

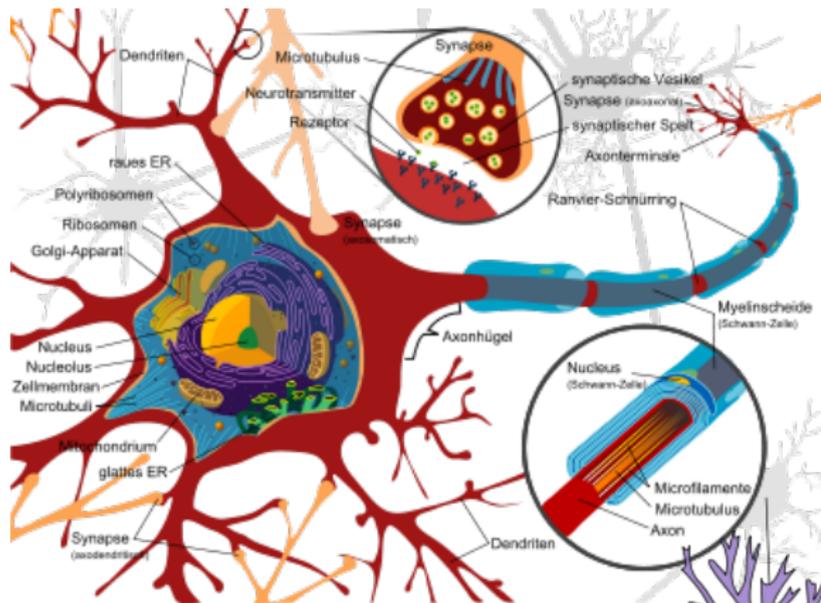
Vorlesung 11.

Einfache Modelle der Neurodynamik. Anregbarkeit und „canards“.

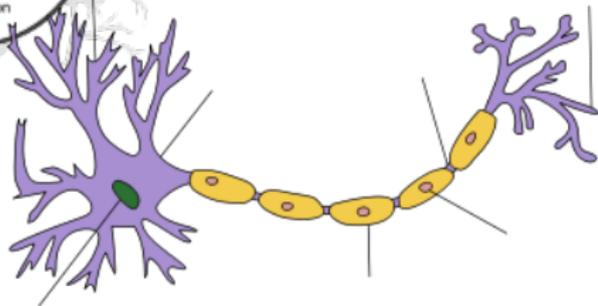




Aufbau eines Neurons: Gesamtbild

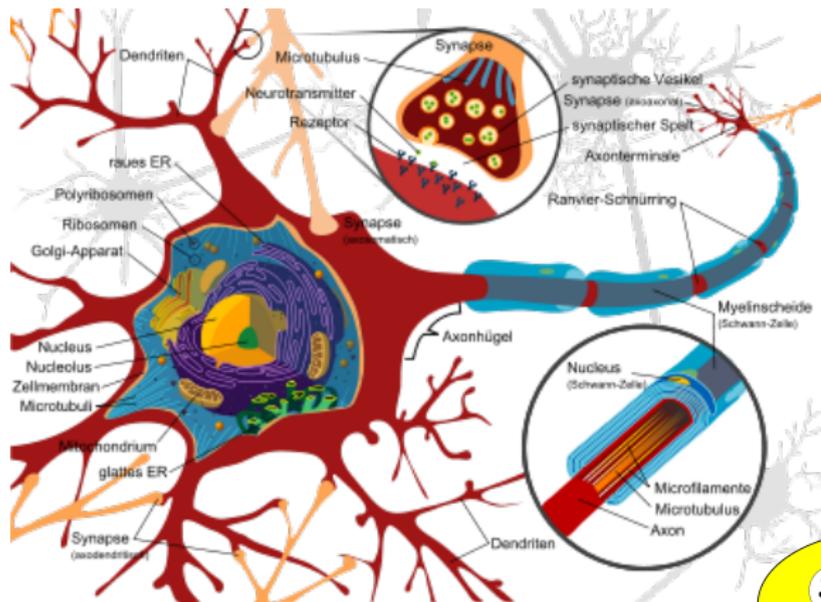


Axon und Dendriten:

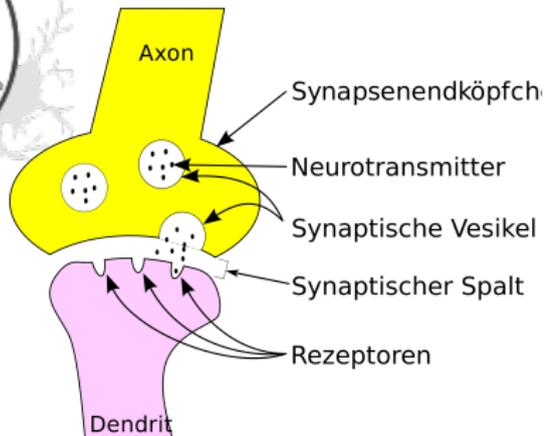




Aufbau eines Neurons: Gesamtbild



Synaptische Verbindung:

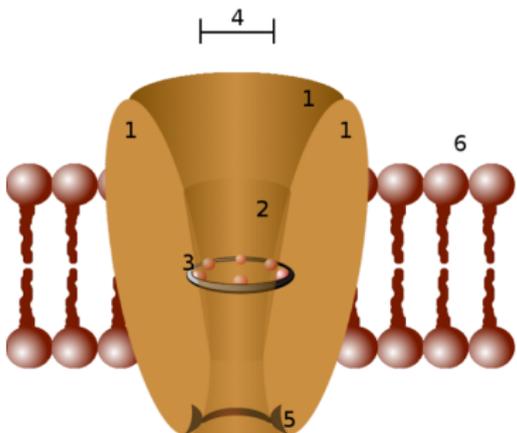




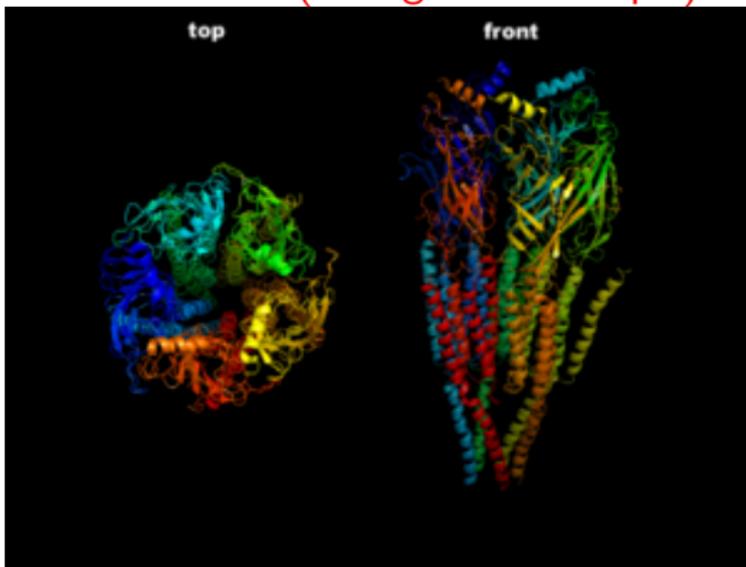
- ▷ Der Körper (*Soma*) einer neuronalen Zelle wird von der flüssigen Umgebung durch eine *Zellmembran* abgegrenzt.
- ▷ An beiden Seiten der Membran befinden sich freie ionisierte Atome: sowohl negativ (*Kalium*, *Natrium*) wie auch positiv (*Chlor*) geladen.
- ▷ Stärke vom elektrischen Feld im inneren einer neuronalen Zelle unterscheidet sich von der Feldstärke im Medium zwischen den Zellen: an der Zellmembran entsteht eine (zeitabhängige) elektrische *Spannung*.
- ▷ In Folge der der Spannung *und/oder* Konzentrationsdifferenz an beiden Seiten entsteht der *Ionenstrom*: Bewegung geladener Teilchen durch die Membran.
- ▷ Ionen durchdringen die Membran nicht an beliebigen Stellen sondern mit Hilfe der besonderen porenbildenden Proteinen, *Ionenkanäle* genannt.
- ▷ Jeder Art von Ionen entspricht eine eigene Art von Kanälen, mit eigenen elektrischen Eigenschaften: Leitfähigkeit (*conductance*), minimale Spannung, bei der ein Ion durchgelassen wird (*reversal potential*), usw.



Ionenkanal (schematisch)



Ionenkanal (Röntgenmikroskopie)





Gemessene Membranenspannung an einem Neuronen **in vitro**





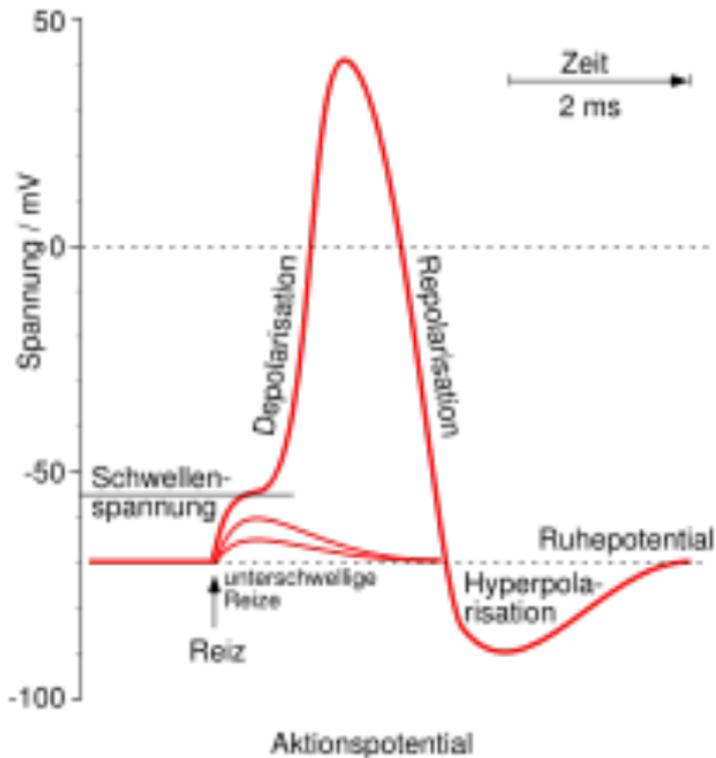
Anregbarkeit und Aktionspotential

- ▷ Spannung an der Membran bleibt negativ und, bis auf die unvermeidbaren Fluktuationen, konstant (**Ruhepotential**). Bei einer schwachen “Störung” (kurzzeitiger elektrischer Impuls) kehrt die Membran monoton zum ursprünglichen Spannungswert. Wir können von einem stabilen Gleichgewicht reden.
- ▷ Falls allerdings die Anfangsstörung eine bestimmte Schwelle übersteigt, sieht die zeitliche Entwicklung ganz anders aus: die Störung wächst “von alleine” weiter, die Spannung ändert dabei Vorzeichen (die Membran wird “**depolarisiert**”), erreicht einen hohen Wert und fällt dann zurück: wird wieder negativ (**Repolarisierung** der Membran) und kommt schließlich zur Ruhe am Gleichgewichtswert.
- ▷ Das ausgeprägte Maximum der Spannung wird **action potential** genannt.
- ▷ Wir stellen fest: bei einer starken Anregung wird die Evolution der Störung zurück zum stabilen Gleichgewicht **nicht monoton**, sondern geht über ein Aktionspotential.

Diese dynamische Eigenschaft heißt **excitability** (**Anregbarkeit**).



Anregbarkeit und Aktionspotential





Hodgkin-Huxley Gleichungen

- ▷ Ionenstrom durch die Membrane: Kirchhofsche Gleichung

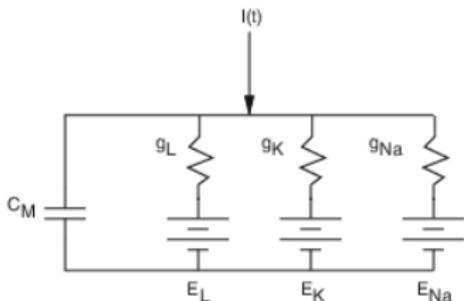
$$C_m dV/dt + I_{\text{ion}}(V, t) = 0$$

- ▷ 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} bleiben **nicht** konstant: sie **hängen von V ab** (und zwar auf eine 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 $\beta_{m,n,h} = \beta_{m,n,h}(V)$

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

$$\alpha_m = 0.1 \frac{25 - V}{\exp(2.5 - 0.1V) - 1},$$

$$\beta_m = 4 \exp(-V/18),$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(-V/20),$$

$$\beta_h = (\exp(3 - 0.1V) + 1)^{-1},$$

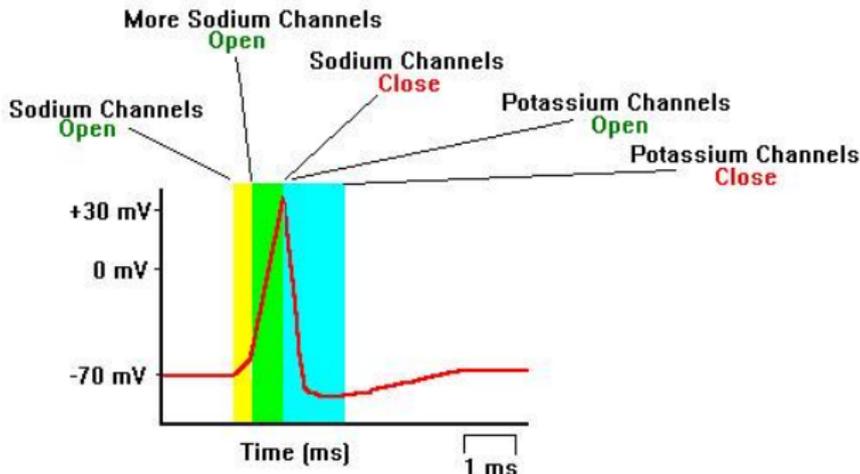
$$\alpha_n = 0.01 \frac{10 - V}{\exp(1 - 0.1V) - 1},$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(-V/80).$$



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 zum Gleichgewicht.
- ▷ 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.

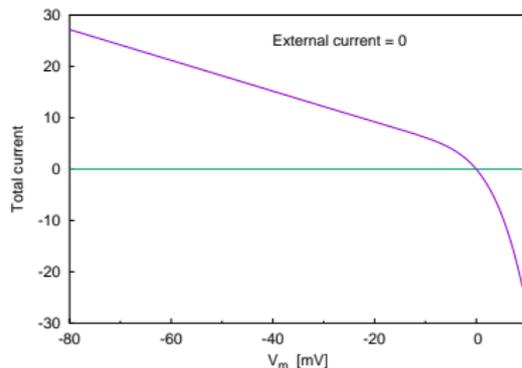
Wir können dabei zwar die *gate variables* m, n, h loswerden

(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“.
- ▷
$$\epsilon \frac{dx}{dt} = f(x) - y$$
$$\frac{dy}{dt} = L(x, y)$$
- ▷ $f(x)$ – „sigmoide“ N -förmige nichtlineare Funktion;
 $L(x, y)$: lineare Fkt.
- ▷ $\epsilon \ll 1$: Zeitskalentrennung.



FitzHugh-Nagumo-Gleichungen (Reduktion auf die Phasenebene)

▷ Zeitskalentrennung:

Schnelle Variable x : Aktionspotential, „aktivator“;

Langsame Variable y : gating variable, „inhibitor“.

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

$$\frac{dy}{dt} = x + a$$

▷ $\epsilon \ll 1$: Zeitskalentrennung.

a : “excitability parameter”, „Anregbarkeitsparameter“

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

 $\varepsilon \rightarrow 0:$

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



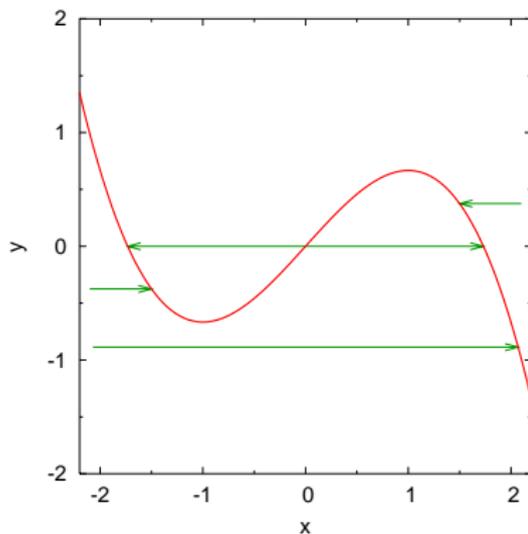
$\varepsilon \rightarrow 0$: Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

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



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

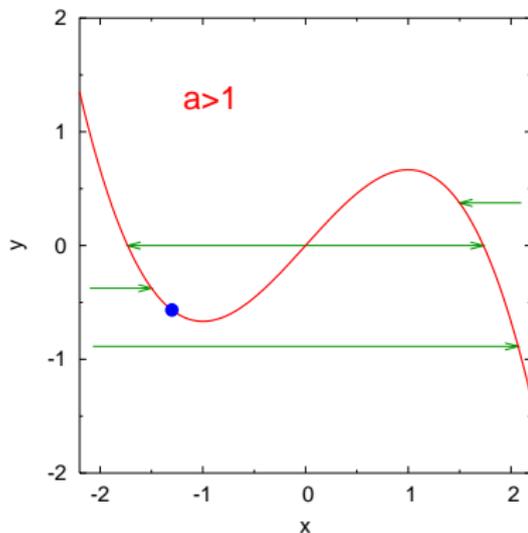
$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$



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

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

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

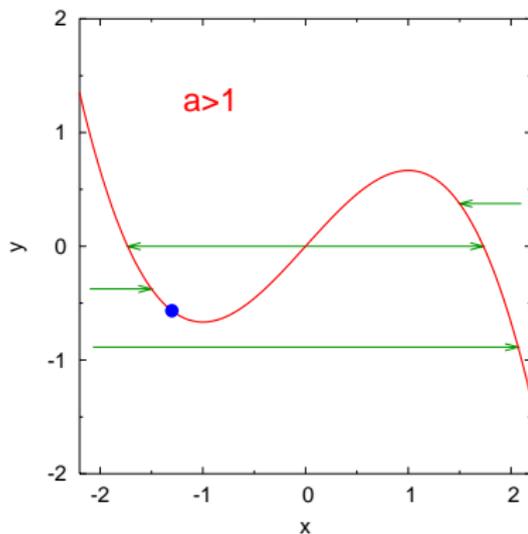


$a > 1$: Stabiles Gleichgewicht



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

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

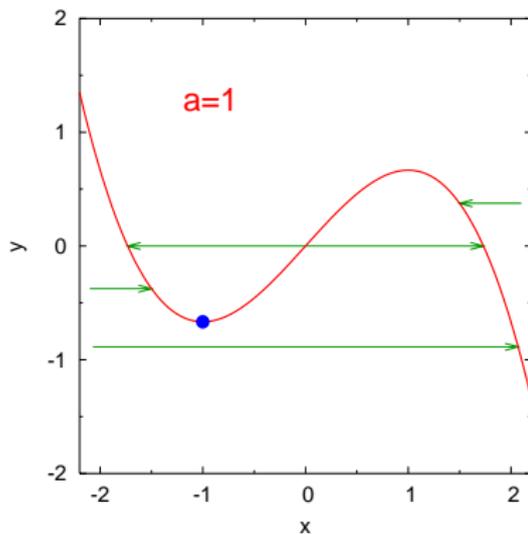


$a > 1$: Anregbarkeit (excitability)



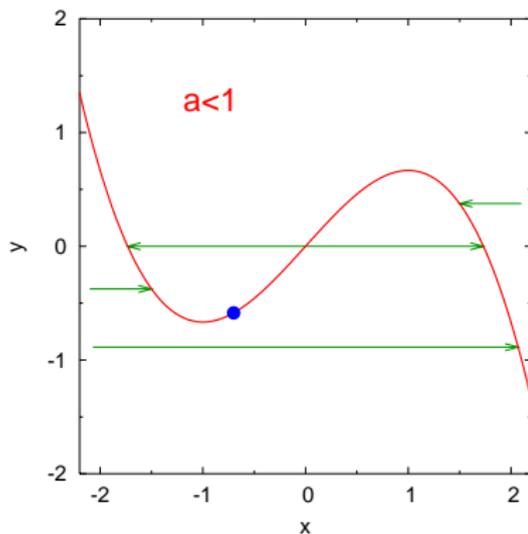
$\varepsilon \rightarrow 0$: Langsame Mannigfaltigkeit und Stabilität vom Gleichgewicht

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



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

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

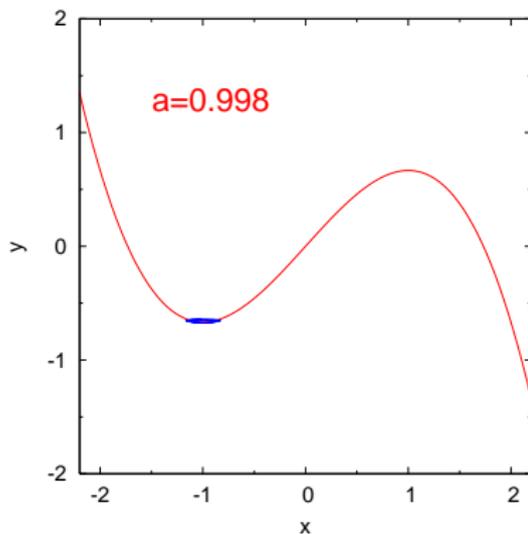


$a < 1$: instabiles Gleichgewicht (oszillierender Zustand)



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

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

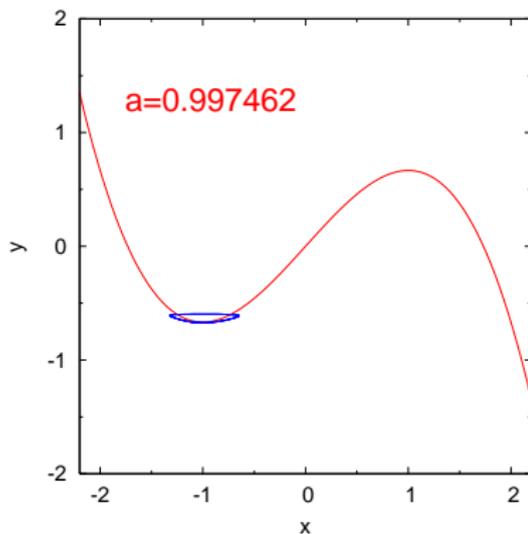


$a < 1$: instabiles Gleichgewicht (oszillierender Zustand)



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

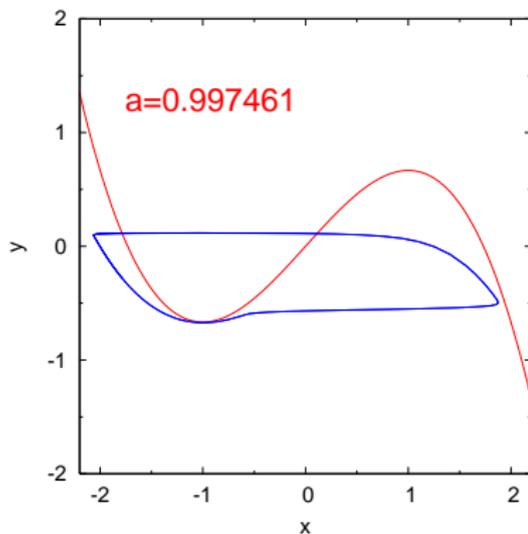
$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$



$a < 1$: instabiles Gleichgewicht (oszillierender Zustand)

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

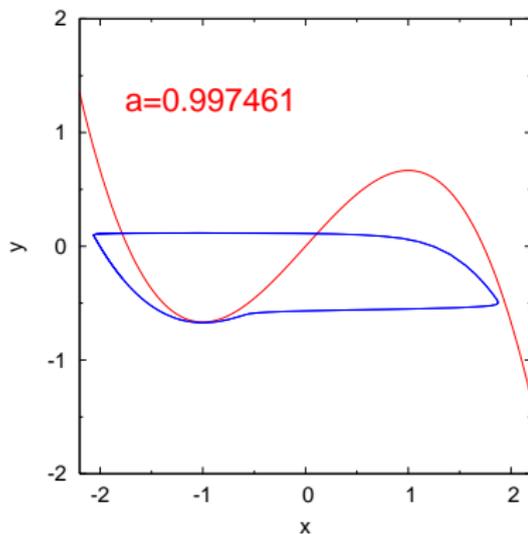
$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$



$a < 1$: instabiles Gleichgewicht (oszillierender Zustand)

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

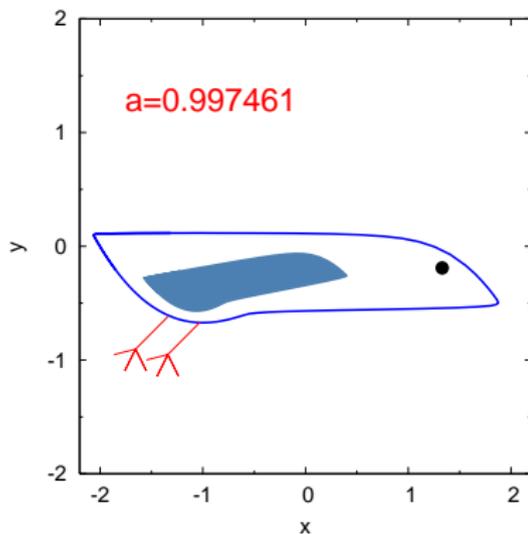
$$y = f(x) = x - \frac{x^3}{3}$$



$a < 1$: "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“)



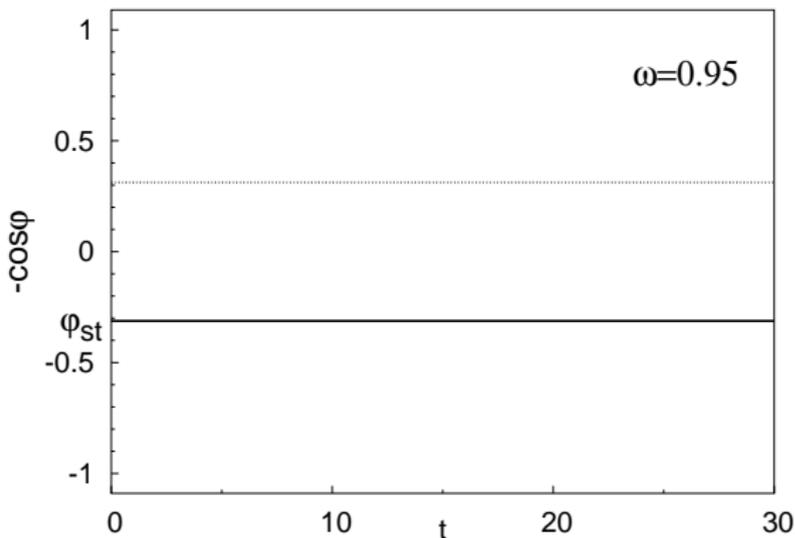
Toy model of excitability

- ▷ Eindimensionale Dynamik.
- ▷ Phasenraum: ein **Kreis**, parameterisiert durch Winkel φ .
- ▷ Gleichung: $\dot{\varphi} = \omega - \sin \varphi$
- ▷ Zwei Parameterbereiche
 - (a) bei $|\omega| < 1$ existieren zwei Gleichgewichte:
stabiles Gleichgewicht am $\varphi = \varphi_{\text{st}} = \arcsin(\omega)$ und
instabiles Gleichgewicht am $\varphi = \varphi_{\text{inst}} = 2\pi - \arcsin(\omega)$.
Alle Anfangsbedingungen mit Ausnahme von φ_{inst} führen zu φ_{st} .
 - (b) bei $\omega = 1$ findet eine Sattel-Knoten-Bifurkation statt:
zwei Gleichgewichte kollidieren am Punkt $\varphi = \pi/2$ und verschwinden.
 - (c) bei $|\omega| > 1$ findet eine **ungleichmässige** periodische Drehung statt.

Dauer einer Umdrehung:
$$T = \int_0^{2\pi} \frac{d\varphi}{\omega - \sin \varphi} = \frac{2\pi}{\sqrt{\omega^2 - 1}}$$

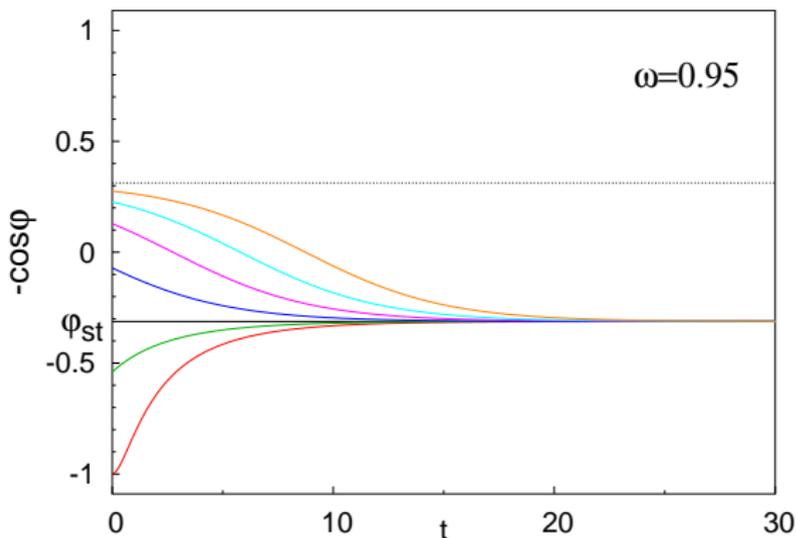


Zeitliche Evolution kleiner Störungen vom stabilen Gleichgewicht





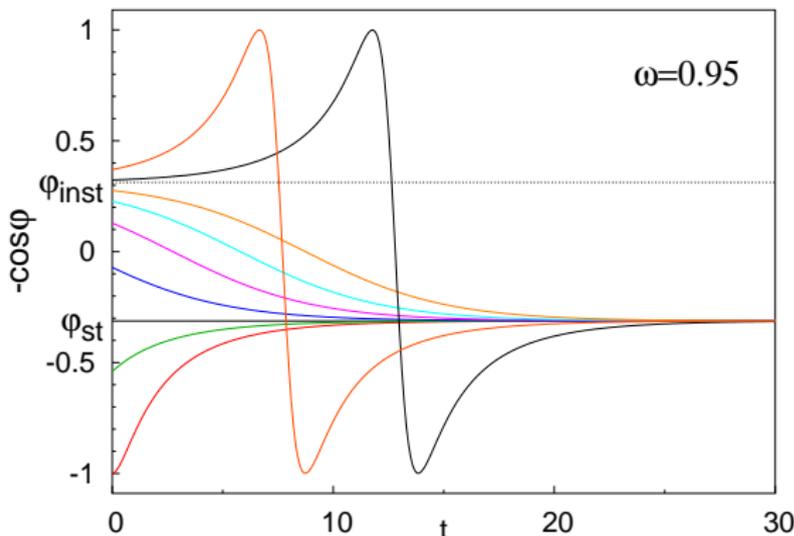
Zeitliche Evolution kleiner Störungen vom stabilen Gleichgewicht



Hinreichend **kleine** Störungen klingen monoton ab.



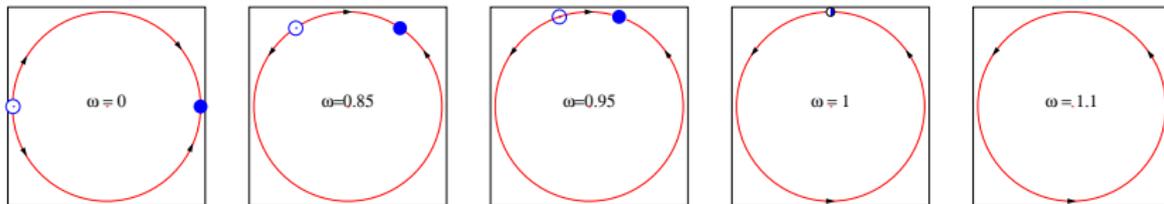
Zeitliche Evolution kleiner Störungen vom stabilen Gleichgewicht



Hinreichend **große** Störungen wachsen zunächst weiter, machen eine Umdrehung um den Kreis und klingen dann ab an der **gegenüberliegenden** Seite vom Gleichgewicht.



Verwandlungen vom Phasenportrait



Bei $\omega = 0$ gibt es auf dem Kreis zwei spiegelsymmetrische Gleichgewichte: stabiles bei $\varphi = 0$ und instabiles bei $\varphi = \pi$.

Phasenraum (Kreis) besteht aus einem Bogen mit Bewegung **im Uhrzeigersinn** und einem Bogen mit Bewegung **gegen den Uhrzeigersinn**.

Ein **action potential** (spike) entspricht dem Durchgang durch Südpol; dafür muss die Anfangsstörung **unterhalb** des instabilen Gleichgewichts liegen.

Als der Wert von ω erhöht wird, wandern beide Gleichgewichte auf dem Kreis nach oben. Der untere Kreisbogen zwischen den Gleichgewichten wird (relativ) immer **größer**; dies begünstigt Anregbarkeit.

Bei $\omega = 1$ treffen sich und verschwinden die beiden Gleichgewichte. Auch das Kreissegment mit Bewegung im Uhrzeigersinn verschwindet.

Bei $\omega > 1$ befindet sich das System im periodischen Zustand: spikes folgen einander (**tonic spiking**).