Advances in Cognitive Sciences
Vol 27, No. 1, Spring 2025
Research Article
Pages 73-90

Modeling the role of specific inhibitory cells in the processing of visual stimuli

Fatemeh Bazeli Mahbob[1], Mir Shahram Safari[2*], Abdolhossein Vahabi[3]

1. Cognitive Science Modeling, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
2. Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Faculty Member of the Faculty of Electrical and Computer Engineering and the Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

Recieved: 10 Dec. 2024
Revised: 2 Mar. 2025
Accepted: 4 Mar. 2025

Keywords
Inhibitory neuron
Visual stimulation
Generalized leaky integrate-and-fire models

Corresponding author
Mir Shahram Safari, Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Email: Safari@sbmu.ac.ir

doi.org/10.30514/icss.27.1.73

Abstract

Introduction: Gamma-aminobutyric acid (GABA) is an essential inhibitory neurotransmitter that regulates neural communication and reduces neuron activity, reducing stress and promoting sleep. Two main types of inhibitory interneurons, Parvalbumin (PV^+) and Somatostatin (SST^+), shape brain responses to visual stimuli, although their specific roles remain unclear. Gathering quantitative data on their connectivity with pyramidal cells is vital for deciphering complex brain circuits. Understanding these neurons aids in developing treatments for neurological disorders and advancing intelligent machine design.

Methods: The study utilized data from the Allen Institute, employing the patch clamp technique on mice to analyze the firing characteristics of central inhibitory neurons, PV^+ and SST^+ Mice aged 45-70 days were anesthetized, perfused, and brain slices prepared. Researchers enhanced generalized leaky integrate-and-fire (GLIF) models to simulate neuronal spiking behavior, optimizing them with electrophysiological data to accurately reproduce neural responses across various stimuli.

Results: The analysis of explained variance indicates that additional mechanisms are needed to replicate the spiking behavior of inhibitory and excitatory neurons. The $GLIF_1$ model achieved a variance of 65%, with inhibitory neurons showing higher performance (82%) compared to excitatory neurons (69%). The $GLIF_2$ model's reset rule reduced performance for both types, while the $GLIF_3$ model, including post-spike currents, improved inhibitory neuron variance to 84%. Introducing post-spike currents in the $GLIF_4$ model further enhanced performance for both neuron types. Overall, the findings highlight the distinct effects of post-spike currents on neuron types and the complexity of modeling their behaviors.

Conclusion: The present research concluded that GLIF models can accurately replicate biological neuron spike times with few adjustable parameters, simplifying input-output matching. More complex models, like $GLIF_3$, outperform simpler ones in differentiating transgenic lines. However, increasing complexity risks overfitting, complicating optimization. Clustering algorithms can classify cell types based on electrophysiological features, but identifying crucial features is essential for effective modeling.

Citation: Bazeli Mahbob F, Safari MSh, Vahabi A. Modeling the role of specific inhibitory cells in the processing of visual stimuli. Advances in Cognitive Sciences. 2025;27(1):73-90.

Extended Abstract

Introduction

Gamma-aminobutyric acid (GABA) is a vital neurotransmitter that plays a key role in regulating neural networks and communication between different brain regions. As an inhibitory neurotransmitter, it reduces neuron activity, blocks stress signals, and promotes restful sleep. By studying GABA, researchers gain insights into how the brain functions and how it can be affected by neurological disorders. However, studying inhibitory neurons in the ce-

rebral cortex has posed challenges for researchers due to tool limitations. Imbalances in excitatory and inhibitory messages in the brain can cause harmful seizures. Hence, it is crucial to understand the connectivity between inhibitory interneurons and target cells. These interneurons are also responsible for regulating sensory stimuli processing and shaping visual stimulus responses, making it essential to study the tail. Two primary subtypes of inhibitory interneurons, Parvalbumin (PV+) and Somatostatin (SST+), play an essential role in shaping the brain's response to visual stimuli movement. However, whether these subtypes have distinct quantitative and functional roles in this process is still unclear. Accurate quantitative data on their connectivity with pyramidal target cells are crucial for understanding these complex brain circuits. Studying GABA and inhibitory interneurons provides crucial insights into the brain's functioning and the mechanisms behind neurological disorders. By understanding the intricate connectivity and roles of these neurons in regulating brain activity, researchers can develop effective treatments for various neurological conditions. Moreover, this research can potentially contribute to developing intelligent machines based on the human brain's functioning principles. Ultimately, a precise understanding and modelling of the nervous system can significantly advance the treatment of neurological conditions such as Alzheimer's, multiple sclerosis, and Parkinson's.

Methods

The information was sourced from the reputable Allen Institute and obtained through electrophysiological means using the patch clamp technique on mice. The Allen Institute database offers fundamental insights into cell firing characteristics, including those of the central inhibitory neurons PV+ and SST+, as observed in whole-cell patch clamp recordings. This study's recordings involved a variety of stimuli, such as short pulses, long steps, slow ramps, and natural noise, to evaluate the inherent attributes of these neurons. The sections utilized in our research were extracted from adult mouse tissue.

Male or female mice between 45 and 70 days old were used to prepare brain slices. The mice were anaesthetized with 5% isoflurane and then perfused with 25 or 50 ml of oxygenated ice-cold artificial cerebrospinal fluid (ACSF.I) at a 9 ml/min flow rate via intracardiac injection. The perfusion continued until the liver was clear or all the perfusion solution was used. Afterwards, the brain was quickly dissected and placed on a Compresstome VF-300 (Precision Instruments) vibrating microtome chuck to create a coronal section.

In this study, researchers utilized GLIF models to mimic the firing patterns of neurons at varying levels of complexity, accurately replicating the spiking behaviour of both mouse and human neurons. By enhancing the leaky integral and fire (LIF) model with three generalizations-post-spike currents to represent ion channel activation effects, sub-threshold voltage and spike-dependent changes in the threshold, and voltage and threshold resetting rules based on electrophysiology data-the team optimized the model by maximizing the likelihood of a neuron with intrinsic noise that perfectly emulates a spike. The model's efficacy was tested by evaluating its ability to reproduce observed sequences on test stimuli, with the fraction of neural response variance explained by the model calculated across different time scales.

Results

The analysis of explained variance across various model levels suggests that additional mechanisms are necessary to achieve the spiking behaviour of inhibitory and excitatory neurons. Specifically, when considering all neurons, the GLIF،model (equivalent to the integral model and generalized leaky fire) demonstrated a variance above 65%. Notably, inhibitory neuron models outper-

formed excitatory models, with 82% and 69% variances, respectively. The reset rule in the $GLIF_2$ model reduced performance, or both inhibitory (76%) and excitatory (63%) neurons' post-spike currents in the $GLIF_3$ model contributed significantly to inhibitory neurons (84%) but not to excitatory neurons (65%). To further verify that the improvement in fit between the $GLIF_2$ and $GLIF_3$ models followed distinct trends for inhibitory and excitatory neurons, the researchers calculated the two-by-two explained variance ratio and found that differences in distribution were unique to each neuron type. These findings suggest that post-spike currents have distinct effects on inhibitory and excitatory neurons.

By introducing post-spike currents to the reset rule in the $GLIF_4$ model, excitatory (79%) and inhibitory (88%) neurons improved performance. However, the reset rule alone hurt performance. The difference in distribution between $GLIF_3$ and $GLIF_4$ was statistically significant for both types of neurons. Furthermore, adding adaptive thresholding to post-spike currents and baseline resets enhanced performance for excitatory cells (79%) but only slightly improved inhibitory cells (86%). Directly measuring the reset rule from the data hindered the ability of the $GLIF_2$ model to replicate the rise times of neural data. The present study explored the correlation between the model's ability to produce subthreshold behavior in the voltage waveform and the reproduction of neuronal spike times. While generally a correlation exists between the two, the average performance values indicate that although $GLIF_2$ outperforms $GLIF_2$ and $GLIF_3$ in replicating subthreshold voltage, it fares worse in producing spiky behaviour. Therefore, reproducing subthreshold voltage does not necessarily lead to better time performance.

When considering all the models, a correlation was generally found between the model's ability to reproduce subthreshold voltage and its ability to reproduce spike times. The model's ability to reproduce subthreshold voltage did not necessarily lead to better spike timing performance. This study found that, out of 345 neurons, 167 from three transgenic lines matched the tuning criteria of the $GLIF_4$ and $GLIF_5$ models.

Conclusion

The current research demonstrated that GLIF models can recreate the spike times of biological neurons with only a few adjustable parameters while simplifying the matching complexity associated with the input-output spike sequence. Besides, the obtained findings on the relationship between complexity and ability reveal that these models can differentiate transgenic lines through unsupervised clustering while simultaneously reproducing spike times. Notably, more intricate models (such as $GLIF_3$ or higher) are superior to simpler models in producing biological spike times and accurately differentiating transgenic lines.

By optimizing all parameters at once, we can lower the optimized function's error by increasing the present model's complexity (by incorporating new mechanisms and variables into the previous model). However, if we continue to add parameters or state variables, we may reach a point where the model starts to overfit the training data. At this stage, optimization based on the present performance measure (variance explained) will no longer be convex, and additional optimization will require more significant computation and a higher level of uncertainty. As a result, there is no guarantee of convergence.

Electrophysiological feature sets can be analyzed through clustering algorithms to classify cell types associated with input/output conversion observed in electrophysiology experiments. However, it is essential to determine which features are crucial for consideration. Alternatively, one can integrate the input/output relationship with the model using the entire spike sequence information set and cluster based on the model parameters. For this purpose, a

model with biophysical detail is appropriate, as the parameters correspond well to biological mechanisms.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study utilized publicly available animal data provided by the Allen Institute. The original data were generated in accordance with the National Institutes of Health (NIH) guidelines for the care and use of laboratory animals and approved by the relevant institutional ethics committees. No live animals were used or handled by the authors in the current study.

Authors' contributions

The first author wrote the draft paper. After reviewing and applying some corrections by other authors, the second author compiled the final version.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments

This Article is a part of the first author's PhD dissertation. The authors appreciate all experts and professors for their advice.

Conflict of interest

The authors declared no conflicts of interest.

مجله تازه‌های علوم شناختی
دوره ۲۷، شماره ۱، بهار ۱۴۰۴
صفحات ۹۰-۷۳
مقاله پژوهشی

مدل‌سازی نقش سلول‌های اختصاصی مهاری در پردازش محرک‌های بینایی

فاطمه باذلی محبوب[۱]، میرشهرام صفری[۲*]، عبدالحسین وهابی[۳]

۱. مدل‌سازی شناختی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استادیار مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. استادیار دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر دانشگاه تهران، تهران، ایران

دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۲۰
اصلاح نهایی: ۱۴۰۳/۱۲/۱۲
پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۱۴

واژه‌های کلیدی
نورون مهاری
تحریک بینایی
مدل‌های انتگرال و آتش نشتی تعمیم‌یافته (GLIF)

نویسنده مسئول
میرشهرام صفری، استادیار مرکز تحقیقات عوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
ایمیل: Safari@sbmu.ac.ir

doi.org/10.30514/icss.27.1.73

چکیده

مقدمه: گابا یک انتقال‌دهنده عصبی مهاری کلیدی در دستگاه عصبی مرکزی است که نقش مهمی در کاهش فعالیت نورونی، تنظیم ارتباطات عصبی، کاهش استرس و بهبود کیفیت خواب ایفا می‌کند. دو نوع اصلی از نورون‌های میانجی مهاری، پاروالبومین (PV^+) و سوماتواستاتین (SST^+)، در تنظیم پاسخ مغز به محرک‌های حسی، به ویژه بینایی، نقش دارند. با این که اثرات کلی این نورون‌ها مشخص است، اما عملکرد دقیق و ارتباط آنها با سلول‌های پیرامیدال هنوز به‌درستی روشن نشده است. تحلیل کمی این ارتباطات برای رمزگشایی از مدارهای عصبی پیچیده و نیز پیشرفت در درمان بیماری‌های عصبی و طراحی سامانه‌های هوشمند اهمیت بالایی دارد.

روش کار: در این مطالعه از داده‌های مؤسسه Allen استفاده شد. با بهره‌گیری از تکنیک پچ‌کلمپ، ویژگی‌های شلیک نورون‌های PV^+ و SST^+ در موش‌های ۴۵ تا ۷۰ روزه بررسی شد. حیوانات تحت بیهوشی قرار گرفتند، پرفیوژ شدند و برش‌های مغزی تهیه گردید. سپس از مدل‌های انتگرال و آتش نشتی تعمیم‌یافته (GLIF) برای شبیه‌سازی رفتار نورونی استفاده شد و این مدل‌ها با داده‌های الکتروفیزیولوژیکی بهینه‌سازی شدند.

یافته‌ها: تحلیل واریانس نشان داد که مدل $GLIF_1$ قادر به بازتولید ۶۵ درصد از واریانس بود و عملکرد نورون‌های مهاری (۸۲ درصد) بهتر از تحریکی (۶۹ درصد) بود. مدل $GLIF_2$ با قانون بازنشانی کاهش عملکرد نشان داد. در مدل $GLIF_3$ با افزودن جریان‌های پساشلیک، واریانس نورون‌های مهاری به ۸۴ درصد رسید. $GLIF_4$ با بهینه‌سازی بیشتر، عملکرد هر دو نوع نورون را بهبود داد.

نتیجه‌گیری: مدل‌های GLIF می‌توانند رفتار نورون‌های زیستی را با پارامترهای اندک و دقت بالا شبیه‌سازی کنند. مدل‌های پیچیده‌تر کارآمدترند، اما احتمال بیش‌برازش را افزایش می‌دهند. انتخاب ویژگی‌های کلیدی برای مدل‌سازی موفق ضروری است.

مقدمه

گابا (GABA) یا گاما آمینوبوتیریک اسید انتقال‌دهنده عصبی مهاری است که به هماهنگی شبکه‌های عصبی و ارتباطات نواحی مختلف مغز کمک می‌کند. بنابراین مطالعه آن به درک ناهماهنگی‌ها و اختلالات عصبی کمک می‌کند. گابا علاوه بر سیستم عصبی مرکزی، در بافت‌های غیرعصبی نیز وجود دارد و با کاهش فعالیت نورون‌ها، از عملکرد بیش از حد آنها جلوگیری و پیام‌های حاوی استرس را به مغز نمی‌رساند و همچنین می‌تواند خواب‌آور باشد (۱). شناخت نقش نورون‌های مهاری در قشر مغز برای پژوهشگران چالش‌برانگیز است، زیرا ابزارهای خاص برای مطالعه این نورون‌ها کمبود دارد. بیشتر پژوهش‌ها به تأیید نقش مهار از طریق مدل‌های محاسباتی وابسته‌اند و تنها تعداد معدودی مطالعه بر ویژگی‌ها و مکانیسم‌های مهاری مدارهای عصبی انجام شده است (۲). پژوهش‌های بی‌سابقه‌ای در خصوصیات نورون‌های مهاری،

مدارها و سیناپس‌های آنها انجام شده که به درک نقش مهار در عملکرد مغز و اختلالات عصبی کمک می‌کند (۳). رویکردهای جدید ویژگی‌های متغیر مدارهای مهاری و نقش اینترنورون‌ها را در فهم فعالیت مغز و بهبود هدایت مدارها روشن می‌سازند. در مغز طبیعی، تعادل بین پیام‌های تحریکی و مهاری حفظ می‌شود. اختلال در این تعادل می‌تواند به حملات (Seizures) ناشی از ترکیبات ارگانوفسفره و اختلال در هوشیاری و حرکات غیرارادی منجر شود (۴، ۵). در نئوکورتکس، اینترنورون‌های مهاری گابا تنظیم شکل منحنی پاسخ و شدت پاسخ سلول‌های پیرامیدال را به محرک‌های حسی کنترل می‌کنند. این اینترنورون‌ها به دو زیرمجموعه اصلی آن پاروالبومین (PV^+) (Parvalbumin) و سوماتواستاتین (SST^+) (Somatostation) تقسیم می‌شوند که در مورفولوژی، خواص فیزیولوژیکی و هدف‌گیری پس‌سیناپسی تفاوت دارند. تأثیر مهاری گابا بر پاسخ به جهت حرکت محرک بینایی حائز اهمیت است، اما نقش‌های کمّی و عملکردی اینترنورون‌های PV^+ و SST^+ هنوز مشخص نیست. درک این مکانیسم‌ها نیازمند داده‌های کمّی درباره اتصال عملکردی آنها با سلول‌های پیرامیدال است که اطلاعات جامعی در این زمینه وجود ندارد (۶). در سال ۲۰۲۱، Thompson و همکاران به بررسی مدل‌های محاسباتی نورون‌های مهاری و تحریکی در اختلالات عصبی، به ویژه اسکیزوفرنی، پرداختند. این مطالعه نشان داد که تعادل میان فعالیت‌های تحریکی و مهاری چگونه می‌تواند پردازش بصری را مختل کند و این یافته‌ها برای درک بهتر مکانیسم‌های نورون‌های مهاری در مدارهای بینایی ضروری است. این رویکرد به ما کمک می‌کند تا ویژگی‌های شبیه‌سازی‌شده در نورون‌های مهاری را در سیستم‌های مختلف مغزی بررسی کنیم (۷). در سال ۲۰۱۷، Zhang و همکاران از طریق مدل‌سازی، نقش اساسی نورون‌های مهاری در پردازش زمینه‌ای بصری را مورد تأکید قرار دادند. این پژوهش نشان می‌دهد که نورون‌های مهاری می‌توانند به طور قابل ملاحظه‌ای در پردازش اطلاعات بصری و درک زمینه‌های محیطی، به ویژه در پردازش محرک‌های پیچیده، تأثیرگذار باشند. این مدل‌سازی‌ها به ما این امکان را می‌دهد که رفتار نورون‌های مهاری را در پاسخ به محرک‌های بینایی بهتر درک کنیم (۸). همچنین در سال ۲۰۲۱، Peterson و همکاران به تحلیل مدارهای بازخوردی در قشر بینایی اولیه پرداختند. نتایج این مدل‌سازی نشان داد که بازخوردهای عصبی تأثیرات معناداری در پردازش اطلاعات بصری دارند و به تنظیم دقیق پاسخ‌های بصری کمک می‌کنند. بنابراین، این مقاله اهمیت پیچیدگی‌های بازخوردی را در فرآیندهای بصری و نقش آن در نورون‌های مهاری مورد توجه قرار داد (۹). در ادامه، Li و همکاران در سال ۲۰۲۱، به بررسی مدل‌سازی‌های میکرو مداری نورون‌های مهاری، شامل PV^+، SST^+ و VIP، در قشر بینایی پرداختند و نشان دادند که ترکیب نورون‌های مهاری در پردازش اطلاعات بصری و هماهنگی میان نورون‌های تحریکی و مهاری نقش کلیدی دارد. این مدل به درک دقیق‌تر از نقش نورون‌های مهاری در سیستم بینایی کمک می‌کند (۱۰). در سال ۲۰۲۳، Liu و همکاران به تحلیل نقش نورون‌های مهاری در کنترل شکل‌گیری و پایداری شبکه‌های عصبی از طریق هم‌زمانی فعالیت‌های خود پرداختند و بر اهمیت هماهنگی زمانی نورون‌های مهاری در پردازش بینایی تأکید کردند. این پژوهش‌ها می‌تواند به کمک شبیه‌سازی‌های مدل‌سازی و تحلیل دینامیک شبکه‌های عصبی به درک بهتری از تعاملات نورون‌های مهاری و تحریکی در پردازش اطلاعات بینایی کمک کند (۱۱). در راستای پیشینه پژوهشی قبلی ما نیز به بررسی نقش زیرگروه‌های مختلف اینترنورون‌ها در پردازش اطلاعات بصری پرداختیم. سه گروه از پژوهشگران شامل Atallah و همکاران، Lee و همکاران، Wilson و همکاران این مسئله را با دستکاری اپتوژنتیکی زیر مجموعه اینترنورون‌ها بررسی کردند و به نتایج متفاوتی دست یافتند. برخی از پژوهشگران مشاهده کردند که فعالیت نورون‌های SST^+ به وضوح موجب تشدید تنظیم جهت‌گیری می‌شود در حالی که فعالیت نورون‌های PV^+ اثر کمتری بر این فرآیند دارد (۱۲). در مقابل گروه دیگری از پژوهشگران دریافتند که فعالیت نورون‌های PV^+ تنها کارایی را افزایش می‌دهد و موجب تقویت تنظیم جهت‌گیری می‌شود و نورون‌های SST^+ تاثیری بر این عملکرد ندارد (۱۳). برای درک علت این تفاوت‌ها در نتایج Dan و همکارانش چندین آزمایش متفاوت را با تمرکز بر بیهوشی، سطح و مدت زمان تحریک اپتوژنتیک انجام دادند. آنها دریافتند که این اختلافات می‌تواند با تفاوت‌هایی در سطح و مدت فعالیت اینترنورون‌ها توضیح داده شود. این یافته‌ها نه تنها عمیق‌تر به پیچیدگی تعاملات میان زیرگروه‌های اینترنورون‌ها در پردازش اطلاعات بصری می‌پردازند بلکه فرصتی برای بررسی بیشتر رفتارهای نورون‌های مختلف در شرایط آزمایشگاهی فراهم می‌آورند.

Atallah و همکاران نشان دادند که فعالیت کم PV^+ هیچ تاثیری در کاهش عرض تنظیم جهت‌گیری (σ) ندارند ولی Lee و همکاران نشان دادند که کاهش σ به شدت با کاهش سرعت شلیک در ارتباط است. این نتایج متفاوت مربوط به درجه فعالیت PV^+ می‌باشد. برای تست وابستگی کاهش σ در سطح فعالیت اینترنورون، Dan و همکاران تنظیم منحنی هر نورون را در موش بیهوش در ناحیه V_1 در چندین شدت نور اندازه‌گیری کردند. با این حال اختلاف بین یافته‌های Lee و Wilson عمیق‌تر است و آزمایشات اصلی متفاوتی وجود دارد: انتخاب بیهوشی‌ها

و مدت زمان تحریک لیزر و الگویی که برای تحریک استفاده شده (۱۷-۱۴). در تمامی این مطالعات فعالیت‌ها به صورت شبکه‌ای و اپتوژنتیک بررسی شدند که تحریک نورون‌های مهاری در هر نوع به صورت دسته جمعی و بر روی نورون‌های تحریکی بود. در سال ۲۰۱۵ برای حل این اختلاف دکتر صفری و همکاران در موسسه دانش مغز ریکن ژاپن، این تحریک را به صورت تک نورونی و با تکنیک پچ کلمپ سلول کامل، در حیوان زنده بررسی کردند که این پژوهش برای اولین بار در بین پژوهشگران صورت گرفته بود و در سال ۲۰۱۷ مقاله آن به چاپ رسید که تحلیل دقیق تاثیر تک نورونی می‌تواند به حل مساله کمک کند و آزمایش به این صورت می‌باشد که جریان‌های تک پس‌سیناپسی مهاری (uIPSCs) را با جریان‌های کلی IPSCs به صورت درون‌تنی (in vivo) و برون‌تنی (in vitro) در موش‌های تراریخته با بیان پروتئین‌های حساس به نور کانالوردپسین۲ (ChR2) مقایسه کردند و دریافتند که حداقل حدود ۱۴ نورون PV^+ اتصالات قوی با سلول‌های پیرامیدال پس‌سیناپسی دارند اما تعداد بسیاری از نورون‌های SST^+ اتصالات ضعیفی داشتند. فعالیت یا مهار نورون‌های تک PV^+ پاسخ‌های بصری سلول‌های پیرامیدال پس‌سیناپسی را در ۶ از ۷ جفت‌ها تغییر می‌دهند اما نورون‌های تک SST^+ تغییر قابل توجهی را در ۸ از ۱۱ جفت‌ها نشان ندادند. همچنین نشان دادند که نورون‌های PV^+ می‌توانند به تنهایی فعالیت کنند و تاثیر بر منحنی پاسخ و میزان پاسخ نورون تحریکی داشته باشند اما ممکن است بیشتر نورون‌های SST^+ به صورت گروهی روی سلول پیرامیدال عمل کنند (۶). مدل‌سازی شبکه‌های عصبی به عنوان یک ابزار قدرتمند در درک رفتار نورون‌ها و سیستم‌های عصبی عمل می‌کند. این رویکرد محاسباتی امکان ایجاد مدل‌های عمومی و دقیق‌تری را فراهم می‌کند که قادر به شبیه‌سازی رفتار اسپایک انواع مختلف نورون‌ها با دقت بالا هستند. این مدل‌ها به تفاوت‌های ظریف در پاسخ‌های نورونی حساس بوده و درک بهتری از مکانیسم‌های عصبی ارائه می‌دهند. یکی از کاربردهای مهم استفاده از مدل‌های GLIF برای شناسایی و طبقه‌بندی نورون‌ها بر اساس رفتار دینامیک آنها مانند سرعت شلیک و پاسخ به ورودی‌هاست. این مدل‌ها امکان تحلیل دقیق‌تری از ویژگی‌های نورونی را فراهم کرده و رابطه میان ویژگی‌های زیستی (مانند زمان‌بندی اسپایک‌ها و جریان‌های یونی) و عملکرد شبکه‌های عصبی را کشف می‌کنند. این پژوهش همچنین به ساده‌سازی مدل‌های پیچیده‌ی نورونی برای شبیه‌سازی‌های بزرگ‌مقیاس با دقت مناسب و زمان کمتر می‌پردازد. علاوه بر این معیارهای کمی مانند زمان بازیابی و حساسیت به ورودی‌ها ارائه می‌شوند تا عملکرد نورون‌ها را دقیق‌تر تحلیل کنند. توسعه ابزارهای محاسباتی نیز بخشی از این پژوهش است که امکان مدل‌سازی سیستم‌های عصبی بزرگ مقیاس را فراهم می‌کند. این ابزارها می‌توانند در شبیه‌سازی بخش‌هایی از مغز و تحلیل عملکرد آنها مورد استفاده قرار گیرند. در نهایت، این اهداف به پیشبرد شبیه‌سازی‌های زیستی و محاسباتی کمک می‌کنند و پلی میان داده‌های تجربی و مدل‌سازی‌های نظری ایجاد می‌نمایند. این مدل‌ها نه تنها به درک بهتر اختلالات عصبی مانند صرع، پارکینسون و آلزایمر کمک می‌کنند بلکه می‌توانند در طراحی روش‌های درمانی جدید و هدفمند نیز مورد استفاده قرار گیرند. به این ترتیب مدل‌سازی شبکه‌های عصبی به عنوان یک ابزار کلیدی در علوم اعصاب محاسباتی نقش مهمی در پیشبرد دانش ما از سیستم‌های عصبی و بیماری‌های مرتبط با آنها ایفا می‌کند. هدف ما از ارائه مدل پیش‌بینی بهتر رفتار نورون‌ها در زمینه مدل‌سازی نقش نورون‌های مهاری در تحریک بینایی است که از مدل GLIF استفاده شده است. برای تکمیل پژوهش‌های دکتر صفری و پاسخ به نتایج متناقض مقالات قبلی نیاز به مدل‌سازی و تحلیل دقیق‌تری داریم تا بتوانیم اطلاعات جامع‌تری در این حوزه به دست آوریم.

روش کار

جمع‌آوری داده‌های الکتروفیزیولوژیکی

داده‌های مورد استفاده در این پژوهش از منبع معتبر موسسه Allen استخراج شده که به صورت الکتروفیزیولوژیکی از موش با تکنیک پچ کلمپ جمع‌آوری شده. ثبت‌های پچ کلمپ تمام سلول (Whole cell patch clamp recordings) اطلاعات اولیه‌ای را در مورد خواص شلیک سلول ارائه می‌دهد. پایگاه داده موسسه Allen، بینش‌های بنیادی در مورد ویژگی‌های شلیک سلولی، از جمله نورون‌های مهاری PV^+ و SST^+ ارائه می‌دهد. ثبت‌های ما شامل طیف وسیعی از محرک‌ها مانند پالس‌های مربعی کوتاه، مربعی بزرگ، رمپ‌های آهسته و نویز طبیعی برای ارزیابی ویژگی‌های ذاتی این نورون‌ها بود. بخش‌های مورد استفاده در پژوهش‌های ما از بافت مغز موش بالغ استخراج شدند. برای تهیه برش‌های مغزی از موش‌های نر یا ماده بین ۴۵ تا ۷۰ روز استفاده شد. موش‌ها با ۵ درصد ایزوفلوران بیهوش شدند و سپس با ۲۵ یا ۵۰ میلی‌لیتر مایع مغزی نخاعی مصنوعی یخ‌زده و اکسیژن‌دار (ACSF.I) با سرعت جریان ۹ میلی‌لیتر در دقیقه از طریق تزریق داخل قلبی پرفیوژن شدند. که این داده‌ها را می‌توانید در پایگاه داده موسسه Allen مشاهده کنید (۱۰، ۱۱). پتانسیل غشایی (membrane potential)، زمان‌بندی اسپایک‌ها (spike timing) و پاسخ به ورودی‌های مختلف اندازه‌گیری شد. خطوط ترانس‌ژنیک استفاده شده برای انتخاب انواع خاصی از

نورون‌ها طراحی شده بودند که ویژگی‌های متنوعی دارند. از داده‌های سه زیرگروه اصلی نورون‌ها به عنوان نورون‌های پیرامیدال تحریکی و دو نورون اصلی مهاری به عنوان PV^+ و SST^+ استفاده کردیم (۵).

از موش‌های تراریخته زیر استفاده کردیم:

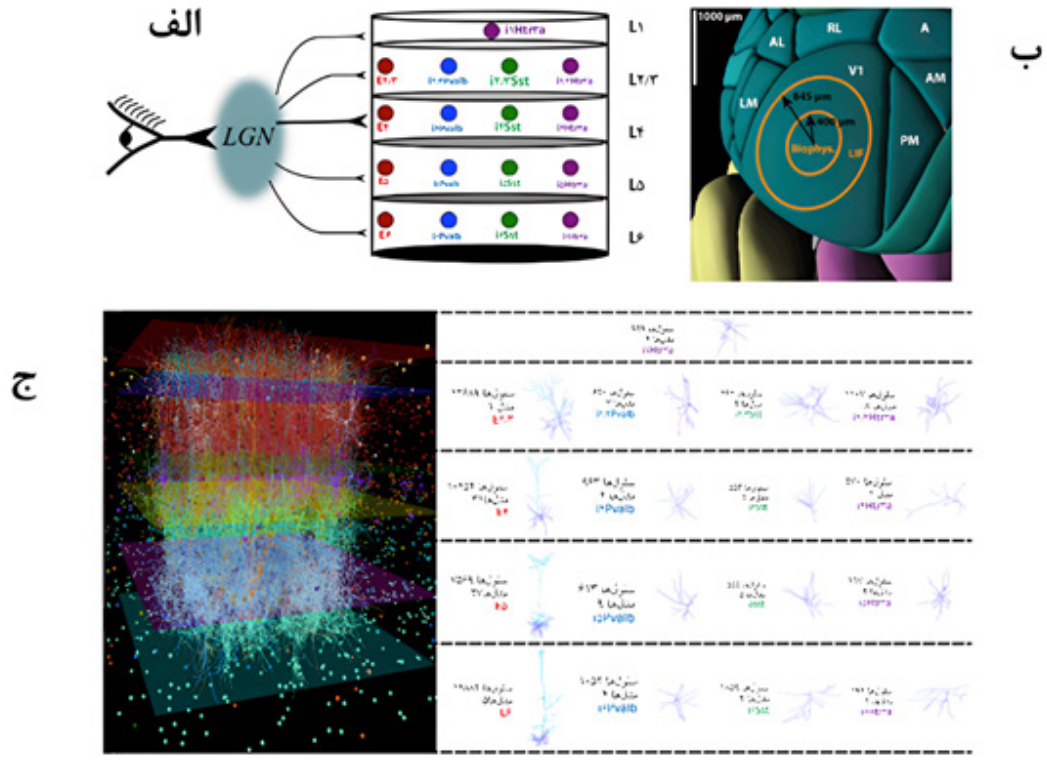
Pvalb-IRES-Cre

Sst-IRES-Cre

Nr5a1-Cre

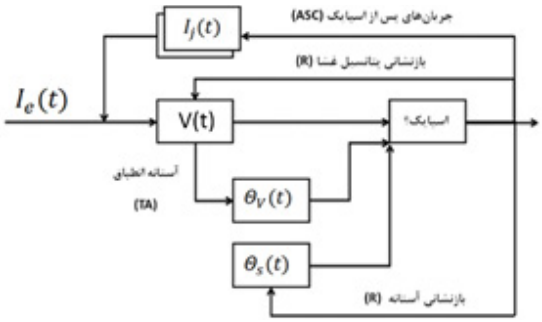
طراحی مدل انتگرال و آتش نشتی تعمیم‌یافته GLIF

در این پژوهش از مدل‌های GLIF استفاده شده بود که رفتار شلیک نورون‌ها را در پنج سطح پیچیدگی شبیه‌سازی می‌کردند که برای بازتولید رفتار اسپایک نورون‌های موش و انسان استفاده می‌شدند. با شروع مدل انتگرال و آتش نشتی (LIF) سه تعمیم اضافه شد: الف) جریان‌های پس از اسپایک نشان‌دهنده اثرات کندتر کانال‌های یونی بودند. ب) ولتاژ زیر آستانه و تغییرات وابسته به اسپایک در آستانه ناشی از فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی کانال‌های یونی بودند و ج) قاعده بازنشانی ولتاژ و آستانه که از داده‌های الکتروفیزیولوژی به دست آمده بود. روش بهینه‌سازی احتمال نورون مدل را با نویز ذاتی حداکثر می‌کرد تا اسپایک‌ها را دقیقاً بازتولید کند و ارزیابی می‌شد (شکل ۱ الف و ج) (۱۲). شکل ۱ ب نمای شماتیکی از یکپارچه‌سازی داده‌های ساختاری (مانند اتصالات سیناپسی و مورفولوژی نورون‌ها) و عملکردی (مانند فعالیت اسپایک و پاسخ‌های نورونی به محرک‌های بینایی) در مدل‌های چندمقیاسی قشر بصری اولیه موش را نشان می‌دهد. داده‌ها پس از جمع‌آوری و پیش‌پردازش در یک چارچوب یکپارچه‌سازی قرار می‌گیرند تا مدل‌هایی از سطح تک نورونی تا شبکه‌های بزرگ مقیاس ایجاد شوند. این مدل‌ها تعاملات نورونی و جمعیت‌های عصبی را شبیه‌سازی کرده و با پارامترسازی، شبیه‌سازی و اعتبارسنجی تعاملات ساختار_عملکرد را بررسی می‌کنند. این رویکرد سیستماتیک به درک بهتر مکانیسم‌های عصبی پردازش بینایی کمک می‌کند. مدل استاندارد LIF نقطه شروعی بود که به مدل‌های انتگرال و آتش نشتی تعمیم یافت. در مدل استاندارد ($GLIF_1$) LIF، جریان تزریقی به سلول باعث افزایش ولتاژ به صورت خطی بود. وقتی ولتاژ به آستانه ثابت رسید ($\theta\infty$) مدل اسپایک‌ها و آستانه به پتانسیل استراحت نورون بازنشانی می‌شد. مدل $GLIF_2$، مدل $GLIF_1$ را با ترکیب قواعد بازنشانی واقعی‌تر (R) برای ولتاژ و آستانه ارتقا داد. تغییرات سریع پتانسیل‌های عمل با پویایی کندتر دنبال می‌شد که بر حالت نورون اثر می‌گذارد. ولتاژ پس از اسپایک به حالت استراحت بازنشانی نمی‌شد و آستانه در مقداری ثابت باقی نمی‌ماند. مدل $GLIF_2$ به این فرض ادامه می‌داد که اسپایک‌ها به اندازه کافی مشابه هستند به طوری که می‌توان رابطه‌ای بین ولتاژ و حالت آستانه قبل و بعد از اسپایک پیدا کرد.



شکل ۱. مروری بر مدل‌های V_1. الف: مدل‌ها از یک دسته تحریکی و سه دسته مهاری (Pvalb، Sst، Htr3a) ب: تصویر قشر خلفی موش، که V_1 و نواحی قشر بینایی بالاتر و ناحیه تحت پوشش مدل‌ها را نشان می‌دهد. ج: تجسم شبکه با جزئیات بیوفیزیکی

رابطه خطی خاص ولتاژ بعد از اسپایک به عنوان تابعی از ولتاژ قبل از اسپایک مستقیماً از داده‌های الکتروفیزیولوژیکی دریافت می‌شد. این رابطه همچنین عرض اسپایک یا "دوره بی‌پاسخی" را تعریف می‌کرد و زمانی اجرا می‌شد که در آن مدل نمی‌توانست اسپایک دیگری تولید کند. علاوه بر دوره بی‌پاسخی به دلیل مکانیسم‌هایی مانند غیرفعال شدن آهسته جریان‌های وابسته به ولتاژ که در طول اسپایک فعال می‌شدند، اغلب دشوارتر است که نورون را دوباره بعد از اولین اسپایک ایجاد کنیم. مدل $GLIF_4$ هم قواعد بازنشانی $GLIF_2$ و هم جریان‌های پس از اسپایک $GLIF_3$ را در خود جای می‌داد. در نهایت دپلاریزاسیون آهسته می‌توانست منجر به غیرفعال شدن جزئی جریان سدیم وابسته به ولتاژ شود که باعث ایجاد اسپایک می‌شد. در $GLIF_5$ این مکانیسم را در آستانه تطبیقی (AT) که به پتانسیل غشاء وابسته بود، وارد کردیم. توجه داشته باشید که تعداد متغیرها از یک (V(t)) برای $GLIF_1$ به دو ($\Theta_s(t)$، V(t)) برای $GLIF_2$ و غیره تا پنج برای $GLIF_5$ افزایش یافت (۱۳).



شکل ۲. خانواده مدل‌های GLIF به صورت شماتیک ارائه شده است و تعامل بین متغیرهای حالت در سطوح مختلف را نشان می‌دهد.

در زیر به اختصار تعریفی از معادله پنج مدل مختلف GLIF به صورت یکجا ارائه شده است:

$$X = \{V(t), \Theta_s(t), I_{(j=1,2)}(t), \Theta_V(t)\}$$

این معادله به ترتیب از چپ به راست نشان‌دهنده پتانسیل غشاء نورون، جزء وابسته به اسپایک آستانه، دو جریان پس از اسپایک و جزء وابسته به پتانسیل غشاء آستانه بود. در شکل ۲ تعاملات بین متغیرهای حالت برای سطوح مختلف معادلات مدل را نشان داده می‌شد. فرض شده بود که این متغیرهای حالتی به صورت خطی بین اسپایک‌ها هستند.

$$V'(t) = \frac{1}{C}\left(I_e(t) + \sum_j I_j(t) - \frac{1}{R}(V(t) - E_L)\right) \quad (۱)$$

$$\Theta_s'(t) = -b_s\Theta_s(t) \quad (۲)$$

$$I_j'(t) = -k_j I_j(t) : j = 1,2 \quad (۳)$$

$$\Theta_v'(t) = a_V(V(t) - E_L) - b_v(\Theta_v(t)) \quad (۴)$$

که C ظرفیت نورون، R مقاومت غشاء، E_L پتانسیل غشاء در حال استراحت، I_e جریان خارجی، $1/K_j$، $1/b_s$، $1/b$ ثابت‌های زمانی جریان‌های پس از اسپایک، اسپایک و وابستگی ولتاژ آستانه بودند و a_v نیز پتانسیل غشا را با آستانه متصل می‌کرد.

اگر $V(t) > \Theta_v(t) + \Theta_s(t) + \Theta_\infty$ اسپایک تولید می‌شد. پس از یک بی‌پاسخی، δ_t، متغیرهای حالت با وابستگی خطی به حالت قبل اسپایک آپدیت می‌شدند:

$$V(t_+) \leftarrow E_L + f_v \times (V(t_-) - E_L) - \delta V \quad (۵)$$

$$\Theta_s(t_+) \leftarrow \Theta_s(t_-) + \delta\Theta_s \quad (۶)$$

$$I_j(t_+) \leftarrow f_j \times I_j(t_-) + \delta I_j \quad (۷)$$

$$\Theta_v(t_+) \leftarrow \Theta_v(t_-) \quad (۸)$$

جایی که t_+ و t_- به ترتیب نشان‌دهنده زمان بعد و قبل از اسپایک بودند. f_v و δV شیب و نقطه رابطه خطی ولتاژ قبل و بعد از اسپایک بودند. $\delta\Theta_s$ دامنه آستانه ناشی از اسپایک پس از اسپایک زدن بود. f_j، کسری از جریان پس از اسپایک بود که همیشه روی ۱ تنظیم می‌شد. δI^j، دامنه جریان های ناشی از اسپایک بود.

تنظیم و بهینه‌سازی مدل‌ها

هر مدل GLIF با الگوریتم‌های محاسباتی پیشرفته بهینه‌سازی پارامتری تنظیم شد تا پارامترهای مدل به‌گونه‌ای بهینه شوند که با داده‌های واقعی مطابقت بهتری داشته باشند. این پارامترها شامل ثابت‌های زمانی نورون، آستانه اسپایک و جریان‌های تطبیقی هستند. بهینه‌سازی با استفاده از روش‌های کالیبراسیون پارامتری مانند کمینه‌سازی ریشه میانگین مربعات خطا (RMSE) انجام شد تا تفاوت بین ولتاژ غشایی مدل‌شده و داده‌های تجربی کاهش یابد و رفتار اسپایکینگ نورون‌ها به‌خوبی بازتولید شود.

ارزیابی عملکرد مدل‌ها

مدل‌های مختلف از نظر دقت در بازتولید پاسخ اسپایکینگ نورون‌ها با داده‌های تجربی ارزیابی شدند تا میزان تطابق رفتار پیش‌بینی‌شده با رفتار واقعی روشن شود. معیارهای ارزیابی شامل RMSE (ریشه میانگین مربعات خطا) برای اندازه‌گیری دقت ولتاژ پیش‌بینی‌شده، شباهت زمانی اسپایک‌ها برای بررسی دقیق زمان‌بندی اسپایک‌ها و دقت بازتولید الگوهای اسپایک بود که باید توانایی مدل در شبیه‌سازی ویژگی‌های خاص هر نوع نورون را منعکس کند (۱۴).

طبقه‌بندی انواع نورون‌ها

با استفاده از مدل‌های GLIF نورون‌ها بر اساس ویژگی‌های بیوفیزیکی و پاسخ اسپایک به دسته‌های مختلف طبقه‌بندی شدند. نورون‌ها بر اساس پارامترهای استخراج شده از مدل‌ها (مانند زمان ثابت، آستانه شلیک و جریان تطبیق) طبقه‌بندی شدند. از روش‌های تحلیل آماری برای شناسایی شباهت‌ها و تفاوت‌ها میان نورون‌ها استفاده شد. طبقه‌بندی نورون‌ها کمک کرد تا ویژگی‌های متمایزکننده انواع مختلف نورون‌ها مشخص شود (۱۵).

شبیه‌سازی شبکه‌های نورونی

مدل‌های کالیبره‌شده در شبیه‌سازی‌های پیچیده‌تری به منظور مطالعه دینامیک شبکه‌های عصبی و ویژگی‌های فردی نورون‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. هدف این مرحله بررسی چگونگی تعامل بین نورون‌های مختلف با ویژگی‌های شبیه‌سازی‌شده بود. از مدل‌های بهینه‌شده GLIF در شبیه‌سازی‌های بزرگ‌تر استفاده شد و تأثیر ویژگی‌های خاص هر نورون بر رفتار کلی شبکه بررسی شد. رفتار شلیک نورون‌ها را در پنج سطح پیچیدگی با ماژول شبیه‌سازی Allen SDK GLIF شبیه‌سازی کردیم. این ماژول آستانه اسپایک شبیه‌سازی شده نورون را هر زمان که ولتاژ از آستانه بالاتر می‌رفت، پتانسیل‌های عمل را ثبت می‌کرد. پتانسیل‌های عمل قوانین تنظیم مجدد را آغاز می‌کردند که ولتاژ و آستانه را بروزرسانی و (به صورت اختیاری) جریان‌های پس از اسپایک را تحریک می‌کردند. شبیه‌ساز Allen SDK GLIF با Python 2.7.9 که به عنوان بخشی از Anaconda Python نصب شده بود، توسعه و آزمایش می‌شد (۱۸-۲۱). مدل‌های $GLIF_1$ تا $GLIF_5$ که بر اساس اصول ریاضی و داده‌های تجربی توسعه یافته‌اند. این مدل‌ها به صورت سلسله‌مراتبی طراحی شده‌اند:

$GLIF_1$: شبیه‌سازی دینامیک پایه‌ای ولتاژ غشا با ورودی جریان و آستانه اسپایک.

$GLIF_2$ تا $GLIF_5$: اضافه کردن مکانیسم‌های بیوفیزیکی مانند تطبیق

اسپایک و بازیابی.

شبیه‌سازی بر اساس معادلات دیفرانسیل مرتبه اول انجام شد:

$$\tau m \frac{dV}{dt} = -(V - Erest) + Iinput$$

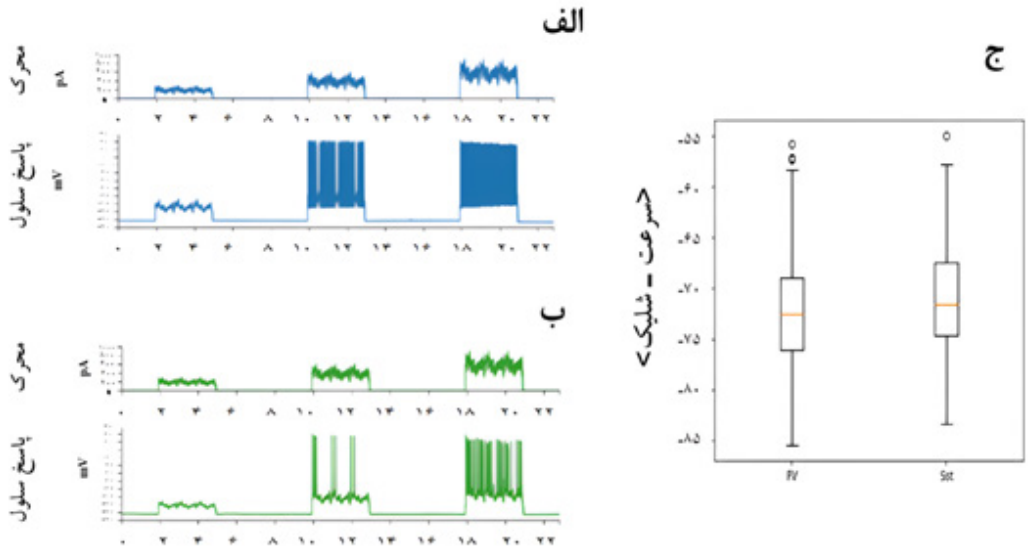
این معادلات در مدل‌های پیچیده‌تر با تطبیق جریان‌ها و آستانه دینامیکی تکمیل شدند. جریان‌های مصنوعی و طبیعی (بر اساس داده‌های تجربی ثبت شده) به مدل اعمال شدند تا رفتار اسپایک نورون‌ها شبیه‌سازی شود. پارامترهای مدل برای هر نورون بهینه شدند مانند: زمان ثابت غشا (τm)، آستانه شلیک ($V_{threshold}$)، جریان‌های تطبیق ($I_{adaptation}$)، جریان‌های بازیابی ($I_{recovery}$). الگوریتم‌های بهینه‌سازی Least Squares Fitting برای تطبیق پارامترها با داده‌های واقعی استفاده شدند و بهینه‌سازی با هدف کاهش خطا بین ولتاژ مدل و ولتاژ ثبت شده نورون انجام شد. مراحل شبیه‌سازی به این صورت انجام شد که جریان‌های پالس‌های الکتریکی با دامنه‌ها و الگوهای متنوع به مدل‌ها اعمال شدند تا واکنش نورون‌ها تحت شرایط مختلف بررسی شود. معادلات دیفرانسیل مرتبط با هر مدل با استفاده از روش‌های عددی از جمله روش اویلر حل شدند تا دینامیک سیستم به دقت شبیه‌سازی گردد. خروجی شبیه‌سازی شامل ولتاژ غشای نورون‌ها در طول زمان، زمان‌های شلیک اسپایک و رفتار تطبیقی نورون‌ها بود. مدل‌های بهینه‌شده برای هر نوع نورون در قالب شبکه‌های کوچک‌تر شبیه‌سازی شدند و ارتباطات بین نورون‌ها با استفاده از مدل‌های ساده سیناپسی شبیه‌سازی گردید. در این فرآیند هر نورون به عنوان یک گره در شبکه در نظر گرفته شد و نحوه ارسال و دریافت سیگنال‌ها مورد بررسی قرار گرفت. ورودی‌ها شامل پالس‌های تصادفی و ورودی‌های کنترل شده بودند و خروجی شبکه برای تحلیل دینامیک جمعی نورون‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

برای تحلیل نتایج شبیه‌سازی از چندین روش آماری به کار گرفته شد. RMSE (ریشه میانگین مربعات خطا) به منظور بررسی دقت مدل در بازتولید ولتاژ غشا و محاسبه تفاوت بین ولتاژ پیش‌بینی‌شده مدل و ولتاژ ثبت شده استفاده گردید. تحلیل واریانس (ANOVA) برای مقایسه دقت مدل‌های مختلف ($GLIF_1$ تا $GLIF_5$) و بررسی تأثیر پارامترها و پیچیدگی مدل‌ها بر عملکرد آنها به کار رفت. همچنین، روش Cross-Correlation برای مقایسه زمان‌بندی اسپایک‌های مدل و داده‌های واقعی به کار گرفته شد که نشان‌دهنده میزان شباهت رفتار دینامیکی مدل با نورون واقعی است. توزیع فاصله بین اسپایک‌ها (ISI Distribution) برای تحلیل زمان‌بندی اسپایک‌ها و پایداری پاسخ‌های نورون لحاظ گردید و مدل‌ها از نظر بازتولید الگوی فاصله بین اسپایک‌ها بررسی شدند. در نهایت، آزمون‌های آماری غیرپارامتریک، مانند آزمون Mann-Whitney U، برای مقایسه ویژگی‌های آماری نورون‌ها بین دسته‌های مختلف (نورون‌های تحریکی در مقابل نورون‌های مهاری) مورد استفاده قرار گرفت. در این پژوهش با ترکیب روش‌های تجربی، محاسباتی و آماری رفتار نورون‌ها را شبیه‌سازی و طبقه‌بندی کردیم. روش کار از داده‌محوری به مدل‌محوری حرکت کرده و ویژگی‌های واقعی نورون‌ها را با مدل‌سازی‌های دقیق مطابقت می‌دهد (۲۲).

یافته‌ها

• خصوصیات نورون‌های PV^+ و SST^+ در طول UP – state

در این بخش نتایج رفتار نورون‌ها در حالات مختلف (UP و DOWN) و مقایسه انواع نورون‌ها را بررسی کردیم. برای توصیف سرعت شلیک و ویژگی‌های ذاتی نورون‌های PV^+ و SST^+ ثبت‌ها انجام شد. هر دو نورون PV^+ و SST^+ بین حالت‌های Up و Down با هماهنگی منتقل شدند (شکل ۳ الف و ب). نورون های PV^+ سرعت شلیک بالاتری نسبت به نورون‌های SST^+ نشان دادند (شکل ۳ ج، P<۰/۰۰۱). سرعت شلیک متوسط دو کلاس نورون عبارت بود از: PV^+=۱۵، IQR=9.55Hz، SST^+=۱۲، IQR=۱۳/۵۵.



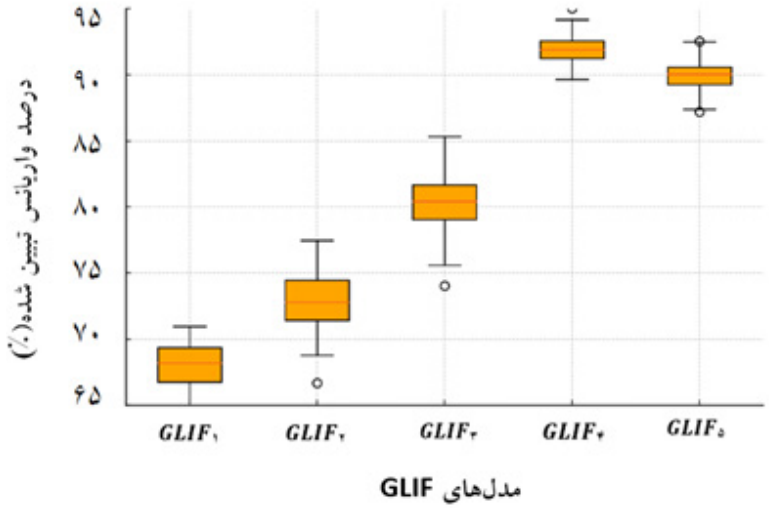
شکل ۳. نشانه‌های UP-state به صورت تجربی در نورون‌های PV^+ و SST^+. (الف) نمونه ای از Up-state در نورون‌های PV^+ که به طور همزمان ثبت شدند. (ب) نمونه‌ای از Up-state در نورون‌های SST^+ که به طور همزمان ثبت شدند. (ج) میانگین سرعت شلیک نورون‌های PV^+ و SST^+ در طول Up-state.

• روش‌های تنظیم مدل‌ها، ارزیابی عملکرد آنها و تحلیل تأثیر مکانیسم‌های مختلف در بازتولید رفتار نورونی

پس از تنظیم و بهینه‌سازی مدل بر روی مجموعه‌ای از محرک‌های آموزش، عملکرد مدل را بر روی محرک نویز "hold-out" آزمایش می‌کنیم که برای آموزش استفاده نشده و این کار انجام می‌شود تا اطمینان حاصل کنیم مدل‌های ما بیش‌برازش نشده‌اند. استفاده از داده‌های hold-out برای ارزیابی عملکرد مدل «استاندارد طلایی» برای انتخاب مدل است. عملکرد را بر اساس این که چقدر از واریانس زمانی در زمان‌های ایجاد ضربان داده‌ها توسط مدل در مقیاس زمانی ۱۰ میلی‌ثانیه قابل توضیح است، اندازه‌گیری کردیم. ابتدا با آزمون Friedman نشان دادیم که با مقدار P برابر با ۲/۵۶e-۴۵، اختلافات کلی بین سطوح وجود دارد. بنابراین با آزمون Wilcoxon sign-ranked ادامه دادیم که در آن مقدار P با استفاده از روش Bejamini-Hochberg برای مقایسه‌های چندگانه اصلاح شدند. پیشرفت واریانس توضیحی از طریق سطوح مختلف مدل نشان داد که مکانیسم‌های مختلف برای دستیابی به رفتار اسپایک نورون‌های مهاری و تحریکی مهم هستند. به طور کلی $GLIF_1$ (معادل مدل انتگرال و آتش نشتی تعمیم‌یافته) واریانس بالای ۶۵ درصد داشتند که همه نورون‌ها در نظر گرفته شدند. مدل‌های نورون مهاری بهتر از مدل‌های تحریکی عمل کردند: ۸۲ درصد در مقابل ۶۹ درصد. معرفی قوانین بازنشانی در $GLIF_2$ عملکرد مدل‌ها را برای نورون‌های تحریکی (۶۳ درصد) و مهاری (۷۶ درصد) کاهش می‌دهد. جریان‌های پس از اسپایک به تنهایی در $GLIF_3$ به نورون‌های مهاری (۸۴ درصد) کمک می‌کند اما به نورون‌های تحریکی (۶۵ درصد) کمک نمی‌کند. برای تأیید این که بهبود برازش بین $GLIF_1$ و $GLIF_3$ از روندهای مختلف برای نورون‌های مهاری و تحریکی پیروی می‌کند، نسبت واریانس توضیحی دو به دو $GLIF_1$ را از مدل‌های $GLIF_3$ کم کردیم و دریافتیم که توزیع این تفاوت‌ها برای نورون‌های تحریکی و مهاری متفاوت است، نشان می‌دهد که جریان‌های پس از اسپایک در نورون‌های مهاری و تحریکی تأثیر متفاوتی دارند.

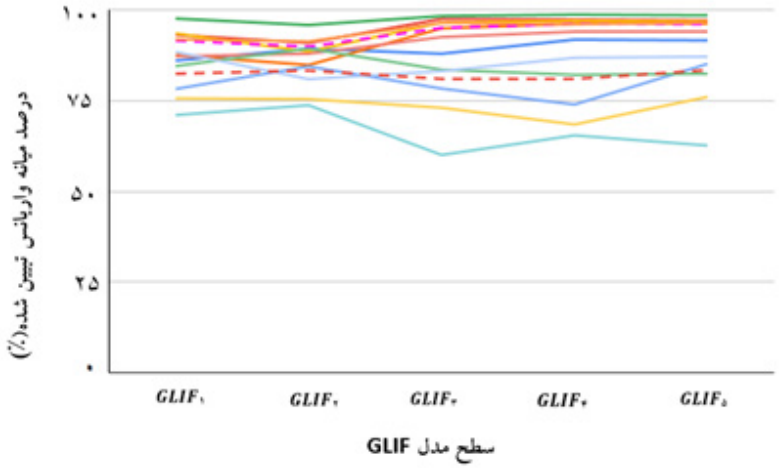
قرارگیری قاعده بازنشانی با جریان‌های پس از اسپایک در $GLIF_4$ عملکرد نورون‌های تحریکی (۷۹ درصد) و مهاری (۸۸ درصد) را بهبود می‌بخشد حتی اگر قاعده بازنشانی به تنهایی به عملکرد آسیب برساند. توزیع تفاوت بین $GLIF_3$ و $GLIF_4$ از نظر آماری برای نورون‌های مهاری و تحریکی متفاوت است. در نهایت افزودن آستانه تطبیقی همراه با جریان‌های پس از اسپایک و قاعده بازنشانی، بهبودی را برای سلول‌های تحریکی (۷۹ درصد) ایجاد می‌کند اما برای سلول‌های مهاری (۸۶ درصد) کار کمی انجام می‌دهد. افزودن قاعده بازنشانی که مستقیماً از داده‌ها اندازه‌گیری می‌شوند در واقع مانعی از توانایی مدل $GLIF_2$ برای بازآفرینی زمان‌های افزایش داده‌های عصبی می‌شود. ما بررسی کردیم که آیا رابطه‌ای بین توانایی مدل برای بازتولید رفتار زیر آستانه شکل موج ولتاژ و بازتولید زمان‌های اسپایک عصبی وجود دارد یا خیر. وقتی همه مدل‌ها را در نظر می‌گیریم به طور کلی بین توانایی مدل برای بازتولید ولتاژ زیر آستانه و توانایی آن برای بازتولید زمان‌های اسپایک همبستگی وجود دارد. با این حال زمانی که مقادیر عملکرد

متوسط را در نظر می‌گیریم که توانایی سطوح مختلف مدل را برای بازتولید ولتاژ زیرآستانه و زمان‌های اسپایک در نظر می‌گیرند اگرچه $GLIF_2$ ولتاژ زیرآستانه را بهتر از $GLIF_1$ و $GLIF_3$ تولید می‌کند اما در بازتولید رفتار اسپایکی بدتر عمل می‌کند. بنابراین توانایی مدل برای بازتولید ولتاژ زیر آستانه لزوماً به عملکرد بهتر زمان افزایش نمی‌یابد. به طور کلی مجموعاً ۱۶۷ نورون از ۳ خط ترانسژنیک با معیارهای تنظیم مدل $GLIF_1$ و $GLIF_3$ مطابقت داشتند. تنها برخی از نورون‌ها تحریک لازم برای ایجاد مدل‌های $GLIF_2$، $GLIF_4$ و $GLIF_5$ را دریافت کردند. ۵۱ نورون الزامات اضافی مدل‌های با قوانین بازنشانی ($GLIF_2$ و $GLIF_4$) را برآورده کردند و ۴۹ نورون تمام معیارها را برای یک مدل $GLIF_5$ داشتند. میانه‌های واریانس توضیحی همه داده‌ها را می‌توانید در شکل ۴ و ۵ مشاهده کنید.



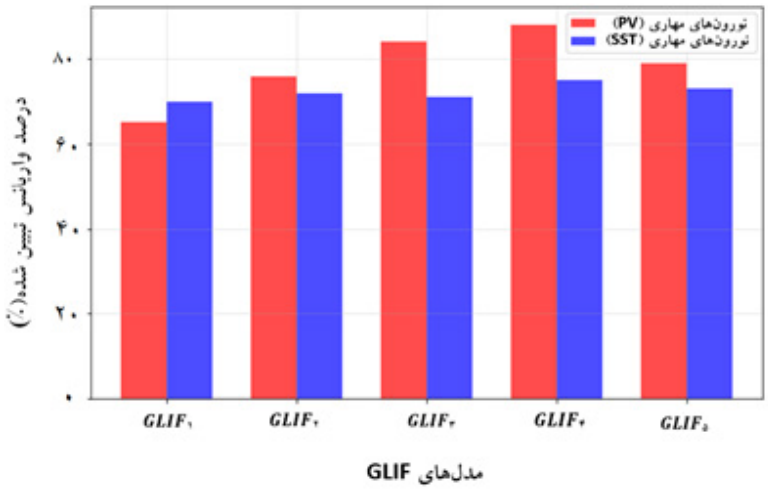
شکل ۴. نمودار جعبه‌ای از پراکندگی واریانس برای مدل‌های GLIF نورون‌های مهاری.

عملکرد مدل‌ها بر اساس درصد واریانس اندازه‌گیری شده است. این معیار نشان می‌دهد که مدل‌ها چقدر از رفتار زمانی نورون‌ها (مانند زمان‌های اسپایک) را توضیح می‌دهند. تفاوت بین مدل‌ها (مانند $GLIF_1$ تا $GLIF_4$) از طریق مقایسه واریانس توضیحی تحلیل شده است و همچنین تأثیر مکانیسم‌های مختلف (مانند قوانین بازنشانی، جریان‌های پس از اسپایک و آستانه تطبیقی) بر عملکرد مدل‌ها بررسی شده است. همان‌طور که در شکل ۶ می‌بینید، هر دو نوع نورون PV^+ (رنگ قرمز) و SST^+ (رنگ آبی) درصد بالایی از واریانس را در تمامی مدل‌ها نشان می‌دهند. این موضوع حاکی از این است که هر دو نوع نورون در توضیح واریانس داده‌ها در مدل‌های مشخص شده GLIF موثر هستند. مدل $GLIF_3$ بالاترین واریانس را در مقایسه با سایر مدل‌ها نشان می‌دهد که بیانگر توانایی برتر این مدل در بازتولید (capturing) دینامیک پیچیده فعالیت‌های عصبی است. این عملکرد برتر به دلیل توانایی مدل در شبیه‌سازی دقیق‌تر تغییرات زمانی و الگوهای پاسخ نورونی به ورودی‌های سیناپسی است که برای درک رفتارهای متنوع نورون‌ها در شرایط مختلف ضروری است. عملکرد مدل $GLIF_4$ نیز برای هر دو نوع نورون قابل توجه است که نشان می‌دهد تغییرات در ساختار مدل می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر عملکرد داشته باشد.

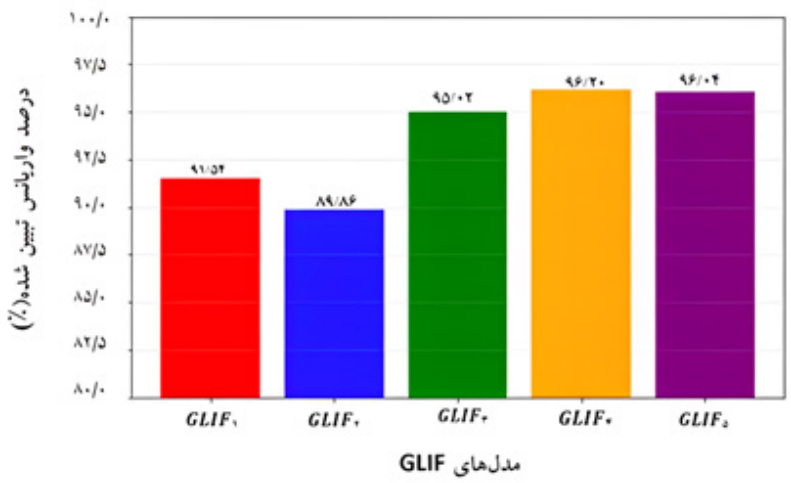


شکل ۵. مکانیسم‌های مختلف، عملکرد مدل را برای نورون‌های مهاری و تحریکی بهبود می‌بخشد

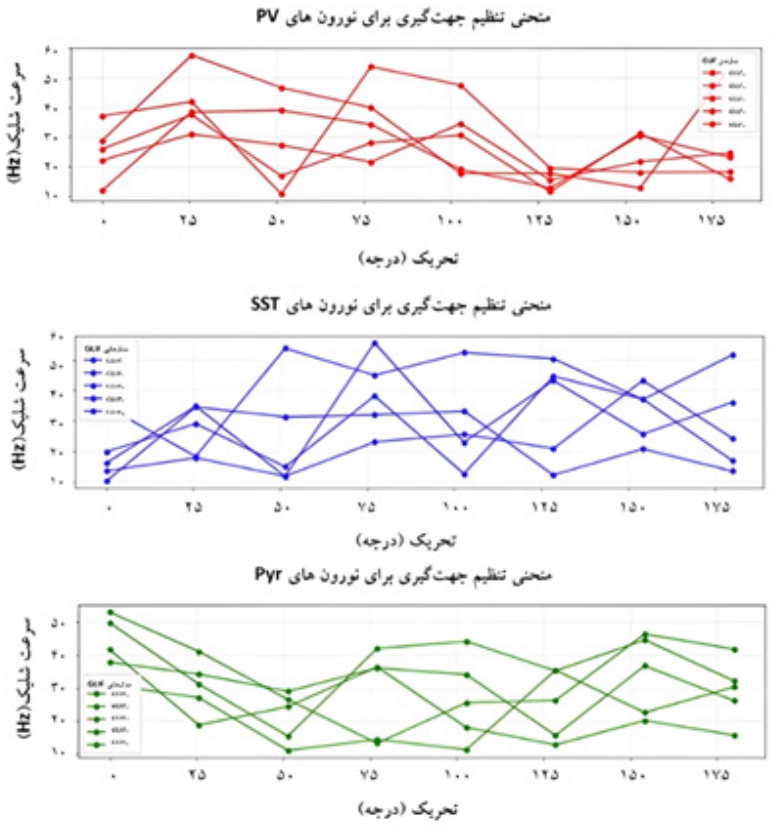
همان‌طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، مدل پایه ($GLIF_1$) عملکرد قابل‌توجهی نشان داد. به طور کلی، مدل‌های مهاری (PV و SST) در بازتولید زمان‌های شلیک موفق‌تر از مدل‌های تحریکی بودند. قوانین بازنشانی ($GLIF_2$) عملکرد مدل را کاهش دادند، در حالی که جریان‌های پس از شلیک ($GLIF_3$) باعث بهبود عملکرد مدل‌های مهاری شدند. ترکیب جریان‌های پس از شلیک و قوانین بازنشانی ($GLIF_4$) برای بهبود عملکرد مدل‌های تحریکی ضروری بود. آستانه سازگار وابسته به ولتاژ ($GLIF_5$) عملکرد مدل‌های تحریکی را بیشتر بهبود بخشید اما تأثیر محدودی بر نورون‌های مهاری داشت. خط قرمز نقطه‌چین نشان‌دهنده همه نورون‌های تحریکی، خط بنفش نقطه چین نشان‌دهنده همه نورون‌های مهاری است



شکل ۶. مقایسه درصد واریانس برای مدل‌های GLIF، در این شکل عملکرد دو نوع نورون مهاری (PV^+ و SST^+) در پنج مدل مختلف GLIF (از $GLIF_1$ تا $GLIF_5$) نشان داده شده



شکل ۷. نمودار میله‌ای مقایسه عملکرد مدل‌های مختلف GLIF را بر اساس درصد واریانس



شکل ۸. نمودار منحنی‌های تنظیم (Tuning Curves) برای نورون‌های مختلف (PV^+، SST^+ و Pyr) تحت تأثیر محرک‌های زاویه‌ای متفاوت از ۰ تا ۱۸۰ درجه و بر اساس چندین مدل هستند

اینترنورون‌ها با ویژگی‌های فیزیولوژیکی و عملکردی متمایز، تعاملات با نورون‌های پیرامیدال و دینامیک شبکه را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اینترنورون‌های PV^+ با سرعت شلیک بالا و مقاومت ورودی پایین، مهار سریع و قوی اعمال می‌کنند. سینتیک سریع آنها زمان‌بندی شلیک نورون‌های پیرامیدال را تنظیم کرده و الگوهای نوسانی شبکه را شکل می‌دهند. در مقابل اینترنورون‌های SST^+ با سرعت شلیک پایین‌تر و مقاومت ورودی بالاتر، مهار پایدار و کششی ارائه می‌دهند که تحرک نورون‌های پیرامیدال را در مقیاس‌های زمانی طولانی‌تر تعدیل می‌کنند.

این سلول‌ها به حفظ پایداری شبکه و جلوگیری از تحرک بیش از حد کمک می‌کنند. در مدل‌های GLIF اینترنورون‌های PV^+ اثر مهاری قوی و لحظه‌ای اعمال می‌کنند که برای همگام‌سازی فعالیت‌های عصبی و حفظ انسجام زمانی شبکه حیاتی است. از سوی دیگر اینترنورون‌های SST^+ نقش تعدیلی بیشتری دارند و بر نرخ کلی شلیک و واریانس فعالیت نورون‌های پیرامیدال تأثیر می‌گذارند. تأثیر آنها اغلب از طریق حلقه‌های بازخوردی است که تعادل بین تحریک و مهار را تنظیم کرده و پایداری شبکه را در طول زمان مدیریت می‌کنند. این تفاوت‌ها نشان می‌دهد که هر زیرگروه اینترنورونی نقش منحصر به فردی در تنظیم دینامیک شبکه‌های عصبی ایفا می‌کند.

بحث

مدل‌های GLIF می‌توانند به طور همزمان زمان‌های اسپایک نورون‌های بیولوژیکی را با تعداد کمی از پارامترها که قابل تغییرند، تولید کنند و همچنین تطبیق پیچیدگی مرتبط با ورودی جریان تا خروجی دنباله اسپایک را کاهش دهند و همچنین فهمیدیم که چگونگی پیچیدگی بر توانایی مدل‌ها برای همزمان بازتولید زمان‌های اسپایک و تمایز خطوط ترانس‌ژنیک از طریق خوشه‌بندی بدون نظارت تأثیر می‌گذارد در نتیجه مدل‌های پیچیده‌تر ($GLIF_3$ یا بیشتر) نسبت به مدل‌های کمتر پیچیده در بازتولید زمان‌های اسپایک بیولوژیکی و تمایز خطوط ترانس‌ژنیک بهتر هستند. هنگامی که همه پارامترها به طور همزمان بهینه‌سازی شوند، افزودن مکانیسم‌های جدید به مدل پیشین می‌تواند خطای تابع را کاهش دهد؛ اما خطر overfitting وجود دارد. همچنین بهینه‌سازی بر اساس واریانس، دیگر محدب نبوده (این ویژگی به این معنی است که منحنی تابع هیچ‌گاه به سمت بالا نخواهد رفت و به همین دلیل هر حد که با معادله خطی بین دو نقطه متصل شود همیشه بالاتر از منحنی تابع قرار دارد) و نیاز به محاسبات بیشتر دارد. پیشرفت توضیح واریانس برای سطوح مختلف GLIF نشان می‌دهد که جریان‌های پس از اسپایک برای رفتار اسپایکی نورون‌های مهاری حیاتی‌اند. ترکیب این جریان‌ها و قوانین بازنشانی عملکرد نورون‌های تحریکی را بهبود می‌بخشد در حالی که ادغام آستانه ولتاژ فعال نیز تأثیر مثبتی بر نورون‌های تحریکی دارد. نورون‌های مهاری عملکرد بهتری در بازسازی زمان‌های اسپایک دارند. طول برش و تعداد اسپایک‌ها به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های کلیدی توانایی مدل در بازتولید زمان‌های اسپایک تأثیرگذارند. برای توصیف انواع سلول‌های مرتبط با تبدیل ورودی/خروجی در آزمایش‌های الکتروفیزیولوژی می‌توان الگوریتم‌های خوشه‌بندی را روی ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک اجرا کرد. روش دیگر استفاده از اطلاعات دنباله اسپایک و مدل‌سازی روابط ورودی/خروجی و سپس خوشه‌بندی پارامترها است. این پژوهش با ارائه رویکردی نوین در مدل‌سازی نورون، بهبودهایی در دقت و کارایی مدل‌ها را به همراه داشته است. برخلاف مدل‌های پیشین که نورون‌ها را به صورت گروهی بررسی می‌کردند، این مطالعه به تحلیل فردی نورون‌ها پرداخته و می‌کوشد تا دقت مدل‌سازی را بهبود بخشد. با افزودن قوانین بازنشانی و جریان‌های پس از اسپایک به مدل‌های سنتی LIF، عملکرد مدل‌ها در پیش‌بینی الگوهای اسپایک ارتقا یافته است. این پژوهش بر نورون‌های مهاری تمرکز دارد و رویکردی جامع برای مقایسه این نورون‌ها با نورون‌های تحریکی ارائه می‌کند. استفاده از روش hold-out برای ارزیابی مدل‌ها نیز می‌تواند به دقت بیشتر کمک کرده و از بیش‌برازش جلوگیری کند. با این حال، مدل‌های GLIF هنوز با محدودیت‌هایی مواجه هستند؛ از جمله عدم در نظر گرفتن ویژگی‌های پیچیده‌تر مانند پلاستیسیته سیناپسی و وابستگی‌های طولانی مدت. همچنین تمرکز بر نورون‌های ثبت‌شده از خطوط ترانس‌ژنیک ممکن است به تعمیم‌پذیری نتایج به تمام نورون‌های مغزی محدودیت‌هایی وارد کند. در آینده، پیشنهاد شده است که مدل‌های GLIF با افزودن مکانیسم‌هایی مانند پلاستیسیته سیناپسی و وابستگی زمانی به فرکانس اسپایک‌ها بهبود یابند. همچنین بررسی این مدل‌های نورونی در شرایط پاتولوژیک (مانند بیماری‌های عصبی) و استفاده از محرک‌های پیچیده‌تر، می‌تواند به درک بهتر فرآیندهای عصبی و بهبود دقت مدل‌های شبیه‌سازی کمک کند. مطالعه مدارهای عصبی به جای نورون‌های منفرد و مدل‌سازی تعاملات بین نورون‌های مهاری و تحریکی نیز می‌تواند درک بهتری از شبکه‌های عصبی و پردازش اطلاعات به همراه داشته باشد. در نهایت، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که دقت مدل‌سازی می‌تواند افزایش یابد و به ویژه در زمینه توسعه مدل‌های دقیق‌تر برای شبیه‌سازی مغز و بهبود عملکرد شبکه‌های عصبی مصنوعی کمک‌رسان باشد. با این وجود، توجه به شواهد و محدودیت‌های ذکر شده در بررسی نتایج ضروری است تا دقت علمی مقاله به‌خوبی حفظ شود.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر با بررسی مدل‌های GLIF، ویژگی‌های اسپایک نورون‌های تحریکی و مهاری را تحلیل کرد. نتایج نشان داد که افزایش پیچیدگی مدل‌ها مانند افزودن جریان‌های پس از اسپایک و قوانین بازنشانی، توانایی آنها را در بازتولید الگوهای اسپایک واقعی به طور معناداری بهبود می‌بخشد. مدل‌های پیچیده‌تر مانند $GLIF_4$ تا ۸۸ درصد از واریانس داده‌های نورونی را توضیح دادند در حالی که مدل‌های ساده‌تر

مانند $GLIF_1$ تنها ۶۵ درصد را پوشش دادند. این بهبود به ویژه در نورون‌های مهاری مشهود بود جایی که مدل‌ها ۸۲ درصد از واریانس را توضیح دادند در مقایسه با ۶۹ درصد برای نورون‌های تحریکی. این تفاوت نشان می‌دهد که مکانیسم‌های نورون‌های مهاری ممکن است منظم‌تر و قابل پیش‌بینی‌تر باشند. یکی از یافته‌های کلیدی این بود که بازتولید دقیق ولتاژ زیرآستانه لزوماً به بهبود پیش‌بینی زمان‌های اسپایک منجر نمی‌شود. برای مثال مدل $GLIF_2$ ولتاژ زیرآستانه را بهتر بازتولید کرد اما در پیش‌بینی زمان‌های اسپایک عملکرد ضعیف‌تری داشت. این نتیجه نشان می‌دهد که مکانیسم‌های اسپایکینگ مانند قوانین بازنشانی و جریان‌های پس از اسپایک نیز باید در نظر گرفته شوند. پژوهش همچنین تفاوت‌های بین زیرگروه‌های نورون‌های مهاری مانند اینترنورون‌های PV^+ و SST^+ را بررسی کرد. اینترنورون‌های PV^+ با مهار سریع و دقیق خود از پردازش سریع سیگنال‌ها حمایت می‌کنند در حالی که اینترنورون‌های SST^+ مهار کندتر و متعادل‌تری را فراهم می‌کنند که فعالیت شبکه را در طول مدت تثبیت می‌کند. این تفاوت‌ها اهمیت درک نقش زیرگروه‌های نورونی در تنظیم فعالیت شبکه‌های عصبی را نشان می‌دهد. در نهایت این مطالعه تأکید می‌کند که مدل‌سازی نورونی باید فراتر از بازتولید ویژگی‌های زیرآستانه‌ای باشد و الگوهای اسپایک را نیز به دقت در نظر گیرد. یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهند که تفاوت‌های عملکردی بین نورون‌های مهاری و تحریکی و تأثیر مکانیسم‌های مختلف بر این دو نوع نورون یکی از نقاط برجسته این مقاله است. این نتایج می‌توانند به طراحی مدل‌های دقیق‌تر برای تحلیل و شبیه‌سازی فعالیت نورونی در سیستم‌های عصبی کمک کنند و درک ما را از نقش نورون‌های مهاری در دینامیک شبکه‌های عصبی بهبود می‌بخشند. این بهبودها ممکن است منجر به توسعه مدل‌های واقع‌بینانه‌تر برای مطالعه پردازش اطلاعات در مغز شوند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق در پژوهش

در این مطالعه از داده‌های حیوانی منتشر شده توسط مؤسسه آلن (Allen Institute) استفاده شده است. این داده‌ها مربوط به مطالعاتی هستند که توسط این مؤسسه انجام شده و مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی سازمان ملی سلامت ایالات متحده (NIH Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals) و با تأیید کمیته اخلاقی مربوطه جمع‌آوری شده‌اند. در پژوهش حاضر، هیچ‌گونه مداخله یا استفاده مستقیم از حیوانات صورت نگرفته است.

مشارکت نویسندگان

پیش‌نویس مقاله را نویسنده اول نوشته است. پس از بازبینی و اعمال برخی اصلاحات توسط سایر نویسندگان، نسخه نهایی با مسئولیت نویسنده دوم تدوین شد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از رساله دکتری است. از کلیه اساتید و متخصصانی که ما را با نظراتشان یاری کردند سپاس‌گزاریم.

منابع مالی

این مطالعه بدون دریافت هیچ‌گونه حمایت مالی از سوی نهادها، مؤسسات یا سازمان‌های تأمین‌کننده بودجه انجام شده است.

تعارض منافع

نویسندگان اظهار می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافع مالی یا غیرمالی در ارتباط با این مقاله وجود ندارد.

References

1. Mao R, Schummers J, Knoblich U, Lacey CJ, Van Wart A, Cobos I, et al. Influence of a subtype of inhibitory interneuron on stimulus-specific responses in visual cortex. *Cerebral Cortex*. 2012;22(3):493-508.

2. Ascoli GA, Alonso-Nanclares L, Anderson SA, Barrionuevo G, Benavides-Piccione R, Burkhalter A, et al. Petilla terminology: Nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9:557-568.

3. Mann EO, Paulsen O. Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. *Trends in Neurosciences*. 2007;30(7):343-349.

4. Isaacson JS, Scanziani M. How inhibition shapes cortical activity. *Neuron*. 2011;72(2):231-243.

5. Bergoin R, Torcini A, Deco G, Quoy M, Zamora Lopez G. Inhibitory neurons control the consolidation of neural assemblies via adaptation to selective stimuli. *Scientific Reports*. 2023;13:6949.

6. Safari MS, Mirnajafi-Zadeh J, Hioki H, Tsumoto T. Parvalbumin-expressing interneurons can act solo while somatostatin-expressing interneurons act in chorus in most cases on cortical pyramidal cells. *Scientific Reports*. 2017;7:12764.

7. Qian N, Lipkin RM, Kaszowska A, Silipo G, Dias EC, Butler PD, et al. Computational modeling of excitatory/inhibitory balance impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2022;249:47-55.

8. Lee JH, Koch C, Mihalas S. A computational analysis of the function of three inhibitory cell types in contextual visual processing. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2017;11:28.

9. Oldenburg IA, Hendricks WD, Handy G, Shamardani K, Bounds HA, Doiron B, et al. The logic of recurrent circuits in the primary visual cortex. *Nature Neuroscience*. 2024;27(1):137-147.

10. Wagatsuma N, Nobukawa S, Fukai T. A microcircuit model involving parvalbumin, somatostatin, and vasoactive intestinal polypeptide inhibitory interneurons for the modulation of neuronal oscillation during visual processing. *Cerebral Cortex*. 2023;33(8):4459-4477.

11. Dzyubenko E, Fleischer M, Manrique-Castano D, Borbor M, Kleinschnitz C, Faissner A, et al. Inhibitory control in neuronal networks relies on the extracellular matrix integrity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021;78(14):5647-5663.

12. Dong Y, Mihalas S, Russell A, Etienne-Cummings R, Niebur E. Estimating parameters of generalized integrate-and-fire neurons from the maximum likelihood of spike trains. *Neural Computation*. 2011;23(11):2833-2867.

13. Mensi S, Naud R, Pozzorini C, Avermann M, Petersen CC, Gerstner W. Parameter extraction and classification of three cortical neuron types reveals two distinct adaptation mechanisms. *Journal of Neurophysiology*. 2012;107(6):1756-1775.

14. Paninski L, Pillow JW, Simoncelli EP. Maximum likelihood estimation of a stochastic integrate-and-fire neural encoding model. *Neural Computation*. 2004;16(12):2533-2561.

15. Pozzorini C, Naud R, Mensi S, Gerstner W. Temporal whitening by power-law adaptation in neocortical neurons. *Nature Neuroscience*. 2013;16(7):942-948.

16. Atallah BV, Bruns W, Carandini M, Scanziani M. Parvalbumin-expressing interneurons linearly transform cortical responses to visual stimuli. *Neuron*. 2012;73(1):159-170.

17. Lee SH, Kwan AC, Dan Y. Interneuron subtypes and orientation tuning. *Nature*. 2014;508(7494):E1-2.

18. Lee SH, Kwan AC, Zhang S, Phoumthipphavong V, Flannery JG, Masmanidis SC, Taniguchi H, Huang ZJ, Boyden ES, Deisseroth K, Dan Y. Activation of specific interneurons improves V1 feature selectivity and visual perception. *Nature*. 2012;488(7411):379-383.

19. Wilson NR, Runyan CA, Wang FL, Sur M. Division and subtraction by distinct cortical inhibitory networks in vivo. *Nature*. 2012;488(7411):343-348.

20. Allen Institute for Brain Science. Allen Cell Types Database, Technical White Paper: Electrophysiology. 2016. Available from: http://help.brainmap.org/display/celltypes/Documentation?preview=/8323525/108135/CellTypes_Ephys_Overview.pdf

21. Allen Institute for Brain Science. Allen Cell Types Database. 2016. Available from: http://celltypes.brain-map.org/.

22. Schreiber S, Fellous JM, Whitmer D, Tiesinga P, Sejnowski TJ. A new correlation-based measure of spike timing reliability. *Neurocomputing*. 2003;52:925-931.