Mathematische Aspekte der Modellbildung und Simulation in den Neurowissenschaften

Stefan Lang

Interdisziplinäres Zentrum für wissenschaftliches Rechnen, Universität Heidelberg

SS 2010

System

Der Systembegriff

- Ein System kann man als eine Menge von Objekten beschreiben. Diese sind mittels Relationen verbunden.
- Mathematische Modelle modellieren Systeme.

Arten Mathematischer Modelle

- Zeitlich Kontinuierliche Modelle
- Zeitlich Diskrete Modelle
- Räumlich kontinuierliche Modelle
- Stochastische Modelle

Neurowissenschaften und Computational Neuroscience

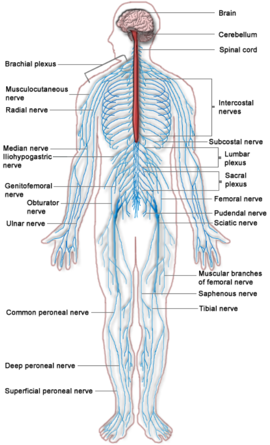
Interdisziplinärer Ansatz der Neurowissenschaften (s. Wikipedia):
Die Neurowissenschaften sind ein Überbegriff für biologische, physikalische, medizinische und psychologische Wissenschaftsbereiche, die den Aufbau und die Funktionsweise von Nervensystemen untersuchen.

> *Unter Computational Neuroscience fasst man interdisziplinäre wissenschaftliche Ansätze zusammen, die das Verhalten von Nervenzellen mit Hilfe von Computermodellen simulieren. Je nach betrachteter Ebene (von der einzelnen Nervenzelle bis hin zu Netzwerken sehr vieler) unterscheiden sich die Modelle stark im Grad der Abstraktion.*

Das Nervensystem

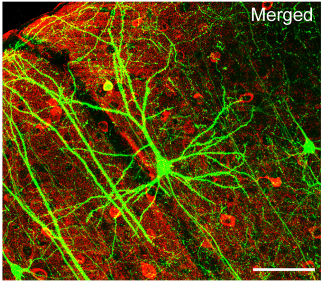
Der Begriff Nervensystem (lat. Systema nervosum) bezeichnet die Gesamtheit aller Nerven- und Gliazellen in einem Organismus. Es ist ein Organsystem der höheren Tiere, welches die Aufgabe hat, Informationen über die Umwelt und den Organismus aufzunehmen, zu verarbeiten und Reaktionen des Organismus zu veranlassen, um möglichst optimal auf Veränderungen zu reagieren.

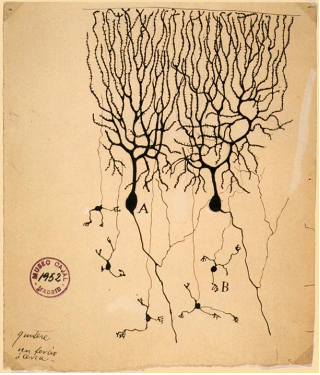
Ein komplexes System: Das menschliche Nervensystem



- Das Nervensystem realisiert eine der Grundeigenschaften des Lebens, die Reizbarkeit (Irritabilität).
- Die Erregungsleitung der Neurone wird in Afferenzen (von den Sensoren zum Gehirn) und Efferenzen (vom Gehirn zu den Effektoren, z. B. Muskeln) unterteilt.

Das Gehirn ein Mehrskalensystem



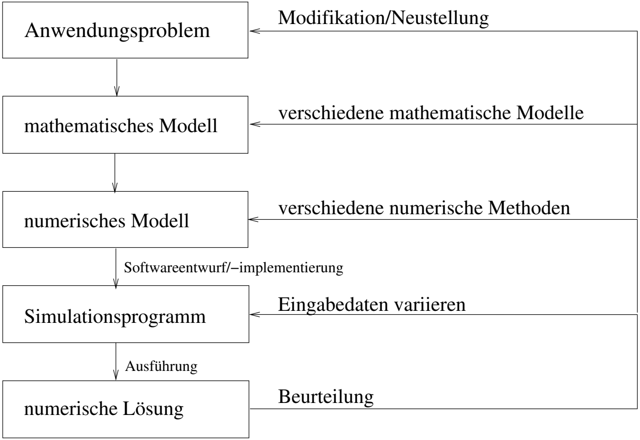


- Gehirnareale: Neuronennetzwerke
- zelluläre Ebene: Neuronen
- subzelluläre Ebene: Biomembran der Nervenzelle

Was ist Numerische Simulation?

- Numerische Simulation ist ein Teilbereich des wissenschaftlichen Rechnens
- Numerische Simulation hat das Ziel, natürliche oder technische Vorgänge auf Rechnern zu simulieren. Einige Disziplinen machen das schon lange. Neu ist der interdisziplinäre Zugang: Naturwissenschaftler, Ingenieure, Mathematiker und Informatiker kooperieren. Das führt zu Verständnisproblemen.
- Numerische Simulation behandelt praktisch relevante Probleme, z.B. aus der Hirnforschung. Die Fragestellungen kommen aus den Naturwissenschaften, hier den Neurowissenschaften. Die Bearbeitung erfolgt mit formalen Methoden der Informatik/Mathematik.
- Numerische Simulation ermöglicht es, neue Erkenntnisse durch numerische Experimente zu gewinnen. Vor allem in Bereichen, die in Laborexperimenten schwer zugänglich sind. Beispiele: Hirnforschung, Zellbiologie.

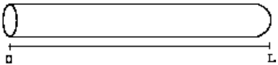
Umsetzung einer Simulationsstudie



Eine Studie im Detail

Schritt 1 Formulierung des Anwendungsproblems:
Wir wollen eine Neuronenzelle mit Farbstoff füllen, um deren Morphologie sichtbar zu machen. Wann haben wir an allen Stellen eine ausreichende Konzentration erreicht? Wie sieht das zeitliche Verhalten der Konzentrationsverteilung bei bekannter Anfangskonzentration und konstanter Konzentration an einem Ende aus?

Schritt 2 Mathematisches Modell:
Wir betrachten einen unendlich dünnen Dendriten, der bis auf ein Ende vollständig isoliert ist ($\Rightarrow$ keine Farbstoffverlust).



Eine Studie im Detail II

Die Konzentration sei $u(x,t)$ mit $x \in [0,L] \subset \mathbb{R}$ und $t \geq 0$.
Das physikalische Phänomen der Konzentrationsausbreitung (Diffusion) sei adäquat beschrieben durch die folgende Differentialgleichung:

$$\gamma \frac{\partial^2 u(t,x)}{\partial x^2} = \frac{\partial u(t,x)}{\partial t} \tag{1}$$

$$\gamma = \text{spezifische Diffusionskonstante des Mediums} \tag{2}$$

$$\text{Anfangsbedingung: } u(0,x) = u_0(x) \quad \forall x \in [0,L] \tag{3}$$

$$\text{Randbedingungen: } u(t,0) = u_0(0) \tag{4}$$

$$u(t,L) = u_0(L) \tag{5}$$

$$\text{für} \quad t \geq 0 \tag{6}$$

Zusätzlich kann die Konzentration an Zwischenstellen gemessen werden:

$$u_0(jL/9) \text{ mit } 1 \leq j \leq 8 \tag{7}$$

Gesucht ist somit eine in x zweimal und in t einmal stetig differenzierbare Funtion $u(x,t)$, welche für alle $x \in [0,L]$ und $t \geq 0$ die Differentialgleichung (1) sowie die Anfangs-/Randbedingungen (3)-(7) erfüllt.

Ein einfaches Punktneuronen-Modell

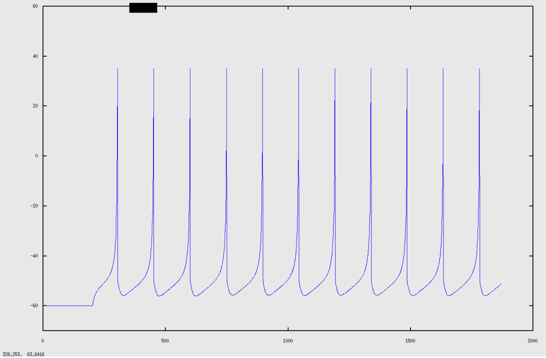
Modellierung der zeitlichen Dynamik eines Punkt-Neurons durch 2 gekoppelte Modellgleichungen.
v Variable für Membranpotential
u sogenannte Recovery-Variable

System gewöhnlicher Differentialgleichungen

$$
\begin{aligned}
C\frac{\partial v}{\partial t} &= k(v-v_r)(v-v_t)-u+I \\
\frac{\partial u}{\partial t} &= a\left\{b(v-v_r)-u\right\}
\end{aligned}
\qquad
\begin{aligned}
&\text{if } v \geq v_{peak} \text{ then} \\
&v = c,\ u = u+d
\end{aligned}
\tag{8}
$$

nach Izhikevich, 2007

Spikeverhalten des Punktneuronen-Modells

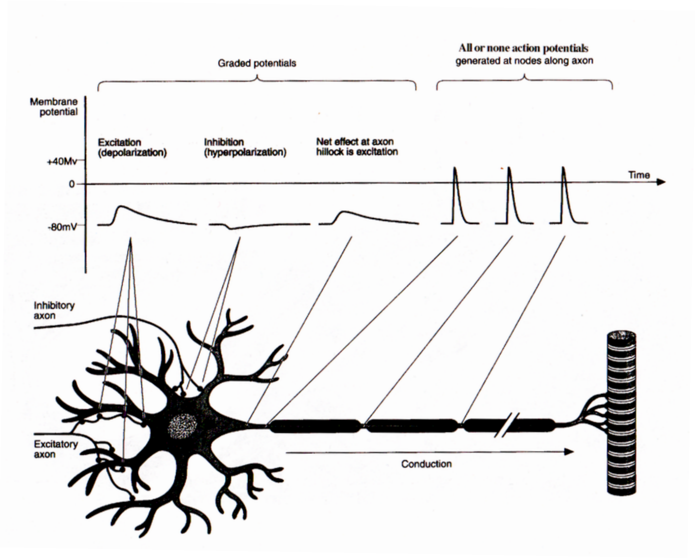


Entwicklung des Membranpotential (mV)
über die Zeitschritte.

Der Programmcode des Punkt-Neurons I

```
C=100; vr=-60; vt=-40; k=0.7;   % parameters
a=0.03; b=-2; c=-50; d=100;     % neocortical pyramidal neurons
vpeak=35;                       % spike detected
T=2000; dt=1;                   % time span and step (ms)
n=round(T/dt);                  % number of simulation steps
v=vr*ones(1,n); u=0*v;          % initial values
I=[zeros(1,0.1*n),70*ones(1,0.9*n)];% pulse of input DC current

for i=1:n-1                     % forward Euler method

    % membrane potential
    v(i+1)=v(i)+dt*(k*(v(i)-vr)*(v(i)-vt)-u(i)+I(i))/C;

    % recovery variable
    u(i+1)=u(i)+dt*a*(b*(v(i)-vr)-u(i));

    printf ("%f\n",v(i+1));

    if v(i+1)>=vpeak            % spike detected!
       v(i)=vpeak;              % padding spike amplitude
       v(i+1)=c;                % membrane potential reset
       u(i+1)=u(i+1)+d;         % recovery variable update
    end;

end;
```

Signalverarbeitung im Neuron



nach Hoppensteadt, 1997

Datenbasierte Simulation

Das komplexe Verhalten der Neuronen(netzwerke) des Gehirns wird in vielfältiger Art auf kleinen (*nm -um*) wie großen Skalen (*mm-cm*) IN-VITRO wie IN-VIVO beobachtet oder gemessen:

- Mikroskopiermethoden (Konfokal-, 2-Photonen-, EM-Mikroskop)
- Elektrophysiologie (Patch-Clamp-Technik), Elektrodenmessung,
- Calcium-Imaging
- Multi-Elektrodenarrays (LFP)

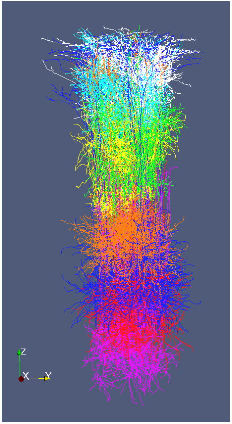
Die dabei gewonnenen Daten werden für die Simulation von Signalverabeitungsvorgängen zur

- Parametrisierung der Modelle
- Validierung der Modelle

benötigt.

Erst damit kann die Aussagekraft eines Modells und dessen Prädiktionseigenschaften qualitativ und quantitativ beurteilt werden.

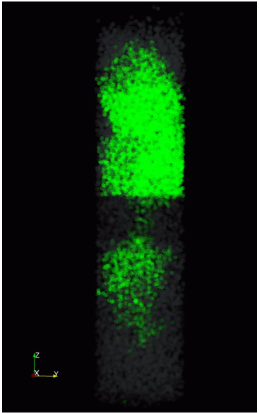
Biophysikalisch detailierte Simulation



- 14500 Zellen
- 20ms mit initialer VPM Aktivierung
- 123.380.000 Unbekannte
- Berechnungszeit für eine VPM-L5 Realisierung

procs [#]	64	128
time [s]	144	80

Berechnungszeit auf Helics2



activation

Themen der Vorlesung

Die Vorlesung befasst sich mit folgenden (vorläufigen) Themen:

- Grundlagen – Modellbildung und Simulation
  Systeme, Mathematische Modelle, Numerische Simulation
- Grundlagen – Neuroanatomie/-physiologie
  Nervensysten, Das Neuron, neuronale Signalverarbeitung
- Algebraische Modelle
- Modellbildung und Simulation mit gewöhnlichen Differentialgleichungen
  - Theorie gewöhnlicher DGLs
  - Modelle: Ionenkanäle, Kanaltypen, Ionenkanalmodelle, Integrate-and-Fire Modelle
  - Simulation: Lösung gewöhnl. DGLs, Einschritt- / Mehrschrittverfahren
- Modellbildung und Simulation mit partiellen Differentialgleichungen
  - Theorie partieller DGLs
  - Modelle: Räumliche Modellierung biologischer Prozesse, passive Signalausbreitung, Kalziumdiffusion und -pufferung, Synapsen
  - Simulation: Diskretisierungs- und Lösungsverfahren
  - Gebietsdarstellung
  - Netzwerkmodelle

Literatur zur Vorlesung

Folgende Literatur wird verwendet (u.a.):

- C. Koch: Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons, Oxford University Press, 1999
- W. Gerstner and W. Kistler: Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity, Cambridge University Press, 2006 (Online verfügber)
- P. Dayan and L.F. Abbott: Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems, MIT Press, 2001
- A. Scott: Neuroscience: A Mathematical Primer, Springer, 2002