse för de olika synapsernas dynamik i det dyskinetiska tillståndet. Ett värde på $\tau_{\rm l}$ ger exempelvis hur lång fördröjningen är i denna synaps och genom att jämföra denna fördröjning med fysiologiska egenskaper hos synapsen kan en indikation fås för vilken egenskap hos synapsen som kan ge upphov till oscillation i det aktuella frekvensom-rådet. Detsamma gäller även för $\tau_{\rm d}$ och $\tau_{\rm r}$ som är relaterade till hur lång tid neuro-transmittorn tar att binda till och frigöra sig från receptorn. Fysiologiska egenskaper som skulle kunna bidra till ökad fördröjning eller påverka dynamiken i receptorn för en synaps skulle därefter kunna undersökas.

I resultatavsnittet beskrivs att låga τ_1 kommer att ge stora variationer i beteendet hos neuronnätverket. Vissa av dessa variationer skulle kunna förklaras genom att reflektera över tidskonstanternas faktiska betydelse. Om summan av stigtiden och falltiden är kortare än fördröjningen för svaret hos en synaps, kommer avfyrningarna kunna överlappa varandra och en upplagring fås i potentialen. Detta skulle kunna förklara varför en liten fördröjning i svaret hos AMPA-synapsen resulterade i att alla neuroner i nätverket avfyrar, vilket inte kan anses vara ett helt realistiskt beteende. Detta skulle i princip innebära att verkan av de inhiberande neuronerna i nätverket ökar medan de exciterande neuronernas verkan minskar, vilket då leder till att hela nätverket får ett beteende som skulle kunna liknas mer vid ett nätverk av endast inhiberande neuroner. Liknande effekt på överlappet mellan avfyrningarna borde i teorin därmed ses även för falltiden och stigtiden. Förhållandet mellan det inhiberande och exciterande överlappet,

skulle därav vara en viktig faktor för oscillation i nätverket.

Förhållandet beror av alla sex tidskonstanter, vilket kan ges som en delförklaring till att de kombinationer som gett upphov till oscillationer vid 80 Hz är svåra att hitta. En ytterligare svårighet i rekonstruktionen är att veta vilka kombinationer som faktiskt är biologiskt applicerbara och en bättre förståelse för systemet skulle därför underlätta.

I resultatavsnittet visades att nätverkets storlek påverkar frekvenstoppens amplitud. För både ett större och ett mindre nätverk minskade periodiciteten i jämförelse med nätverket av 5000 neuroner. Orsaken till detta är något oklar, men det skulle kunna ha att göra med antalet kopplingar från inkommande stimulans och de olika egenskaperna hos respektive neurongrupp. Då antalet kopplingar från inkommande stimulans hålls konstant ändras andelen stimulerade neuroner då populationsstorleken ändras. Hur stor andel av neuronerna i nätverket som får stimulans skulle därmed kunna ge en viss förklaring till varför amplituden sjunker, då andelen avfyrande neuroner i hela nätverket minskar. Att periodiciteten också sjönk då neuronantalet minskade gjorde istället att andelen stimulerade neuroner ökade vilket gör att samma förklaring inte kan användas. I en hälften så stor neuronpopulation blir förhållandet mellan antalet kopplingar in till nätverket och antalet neuroner i populationen större. Detta innebär att för fallet med hälftens så stor population bör det vara något annat som ger förklaringen. Då synapskonduktan-

sen är högre och membrantidskonstanten lägre för inhiberande neuroner var verkan större av de inhiberande neuronerna än av de exciterande. Att mindre periodicitet uppkom i nätverket skulle därmed delvis kunna förklaras genom att verkan av de inhiberande neuronerna var mer påtaglig.

Alla neuroner avfyrar inte lika mycket och proportionerna mellan aktiva inhiberande och exciterande neuroner verkar kunna påverka resultatet på samma sätt som att ändra proportioner i nätverkets storlek. Skillnader i antal avfyrningar kan bero på att tidskontanterna för receptorerna påverkar signalernas styrka. En sådan påverkan skulle kunna förklara vad figurerna 18 och 19 visar. Om de inhiberande neuronerna avfyrar mer får de större relativ påverkan för nätverkets aktivitet. Detta kan förklara varför lägre frekvenser ungefär uppfyller $\Phi_{AMPA} + \Phi_{GABA} = \pi$ för exciterande till inhiberande kopplingar och vice versa, medan högre frekvenser uppfyller Φ_{GABA} $= \pi$ för inhiberande till inhiberande kopplingar. De högre frekvenserna skulle kunna förklaras av att antal avfyrande neuroner var större för inhiberande neuroner relativt de exciterande. Det linjära sambandet mellan fas och frekvens skulle därmed kunna uppkomma från att nätverket kontinuerligt kan gå från ett nätverk med mer kopplingar mellan exciterande och inhiberande till ett nätverk av mer inhiberande kopplingar.

En viktig faktor i resultatet är att det finns variationer mellan simuleringarna och vissa konfigurationer gav större variationer än andra. Den mest betydande orsaken till dessa variationer är den stokastiska egenskap som finns i nätverket och specifikt i kopplingarna mellan neuronerna. Nätverket kan anses representera endast en liten del av de många neuroner som finns i hjärnan och då det inte direkt går att urskilja varför några av dessa neuroner skulle koppla mer till några specifika andra, valdes att göra slumpmässiga kopplingar mellan neuronerna i nätverket, för att simulera ett mer godtyckligt nätverk. Nätverkets stokastiska egenskap uttrycktes genom att kopplingarna mellan neurongrupperna skedde med en viss sannolikhet. Detta innebär att kopplingsmatrisen valdes ut slumpmässigt vid varje simulering, vilket gjorde att oscillationsfrekvensen och synkroniseringen i nätverket påverkades. För att bilda sig en uppfattning om varför kopplingarna påverkar resultatet kan kopplingsmatrisen undersökas. På grund av tröskelbeteendet hos det simulerade systemet av LIF-neuroner är systemet inte linjärt, men det kan ändå antas att egenvärdena till kopplingsmatrisen har en liknande påverkan som för ett linjärt system. Genom att titta på egenvärden och egenvektorer till matrisen kan detta sedan relateras till frekvensen och vilka neuroner i nätverket som avfyrar mest. Antal avfyrningar verkade ha stor betydelse för oscillationsfrekvensen och de olika kopplingarnas inverkan på systemet och skulle därmed göra att tidskonstanternas påverkan på frekvensen blir komplicerad.

Det är svårt att förstå enskilda neuroners roll i ett nätverk, främst i verkligheten men även i simuleringar. Ett försök att få en bättre förståelse för detta var att ta fram korrelationen mellan två neuroner, men på grund av slumpmässigheten i kopplingarna gick det inte att säga något direkt om de enskilda neuronernas roll i nätverket. En mer kontrollerad kopplingsmatris skulle ge en bättre förståelse för om neuronerna kopplar direkt till varandra eller om de avfyrar indirekt synkroniserat på grund av stimulans från andra neuroner.

Eftersom nätverksdynamiken var så slumpmässig behövdes statistik från många simuleringar för att analysera datan på ett korrekt sätt. Varje simulering tog dock lång tid och det var många tidskonstanter och kombinationer som varierades. En avvägning var därför tvungen att göras mellan att testa många parametervariationer och få fram statistiskt tydliga resultat. Fler kombinationer av tidsparametrar skulle kunna hittas genom att under hela simuleringsprocessen ta fram statistiska mått för ett större antal simuleringar. Detta skulle förmodligen gjort det enklare att hitta relevanta parameterkombinationer, men då simuleringarna som nämnts tog lång tid och förståelsen för systemet var något bristfällig krävdes istället enskilda simuleringar för att få en tydligare uppfattning av systemets beteende.

6.1 Fortsatta studier

Då förståelsen för systemet som simulerades var begränsad baserades nätverkets egenskaper på värden som presenterats i artikeln av Brunel [5]. Vid fortsatta studier skulle detta kunna undersökas närmare då det kan finnas andra parametrar som är av intresse vid sjukdomstillståndet.

Det var som tidigare nämnt svårt att hitta tydliga frekvenstoppar i den data som togs fram. Genom att undersöka fasförskjutningen och ta fram nya matematiska uttryck för detta skulle eventuellt fler kombinationer av tidsparametrar kunna tas fram för frekvenstoppar i aktuellt frekvensintervall. Då det varierade hur tydliga frekvenstopparna var vid simuleringarna skulle amplituden på dessa kunna undersökas på ett mer systematiskt sätt för att eventuellt ta fram ett matematiskt samband för amplitudens betydelse. Kopplingsmatrisens betydelse för aktiviteten skulle också kunna undersökas vidare genom att exempelvis beräkna egenvärderna till matrisen för att studera om de har något samband med frekvensen. Genom att utveckla metoden på dessa sätt skulle det förmodligen blir lättare att hitta fler kombinationer av tidskonstanter som på ett tydligt sätt rekonstruerar aktiviteten vid 80 Hz.

Leaky integrate and fire-modellen är en mycket förenklad modell och ger inte den mest realistiska beskrivningen av membranpotentialen, men den är tillräcklig för att beskriva det karakteristiska förloppet hos en avfyrande neuron. Det finns mer komplicerade modeller som ger en mer verklighetstrogen beskrivning, men dessa kräver också fler parametrar vilket kan göra modellen mindre överskådlig.

6.2 Slutsats

Projektet behandlar ett komplicerat ämne och på grund av systemets komplexitet är resultaten svåra att sätta i sitt sammanhang. Syftet var att hitta oscillationer i avfyrningsfrekvens vid 80 Hz för att rekonstruera aktivitet observerad

vid dyskinesi.[1] Detta syfte uppnåddes, men det återstår att se om resultatet är biologiskt applicerbart.

Under projektets gång har bilden förtydligats om hur systemets olika delar relaterar till varandra och hur de bidrar till uppkomsten av oscillation i nätverk av neuroner. Slutsatsen är att de olika delarna inte går att separera, då de är starkt beroende av varandra. Tidskonstanterna som undersökts påverkar beteendet hos neuronnätverket på flera olika sätt och det är därför mycket svårt att göra några direkta analyser av deras respektive inverkan på oscillationerna som hittats.

A Resultat



Figur 20: Uppmätt frekvens mot frekvens som uppfyller fasvilkoret för excitationinhibitionsloopar. Frekvnserna har samma storleksordningen med det finns inget linjärt samband.



Figur 21: Frekvens som funktion av τ_l AMPA för flera olika τ_r AMPA. För små värden på τ_l AMPA blir frekvensen kaotisk.

Referenser

- Halje P, Tamtè M, Richter U, Mohammed M, Cenci MA, Petersson P Levodopa-Induced Dyskinesia Is Strongly Associated with Resonant Cortical Oscillations The Journal of Neuroscience, 2012; Volym 32: s. 16541–16551
- [2] The Human Brain Project The Human Brain Project - A Report to the European Commission. Lausanne: The HBP-PS Consortium,; 2012 april. 107 s. https://www.humanbrainproject. eu/documents/10180/17648/ TheHBPReport_LR.pdf/ 18e5747e-10af-4bec-9806-d03aead57655
- [3] Rang H P, Dale M M. *Pharmacology* 7. uppl. Elsevier Inc. 2012 s. 463-466
- [4] Davie C. A. A review of Parkinson's disease. British Medical Bulletin, 2008; 86(1), s. 109-127. http://bmb.oxfordjournals.org/content/86/1/109.long
- [5] Brunel N, Wang XJ Synaptic Dynamics and Excitation-Inhibition Balance Oscillations With Irregular Neural Discharges? I. What Determines the Frequency of Fast Network. Journal of Neurophysiol 2003; volym 90: s.415-430
- [6] Drachman D. Do we have brain to spare?. Neurology volym 64 ; 2004.
- [7] Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P Molecular Biology of The Cell 5. uppl. Garland science, Taylor & Francis Group, LLC, 2008

- [8] Reike F, Warland D, de Ruyter von Steveninck R, Bialek W Spikes - The neural code Massetuchets: MIT press; 1999. Kapitel 1, Introduction; s.1-18
- [9] Bialek W Biophysics searching for principles. Princton university press; 2012.
- [10] Reike F, Warland D, de Ruyter von Steveninck R, Bialek W Spikes - The neural code Massetuchets: MIT press; 1999.
- [11] Tuckwell H Introduction to Theoretical Neurobiology. Cambridge Univertsity Press; 1988.
- [12] Roth A, van Rossum M. kap 6 Modeling Synapses. I: de Schutter E, Redaktör. Computational Modeling Methods for Neuroscientists. MIT press; 2010.
- [13] Mazzoni A, Panzeri S, Logothetis NK, Brunel N Encoding of Naturalistic Stimuli by Local Field Potential Spectra in Networks of Excitatory and Inhibitory Neurons s. PLoS Computational Biology 2008; 4(12)
- [14] Råde L, Westergren B. Mathematics Handbook : for Science and Engineering.
 5. uppl. Lund: Studentlitteratur; 2003