## Uniwersytet Warszawski

Wydział Fizyki

#### Agnieszka Porowska

Nr albumu: 323371

Analiza zmian w sygnale LFP zwiÄ... zanych z treningiem wzrokowym i stymulacjÄ... elektrycznÄ... w strukturach ukĹadu wzrokowego szczura.

Praca magisterska na kierunku ZASTOSOWANIA FIZYKI W BIOLOGII I MEDYCYNIE specjalność Neuroinformatyka

Praca wykonana pod kierunkiem

dra hab. JarosĹawa Ĺ»ygierewicza

ZakĹad Fizyki

Instytut Fizyki DoLwiadczalnej

WydziaĹ Fizyki, Uniwersytet Warszawski

oraz

prof. dr hab. Wioletty Waleszczyk

Pracownia Neurobiologii Widzenia

Instytut Biologii DoLwiadczalnej im. M. Nenckiego PAN

Czerwiec 2015

#### Oświadczenie kierującego pracą

Potwierdzam, że niniejsza praca została przygotowana pod moim kierunkiem i kwalifikuje się do przedstawienia jej w postępowaniu o nadanie tytułu zawodowego.

Data

Podpis kierującego pracą

## Oświadczenie autora (autorów) pracy

Świadom odpowiedzialności prawnej oświadczam, że niniejsza praca dyplomowa została napisana przeze mnie samodzielnie i nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

Oświadczam również, że przedstawiona praca nie była wcześniej przedmiotem procedur związanych z uzyskaniem tytułu zawodowego w wyższej uczelni.

Oświadczam ponadto, że niniejsza wersja pracy jest identyczna z załączoną wersją elektroniczną.

Data

Podpis autora (autorów) pracy

#### Streszczenie

W pracy wykorzystano dane pochodz $\ddot{A}$ ...ce z eksperyment $\ddot{A}$ łw na szczurach w dw $\ddot{A}$ łch paradygmatach. Dla obu warunk $\ddot{A}$ łw do $\ddot{L}$ wiadczalnych zarejestrowano sygna $\ddot{L}$  kontrolny, czyli odpowied $\ddot{L}$ s uk $\ddot{L}$ adu wzrokowego na bodziec  $\ddot{L}$ wietlny. Nast $\ddot{A}^{TM}$ pnie jedn $\ddot{A}$ ... grup $\ddot{A}^{TM}$  szczur $\ddot{A}$ łw od razu poddano treningowi wzrokowemu, i zbierano sygna $\ddot{L}$  po jednej, dw $\ddot{A}$ łch i trzech godzinach od pocz $\ddot{A}$ ... tku treningu. W drugiej grupie r $\ddot{A}$ łwnie $\ddot{L}$ L rejestrowano efekt treningu wzrokowego w tych samych odst $\ddot{A}^{TM}$ pach czasowych, jednak zanim przyst $\ddot{A}$ ... piono do treningu, przez 1 min stymulowano oko sygna $\ddot{L}$ em elektrycznym prostok $\ddot{A}$ ... tnym o cz $\ddot{A}^{TM}$ stotliwo $\ddot{L}$ ci 20 Hz i amplitudzie (peak-to-peak) 200  $\mu$ A. Elektrody do rejestracji odpowiedzi na bodziec zosta $\ddot{L}$ y umieszczone bezpo $\ddot{L}$ rednio w m $\ddot{A}$ łzgu szczura, w strukturach uk $\ddot{L}$ adu wzrokowego. W pracy przeanalizowano sygna $\ddot{L}$ y z wybranych zestaw $\ddot{A}$ łw elektrod. Badano u $\ddot{L}$ rednione potencja $\ddot{L}$ y wywo $\ddot{L}$ ane i po $\ddot{L}$  $\ddot{A}$ ... czenia funkcjonalne za pomoc $\ddot{A}$ ... nieznormalizowanej funkcji przej $\ddot{L}$ cia (NDTF). U danych z obu eksperyment $\ddot{A}$ łw Zaobserwowano wzrost amplitudy potencja $\ddot{L}$ u wraz z d $\ddot{L}$ ugo $\ddot{L}$ ci $\ddot{A}$ ... treningu wzrokowego. Dla danych z eksperymentu poprzedzonego stymulacj $\ddot{A}$ ... elektryczna zauwa $\ddot{L}$ Lono wzrost warto $\ddot{L}$ ci funkcji NDTF zaraz po wyst $\ddot{A}$ ... pieniu bod $\ddot{L}$ sca (0-0,1 s) i w czasie 0,2 s.

#### Słowa kluczowe

analiza sygna ĹĂłw, potencja Ĺ wywo Ĺany, kora wzrokowa, uk Ĺad wzrokowy, Direct Transfer Function, nDTF

Dziedzina pracy (kody wg programu Socrates-Erasmus)

13.2 Fizyka

#### Tytuł pracy w języku angielskim

Analysis of changes in LFP signal related to visital training and electric stimulation in rat visual system structures.

# Spis treści

Ce	Cel pracy	5
1.	1. Wprowadzenie  1.1. Budowa ukĹadu wzrokowego  1.2. Lokalne potencjaĹy polowe  1.3. Warstwowa budowa struktur  1.3.1. Kora wzrokowa  1.3.2. WzgĂłrek czworaczy gĂłrny	
2.	2. Pochodzenie danych doĹwiadczalnych	13
	2.1. Dane doĹwiadczalne	
	2.2. Procedury eksperymentĂłw	
	2.2.1. Eksperyment A	
	2.2.2. Eksperyment B	
	2.3. Przygotowanie danych do analizy	
3.	3. Metodologia	17
	3.1. UĹrednianie potencjaĹĂłw wywoĹanych	17
	3.1.1. Opis metody	17
	3.1.2. Zastosowanie metody	18
	3.1.3. Statystyka	
	3.2. WielokanaĹowy model autoregresyjny	
	3.3. PoĹÄczenia funkcjonalne	
	3.3.1. PrzyczynowoĹć w sensie Grangera	20
	3.3.2. Kierunkowa funkcja przejĹcia – opis metody	21
	3.3.3. Zastosowanie metody	
	3.3.4. Statystyka	21
4.	4. Wyniki	23
	4.1. UĹrednianie potencjaĹĂłw	
	4.1.1. Por Álwnanie u Lrednionych potencja L Alw z CxC	
	4.1.2. PorĂłwnanie uĹrednionych potencjaĹĂłw z LGN	
	4.2. PoĹÄczenia funkcjonalne	
	4.2.1. PoĹÄczenia z CxC do LGN	
	4.2.2. PoĹÄczenia z CxC do SC	
	4.2.3. PoĹÄczenia z SC do CxC	
5	5 Dyckucio	35

# Cel pracy

Celem pracy by Ło por<br/>
Äłwnanie odpowiedzi na bodziec wzrokowy poprzedzony treningiem wzrokowym z odpowiedzi<br/>
Ä... na bodziec poprzedzony stymulacj<br/>
Ä... elektryczn<br/>
Ä... i treningiem wzrokowym.

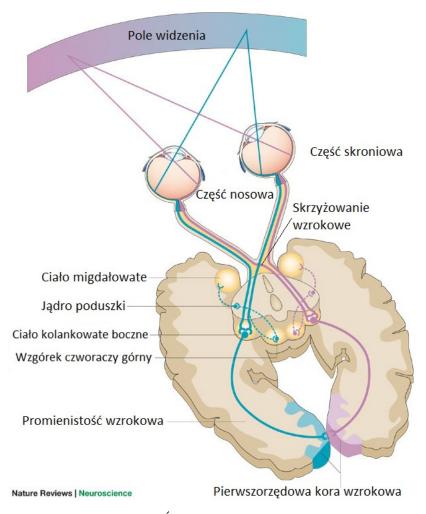
## Rozdział 1

# Wprowadzenie

JuĹĽ pod koniec lat 40 ubiegĹego wieku zauwaĹĽono, ĹĽe w wyniku prezentacji bodĹşca w zapisie EEG pojawia siÄ<sup>TM</sup> sĹabo widoczna odpowiedĹş na ten bodziec. Pionierem badaĹ, w tym zakresie byĹ G.D. Dawson ktĂłry zarejestrowaĹ odpowiedzi na bodziec na kilku kliszach fotograficznych i po naĹoĹĽeniu ich na siebie dostrzegĹ wzmocnienie odpowiedzi. UĹredniony sygnaĹ z kilku realizacji zsynchronizowanych wzglÄ<sup>TM</sup>dem bodĹşca nazywa siÄ<sup>TM</sup> potencjaĹem wywoĹanym EP (z ang. evoked potentials) (Schomer and Lopes da Silva, 2010). Amplituda potencjaĹu jest różna dla kaĹĽdego organizmu a takĹĽe badanej struktury. JednakĹĽe wielokrotne powtarzanie serii jednakowych bodĹşcĂłw, zwane po prostu treningiem wzrokowym, powoduje jej wzmocnienie (Hager and Dringenberg, 2010). To wzmocnienie jest zauwaĹĽalne jako zwiÄ<sup>TM</sup>kszenie amplitudy odpowiedzi na bodziec. JednoczeĹnie obserwuje siÄ<sup>TM</sup> polepszenie funkcji wzrokowych za pomocÄ... nieinwazyjnego stymulowania mĂłzgu prÄ... dem o niskiej amplitudzie (Schulz et al., 2013).

## 1.1. Budowa uk**Ĺ**adu wzrokowego

Na Rysunku 1.1 przedstawiono schemat organizacji uk Ladu wzrokowego. Informacja wzrokowa z siatk Ałwki dociera do kory wzrokowej dwiema r Ałwnoleg Lymi drogami. Obie zaczynaj R... si RTM na siatk Ałwce, gdzie bod Lyce Lwietlne odbierane przez fotoreceptory, s R... przekazywane do nerwu wzrokowego. Tu drogi si RTM rozdzielaj R... Pierwsza z nich, zwana kolankowat R... drog Rozdzielaj R... Pierwsza z nich, zwana kolankowat Rozdzielaj R... Pierwsza z nich, zwana kolankowat Rozdzielaj Rozd



Rysunek 1.1: Schemat uk Ĺadu wzrokowego (Hannula et al., 2005).

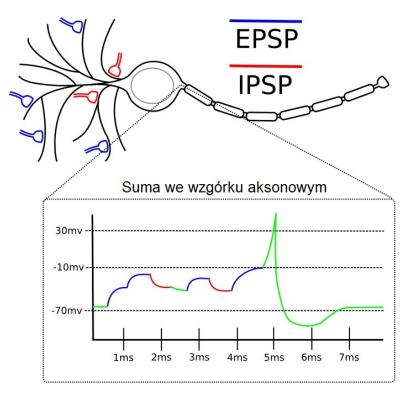
## 1.2. Lokalne potencjaLy polowe

SygnaĹ rejestrowany bezpoĹrednio z kory i warstw podkorowych nazywany jest elektrokorykogramem. Jest to metoda inwazyjna i tylko w wyjÄ...tkowych okolicznoĹciach przeprowadza siÄ<sup>TM</sup> jÄ... na ludziach. Elektrody umieszczone sÄ... tuĹĽ obok neuronĂłw – zbiera siÄ<sup>TM</sup> w ten sposĂłb zapis aktywnoĹci mĂłzgu z niewielkiego obszaru. Zapis ten zwany jest lokalnymi potencjaĹami polowymi (ang. *Local Field Potentials*). W odróżnieniu od sygnaĹu z powierzchni gĹowy, w LFP rejestruje siÄ<sup>TM</sup> nie tylko potencjaĹ postsynaptyczny (Rysunek 1.2), ale takĹĽe czynnoĹciowy (Rysunek 1.3).

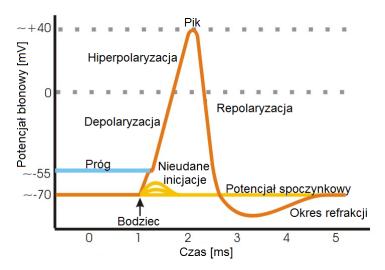
Potencja Ĺy postsynaptyczne sÄ... to potencja Ĺy docierajÄ... ce do dendrytu kom Ăłrki nerwowej. WystÄ $^{\rm TM}$ pujÄ... dwa rodzaje:

- potencjaĹy pobudzajÄ...ce EPSP (z ang. Excitatory Post-Synaptic Potentials)
- potencjaĹy hamujÄ...ce IPSP (z ang. Inhibitory Post-Synaptic Potentials)

Pierwsze z nich zwiÄ<sup>TM</sup>kszajÄ... szansÄ<sup>TM</sup> na wywoĹanie potencjaĹu czynnoĹciowego, a drugie tÄ<sup>TM</sup> szansÄ<sup>TM</sup> zmniejszajÄ.... Do neuronu dociera rĂłwnoczeĹnie wiele potencjaĹĂłw. W chwili, gdy ich suma przekroczy pewnÄ... wartoĹć granicznÄ..., neuron zostaje pobudzony. Generuje potencjaĹ czynnoĹciowy, ktĂłry propaguje siÄ<sup>TM</sup> wzdĹuĹĽ aksonu.



Rysunek 1.2: Schemat potencjaĹĂłw postsynaptycznych (Versace et al., 2008).



Rysunek 1.3: Schemat potencjaĹu czynnoĹciowego.

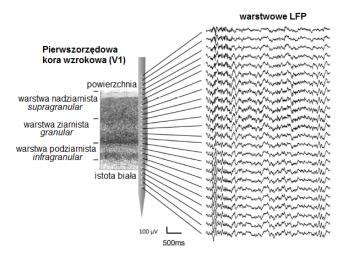
#### 1.3. Warstwowa budowa struktur

Zar<br/>Äłwno kora wzrokowa jak i wzg Äłrek czworaczy g Äłrny charakteryzuj<br/>Ä... si Ä $^{\rm TM}$  warstwow<br/>Ä... budow Ä.... Poszczeg Äłlne warstwy r Äł Ĺ<br/>Ľni Ä... si Ä $^{\rm TM}$  funkcj Ä... oraz po Ĺ<br/>Ä... czeniami do innych struktur. Kluczem do ich rozpoznania jest przegi<br/>Ä $^{\rm TM}$ cie widoczne na wykresach u Ĺrednionych potencja Ĺ<br/>Äłw wywo Ĺanych.

#### 1.3.1. Kora wzrokowa

W pierwszorz Ä $^{\rm TM}$ dowej korze wzrokowej (V1) mo Ĺ<br/>Ľna wyr Äł Ĺ Ľni ć 6 warstw (Maier et al., 2010):

- 3 warstwy nadziarniste
- $\bullet~1~{\rm warstw}\ddot{\rm A}^{\rm TM}~{\rm ziarnist}\ddot{\rm A},\ldots$
- 2 warstwy podziarniste



Rysunek 1.4: Struktura warstwowa pierwszorzÄ<sup>TM</sup>dowej kory wzrokowej (Maier et al., 2010).

## 1.3.2. WzgĂłrek czworaczy gĂłrny

Na Rysunku 1.5 przedstawiono schematyczn<br/>Ä... struktur Ä $^{\rm TM}$ wzg Äłrka czworaczego g Äłrnego u fretki.

SkrĂłtami oznaczono:

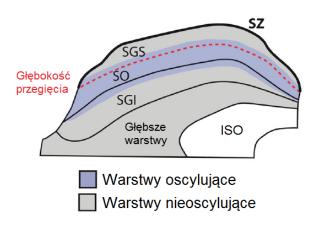
SZ - stratum zonale

SGS - stratum griseum superficiale

SO - stratum opticum

 $\operatorname{SGI}$  -  $\operatorname{stratum}$   $\operatorname{griseum}$   $\operatorname{intermediale}$ 

ISO - istota szara okoĹowodociÄ...gowa



Rysunek 1.5: Struktura warstwowa wzgĂłrka czworaczego gĂłrnego (Stitt et al., 2013).

## Rozdział 2

# Pochodzenie danych doĹwiadczalnych

#### 2.1. Dane doLwiadczalne

Dane wykorzystane w niniejszej pracy pochodzÄ... z eksperymentĂłw przeprowadzonych w Pracowni Neurobiologii Widzenia Instytutu Biologii DoĹwiadczalnej PAN im. Marcelego Nenckiego w Warszawie. ZostaĹy zebrane przez zespóŠdoĹwiadczalny skĹadajÄ...cy siÄ<sup>TM</sup> z dra Andrzeja Foika i mgr inĹĹ. Katarzyny Ĺ»eber w okresie od wrzeĹnia do grudnia 2014 r.

W kaĹĽdym doĹwiadczeniu wykorzystano 2 szczury z gatunku Wistar, po jednym z kaĹĽdego eksperymentu. Szczury zostaĹy znieczulone dootrzewnowym zastrzykiem z uretanu (2 ml/kg). W mĂłzgu kaĹĽdego ze zwierzÄ...t umieszczono 4 elektrody:

- $\bullet$ 1 po stronie ipsilateralnej wzgl<br/>Ä $^{\rm TM}$ dem bod Ĺşca – w korze wzrokowej (CxI)
- ullet3 po stronie konralateralnej wzgl<br/>Ä $^{\rm TM}$ dem bod Ĺşca:
  - w korze wzrokowej (CxC)
  - we wzgĂłrku czworaczym gĂłrnym (SC)
  - -w j<br/>Ä $\ldots$ drze kolankowatym bocznym (LGN)

Na kaĹĽdej elektrodzie znajdowaĹo siÄ<sup>TM</sup> od 7 do 16 kontaktĂłw. Oba zestawy danych zawieraĹy różne liczby kanaĹĂłw. W eksperymencie A do rejestracji aktywnoĹci kory wzrokowej wykorzystano 16 kontaktĂłw dla kaĹĽdej pĂłĹkuli, a w eksperymencie B – 8 kontaktĂłw (kontakty byĹy rozmieszczone 2-krotnie rzadziej.) W obu eksperymentach informacjÄ<sup>TM</sup> ze wzgĂłrka czworaczego zbierano za pomocÄ... 7 kontaktĂłw, a z jÄ...dra kolankowatego bocznego – 8 kontaktĂłw.

## 2.2. Procedury eksperymentĂłw

Zastosowano dwie różne procedury eksperymentalne opisane poniĹĽej.

#### 2.2.1. Eksperyment A

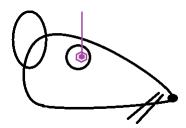
Co 15 minut prezentowano seriÄ<sup>TM</sup> bodĹşcĂłw w postaci bĹyskajÄ...cego ĹwiatĹa, ktĂłrego ĹşrĂłdĹo umieszczono blisko jednego oka (Rysunek 2.1). Jako prĂłbÄ<sup>TM</sup> kontrolnÄ... przyjÄ<sup>TM</sup> to pierwszÄ... rejestracjÄ<sup>TM</sup>, zakĹadajÄ...c, ĹĽe jest to odpowiedĹş w stanie nieprzyzwyczajonym do stymulacji. BĹyski trwaĹy 2 ms i pojawiaĹy siÄ<sup>TM</sup> z różnÄ... czÄ<sup>TM</sup> stotliwoĹciÄ... (przerwy wynosiĹy od 2 do 2,13 s) 300 razy. SygnaĹ zbierano co godzinÄ<sup>TM</sup>.



Rysunek 2.1: Schemat eksperymentu A.

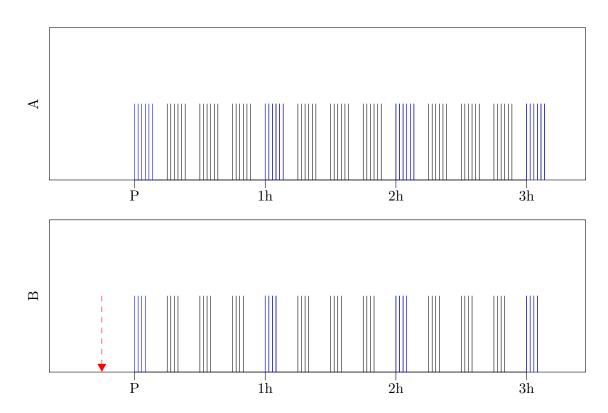
#### 2.2.2. Eksperyment B

Czterokrotnie przez póŠsekundy stymulowano lewe oko prÄ...dem elektrycznym za pomocÄ... niewielkiej elektrody umieszczonej na gaĹce ocznej (Rysunek 2.2). Amplituda prÄ...du wynosiĹa 2 mA, a czÄ<sup>TM</sup>stotliwoĹć 100 Hz. NastÄ<sup>TM</sup>pnie stymulowano to samo oko bodĹscem Ĺwietlnym w seriach po 200 bĹyskĂłw (takich jak w eksperymencie A) i co godzinÄ<sup>TM</sup> rejestrowano odpowiedĹs.



Rysunek 2.2: Schemat stymulacji elektrycznej przeprowadzanej podczas eksperymentu B.

Na Rysunku 2.3 przedstawiono szkic przebieg Åłw czasowych obu warunk Åłw do Lwiadczalnych. Wykres A odnosi si Ä<sup>TM</sup> do eksperymentu A, a wykres B – do eksperymentu B. Pionowe kreski oznaczaj Ä... stymulacj Ä<sup>TM</sup> bod Lşcem Lwietlnym (w eksperymencie A powt Ałrze L, by Lo 300 powt Ałrze L,, a w eksperymencie B – 200.) Czerwona strza Lka oznacza moment wyst Ä... pienia stymulacji elektrycznej.



Rysunek 2.3: Przebiegi czasowe obu warunkÁłw doĹwiadczalnych.

#### 2.3. Przygotowanie danych do analizy

SygnaĹ zostaĹ zarejestrowany z czÄ<sup>TM</sup>stotliwoĹciÄ... 20 kHz, odfiltrowany pasmowo-przepustowo w przedziale 0,3 - 10 kHz oraz wzmocniony 500-krotnie przy uĹĽyciu wzmacniacza prÄ...du zmiennego firmy A-M Systems<sup>TM</sup> (https://www.a-msystems.com/).

Uznano, ĹĽe tak wysoka czÄ<sup>TM</sup>stoĹć prĂłbkowania nie jest potrzebna do dalszej analizy, dlatego zdecydowano siÄ<sup>TM</sup> zredukować jÄ... do czÄ<sup>TM</sup>stoĹci 250 Hz. W tym celu trzykrotnie na przemian filtrowano sygnaĹ dolnoprzepustowym filtrem Butterwortha (czÄ<sup>TM</sup>stoĹci odciÄ<sup>TM</sup>cia: 2,5 kHz – II rzÄ...d, 500 Hz i 100 Hz – I rzÄ...d) i decymowano (ang. downsampling). Kolejnym krokiem byĹo odfiltrowanie artefaktĂłw pochodzÄ...cych od napiÄ<sup>TM</sup>cia sieciowego (pasmowo-zaporowy filtr Butterwortha I rzÄ<sup>TM</sup>du w przedziale 49,5-50,5 Hz) i usuniÄ<sup>TM</sup>cie niskich czÄ<sup>TM</sup>stoĹci (gĂłrnoprzepustowy filtr Butterwortha I rzÄ<sup>TM</sup>du o czÄ<sup>TM</sup>stoĹci odciÄ<sup>TM</sup>cia 1 Hz). NastÄ<sup>TM</sup>pnie kaĹĽdÄ... prĂłbkÄ<sup>TM</sup> znormalizowano poprzez odjÄ<sup>TM</sup>cie Ĺredniej z caĹego zapisu dla danego kanaĹu i podzielenie przez odchylenie standardowe.

Filtry Butterwortha zostaĹy wybrane ze wzglÄ<sup>TM</sup>du na to, ĹĽe tylko w niewielkim stopniu znieksztaĹcajÄ... sygnaĹ. Odbywa siÄ<sup>TM</sup> to jednak kosztem niĹĽszej skutecznoĹci filtracji. Filtrowano za pomocÄ... funkcji filtfilt, poniewaĹĽ nie zmienia fazy sygnaĹu wejĹciowego.

Tak przygotowanie dane poci $\ddot{A}^{TM}$ to na odcinki od -0,2 s do 1 s (gdzie 0 by $\acute{L}$ o momentem wyst $\ddot{A}$ ... pienia bod $\acute{L}$ şca) i u $\acute{L}$ redniono po realizacjach.

Do dalszej analizy wybrano po 4 kanaLy z kory wzrokowej (zarĂłwno kontra- i ispilateralnej

wzgl $\ddot{A}^{TM}$ dem bod Ĺ<br/>șca) i wzg Ăłrka czworaczego oraz jeden kana Ĺ z cia Ĺ<br/>a kolankowatego bocznego. Zmniejszenie liczby kana Ĺ<br/>Ăłw by Ĺo niezb Ä $^{TM}$ dne z dw Ăłch powod Ăłw:

- $\bullet$ czä $^{\rm TM}$ Ĺä‡ kontakt<br/>Ăłw na elektrodach nie dzia Ĺa Ĺa poprawnie – rejestrowa Ĺ<br/> siä $^{\rm TM}$ szum, a nie w Ĺa Ĺciwy sygna Ĺ
- kanaĹy warstw leĹĽÄ...cych jedna nad drugÄ... byĹy bardzo podobne

Wyboru dokonano na podstawie analizy uĹrednionych potencjaĹĂłw, patrz Sekcja 3.1.2.

## Rozdział 3

# Metodologia

## 3.1. UĹrednianie potencjaĹĂłw wywoĹanych

#### 3.1.1. Opis metody

VEP (z ang. Visual Evoked Potential) jest szczegĂłlnym przypadkiem potencjaĹĂłw wywoĹanych stanu ustalonego, gdzie stymulacja odbywa siÄ<sup>TM</sup> za pomocÄ... fali Ĺwietlnej. StymulacjÄ... jest seria krĂłtkotrwaĹych bĹyskĂłw ĹwiatĹa powtarzajÄ... cych siÄ<sup>TM</sup> w sposĂłb ĹciĹle periodyczny. W zaĹoĹLeniu spontaniczna aktywnoĹć ECoG jest procesem stochastycznym (niezaleĹLnym, stacjonarnym szumem o Ĺredniej zero), a odpowiedĹş mĂłzgu na kaĹLdy z kolejnych bodĹşcĂłw jest niezmienna. Wtedy sygnaĹ mierzony w i-tej realizacji moĹLemy wyrazić jako:

$$x_i(t) = s(t) + n_i(t), \tag{3.1}$$

gdzie s(t) jest rzeczywistym sygna Ĺem, a  $n_i(t)$  – sk Ĺadow<br/>
Ä... szumu. Po u Ĺrednieniu N realizacji otrzymuje si<br/>
Ä $^{\rm TM}$ :

$$\bar{x}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} x_i(t) = s(t) + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} n_i(t).$$
(3.2)

Dla szumu o Ĺredniej zero, wartoĹć oczekiwana wynosi:

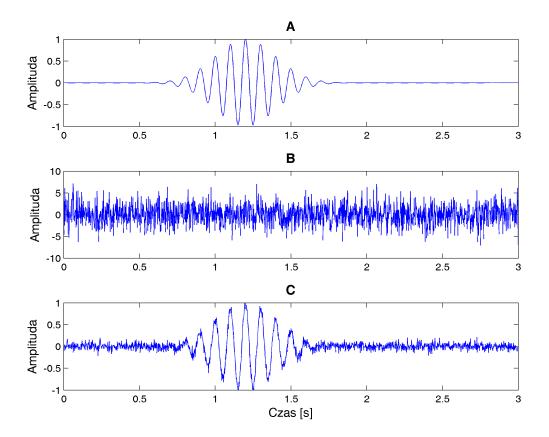
$$E\left[\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}n_{i}(t)\right] = 0,$$
(3.3)

z czego wynika, ĹĽe dla uĹrednionego sygna Ĺu <br/>  $E\left[\bar{x}(t)\right]=s(t).$ 

Na Rysunku 3.1 przedstawiono kolejno:

- funkcjÄ<sup>TM</sup> Gabora przed dodaniem szumu
- funkcjÄ<sup>TM</sup> Gabora z naĹoĹĽonym szumem
- svgnaĹ uĹrednionv.

Wida $\ddot{A}$ ‡,  $\acute{L}$ Le na ostatnim wykresie uda $\acute{L}$ o si $\ddot{A}^{TM}$  odzyska $\ddot{A}$ ‡ pierwotny kszta $\acute{L}$ t.



Rysunek 3.1: Na wykresie A narysowano funkcj $\ddot{A}^{TM}$  Gabora o cz $\ddot{A}^{TM}$ stotliwo $\acute{L}$ ci 10 Hz, odchyleniu standardowym  $\sigma_g=0.2$  i amplitudzie A=1. Wykres B przedstawia t $\ddot{A}^{TM}$  sam $\ddot{A}$ ... funkcj $\ddot{A}^{TM}$  co wykres A po dodaniu 30 sk $\acute{L}$ adowych szumowych z rozk $\acute{L}$ adu normalnego o  $\acute{L}$ redniej  $m_{sz}=0$  i odchyleniu standardowym  $\sigma_{sz}=0.4$ . Wykres C to 1000 u $\acute{L}$ rednionych sygna $\acute{L}$  $\ddot{A}$ łw z wykresu B.

#### 3.1.2. Zastosowanie metody

Dane z kaĹĽdego zestawu uĹredniono po realizacjach i oddzielenie analizowano kanaĹy odpowiadajÄ...ce kaĹĽdej strukturze. W pierwszej kolejnoĹci odrzucono "puste" kanaĹy, ktÅłrych Ĺrednia na caĹym badanym wycinku oscylowaĹa wokóŠzera. NastÄ<sup>TM</sup>pnie szukano "przegiÄ<sup>TM</sup>cia", czyli odwrĂłcenia potencjaĹu w okolicy odpowiedzi na bodziec (czas 0-0,1 s). JeĹli to byĹo moĹĽliwe, wybierano kanaĹy bez artefaktu w momencie wystÄ... pienia bodĹşca.

#### 3.1.3. Statystyka

SpoĹrĂłd wszystkich realizacji 6 razy losowano bez powtĂłrzeĹ, 50 realizacji i uĹredniano. NastÄ $^{\rm TM}$ pnie liczono maksymalnÄ... różnicÄ $^{\rm TM}$  miÄ $^{\rm TM}$ dzy najwyĹĽszym i najniĹĽszym punktem na przedziale 0 – 0,1 s. Po sprawdzeniu testem Shapiro-Wilka, ĹĽe tak policzone Ĺrednie amplitudy naleĹĽÄ... do rozkĹadu normalnego, przeprowadzano test T studenta, by

si $\ddot{A}^{TM}$  przekona $\ddot{A}^{\ddagger}$ , czy wzrost amplitudy pomi $\ddot{A}^{TM}$ dzy kontrol $\ddot{A}$ ... a ka $\acute{L}$ Ľd $\ddot{A}$ ... kolejn $\ddot{A}$ ... godzin $\ddot{A}$ ... rejestracji jest istotny statystycznie.

## 3.2. WielokanaLowy model autoregresyjny

Sygna Ĺy pochodzÄ...ce z rejestracji aktywno Ĺci m<br/>Ăłzgu mogÄ... być opisywane przez model AR (ang. <br/> autoregressive model). Za Ĺo Ĺ<br/>Leniem tego modelu jest to, Ĺ Le na podstawie p pierwszych pr Áłbek mo L<br/>Ľna przewidzie ć warto Ĺć p+1 pr Áłbki:

$$x(t) = \sum_{i=1}^{p} a_i x(t-i) + e(t), \tag{3.4}$$

gdzie  $a_i$  jest i-tym wspĂłĹczynnikiem, a e(t) – skĹadowÄ... szumowÄ.... JeĹli podczas eksperymentu rejestruje siÄ<sup>TM</sup> dane rĂłwnoczeĹnie z kilku ĹşrĂłdeĹ, moĹĽna przypuszczać, ĹĽe sÄ... ze sobÄ... zwiÄ...zane. Wtedy sygnaĹ z kaĹĽdego ĹşrĂłdĹa w i-tej chwili czasu traktuje siÄ<sup>TM</sup> jak zĹoĹĽenie liniowe p poprzednich prĂłbek wszystkich ĹşrĂłdeĹ:

$$\sum_{i=1}^{p} A(t)X(t-i) = E(t). \tag{3.5}$$

Po przetransformowaniu powy ĹĽszego rĂłwnania do dziedziny cz<br/>Ä $^{\rm TM}$ sto Ĺci za pomocÄ... transformacji Z, otrzymuje si<br/>Ä $^{\rm TM}$ :

$$A(z)X(z) = E(z), (3.6)$$

gdzie  $z=e^{2\pi if\Delta t}$ . Macierz wariancji szum Āłw V mo Ĺ<br/>Ľna zapisa ć:

$$V = E(f) * E(f)^{+}, (3.7)$$

Znak  $^+$  oznacza transpozycj $\ddot{\mathbf{A}}^{\mathrm{TM}}$  macierzy po $\dot{\mathbf{A}}$ ...czon $\ddot{\mathbf{A}}$ ... ze sprz $\ddot{\mathbf{A}}^{\mathrm{TM}}$  $\dot{\mathbf{L}}$ Leniem zespolonym jej element $\ddot{\mathbf{A}}$ łw. Dla okre $\dot{\mathbf{L}}$ lenia rz $\ddot{\mathbf{A}}^{\mathrm{TM}}$ du modelu (p) stosuje si $\ddot{\mathbf{A}}^{\mathrm{TM}}$  r $\ddot{\mathbf{A}}$ ł $\dot{\mathbf{L}}$ Leniem zespolonym jej element $\ddot{\mathbf{A}}$ łw. Dla okre $\dot{\mathbf{L}}$ lenia rz $\ddot{\mathbf{A}}^{\mathrm{TM}}$ du modelu (p) stosuje si $\ddot{\mathbf{A}}^{\mathrm{TM}}$  r $\ddot{\mathbf{A}}$ ł $\dot{\mathbf{L}}$ Leniem zespolonym jej element $\ddot{\mathbf{A}}$ łw. Dla okre $\dot{\mathbf{L}}$ lenia rz $\ddot{\mathbf{A}}$ rum delu (p) stosuje si $\ddot{\mathbf{A}}$ r $\ddot{\mathbf{A}}$ ł $\dot{\mathbf{L}}$ Leniem zespolonym jej element $\ddot{\mathbf{A}}$ tw. Dla okre $\dot{\mathbf{L}}$ lenia rz $\ddot{\mathbf{A}}$ rum delu (p) stosuje si $\ddot{\mathbf{A}}$ r $\ddot{\mathbf{A}}$ t $\ddot{\mathbf{L}}$ Leniem zespolonym jej element $\ddot{\mathbf{A}}$ tv. Dla okre $\ddot{\mathbf{L}}$ lenia rz $\ddot{\mathbf{A}}$ r $\ddot{\mathbf{A}}$ t $\ddot$ 

$$AIC(p) = \ln(\det(V)) + 2\frac{p}{N}.$$
(3.8)

## 3.3. PoĹÄ...czenia funkcjonalne

ZaleĹĽnoĹci miÄ<sup>TM</sup>dzy dostÄ<sup>TM</sup>pnymi kanaĹami (dane z kilku ĹṣrĂłdeĹ zbierane rĂłwnoczeĹnie) moĹĽna badać na wiele sposobĂłw. JednÄ. . . z podstawowych miar podobieĹ "stwa miÄ<sup>TM</sup>dzy kanaĹami jest koherencja. WadÄ. . . tej funkcji jest to, ĹĽe nie pozwala stwierdzić kierunku oddziaĹywania miÄ<sup>TM</sup>dzy danymi ĹṣrĂłdĹowymi. Ĺ»eby mĂłc odpowiedzieć na pytanie, ktĂłry kanaĹ generuje informacjÄ<sup>TM</sup>, a ktĂłry jÄ. . . tylko odbiera, skorzystano z kierunkowej funkcji przejĹcia, bazujÄ. . . cej na przyczynowoĹci w sensie Grangera.

#### 3.3.1. Przyczynowo Ĺć w sensie Grangera

Definicja przyczynowo Ĺci bazuje na przewidywalno Ĺci szereg Ăłw czasowych. Przy za Ĺo Ĺ<br/>
Ľeniu, ĹLe warto Ĺć sygna Ĺu x da si<br/>
Ä $^{\rm TM}$  przewidzie ć na podstawie p poprzednich warto Ĺci otrzymuje si<br/>
Ä $^{\rm TM}$ :

$$x(t) = \sum_{i=1}^{p} A_1(i)x(t-i) + E_1(t), \tag{3.9}$$

gdzie  $A_1$  jest macierz $\ddot{\mathbf{A}}$ ... wsp $\breve{\mathbf{A}}$ ł $\acute{\mathbf{L}}$ czynnik $\breve{\mathbf{A}}$ łw, a  $E_1$  – macierz $\ddot{\mathbf{A}}$ ... warto $\acute{\mathbf{L}}$ ci szumowych.

Przy takim zapisie dÄ...ĹĽy siÄ<sup>TM</sup> do tego, by wartoĹci wspĂłĹczynnikĂłw byĹy jak najwiÄ<sup>TM</sup>ksze. Tym samym moĹĽemy traktować macierz wartoĹci szumowych jako miarÄ<sup>TM</sup> dopasowania – im czynnik szumowy jest mniejszy, tym dane sÄ... lepiej opisywane przez model.

Przy za ĹoĹ<br/>Ľeniu, Ĺ Ľe na warto Ĺć sygna Ĺu x ma r Ăłwnie Ĺ Ľ wp Ĺyw sygna Ĺ y, mo Ĺ Ľ<br/>na zapisa ć:

$$x(t) = \sum_{i=1}^{p} A_1(i)x(t-i) + \sum_{i=1}^{p} A_2(i)y(t-i) + E_2(t).$$
(3.10)

JeĹli var $(E_1)$  > var $(E_2)$ , to można powiedzieć, ĹĽe w sensie przyczynowoĹci Grangera sygnaĹ x jest zaleĹĽny od sygnaĹu y. W przypadku gdy obie wartoĹci sÄ... porĂłwnywalne to znaczy, ĹĽe dodatkowa informacja o wartoĹciach sygnaĹu y nie wniosĹa nic do opisu wartoĹci sygnaĹu x, a wiÄ<sup>TM</sup>c sygnaĹ x jest niezaleĹĽny od sygnaĹu y.

#### 3.3.2. Kierunkowa funkcja przejĹcia – opis metody

Kierunkowa funkcja przej Ĺcia (z ang. *Direct Transfer Function*) opiera si Ä<sup>TM</sup> o za Ĺ<br/>
Łenie, Ĺ Łe dane sä... dobrze opisywane przez wielokana Lowy model autoregresyjny (MVAR). Definiuje si<br/>
Ä<sup>TM</sup> jä... przez macierz przej Lcia modelu H dan<br/>
ä... wzorem:  $H = A^{-1}$ .

Kierunkowa funkcja przejĹcia w wersji nieznormalizowanej:

$$NDTF_{i \to j}^2(f) = |H_{ij}(f)|^2$$
 (3.11)

Znormalizowana kierunkowa funkcja przejĹcia:

$$DTF_{i\to j}^{2}(f) = \frac{|H_{ij}(f)|^{2}}{\sum_{m=1}^{k} |H_{im}(f)|^{2}}$$
(3.12)

#### 3.3.3. Zastosowanie metody

Dla danych z obu eksperymentĂłw wybrano model 4 rzÄ<sup>TM</sup>du na podstawie kryterium Akaikego. Dla wybranych 13 kanaĹĂłw policzono NDTF w czasie, gdzie rozmiar okna wynosiĹ 25 prĂłbek, a przesuniÄ<sup>TM</sup>cie – 5. NastÄ<sup>TM</sup>pnie wybrano trzy zakresy czÄ<sup>TM</sup>stoĹci, w ktĂłrych analizowano sygnaĹ:

- [1-10] Hz
- [10-30] Hz
- [20-40] Hz

#### 3.3.4. Statystyka

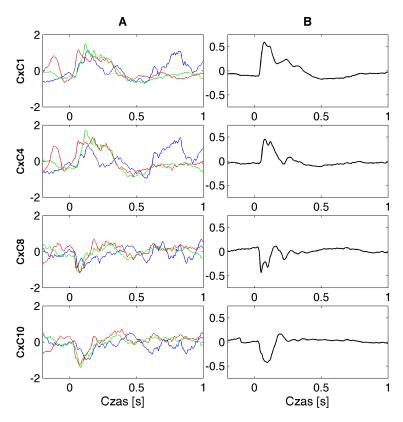
Istotno Ĺć statystycznÄ... sprawdzano na postawie bootstrapu: szacowania rozk Ĺadu przy pomocy wielokrotnego (tu 200 razy) losowania ze zwracaniem z danej pr Ăłby. Analizowany przedzia Ĺ by Ĺ najmniejszym mo ĹLliwym przedzia Ĺem, w kt Ăłrym mie Ĺci Ĺy si Ä $^{\rm TM}$  wszystkie pr Ăłbki z 95% przedzia Ĺu ufno Ĺci dla danego zakresu cz Ä $^{\rm TM}$ sto Ĺci.

## Rozdział 4

# Wyniki

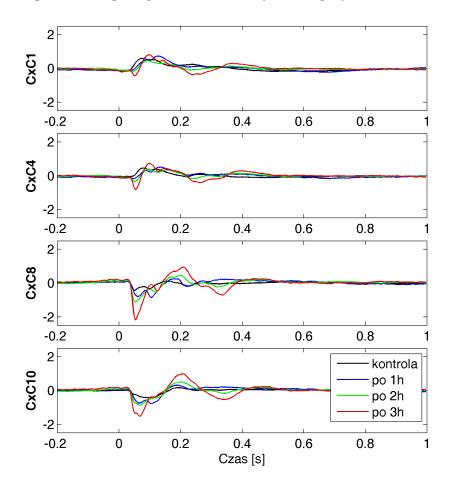
## 4.1. UĹrednianie potencjaĹĂłw

Na Rysunku 4.1 przedstawiono u Ĺrednianie potencja ĹĂłw. Przed u Ĺrednieniem dane s<br/>Ä... chaotyczne, dopiero po u Ĺrednieniu uwidacznia si<br/>Ä $^{\rm TM}$ kszta Ĺt odpowiedzi na bodziec. Pomi<br/>Ä $^{\rm TM}$ dzy kana Ĺami CxC4 i CxC8 widoczne jest przegi<br/>Ä $^{\rm TM}$ cie.



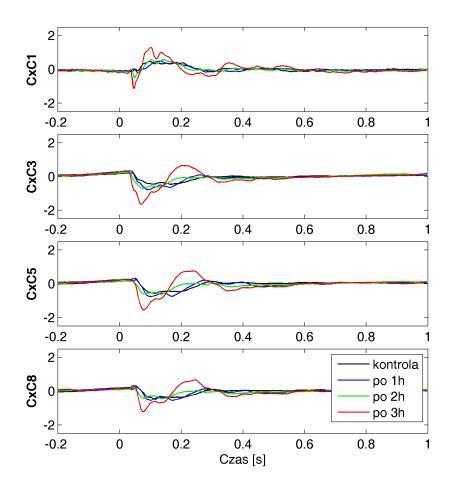
#### 4.1.1. PorĂłwnanie uĹrednionych potencjaĹĂłw z CxC

Na Rysunkach 4.2 i 4.3 przedstawiono u Érednione po realizacjach potencja Ly wywo<br/>Lane dla r Ăł L<br/>Lnych d Lugo Lci treningu odpowiednio dla danych z eksperymentu A i B.



Rysunek 4.2: Dane pochodz $\ddot{A}$ ... z eksperymentu A – 4 wybrane kana $\acute{L}$ y kontralateralnej kory wzrokowej (CxC). Kolorami zaznaczono u $\acute{L}$ rednione po realizacjach potencja $\acute{L}$ y wywo $\acute{L}$ ane przed treningiem wzrokowy, po jednej, dw $\acute{A}$ łch i trzech godzinach.

Na wykresach widoczne jest zwi $\ddot{A}^{TM}$ kszanie si $\ddot{A}^{TM}$  amplitudy odpowiedzi na bodziec wraz z d $\dot{L}$ ugo $\dot{L}$ ci $\ddot{A}$ ... treningu wzrokowego.

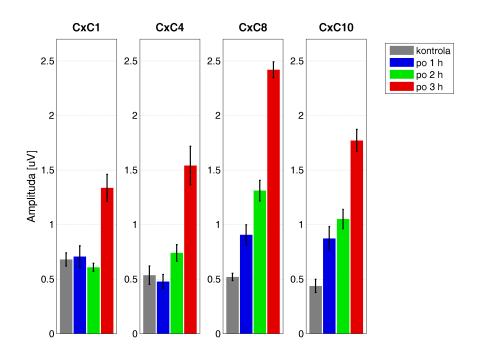


Rysunek 4.3: Dane pochodz $\ddot{A}$ ... z eksperymentu B-4 wybrane kana $\acute{L}$ y kontralateralnej kory wzrokowej (CxC). Kolorami zaznaczono u $\acute{L}$ rednione po realizacjach potencja $\acute{L}$ y wywo $\acute{L}$ ane przed treningiem wzrokowy, po jednej, dw $\acute{A}$ lch i trzech godzinach.

Aby sprawdzić, czy zwiÄ<sup>TM</sup>kszenie jest rzeczywiĹcie istotne, przeprowadzono analizÄ<sup>TM</sup> statystycznÄ.... Dla obu zestawĂłw danych test Shapiro-Wilka wykazaĹ, ĹĽe Ĺrednie amplitudy pochodzÄ... z rozkĹadu normalnego. Dla kaĹĽdego kanaĹu i dla kaĹĽdego czasu treningu, sprawdzono testem T studenta, czy wzrost amplitudy wzglÄ<sup>TM</sup>dem kontroli jest istotny statystycznie.

Wyniki testĂłw zamieszczono w Tabeli 4.2 dla eksperymentu A i w Tabeli 4.6 dla eksperymentu B

Na Rysunkiach 4.4 i 4.5 przedstawiono Ĺrednie amplitudy dla 4 wybranych kanaĹĂłw kontralateralnej kory wzrokowej (CxC). W Tabeli 4.1 zamieszczono wartoĹci liczbowe z Rysunku 4.4, a w Tabeli 4.3 – wartoĹci liczbowe z Rysunku 4.5.



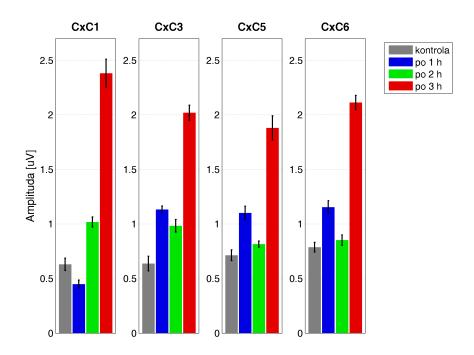
Rysunek 4.4: Eksperyment A: Średnia amplituda i odchylenie standardowe dla różnych dĹugoĹci treningu wzrokowego.

Tabela 4.1: Ĺšrednia amplituda i odchylenie standardowe.

czas	CxC1	CxC4	CxC8	CxC10
kontrola	$0,68 \pm 0,02$	$0.54 \pm 0.04$	$0,52 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,02$
po 1 h	$0.71 \pm 0.05$	$0,\!48\pm0,\!02$	$0,91 \pm 0,04$	$0.87 \pm 0.06$
po 2 h	$0,61 \pm 0,01$	$0.74 \pm 0.03$	$1,31 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,04$
po $3\ h$	$1,34 \pm 0,08$	$1,54 \pm 0,16$	$2,42 \pm 0,03$	$1,77 \pm 0,05$

Tabela 4.2: WartoĹci testu T studenta dla danych z eksperymentu A.

	CxC1	CxC4	CxC8	CxC10
kontrola vs po 1 h	0,394	0,180	0,002	0,002
kontrola vs po 2 h	0,093	0,002	0,002	0,002
kontrola vs po $3\ \mathrm{h}$	0,002	0,002	0,002	0,002



Rysunek 4.5: Eksperyment B: Ĺšrednia amplituda i odchylenie standardowe dla kolejnych czas<code>X</code>łw.

Tabela 4.3: L´srednia amplituda i odchylenie standardowe.

czas	CxC1	CxC3	CxC5	CxC6
kontrola	$0,63 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,01$	$0.79 \pm 0.01$
po 1 h	$0,\!45\pm0,\!01$	$1,\!13 \pm 0,\!01$	$1,\!10\pm0,\!02$	$1{,}15 \pm 0{,}02$
po 2 h	$1,02 \pm 0,01$	$0,98 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,01$	$0.85 \pm 0.01$
po 3 h	$2,\!38\pm0,\!08$	$2,\!02\pm0,\!02$	$1,88 \pm 0,06$	$2,\!11\pm0,\!02$

Tabela 4.4: WartoĹci testu T studenta dla danych z eksperymentu B.

	CxC1	CxC3	CxC5	CxC6
kontrola vs po 1 h	0,002	0,002	0,002	0,002
kontrola vs po $2\ \mathrm{h}$	0,002	0,002	0,002	0,026
kontrola vs po 3 h	0,002	0,002	0,002	0,002

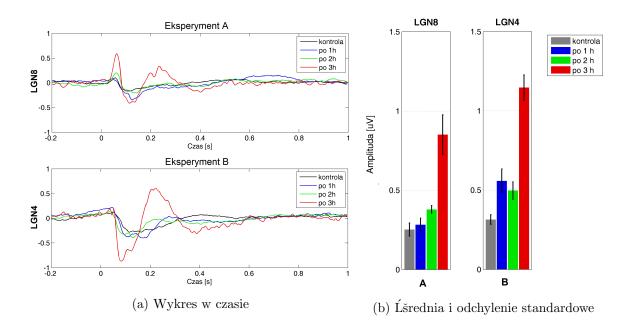
Na podstawie tych wynik Äłw moĹ Ľna stwierdzi ć, Ĺ Ľe wzrost amplitudy wraz z d ĹugoĹci Ä… treningu wzrokowego jest istotny statystycznie. Nie da si Ä $^{\rm TM}$  jednak jednoznacznie okre Ĺli ć, Ĺ Ľe stymulacja elektryczna w eksperymencie B przyczyni Ĺa si Ä $^{\rm TM}$  do zwi Ä $^{\rm TM}$ kszenia amplitudy mi Ä $^{\rm TM}$ dzy kontrol Ä… a kolejnymi rejestracjami.

## 4.1.2. Por**Ă**łwnanie u**Ĺ**rednionych potencja**Ĺ**Ăłw z LGN

W przypadku jÄ...dra kolankowatego bocznego (LGN) dla obu eksperymentÅłw wybrano kanaĹ, ktÅłry charakteryzowaĹ siÄ<sup>TM</sup> najwyĹĽszÄ... amplitudÄ... (Rysunek 4.6).

Tabela 4.5: Ĺšrednia amplituda i odchylenie standardowe.

czas	A: CxC8	B: CxC4
kontrola	$0,\!26\pm0,\!01$	$0.31\pm0.01$
po 1 h	$0,\!29\pm0,\!02$	$0.56\pm0.03$
po 2 h	$0.37\pm0.01$	$0.50\pm0.02$
po 3 h	$0.89 \pm 0.01$	$1,15 \pm 0,03$



Rysunek 4.6: Por Ałwnanie u Lrednionych potencja L Ałw z LGN.

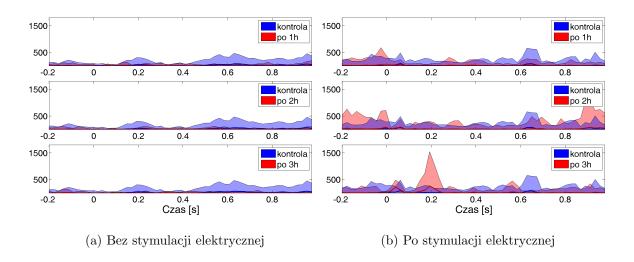
Tabela 4.6: WartoĹci testu T studenta.

	A: CxC8	B: CxC4
kontrola vs po 1 h	0,310	0,002
kontrola vs po 2 h	0,002	0,002
kontrola vs po 3 h	0,002	0,002

## 4.2. PoĹÄ...czenia funkcjonalne

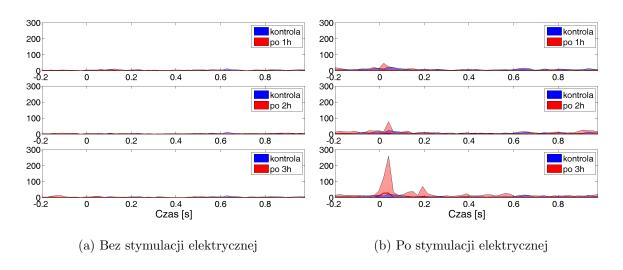
#### 4.2.1. PoĹÄ...czenia z CxC do LGN

Na Rysunkach 4.7, 4.8 i 4.9 przedstawiono warto Ćci funkcji NDTF dla kolejnych zakres Äłw cz<br/>  $\ddot{A}^{\rm TM}$ sto Ćci. Dla cz  $\ddot{A}^{\rm TM}$ sto Ćci 1-10 Hz dla danych z eksperymentu A (Rysunek 4.7a) warto Ća‡ funkcji NDTF w przedziale od 0 do 0,2 s jest bliska zeru. Natomiast dla danych z eksperymentu B (Rysunek 4.7b) wyst Ä $^{\rm TM}$ puje nieznaczny pik zaraz po podaniu bod Ćsca (czas 0-0,1 s) oraz wysoki pik oko Ćo 0,2 s po 3 godzinach treningu wzrokowego.

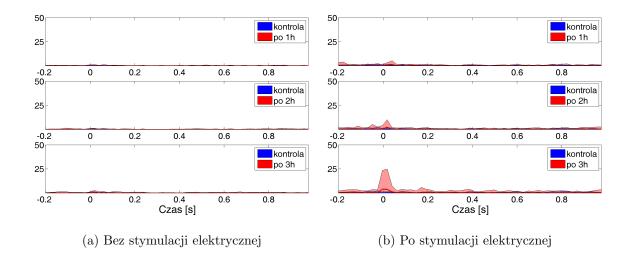


Rysunek 4.7: Porównanie danych z różnych eksperymentĂłw w paĹmie 1-10 Hz.

Podobne obserwacje można poczynić dla zakresu czÄ $^{\rm TM}$ stoĹci 10-30 Hz i 20-40 Hz. W obu przypadkach, dla danych z eksperymentu A (Rysunki 4.8a i 4.9a) wartoĹć funkcji NDTF jest niewiele wiÄ $^{\rm TM}$ ksza od zera, natomiast po stymulacji elektrycznej (Rysunki 4.8b i 4.9b) widoczne sÄ... wyraĹṣne piki w przedziale 0-0,05 s i w 0,02 s po wystÄ... pieniu bodĹṣca.

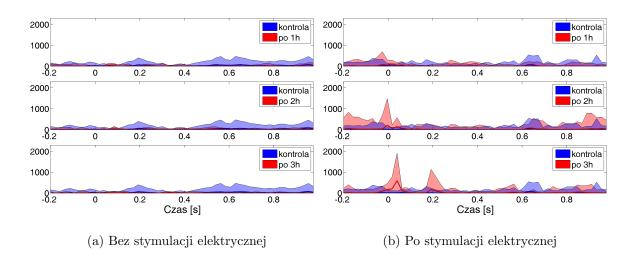


Rysunek 4.8: Por Ałwnanie danych z r AłLLnych eksperyment Ałw w paLmie 10-30 Hz.

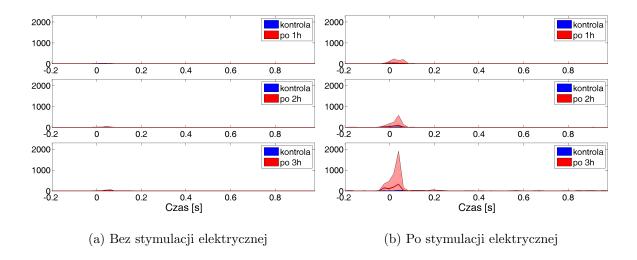


Rysunek 4.9: Porównanie danych z różnych eksperymentĂłw w paĹmie 20-40 Hz.

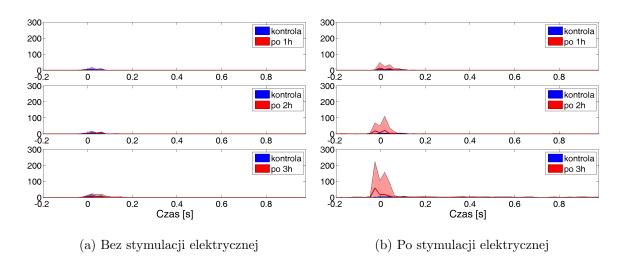
## 4.2.2. PoĹÄ...czenia z CxC do SC



Rysunek 4.10: Por Älwnanie danych z r ÄlĹĽnych eksperyment Älw w paĹmie 1-10 Hz.

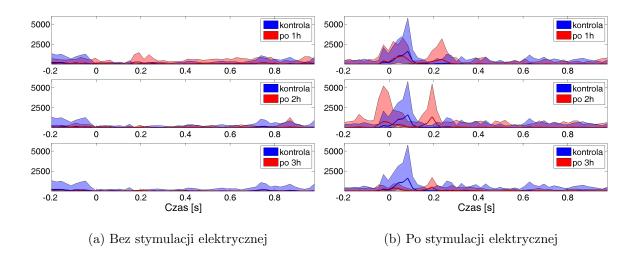


Rysunek 4.11: Porównanie danych z różnych eksperymentĂłw w paĹmie 10-30 Hz.

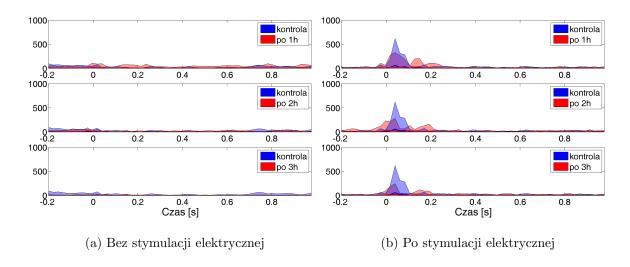


Rysunek 4.12: Porównanie danych z różnych eksperymentĂłw w paĹmie 20-40 Hz.

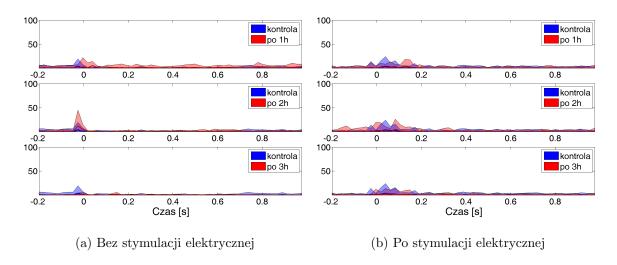
#### 4.2.3. PoĹÄ...czenia z SC do CxC



Rysunek 4.13: Por Ălwnanie danych z r ĂlĹĽnych eksperyment Ălw w paĹmie 1-10 Hz.



Rysunek 4.14: Porównanie danych z różnych eksperymentĂłw w paĹmie 10-30 Hz.



Rysunek 4.15: Por Äłw<br/>nanie danych z r Äł Ľnych eksperyment Ăłw w pa Ĺmie 20-40 Hz.

# Rozdział 5

# Dyskusja

Odniesienie do biologi po ĹÄ...cze Ĺ". Ewentualne b ĹÄ<br/>TM dy i sugestie co mo żna poprawić.

# Bibliografia

- Blinowska, K. J., Żygierewicz, J., 2012. Practical Biomedical Signal Analysis Using MATLAB. CRC Press.
- Hager, A. M., Dringenberg, H. C., Aug 2010. Training-induced plasticity in the visual cortex of adult rats following visual discrimination learning. Learn. Mem. 17 (8), 394–401.
- Hannula, D. E., Simons, D. J., Cohen, N. J., Mar 2005. Imaging implicit perception: promise and pitfalls. Nat. Rev. Neurosci. 6 (3), 247–255.
- Maier, A., Adams, G. K., Aura, C., Leopold, D. A., 2010. Distinct superficial and deep laminar domains of activity in the visual cortex during rest and stimulation. Front Syst Neurosci 4.
- Schomer, D. L., Lopes da Silva, F., 2010. Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.
- Schulz, R., Gerloff, C., Hummel, F. C., Jan 2013. Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. Neuropharmacology 64, 579–587.
- Stitt, I., Galindo-Leon, E., Pieper, F., Engler, G., Engel, A. K., Sep 2013. Laminar profile of visual response properties in ferret superior colliculus. J. Neurophysiol. 110 (6), 1333–1345.
- Versace, M., Ames, H., Leveille, J., Fortenberry, B., Gorchetchnikov, A., 2008. KInNeSS: a modular framework for computational neuroscience. Neuroinformatics 6 (4), 291–309.
- Waleszczyk, W. J., Wang, C., Benedek, G., Burke, W., Dreher, B., 2004. Motion sensitivity in cat's superior colliculus: contribution of different visual processing channels to response properties of collicular neurons. Acta Neurobiol Exp (Wars) 64 (2), 209–228.