

Rozdział X

SIECI NEURONOWE W MODELOWANIU CHORÓB PSYCHICZNYCH

Włodzisław DUCH^{1,2}, Krzysztof Dobosz¹

*Sieci neuronowe w inżynierii biomedycznej. Red. Tadeusiewicz R,
Duch W, Korbicz J, Rutkowski L, Wyd. Exit, str 637-666, 2013*

1. Wprowadzenie

Sieci neuronowe znajdują w medycynie zastosowania na dwa zupełnie różne sposoby. Pierwszy z nich wykorzystuje sieci neuronowe jako systemy uczące się na podstawie analizy zgromadzonych informacji, uogólniające zdobytą wiedzę w celu dokonania przewidywań, wspomaganie decyzji diagnostycznych, poszukiwania rozmytych lub klasycznych reguł decyzji, analizy sygnałów i obrazów medycznych, a więc ogólnie analizy wielowymiarowych danych. Znajdujące się na końcu tej książki *Kompendium sieci neuronowych jako narzędzi przetwarzania i analizy informacji oraz wspomaganie procesów decyzyjnych*, zawiera wiele informacji na ten temat. Sieci neuronowe, lub bardziej ogólnie rozwinięcia na funkcje bazowe czy układy adaptujące się są dobrymi klasyfikatorami, aproksymatorami, nadają się do klasteryzacji i filtracji sygnałów, ale te same zadania można również wykonać za pomocą metod statystycznych i wielu metod uczenia maszynowego. Pakiety programów dogłębnie analizujących dane (*data mining*) zawierają obecnie setki różnych algorytmów, konkurencyjnych wobec sieci neuronowych. Nie da się sprawdzić rezultatów działania wszystkich metod, dlatego pojawiają się idee meta-uczenia, automatyzacji procesu szukania optymalnego algorytmu dla określonych danych [1][Jankowski, ten tom].

Całkiem innym obszarem zastosowań sieci neuronowych, w których nie mają one konkurencji, są symulacje działania rzeczywistych procesów neurobiologicznych zachodzących w układzie nerwowym. Próbą zrozumienia funkcji afek-

1) _____

¹ Katedra Informatyki Stosowanej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, ul. Grudziądzka 5, 87-100 Toruń; Email: wduch@is.umk.pl, kdobosz@mat.umk.pl

² School of Computer Engineering, Nanyang Technological University, Singapur

tywnych i poznawczych mózgu za pomocą symulacji komputerowych zajmują się dziedziny nazywane *cognitive computational neuroscience*, czyli komputerowe neuronauki poznawcze, oraz *cognitive neurodynamics*, czyli neurodynamika kognitywna. Chociaż pomiędzy tymi dziedzinami nie ma wyraźnego podziału można zauważyć, że neurodynamika kognitywna interesuje się bardziej procesami złożonymi, angażującymi większe obszary mózgu, a komputerowe neuronauki często skupiają się nad pojedynczymi neuronami lub ich niewielką grupą, badając procesy synchronizacji i porównując wyniki z eksperymentami neurofizjologicznymi. Celem tych badań jest zrozumienie sposobu normalnego funkcjonowania mózgu i umysłu z punktu widzenia sposobu przetwarzania informacji, zaburzeń tego przepływu wynikających ze zmian neuropatologicznych, oraz zbadanie konsekwencji behawioralnych tych zaburzeń.

Zastosowania modeli neuronowych w tej dziedzinie przedstawione zostały szerzej już wcześniej [2,3], tu skupimy się tylko na wybranych zagadnieniach, dotyczących głównie najmniej obecnie zrozumiałych chorób psychicznych, których etiologia jest nadal nieznaną lub niepewną. Wielkie programy badawcze zmierzające do odkrycia genetycznych czynników odpowiedzialnych za takie choroby jak autyzm, ADHD czy padaczka nie zakończyły się sukcesem. Chociaż od dawna wiadomo, że autyzm jest w wysokim stopniu dziedziczny (~90% korelacji u bliźniaków homozygotycznych) [4] to próby znalezienia genów, które są za to odpowiedzialne, lub polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) pokazały tylko bardzo słabe korelacje [5]. Ponad 100 genów, mutacji *de novo*, SNP i zaburzeń chromosomalnych wyjaśniają tylko niewielki (10-20%) procent wszystkich przypadków autyzmu. Podobnie jest w przypadku ADHD, schizofrenii czy padaczki. Są to bardzo heterogeniczne choroby, które mogą być rezultatem bardzo różnych genetycznych, epigenetycznych i metabolicznych zaburzeń procesów rozwojowych. Podejście statystyczne załamuje się tu z powodu wielkiej różnorodności grup, powstaje więc konieczność bardziej precyzyjnego określenia fenotypów. To wielkie zadanie stojące przed współczesną neuropsychiatrią doprowadziło do powstania nowej dziedziny nauki, fenomiki [6], zajmującej się systematycznym studiowaniem fenotypów na wszystkich poziomach opisu funkcjonowania organizmu. W oryginalnym ujęciu¹ wyróżniono 7 takich poziomów, tutaj przedstawiamy nieco bardziej szczegółową klasyfikację, wyróżniając dwa poziomy neuronalne:

- behawioralny, na którym obserwowane są zespoły objawów neuropsychiatrycznych;
- symptomów, które można badać robiąc eksperymenty psychologiczne;

1) _____

¹ <http://www.phenomics.ucla.edu>

- systemowy, na którym operuje psychologia i psychiatria, usiłując opisać werbalnie fenotypy afektywno-poznawcze;
- aktywacji rozległych struktur i obszarów mózgu, badanych za pomocą neuroobrazowania;
- neuronalnych implementacji modeli tych struktur i związanego z tym przepływu informacji i kontroli zachowania;
- poziom komórkowy wraz ze ścieżkami przekazywania sygnałów pomiędzy komórkami (signaling pathways), własnościami membran, synaps i kanałów jonowych;
- poziom molekularny białek i mniejszych cząsteczek;
- poziom genetyczny.

Zaburzenia w procesach rozwojowych na poziomie molekularnym, spowodowane procesami genetycznymi lub środowiskowymi mają wpływ na powstające białka budujące struktury komórkowe, membrany, kanały jonowe i synapsy. Budowa neuronów i innych komórek wpływa na ich funkcję, którą w modelach próbujemy opisać za pomocą parametrów biofizycznych. Poziom neuronalny leży w samym centrum fonemiki, umożliwiając zrozumienie modelowe wpływu procesów na poziomie genetycznym i molekularnym na procesy afektywno-poznawcze i zachowania obserwowane przez psychologów klinicznych i psychiatrów. Niezwykła złożoność procesów molekularnych prowadzi do zmian struktury neuronów, które znajdują odwzorowanie w biofizycznych parametrach, używanych w implementacji modeli neuronowych. Tradycyjnie psychiatria usiłowała skorelować poziom molekularny – podawane leki – z wpływem na zachowanie, mając jedynie mgliste pojęcie o sposobie funkcjonowania mechanizmów poznawczych. Zrozumienie procesów na sąsiadujących poziomach pozwala na opis skomplikowanych zjawisk, których przyczyny stają się widoczne na nieco niższym poziomie. Jednakże bardzo wiele procesów molekularnych może z grubsza mieć podobny wpływ na biofizyczne parametry neuronów, w efekcie stwarzając wrażenie wielkiej heterogeniczności.

Klasyczne metody psychiatrii czy neuropsychofarmakologii ograniczały się do odpowiedzi na pytania: jak zachowa się pacjent jeśli zastosujemy dane leki. Fenomika to zmienia, dając szansę na dużo głębsze zrozumienie procesów odpowiedzialnych za zaburzenia psychiczne. Symulacje komputerowe pozwalają na systematyczne badanie zaburzeń normalnych procesów pod wpływem zmian parametrów neuronów i ich połączeń, a te parametry można powiązać z biofizyką neuronów i reakcjami na podawane leki. Modelując zmiany czasów reakcji wywołane różnymi lekami Callway i inni [7], w artykule w piśmie „Neuropsychopharmacology” stwierdzili: „Modele oparte na sieciach neuronowych dają

większą szansę zrozumienia ludzkich reakcji psychologicznych na leki niż wszelkie inne obecnie znane metody”.

W następnym rozdziale zamieściliśmy krótki przegląd metod i osiągnięć psychiatrii komputerowej, a w rozdziale trzecim zagadnień związanych z autyzmem i ADHD.

2. Komputerowa psychiatria

Modelowanie patologii mózgu ma swoje źródła w pracach pochodzących z końca lat 70. Jednym ze źródeł obecnego zainteresowania sieciami neuronowymi były wydane przez psychologów, J. McClellanda i D. Rumelharta (1987) książki na temat rozproszonego przetwarzania danych (Paralled Data Processing, PDP). National Institute of Mental Health (NIMH, USA) finansuje symulacje komputerowe w psychiatrii od 1988 roku, jednakże pierwsza konferencja robocza na ten temat odbyła się dopiero w czerwcu 1995 roku (zorganizowana na University of Maryland). Wczesne prace omówione zostały w przeglądowych artykułach Ruppina (1995) oraz Reggii, Ruppina i Berndt (1996). Modele komputerowe mogą w istotny sposób przyczynić się do zrozumienia zaburzeń pamięci, sposobów używania i rozumienia mowy, zaburzeń neurologicznych i chorób psychicznych. W przypadku niektórych chorób, np. choroby Alzheimera, obserwuje się wszystkie rodzaje zaburzeń jednocześnie, jednakże trudno jest znaleźć korelację pomiędzy stopniem uszkodzenia różnych struktur mózgu a zaburzeniami poznawczymi.

Mózg jest niezwykle skomplikowany i zbieżność procesu modelowania mogłaby być bardzo powolna tak, że dopiero bardzo szczegółowe modele neuronowe, zbyt trudne do komputerowych symulacji, pozwalałyby na wyciągnięcie interesujących wniosków o patologii działania. Na szczęście szczegółowe modele oparte na impulsujących neuronach (Xing, Gerstein 1996; Pinsky, Rinzel 1994), wykazują jakościowe zachowania, które można odtworzyć w uproszczonych modelach (Reggia i inni 1996). Jest więc nadzieja na to, by proste modele zachodzących w mózgu procesów przyczyniły się do jakościowego zrozumienia obserwacji, wyników eksperymentów i mechanizmów działania procesów poznawczych.

Zaburzenia neuropsychologiczne, takie jak padaczka czy reorganizacja kory mózgu w wyniku porażenia mózgowego mają zwykle dobrze zorganizowane ogniska, podobnie jak różne syndromy wywołane zlokalizowanymi uszkodzeniami struktur mózgu. Przez syndrom rozumiano dotychczas w miarę spójne zgrupowanie symptomów, jest to jednak pojęcie coraz bardziej krytykowane, gdyż rzadko kiedy syndromy pojawiają się w czystej postaci. Choroby psychiczne nie mają dobrze zlokalizowanych przyczyn i mogą być wynikiem patologii prowadzących do degeneracji synaps lub zaburzeń równowagi biochemicznej różnych części mózgu. Wśród wielu systemów klasyfikacji tych chorób najbar-

dziej znanym jest DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), opierający się na fenomenologicznej klasyfikacji chorób psychicznych na podstawie objawów. Jedynie nieliczne z tych chorób próbowano dotychczas modelować za pomocą sieci neuronowych. Stosunkowo wiele prac poświęcono chorobie Alzheimera, afazjom, dysleksji, problemom neurologicznym, schizofrenii i depresji.

W jaki sposób można modelować tak skomplikowane zagadnienia? Jakie przybliżenia pozwolą przejść od opisu działania mózgu na poziomie biochemiczno-bioelektrycznym do opisu działania umysłu na poziomie psychologicznym (Duch 1997)? Na najniższym, najbardziej szczegółowym poziomie opisu mamy do czynienia z procesami biochemicznymi i biofizycznymi, zmieniającymi przewodność membrany komórki neuronowej, prowadzącymi do powstawania impulsów, jest to więc głównie fizyka kanałów jonowych. Procesy te opisać można stosując bioelektryczny model neuronu. Prowadzi to do równań Hodgkina-Huxleya lub ich uproszczeń (por. Tadeusiewicz 1991). Programy symulujące zachowanie się pojedynczych neuronów dają rezultaty porównywalne z doświadczeniem, a więc pozwalają prowadzić badania neurofizjologiczne korzystając z symulacji komputerowych. Przy pomocy takich programów można też symulować działanie niewielkich grup neuronów. Dalsze uproszczenia zmierzają do tworzenia prostych sieci współpracujących ze sobą neuronów, zachowujących się tylko z grubsza w poprawny z neurofizjologicznego punktu widzenia sposób. Ten stopień szczegółowości pozwala na odtwarzanie efektów korelacyjnych na poziomie pojedynczych neuronów, badanie rewerberacji (wzajemnego pobudzania się) sprzężonych ze sobą neuronów, a po odpowiednim uśrednieniu próby odtwarzania potencjałów EEG, MEG i innych. Uproszczenia modelu neuronów impulsujących prowadzą do sieci, w których znika jawna zależność od czasu i problemy z synchronizacją faz impulsów. Najczęściej używa się (choć w sposób nieuświadomiony) hipotezy Stevensa (Anderson 1995) głoszącej, iż wysyłane przez neurony impulsy służą jedynie do komunikacji, szybkiego przesyłania informacji, a dla opisu stanu sieci neuronowej wystarczy ogólna miara aktywności neuronów, proporcjonalna do ładunku na wzgórku aksonowym. Jest to w zasadzie model elektrotoniczny, w którym iglice impulsów zastępują funkcje logistyczne a częstość impulsacji zastąpiona jest aktywnością neuronu zależną w nieliniowy sposób od aktywacji, czyli ważonej sumy dochodzących sygnałów.

Takie uproszczone modele sieci neuronów są obecnie intensywnie badane. Sieci z rekurencją zachowują się stabilnie w pobliżu stanów atraktorowych. Stany przejściowe pomiędzy różnymi atraktorami, podobnie jak stany nieustalone w układach elektronicznych, mają krótki czas życia i nie wpływają na zachowanie się organizmu. Prawdopodobnie postrzegane są jako ulotne wrażenia czy stany umysłu, które trudno jest sklasyfikować, gdyż nie odpowiada im żaden atraktor dynamiki neuronów mózgu. Opis bardziej złożonych stanów rezygnuje więc z badania pełnej dynamiki mózgu, skupiając się na klasyfikacji stanów atraktoro-

wych i przejść pomiędzy nimi. Można to osiągnąć próbując znaleźć probabilistyczne reguły przejść pomiędzy różnymi stanami atraktorowymi w sieciach z rekurencją (RNN) na podstawie obserwacji zachowania się tych sieci. Odpowiada to uproszczonemu opisowi układów dynamicznych za pomocą dynamiki symbolicznej i prowadzi do probabilistycznych automatów o skończonej liczbie stanów (PFA, *Probabilistic Finite Automata*). Dalsze uproszczenie opisu takich sieci prowadzi do deterministycznych reguł zachowania (Duch 1997).

Stosowane w psychiatrii i neuropsychologii modele nie próbują jeszcze iść tak daleko, zatrzymując się na etapie badania stanów atraktorowych najprostszych sieci z rekurencją, sieci samoorganizujących się oraz sieci jednokierunkowych (*feedforward*). Poniżej przedstawiono krótki przegląd niektórych wyników tego typu badań, podkreślając charakter pytań, na jakie modele komputerowe mogą dać odpowiedzi, oraz propozycje kontynuacji niektórych z tych badań.

Problemy neurologiczne, takie jak porażenie mózgu, parkinsonizm, padaczka czy migreny, związane są ze stosunkowo dobrze określonymi procesami fizjologicznymi i strukturami anatomicznymi mózgu. Stosowane tu modele sieci wykorzystują jednostki reprezentujące pojedyncze neurony lub grupy neuronów. Uszkodzenie aferentnych dróg nerwowych (np. dróg czuciowych) prowadzi do reorganizacji map kory mózgu. Proces ten można modelować za pomocą samoorganizujących się sieci Kohonena (SOM, *Self-Organized Mappings*), dodając hamowanie boczne (*lateral inhibition*) lub sieci Hebbowskich z mechanizmem uczenia konkurencyjnego (Crystal, Finkel 1996). Szczegółowe porównanie wielu modeli rozwoju map topograficznych kory wzrokowej u zwierząt z danymi neuroanatomicznymi pokazało przydatność metod SOM w symulacjach procesów rozwojowych i plastyczności mózgu.

Podobne metody można używać do modelowania zjawiska znanego jako „kończyny fantomatyczne”, w którym powstaje silne odczucie obecności kończyn, które zostały amputowane. Zjawisko to nie pojawia się prawie wcale w przypadku porażenia kończyn dolnych (paraplegii). Wrażenia kończyn fantomatycznych mogą być związane z reorganizacją kory czuciowej wynikającą z przypadkowych pobudzeń, do których nie dochodzi w przypadku przerwania rdzenia kręgowego (Spitzer 1996).

Nieco inny charakter ma proces reorganizacji korowej w wyniku zlokalizowanych uszkodzeń lub udaru mózgu. Informacja dochodząca do kory nie ulega wówczas zmianie, więc za reorganizację odpowiedzialne być muszą inne czynniki. Topograficzne mapy somatosensoryczne i motoryczne wykazują dużą plastyczność nawet u osobników dojrzałych. Jeśli do obszaru odpowiedzialnego za reprezentację czuciową palca przestaną dochodzić impulsy, np. w wyniku uszkodzenia nerwu, początkowo obszar ten nie będzie reagował. Jednakże w ciągu kilku tygodni reprezentacje innych obszarów skóry, graniczące z uszkodzonym obszarem, stopniowo „zagospodarowują” znajdujące się w nim neurony. Taki proces, podobnie jak procesy częstszego pobudzania kory somatosenso-

rycznej, zmienia rozkład prawdopodobieństwa pobudzeń, dochodzących do kory i w rezultacie prowadzi do jej reorganizacji. Zlokalizowane uszkodzenia kory działają w inny sposób i dlatego pierwsze modele (Grajski i Merzenich 1990) nie potrafiły wyjaśnić eksperymentalnych faktów bez odwoływania się do nieprawdopodobnych założeń, takich jak całkowita randomizacja przewodnictwa wszystkich synaps po uszkodzeniu.

Padaczka jest wynikiem zsynchronizowanych wyładowań o niskiej częstotliwości lub napadowych wyładowań wysokiej częstotliwości, wyraźnie obserwowalnych w EEG. Szczegółowy model jednej z form padaczki, zaczynającej się od wyładowań w obszarze CA3 hipokampa, opracowany został przez Trauba i wsp. (1996). Wyniki otrzymane za pomocą tego modelu, opartego na wielokomorowych, impulsujących neuronach Hodgkina-Huxleya, uwzględniającego dynamikę różnych neurotransmiterów, można porównywać z eksperymentem na żywych zwierzętach i skrawkach kory *in vitro*. W rezultacie udało się zrozumieć szereg szczegółów dotyczących biochemicznych przyczyn powstawania anormalnych wyładowań w sieci neuronów.

Choroba Parkinsona związana jest z zanikiem dopaminoergicznych neuronów w substancji czarnej. Jednym z jej objawów jest drżenie mięśni, które łatwo można symulować w sieciach z rekurencją jako wyładowania oscylacyjne (atraktory cykliczne). Bardziej szczegółowe modele uwzględniają również inne struktury zwojów podstawy mózgu (gałkę bładą, ciało prążkowe i jądro podwzgórza), wzgórze, korę premotoryczną i SMA (dodatkowy obszar motoryczny), pozwalając symulować zaburzenia motoryczne w chorobie Parkinsona i Huntingtona. Symulacje dotyczą kinematyki ruchów kończyn i pozwalają na wysunięcie szeregu sugestii dotyczących terapii (Contreras-Vidal i inni 1996).

3. Autyzm i ADHD

Choroby należące do spektrum autyzmu (ASD, Autism Spectrum Disorder) oraz zespołów związanych z deficytem uwagi (głównie ADHD) są obecnie diagnozowane coraz częściej. Mówi się nawet o „epidemii autyzmu”, chociaż dane na temat częstości występowania różnych form autyzmu są kontrowersyjne. Problemy z deficytem uwagi są znacznie częstsze i dotyczą kilku procent dzieci w wieku wczesnoszkolnym. Na zaburzenia rozwoju wpływać może wiele czynników. Na rozwój ASD wpływać też mogą czynniki środowiskowe, zatrucia organizmu, zaburzenia środowiska płodowego, szczepionki, stres i czynniki genetyczne. Wszystkie te czynniki mogą się przyczynić do nieprawidłowego rozwoju neuronów, jednak związek pomiędzy ich występowaniem, budową neuronów i ich sieci oraz zaburzeniami funkcji mózgu pozostaje niezbadany. Chociaż zidentyfikowano kilkadziesiąt genów, które mogą mieć wpływ na rozwój ASD, a na poszukiwanie dalszych wydaje się ogromne środki to efekty związane z mutacją każdego z nich są słabo skorelowane z występowaniem autyzmu.

Programy badawcze dotyczące autyzmu podejmowane są wszędzie na świecie, gdyż choroby należące do ASD obciążają znacznie budżet wszystkich krajów. Autyzm właściwy występuje u 1-2 osób na 1000, a więc u około 40-80 tys. osób w Polsce. Brytyjskie Narodowe Towarzystwo Autystyczne ocenia, że na choroby ze spektrum ASD cierpi 1 na 100 osób, Amerykańskie Towarzystwo Autyzmu opublikowało podobne oceny, pisząc nawet o epidemii autyzmu. Fundacja EcoMedica ocenia, że w Polsce na autyzm cierpi ponad 150 tysięcy dzieci. Z powodu ADHD trudności w nauce ma 4-8% dzieci w wieku przedszkolnym. Lepsze zrozumienie przyczyn tych chorób ma ogromne znaczenie praktyczne.

Autyzm jest wynikiem nieprawidłowego rozwoju organizmu, nie tylko mózgu ale i błędów metabolizmu, a więc rozwoju komórkowego na podstawowym poziomie. Większość badań nad autyzmem koncentruje się na poszukiwaniu korelacji pomiędzy mutacjami genów i objawami autyzmu. Nie pozwala to zrozumieć mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie autyzmu, a poszukiwania kończą się bardzo słabymi korelacjami, gdyż autyzm jest przykładem choroby, której etiologia jest bardzo zróżnicowana.

60-70% przypadków osób cierpiących na autyzm uznaje się za niepełnosprawnych intelektualnie. U 30-40% występuje jakaś forma padaczki. Nie ma natomiast spastyczności ani bezpośrednich zaburzeń percepcji, problemy występują na wyższych etapach przetwarzania informacji. Stąd powszechnie uznaje się, że autyzm wiąże się bardziej z problemami na poziomie kory skojarzeniowej i przedczołowej niż kory czuciowej i ruchowej. W szczególności wskazuje się na zaburzenia systemu neuronów lustrzanych (mirror neuron system, MNS), czyli neuronów, które pobudzane są zarówno przez korę ruchową jak i wzrokową, dzięki czemu obserwacja specyficznego ruchu wywołuje podobne reakcje jak wykonanie takiego ruchu samemu. Pozwala to na stworzenie wewnętrznego modelu działań innych ludzi i zwierząt, rozumienie ich intencji jak i zachowań emocjonalnych. U osób z autyzmem w regionach MNS znaleziono strukturalne zniekształcenia kory i zauważono korelację pomiędzy zmniejszoną aktywnością tej kory a nasileniem objawów autyzmu. Można na tej podstawie stworzyć teorię autyzmu [9]: zaburzenia rozwoju MNS obniżają zdolności do imitacji, rozumienia innych ludzi, prowadząc do problemów z porozumiewaniem się i izolacji dziecka.

„Domyślna sieć mózgu” (ang. default mode network) to niedawno odkryta rozległa sieć skoordynowanych pobudzeń kory powstających w czasie przerwy w podejmowaniu działań i obserwacji świata zewnętrznego, składająca się z kory zakrętu obręczy, bocznej kory ciemieniowej i przyśrodkowej kory przedczołowej. Aktywność domyślnej sieci jest negatywnie skorelowana z innymi obszarami mózgu zaangażowanymi w celowe, świadome wykonywanie zadań, lecz tak nie jest u osób z autyzmem. W marcu 2009 roku przedstawiono systematyczny przegląd powiązań tej sieci z wieloma chorobami mózgu, od demencji po padaczkę i autyzm [10].

ASD może też być zaburzeniem samych funkcji wykonawczych (executive functions), związanych z problemami z pamięcią roboczą czy planowaniem działań, np. wolicjonalnych ruchów oczu. Funkcje te u osób z autyzmem nie osiągają normalnego poziomu, chociaż poprawiają się w miarę upływu czasu. Brak jest zintegrowanej teorii ASD i ADHD, która powinna określać, jak procesy genetyczne i zaburzenia rozwoju wpływają na białka, które budują błony neuronów, synapsy i kanały jonowe, jak zmiany własności neuronów wpływają na ich funkcje w sieciach neuronowych, i jak takie zaburzenia przejawiają się na poziomie funkcji poznawczych i rozwoju dziecka.

Jedyną teorią opartą na modelach obliczeniowych jest iSTART (Imbalanced Spectrally Timed Adaptive Resonance Theory) Grossberga i Seidmana [11]. Model START rozwinięty został przez Grossberga i jego współpracowników by wyjaśnić jak mózg kontroluje normalne zachowania. Model ten oparty jest na Teorii Adaptacyjnego Rezonansu (ART, Adaptive Resonance Theory), która zakłada, że w procesie uczenia istotne jest porównanie dochodzącej od zmysłów informacji z zapamiętanymi śladami pamięci, które można uważać za oczekiwania. W wyniku porównania jeśli obiekty lub zdarzenia pasują do oczekiwań są rozpoznawane, a więc jest to rodzaj rezonansu pomiędzy obserwacjami i oczekiwaniami, przy czym istniejące ślady pamięci mogą podlegać adaptacji, podobnie jak to się dzieje w modelu Kohonena. Nowe ślady pamięci tworzą się tylko wtedy, kiedy wejściowe dane nie są dostatecznie dokładnie rozpoznawane, a wymaganą dokładność rozpoznania reguluje parametr nazywany „czujnością” (vigilance). Duża czujność oznacza wiele specyficznych stanów pamięci, a mała próby adaptacji istniejących prototypów zapisanych w neuronach warstwy rozpoznającej. Model ART został uzupełniony o model Poznawczo-Emocjonalno-Ruchowy (CogEM, Cognitive-Emotional-Motor) uczenia się skojarzeń poznawczo-afektywnych nadających rozpoznawanym zdarzeniom lub obiektom wartość emocjonalną. Zbyt słaba lub zbyt silna pobudliwość tego systemu powoduje zaburzenia w ekspresji emocji, odpowiednio brak reakcji lub gwałtowne wybuchy emocji. Trzeci element teorii, model nazwany Spectral Timing, próbuje opisać proces adaptacji wycucia czasu, w którym potrzebna jest reakcja by otrzymać nagrodę. System musi przewidywać w którym momencie podjęcie działania w danym kontekście doprowadzi do pojawienia się nagrody w późniejszym czasie. iSTART modeluje zaburzenia tych trzech mechanizmów u osób z autyzmem: uczenie się hiper-specyficznych kategorii w obszarze kory skroniowej i przedczołowej, słabą pobudliwość ciała migdałowatego i okolicznych regionów prowadzącą do emocjonalnej depresji, załamanie się adaptacji wycucia czasu w formacji hipokampa i mózdzku. Model iSTART był szeroko omawiany w popularnych serwisach i czasopismach naukowych. Chociaż w ogólnych założeniach może być słuszny z technicznego punktu widzenia jest bardzo ogólny i trudno go powiązać z wiedzą o procesach na poziomie neuronalnym, badaniami

neurofizjologicznymi czy genetycznymi. Przyznają to sami autorzy na końcu swojej pracy.

W przypadku autyzmu i ADHD kluczową rolę grają procesy uwagi, czyli synchronizacja grup neuronów prowadząca do dynamiki atraktorowej, wynikająca z istnienia sprzężeń zwrotnych, konkurencji i wzajemnego hamowania oraz spełniania różnych ograniczeń. Wobec czego istotnym wydaje się badanie wpływu różnych czynników na neurodynamikę modeli realizujących normalne funkcje poznawcze i afektywne: mogą to być zaburzenia budowy synaps, kolców dendrytycznych, kanałów jonowych, błon neuronów, dostępności specyficznych neurotransmiterów w różnych obszarach mózgu. Symulacje komputerowe i konstrukcja modeli neurobiologicznych sieci neuronowych realizujących funkcje rozpoznawania różnych bodźców, na których sieć będzie mogła się kolejno skupiać, umożliwiają zrozumienie wielu aspektów związanych z takimi zaburzeniami. Stany neurodynamiki związane z powstawaniem stanów atraktorowych w takich sieciach neuronowych można następnie analizować badając, jaki wpływ mają zmiany parametrów neuronów i zmiany na poziomie synaptycznym na synchronizację neuronów i przenoszenie uwagi z jednego obiektu na drugi, lub eksplorację pamięci skojarzeniowej, zarówno dla już nauczonej sieci jak i w samym procesie uczenia się. Można się spodziewać, że w pewnym zakresie parametrów w sieci powstaną głębokie atraktory, oscylacje wokół ustalonych konfiguracji, z którymi trudno będzie się jej wydobyć. Jest to sytuacja, która odpowiada trudnościom przenoszenia uwagi w ASD. Z drugiej strony przy pewnych ustawieniach parametrów wszystkie atraktory w sieci mogą stać się na tyle płytkie, że nie uda się utrzymać dłuższej synchronizacji, czyli skupić uwagę na rozpoznaniu bodźca, jak to ma miejsce w przypadku ADHD.

Symulacje funkcji kognitywnych, takich jak procesy czytania, pozwalają na identyfikację różnych parametrów neuronów oraz właściwości całych sieci, które mają wpływ na zmianę neurodynamiki. Niektóre z takich zmian mogą być interpretowane jako problemy z przenoszeniem uwagi pomiędzy różnymi bodźcami stymulującymi. Przykładowo uszkodzenia kanałów wpływu mogą spowodować problemy z przenoszeniem uwagi z jednego bodźca na drugi, wymuszać długotrwałą synchronizację neuronów na prostych bodźcach, a w efekcie niezdolność do skupienia się na złożonych i szybko zmieniających się w czasie bodźcach, np. twarzach, stereotypowe zachowania wynikające z powstania głębokich atraktorów w korze ruchowej oraz różne problemy rozwojowe, które wynikają z takiej neurodynamiki dla ogólnego rozwoju. Zaburzenia funkcjonowania neuronów różnych typów jak i przewodnictwa synaptycznego może prowadzić do problemów z przenoszeniem uwagi przejawiających się zarówno trudnościami z desynchronizacją (przeniesieniem uwagi w ASD) jak i dłuższą synchronizacją (skupieniem uwagi w ADHD). Można w ten sposób wyjaśnić

zachowania charakterystyczne dla spektrum autyzmu i skorygować teorie opierające się na obserwacji skutków leżących głębiej problemów, np. teorie związane z rolą neuronów lustrzanych w ASD.

Symulacje komputerowe pozwalają na zbadanie wpływu własności neuronalnych na funkcje kognitywne. Wizualizacje trajektorii symulowanych modeli (takie jak FSD i RP), w szczególności symulacje przenoszenia uwagi w polu wzrokowym, spontaniczne przeskoki aktywacji w modelu czytania (procesy myślowe), symulacje przestrzennej uwagi w teście Posnera, mogą prowadzić do następującej hipotezy, którą najlepiej sformułować w języku neurodynamiki: podstawowym problemem w przypadku chorób umysłowych związanych z zaburzeniami uwagi (takich jak ASD i ADHD) może być spowodowane formowaniem się niewłaściwych basenów atrakcji.

Zbyt głębokie i wąskie baseny atrakcji są swego rodzaju pułapką dla neurodynamiki, która utrudnia prawidłowe przejścia pomiędzy kolejnymi basenami atrakcji, co w konsekwencji prowadzi do symptomów obserwowanych u ludzi z autyzmem. W tej sytuacji system będzie skupiać się na prostych bodźcach, pomijając zmieniające się szybko szczegóły, takie jak wyrazy twarzy. Zamiast rozległych basenów atrakcji, pomiędzy którymi pojawiają się przejścia i powstają w hierarchicznych sposób większe całości, powstaną hiper-specyficzne, niepowiązane ze sobą ślady pamięci. Będą więc z jednej strony problemy z przesuwaniami uwagi, skupienie systemu na prostych bodźcach, silne pobudzenie na niskim poziomie przetwarzania informacji, przy jednoczesnej precyzyjnej pamięci przedstawianych wzorców, ale braku skojarzeń pomiędzy nimi. Podobne zaburzenia w korze ruchowej w modelu sterowania sekwencjami ruchów powinny prowadzić do pojawiania się atraktorów cyklicznych. Dotyczy to również obszaru Broka, gdzie takie atraktory prowadzić będą do echolalii, powtarzania słów bez zrozumienia ich treści, gdyż to wymaga powstania atraktora na hierarchicznie wyższym poziomie.

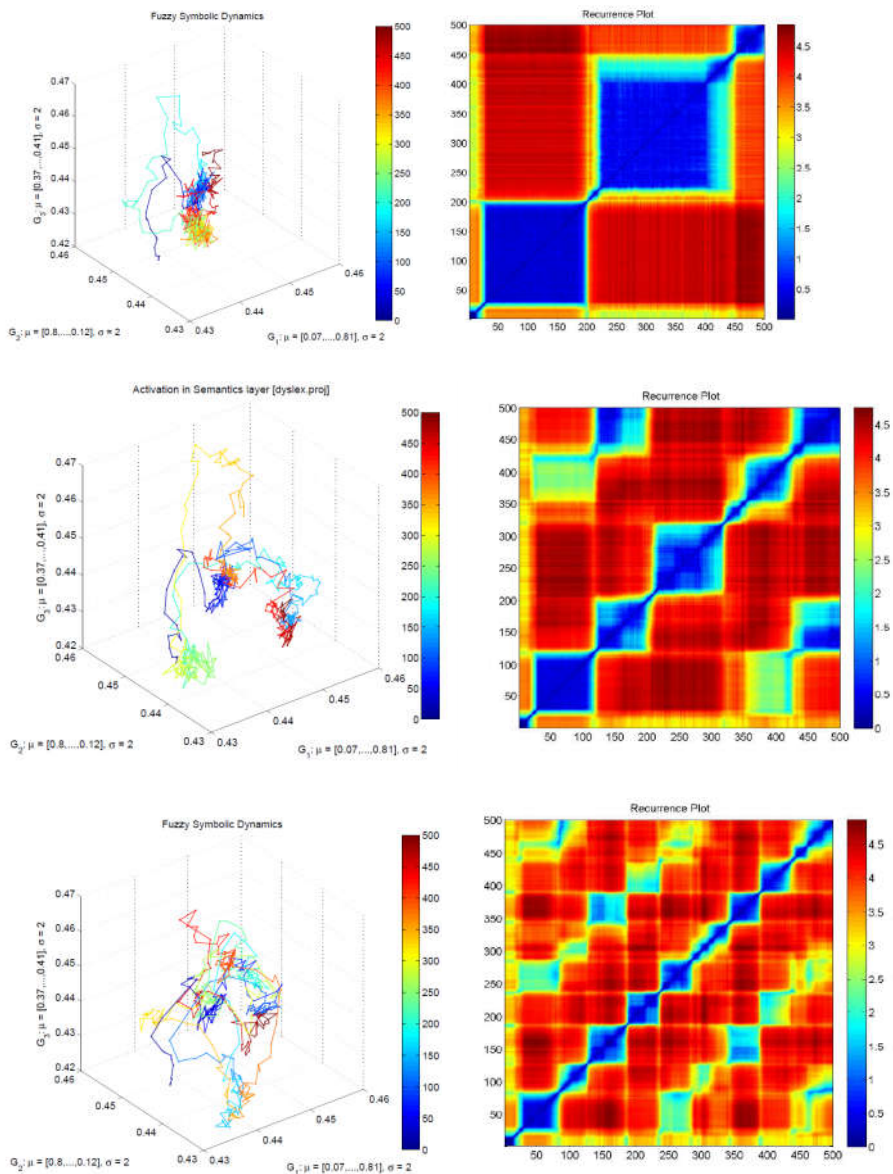
W konsekwencji tego typu neurodynamiki ilość interakcji pomiędzy odległymi obszarami mózgu będzie nieodpowiednio mała, ponieważ w procesie uczenia Hebbowskiego nie zostaną utworzone odpowiednio silne połączenia. Co więcej w mózgach osób autystycznych obserwuje się zmniejszenie ciała modelowanego przy globalnym powiększeniu całego mózgowia [12], co z kolei prowadzi do zaburzonej łączności funkcjonalnej (ang. *underconnectivity*) obserwowalnej w neuroobrazowaniu, która skutkuje słabym rozwojem systemu neuronów lustrzanych, domyślnej sieci mózgu i innych wyższych procesów kognitywnych [13].

Z drugiej strony płytkie i słabe baseny atrakcji uniemożliwiają skupienie się, podtrzymanie pamięci roboczej na aktualnym doświadczeniu, przenosząc szybko aktywność pomiędzy różnymi stanami, jak to ma miejsce w przypadku zaburzeń związanych z ADHD. W związku z tym można wysunąć hipotezę, iż nor-

malna praca mózgu jest swego rodzaju kompromisem, który może zostać zaburzony już na poziomie molekularnym.

Pojedynczy parametr kontrolujący mechanizm akomodacji neuronów, bazujący na wewnątrzkomórkowej koncentracji wapnia, którego wzrost powoduje otwieranie potasowego kanału upływu, może prowadzić do zmian neurodynamiki skutkujących przekształceniem krajobrazu atraktorów do jednej z dwóch takich skrajnych sytuacji. Rysunek 3 przedstawia zmodyfikowany model czytania i dysleksji w trzech kolejnych eksperymentach, w których wszystkie parametry sieci i neuronów były identyczne (takie jak na rys. 2), za wyjątkiem stałej czasowej (b_inc_dt) kontrolującej mechanizm akomodacji [1].

W pierwszym przypadku (górne wykresy) wartość parametru $b_inc_dt = 0.005$ prowadzi do utworzenia głębokich basenów atrakcji redukujących liczbę stanów neurodynamicznych. System „skupia uwagę” na jednym obiekcie (jednej myśli) przez nienaturalnie długi czas, jak ma to miejsce w przypadku zaburzeń ze spektrum autyzmu [13]. W drugiej sytuacji (środkowe wykresy) dla standardowej wartości $b_inc_dt = 0.01$ w układzie pojawiają się naturalne przejścia pomiędzy kolejnymi stanami wywołane niezaburzonymi skojarzeniami powstałymi w procesie uczenia. W ostatnim przypadku (dolne wykresy) wartość parametru $b_inc_dt = 0.02$ skutkuje za szybką depolaryzacją neuronów, płytkimi basenami atrakcji i w konsekwencji brakiem możliwości skupienia uwagi na pojedynczym obiekcie, podobnie jak w przypadku zaburzeń typu ADHD.



Rys. 3. Przykład efektów kanału upływu na zachowanie modelu czytania i dysleksji

Różne parametry związane bezpośrednio z samymi neuronami czy też połączeniami między nimi mogą prowadzić do podobnych zachowań, pokazując jakie mogą być przyczyny neurologiczne różnych chorób. Próba zidentyfikowania konkretnych kanałów jonowych, których uszkodzenie jest wynikiem określo-

nych symptomów choroby może prowadzić do zdefiniowania protein odpowiedzialnych za specyficzne dysfunkcje, co w konsekwencji ułatwi znalezienie genów kodujących takie proteiny. Pomimo, iż nie jest proste zadanie – z uwagi na mnogość kanałów jonowych – takie podejście może stanowić podstawy do ogólnej teorii licznych chorób umysłowych, łącząc ze sobą wszystkie poziomy od genetyki, przez proteiny, neurony i ich właściwości aż do symulacji komputerowych i predykcji możliwych zachowań. W obecnych podejściach do chorób umysłowych takich jak ASD i ADHD, albo stara się łączyć mutacje genetyczne z zachowaniem używając metod statystycznych [**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**], albo bazuje się na niejednoznacznych hipotezach, które nie prowadzą do konkretnych wniosków możliwych do sprawdzenia na poziomie molekularnym. Wizualizacja neurodynamiki modeli opartych na sieciach neuronalnych realizujących wyższe funkcje poznawcze powinna umożliwić postawienie nowych hipotez wyrażonych w zupełnie innym języku.

Tworząc prototypy dla jakościowo odmiennych obszarów zmienności parametrów modeli neuronów powiązanych z konkretnymi objawami można będzie scharakteryzować różne podtypy autyzmu i ADHD. Dla różnych podtypów problemów i powiązanych z nimi zaburzeń w budowie neuronów, np. całej klasy kanałów jonowych, lub konkretnych typów synaps, należy poszukiwać czynników strukturalnych, takich jak białka zaangażowane w budowę tych kanałów jonowych, białka i molekuly zaangażowane w procesy synaptyczne, czy białka adhezyjne, wpływające na komunikację między neuronami. Końcowym krokiem powinno być poszukiwanie genów związanych z konkretnymi białkami dla różnych podtypów autyzmu.

Wiele genów może być zaangażowanych w powstanie autyzmu. W 2009 roku doniesiono [**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**] o prawdopodobnych związkach z autyzmem genu supresorowego PTEN (locus 10q23.31), oraz genu SERT transportu serotoniny, mutacje których u myszy powodują nadmierne wzrost mózgu i upośledzenie interakcji społecznych. Badania za pomocą emisji pozytonowej PET pokazały¹ wiele zaburzeń związanych z syntezą serotoniny; podwyższony poziom zaobserwowano u ponad 1/3 badanych, szczególnie u chłopców, ale możliwy jest też obniżony poziom, wiążący się z przypadkami autyzmu połączonymi z niedorozwojem umysłowym. Deregulacja poziomu serotoniny w lewym płacie skroniowym jest skorelowana z zaburzeniami rozwoju mowy. Badania potencjałów wywołanych ERP u osób autystycznych pokazu-

1) _____

¹ PET Scanning in Autism Spectrum Disorders, <http://emedicine.medscape.com/article/1155568-print>

ją duże zróżnicowanie reakcji w zakresie uwagi, postrzegania bodźców słuchowych i wzrokowych, wykrywania nowości, percepcji mowy, rozpoznawania twarzy, pamięci. W kilku badaniach zauważono preferencje do skupiania się na prostych bodźcach zamiast interakcji z ludźmi. Również w badaniach z użyciem magnetoencefalografii (MEG) zauważono opóźnione reakcje na bodźce słuchowe.

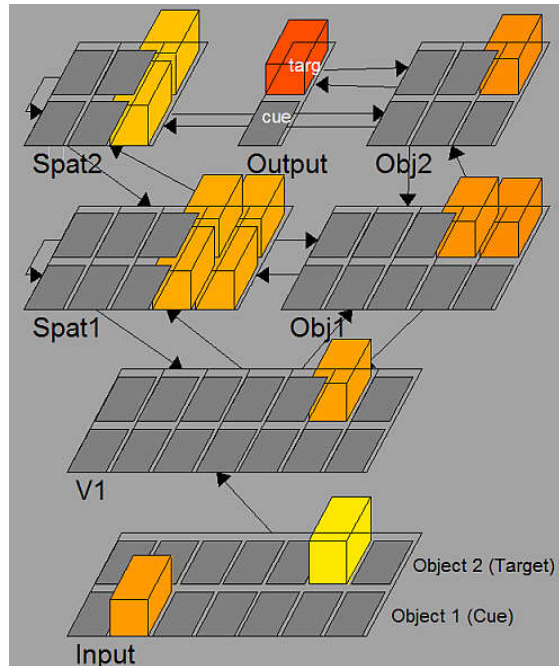
W przypadku ADHD podejrzewa się, że w grę wchodzi zarówno geny związane z transportem serotoniny (SLC6A4) i jej receptorami (5-HT_{2A}, 5-HT_{1B}), jak i różne geny związane z transportem dopaminy i jej receptorami D₂/D₃. Żaden z alleli nie jest wyraźnie skorelowany z chorobą, dlatego uważa się, że może to być złożona interakcja wielu genów i czynników środowiskowych.

4. Model testu uwagi Posnera

Procesy przenoszenia uwagi mogą być badane przy użyciu różnych eksperymentów psychologicznych. Jednym z przykładów takich eksperymentów jest tzw. test przestrzennej uwagi Posnera (Posner Spatial Cueing Task). W eksperymencie tym pacjenci mają za zadanie odpowiedzieć na pokazujący się bodziec docelowy, po wcześniejszej prezentacji bodźca przygotowującego, który wymusza skupienie uwagi na pewnym miejscu przestrzeni. Bodźce docelowe prezentowane są zarówno w tych samych jak i innych miejscach co bodźce przygotowujące. Istotne są czasy odpowiedzi pacjentów liczone od momentu prezentacji bodźca docelowego do jego rozpoznania.

W środowisku Emergent zaimplementowany został neuronowy model obrazujący efekty zaburzonej uwagi na przykładzie testu Posnera. Struktura sieci oraz połączenia w niej zostały w całości ustalone z góry. Sieć nie została poddana żadnemu procesowi uczenia z uwagi na prostotę jej konstrukcji. Model został przedstawiony na rys. 4. Znajdują się w nim dwa szlaki przepływu informacji: przestrzenny (ang. *spatial*, warstwy Spat1 i Spat2) oraz obiektów (ang. *object*, warstwy Obj1 i Obj2). Pomiędzy warstwami Spat1 i Spat2 oraz Obj1 i Obj2 zdefiniowane są połączenia dwukierunkowe (*feedford* i *feedback*). Ponadto Spat1 oraz Spat2 mają dodatkowo wewnątrzwarstwowe połączenia rekurencyjne. Szlak przestrzenny oraz obiektów są ze sobą wzajemnie połączone za pomocą dwukierunkowych niesymetrycznych projekcji (Spat1 \Leftarrow Obj1, Spat2 \Leftarrow Obj2). Do obu szlaków dociera sygnał z warstwy V1 (odpowiadającej pierwotnej korze wzrokowej), która zawiera przestrzennie zmapowaną tablicę cech. Zakładamy tutaj, iż każdy obiekt reprezentowany jest przez jedną rozłączną cechę w tej tablicy, jak również, że przestrzeń jest odwzorowana w jednym wymiarze. W związku z tym pierwszy rząd jednostek reprezentuje cechy pierwsze-

go obiektu tzw. „Cue” (które służą jako bodźce przygotowujące) w 7 położeniach w przestrzeni, zaś drugi wiersz reprezentuje cechy drugiego obiektu tzw. „Target” (które służą jako bodźce docelowe) w tych samych 7 położeniach.



Rys. 4. Model Posnera zaimplementowany w symulatorze Emergent

Dla modelu rozważamy 3 typy eksperymentów:

1. Neutral – aktywujemy na wejściu jedną jednostkę typu Target; badamy czas odpowiedzi od pojawienia się aktywacji w warstwie wejściowej, do rozpoznania jednostki przez model, tj. pojawienia się aktywacji (powyżej 0.6) w górnej jednostce wyjściowej.
2. Valid – aktywujemy na wejściu jedną jednostkę typu Cue, czekamy na jej rozpoznanie, po czym ją wyłączamy i (bez zerowania aktywacji w sieci) aktywujemy jednostkę typu Target w tym samym położeniu; badamy czas odpowiedzi modelu na drugi wzorec, tj. czas od pokazania jednostki typu Target do jej rozpoznania w warstwie wyjściowej.
3. Invalid – podobnie jak dla eksperymentu Valid, pokazujemy kolejno jednostki Cue i Target, jednak tym razem znajdujące się w innym położeniu (odsunięte od siebie o kilka jednostek).

Badania eksperymentalne pokazują u osób dorosłych około 20 ms różnicy w czasach odpowiedzi w tak zdefiniowanych eksperymentach. Dokładniej, czasy odpowiedzi wynoszą w przybliżeniu:

- Neutral: 370 ms,
- Valid: 350 ms,
- Invalid: 390 ms.

W modelu czasy odpowiedzi są w ogólności mniejsze o około 310 ms, z uwagi na brak przetwarzania sygnału przez inne obszary mózgu oraz czasu potrzebnego na udzielenie odpowiedzi (np. przez naciśnięcie odpowiedniego przycisku w eksperymentach psychologicznych) [**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**]. Jednakże model zachowuje prawidłowe różnice w czasach pomiędzy wszystkimi 3 eksperymentami. Czasy otrzymywane za pomocą symulacji modelu wynoszą w przybliżeniu:

- Neutral: 60 ms,
- Valid: 40 ms,
- Invalid: 80 ms.

Eksperymenty z wykorzystaniem modelu odwzorowują poprawnie różnice w czasach odpowiedzi modelu jak również efekty leżni szlaku przestrzenno-obiektowego czy uszkodzeń wewnątrzwarstwowych. Manipulacja wzajemnym położeniem bodźców stymulujących Cue i Target również wpływa na czasy odpowiedzi. W przypadku pokazywania bodźców w miarę blisko siebie efekt uwagi przestrzennej zmniejsza się, aż do prawie całkowitego zaniku, gdy bodźce prezentowane są obok siebie – czasy odpowiedzi w takim eksperymencie nie pokazują znaczącego spowolnienia w przypadku próby Invalid.

5. Zaburzenia językowe

Zlokalizowane jak i rozległe procesy degeneracyjne mogą mieć silny wpływ na sprawność językową. Modele neuronowe są tu jeszcze bardziej oddalone od symulacji zgodnych z neuroanatomią i neurofizjologią niż w przypadku modeli pamięci. Zakłada się w nich często zlokalizowaną reprezentację symboliczną, w której mamy do czynienia ze złożonymi konstrukcjami psychologicznymi, realizowanymi przez grupy neuronów. Nie jest to więc bezpośrednia reprezentacja żadnej aktywności zachodzącej w mózgu, a relacje pomiędzy modelami a rzeczywistością nie są tu bynajmniej jasne. Celem tworzenia modeli komputerowych jest w tym przypadku chęć zrozumienie ogólnych mechanizmów, które

mogą być odpowiedzialne za zaburzenia kompetencji językowych. Specyficzne symptomy mogą być rezultatem problemów z wzajemną aktywacją różnych obszarów mózgu, a więc z przepływem informacji pomiędzy „modułami”, przechowującymi fragmenty reprezentacji wewnętrznych w sposób rozproszony.

5.1.1.1. Afazje

Jak pokazano w pracy Farah i Tippett (1996) występujące w chorobie Alzheimera symptomy, interpretowane zwykle jako degradacja kilku różnych układów przetwarzających informację, np. wzrokowego, leksykalnego i semantycznego, mogą być wynikiem uszkodzeń jednego obszaru odpowiedzialnego za interpretację semantyczną. Taki obszar może pośredniczyć pomiędzy układem wzrokowym (rozpoznającym obraz) a układem leksykalnym (kojarzącym nazwę z danym obrazem). Kategorie ogólne w modelu opartym na kilku współpracujących ze sobą sieciach dynamicznych powstają automatycznie i ulegają wolniejszej degradacji niż kategorie szczegółowe, związane z nazwami poszczególnych obiektów – tak właśnie dzieje się w chorobie Alzheimera. Ci sami autorzy pokazują również, w jaki sposób uszkodzenia ich modelu mogą wyjaśnić tak subtelne zjawiska jak czysta aleksja, w której pacjent nie jest zdolny do przeczytania i wypowiedzenia słowa, a jednak może mieć związane z nim skojarzenia wpływające na inne wypowiedzi. W tradycyjnych modelach zjawiska takie rozpatrywano w terminach dysocjacji podświadomej i świadomej wiedzy, gdyż pacjenci świadomie nie zdają sobie sprawy, że czegoś się dowiedzieli.

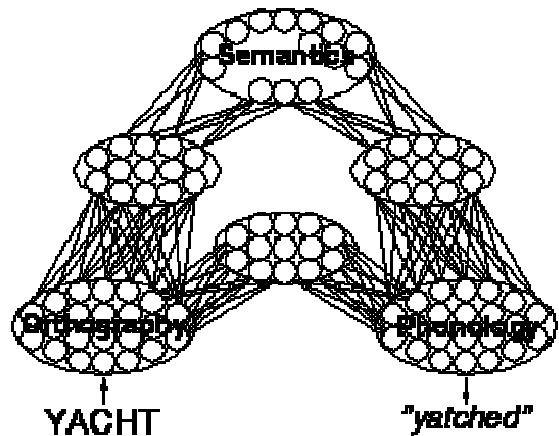
Afazje językowe są bardzo zróżnicowane i stworzono do ich opisu wiele modeli komputerowych. Dysfazja charakteryzuje się częstymi parafazjami semantycznymi (podstawieniami słów nie mających w danym kontekście sensu) w czasie powtarzania listy słów, niezdolnością do powtarzania słów nie mających sensu, częstymi błędami w nazywaniu przedmiotów na obrazkach, związanymi bardziej ze skojarzeniami fonologicznymi niż semantycznymi (parafazja formalna). W modelu Martin i wsp. (1992, 1996) uwzględniono fonologiczny, leksykalny i semantyczny poziom lingwistycznego przetwarzania informacji. Uwzględniono sprzężenia zwrotne między grupami jednostek sieci tych trzech poziomów. Nazywanie obiektów rozpoczyna się od pobudzenia jednostki odpowiedzialnej za rozpoznanie semantyczne (np. obrazu), pobudzającej jednostki leksykalne, a następnie fonologiczne. Sprzężenie zwrotne tych ostatnich z jednostkami leksykalnymi może doprowadzić do aktywacji takiego układu fonemów, który pobudzi odmienną jednostkę leksykalną niż została pierwotnie pobudzona przez jednostkę semantyczną. Wystąpienie takich formalnych parafazji w modelu zależy od jego dwóch parametrów, siły połączeń synaptycznych i szybkości rozpadu tych połączeń. Zwiększenie szybkości rozpadu pociąga za sobą wiele błędów fonologicznych w nazywaniu obrazków i błędów semantycznych w powtarzaniu wyrazów. Powolne zmniejszanie szybkości rozpadu odwraca schemat robienia błędów, zmniejszając ich całkowitą liczbę i dając stosunkowo więcej błędów semantycznych w nazywaniu i fonologicznych w powtarzaniu wyrazów. Wła-

śnie takie zachowanie obserwuje się u pacjentów powracających do zdrowia. Dell i wsp. (1996) dopasowali ten model do danych eksperymentalnych dla 21 pacjentów, przewidując różne aspekty ich zachowania. Widać stąd, że jeden proces, jakim jest zmiana szybkości rozpadu połączeń synaptycznych, może dawać bardzo różne symptomy.

Zaburzenia zdolności do czytania i pisania są jednym z bardziej popularnych tematów w neuropsychologii, dostarczając bogatego materiału empirycznego do modelowania za pomocą sieci neuronowych. Szczególnie często spotykane są różne odmiany dysleksji. W przypadku dysleksji głębokiej występują ogólne trudności przy czytaniu wyrazów, szczególnie abstrakcyjnych, przy czym pomyłki są semantycznie lub wzrokowo podobne do poprawnego wyrazu. W dysleksji fonologicznej trudności występują jedynie przy czytaniu znaków nie będących znanym słowem, a w dysleksji powierzchniowej występują trudności jedynie z wyrazami o nietypowej wymowie. Te trzy rodzaje dysleksji tworzą ciągłe spektrum coraz słabszych zaburzeń zdolności czytania.

Użyteczną hipotezą wyjaśniającą wiele aspektów dysleksji jest założenie, że znane słowa i przypadkowe ciągi znaków lub słowa nieznanne przetwarzane są przez różne obszary mózgu. Plaut (1996) podsumował wyniki wcześniejszych symulacji i rozbudował model „dwudrożny” (dual route), oparty na niezależnej semantycznej i leksykalnej drodze przetwarzania informacji poprzedzającej poziom fonologiczny. Modele takie potrafią dobrze odtwarzać wiele faktów dotyczących dysleksji. Warto zauważyć, że odwzorowanie pomiędzy procesorami sieci odpowiedzialnymi za semantykę a jednostkami fonologicznymi i ortograficznymi nie jest gładkie stwarzając szczególne trudności w modelowaniu za pomocą sieci neuronowych. Proces uczenia zależy od częstości prezentacji obiektów, ich podobieństwa do innych obiektów oraz od spójności całego odwzorowania. W zastosowaniu do bezpośredniej drogi fonologicznej wynikają stąd zależności pomiędzy częstością prezentacji słów i prawidłowością wymowy oraz czasami latencji. W przypadku drogi semantycznej prowadzi to do utworzenia się „silnych” atraktorów dla znanych słów. Pod wpływem uszkodzeń połączeń powstają na tej drodze pomyłki semantyczne skorelowane z wizualną postacią słów. Przykład sieci stosowanych w takich symulacjach przedstawiony jest na rysunku (brakuje na nim jednostek kodujących kontekst, przyłączanych zwykle do jednostek semantycznych).

Zagadnienia związane z językiem są w dalszym ciągu tajemnicze.



Brakuje dobrego modelu normalnego funkcjonowania ośrodków mowy. Obszary uznawane od dawna za związane z mową, takie jak ośrodek Brocka i Wernickego, ściśle współpracują z obszarami asocjacyjnymi i motorycznymi kory czołowej jak i z obszarami ciemieniowymi i skroniowymi układu wzrokowego. W jaki sposób dochodzi do pobudzenia reprezentacji odpowiednich słów? Pobudzenia muszą pochodzić od ośrodków pośredniczących pomiędzy sensoryczno-motorycznymi obszarami odpowiedzialnymi bezpośrednio za produkcję i analizę dźwięków mowy na poziomie fonemiczno-morfologicznym, i obszarami asocjacyjnymi, odpowiedzialnymi za planowanie i rozumienie mowy. H. Damasio i inni (1996) nazwali te ośrodki „modułami mediacji leksykalnej” (lexical mediation modules). Aktywacja tych pośrednich modułów prowadzi z jednej strony do pobudzenia senso-motorycznych reprezentacji pozwalających na rozpoznanie lub odtworzenie formy słów, a z drugiej strony pobudza ośrodki odpowiedzialne za prawidłowe umiejscowienie słów w strukturze gramatycznej planowanych wypowiedzi. Zgodnie z opracowaną przez H. Damasio i A.R. Damasio teorią synchronicznej retroaktywacji stref konwergencji i dywergencji pobudzeń część kory asocjacyjnej zawiera obszary synchronizujące dochodzące i wychodzące z nich strumienie pobudzeń. Aktywacja koncepcji związana jest z chwilową aktywacją odpowiednich reprezentacji sensorycznych (np. wzrokowych) i motorycznych. Wyniki badań eksperymentalnych (Damasio i inni 1996) dla osób, u których ośrodki mowy zlokalizowane są w lewej półkuli (dotyczy to prawie wszystkich osób praworęcznych i znacznej części osób leworęcznych) podsumować można następująco:

- 1) Słowa dotyczące konkretnych pojęć (rzeczowników – przedmiotów, osób, zwierząt, jedzenia, narzędzi) są kodowane w lewym płacie skroniowym.
- 2) Słowa określające działanie (czasowniki) kodowane są w lewym płacie kory przedczołowej, dolnej części zakrętu czołowego i korze prefrontalnej.
- 3) Należy rozróżnić rozpoznawanie (wiedzieć czym coś jest) od nazwania (przypominanie formy symbolu oznaczającego dany obiekt). Za rozpoznawanie i nazywanie odpowiedzialne są częściowo odmienne obszary mózgu – częściowo, gdyż podobne kategorie, np. narzędzia mechaniczne i sztuczne, są zlokalizowane blisko siebie.
- 4) Uszkodzenia przedniej części kory dolnoskroniowej i dolnej części zakrętu skroniowego prowadziły do problemów z nazywaniem zwierząt, uszkodzenia tylnej i bocznej części kory skroniowej oraz zakrętu nadbrzeżnego prowadzi do problemów z nazywaniem narzędzi.
- 5) Kodowanie pojęć jak i nazw dla znanych, konkretnych obiektów (osób lub przedmiotów) odbywa się w regionach znajdujących się z przodu w stosunku do regionów odpowiedzialnych za kodowanie nazw i koncepcji ogólnych.

6) Problemy z rozpoznawaniem konkretnych koncepcji skorelowane są z uszkodzeniami wyższych obszarów asocjacyjnych w obszarze ciemieniowo-skroniowym (TP), a więc poza klasycznymi obszarami związanymi z mową.

Pojęcia i nazwy różnych obiektów kodowane są w odrębnych częściach kory ponieważ ich aktywacja musi pobudzać różne reprezentacje sensomotoryczne, zależnie od swojej charakterystyki. Na przykład koncepcja narzędzia, którym potrafimy się posługiwać, musi być reprezentowana w obszarze połączonym z somatyczną i wzrokową korą sensoryczną oraz z korą motoryczną, a więc obszarze położonym bliskim ośrodków przetwarzających sygnały o ruchu ręki i analizujących wzrokowe sygnały związane z ruchem.

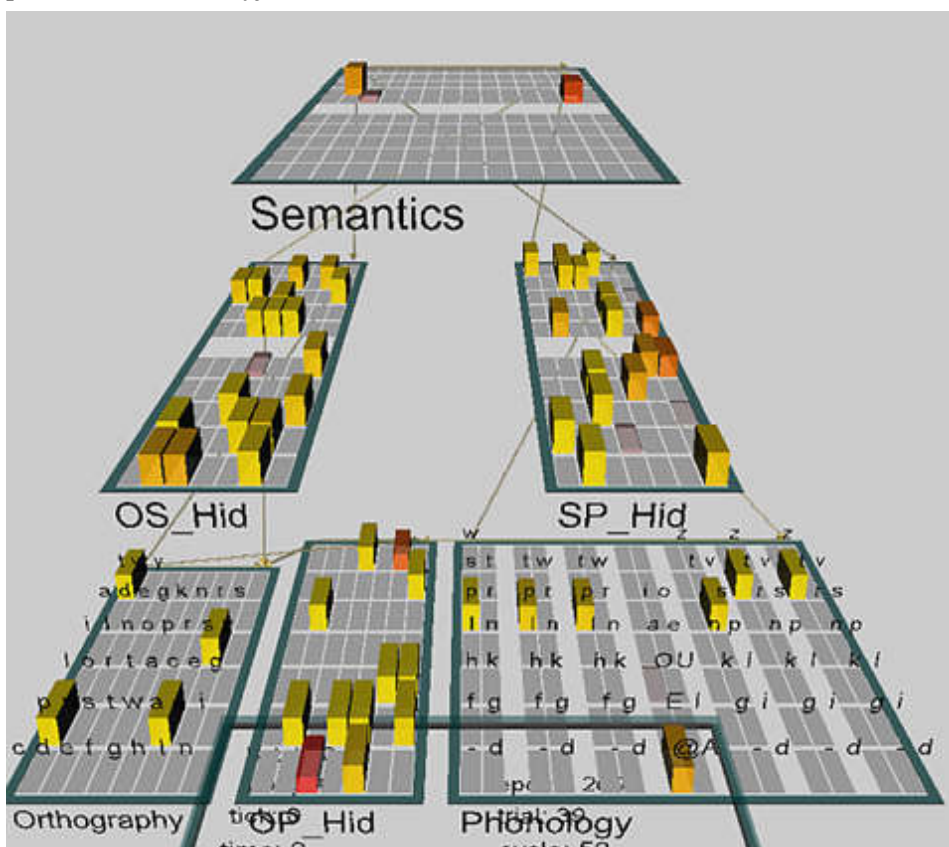
Tego rodzaju prace, oparte są na eksperymentach neuropsychologicznych z osobami zdrowymi i osobami cierpiącymi na różne uszkodzenia mózgu, mają fundamentalne znaczenie dla komputerowego modelowania zaburzeń językowych.

5.1.1.2. Dysleksja

Interesujący model czytania i dysleksji został przedstawiony przez grupę O'Reilly'ego i szczegółowo opisany w rozdziale 10 książki O'Reilly i Munakata [1]. Model został zaimplementowany w biologicznie inspirowanym symulatorze Emergent . Środowisko to pozwala na konstruowanie biologicznie wiarygodnych modeli opartych o neurony punktowe bazujące na modelu Hodgkina-Huxleya, posiadające 3 podstawowe kanały jonowe: pobudzający (sodowy), hamujący (chlorowy) oraz upływu (potasowy). Ponadto jednostki wzbogacone zostały mechanizmami realizującymi pewne funkcje biologiczne takie jak np. regulację poziomu aktywności zależną od stężenia wapnia, której efektem jest tzw. akomodacja lub inaczej zmęczenie aktywnych przez pewien czas neuronów. Dodatkowo w symulatorze dostępny jest mechanizm hamowania zbyt silnego pobudzenia wewnątrzwarstwowego, który może być zrealizowany w dwójaki sposób. Pierwsza z możliwości to użycie warstw neuronów hamujących, czyli idea bardzo zbliżona do biologicznego mechanizmu, w którym proces hamowania nadmiernego pobudzania realizowany jest przez wstawkowe neurony hamujące. Druga możliwość to użycie mechanizmu kWTA (z j. ang. k Winners Take All), w której hamowanie aproksymowane jest przez pozostawienie aktywnych jedynie k najsilniej wzbudzonych jednostek. W większości modeli najczęściej wykorzystuje się drugie podejście ze względu na znacznie mniejszą złożoność obliczeniową takiego mechanizmu. Zaimplementowanych jest kilka wariantów hamowania kWTA np. proste, uśrednione itp. [1]. Proces uczenia w symulatorze realizowany jest na dwa uzupełniające się sposoby: Hebbowski (bazujący na regule Hebba) oraz przez korekcję błędów, co pozwala na dość realistyczne odwzorowanie środowiska (przedstawianego sieci za pomocą przy-

kładów w formie wektorów wejściowych) w wagach połączeń pomiędzy neuronami.

Pierwotnie model czytania i dysleksji został wykorzystany do zobrazowania wpływu licznych lezji na zdolność rozpoznawania słów. Bazuje on bezpośrednio na modelu zaproponowanym przez Plauta [2], który służył głównie do symulacji głębokiej dysleksji. Pełna architektura modelu oraz jeden z jego stanów neurodynamicznych zaprezentowane są na rys. 1. Sieć złożona jest z 6 warstw neuronów reprezentujących informacje o ortografii (6x8 jednostek), fonologii (14x14 jednostek) i semantyce (10x14 jednostek), połączonych między sobą ukrytymi warstwami neuronów. Jednostki warstw przylegających do siebie są w pełni połączone między sobą, zaś wewnątrz warstw znajdują się zwrotne połączenia rekurencyjne.



Rys. 1. Model czytania i dysleksji zaimplementowany w symulatorze Emergent.

Sieć została wytrenowana na 40 słowach, z czego połowa z nich była pojęciami konkretnymi, określającymi fizyczne obiekty (np. flag, coat, hind, deer), zaś druga połowa była pojęciami abstrakcyjnymi (np. wage, cost, loss, gain). Wyko-

rzystano ten sam zestaw słów oraz podobną reprezentację, która była zastosowana w oryginalnym modelu Pauta [2]. Podstawą teoretyczną takiego zestawu danych wejściowych były badania eksperymentalne, w których stwierdzono inne oddziaływanie tych dwóch grup słów na mózgi osób ze stwierdzoną głęboką dysleksją. W szczególności osoby takie popełniają więcej błędów semantycznych dla pojęć abstrakcyjnych niż konkretnych, prawdopodobnie ze względu na to, iż reprezentacje semantyczne słów konkretnych są zdecydowanie bogatsze, a co za tym idzie mniej podatne na uszkodzenia.

W modelu została użyta nieco uproszczona reprezentacja fonologiczna w stosunku do zastosowanej w pierwowzorze, zaś semantyka odwzorowywana była przez 67 mikrocech dla słów konkretnych (średnio 18 aktywnych cech na słowo) oraz 31 mikrocech dla pojęć abstrakcyjnych (średnio 5 aktywnych cech na słowo). Dendrogram korelacji pomiędzy wszystkimi 40 słowami przedstawiony na rys. 10.7 w [1] pokazuje, że w procesie uczenia odwzorowane zostało podobieństwo reprezentacji semantycznych pomiędzy różnymi pojęciami. Warstwa semantyczna podzielona jest na dwie rozłączne części kodujące osobno słowa abstrakcyjne i konkretne, w celu zachowania rozróżnienia pomiędzy tymi grupami – podobnie jest dla warstw ukrytych przylegających do warstwy semantycznej.

Trening sieci polegał na losowym wyborze w każdej próbie jednej z trzech głównych warstw jako warstwy wejściowej, traktując przy tym pozostałe jako warstwy wyjściowe. W związku z tym sieć uczyła się mapowania jednego aspektu reprezentacji pojęcia na odpowiadające dwie pozostałe. W modelu zastosowano hamowanie kWTA, które dla warstw ukrytych zostało określone na poziomie 25%.

Przeprowadzono liczne eksperymenty z wykorzystaniem modelu, sprawdzając jego zdolności czytania przez użycie warstwy ortograficznej jako warstwy wejściowej oraz badając udzielane odpowiedzi w dwóch pozostałych warstwach. Wyniki eksperymentów pokazały, że model zarówno prawidłowo realizował odpowiednie mapowanie słów w przypadku normalnego czytania (przy w pełni zachowanej trójdrożnej architekturze), jak również przejawiał symptomy trzech podstawowych typów dysleksji z różnym stopniem ich nasilenia, w zależności od poziomu uszkodzeń. Częściowe lezje drogi semantycznej w postaci uszkodzeń ukrytych warstw łączących ortografię z semantyką lub semantykę z fonologią przy zachowanej nienaruszonej drodze bezpośredniej, prowadziły do objawów typowych dla dysleksji powierzchniowej, w której sieć popełniała prawie wyłącznie błędy wzrokowe, niezależnie od stopnia uszkodzenia oraz kategorii pojęć. Stopniowe uszkodzenia drogi bezpośredniej, tj. warstwy ukrytej pomiędzy ortografią i fonologią, początkowo prowadziły do dysleksji fonologicznej, charakteryzującej się błędami wzrokowymi, jednakże dla rozległych uszkodzeń otrzymywano objawy typowe dla dysleksji głębokiej z błędami semantycznymi oraz problemami z fikcyjnymi słowami. W przypadku uszkodzeń drogi seman-

tycznej przy całkowicie usuniętej drodze bezpośredniej mieliśmy do czynienia z dysleksją głęboką – sieć popełniała mało błędów wzrokowych, zaś więcej semantycznych (taki model dysleksji był początkowo badany przez Plauta i Shallice w 1993 roku [3]). Ostatni typ lezji polegał na całkowitym usunięciu drogi semantycznej przy stopniowym uszkodzeniu drogi bezpośredniej, co skutkowało swego rodzaju skrajną formą dysleksji powierzchniowej. Szczegółowe wyniki tych badań można znaleźć w rozdziale 10 książki [1].

Ciekawym aspektem jest podjęcie próby zobrazowania trajektorii jaką tworzy system w przestrzeni sygnału w miarę ewolucji. Z dostępnych metod wizualizacji wielowymiarowych danych neurodynamicznych dobre rezultaty dają dwie dopełniające się metody: wykresy rekurencji [4] oraz rozmyta dynamika symboliczna [5], będąca uogólnieniem klasycznej dynamiki symbolicznej [6]. Metody te pozwalają na wyciągnięcie jakościowych wniosków dotyczących wpływu różnych parametrów neuronów na neurodynamikę modeli. Wizualizacja trajektorii biologicznie inspirowanych układów neurodynamicznych może z powodzeniem prowadzić do zrozumienia relacji pomiędzy procesami kognitywnymi a właściwościami sieci i ich neuronów. Identyfikując parametry neuronów, które związać można z jednej strony z poziomem genetycznym i molekularnym, a z drugiej z zachowaniem, łańcuch powiązań przyczynowo-skutkowych nie przekazuje przez liczne poziomy pośrednie pomiędzy genami a zachowaniem. Bezpośrednie korelacje pomiędzy genomami i syndromami są dosyć słabe i bez pośrednich kroków nie ma możliwości, aby związać fenotypy z genotypami [7]. Symulacje z biologicznie realistyczną neurodynamiką mogą zapewnić zrozumienie możliwych nieprawidłowości i wskazać właściwe ścieżki oraz kognitywne fenotypy, dlatego są w centrum zainteresowania neuropsychiatrii. Zrozumienie przyczyn powstawania chorób neurologicznych na poziomie modeli neuronowych i na poziomie molekularnym będzie mieć daleko idące konsekwencje dla diagnostyki i terapii. Jednakże sama analiza statystyczna takich symulacji nie jest w stanie wydobyć wielu istotnych informacji na temat globalnych właściwości neurodynamicznych takich modeli. Wizualizacja trajektorii tego typu układów z powodzeniem wypełnia tę lukę.

W celu zobrazowania dynamiki atraktorowej modelu czytania i dysleksji konieczna była jego niewielka modyfikacja, ponieważ w pierwotnej wersji sieć zbiega się do atraktorów punktowych odpowiadających pojęciom, które mapowane są z jednej z 3 podstawowych warstw na 2 pozostałe reprezentacje. Model został wzbogacony przez włączenie mechanizmu akomodacji (inaczej zmęczenia neuronów) bazującego na wewnątrzkomórkowej koncentracji wapnia, którego wzrost powoduje otwieranie potasowego kanału upływu, co w konsekwencji skutkuje stopniowym hamowaniem neuronu. Ponadto do układu został dodany niewielki Gaussowski szum synaptyczny o średniej 0 i wariancji 0.02, w celu

dostarczenia większej energii systemowi umożliwiając tym samym łatwiejszą jego ewolucję.

Wykresy rekurencji mają szerokie zastosowanie w analizie wszelkiego rodzaju szeregów czasowych i są dość często wykorzystywane w analizie prostych układów dynamicznych, jednakże rzadko kiedy stosowane były w analizie wysokowymiarowych układów dynamicznych specyficznych dla neurodynamiki, pomimo że mogą wydobywać ciekawe informacje na temat globalnej dynamiki. Rozmyta dynamika symboliczna z kolei realizuje nieliniową redukcję wymiarowości odpowiednią dla wizualizacji trajektorii złożonych układów dynamicznych, prezentując wiele istotnych aspektów neurodynamiki, takich jak rozmiar i wzajemne położenie basenów atrakcji. Obie metody dopełniają się wzajemnie skupiając się na innych aspektach neurodynamiki: wykresy rekurencji prezentują właściwości basenów atrakcji i przejść pomiędzy nimi (włączając w to czasy spędzane w basenach oraz szybkość przejść pomiędzy nimi), zaś rozmyta dynamika symboliczna może obrazować relatywne położenie basenów atrakcji względem siebie.

Wykresy rekurencji wyznaczone są jednoznacznie przez macierz rekurencji. Mając trajektorię $x_i=x(t_i)$ pewnego układu neurodynamicznego macierz rekurencji wyznaczamy według wzoru:

$$\mathbf{R}_{ij}(\varepsilon) = \Theta(\varepsilon - \|x_i - x_j\|), \quad i, j = 1, \dots, n$$

przy czym n jest liczbą punktów na trajektorii, ε określa wielkość interesującego nas sąsiedztwa, zaś Θ jest funkcją skokową Heaviside'a, zdefiniowaną następująco:

$$\Theta(x) = \begin{cases} 0 & \text{dla } x < 0 \\ 1 & \text{dla } x \geq 0 \end{cases}$$

Z uwagi na to, że liczba punktów na trajektorii jest zazwyczaj duża, macierz rekurencji przedstawiana jest za pomocą wykresów rekurencji, na których niezerowe elementy macierzy oznaczane są za pomocą czarnych punktów (zerowe elementy nie są reprezentowane na wykresie).

Wybór sztywnego sąsiedztwa jest często wygodnym rozwiązaniem, aczkolwiek wykresy bazujące na takim podejściu tracą część informacji o zachowaniu układu dynamicznego. Prosty rozszerzeniem podstawowych wykresów rekurencji jest zastosowanie koloru do określenia odległości punktów trajektorii od siebie. W takim przypadku macierz rekurencji wyznaczona będzie za pomocą wzoru:

$$\mathbf{R}_{ij} = \|x_i - x_j\|, \quad i, j = 1, \dots, n$$

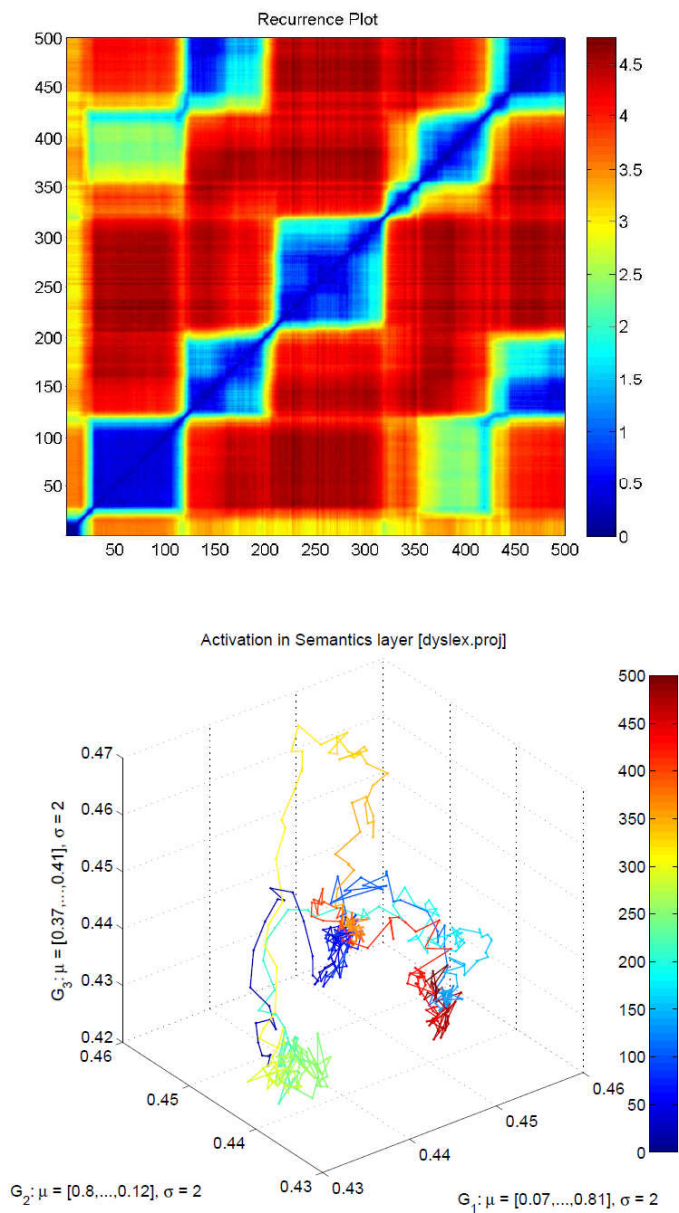
Uzyskane w ten sposób mapy rekurencji przedstawiają odległość każdego punktu trajektorii od pozostałych punktów na trajektorii, umożliwiając tym samym dokładną analizę rekurencji dla danego układu.

W rozmytej dynamice symbolicznej trajektoria układu widziana jest z perspektywy wybranych punktów referencyjnych, od których mierzona jest odległość najczęściej w nieliniowy sposób. Wybierając dwa lub trzy takie punkty mapowanie uzyskane za pomocą metody nadaje się do wizualizacji w układzie współrzędnych. W miejsce punktów referencyjnych wstawiane są tzw. funkcje przynależności, określające stopień podobieństwa punktów trajektorii do danego prototypu (wyznaczonego przez punkt referencyjny). Do wizualizacji dobrze nadają się funkcje Gaussowskie, których wartości zanikają wraz ze wzrostem odległości. Przykładowo mapowanie z wykorzystaniem takich funkcji dla każdego z punktów referencyjnych będzie zadane wzorem:

$$y_k = (x; \mu_k, \Sigma_k) = \exp\left(- (x - \mu_k)^T \Sigma_k^{-1} (x - \mu_k)\right), \quad k = 1, 2, \dots$$

gdzie k jest indeksem punktu referencyjnego, x jest punktem na trajektorii, zaś μ_k i Σ_k definiują odpowiednio centrum (położenie punktu referencyjnego) i macierz dyspersji funkcji Gaussowskiej. Zazwyczaj wystarczająca jest diagonalna macierz dyspersji, pozwalająca określić wpływ poszczególnych składowych sygnału na aktywację punktu referencyjnego. Wartości y_k uzyskane w wyniku mapowania mogą zostać bezpośrednio przedstawione w układzie współrzędnych dla $k=2,3$.

Na rys. 2 przedstawione zostały wykresy rekurencji i rozmytej dynamiki symbolicznej dla zmodyfikowanego modelu czytania i dysleksji. Obrazują one proces ewolucji układu, po zainicjowaniu go słowem „flaga” (ang. *flag*) w warstwie ortograficznej. Cała ewolucja trwa 500 iteracji, co widoczne jest na osiach wykresu rekurencji oraz skali kolorów na wykresie FSD reprezentującej właśnie czas ewolucji. Na wykresie rekurencji kolor reprezentuje odległość punktu leżącego na przekątnej od wszystkich pozostałych punktów na trajektorii. Wykres rozmytej dynamiki symbolicznej przedstawia nieliniowe odległości punktów trajektorii od 3 punktów referencyjnych, które zostały dobrane eksperymentalnie. Więcej szczegółów technicznych na temat samych metod wizualizacji można znaleźć w **[Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]**.



Rys. 2. Wykres rekurencji (u góry) i wykres rozmytej dynamiki symbolicznej (na dole) dla słowa „flaga” w modelu czytania i dysleksji

Wizualizacja pokazuje interesujące właściwości neurodynamiki modelu czytania i dysleksji. W szczególności w procesie uczenia ukształtowało się wiele atrakto-

rów, które są niczym innym jak stanami pamięci sieci. Reprezentowane są one przez gęste skupiska punktów na wykresach rozmytej dynamiki symbolicznej oraz przez niebieskie kwadraty na wykresach rekurencji. Wykresy rozmytej dynamiki symbolicznej pokazują globalnie całą trajektorię wraz z relatywnym położeniem basenów atrakcji względem siebie oraz dają pewne wyobrażenie o ich kształcie i głębokości. Wykresy rekurencji z powodzeniem uzupełniają te informacje pokazując dokładniej wewnętrzną strukturę basenów oraz dając bardziej szczegółowe wyobrażenie o ich kształcie i czasie jaki system w nich spędza. Ponadto z wykresów rekurencji łatwo jest odczytać długości przejść pomiędzy kolejnymi basenami czy nawet charakter oscylacji w trakcie ich trwania.

[tutaj dalsza część fragmentu o języku z artykułu Sieci neuronowe w modelowaniu zaburzeń...]

Zagadnienia związane z językiem są w dalszym ciągu tajemnicze. Brakuje dobrego modelu normalnego funkcjonowania ośrodków mowy. Obszary uznawane od dawna za związane z mową, takie jak ośrodek Brocka i Wernickego, ściśle współpracują z obszarami asocjacyjnymi i motorycznymi kory czołowej jak i z obszarami ciemieniowymi i skroniowymi układu wzrokowego. W jaki sposób dochodzi do pobudzenia reprezentacji odpowiednich słów?

6. Podsumowanie

W ostatnim punkcie każdego rozdziału należy umieścić kilka zdań podsumowujących omawianą tematykę, wnioski końcowe, kierunki rozwoju itp.

Bibliografia

1. Jankowski N, Duch W, Grąbczewski K, *Meta-learning in Computational Intelligence. Studies in Computational Intelligence*, Springer 2011 (w druku)
2. Duch W. (2000) Sieci neuronowe w modelowaniu zaburzeń neuropsychologicznych i chorób psychicznych. *Biocybernetyka 2000*, Tom 6: Sieci neuronowe, rozdz. II.18, pp. 589-616
3. Duch W. (2000a) Świadomość i dynamiczne modele działania mózgu. *Neurologia i Neurochirurgia Polska T. 34 (50)*, Supl. 2, 69-84
4. Bailey, A. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol. Med.* 25, 63-77 (1995)
5. Pinto, D. i 180 współautorów, Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* Vol. 466, 2010, pp. 368–372.
6. Bilder, R.M., Sabb, F.W., Cannon, T.D., London, E.D., Jentsch, J.D., Parker, D.S., Poldrack, R.A., Evans, C., Freimer, N.B.: Phenomics: The Systematic Study of Phenotypes on a Genome-Wide Scale. *Neuroscience* 164(1), 30–42 (2009)

7. Callaway E, Halliday R, Naylor H, Yano L, Herzig K. (1994): *Drugs and human information processing*. Neuropsychopharmacology, 10: 9-19.
8. O'Reilly R. C., Munakata Y. Computational explorations in cognitive neuroscience. The MIT Press 2000.
9. Plaut D. (1996): Connectionist Modeling of the Breakdown and Recovery of Reading via Meaning. W: Reggia i wsp, str. 157-176
10. Plaut, D. C., Shallice, T. (1993). Deep dyslexia: A case study of connectionist neuropsychology. Cognitive Neuropsychology, 10(5), 377–500.
11. Marwan, N., Romano, M.C., Thiel, M., Kurths, J.: Recurrence Plots for the Analysis of Complex Systems. Physics Reports 438, 237–329 (2007)
12. Dobosz, K., Duch, W.: Understanding Neurodynamical Systems via Fuzzy Symbolic Dynamics. Neural Networks 23, 487–496 (2010)
13. Hao, B., Zheng, W. (eds.): Applied Symbolic Dynamics and Chaos. World Scientific (1998)
14. Duch W, Dobosz K. (2011). Visualization for Understanding of Neurodynamical Systems. Cognitive Neurodynamics. (in print)
15. M. Dapretto, M.S. Davies, J.H. Pfeifer, A.A. Scott, M. Sigman, S.Y. Bookheimer, M. Iacoboni. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. Nature Neuroscience, 9(1):28–30, 2005.
16. S.J. Broyd, C. Demanuele, S. Debener, S.K. Helps, C.J. James, E.J.S. Sonuga-Barke. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. Neuroscience and biobehavioral reviews, 33: 279–296, 2008.
17. S. Grossberg and D. Seidman. Neural dynamics of autistic behaviors: cognitive, emotional, and timing substrates. Psychological Review, 113(3):483–525, 2006.
18. A. Gruna-Ożarowska. Umysł niewspółodczuwający. Neurobiologia autyzmu. W: Winczura B. (red.), Autyzm na granicy zrozumienia. Kraków, Impuls. (2006)
19. A.W. Zimmerman, ed. Autism; current theories and evidence. Humana Press, 2008.
20. Pinto, D., et al.: Functional Impact of Global Rare Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorders. Nature 466, 368–372 (2010)
21. D.T. Page, O.J. Kuti, C. Prestia, M. Sur. Haploinsufficiency for Pten and Serotonin transporter cooperatively influences brain size and social behavior. PNAS 106(6):1989–1994, 2009.
22. Tadeusiewicz R.: New Trends in Neurocybernetics. Computer Methods in Materials Science, Vol. 10, 2010, No. 1, pp. 1-7.
23. O'Reilly R. C., Munakata Y. Computational explorations in cognitive neuroscience. The MIT Press 2000.
24. Plaut D. (1996): Connectionist Modeling of the Breakdown and Recovery of Reading via Meaning. W: Reggia i wsp, str. 157-176
25. Plaut, D. C., Shallice, T. (1993). Deep dyslexia: A case study of connectionist neuropsychology. Cognitive Neuropsychology, 10(5), 377–500.
26. Marwan, N., Romano, M.C., Thiel, M., Kurths, J.: Recurrence Plots for the Analysis of Complex Systems. Physics Reports 438, 237–329 (2007)

27. Dobosz, K., Duch, W.: Understanding Neurodynamical Systems via Fuzzy Symbolic Dynamics. *Neural Networks* 23, 487–496 (2010)
28. Hao, B., Zheng, W. (eds.): *Applied Symbolic Dynamics and Chaos*. World Scientific (1998)
29. Bilder, R.M., Sabb, F.W., Cannon, T.D., London, E.D., Jentsch, J.D., Parker, D.S., Poldrack, R.A., Evans, C., Freimer, N.B.: Phenomics: The Systematic Study of Phenotypes on a Genome-Wide Scale. *Neuroscience* 164(1), 30–42 (2009)
30. Duch W., Dobosz K. (2011). Visualization for Understanding of Neurodynamical Systems. *Cognitive Neurodynamics*. (in print)
31. M. Dapretto, M.S. Davies, J.H. Pfeifer, A.A. Scott, M. Sigman, S.Y. Bookheimer, M. Iacoboni. Under-standing emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*, 9(1):28–30, 2005.
32. S.J. Broyd, C. Demanuele, S. Debener, S.K. Helps, C.J. James, E.J.S. Sonuga-Barke. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 33: 279–296, 2008.
33. S. Grossberg and D. Seidman. Neural dynamics of autistic behaviors: cognitive, emotional, and timing substrates. *Psychological Review*, 113(3):483–525, 2006.
34. A. Gruna-Ożarowska. Umysł niewspółodczuwający. *Neurobiologia autyzmu*. W: Winczura B. (red.), *Autyzm na granicy zrozumienia*. Kraków, Impuls. (2006)
35. A.W. Zimmerman, ed. *Autism; current theories and evidence*. Humana Press, 2008.
36. Pinto, D., et al.: Functional Impact of Global Rare Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorders. *Nature* 466, 368–372 (2010)
37. D.T. Page, O.J. Kuti, C. Prestia, M. Sur. Haploinsufficiency for Pten and Serotonin transporter cooperatively influences brain size and social behavior. *PNAS* 106(6):1989–1994, 2009.
38. Amit D.J., Brunel N. (1997): Dynamics of a recurrent network of spiking neurons before and following learning. – *Network*: 8, 373-404
39. Amit D.J., Fusi S, Yakovlev V (1997a): *Paradigmatic Working Memory (Attractor) Cell in IT Cortex*, *Neural Computation* 9: 1071-1092
40. Anderson J.A. (1983): *Cognitive and psychological computation with neural models*. *IEEE Trans. Systems, Man and Cybernetics* 13: 799-815
41. Anderson J.A. (1995): *An Introduction to Neural Networks* (A Bradford Book)
42. Banquet J.P, Gaussier P, Contreras-Vidal J.L, Gissler A, Burnod Y, Long D.L. (1998): *A neural model of memory, amnesia and cortico-hippocampal interactions*. W: *Parks i wsp*, str. 77-120
43. Cohen, J. D., Servan-Schreiber, D. (1993): A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 19: 85-104.
44. Contreras-Vidal J, Teulings H, Stelmach G. (1996): A Neural Network Model of Movement Production in Parkinson's Disease and Huntington's Disease. W: *Reggia i wsp*, s. 377-392
45. Crystal H, Finkel L. (1996): *Computational Approaches to Neurological Disease*, W: *Reggia i wsp*, s. 251-272.

46. Damasio H, Grabowski T.J., Tranel D., Frnak R.J, Hichiwa R.D, Damasio A.R. (1996): *A neural basis for lexical retrieval*. Nature 380: 499-505
47. Dell G.S, Schwartz M.F, Martin N, Saffran E.M, Gagnon D.A. (1996): *A connectionist model of naming errors in aphasia*, W: Reggia i wsp, s. 135-156
48. Duch W. (1997): *Platonic model of mind as an approximation to neurodynamics*. W: Brain-like computing and intelligent information systems, red. S-i. Amari, N. Kasabov (Springer, Singapore), rozdz. 20, str. 491-512
49. Erwin E., Obermayer K., Schulten K., (1995): Models of orientation and ocular dominance columns in the visual cortex: a critical comparison. Neural Computation 7: 425-468
50. Farah M, Tippett L. (1996): Semantic Knowledge Impairments in Alzheimer's Disease: Insights from Connectionist Modeling. W: Reggia i wsp. s. 89-108
51. Fusi S., Del Giudice P., Amit D.J., (1999): *Neurophysiology of a VLSI spiking neural network: LANN21*, NALS group preprint, Univ. Of Rome, <http://jupiter.roma1.infn.it/>
52. Grajski K, Merzernich M, (1990): Hebb-Type Dynamics is Sufficient to Account for the Inverse Magnification Rule in Cortical Somatotopy. Neural Computation 2: 71-84
53. Griniasty, M., Tsodyks, M. V., Amit, D. J., (1993): Conversion of Temporal Correlations Between Stimuli to Spatial Correlations Between Attractors. Neural Computation 5: 1-17
54. Hoffman, R. E. (1992): *Attractor neural networks and psychotic disorders*. Psychiatric Annals 22(3): 119-124.
55. Hoffman, R. E., Dobscha, S. K. (1989): *Cortical pruning and the development of schizophrenia: A computer model*. Schizophrenia Bulletin 15(3): 477-490
56. Hoffman, R., McGlashan, T. (1993): Parallel Distributed Processing and the Emergence of Schizophrenic Symptoms, Schizophrenia Bulletin 19(1): 119-140.
57. Hoffman, R., McGlashan, T. (1994): *Corticocortical connectivity, autonomous networks, and schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin 20(2): 257-261.
58. Hasselmo M.E. (1991): Runaway synaptic modification in models of cortex: Implications for Alzheimer's disease. Neural Networks 7(1): 13-40.
59. Hasselmo M.E. (1997): A computational model of the progression of Alzheimer's disease. MD Computing, 14(3): 181-191.
60. Horn, D, Ruppín, E., Usher, M., Herrmann, M. (1993): *Neural network modeling of memory deterioration in Alzheimer's disease*. Neural Computation 5: 736-749.
61. Horn, D, Ruppín, E. (1995): Compensatory mechanisms in an attractor neural network model of schizophrenia. Neural Computation 7: 182-205.
62. Joseph, M. H., Frith, C. D., Waddington, J. L. (1979): *Dopaminergic mechanisms and cognitive deficit in schizophrenia*. Psychopharmacology: 63 (3): 273-280.
63. Maass W, Bishop C. (1999): *Pulsed Neural Networks*. (MIT Press, Bradford Book, Cambridge, MA)
64. Martin, N, Saffran, E.M. (1992): A computational account of deep dysphasia: Evidence from a single case study. Brain and Language 43: 240-274.

65. Martin, N, Saffran E.M, Dell G.S. (1996): Recovery in deep dysphasia: Evidence for a relation between auditory-verbal STM and lexical errors in repetition. *Brain and Language* 52: 83-113
66. McClelland J. L., Rumelhart D. E, red. (1987): *Parallel distributed processing: Explorations in the microstructure of cognition*, Vol. I, II. (MIT Press, Cambridge, MA)
67. McClelland, J.L., McNaughton, B.L., O'Reilly, R.C. (1995): Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review* 102: 419-457.
68. Murre J. M. (1996): TraceLink: A model of amnesia and consolidation of memory. *Hippocampus* 6: 675-684
69. Murre J. M. (1997): Implicit and explicit memory in amnesia: some explanations and predictions by the TraceLink model. *Memory* 5(1-2): 213-232.
70. Parks R.W, Levine D.S, Long D, red. (1998): *Fundamentals of Neural Network Modeling*. (MIT Press, Cambridge, MA)
71. Plaut D. (1996): Connectionist Modeling of the Breakdown and Recovery of Reading via Meaning. W: Reggia i wsp, str. 157-176
72. Pinsky P.F, Rinzel J. (1994): Intrinsic and Network Rhythmogenesis in a Reduced Traub Model for CA3 Neurons. *Journal of Computational Neuroscience* 1: 39-60
73. Reggia J. A, Ruppin E, Berndt R.S, red. (1996): *Neural Modeling of Brain and Cognitive Disorders*. (World Scientific)
74. Reggia J, Goodall S, Chen Y, Ruppin E. and Whitney C. (1996a): *Modeling Post-Stroke Cortical Map Reorganization*. W: Reggia i wsp, str. 283-302
75. Ruppin E, (1995): *Neural Modeling of Psychiatric Disorders*, *Network* 6: 635-656
76. Ruppin, E, Reggia, J. (1995): *A neural model of memory impairment in diffuse cerebral atrophy*. *British Journal of Psychiatry* 166 (1): 19-28.
77. Servan-Schreiber, D. Cohen, J.D. (1996): *Dopamine, Frontal Cortex, and Schizophrenia: Model and Data*, W: Reggia i wsp, s. 457-468
78. Siegle, G. (1998): Connectionist Models of Cognitive, Affective, Brain, and Behavioral Disorders. Strona WWW dostępna pod adresem <http://www.sci.sdsu.edu/CAL/connectionist-models/>.
79. Spitzer M. (1996): Phantom Limbs, Self-Organizing Feature Maps, and Noise-Driven Neuroplasticity. W: Reggia i wsp, s. 273-282
80. Tadeusiewicz R, (1991): *Problemy biocybernetyki* (Warszawa, PWN)
81. Traub R.D, Whittington M.A, Stanford I.M, Jefferys J.G.R. (1996): *A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex*. *Nature* 382: 621-624
82. Wood, C. (1978): Variations on a theme by Lashley: Lesion experiments on the neural model of Anderson, Silverstein, Ritz and Jones. *Psychological Review*, 85: 582-591.
83. Xing J, Gerstein GL (1996): Networks with lateral connectivity. I. Dynamic properties mediated by the balance of intrinsic excitation and inhibition. II. Development of neuronal grouping and corresponding receptive field changes. III. Plasticity and reorganisation of somatosensory cortex. *J. Neurophysiology* 75: 184-232.