

## POWRÓT DO ŹRÓDEŁ

RYSZARD TADEUSIEWICZ

### BACK TO ORIGINS

#### Abstract

*Modelling of the human brain was the initial goal of the first applications of neural networks. Later it appeared, that artificial neural networks became a very useful and effective tool in modelling of complex problems in almost all domains. The objective of the work is the presentation of the results of research conducted nowadays in the field of the original applications of neural network approach, which were focused on modelling of brain functionality.*

## 1. WPROWADZENIE

Sieci neuronowe są dziś narzędziem powszechnie znanym i chętnie stosowanym. Nie zachodzi już obecnie potrzeba wyjaśniania, jakie zalety metodologiczne i praktyczne ma ich stosowanie (Duch i in., 2000) ani tłumaczenia, czym one właściwie są (Tadeusiewicz, 1993). To już wszyscy wiedzą. Warto jednak zastanowić się, czy używanie sieci neuronowych jako sprawnego narzędzia obliczeniowego do rozwiązywania różnych problemów technicznych jest rzeczywiście tym, co **wyłącznie** możemy robić. Otóż nie koniecznie. Mając obecnie dobrze rozwinięte i łatwo dostępne systemy służące do tworzenia, uczenia i eksploatacji sieci neuronowych (na przykład pakiet Statistica Neural Networks (Lula i Tadeusiewicz, 2001)) możemy bez trudu zbudować sieć o dowolnej strukturze i zbadać jej zachowanie w dowolnych warunkach.

W tej sytuacji można sobie przypomnieć, od czego się zaczęła przygoda ludzi z sieciami neuronowy-

mi – i próbować powrócić do tych źródeł. Mało kto już dzisiaj pamięta, ale pierwsze sieci neuronowe budowano bynajmniej nie po to, żeby nowymi metodami rozwiązywać trudne problemy informatyczne. W czasach pionierskich badań w tym zakresie usiłowaliśmy za pomocą sieci neuronowych naprawdę modelować funkcjonowanie rzeczywistego mózgu. Jedni dokonywali tego w celach czysto poznawczych (Tadeusiewicz, 1974), inni tworzyli neuropodobne modele dla potrzeb diagnostyki i terapii (Mikrut i Trąbka, 1986). Nie zawsze zresztą sięgano przy tym do mózgu człowieka (Tadeusiewicz, 1991), bowiem ogromna złożoność układu nerwowego powodowała, że niezwykle trudne były próby modelowania mózgow nawet bardzo mało skomplikowanych zwierząt (Tadeusiewicz, 1979), niemniej cel, jaki przyświecał tym pierwszym badaniom (Tadeusiewicz, 1974) był bardzo daleki od dzisiejszego utylizyzmu. Badacze stawiali sobie głównie cele poznawcze (Bower, 1992) i osiągnęli je (Traub, R.D., 1982), uzyskując na tej drodze nawet tak znaczące sukcesy, jak praca (Hodgkin

i Huxley, 1952), za którą autorzy otrzymali Nagrodę Nobla.

W AGH te badania sieci neuronowych, ukierunkowane na poznanie drogą modelowania ich właściwości występujących w żywych organizmach, prowadzone były od lat 70. (por. np. Tadeusiewicz, 1974), a badacze, którzy je prowadzili, uzyskiwali między innymi stopnie naukowe (Majewski, 1981; Mikrut, 1985) oraz wartościowe, pionierskie w tamtych czasach publikacje (por. Majewski, 1981; Mikrut i Tadeusiewicz, 1978). Wypracowane w tym okresie metody (Tadeusiewicz, 1985) oraz narzędzie informatyczne (Mikrut, 1985) są zresztą stosowane do dzisiaj.

## **2. JAKIE DZIŚ MOŻE BYĆ ZASTOSOWANIE SIECI NEURONOWYCH DO BADANIA MÓZGU?**

### **2.1. Przesłanki podjęcia rozważanego tematu**

Z przedstawionego wyżej omówienia jasno wynika, że w pionierskim okresie badań nad sieciami neuronowymi były one w większym stopniu narzędziem poznania mózgu, niż narzędziem rozwiązywania praktycznych problemów – na przykład technicznych. Jaki jest jednak sens powracania do tego wątku po latach?

Otóż jak wspomniano wyżej – badacze sieci neuronowych w pewnym sensie stali się ofiarami własnego sukcesu. Fakt, że wszyscy, wszędzie, stale stosują sieci neuronowe do rozwiązywania wszelakich problemów: naukowych, technicznych, medycznych i ekonomicznych, spowodował, że badania takie właściwie się zbanalizowały. W tym obszarze trudno jest napisać wartościową pracę noszącą znamiona naukowej oryginalności, a gdy już się taką pracę napisze – to trudno jest przekonać wydawcę wartościowego czasopisma oraz recenzentów, że nie jest to po prostu jeszcze jedna praca z cyklu „*zastosowanie sieci neuronowych do...*”.

Podobnie jest z konkursami o granty, z rozprawami na stopnie naukowe, z monografiami profesorskimi – w obszarze typowych zastosowań sieci neuronowych nie ma już po prostu miejsca na istotne naukowo nowości, bo tak wielu robiło tam tak wiele i tak często, że pozostało już tylko wydeptane klepisko.

Nie przeczę, że w wielu obszarach zastosowań, dzięki mądrymu użyciu sieci neuronowych, można wciąż jeszcze uzyskiwać niebanalne wyniki, ale ich wartość polega na tym, co dzięki sieciom udaje się osiągnąć w dziedzinie, będącej obszarem ich zastosowań (na przykład w metalurgii, skoro piszę ten tekst w związku z konferencją NeuroMet). Jednak dla ba-

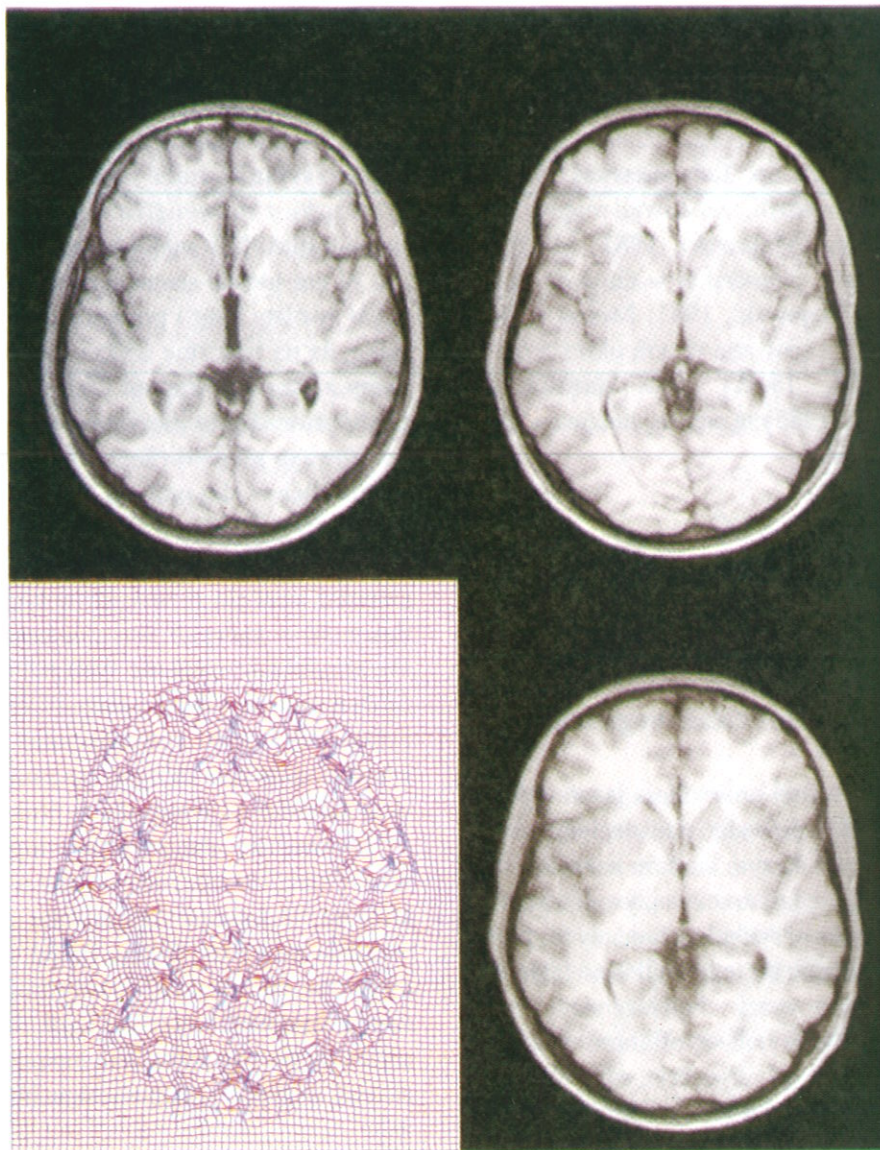
daczy sieci neuronowych jako takich ubywa przedmiotu badań, więc warto się zastanowić nad tym, co dalej?

Nowe oczekiwania dotyczące znalezienia obszaru użytecznych naukowo badań, prowadzonych przy wykorzystaniu sieci neuronowych, pojawiły się w związku z rozwiniętymi w ostatniej dekadzie XX i na początku XXI wieku badaniami układu nerwowego. W ten sposób omawiana tu dziedzina nauki zatoczyła swoisty krąg i powróciła do swego źródła, tyle tylko, że na znacznie wyższym poziomie. W porównaniu z przywoływanym wyżej okresem lat 70. i 80., kiedy prowadzono pierwsze badania dotyczące komputerowego modelowania mózgu i badano tą metodą zachodzące w nim procesy, mamy dziś zupełnie nową jakość dostępnych narzędzi informatycznych. Narzędzia te wywodzą się między innymi z „mody” na stosowanie sieci neuronowych w tych wszystkich dziedzinach, o których wzmiankowaliśmy powyżej. Uwzględniając istnienie tych narzędzi, a także fakt, że dysponujemy dzisiaj nieporównanie liczniejszymi i dokładniejszymi informacjami na temat budowy i funkcjonowania mózgu, możemy spróbować użyć tych narzędzi do interpretacji tych informacji.

Pojawia się uzasadniona wątpliwość, czy to ma sens. Skoro już tak dużo wiemy o mózgu (wszak dekada lat 90. była nawet nazwana „dekadą mózgu” ze względu na intensyfikację badań w tym zakresie), to może nie ma potrzeby stosowania techniki modelowania komputerowego do tego, żeby uzyskać nowe dane mózgu – bo potrafimy może te informacje pozyskiwać wprost z rzeczywistego biologicznego obiektu?

Taki punkt widzenia przez pewien czas obowiązywał w badaniach mózgu i badacze z upodobaniem prezentowali coraz doskonalsze obrazy wnętrza mózgu (rys. 1) oraz coraz bardziej wnikliwe mapy jego aktywności (rys. 2), zanim się przekonano, że jest to droga „do lasu”. Określenia „las” użyto w poprzednim zdaniu w znaczeniu przenośnym, takim, jakie jest mu nadawane między innymi w znanym powiedzeniu, że spoza nadmiaru drzew nie widać lasu. W badaniach mózgu potwierdziło się to co do joty. Po zgromadzeniu ogromnych ilości faktów i szczegółowych obserwacji naukowych badacze ze zdziwieniem zauważyli, że wcale nie zbliżyli się do zrozumienia istoty funkcjonowania mózgu, bo paradoksalnie, właśnie ta bardzo duża liczba wyników doświadczeń zarejestrowanych i opisanych w literaturze neurofizjologicznej, utrudnia lub wręcz uniemożliwia rzeczywiste pełne zrozumienie jego działania.

Badania są kontynuowane, ale sytuacja w tym zakresie (wbrew pozorom) bynajmniej nie zmierza do jakiegóż radykalnej poprawy. Do badania mózgu zaangażowano najpotężniejsze środki techniczne (np. PET)



Rysunek 1. Badania morfologii mózgu są obecnie niezwykle dokładne i mogą być prowadzone u żywych, aktywnych ludzi.  
 Figure 1. Methods enabling investigation of brain morphology are currently very precise and research can be conducted in active human participants in vivo.

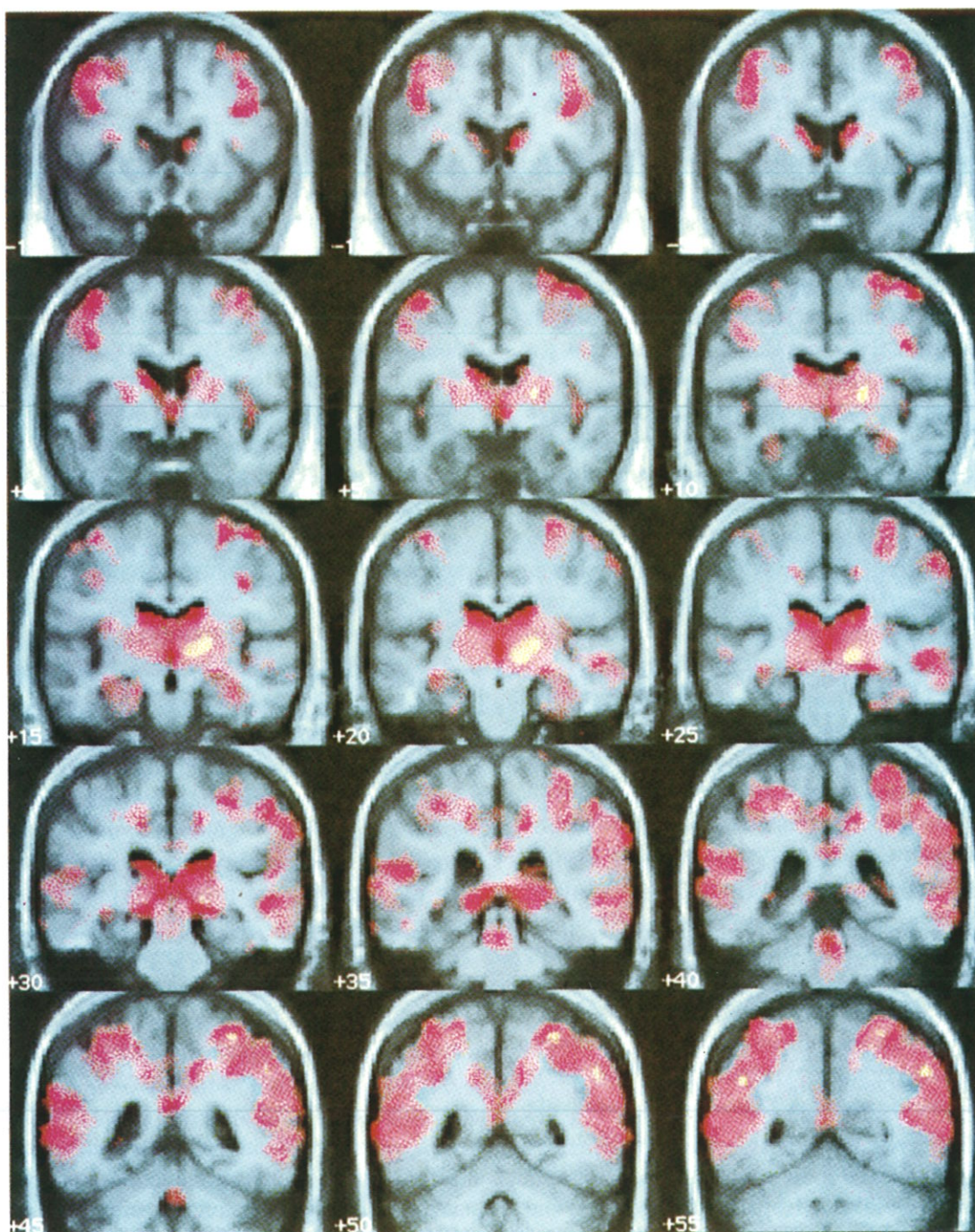
oraz najdokładniejsze metody badawcze (analizy biochemiczne prowadzone metodami radio-immunologicznymi). Poznana została generalna architektura mózgu, drogi połączeń w skali mikro i w skali makro, a także nanostruktury molekularne i ich funkcje związane na przykład z kanałami błonowymi. Jednak tajemnica istoty funkcjonowania mózgu wydaje się dziś równie odległa i równie trudna do zgłębienia, jak na początku XX wieku, gdy wiedziano jeszcze bardzo mało, ale za to owo „mało” układało się – przynajmniej pozornie – w jakąś spójną całość.

## 2.2. Potrzeba syntezy

Postęp w uzyskiwaniu coraz dokładniejszych obrazów mózgu i w poznawaniu coraz subtelniejszych form jego zachowania cieszy tych wszystkich, których

ciekawość i wyobraźnia twórcza są wciąż pobudzane przez niezliczone zagadki, jakie kryją się w obszarze biologicznych podstaw naszego intelektu. Musimy dążyć do pełnego poznania działania mózgu, gdyż na ten wzrost wiedzy czekają coraz liczniejsi chorzy, dla których ta wiedza może być kluczem do zdrowia lub przynajmniej sposobem zmniejszenia cierpień. Z badaniami w obszarze neurobiologii związane są liczne pomnikowe wręcz dzieła, uhonorowane najwyższą możliwą godnością naukową – przyznawaną przez Szwedzką Akademię Nagrodą Nobla. Warto może uświadomić sobie, jak wiele ich przyznano. Poniżej podano wykaz, w którym wybrano najbardziej spektakularne osiągnięcia, a przy każdym z nich podano datę nadania nagrody, nazwisko laureata i skrótową informację o istocie nagrodzonego osiągnięcia.





Rysunek 2. Badania czynnościowe mogą ujawnić najdrobniejsze szczegóły toczących się w mózgu procesów - energetycznych, a pośredni także informacyjnych.

Figure 2. Research on brain functionality might allow to investigate neuronal processes in detail: electrophysiological as well as informational.

1904 – Pavlov I.P. – teoria odruchów warunkowych,  
 1906 – Golgi C. – badanie struktury układu nerwowego,  
 1906 – Ramón Y Cajal S. – odkrycie, że mózg składa się z sieci oddzielnych neuronów,  
 1920 – Krogh S.A. – opisanie funkcji regulacyjnych w organizmie,  
 1932 – Sherrington Ch. S. – badania sterowania nerwowego pracy mięśni,

1936 – Dale H., Hallett L.O. – odkrycie chemicznej transmisji impulsów nerwowych,  
 1944 – Erlanger J., Gasser H. S. – procesy w pojedynczym włóknie nerwowym,  
 1949 – Hess W.R. – odkrycie funkcji śródmózgowia  
 1963 – Eccles J.C., Hodgkin A.L., Huxley A.F. – mechanizm elektrycznej aktywności neuronu,  
 1969 – Granit R., Hartline H.K., Wald G. – fizjologia widzenia,  
 1970 – Katz B., Von Euler U., Axelrod J. – transmi-



- sja humoralnej informacji nerwowej w zakończeniach nerwowych,
- 1974 – Claude A., De Duve Ch., Palade G. – badania strukturalnej i funkcjonalnej organizacji komórki,
- 1977 – Guillemin R., Schally A., Yalow R. – badania hormonów mózgu,
- 1981 – Sperry R. – odkrycia dotyczące funkcjonalnej specjalizacji półkul mózdzku,
- 1981 – Hubel D.H., Wiesel T. – odkrycie zasad przetwarzania informacji w systemie wzrokowym
- 1991 – Neher E., Sakmann B. – funkcje kanałów jonowych w komórkach nerwowych.

Jak wynika z podanego wyżej, bezspornie dosyć subiektywnie i pobieżnie dokonano zestawienia, w ciągu ostatniego stulecia dokonał się ogromny postęp w badaniach **szczegółów** budowy i działania mózgu. Szacuje się, że w wybitnie owocnych w tym zakresie latach drugiej połowy XX wieku uzyskiwano w ciągu jednego miesiąca więcej nowych informacji o budowie i działaniu mózgu – niż ich zgromadzano od czasów starożytności do 1900 roku.

Jednak dla uzyskiwania takiego postępu w poznawaniu szczegółów trzeba było te szczegóły coraz bardziej zawężać i coraz silniej ograniczać. Ogromny problem mózgu podzielono na tysiące oddzielnych i słabo powiązanych zagadnień szczegółowych, osiągając przy badaniu każdego z tych szczegółów z osobna imponujący postęp. Jednak to ogromne, wręcz bezprecedensowe nagromadzenie mnóstwa szczegółowych wiadomości bynajmniej nie przybliżyło nas do lepszego i pełniejszego rozumienia funkcji naszego mózgu, bo przy ogromnym rozwoju metod analitycznych zagubiono zdolność syntezy. Chwilami można odnieść wrażenie, że wśród coraz większej liczby poznanych faktów - tak naprawdę wiemy i rozumiemy coraz mniej. Nieodparcie nasuwa się tu cytat z poezji T.S. Elliota (też Noblisty, ale w dziedzinie literatury):

*„Gdzie się podziela nasza mądrość,  
którą zastąpiła wiedza.*

*Gdzie się podziela nasza wiedza,  
którą zastąpiła informacja.”*

Ten aforyzm o wiedzy zagubionej wśród nadmiaru informacji i o mądrości, której nie można odnaleźć z powodu nadmiaru nagromadzonej wiedzy – idealnie pasuje do aktualnej sytuacji w neurobiologii. W miarę, jak neuromorfologia i neurofizjologia gromadzą coraz większą liczbę szczegółowych informacji będących owocem kolejnych odkryć – **ustawicznie rośnie zapotrzebowanie na syntezę tego ogromnego materiału w postaci spójnej i konsekwentnej wiedzy o mózgu.** Na przeszkodzie w osiągnięciu tego celu stoi niestety brak narzędzia pojęciowego zdolnego do twórczej syntezy tak wielu komplementar-

nych, ale rozproszonych informacji.

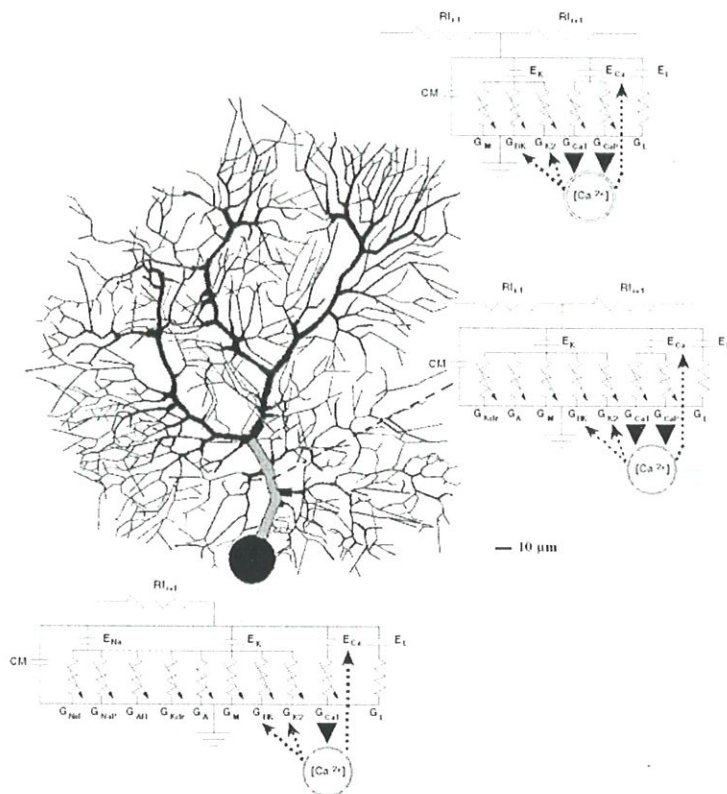
Absolutnie niewydolna w tym zakresie jest typowa dla nauk biologicznych forma przedstawiania wiadomości w postaci opisów werbalnych, poszerzonych zwykle o elementy graficzne (schematy, mikrofotografie) oraz o tabelaryczne zestawienia danych – podanych wprost lub co najwyżej bardzo „płytko” przetworzonych statystycznie. Warto zauważyć, że mimo ogromnego rozwoju specjalistycznej wiedzy taka właśnie tradycyjna technika gromadzenia i przechowywania informacji nadal zdecydowanie dominuje w biologii i medycynie, w tym także w biologii mózgu, a zaangażowanie technik komputerowych (niekiedy dość wyrafinowanych, na przykład PACS) do gromadzenia i wyszukiwania tych informacji, niczego w istocie nie zmieniło w zakresie najbardziej istotnej bolączki – braku naprawdę skutecznych metod zestawiania, syntetyzowania i korelowania informacji pochodzących z różnych źródeł.

### 2.3. Ograniczenia złożonych, wiernych biologii, modeli systemu nerwowego

W poprzednim punkcie wskazano, że opisowa forma prezentacji wyników badań neurobiologicznych jest jedną z przyczyn niemożliwości efektywnego scalania wyników szczegółowych, uzyskiwanych w następstwie badań analitycznych. Warto jednak dodać, że nie powiodły się również próby opanowania rosnącej złożoności wiedzy neurobiologicznej poprzez odwołanie się do technik w pełni sformalizowanego opisu matematycznego. Odnotowano wprawdzie kilka efektownych sukcesów przy tworzeniu matematycznych opisów zjawisk występujących w mózgu, zarówno tych relatywnie prostych, ale masowo występujących (jak np. sumowanie czasowe i przestrzenne w poszczególnych neuronach) jak i bardzo skomplikowanych i unikatowych procesów (takich jak wzorce patologicznej impulsacji neuronów podlegających procesom degeneracyjnym). Jednak ta droga okazała się zbyt stroma przy próbach przechodzenia od opisu systemów relatywnie prostych do tych bardziej złożonych. Aparat matematyczny służący do opisu coraz bardziej wyrafinowanych doświadczeń neurobiologicznych szybko przestał być czytelny, a przez to stracił całą swoją użyteczność. Szybko stwierdzono, że przy próbach formalnego opisywania całości zjawisk bioelektrycznych na błonie komórkowej czy procesów biochemicznych w obszarach synaps nerwowych – powstawały tak skomplikowane równania i układy równań, że ich ogólne (analityczne) rozwiązania bardzo rzadko można było podać *explicite*, i to wyłącznie przy bardzo silnych założeniach ograniczających.

Rozważmy to zagadnienie na przykładzie szeroko znanego modelu komórki móżdżku (tak zwanej komórki Purkinjego), którą De Schutter (1994, 1999), De Schutter i Bower (1994a, 1994b, 1994c) oraz De Schutter i Smolen (1998) zamodelowali i badali w latach 90. za pomocą także szeroko znanego pakietu oprogramowania o nazwie GENESIS. Model De Schutter'a był bardzo dokładny. W pierwszej części swych badań skonstruował on model ciała komórki i jej drzewa dendrytycznego z kanałami jonowymi zależnymi od napięcia (i obecności jonów wapnia). Do zbudowania tego modelu użyto **1600 kompartmentów** (fragmentów komórki uznanych w badaniach za niepodzielne elementy ze względu na jednorodność zachodzących w nich procesów biochemicznych i bioelektrycznych). Dla zapewnienia zgodnego z obserwacją biologiczną zachowania tej części modelu musiano uzupełnić modele, opisane początkowo w postaci dwojników elektrycznych, odwołujących się do równań Hodgkina i Huxleya (nagroda Nobla z 1963 roku – rys. 3) i tak zwanego równania kablowego (rys. 4) o **8021 modeli kanałów jonowych**. Kanały te różnią się bardzo między sobą, dlatego w modelu De Schuttera zastosowano aż 10 typów różnych złożonych opisów matematycznych kanałów zależnych od napięcia, co spowodowało, że opis tej części modelu wymagał użycia układu **32000 równań różniczkowych!** Co gorsza, dla „dostrojenia” modelu do rzeczywistości konieczne było oszacowanie wartości **19200 nieznanych i niemierzalnych parametrów**, a ponadto trzeba się było odwołać do opisu morfologii komórki zrekonstruowanej za pomocą mikroskopu. Tę część modelu rozwijano i wzbogacano przez szereg lat (De Schutter, 1994, 1999; De Schutter i Bower, 1994a, 1994b, 1994c; De Schutter i Smolen, 1998), porównując zachowanie kolejnych wersji modelu z doświadczeniami na skrawkach móżdżku wykonywanymi laboratoryjnie (*in vitro*).

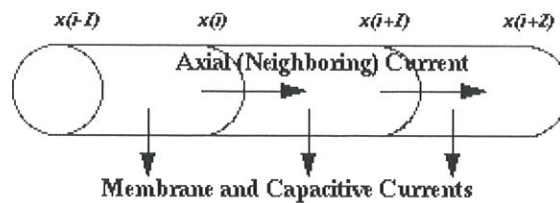
W drugim kroku streszczanych tu badań do przetestowanego modelu histologicznego dodano kanały jonowe zależne od liganda (synaptyczne) oraz badano zachowanie powstałego całościowego modelu w odpowiedzi na impulsację otaczających komórek. Impulsacja ta doprowadzana była do modelu za pomocą wbudowanych kanałów synaptycznych, a jakość modelu oceniano w tym przypadku, porównując wyniki uzyskiwane z symulacji komputerowej z wynikami doświadczeń wykonywanych na mózdkach żywych szczurów



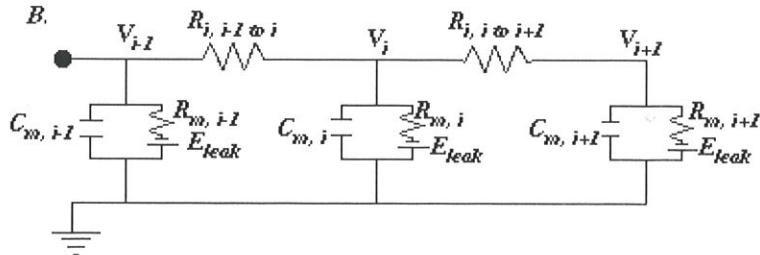
Rysunek 3. Morfologia komórki Purkinjego kory móżdżku oraz obwody elektryczne reprezentujące w badaniach De Schuttera elementarne kompartmenty w trzech obszarach modelu: ciele komórki, grubych wypustach nerwowych oraz cienkich dendrytach.

Figure 3. Morphology of a Purkinje cell from cerebellar cortex together with substitutional electrical circuits. In De Schutter's experiments they represent elementary compartments in three areas of the model: cell body, thick axons and thin dendrites.

A.

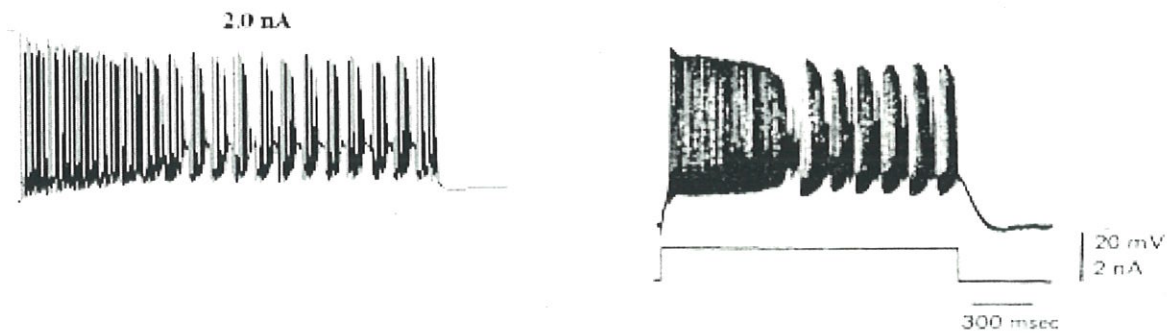


B.



Rysunek 4. Elementy wykorzystywane przy tworzeniu równania kablowego opisu komórki.

Figure 4. Elements used in the design of the cable equations, which can model the dynamics of electrical processes in the parts of the cell.



Rysunek 5. Odpowiedzi symulacji komórki Purkiniego (po lewej) i wyników zarejestrowanych w doświadczeniu na preparacie kory mózdku *in vitro* (po prawej). Pokazana jest reakcja na wprowadzanie do prądu stałego.  
 Figure 5. Response of simulated Purkinje cell (left) and effects of stimulation of cerebellar cortex *in vitro* (right). Response to a DC current stimulation.

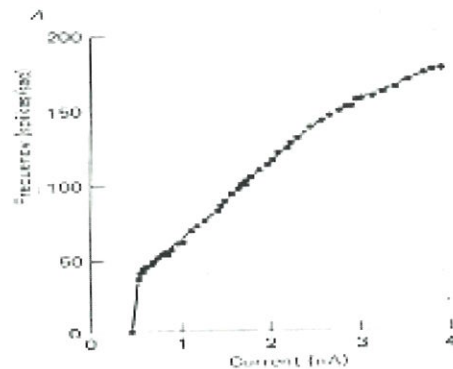
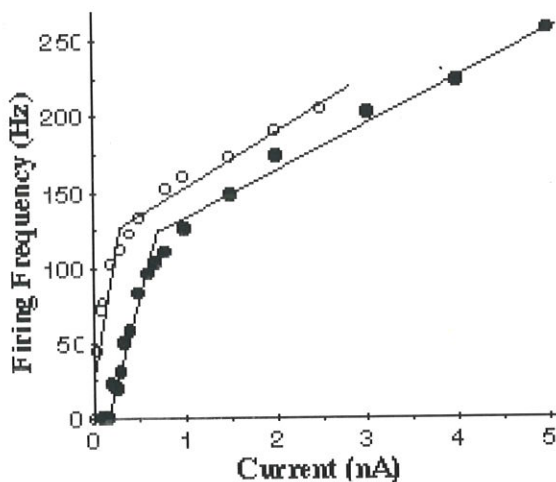
(*in vivo*).

Efekt prac De Schutter'a jest imponujący. Jego model symulacyjny komórki nerwowej zachowuje zgodność z wynikami zarówno badań *in vitro* (to znaczy na wyosobnionych preparatach tkankowych – patrz rys. 5) jak i z wynikami uzyskiwanymi *in vivo* (to znaczy w doświadczeniach na zwierzętach – patrz rys. 6). Jednak trzeba sobie uświadomić, że nawet dla zamodelowanie tą metodą pojedynczej komórki nerwowej konieczne było użycie dużego superkomputera. Szansa na to, że podobna metodyka badawcza pozwoli nam skutecznie badać fragmenty tkanki nerwowej o rozmiarach setek albo tysięcy neuronów, jest raczej iluzoryczna, i to nie tylko ze względu na ograniczone moce obliczeniowe współczesnych komputerów. O zrozumieniu tą metodą działania całego mózgu człowieka, którego złożoność strukturalną szacuje się na  $10^{11}$  neuronów – nawet marzyć nie warto.

Cóż więc pozostaje?

## 2.4. Sieci neuronowe jako modele elementów rzeczywistego mózgu

Wobec nieskuteczności prób integrowania wiedzy neurobiologicznej przy zachowaniu jej opisowej formy i wobec niemożności tworzenia zbyt dużych opisów formalnych zachowania systemów neurocybernetycznych, badaczom zajmującym się tworzeniem całościowych teorii funkcjonowania mózgu pozostawały jedynie techniki numerycznego rozwiązywania formułowanych uproszczonych opisów matematycznych, traktujących całe ogromne fragmenty mózgu jako środowiska ciągłego o zmiennych rozłożonych, w którym zachodzą procesy falowe, charakterystyczne dla takich środowisk. Tą metodą zbudowano już kilka niebanalnych modeli, pokazujących zachowanie na przykład sprzężenia kory mózgowej i wzgórza podczas procesów związanych ze snem i powstawaniem faz snu SEM oraz REM. Jednak od numerycznego całkowania równań falowych w niejednorodnych



Rysunek 6. Wykresy zależności pomiędzy natężeniem wprowadzanego prądu a częstotliwością wyładowań komórki Purkiniego w symulacji (po lewej) i w doświadczeniu *in vivo* (po prawej).  
 Figure 6. Relationship between current and frequency of firing rates of simulated Purkinje cell (left) and of a living cell: experiment *in vivo* (right).

środowiskach ciągłych, zwłaszcza w przypadku odwoływania się do MES, jest już tylko jeden mały krok do symulacji komputerowej modeli sieci neuronowych. Zastępując dyskretne (wyodrębnione dla celów numerycznego symulowania) punkty ciągłego środowiska odpowiednio dobranymi neuronami, a więzi występujące w równaniach i algorytmach MES zamieniając na odpowiednie połączenia międzyneuronowe oraz ich parametry – możemy się przekonać, że model sieci neuronowej i model elementów skończonych to w istocie dwie strony tego samego medalu.

Skoro tak, to można całkowicie zaniechać kontrowersyjnych (w sferze założeń) modeli opisujących strukturę mózgu w kategoriach ciągłych środowisk o zmiennych parametrach i można się skupić wyłącznie na tworzeniu odpowiednich modeli na bazie sieci neuronowych. Zaletą tych ostatnich jest, ponad wszelką wątpliwość, przejrzystsza i bardziej intuicyjnie kontrolowalna budowa, naturalny sposób włączenia do modelu procesów uczenia oraz możliwość swobodnego skalowania stopnia uproszczenia systemu poprzez zmienianie liczby neuronów uwzględnianych w modelowej sieci.

### 3. SZKIC METODYKI TWORZENIA MODELI SYSTEMÓW NEUROBIOLOGICZNYCH NA BAZIE SIECI NEURONOWYCH

W kontekście uwag przytoczonych wyżej nie dziwi fakt, że ostatnio pojawia się ciekawy i obiecujący nurt badawczy, zakładający wykorzystanie sieci neuronowych do symulacji zachowania się obiektów neurobiologicznych o różnych rozmiarach (od symulacji pojedynczego jądra do prób modelowania całych rozległych fragmentów kory mózgowej) oraz o różnym stopniu wierności biologicznemu oryginałowi. Modele te nie są jeszcze nadzwyczajnie popularne, ale coraz więcej badaczy zaczyna ponownie przyglądać się sieciom neuronowym nie tylko przez pryzmat ich użyteczności w rozwiązywaniu problemów praktycznych, lecz także w kontekście możliwości wykorzystania ich powinowactwa z biologicznymi systemami neurocybernetycznymi dla potrzeb modelowania i lepszego zrozumienia tych ostatnich.

Tworząc model rzeczywistego biologicznego systemu nerwowego (najczęściej jakiegoś fragmentu mózgu) powinniśmy posługiwać się pewną dobrze przemyślaną metodyką, gdyż brak takiej metodyki może spowodować, że model w postaci sieci neuronowej albo będzie zbyt uproszczony, w następstwie czego nie dostarczy potrzebnych odpowiedzi na formułowane pytania, albo będzie tak skomplikowany, że wprawdzie będzie dobrze naśladował rzeczywisty

system neurologiczny, ale nie będzie się nadawał do tego, żeby na jego podstawie wysledzić, jak ten system naprawdę działa. Dlatego o liczbie neuronów w strukturze sieci neuronowej modelującej jakiś fragment mózgu nie powinna decydować liczba neuronów występujących w tejże strukturze w biologicznym oryginale, tylko liczba funkcji które w modelu chcemy rozróżnić. Zalecenie to warto mieć na uwadze i korzystać z niego, zdarzają się bowiem takie fragmenty biologicznego mózgu, w których bardzo duże liczby neuronów są zaangażowane do wykonywania stosunkowo prostych, jednorodnych i nieskomplikowanych czynności (na przykład przy sterowaniu jednostkami motorycznymi dużych mięśni szkieletowych), natomiast w innych przypadkach nawet nieliczne neurony mogą mieć istotne znaczenie (na przykład przy rozpoznawaniu skomplikowanych obrazów „detektorem” jakiegoś obiektu, na przykład określonej osoby, bywa czasem pojedynczy neuron).

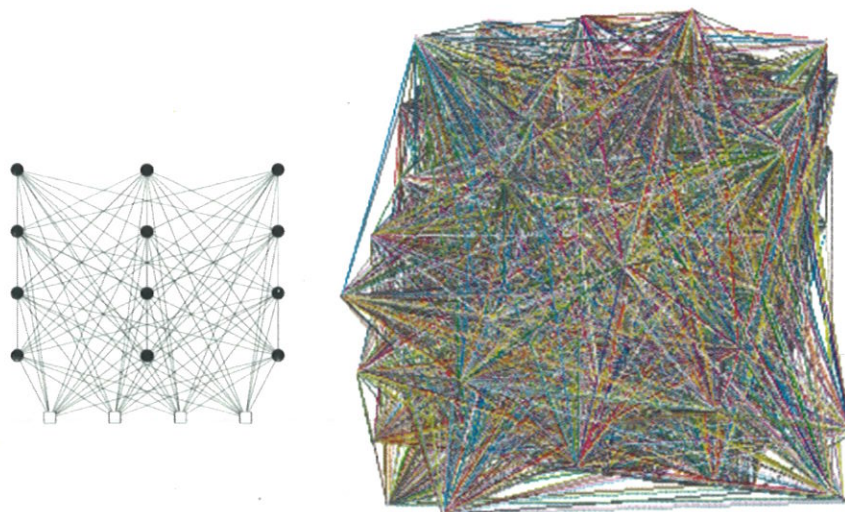
Niski koszt symulacji struktur neuronowych w typowych programach modelujących „użytkowe” sieci neuronowe może skłaniać do tego, by używać większej liczby neuronów, niż to jest naprawdę konieczne gdy się dokładnie zbada rzeczywiste potrzeby. Należy w miarę możliwości oprzeć się tej pokusie. Nawet w bardzo dużej sieci neuronowej nie zdołamy odwzorować całości struktury rzeczywistego systemu neurobiologicznego, gdyż nawet niewielkie fragmenty rzeczywistego mózgu zawierają **miliony** neuronów. Natomiast w zbyt dużej sieci bardzo trudno jest przedstawić i prześledzić wszystkie połączenia (rys. 7), a także ogarnąć wyobraźnią procesy, jakie przebiegają w sieci neuronowej jako naśladownictwo rzeczywistych procesów nerwowych, przebiegających w prawdziwym systemie.

Druga uwaga, którą warto przyjąć, związana jest z parametrami (zwłaszcza wagami), jakie pojawiają się w sieci neuronowej modelującej rzeczywisty fragment mózgu. W typowych zastosowaniach sieci neuronowych wartościami wag właściwie wcale się nie interesujemy. Te parametry zostają ustawione automatycznie w efekcie procesu uczenia i zazwyczaj poprzestajemy na tym, że z zadowoleniem przyjmujemy takie parametry sieci, które gwarantują jej dobre działanie, bez wnikania w to, jakie one są – i dlaczego są właśnie takie.

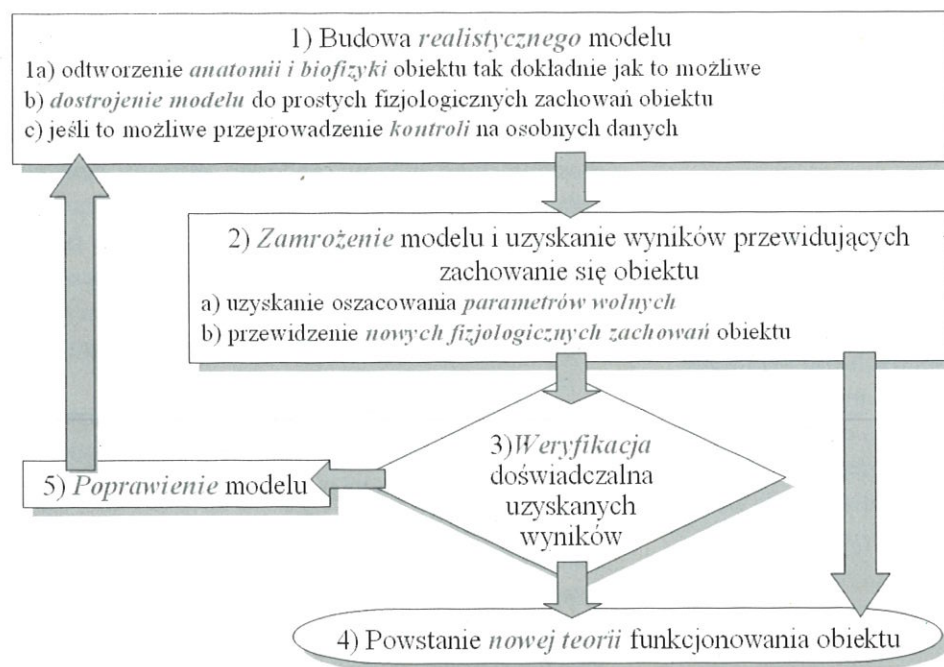
Przy korzystaniu z sieci neuronowych jako modeli fragmentów rzeczywistego systemu nerwowego nie możemy skorzystać z procesu uczenia dla ustalenia wartości parametrów sieci, bo nie dysponujemy koniecznymi do uczenia sieci przykładami, które mogą sterować procesem uczenia na zasadzie podawania wzorcowych koincydencji typu wejście-wyjście dla rozważanej sieci. Dlatego formowanie parametrów w sieci neuronowej modelującej rzeczywisty obiekt







Rysunek 7. Ta sama struktura neuronowa przedstawiona w modelu z większą albo mniejszą dokładnością. Nadmierna dokładność zaciemnia obraz.  
 Figure 7. The same neuronal structure represented in a model with higher or lower resolution. Too high resolution results in a blurred picture and makes the picture not clear.

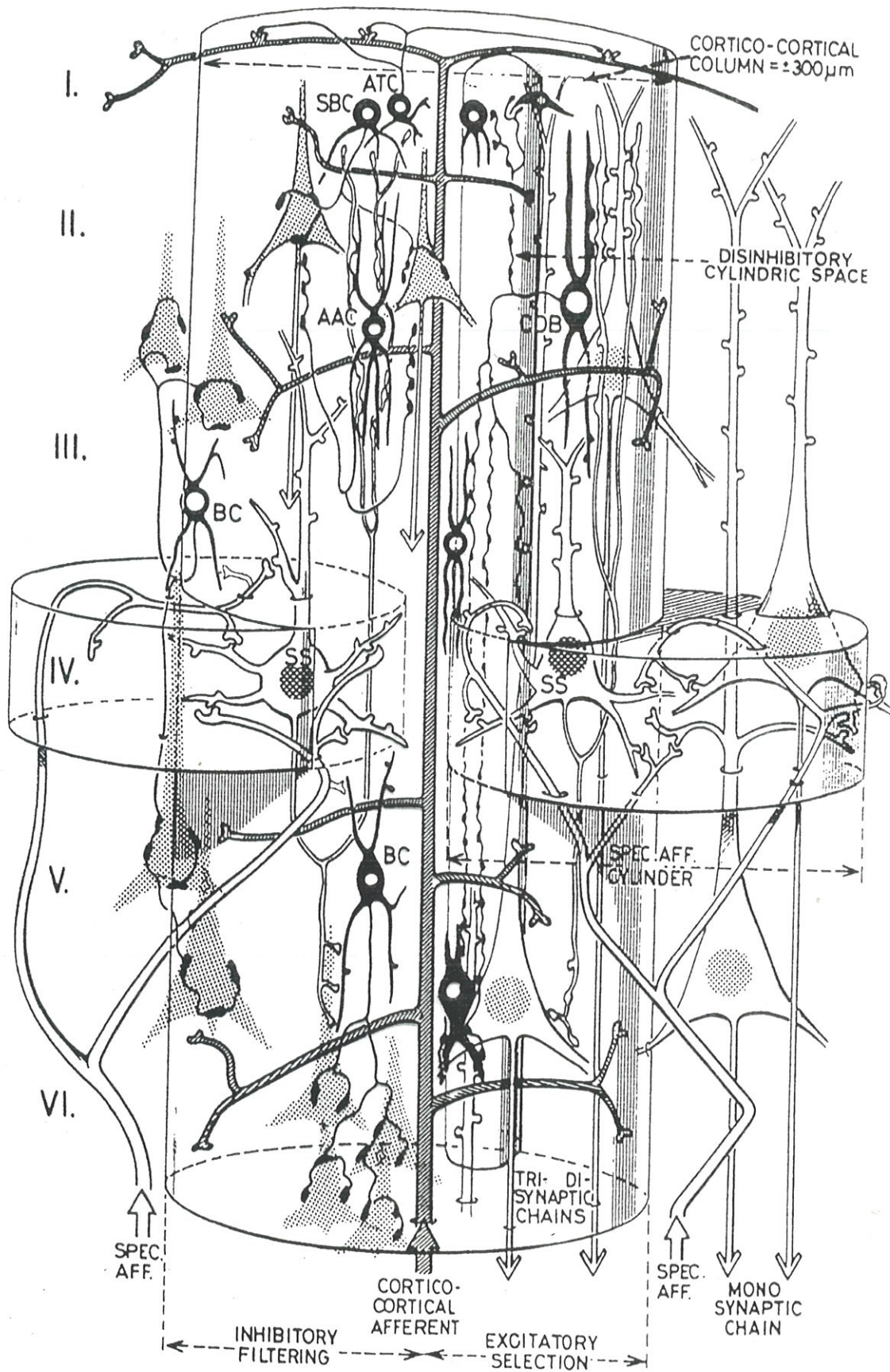


Rys. 8. Metodyka budowy neuronowego modelu dla potrzeb opisu fragmentów mózgu.  
 Figure 8. Methodology of designing neuronal model used for describing various brain regions.

neurobiologiczny musi zachodzić na zasadzie dopasowania globalnego zachowania kreowanego modelu zgodnego z zachowaniem znanym z obserwacji i rejestracji działań rzeczywistego obiektu. Przydatny przy tym może być schemat podany na rysunku 8, który pokazuje uogólniony schemat dostrajania cybernetycznego modelu systemu biologicznego do zachowań znanych z obserwacji biologicznego pierwowzoru.

z dokładnością do świadomie przyjętych uproszczeń i ograniczeń) odzwierciedleniem struktury rzeczywistego systemu, albo tworzony model nie dostarczy odpowiedzi na nurtujące pytania naukowe i pozostanie tylko neuronową zabawką, lub w najlepszym przypadku ciekawostką naukową.

I na koniec podnieśmy jeszcze problem wyboru właściwej struktury sieci. W przypadku sieci neuronowych stosowanych jako narzędzia obliczeniowego, nad strukturą zwykle się szczególnie nie zastanawiamy, gdyż przyjmując mechanicznie strukturę wielowarstwowego perceptronu o pełnych (kompletnych, typu „każdy z każdym”) połączeniach w obrębie warstw, osiągamy zwykle zamierzony cel poprzez proces uczenia, któremu towarzyszy eliminacja zbędnych połączeń (poprzez zerowanie odpowiednich wag). Tymczasem neuro-morficzna sieć neuronowa powinna odwzorować jak najwięcej wiadomości, jakie biologia może nam dostarczyć, na temat rzeczywistych schematów połączeń i powiązań poszczególnych neuronowych struktur i ośrodków (patrz rys. 9). Takie odtwarzanie rzeczywistej struktury bywa zwykle żmudne i pracochłonne, gdyż nie można skorzystać z wygodnych opcji automatycznej generacji połączeń w sieci, co oferuje za reguły każdy dobry program używany do obliczeń z wykorzystaniem sieci neuronowych. Jednak w tym przypadku badacz w praktyce nie ma wyboru: albo otworzy strukturę, będącą (z do-



Rysunek 9. Współczesne badania neurologiczne ujawniły struktury połączeń neuronów nawet w korze mózgowej, z których należy skorzystać przy modelowaniu ich w postaci sieci neuronowej.  
 Figure 9. Recent neurological research have shown structure of connections between neurons inside even the brain cortex. These results should be used in neural network modelling.

#### 4. ZALETY SIECI NEURONOWYCH JAKO MODELI FRAGMENTÓW RZECZYWISTEGO SYSTEMU NERWOWEGO

Symulacje komputerowe, które początkowo traktowano głównie jako sposób ilustracji opisywanych i badanych procesów i zjawisk biologicznych (jeszcze pod koniec lat 80. w podręcznikach mówiących o symulacji komputerowej kładziono główny nacisk na walory poglądowe i dydaktyczne tworzonych modeli) bardzo szybko stały się nowym, efektywnym narzędziem badawczym. Warto przyjrzeć się dokładniej przyczynom wspomnianej zmiany roli modeli symulacyjnych w badaniach biocybernetycznych (a zwłaszcza neurobiologicznych), gdyż przyczyny te będą istotne w dalszej treści tego referatu.

Pomimo tego, że modele symulacyjne oparte na technice sieci neuronowych bezspornie tylko **odtworzą** tę wiedzę, która jest znana badaczowi w chwili konstruowania modelu, to jednak dobrze użyte mogą one posłużyć do wzbogacenia wiedzy oraz do jej systematyzacji. Dzieje się tak z kilku powodów.

- Po pierwsze, już sam proces budowy modelu symulacyjnego rozważanego systemu biologicznego na podstawie dostępnych opisów jego struktury i działania stanowi bardzo wymagający **test** kompletności i wewnętrznej niesprzeczności posiadanej wiedzy biologicznej. Przy aktualnym sposobie gromadzenia danych szczegółowych bez ich korelacji i syntezy bardzo często dopiero próba zbudowania formalnego modelu na podstawie zgromadzonych danych ujawnia fakt, że w danych tych są nie zauważone wcześniej luki, a także uwidacznia niekonsekwencje i niespójności w zbiorze zebranych szczegółowych informacji.
- Po drugie, model symulacyjny w postaci sieci neuronowej, traktowany jako forma opisu faktów znanych z obserwacji neurobiologicznych, pozwalająca nie tylko zbierać i systematyzować znane fakty, ale dodatkowo pozwala także praktycznie obserwować ich konsekwencje. Dzięki temu, że struktura sieci neuronowej jest w miarę prosta i przejrzysta, a jednocześnie sprawnie przetwarzająca informacje i zdolna do adaptacyjnego uczenia się, umożliwia on dokładne sprawdzenie, czy posiadane przez nas wyobrażenie o funkcjonowaniu takich lub innych współzależności znajduje swoje potwierdzenie w praktyce. Model symulacyjny w postaci sieci neuronowej, w odróżnieniu od każdego modelu matematycznego czy opisowego, pozwala bowiem także śledzić **działanie** systemu zbudowanego zgodnie z przyjętymi założeniami i z posiadanym zbiorem danych. Przy dużej złożoności

strukturalnej i funkcjonalnej neurobiologicznych systemów, niesłychanie trudno jest bez takiego działającego modelu symulacyjnego weryfikować poprawność i efektywność wielu hipotez.

- Tworzenie modelu symulacyjnego rozważanego systemu, zwłaszcza w formie czytelnej i dobrze przemyślanej sieci neuronowej, pozwala dodatkowo na skuteczne przezwyciężanie barier związanych ze złożonością rozpatrywanych systemów. Wynika to z faktu, że model może być budowany etapami. Na początku, korzystając z możliwości dostępnych narzędzi służących do symulacji komputerowej sieci neuronowych tworzy się prosty i czytelny opis pojedynczych elementarnych zjawisk i procesów. Takie elementy składowe można dokładnie sprawdzić, celem upewnienia się, że istotnie dysponujemy wiarygodnymi modelami poszczególnych pojedynczych składników. Potem gotowe modele poszczególnych elementarnych składników można wygodnie i prosto agregować, tworząc swoistą „sieć sieci”, dochodząc w efekcie do modułów bardziej złożonych, które także można dokładnie sprawdzić. Postępując w ten sposób konsekwentnie, dalej można na pewnym etapie uzyskać model całego złożonego systemu neurobiologicznego. Zwykle ten finalny model nie podlega już tak łatwej weryfikacji, jak jego elementy składowe, ale jeśli droga prowadząca do jego utworzenia była metodologicznie właściwa, to prawdopodobieństwo jego poprawności jest także bardzo wysokie.
- Dysponując kompletnym modelem złożonego systemu neurobiologicznego w postaci dobrze dostrojonej do zadań sieci neuronowej, możemy go wykorzystywać wielokierunkowo. Z jednej strony model taki pozwala na lepsze zrozumienie właściwości całego dużego systemu neurobiologicznego, który wymyka się próbom bezpośredniej analizy i zrozumienia. Po drugie, model stanowi wygodną i operatywną syntezę dotychczas oddzielnie rozpatrywanych różnych danych doświadczalnych. Po trzecie wreszcie – badając model i kolekcjonując z jego pomocą rozmaite nowe obserwacje i wyniki (otrzymywane stosunkowo łatwo i względnie tanio, gdyż obliczenia komputerowe są zawsze nieporównanie łatwiejsze i mniej kosztowne, niż jakkolwiek eksperyment na rzeczywistym materiale biologicznym) możemy uzyskiwać nowe obserwacje i nowe spostrzeżenia **prawie** tak samo wartościowe, jak wyniki rzeczywistych doświadczeń neurobiologicznych.

Ostatni z wymienionych wyżej punktów wprowadza nas w istotę tego referatu, mianowicie sugeruje możliwość i celowość realizacji tego, co nazwano „*experiment in computo*”.

## 5. KONCEPCJA I METODOLOGIA „EXPERIMENT IN COMPUTO”

Kluczowa dla tego referatu koncepcja „*experiment in computo*” zakłada, że dysponując odpowiednio dobrym modelem cybernetycznym oraz mając do dyspozycji narzędzia umożliwiające eksplorację tego modelu za pomocą symulacji komputerowej - można wygodnie i tanio uzyskiwać nowe wyniki naukowe, zamiast stale prowadzić kosztowne (i często problematyczne z deontologicznego punktu widzenia) eksperymenty na żywym materiale. Koncepcja ta koresponduje z wprowadzonymi na gruncie matematyki, ale wypróbowanymi także na gruncie fizyki, chemii oraz nauk technicznych paradygmatami możliwości docierania do **nowych** faktów na podstawie logicznego wnioskowania w oparciu o fakty już wcześniej znane.

Jeśli zgodnie z poprawną metodologią zbudujemy model cybernetyczny systemu biologicznego, to prowadząc na tym modelu eksperyment symulacyjny możemy wykryć dwa rodzaje zjawisk:

- zjawiska które zachodzą w modelu i były już wcześniej obserwowane w rzeczywistości;
- zjawiska które zachodzą w modelu ale nie były wcześniej obserwowane w rzeczywistości.

Pierwsza kategoria zjawisk służy głównie do weryfikacji poprawności modelu; im więcej takich obserwacji uda się skolekcjonować, tym większe zaufanie możemy mieć także i do innych wniosków uzyskiwanych z pomocą modelu. Wyniki takie są sympatycznie witane przez twórcę modelu, lecz z naukowego punktu widzenia są one bezwartościowe, nie wnoszą bowiem żadnej nowej informacji.

Zupełnie inną wartość mają wyniki drugiego wymienionego rodzaju. Pojawienie się podczas badań modelowych nowego, dotychczas nieznanego zjawiska, oznaczać może jedno z dwojga: niedoskonałość modelu lub nowe odkrycie naukowe. Decydujące znaczenie ma w tym przypadku oczywiście eksperyment biologiczny, który albo potwierdzi fenomen wykryty teoretycznie, albo go sfalsyfikuje.

Na ogół znacznie bardziej prawdopodobne jest napotkanie zjawiska, które po zbadaniu (poprzez odpowiednio „wycelowany” eksperyment biologiczny) okaże się artefaktem wywołanym niedoskonałością modelu. Nie można bowiem zapominać o fakcie, że używany w ramach „*experiment in computo*” model cybernetyczny w postaci sieci neuronowej (a w konsekwencji także program symulacyjny, powstający na jego bazie) nie jest nigdy idealnym odzwierciedleniem biologicznej rzeczywistości, lecz podlega szeregowi ograniczeń, wynikających z samej metodologii tworzenia takiego modelu. Dokładna ewidencja i dyskusja tych ograniczeń może być odnaleziona w pracy

(Tadeusiewicz, 1985) oraz w książce (Tadeusiewicz, 1991), nie będą więc tu po raz kolejny przytaczane.

Jednak niekiedy spostrzeżenie uzyskane na drodze symulacji komputerowych modelu systemu biologicznego bywa potwierdzone poprzez biologiczne doświadczenie – i wtedy mamy do czynienia z odkryciem, które zapewne nieprędko zostało by dokonane, gdyby nie technika modelowania komputerowego. Czy mamy wtedy w ścisłym tego słowa znaczeniu odkrycie dokonane „*in computo*”?

I tak i nie. Bez wątplenia rozstrzygająca jest rola doświadczenia biologicznego, bez którego wynik symulacji można by było wyłącznie traktować jako numeryczną ciekawostkę. To wskazuje oczywiście na słabość metod komputerowych i na bezsporny prymat doświadczenia prowadzonego *in vitro* albo *in vivo*.

Jednak z drugiej strony dzięki obecności modelu symulacyjnego doszło do wskazania miejsca, w którym jedno, celne i konkretne doświadczenie biologiczne, mogło doprowadzić do odkrycia. Normalnie odkrycie takie powstaje w wyniku bardzo wielu prób i poszukiwań, spośród których jedynie nieliczne mogą przynieść pożądaną rezultat.

Również te przypadki, kiedy z analizy pracy modelu symulacyjnego wynika podejrzenie istnienia pewnego zjawiska, które jednak nie zostaje ostatecznie potwierdzone przez doświadczenie biologiczne, nie są całkowicie bezowocne. Jeśli model symulacyjny sugerował istnienie pewnego procesu, to oznacza, że istnienie takiego procesu jest logicznym następstwem założeń, jakie wbudowaliśmy w strukturę modelu. Te założenia były emanacją naszej wiedzy o badanym obiekcie biologicznym. Skoro w założeniach tych zawarte było (implicite, bez świadomości samego badacza) wydobyte przez komputer przypuszczenie o istnieniu procesu, który w istocie nie ma miejsca – to jest to także czynnik wzbogacający wiedzę, na zasadzie konieczności oczyszczenia jej z założeń, które zostały w ten sposób przez budowany model sfalsyfikowane.

Wnioskiem z tych rozważań, który chcemy podnieść i dokładnie sformułować, jest stwierdzenie, że model symulacyjny używany w ramach „*experiment in computo*” może być narzędziem kreującym nową wiedzę naukową. Jednocześnie jednak nie jest on nigdy tworem statycznym i skończonym, lecz raczej jest roboczym narzędziem, podlegającym ciągłemu doskonaleniu i stałej ewolucji. Dzięki wspomnianemu wyżej sprzężeniu zwrotnemu eksperymentów obliczeniowych z przeprowadzanymi równoległe doświadczeniami biologicznymi wzbogaca się wiedza o modelu, ale rośnie również – i to bardzo skutecznie – zasób wiedzy o modelowanym obiekcie.

Modelowanie obiektów biologicznych jest więc niekończącym się nigdy procesem aproksymacji oraz



iteracji, składającym się z gromadzenia danych biologicznych, ich odwzorowywanie za pomocą wzorów matematycznych, które następnie są rozwiązywane na komputerach w postaci symulacji komputerowych, w wyniku czego powstają rezultaty wymagające weryfikacji w doświadczeniu biologicznym. Aproksymacja jest tym lepsza, im jej wyniki są bardziej podobne do zachowania się obiektu, który podlega procesowi modelowania. Aby jednak można było ocenić wierność modelu w porównaniu z rzeczywistością, trzeba mieć pewną miarę, która będzie jej wyznacznikiem.

Lata doświadczeń naukowców zajmujących się modelowaniem obiektów biologicznych za pomocą komputerów, zaowocowały różnymi strategiami wykorzystania dostępnych danych doświadczalnych do budowy symulacji komputerowych, a następnie interpretacją i weryfikacją wyników, co przeważnie prowadziło do stawiania na ich podstawie nowych hipotez oraz kolejnych pytań.

Jak każde narzędzie służące do badania rzeczywistości, także i „*experiment in computo*” wymaga pewnego przygotowania, a jego używanie wymaga pewnej metodologii – i właśnie opisaniu takiej metodologii służy ten referat.

## 6. PODSUMOWANIE

Neuronów i sieci z nich zbudowanych, jako żywych, dynamicznych części organizmu, nie powinno się rozpatrywać w sposób statyczny. Tylko dynamiczny model, nie zawierający nadmiernych uproszczeń, może się okazać narzędziem użytecznym do celów badawczych. Wygodnym i łatwo dostępnym sposobem tworzenia takich modeli jest wykorzystywanie do tego celu szeroko znanych narzędzi, używanych obecnie do tworzenia sieci neuronowych dla potrzeb rozwiązywania przy ich pomocy różnych złożonych problemów. A ponieważ systemy do tworzenia sieci neuronowych powstały początkowo właśnie z ciekawości badaczy, chcących poznać strukturę i działanie mózgu, a dopiero potem były użyte do rozwiązywania problemów obliczeniowych – zabieg taki nazwano w tytule tej pracy „powrotem do korzeni”. Należy mieć nadzieję, że metody i narzędzia do symulacji komputerowej sieci neuronowych, wyposażone w odpowiednią metodologię *experiment in computo*, staną się wkrótce dla neurobiologów narzędziem badawczym takim samym, jak oscyloskop rejestrujący impulsy naturalnych neuronów czy mikroskop pokazujący ich strukturę. Dane uzyskane na tej drodze są wprawdzie tylko aproksymacją rzeczywistości i wplecione są w iteracyjny ciąg składający się z zastosowania narzędzia komputerowego do interpretacji danych oraz uzyskiwania nowych danych na gruncie biologii, jednak i tak jest to jedno

z najdoskonalszych narzędzi, jakie neurobiologia miała kiedykolwiek w swojej dyspozycji.

## BIBLIOGRAFIA

- Bower, J.M., 1992, Modeling the nervous system, *Trends Neurosci*, 15, 411-412.
- Crepel, F., Penit-Soria, J., 1986, Inward rectification and low threshold calcium conductance in rat cerebellar Purkinje cells. An in vitro study, *J. of Physiology*, 372, 1-23.
- De Schutter, E., 1994, Modeling the cerebellar Purkinje cell: Experiments in computo, *Progress in Brain Research*, 102, 427-441.
- De Schutter, E., 1999, Using realistic models to study synaptic integration in cerebellar Purkinje cells, *Reviews in the Neurosciences*, 10, 233-245.
- De Schutter, E., Bower, J.M., 1994a, An Active Membrane Model of the Cerebellar Purkinje Cell I. Simulation of Current Claps in Slice, *J. of Neurophysiology*, 71, 375-400.
- De Schutter, E., Bower, J.M., 1994b, An Active Membrane Model of the Cerebellar Purkinje Cell II. Simulation of Synaptic Responses, *J. Neurophysiology*, 71, 401-419.
- De Schutter, E., Bower, J.M., 1994c, Simulated responses of cerebellar Purkinje cells are independent of the dendritic location of granule cell synaptic inputs, *PNAS*, 91, 4736-4740.
- De Schutter, E., Smolen, P., 1998, Calcium dynamics in large neuronal models, w: *Methods in Neuronal Modeling*, ed., Koch, C., Segev, I., 211-250.
- Destexhe, A., Contreras, D., Steriade, M., Sejnowski, T.J., Huguenard, J.R., 1996, In vivo, in vitro, and computational analysis of dendritic calcium currents in thalamic reticular neurons, *J. of Neuroscience*, 16, 169-185.
- Duch, W., Korbicz, J., Rutkowski, L., Tadeusiewicz, R. (red.), 2000, *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000*, Tom 6: Sieci Neuronowe, Polska Akademia Nauk, Warszawa.
- Eichler, W., Rogene, M., De Schutter, E., George, L. Wilcox, A., 1998, Using Evolutionary Algorithms to Search for Control Parameters in a Nonlinear Partial Differential Equation, *Evolutionary Algorithms*, 33-64.
- Gähwiler, B. H., Llano, I., 1989, Sodium and potassium conductances in somatic membranes of rat Purkinje cells from organotypic cerebellar cultures, *J. of Physiology*, 417, 105-122.
- Gruol, D. L., Jacquin, T., Yool, A. J., 1991, Single-channel K<sup>+</sup> currents recorded from the somatic and dendritic regions of cerebellar Purkinje neurons in culture, *J. of Neuroscience*, 11, 1002-1015.
- Häusser, M., Clark, B.A., 1997, Tonic synaptic inhibition modulates neuronal output pattern and spatiotemporal integration, *Neuron*, 19, 665-678.
- Hodgkin, A.L., Huxley, A.F., 1952, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. of Physiology*, 117, 500-544.
- Holmes, W. R., Rall, W., 1992, Electrotonic models of neuronal dendrites and single neuron computation, w: *Single neuron computation*, ed., McKenna, T., Davis, J., Zornetzer, S. New York, Academic, 7-25.
- Hounsgaard, J., Midtgaard, J., 1998, Intrinsic determinants of firing patterns in Purkinje cells of the turtle cerebellum in vitro, *J. of Physiology*, 402, 731-749.
- Howell, F.W., Dyhrfeld-Johnsen, J., Maex, R., Goddard, N., De Schutter, E., 1999, A large scale model of the cerebellar cortex using PGENESIS, *Neurocomputing*.
- Jaeger, D., Bower, J.M., 1994, Prolonged responses in rat cerebellar Purkinje cells following activation of the granule cell

- layer: an intracellular in vitro and in vivo investigation, *Exp. Brain Res.*, 100, 200-214.
- Jaeger, D., Bower J.M., 1999, Synaptic Control of Spiking in Cerebellar Purkinje Cells: Dynamic Current Clamp Based on Model Conductances, *J. of Neuroscience*, 19, 6090-6101.
- Kaneda, M., Wakamori, M., Ito, M., Akaike, N., 1990, Low-threshold calcium current in isolated Purkinje cell bodies of rat cerebellum, *J. of Neurophysiology*, 63, 1046-1051.
- Lev-Ram, V., Miyakawa, H., Lasser-Ross, N., Ross, W. N., 1992, Calcium transients in cerebellar Purkinje neurons evoked by intracellular stimulation, *J. of Neurophysiology*, 68, 1167-1177.
- Llinás, R., Sugimori, M., 1980a, Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell somata in mammalian cerebellar slices, *J. of Physiology*, 305, 171-195.
- Llinás, R., Sugimori, M., 1980b, Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell dendrites in mammalian cerebellar slices, *J. of Physiology*, 305, 197-213.
- Llinás, R., Sugimori, M., 1992, The electrophysiology of the cerebellar Purkinje cells revisited, w: *The Cerebellum Revisited*, ed., Llinas, R., Sotelo, C., 167-181.
- Maex, R., De Schutter, E., 1998, Synchronization of Golgi and granule cell firing in a detail network model of the cerebellar granule cell layer, *J. Neurophysiol.*, 80, 2521-2537.
- Mainen, Z.F., Sejnowski, T.J., 1998, Modeling active dendritic processes in pyramidal neurons, *Methods in Neuronal Modeling*, ed., Koch, C., Segev, I., 171-210.
- Majewski, J., 1983, Komputerowe modelowanie dynamiki przestrzennego rozkładu potencjału błony somy komórki nerwowej, *Elektrotechnika*, 2, 335-355.
- Majewski, J., 1981, *Komputerowe modelowanie neuronu*, Praca doktorska, AGH, Kraków.
- Majewski, J., Tadeusiewicz, R., 1979, Cyfrowy model generowania impulsów czynnościowych w neuronie, *Arch. Automatyki i Telemekhaniki*, nr 4.
- McCormick, D.A., Huguenard, J.R., 1992, A model of the electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons, *J. of Neurophysiology*, 68, 1384-1400.
- Mikrut, Z., 1985, *Cyfrowy system do badania dynamiki sieci neuropodobnych*, Praca doktorska, AGH, Kraków.
- Mikrut, Z., Tadeusiewicz, R., 1978, Identyfikacja i modelowanie neuronu na maszynie cyfrowej, *Archiwum Automatyki i Telemekhaniki*, nr 3.
- Mikrut, Z., Trąbka, W., 1986, A trial of cybernetic explanation of development and regression of begin child epilepsy, *Acta Physiol. Pol.*, 37, 285-292.
- Miyakawa, H., Lev-Ram, V., Lasser-Ross, N., Ross, W.N., 1992, Calcium transients evoked by climbing fiber synaptic inputs in guinea pig cerebellar Purkinje neurons, *J. of Neurophysiology*, 68, 1178-1189.
- Moor, J.W., Development of simulation tools- culminating in NEURON. In: *User's Manual to NEURON* <http://neuron.duke.edu/userman/4/develop1.html>.
- Nadim, F., Olsen O., De Schutter, E., Calabrese, R.L., 1995, Modeling the Leech Heartbeat Elemental Oscillator: I. Interactions of Intrinsic and Synaptic Currents, *J. of Computational Neuroscience*, 2:215-235.
- Pttopapas, A.D., Vanier, M., Bower, J.M., 1998, Simulating Large Networks of Neurons, w: *Methods in Neural Modeling*, second edition, ed., Koch, C., Segev, I., MIT Press, Cambridge.
- Rapp, M., Segev, I., Yarom, Y., 1994, Physiology, morphology and detailed passive models of cerebellar Purkinje cells, *J. Physiol. Lond.*, 474, 87-99.
- Rapp, M., Segev, I., Yarom, Y., 1992, The impact of parallel fiber background activity on the cable properties of cerebellar Purkinje cells, *Neural Comput.*, 4, 518-533.
- Regan, L.J., 1991, Voltage-dependent calcium currents in Purkinje cells from rat cerebellar vermis, *J. of Neuroscience*, 11, 2259-2269.
- Segev, I., Burke, R.E., 1998, Compartmental models of complex neurons, w: *Methods in Neuronal Modeling*, ed., Koch, C., Segev, I., MIT Press Cambridge, 93-129.
- Spain, W.J., Schwindt, P.C., Crill, W.E., 1987, Anomalous rectification in neurons from cat sensorimotor cortex in vitro, *J. Neurophysiol.*, 57, 1555-1576.
- Lula, P., Tadeusiewicz, R., 2001, autorskie tłumaczenie *Statistica Neural Networks™ PL – Poradnik użytkownika*; Tadeusiewicz, R. dodatkowe specjalnie opracowane poszerzone objaśnienia do polskiego wydania, nieobecne w edycji angielskiej – 38 stronice). StatSoft & C.H. Beck, Kraków.
- Tadeusiewicz, R., 1993, *Sieci neuronowe*, Akademicka Oficyna Wydawnicza, Warszawa.
- Tadeusiewicz, R., 1991, *Problemy biocybernetyki*, PWN, Warszawa.
- Tadeusiewicz, R., 1988, *Biocybernetyka*, Ossolineum, Wrocław.
- Tadeusiewicz, R., 1985, Methodology of cybernetic modeling of biological systems, *Mat. Konf. Cybernetics '85*, PTI, Warszawa, 75-84.
- Tadeusiewicz, R., Kot, L., Mikrut, Z., 1978, *Biocybernetyka*, Skrypt uczelniany AGH, nr 630, Kraków.
- Tadeusiewicz, R. (red.), 1979, *Modelowanie cybernetyczne systemów biologicznych*, Wydawnictwo AM, Kraków.
- Tadeusiewicz, R., 1974, Wybrane zagadnienia cyfrowego modelowania fragmentów układu nerwowego, *Mat. II Ogólnopolskiego Sympozjum System, Modelowanie, Sterowanie*, Zakopane.
- Traub, R.D., 1982, Simulation of intrinsic bursting in CA3 hippocampal neurons, *Neuroscience*, 7, 1233-1242.
- Vanier, M.C., Bower, J.M., 1996, A comparison of automated parameter-searching methods for neural models, w: Bower, J.M., *Computational Neuroscience*, Trends in Research 1995, 477-482.
- Vanier, M.C., Bower, J.M., 1999, A Comparative Survey of Automated Parameter-Search Methods for Compartmental Neural Models, <http://www.bbb.caltech.edu/USERS/mvanier/parampaper/param.html>.
- Wang, Y., Strahlendorf, J.C., Strahlendorf, H.K., 1991, A transient voltage-dependent outward potassium current in mammalian cerebellar Purkinje cells, 567, 153-158.
- Yamada, W.M., Koch, C., Adams, P.R., 1989, Multiple channels and calcium dynamics, w: *Methods in neuronal modeling: from synapses to networks*, ed., Koch, C., Segev, I., MIT Press, Cambridge, 97-133.

Artykuł otrzymano do druku 10 listopada 2005 r.