

## 条件づけ味覚嫌悪反応における単一神経細胞活動の解析

藤原寛太郎<sup>†</sup> 藤原 浩樹<sup>††</sup> 塚田 稔<sup>††</sup> 合原 一幸<sup>†,†††</sup>

<sup>†</sup> 東京大学大学院情報理工学系研究科 〒153-8505 東京都目黒区駒場 4-6-1

<sup>††</sup> 玉川大学脳科学研究施設 〒194-8610 東京都町田市玉川学園 6-1-1

<sup>†††</sup> 東京大学生産技術研究所、ERATO、JST

E-mail: †{kantaro,aihara}@sat.t.u-tokyo.ac.jp, ††hfujiwara@lab.tamagawa.ac.jp,

†††tsukada@eng.tamagawa.ac.jp

あらまし 本研究では、ラット大脳皮質味覚野の単一神経細胞における条件づけ味覚嫌悪反応中のバースト発火活動の解析を行った。主にスパイク間隔の統計量の振る舞いに着目してそれらを数理モデルで再現した結果、味覚野におけるニューロンは細胞内において時間的演算が行われている可能性、および持続性ナトリウム電流  $I_{NaP}$  がバースト発火に大きな役割を担っていることが示唆された。

キーワード 条件づけ味覚嫌悪反応、大脳皮質味覚野、バースト、持続性ナトリウム電流

## Analysis of single neuronal activity in conditioned taste aversion

Kantaro FUJIWARA<sup>†</sup>, Hiroki FUJIWARA<sup>††</sup>, Minoru TSUKADA<sup>††</sup>, and Kazuyuki AIHARA<sup>†,†††</sup>

<sup>†</sup> Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo, 4-6-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo, 153-8505 Japan.

<sup>††</sup> Brain Science Research Center, Tamagawa University, 6-1-1 Tamagawa-gakuen, Machida, Tokyo, 194-8610, Japan

<sup>†††</sup> Institute of Industrial Science, The University of Tokyo, and ERATO, JST

E-mail: †{kantaro,aihara}@sat.t.u-tokyo.ac.jp, ††hfujiwara@lab.tamagawa.ac.jp,

†††tsukada@eng.tamagawa.ac.jp

**Abstract** We statistically analyzed the characteristic features of interspike intervals of bursting spike sequences that are obtained from the rat gustatory cortex. In the aim of reproducing their statistical features, we constructed an alternative neuron model which is a reduction of the bursting neuron model involving the persistent sodium current  $I_{NaP}$ . Our study suggests a possibility that a bursting behavior of neurons in the gustatory cortex is mainly caused by  $I_{NaP}$ .

**Key words** conditioned taste aversion, gustatory cortex, burst, persistent sodium current

### 1. はじめに

ニューロンのバースト応答は、至る所で観測されている。このようなバーストは、ニューロン間の同期発火や LTP など、様々な役割を担っているとされている [1]。

このようなバーストを生むためのメカニズムとしては、ニューロンへの様々な「遅い」電流が考えられてきた。例えば電位依存のカルシウム電流 [2]、ナトリウム電流 [3]、カルシウム依存のカチオン電流 [4] などである。

モデル研究においても様々なバーストニューロンモデルが提案されており、たとえば integrate-and-fire-or-burst モデル [5] は、通常の integrate-and-fire モデルに加えカルシウム依存の

不活性化 T-電流をモデル化することでバーストニューロンを極めてミニマムなモデルで再現している。一方、ナトリウム電流駆動型のバーストニューロンモデルは通常複雑なモデルになっている。例えば chattering 的な高周波数帯でのバーストも可能な持続性ナトリウム電流駆動型ニューロンモデル [6] は細胞体と樹状突起の 2 コンパートメントモデルであり、10 種類の電流が入力として用いられている。

最も単純なニューロンモデルとして、leaky integrate-and-fire (LIF) モデルがある。これは発火事象を点過程とする点過程モデルであり、計算論的神経科学研究においてもっとも多く用いられるモデルの一つであるが、その妥当性は十分に調べられていない [8]。その妥当性を調べるために、我々は実験で得られ

た ISI の統計量をどの程度再現可能なかを調べた。そのために、まず不規則性の指標  $C_V$  および  $L_V$  [12] を用いた。 $C_V$  と  $L_V$  は次のようにあらわされる。

$$C_V = \frac{1}{\bar{T}} \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (T_i - \bar{T})^2} \quad (1)$$

$$L_V = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n-1} \frac{3(T_i - T_{i+1})^2}{(T_i + T_{i+1})^2}, \quad (2)$$

$T_i$  は  $i$  番目の ISI を、 $n$  は ISI の数、 $\bar{T} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n T_i$  は平均 ISI である。 $C_V$  と  $L_V$  は Poisson process で厳密に 1 となり、完全に周期的な発火では 0 となる。 $L_V$  はスパイク列のローカルな不規則性、 $C_V$  はスパイク列全体の不規則性を表す [12]。

我々はラットの大脳皮質味覚野から得られたバースト発火の ISI からこれらの統計量を求め、モデルによる再現を目指す。そして、持続性ナトリウム電流  $I_{NaP}$  によるミニマムバーストモデルを提案し、その有用性を述べる。

## 2. 条件づけ味覚嫌悪反応実験

動物は主に味覚や嗅覚を用いてその食物の取捨選択を行う。そのため新奇な食物を摂取後に体調が悪くなると、その味を学習して摂取しないようになる。これを味覚嫌悪学習という。記憶・学習などを司る部位である大脳皮質や海馬においてこの学習がなされる際のようにそれらがスパイク発火間隔に表現されるのか、実験を行った (図 1 参照)。具体的にはまず Shaping 期間 (5 日間) に水を与える。次に Conditioning 期間 (1 日間) にショ糖液を与え、塩化リチウムを注射する。そして Re-Shaping 期間 (1 日間) に水を与え、Testing 期間 (4 日間) に再びショ糖液を与える。図 2 は Conditioning 期間から Shaping 期間に至るまで各実験期間における統計量  $C_V$ 、 $L_V$  と周波数の変遷を示すものである。

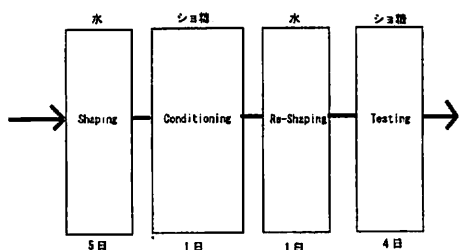


図 1 実験手順

図 2 のように、周波数は基本的に Testing 期間に向けて上昇し、Testing 一日目でピークを迎え、下降する。また、 $L_V$  はその変動が小さいものの  $C_V$  は周波数の変遷と厳密に対応しており、平均発火間隔と正比例の関係にあることがわかる。

味覚嫌悪反応実験中の大脳皮質味覚野単一ニューロンを解析した結果、様々な期間、ニューロンにおいてバースト発火が確認された。バースト発火は Shaping 期間から Testing 期間までタ

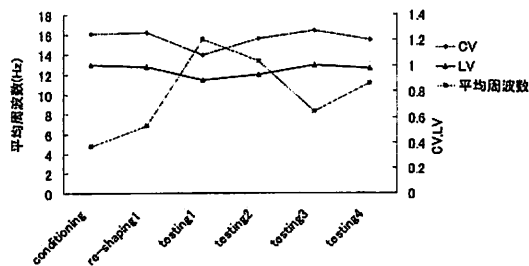


図 2 各タスクにおける周波数と統計量の変遷

スクとは無関係に確認されたが、観測した 10 個の味覚野ニューロンのうち、5 個のニューロンで確認された現象であった。

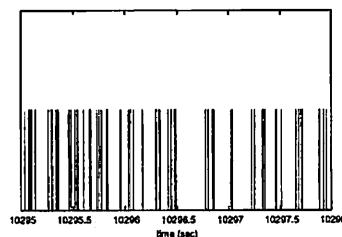


図 3 大脳皮質味覚野のバースト時系列

またバースト発火は Control 群における結果よりも顕著に見られるため、味覚嫌悪学習における何らかの情報表現と考えられる。今回はそれらバースト発火スパイク列の統計量を解析するため、多岐にわたる期間からバースト発火している区間のみを抽出し、各々の統計量を調べた。なお抽出にあたっては統計的有意性を考慮し最小 100 以上の ISI を含むスパイク列を選んだ。その結果、528 のスパイク列が得られた。図 4 はそれら異なった平均 ISI をもつ 528 のスパイク列から  $C_V$  と  $L_V$  を計測したものである。

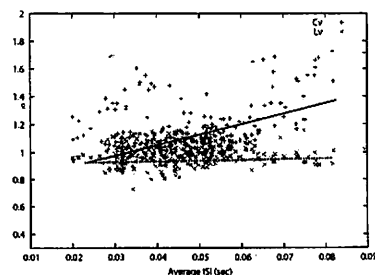


図 4 大脳皮質味覚野のバースト時系列における  $C_V$  と  $L_V$  値の近似直線 (実線)、 $L_V$  の近似直線 (破線) も示されている。

図 4 から、 $L_V$  が平均発火間隔の変動に対してほぼ一定で、

$C_V$  が大きく変動することがわかる。さらに、 $C_V$  は平均発火間隔に対して単調増加 (統計的有意、 $p < 0.05$ ;  $t$  test) する。

これらの結果は非バースト時系列において観測される統計量の振る舞いと同様である。単一ニューロンから得られるスパイク時系列の  $C_V$  は発火頻度によってばらつきが大きく、 $L_V$  は同一ニューロンから得られるスパイク時系列に関して発火頻度の変動にあまり影響を受けない [12]。さらに、 $C_V$  は平均 ISI が長くなるにしたがって増大する [7]。よって図 4 は、非バースト時系列における先行研究の  $C_V$  と  $L_V$  の振る舞いが、大脳皮質嗅覚野におけるバースト時系列に関しても適用できることを示している。

次に、このような統計量の振る舞いが単純なバーストニューロンモデルにおいて再現可能かどうかを検討する。ここで  $C_V$  と  $L_V$  の振る舞いとは: 1)  $L_V$  は  $C_V$  に比べ一定である。2)  $C_V$  は平均 ISI に関して単調増加する。

### 3. モデルによる再現

#### 3.1 LIF モデル

まず、式 (3)-(5) の Leaky integrate-and-fire (LIF) モデル [9] [10] において  $C_V$  と  $L_V$  の振る舞いが再現可能かを検討する。入力側は、出力としてバーストを生成させるため正弦波を用いた [11]。ノイズ  $\xi(t)$  は平均 0 の白色ガウスノイズであり、多様な平均 ISI 値をもつスパイク時系列を生成するために加えられた。

$$\tau \frac{dV(t)}{dt} = -V(t) + aI(t), \quad (3)$$

$$I(t) = \sin \frac{\pi t}{s} + \xi(t), \quad (4)$$

$$\text{if } V(t) = \theta, \text{ then } V(t+0) = V_0, \quad (5)$$

$V(t)$ 、 $\tau$ 、 $\theta$  はそれぞれ膜電位、膜の時定数、そして閾値を表す。膜電位  $V(t)$  が閾値  $\theta$  に達すると、ニューロンは活動電位を放出し (「発火」)、膜電位は即時  $V(t)$  から  $V_0$  にリセットされる。

図 5 は式 (3) における入力強度  $a$  を変動させ得られた  $C_V$  と  $L_V$  値である。ISI が長くなるに従って  $C_V$  が減少する一方、 $L_V$  は増加することがわかる。さらに、 $L_V$  は  $C_V$  に比べて一定であるとはいえない。これらは実験で得られた統計量の振る舞いと矛盾する。

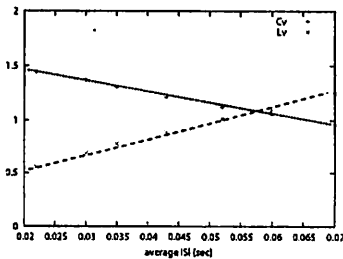


図 5 LIF モデルから得られる  $C_V$  と  $L_V$

#### 3.2 $C_V$ と $L_V$ が異なる振る舞いを示す要因

次に、図 6 に示される単純なバースト時系列を考える。バースト間の間隔 (inter-burst interval) が  $T$  で、 $T$  ごとに周期的にバーストと非バーストを繰り返すとす。各バースト区間のスパイク数が  $n+1$  のとき、バースト内間隔 (intra-burst interval) は  $T/n$  となる。ここで、平均 ISI はスパイク数変動によって変動すると考える。

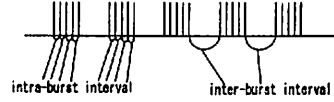


図 6 スパイク数  $n = 5$  の時の単純バースト時系列の例

各バースト区間に  $n$  のスパイクが存在するとき各統計量は、 $C_{V,n} = \frac{n-2}{2\sqrt{n-1}}$ 、 $L_{V,n} = \frac{3(n-1)^2}{n(n+1)^2}$ 、となる。ここでスパイク数が  $n$  から  $n+1$  へと増えた場合、 $C_V$  の変化は  $C_{V,n+1} - C_{V,n} = (\sqrt{n} - (n-1)\sqrt{n+1}) / 2\sqrt{n(n+1)} > 0$  となる。よって、スパイク数が  $n$  から  $n+1$  へと増えると、 $C_V$  は増加する。一方、 $L_V$  は  $n > 3$  で  $L_{V,n+1} - L_{V,n} = 3(n^3(n+1) - (n-1)^2(n+2)^2) / (n(n+1)^2(n+2)^2) < 0$  となる。よってスパイク数が  $n$  から  $n+1$  に増加すると  $L_V$  は減少するのに対し  $C_V$  は増加するのである。スパイク数の増加は平均 ISI の減少を意味するので、言い換えると平均 ISI が短くなると  $C_V$  は増加し  $L_V$  は減少するのである。

ISI が短くなると、intra-burst interval は短くなる。 $C_V$  は主に平均 ISI と各 intra-burst interval の差を検出する統計量であるので、この場合はこの差が  $C_V$  の増加としてあらわれている。一方  $L_V$  は intra-burst interval と inter-burst interval の差を検出する統計量であるので、逆の振る舞いになる。よって  $C_V$  と  $L_V$  は平均 ISI の変動に対し全く異なった振る舞いを見せるのである。

しかしながら、実験結果において ISI が短くなることによって  $C_V$  が減少するのはなぜなのだろうか。上の例では、inter-burst interval は一定であった。inter-burst intervals が変動すると、平均 ISI が増加したとき平均 ISI と各 intra-burst interval の差が増加すると考えられる。 $C_V$  が平均 ISI の減少に伴って減少するのは、そのためであると考えられる。LIF モデルにおいて  $C_V$  が実験と異なる振る舞いを示したのも、このためである。LIF モデルでは、発火事象は完全に入力に依存していて、無入力の状態では発火できないのである。このために inter-burst interval は一定となってしまふ。

以上より、 $C_V$  の振る舞いは inter-burst interval の変動が ISI 変動に関して必要条件であることがわかる。一定の  $L_V$  も同様の議論で説明できる。 $L_V$  の大きな変動は、inter-burst interval が変動すると起こらない。図 7 は LIF モデルと実験から得られた平均 ISI と inter-burst interval の分布図である。

ここからも、実ニューロンにおいて inter-burst intervals は

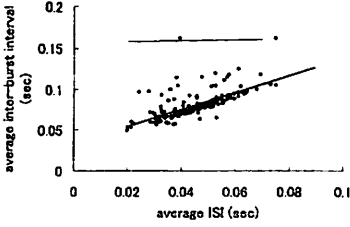


図7 実験(黒点)とLIFモデル(点線)における平均ISIと平均 inter-burst interval. 実験では inter-burst interval が ISI 変動により変化するのに対し、LIFモデルではほぼ一定である。

変動するため、バーストニューロンモデルにおいて無入力状態でも発火できるようなシステムが必要であることがわかる。

### 3.3 新しいバーストニューロンモデル

実験で得られた統計量の振る舞いを再現するため、次のようなモデルを考える:

$$\tau \frac{dV(t)}{dt} = -V(t) + \eta(t) + \alpha I(t), \quad (6)$$

$$\eta(t) = -\lambda t, \quad (7)$$

$$\text{if } V(t) = \theta, \text{ then } V(t+0) = V_0, \eta(t+0) = \eta_0, \quad (8)$$

$V(t)$ ,  $\tau$ ,  $\theta$  はそれぞれ膜電位、膜の時定数、そして閾値を表す。このモデルはLIFモデルに変数  $\eta(t)$  を加えたものである。このモデルの機構は非常に単純である。LIFモデルは閾値に達すると(発火)静止電位にリセットされるようなポテンシャル中の粒子の運動に類される。新たなモデルでは、ポテンシャルの減衰度  $\eta(t)$  が発火後に正の値  $\eta_0$  をとるため、粒子はポテンシャルをしばらく上りやすくなるのである。このメカニズムが、正のISI相関を生成する。この  $\eta$  によって inter-burst interval は変動し、 $C_V$  が実験値と似た振る舞いをするのを避ける役割を担う。図8がこのモデルから得られた  $C_V$  と  $L_V$  の振る舞いである。

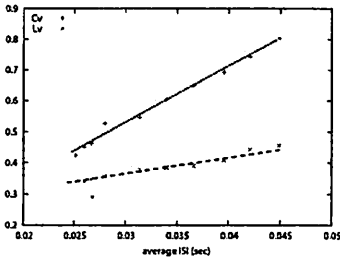


図8 新たなモデルにおける  $C_V$  と  $L_V$ .  $C_V$ ,  $L_V$  の標準偏差はそれぞれ 0.130 と 0.041 である。

このモデルは無相関入力の下でも正の相関係数をもつスパイク時系列を生成する。これは、このモデルが自ら相関を生成可能であることを示す。このモデルでは発火後  $\eta$  が正の値にリセットされるため、発火後比較的発火しやすくなり、正の相関

が生まれるのである。 $\eta(t)$  は多くの実ニューロンで観測されている部分的リセットと考えることもできる [13]。不規則発火を生成するために、部分的リセットをもつニューロンモデルは多数考えられているが [14]、我々の提案するモデルは比較的単純に記述される。さらに、我々のモデルはLIFモデルの一般化である。パラメータを  $\eta_0 = 0$ ,  $\lambda = 0$  とおくと、 $\eta$  のダイナミクスを無視できる。この場合、LIFモデルと等価である。また、 $\eta(t)$  は外力というよりはむしろニューロン内部のダイナミクスと捉えられる。これは、 $\eta(t)$  がスパイクという事象に依存するという、外部の現象としては不自然な性質を持つためである。

## 4. 持続性ナトリウム電流駆動型バーストニューロン

我々のモデルは、様々なバーストパターンを生成することが可能である。減衰定数  $\lambda$  と静止電位  $\eta_0$  がバースト発火か定常発火を決める。また、ほかのバーストニューロンモデルでは再現の難しい高周波数バーストも再現可能である。高周波数バーストはチャタリングニューロンとよばれるニューロンで観測されるものであり、ガンマ周波数帯 (25-70Hz) での振動で大きな役割を担っているといわれる。このバーストの要因は様々な説があり、Wang のモデル [6] ではバーストメカニズムは樹状突起への持続性ナトリウム電流  $I_{NaP}$  が働いているとされる。我々のモデルでは、 $\eta$  を正の値  $\eta_0$  に発火後リセットすることで発火後の脱分極を促し、 $\eta$  が減衰することによって周波数の adaptation を起こしながらバーストが止まる。このダイナミクス  $\eta$  は、持続性ナトリウム電流によるバーストモデルにおける持続性ナトリウム電流  $I_{NaP}$  の振る舞いと対応している

高周波数バーストニューロンモデルには様々なものがあり、例えば  $Ca^{2+}$  依存カチオン電流モデル [15] などがある。 $Ca^{2+}$  は inter-burst intervals の間入力とは無関係に低く保たれている。一方、 $I_{NaP}$  はバーストが止んでいる間も膜電位依存のためにアクティブである。これらの違いが、電位依存  $I_{NaP}$  と  $Ca^{2+}$  依存カチオン電流の質的な違いをもたらす。 $I_{NaP}$  駆動型モデルでは入力が増加すると一回のバーストにおけるスパイク数が増加するが、 $Ca^{2+}$  依存カチオン電流では広い周波数帯でスパイク数が一定となる。図9は inter-burst interval が変動したときの1バースト区間内のスパイク数の変化を実験と我々のモデル両方において示している。この図から我々のモデルは  $I_{NaP}$  駆動型ニューロンモデルの縮約と考えることができ、大脳皮質味覚野で得られた統計量の振る舞いも再現可能であることが分かる。

このモデルは、計算量の少なさという点で、ほかのバーストニューロンモデルよりも優れている。[19]ではニューロンモデルの生理学的妥当性を図る指標として、現実のニューロンがもつ様々な発火パターンがあげられている。図10は我々のモデルとほかのニューロンモデルとの比較を表すものである。

破線がモデルの計算量と生理学的妥当性の基準線であるが、我々のモデルはやや下に位置しており、少ない計算量の割には生理学的妥当性が高いことがわかる。

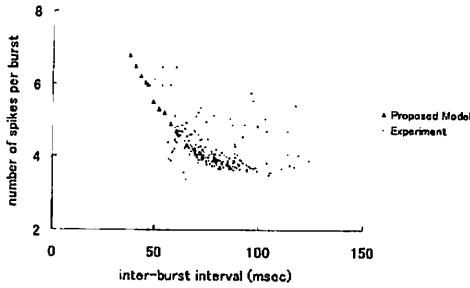


図9 inter-burst intervals を変動させたときのバースト内スパイク数の変化を示している。大点は我々のモデル、小点は実験における値を示す。

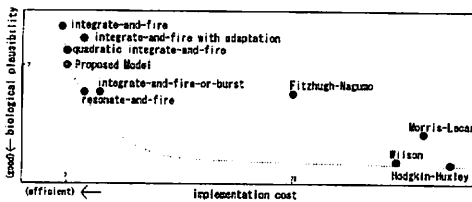


図10 モデルの計算量と生理学的妥当性 [19]

## 5. 結論

我々はまずラットの条件づけ味覚嫌悪反応実験中の大脳皮質味覚野の神経活動計測を行った。そして、非バースト発火時系列における統計量の振る舞いがバースト発火列においても成り立つことを示した。そして LIF モデルは実験データの ISI 統計量  $C_V$  と  $L_V$  を再現するのに適してはいないことがわかった。一方我々の提案するニューロンモデルは再現に適していることを示し、これらの違いがスパイク生成メカニズムによることを示した。 $C_V$  と  $L_V$  の振る舞いはバーストニューロンにおいてバーストが入力だけではなく細胞内ダイナミクスが重要であることを表すものである。これはバースト発火をするニューロンが入力にしたがって確率的に出力する素子ではなく、細胞内部において複雑な演算を行い出力する素子であることを示している。これは、非常に大きな正の相関係数をもつ ISI を生成するニューロン [16]、自発発火における非零の相関係数 [17]、単一ニューロンレベルでの複雑な細胞内演算 [18] などの先行研究における知見とも一致するものである。

さらに、今回の解析により大脳皮質味覚野におけるバースト発火は持続性ナトリウム電流  $I_{NaP}$  が役割を担っていることが示唆された。 $I_{NaP}$  はほかの領野、例えば視覚野においてはバーストで確認されている。味覚野では生理学的にはまだ解明されていないものの、視覚野同様その存在が示唆される。

最後に、我々の提案したモデルは LIF モデルの一般化であり少ない計算量で生理学的妥当性が高い。そのためこのモデルをネットワークとして結合させるのも興味深い。

## 謝 辞

This research is partially supported by Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas -System study on higher-order brain functions- from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (17022012) and by the Superrobust Computation Project in 21st Century COE Program on Information Science and Technology Strategic Core from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, the Japanese Government.

## 文 献

- [1] J. E. Lisman, "Bursts as a unit of neural information : making unreliable synapses reliable," *Trends in Neuroscience*, vol.20, pp.38-43, 1997.
- [2] R. K. Wong and D. A. Prince, "Afterpotential generation in hippocampal pyramidal cells," *Journal of Neurophysiology*, vol.45, no.1, pp.86-97, 1981.
- [3] R. Azouz, M. S. Jensen, and Y. Yaari, "Ionic basis of spike afterdepolarization and burst generation in adult rat hippocampal CA1 pyramidal cells," *Journal of Physiology*, vol.492, pp.211-223, 1996.
- [4] Y. Kang, T. Okada, and H. Ohmori, "A phenytoin-sensitive cationic current participates in generating the afterdepolarization and burst afterdischarge in rat neocortical pyramidal cells," *European Journal of Neuroscience*, vol.10, pp.1363-1375, 1998.
- [5] G. D. Smith, C. L. Cox, S. M. Sherman, and J. Rinzel, "Fourier analysis of sinusoidally driven thalamocortical relay neurons and a minimal integrate-and-fire-or-burst model," *Journal of Neurophysiology*, vol.83, no.1, pp.588-610, 2000.
- [6] X. J. Wang, "Fast burst firing and short-term synaptic plasticity : A model of neocortical chattering neurons," *Neuroscience*, vol.89, pp.347-362, 1999.
- [7] W. R. Softky, "The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs," *Journal of Neuroscience*, vol.13, pp.334-350, 1993.
- [8] J. Feng, "Is the Integrate-and-fire Model Good Enough? -a review," *Neural Networks*, vol.14, pp.955-975, 2001.
- [9] P. Lansky and L. Sacerdote, "The Ornstein Uhlenbeck neuronal model with signal-dependent noise?" *Physics Letters A*, vol.285, pp.132-140, 2001.
- [10] H. E. Plesser and S. Tanaka, "Stochastic resonance in a model neuron with reset?" *Physics Letters A*, vol.225, pp.228-234, 1997.
- [11] C. R. Laing and A. Longtin, "Periodic forcing of a model sensory neuron," *Physical Review E*, vol.67, 051928, 2003.
- [12] S. Shinomoto, K. Shima, and J. Tanji, "Differences in Spiking Patterns Among Cortical Neurons," *Neural computation*, vol.15, pp.2823-2842, 2003.
- [13] J. P. Segundo, T. Takenaka, and H. Encabo, "Electrophysiology of bulbar reticular neurons," *Journal of Neurophysiology*, vol.30, pp.1194-1220, 1967.
- [14] G. Bugmann, C. Christodoulou, and J. G. Taylor, "Role of temporal integration and fluctuation detection in the highly irregular firing of a leaky integrator neuron model with partial reset," *Neural Computation*, vol.9, no.5, pp.985-1000, 1997.
- [15] T. Aoyagi, T. Takekawa, and T. Fukai, "Gamma rhythmic bursts : Coherence control in networks of cortical pyramidal neurons" *Neural Computation*, vol.15, pp1035-1061, 2003.
- [16] M. E. Nelson and M. A. Maciver, "Prey capture in the

- weakly electric fish *Apteronotus albifrons* : Sensory acquisition strategies and electrosensory consequences," *Journal of Experimental Biology*, vol.202, pp.1195-1203, 1999.
- [17] R. Ratnam and M. E. Nelson, "Nonrenewal statistics of electrosensory afferent spike trains : Implications for the detection of weak sensory signals," *Journal of Neuroscience*, vol.20, pp.6672-6683, 2000.
- [18] G. Matsumoto, K. Aihara, Y. Hanyu, N. Takahashi, S. Yoshizawa, J.Nagumo, "Chaos and phase locking in normal squid axons," *Physics Letters A*, vol.123, pp.162-166, 1987.
- [19] E. M. Izhikevich, "Which model to use for cortical spiking neurons?" *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol.15, pp.1063-1070, 2004.