Estadística de trenes de spikes

Pablo Chehade
pablo.chehade@ib.edu.ar
Redes Neuronales, Instituto Balseiro, CNEA-UNCuyo, Bariloche, Argentina, 2023

En el ámbito de la neurociencia, el estudio de la actividad eléctrica neuronal es esencial para comprender los mecanismos subyacentes al procesamiento de la información en el cerebro. Una herramienta fundamental en este estudio es el análisis estadístico de los spikes o potenciales de acción. En este trabajo, se analizaron datos experimentales obtenidos por Ariel Rokem a través de electrodos intracelulares en un receptor acústico de un saltamontes. Estos datos comprenden la envolvente de una onda sonora presentada al animal y la respuesta neuronal correspondiente en forma de spikes. Se registraron 128 series de datos, cada una correspondiente a la respuesta neuronal ante el mismo estímulo. Todas las series de datos tienen como dato inicial un spike, el cual fue ignorado en el análisis.

I. DISTRIBUCIÓN DE INTERVALOS ENTRE SPIKES

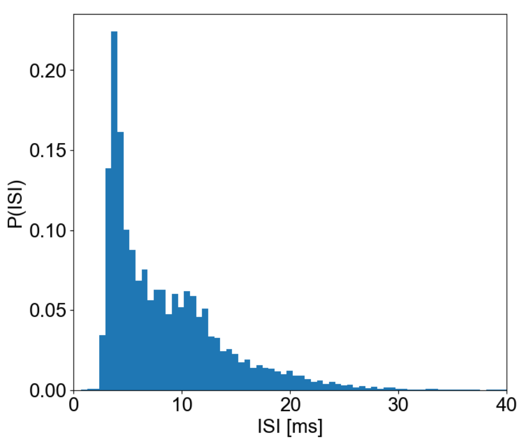


Figura 1: Aproximación de la distribución de intervalos entre spikes P(ISI) de la neurona.

A partir de los datos de spikes, se determinaron los intervalos entre spikes (Inter Spike Interval o ÏSI”por sus siglas en inglés). Estos intervalos se definen como la diferencia temporal entre spikes consecutivos. A continuación, se construyó un histograma de estos intervalos que, normalizado, constituye una aproximación a la distribución de intervalos P(ISI) de la neurona, como se muestra en la figura 1. La ausencia de valores cercanos a cero refleja el período refractario de la neurona, un intervalo post-spike durante el cual es improbable que se genere otro spike. Para valores elevados de ISI, la distribución muestra un decaimiento que se asemeja a una función exponencial decreciente. En valores intermedios de ISI, se observa un comportamiento atípico con un pico seguido de una meseta de valor aproximadamente constante.

Además, se puede hacer una caracterización cuantitativa de la distribución. La media de la distribución es $\langle \mathrm{ISI} \rangle = 8{,}496$ ms y la desviación estándar, $\sigma_{\mathrm{ISI}} = 5{,}663$ ms, resultando en un Coeficiente de Variabilidad $\mathrm{CV} = \langle \mathrm{ISI} \rangle / \sigma_{\mathrm{ISI}} = 0{,}667$.

II. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE SPIKES

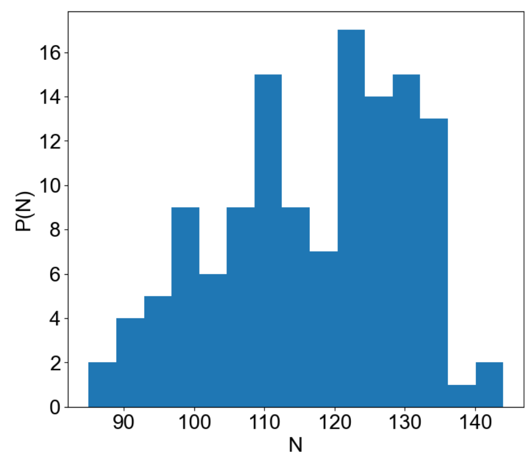
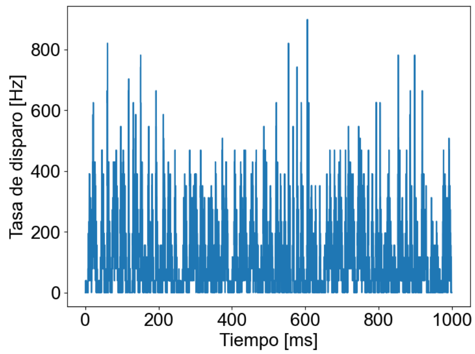


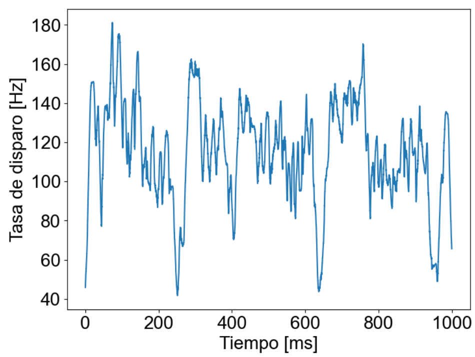
Figura 2: Aproximación la distribución del número de spikes P(N) en cada realización.

Otro modo de caracterizar la respuesta neuronal es estudiando la variación de la respuesta ante el mismo estímulo. Para tal fin se contabilizó el número total de spikes, N, en cada realización y, mediante un histograma, se estimó la probabilidad P(N) de obtener N spikes en una realización. Los resultados se muestran en la figura 2. Se observa que existe una variabilidad en el número de spikes generados en respuesta al mismo estímulo. Esto podría deberse a que el estímulo sonoro no es el único estímulo que recibe la neurona. Hay otros procesos que ocurren en el cerebro o en las neuronas cercanas que también la están estimulando y, por lo tanto, cambiando su respuesta. Cuantitativamente, la media de esta distribución es $\langle \mathrm{N} \rangle = 117$, mientras que la desviación estándar es $\sigma_{\mathrm{N}} = 13{,}5$. De este modo, el Factor de Fano F es $\mathrm{F} = \sigma_{\mathrm{N}}^2 / \langle \mathrm{N} \rangle = 1{,}6$.

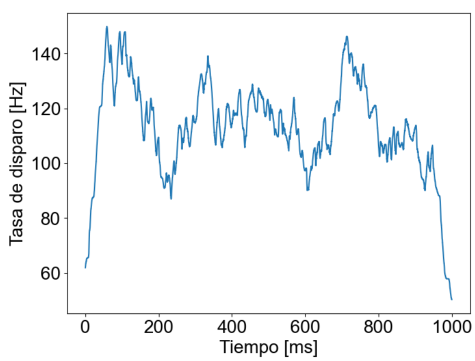
En base a los resultados obtenidos, se puede determinar si el proceso de generación de spikes es del tipo renewal. En estos procesos se cumple la relación $\mathrm{F} = \mathrm{CV}^2$. Sin embargo, en este análisis F es 1.6, mientras que CV^2 es 0.444. Por lo tanto, el proceso no es del tipo renewal. Esta discrepancia es coherente con la naturaleza de las neuronas reales, donde los ISI no son eventos independientes ya que la neurona tiene ”memoria”del comportamiento previo.



(a)



(b)

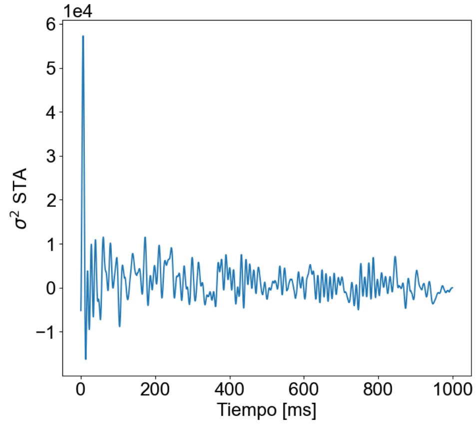


(c)

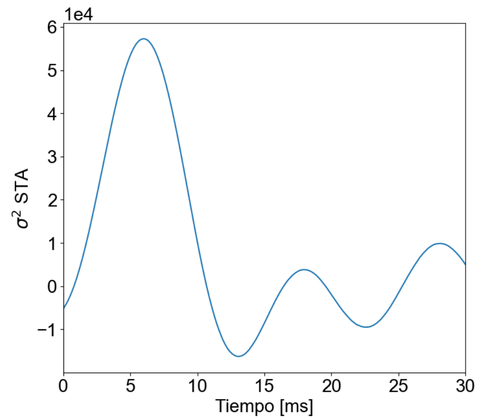
Figura 3: Tasa de disparo para un ancho de caja de a. $T = 2$ ms, b. $T = 300$ ms y c. $T = 1000$ ms.

III. TASA DE DISPARO

Una herramienta útil para caracterizar la respuesta generada es la tasa de disparo, que se define como el número



(a)



(b)

Figura 4: Spike-Trigger-Average (STA) multiplicado por la constante de normalización σ^2 en función del tiempo t. En la figura 4.a., se grafica para todo el intervalo temporal, mientras que en la figura 4.b. se grafica una ampliación para un intervalo menor.

de spikes por unidad de tiempo. Esta tasa puede determinarse de dos maneras: promediando las señales de respuesta o, alternativamente, promediando el número de spikes en un intervalo temporal, o ”caja”, de ancho T para cada tiempo.

En este análisis, se eligió la segunda metodología. La tasa de disparo, calculada para diferentes anchos de caja T, se presenta en la figura 3. Se observa que el histograma es sensible al ancho T seleccionado. Con un T pequeño, como se observa en la figura 3.a, la tasa refleja directamente las señales delta de los spikes. A medida que T se incrementa, la tasa de disparo revela información adicional, como se ve con $T = 30$ ms en la figura 3.b. Este comportamiento se mantiene en un amplio rango de T. Además, se observa un efecto de borde en los extremos temporales: la tasa decae notoriamente. Si T es excesivamente grande, como en la figura 3.c, el comportamiento general cambia debido a la pérdida de detalle de la información. Además, los efectos de borde se vuelven más

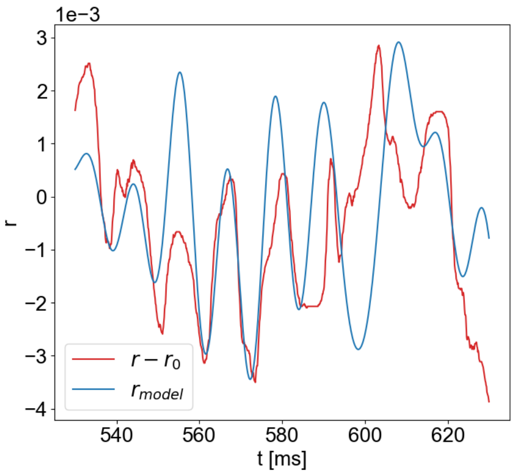


Figura 5: Diferencia en la tasa de disparo respecto a su valor medio $r - r_0$ y respuesta del modelo lineal r_{model} adimensionalizada por 10^9 en función del tiempo t.

notorios ya que el ancho de la caja se vuelve comparable con la duración total del intervalo de medición.

IV. RELACIÓN LINEAL ENTRE ESTÍMULO Y RESPUESTA

Hasta el momento, solo se ha caracterizado la respuesta neuronal. También resulta de gran interés estudiar la relación entre el estímulo presentado y la respuesta generada. Para entender tal relación, se puede considerar una descripción lineal de la respuesta en función del estímulo. Esta relación se puede expresar como

$$r(t) = r_0 + \int_0^\infty d\tau D(\tau) S(t-\tau)$$

donde r_0 es una constante y $D(t)$ es una función denominada como kernel lineal.

Asumiendo que el valor medio del estímulo $S(t)$ es nulo, se obtiene que r_0 es el valor medio de la tasa de disparo, 116 Hz en este caso. Al despreciar el tiempo de autocorrelación del estímulo, el kernel lineal adquiere la forma

$$D(t) = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{SPIKE} S(t_{SPIKE} - t).$$

Aquí, σ es una constante de normalización, t_{SPIKE} es el tiempo al que ocurre un spike y la sumatoria se realiza sobre todos los spikes de todas las realizaciones. Con estas aproximaciones, el kernel lineal se conoce como Spike-Trigger-Average (STA).

El STA se presenta en función del tiempo en la figura 4. En esta figura, se destaca un pico para tiempos cortos alrededor de $T_0 = 8$ ms. Este sería el tiempo para el cual la neurona tiene mayor probabilidad de generar un spike tras un estímulo. Para tiempos más largos, el STA decae y muestra variabilidad, lo cual indica que la sensibilidad de la neurona disminuye con el tiempo.

Basándose en el STA, se calculó la respuesta $r_{model}(t)$ del modelo lineal. Para calcular la integral, se discretizó el tiempo y se limitó el intervalo de integración entre 0 y T_0 para evitar la variabilidad en $D(t)$ para tiempos más largos. Consecuentemente, como se tiene la señal estímulo a partir de $t = 0$, se evaluó la respuesta a partir del tiempo $t = T_0$. Aunque sería necesario conocer la constante σ para comparar $r(t)$ con $r_{model}(t)$, se puede comparar $r(t) - r_0$ con $r_{model}(t)$ adimensionalizado arbitrariamente por 10^9. Esta comparación se muestra en la figura 5 para un rango limitado de tiempo usando una ventana temporal de 300 ms para calcular $r(t)$. Se puede observar que el modelo captura aproximadamente el comportamiento de la respuesta, incluidos los picos y las depresiones, aunque presenta una gran variabilidad.

V. APÉNDICE

A continuación se desarrolla el código empleado durante este trabajo implementado en Python.

```
#Import libraries
import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np

#Import data .dat
spikes = np.loadtxt('spikes.dat')
stimulus = np.loadtxt('stimulus.dat')

def ISI_calculation(realizacion):
    #Calculo los ISI de una realizaci n realizacion es un vector de 0 y 1. Devuelve un
        vector con los ISI en unidades de 0.1 ms
    ISI = []
    index_last_spike = 0
    for i in range(1,len(realizacion)):
        if realizacion[i] == 1:
            ISI.append(i-index_last_spike)
            index_last_spike = i
```

```
    return np.array(ISI)

def ISI_total_calculation(realizaciones):
    #Calculo los ISI de todas las realizaciones
    #realizaciones es una matriz de 0 y 1
    #Devuelve un vector con los ISI en unidades de 0.1 ms
    ISI = np.array([])
    for realizacion in realizaciones:
        ISI = np.concatenate([ISI, ISI_calculation(realizacion)])
    return ISI
ISI_total = ISI_total_calculation(spikes)
factor_to_ms = 1/10

#Grafico el histograma normalizado de los ISI
fig, ax = plt.subplots(1,1, figsize=(8,7))
ax.hist(ISI_total*factor_to_ms, bins=100, density = True) #density=True
ax.set_xlabel('ISI␣[ms]')
ax.set_ylabel('P(ISI)')
ax.set_xlim([0,40])
plt.show()

#Calculo media, desviaci n estandar y CV
media = np.mean(ISI_total)
desvio = np.std(ISI_total)
CV = desvio/media
print(f'Media:␣{media*factor_to_ms}␣[ms]')
print(f'Desviaci n␣estandar:␣{desvio*factor_to_ms}␣[ms]')
print(f'CV:␣{CV}')

def N_calculation(realizaciones):
    #Calculo N. Devuelve un vector con los N
    return np.sum(realizaciones, axis=1)

#Histograma de Ns normalizado
fig, ax = plt.subplots(1,1, figsize=(8,7))
ax.hist(N_calculation(spikes), bins=15) #density=True
ax.set_xlabel('N')
ax.set_ylabel('P(N)')
plt.show()

#Calculo media, desviaci n est ndar y factor de Fano
media = np.mean(N_calculation(spikes))
desvio = np.std(N_calculation(spikes))
Fano = desvio**2/media
print(f'Media:␣{media}')
print(f'Desviaci n␣estandar:␣{desvio}')
print(f'Fano:␣{Fano}')

def firing_rate_total_calculation(realizaciones, T):
    '''
    Calculo la tasa de disparo usando una caja de ancho T expresada en unidades de 0.1 ms, es decir, como  ndice . Tiene que ser m ltiplo de 2
    '''
    N_realizaciones = len(realizaciones)
    return np.convolve(np.sum(realizaciones, axis = 0), np.ones(T), mode = "same")/T/N_realizaciones

#Grafico la tasa de disparo
def plt_tasa_de_disparo(T, save = False):
    fig, ax = plt.subplots(1,1, figsize=(8,6))
    y_vec = firing_rate_total_calculation(spikes[:,1:], T)/factor_to_ms*1e3
    x_vec = np.arange(len(y_vec))*factor_to_ms
    ax.plot(x_vec, y_vec)
    ax.set_xlabel('Tiempo␣[ms]')
```

```
    ax.set_ylabel('Tasa␣de␣disparo␣[Hz]')
    ax.set_title(f"Ancho␣de␣caja␣T␣=␣{T/10}␣ms")
    plt.show()
    if save == True:
        fig.savefig(f'tasa_de_disparo_{T}.png', bbox_inches='tight')

plt_tasa_de_disparo(300, save = False)

def t_spikes_calculation(realizacion):
    #Calculo los tiempos a los que se da un spike (t_spkies) de una realizaci n
    #realizacion es un vector de 0 y 1
    #Devuelve un vector con los t_spikes en unidades de 0.1 ms
    tiempos = np.array(realizacion)*np.linspace(0, len(realizacion), len(realizacion))
    #Descarto tiempos nulos
    t_spike = tiempos[tiempos != 0]
    return t_spike

def t_spikes_total_calculation(realizaciones):
    #Calculo los tiempos a los que se da un spike (t_spkies) de todas las realizaciones
    #realizaciones es una matriz de 0 y 1
    #Devuelve un vector con los t_spikes en unidades de 0.1 ms
    t_spike = np.array([])
    for realizacion in realizaciones:
        t_spike = np.concatenate([t_spike, t_spikes_calculation(realizacion)])
    return t_spike

t_spikes_total = t_spikes_total_calculation(spikes)
def kernel_lineal(t, t_spikes_total, stimulus_vec):
    '''
    Calcula D*sigma**2 expresado en unidades de dB
    t [0.1 ms]
    '''
    #Calculo la diferencia entre tiempos
    dif = t_spikes_total - t
    #Convierto el array de float a array de int
    dif = np.array(dif, dtype=int)
    #Elimino elementos negativos
    dif = dif[dif >= 0]
    #Eval o S en dif como  ndices
    S_dif = stimulus_vec[dif]
    #Calculo D
    D = np.sum(S_dif)
    return D

def kernel_constante(realizaciones):
    '''
    Calcula r0: valor medio de la tasa de disparo expresado en unidades de 1/0.1 ms
    '''
    return np.mean(realizaciones)

#Calculo kernel_lineal y kernel_constante
D_vec = np.empty(len(stimulus[:,0]))
t_spikes_total = t_spikes_total_calculation(spikes)

for i in range(len(stimulus[:,0])):
    D_vec[i] = kernel_lineal(i, t_spikes_total, stimulus[:,1])
r0 = kernel_constante(spikes[:,1:])
print(f"r0␣=␣{r0/factor_to_ms*1e3}␣[Hz]")
#Grafico D
fig, ax = plt.subplots(1,1, figsize=(8,7))
ax.plot(np.arange(len(stimulus[:,0]))*factor_to_ms, D_vec, color = "tab:blue")
#Expreso el eje y en forma cient fica
ax.ticklabel_format(axis="y", style="sci", scilimits=(0,0))
# ax.plot(t_spikes_total)-
```

```
ax.set_xlabel('Tiempo [ms]')
ax.set_ylabel('$\sigma^2$ STA')
plt.show()


def modelo_lineal(r0, D_vec, stimulus_vec):
    '''
    Calcula la tasa de disparo r con el modelo lineal en funci n de r0, D_vec y stimulus.
    r(t) = r0 + int_0^infty D(t')*stimulus(t-t')
    '''
    r_model = np.empty(len(stimulus_vec))
    Delta_t = factor_to_ms #Esta igualdad es una casualidad
    for t in range(len(stimulus_vec)):
        integral = 0
        T0 = 300 #[0.1 ms]. L mite superior de la integral
        if t < T0: #En esa regi  no puedo hacer la integral
            r_model[t] = 0
        else:
            for tau in range(T0):
                integral += D_vec[tau]*stimulus_vec[t-tau]*Delta_t
            r_model[t] = integral
    return r_model

r_model_vec = modelo_lineal(r0, D_vec, stimulus[:,1])
#Grafico r y r_model
fig, ax = plt.subplots(1,1, figsize=(8,7))
T = 300
r_vec = firing_rate_total_calculation(spikes[:,1:], T)

ind_min = 0
ind_max = 10000

ax.plot(np.arange(len(r_vec))[ind_min:ind_max]*factor_to_ms, (r_vec - r0)[ind_min:ind_max], color = "tab:red", label = "$r - r_0$")
ax.plot(stimulus[:,0][ind_min:ind_max], r_model_vec[ind_min:ind_max]/1e9, color = "tab:blue", label = "$r_{model}$")
#Expreso eje y en forma cient fica
ax.ticklabel_format(axis="y", style="sci", scilimits=(0,0))
ax.set_ylabel('r')
ax.set_xlabel('t [ms]')
ax.legend()
plt.show()
```