

Übungen zur Vorlesung

Modellierung und Simulation in den Neurowissenschaften

http://conan.iwr.uni-heidelberg.de/teaching/numsimneuro_ss2011

Dr. S. Lang, D. Popović

Abgabe: 6. Juli 2011 in der Übung

Übung 20 Das Hodgkin-Huxley-Modell

(5 Punkte)

Eines der berühmtesten Punkt-Neuronen-Modelle ist das Hodgkin-Huxley-Modell:

$$\begin{aligned}C \cdot \partial_t v &= I_{ext} - \bar{g}_K \cdot n^4 \cdot (V - E_K) - \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_{Na}) - g_L \cdot (V - E_L), \\ \partial_t m &= \alpha_m(v) \cdot (1 - m) - \beta_m(v) \cdot m, \\ \partial_t h &= \alpha_h(v) \cdot (1 - h) - \beta_h(v) \cdot h, \\ \partial_t n &= \alpha_n(v) \cdot (1 - n) - \beta_n(v) \cdot n.\end{aligned}$$

Auf der rechten Seite der Potential-Gleichung treten zusätzlich zu einer applizierten Stromdichte I_{ext} (in $\mu A/cm^2$) drei (ionische) Ströme auf, ein Kalium-Strom $I_K = \bar{g}_K \cdot n^4 \cdot (V - E_K)$, ein Natrium-Strom $I_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_{Na})$ und ein Leckstrom $I_L = g_L \cdot (V - E_L)$ mit spezifischen Leitfähigkeiten g_K und g_{Na} sowie der spezifischen Membran-Leitfähigkeit g_L , jeweils in $1/(k\Omega cm^2)$. Der Parameter C ist die spezifische Membran-Kapazität in $\mu F/cm^2$. Die inversen Potentiale E_L , E_K und E_{Na} werden in mV gemessen. Die Dynamik des Systems wird durch einen Kalium- und einen Natrium-Kanal beschrieben, die hemmenden oder stimulierenden Einfluss auf das Potential haben können.

Die herausragenden Erkenntnisse von Hodgkin und Huxley waren, dass die durch die Kanäle hervorgerufenen Ströme durch zeitveränderliche Leitfähigkeiten, z.B. $g_{Na}(t) = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h$, bedingt werden, die gegeben sind aus dem Produkt zeit-konstanter spezifischer Leitfähigkeiten und sogenannter *gating particle* (Natrium: $m(t)$ und $h(t)$, Kalium: $n(t)$). Die Einheitenlosen *particle* steuern die Dynamik des Kanals und beschreiben die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ionen-Kanal geöffnet (*activating particle*) oder geschlossen (*inactivating particle*) ist. Kalium besitzt nur einen *activating particle*. Die zeitliche Änderung dieser Wahrscheinlichkeiten wird wiederum durch ODEs gesteuert, in der nicht-lineare *rate functions* $\alpha_{m/n/h}(v)$ und $\beta_{m/n/h}(v)$ in Einheit $1/ms$ die Dynamik der entsprechenden Wahrscheinlichkeit beschreiben.

Implementieren Sie das Forward Euler-Verfahren für das Hodgkin-Huxley-Modell mit Parametern $C = 1$, $E_{Na} = 115$, $E_K = -12$, $E_L = 10.6$, $g_{Na} = 120$, $g_K = 36$, $g_L = 0.3$ und dem Ruhepotential $v_{rest} = 0$, der Simulationsdauer $T = 250 ms$, von $t = 20 ms$ bis $t = 200 ms$ werde eine Strom-Dichte von $7 \mu A/cm^2$ appliziert, und die Zeitschrittweite sei $\kappa = 0.01 ms$. Die Startwerte des Potentials und der Kanal-Variablen seien $v_0 = v_{rest}$ und $m_0 = h_0 = n_0 = 0$. Die rate functions sind:

$$\begin{aligned}\alpha_m(v) &= \frac{0.1 \cdot (25 - v)}{\exp\{1/10 \cdot (25 - v)\} - 1} & \beta_m(v) &= 4 \cdot \exp\{-v/18\}, \\ \alpha_h(v) &= \frac{7}{100} \exp\{-v/20\}, & \beta_h(v) &= \frac{1}{\exp\{(30 - v)/10\} + 1}, \\ \alpha_n(v) &= \frac{1}{100} (10 - v) \frac{1}{\exp\{(10 - v)/10\} - 1}, & \beta_n(v) &= \frac{1}{8} \cdot \exp\{-v/80\}.\end{aligned}$$

Erstellen Sie Plots des Potentials und der *gating particle* über der Zeit sowie Plots aller *rate functions* über dem Potential v für $v \in [-80, 100]$. Führen Sie dann eine Simulation mit $\kappa = 0.1 ms$ aus und diskutieren Sie die Unterschiede zur vorherigen Simulation.

Übung 21 Backward Euler-Verfahren für das Hodgkin-Huxley-Modell (10 Punkte)

In der vorherigen Übung haben Sie das nicht-lineare Hodgkin-Huxley-Modell kennengelernt und ein einfaches Forward Euler-Verfahren (FE) zur numerischen Lösung implementiert. In dieser Übung wollen wir das Backward Euler-Verfahren (BE) untersuchen. Für ein allgemeines nicht-lineares ODE-System mit d Komponenten,

$$\dot{\mathbf{v}} = \mathbf{f}(\mathbf{v}),$$

$\mathbf{v} \in \mathbb{R}^d$, mit einer d -wertigen Funktion \mathbf{f} hat das Backward Euler-Verfahren zur Berechnung der Lösung \mathbf{v}^k im k -ten Zeitschritt die Form

$$\mathbf{v}^k = \mathbf{v}^{k-1} + \kappa_k \cdot \mathbf{f}(\mathbf{v}^k) \quad (0.1)$$

mit der Schrittweite $\kappa_k = t_k - t_{k-1}$. Im Gegensatz zum FE ist das BE ein implizites Schema, d. h., \mathbf{v}^k steht auch auf der rechten Seite des Systems und zur Lösung muss in jedem Zeitschritt ein nicht-lineares Gleichungssystem gelöst werden.

Dazu kann das Newton-Verfahren verwendet werden, mit dem man Nullstellen einer nicht-linearen Funktion finden kann. Diese Funktion ist hier natürlich $\mathbf{g}(\mathbf{v}^k) = \mathbf{v}^k - \mathbf{v}^{k-1} - \kappa_k \cdot \mathbf{f}(\mathbf{v}^k)$. Für ein allgemeines nicht-lineares System $\mathbf{g}(\mathbf{x}) = 0$, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^d$, hat das Newton-Verfahren die Iterationsvorschrift

$$\mathbf{x}_{l+1} = \mathbf{x}_l + \Delta \mathbf{x}_l.$$

Es handelt sich um ein iteratives Verfahren, bei dem aus der Lösung \mathbf{x}_l des letzten Iterations-Schrittes mittels eines Update-Vektors $\Delta \mathbf{x}_l$ die neue Näherung \mathbf{x}_{l+1} berechnet wird. Der Update-Vektor ist die Lösung des (linearen) Gleichungssystems

$$G'(\mathbf{x}_l) \cdot \Delta \mathbf{x}_l = -\tilde{\mathbf{g}}(\mathbf{x}_l). \quad (0.2)$$

Hierbei ist $\tilde{\mathbf{g}}$ der Vektor der Funktionsauswertung $\tilde{\mathbf{g}}(\mathbf{x}_l) = \mathbf{g}(\mathbf{x}_l)$ und G' die Jacobi-Matrix der Abbildung \mathbf{g} . Achtung: Der Index l ist nicht der Zeitschritt-Index k , sondern der Index des iterativen Newton-Verfahrens. Für jeden Zeitschritt muss die Lösung \mathbf{v}^k des nicht-linearen Systems (0.1) mittels mehrerer Iterationen eines Newton-Verfahrens ermittelt werden.

Algorithmisch geht man beim Newton-Verfahren wie folgt vor:

1. Setze einen geeigneten Startwert, hier z.B. $\mathbf{x}_0 = \mathbf{v}^{k-1}$.
2. Bestimme die Jacobi-Matrix G' .
3. Setze den (Start-)Vektor in die Update-Gleichung (0.2) ein. Das ergibt ein lineares Gleichungssystem für $\Delta \mathbf{x}_l$.
4. Lösen des linearen Gleichungssystems liefert das Update $\Delta \mathbf{x}_l$.
5. Berechne die neue Näherung \mathbf{x}_{l+1} . Falls $\|\mathbf{x}_{l+1} - \mathbf{x}_l\| > \varepsilon$ für eine gegebene Toleranz in einer geeigneten Norm, gehe zu (3).
6. Falls $\|\mathbf{x}_{l+1} - \mathbf{x}_l\| \leq \varepsilon$ setze $\mathbf{v}^k = \mathbf{x}_l$ und gehe zum nächsten Zeitschritt.

Aufgaben

1. Stellen Sie die Jacobi-Matrix G' der Funktion $\mathbf{g}(\mathbf{v}^k)$ von Hand auf. Implementieren Sie dann das Backward Euler-Verfahren mit dem Newton-Löser wie oben beschrieben. Als Abbruch-Toleranz können Sie $\varepsilon = 0.0001$ verwenden.
2. Berechnen Sie mit den Parametern wie in der vorherigen Aufgabe eine Lösung mit sehr feiner Zeitschrittweite $\kappa_k = 0.001ms$ und messen Sie das maximale Potential v_{max} im Zeitintervall $I = [90, 110]ms$. Führen Sie anschließend Simulationen mit den Zeitschrittweiten $\kappa_k = 0.05, 0.025, 0.0125, 0.00625$ und 0.003125 aus und bestimmen Sie jeweils das maximale Potential \tilde{v} in I . Tragen Sie für alle Schrittweiten $|\tilde{v} - v_{max}|$ gegenüber κ_k in einem doppelt-logarithmischen Plot auf. Können Sie das Konvergenz-Verhalten von BE erkennen?
3. (**Freiwillig**) Wiederholen Sie die Messungen aus 2. für FE aus der ersten Aufgabe. Wie ist das Konvergenz-Verhalten von FE?