

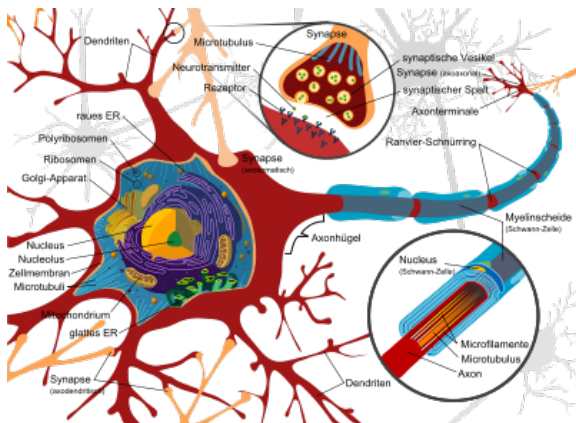
Vorlesung 11.

# Einfache Modelle der Neurodynamik. Anregbarkeit und „canards“.



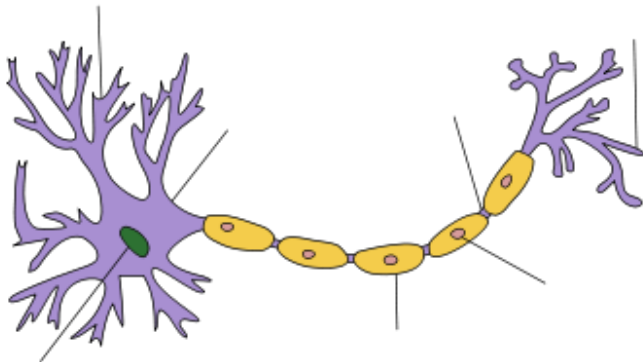


## Aufbau eines Neurons: Gesamtbild



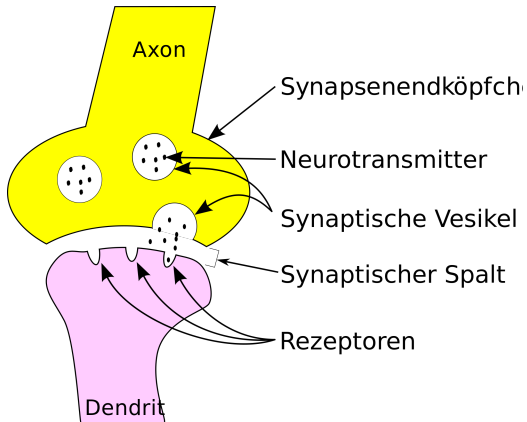


## Aufbau eines Neurons: Axon und Dendriten





## Synaptische Verbindung



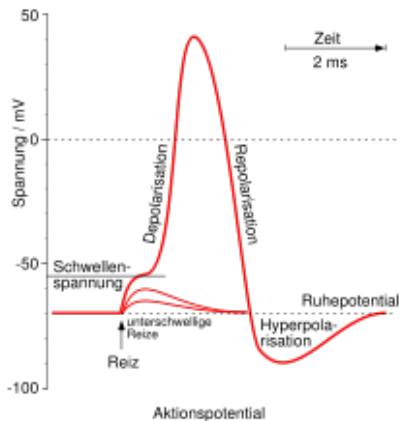


## Gemessene Membranenspannung an einem Neuronen **in vitro**



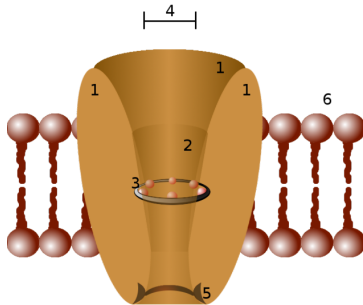


## Anregbarkeit und Aktionspotential

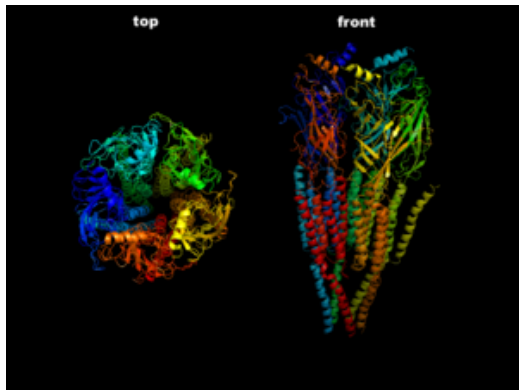




## Ionenkanal (schematisch)



## Ionenkanal (Röntgenmikroskopie)







## Hodgkin-Huxley Gleichungen

- ▷ Ionenstrom durch die Membrane: Kirchhofsche Gleichung

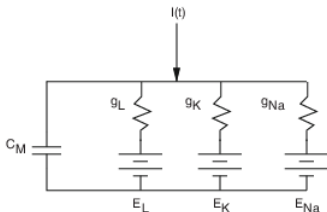
$$C_m dV/dt + I_{\text{ion}}(V, t) = 0$$

- ▷ Giant axon of the squid: wesentliche Ströme  $K^+$  und  $Na^+$ .

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{Na}(V - V_{Na}) - g_K(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_{app}$$

*Natrium-Strom      Kalium-Strom      Leck-Strom      externer Strom*

$V_{Na}, V_K, V_L$ : Umkehrpotentiale (*reversal potentials, Nernst potentials*)



(parallel geschaltet)



## Hodgkin-Huxley Gleichungen

- ▶ Ionenstrom durch die Membrane: Kirchhofsche Gleichung

$$C_m dV/dt + I_{\text{ion}}(V, t) = 0$$

- ▶ Giant axon of the squid: wesentliche Ströme  $K^+$  und  $Na^+$ .

- ▶ 
$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{Na}(V - V_{Na}) - g_K(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_{app}$$

*Natrium-Strom      Kalium-Strom      Leck-Strom      externer Strom*

$V_{Na}, V_K, V_L$ : Umkehrpotentiale (*reversal potentials, Nernst potentials*)

- ▶ Aber: Leitfähigkeiten  $g_K, g_{Na}$  hängen von  $V$  ab  
(und zwar auf die sehr komplizierte Weise).

- ▶ Hodgkin, Huxley: phänomenologische Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeitsdynamik von Ionenkanälen.

- ▶ Gating variables ( „Tor“-Variablen)  $m, n, h$ , ändern sich zwischen 0 und 1.

- ▶  $g_K(t) = \bar{g}_K n^4(t), \quad g_{Na}(t) = \bar{g}_{Na} m^3(t) h(t)$

## Hodgkin-Huxley Gleichungen

▷ Also:

$$C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_{app}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

mit  $\alpha_{m,n,h} = \alpha_{m,n,h}(V)$ und  $\beta_{m,n,h} = \beta_{m,n,h}(V)$ 

$$\triangleright \alpha_m = 0.1 \frac{25 - V}{\exp(2.5 - 0.1V) - 1}, \quad \beta_m = 4 \exp(-V/18),$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(-V/20), \quad \beta_h = (\exp(3 - 0.1V) + 1)^{-1},$$

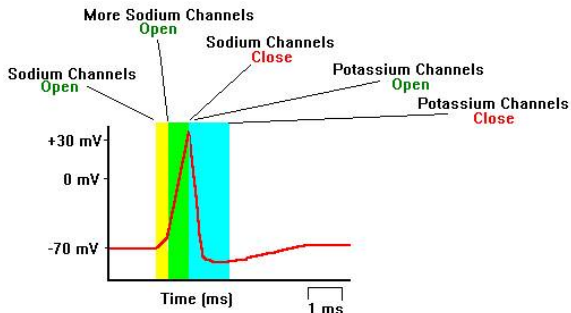
$$\alpha_n = 0.01 \frac{10 - V}{\exp(1 - 0.1V) - 1}, \quad \beta_n = 0.125 \exp(-V/80).$$

$$[V] = [mV], \quad [\alpha_{m,h,n}] = [ms^{-1}], \quad [\beta_{m,h,n}] = [ms^{-1}].$$



## Hodgkin-Huxley Gleichungen: Koeffizientenwerte

- ▷  $\bar{g}_{Na}=120$ ,  $\bar{g}_K=36$ ,  $\bar{g}_L=0.3$ , [ $mS/cm^2$ ]  
 $V_{Na}=115$ ,  $V_K=-12$ ,  $V_L=10.6$  [ $mV$ ].
- ▷ In Abwesenheit vom externen Strom  $I_{app}$ : Gleichgewicht.
- ▷ Nach einem schwachen Impuls von  $I_{app}$ : schnelle Relaxation.
- ▷ Nach einem genügend starken (kurzen) Impuls:





## Hodgkin-Huxley Gleichungen: Eigenschaften von Lösungen

- ▷ Angeschlossen an ein Zufallssignal  $I_{app}$  generiert das Neuron eine ungeordnete Impulssequenz.
- ▷ Bei **konstantem** genügend starken  $I_{app}$  erfolgen die Impulse periodisch ( **Grenzyklus** !)
- ▷ Unmittelbar nach Repolarisierung kann das Neuron nicht sofort wieder feuern (**refraktäre Zeit**).
- ▷ Aus vier Variablen zwei sind **langsam** und zwei sind **schnell**.  
Die **schnellen**:  $V$  (Membranpotential) und  $m$  (Aktivierung von Natriumkanälen);  
Die **langsamen**:  $n$  (Deaktivierung von Natriumkanälen) und  $h$  (Aktivierung von Kaliumkanälen).
- ▷ Beobachtung: **Dynamik ist nahezu zweidimensional**.

Dynamik der Hodgkin-Huxley-Gleichungen ist relativ einfach.

Aber deren explizite Analyse (Anzahl von Gleichgewichten, Stabilität, Bifurkationen, ...) ist denkbar schwierig, wegen der "unhandlichen" rechten Seiten.

Schon die Suche nach Gleichgewichten geht nicht ohne Numerik.

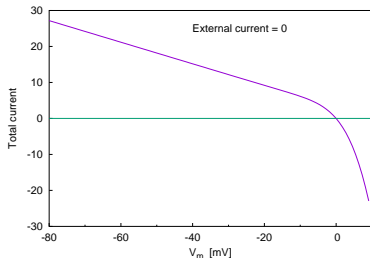
Wir können dabei zwar die *gate variables*  $m, n, h$  loswerden

(für Gleichgewichte gilt  $m = m(V) = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}$  etc.),

die Gleichung für die verbliebene Variable  $V$  ist aber transzendent:

$$0 = -\bar{g}_{Na} \cdot (V - V_{Na})m^3(V)h(V) - \bar{g}_K \cdot (V - V_K)n^4(V) - g_L \cdot (V - V_L) + I_{app}.$$

Die rechte Seite aufweist allerdings im relevanten Bereich der Membranenspannung  $V$  nur eine Nullstelle.



Man hätte gerne das Gleichungssystem aus einfacheren Gleichungen, aber mit ähnlichen Eigenschaften.



## FitzHugh-Nagumo-Gleichungen (Reduktion auf die Phasenebene)

- ▷ Zeitskalentrennung:  
Schnelle Variable  $x$ : Aktionspotential, „aktivator“;  
Langsame Variable  $y$ : gating variable, „inhibitor“.
- ▷
$$\varepsilon \frac{dx}{dt} = f(x) - y$$
$$\frac{dy}{dt} = L(x, y)$$
- ▷  $f(x)$  – „sigmoide“  $N$ -förmige nichtlineare Funktion;  
 $L(x, y)$ : lineare Fkt.  
 $\varepsilon \ll 1$ : Zeitskalentrennung.

## FitzHugh-Nagumo-Gleichungen (Reduktion auf die Phasenebene)

- ▷ Zeitskalentrennung:  
Schnelle Variable  $x$ : Aktionspotential, „aktivator“;  
Langsame Variable  $y$ : gating variable, „inhibitor“.

- ▷ 
$$\begin{aligned}\varepsilon \frac{dx}{dt} &= x - \frac{x^3}{3} - y \\ \frac{dy}{dt} &= x + a\end{aligned}$$

- ▷  $\varepsilon \ll 1$ : Zeitskalentrennung.  
 $a$ : “excitability parameter”, „Anregbarkeitsparameter“

Einziges Gleichgewicht:  $x = -a$ ,  $y = -a + \frac{a^3}{3}$ , stabil bei  $|a| > 1$ .



 $\varepsilon \rightarrow 0:$ 

$$\varepsilon \frac{dx}{dt} = x - \frac{x^3}{3} - y$$

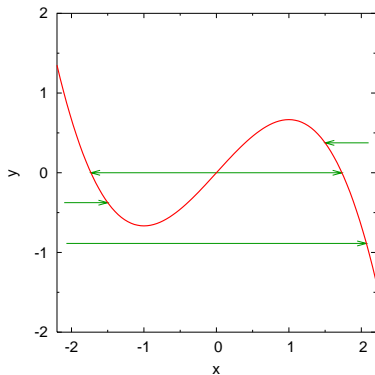


$\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$

 $\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

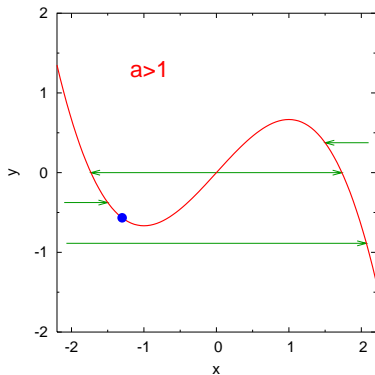
$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$



Einziges Gleichgewicht:  $x = -a$ ,  $y = f(x)$

 $\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$

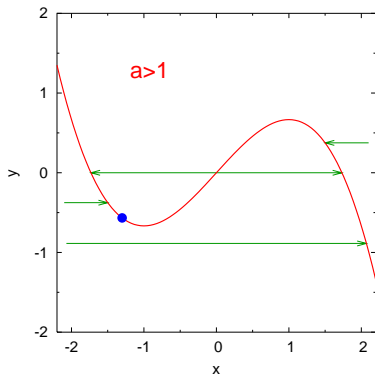


$a > 1$ : Stabiles Gleichgewicht



## $\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

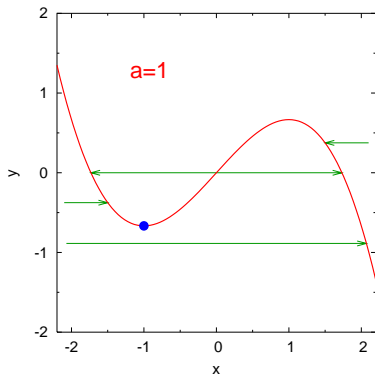
$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$



$a > 1$ : Anregbarkeit (excitability)

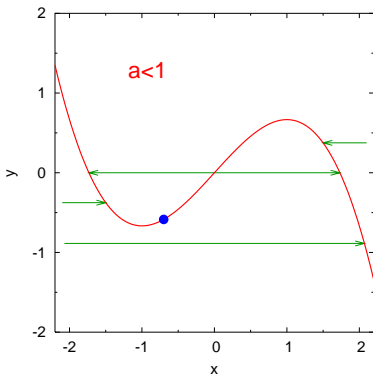
 $\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$



 $\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$

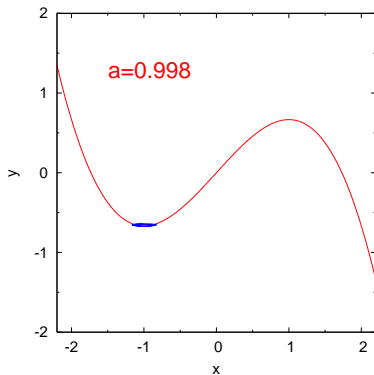


$a < 1$ : instabiles Gleichgewicht (oszillierend. Zustand)



## $\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$

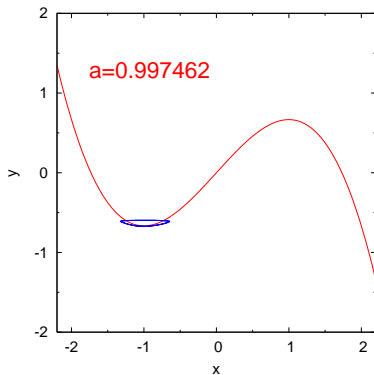


$a < 1$ : instabiles Gleichgewicht (oszillierend. Zustand)



 $\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

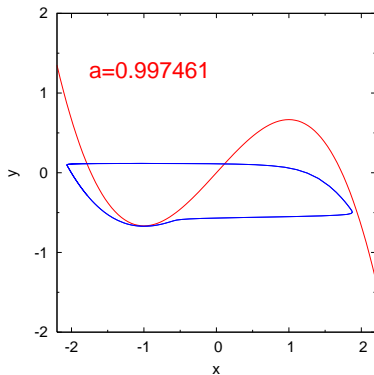
$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$



$a < 1$ : instabiles Gleichgewicht (oszillierend. Zustand)

 $\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$

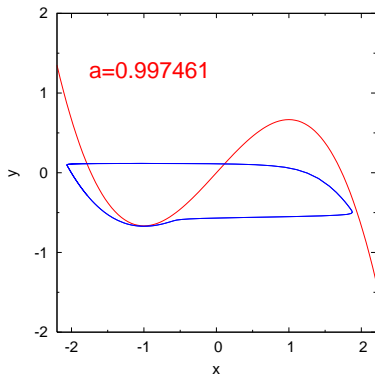


$a < 1$ : instabiles Gleichgewicht (oszillierend. Zustand)



## $\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

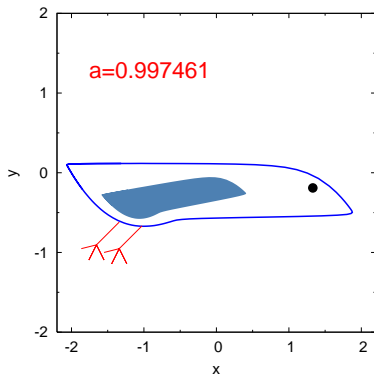
$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$



$a < 1$ : *“canard explosion”* („Ente“)

 $\varepsilon \rightarrow 0$ : Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$



$a < 1$ : "canard explosion" („Ente“)