

Übungen zur Vorlesung
Mathematische Aspekte der Neuronenmodellierung und Simulation
http://conan.iwr.uni-heidelberg.de/teaching/numsimneuro_ss2012

Dr. S. Lang, D. Popović

Abgabe: 18. Juli 2012 in der Übung

Dieses ist das letzte Übungsblatt für dieses Semester. Insgesamt konnten somit 150 Punkte erreicht werden. Wir treffen uns das letzte Mal am 25.07.2012 und gehen nach der Übung bei Interesse noch einen Kaffee zusammen trinken :-)

Übung 20 Integrate-and-Fire-Neuron mit Runge-Kutta-Verfahren (10 Punkte)

In den Übungen haben wir das *Leaky Integrate and Fire*-Modell

$$\begin{aligned}\tau_m \partial_t v(t) &= -(v(t) - v_L) + R \cdot I(t), \\ v(t) &= v_{reset}, && \text{falls } v(t) > v_{thresh}, \\ v(0) &= v_0\end{aligned}$$

ausführlich behandelt und mit den Verfahren *Forward Euler* (FE), *Backward Euler* (BE) und *Crank-Nicolson* (CN) gelöst. Zur Bedeutung der Parameter im Modell siehe das erste Übungsblatt.

Für den Fall eines konstanten angelegten Stroms kann eine analytische Lösung angegeben werden:

$$v(t) = v_{steady} + (v_0 - v_{steady}) \cdot \exp\{-t/\tau_m\}$$

mit der Gleichgewichtslage $v_{steady} = v_L + R \cdot I$. Die Zeit t in der analytischen Lösung läuft ab dem letzten Rücksetz-Zeitpunkt (zu dem ein Spike getriggert wurde) und v_0 ist der initiale Potential-Wert zu dieser Zeit. Mit Hilfe der analytischen Lösung können wir wie üblich analysieren, wie sich der „globale“ Fehler $|e(t_N)| = |v(t_N) - v^h(t_N)|$ gemessen an einem bestimmten Zeitpunkt t_N bei Verkleinerung der Zeitschrittweite κ reduziert.

In der Vorlesung haben Sie (explizite) Runge-Kutta-Verfahren verschiedener Ordnungen kennengelernt, die wir in dieser Aufgabe untersuchen wollen.

1. Implementieren Sie ein explizites Runge-Kutta-Verfahren vierter Ordnung (RK4) für das Modell mit den Parametern $R = 10$, $\tau_m = 10$, $v_L = -65$, $v_{thresh} = -50$ und $v_{reset} = -65$, dem initialen Wert $v(0) = v_0 = v_L$ und einer konstanten Anregung $I(t) = I = 2$.

Auf der Homepage wird Ihnen eine Implementierung der Verfahren FE, BE und CN bereitgestellt. Messen Sie mit diesem oder Ihrem eigenen Skript für diese drei Verfahren und RK4 den Fehler e zum Zeitpunkt $t_N = 10 \text{ ms}$ in der Zeitschrittweite $\kappa = 0.1, 0.05, 0.025, 0.0125, 0.00625, 0.003125$.

Exportieren Sie einen doppelt-logarithmischen Plot „Fehler über Zeitschrittweite“, in dem Sie die Werte aller vier Verfahren eintragen und bewerten Sie, wie die Verfahren den Fehler reduzieren.

2. Implementieren Sie nun ein (explizites) Runge-Kutta-Verfahren der Ordnung 3 (RK3) und wieder holen Sie die Schritte aus den Teilaufgaben (1). Vervollständigen Sie das Diagramm aus Teilaufgabe (1).

Eines der berühmtesten Punkt-Neuronen-Modelle ist das Hodgkin-Huxley-Modell, das im Vergleich zu den bisher betrachteten Modellen (LIF, ...) basierend auf physiologischen Daten entwickelt wurde. Für Ihre Arbeit erhielten Hodgkin und Huxley 1963 den Nobel-Preis. Es wird in der Vorlesung noch detailliert besprochen werden, wir machen hier wieder einen kleinen Vorgriff. Das Modell besteht aus vier gekoppelten ODEs und lautet:

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

mit passenden Anfangsbedingungen v_0, m_0, h_0 und n_0 .

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. Das System ist wieder durch eine Bilanz der Ströme in einer Zelle motiviert (Kirchhoffsche Regel), seine Dynamik wird jetzt aber wesentlich durch die Kalium- und Natrium-Ströme bestimmt.

Die herausragenden Erkenntnisse von Hodgkin und Huxley waren, daß ein (durch teilweise Öffnung des zugehörigen Ionen-Kanals hervorgerufener) ionischer Strom mit zeitveränderlichen Leitfähigkeiten in der Form

$$g_{Ion}(t) := \bar{g}_{Ion} \cdot a(t)^x \cdot b(t)^y, \quad x, y \in \mathbb{N}_0,$$

beschrieben werden kann, wobei eine zeit-konstante Leitfähigkeit \bar{g}_{Ion} mit sogenannten *Gating particles* multipliziert wird. a ist ein *activating particle* (beim Natrium $m(t)$, bei Kalium: $n(t)$), das als Wahrscheinlichkeit, daß sich ein Kanal im offenen Zustand befindet, aufgefasst werden kann. Demgegenüber ist b ein *inactivating particle* und repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, daß sich ein Kanal in geschlossenen Zustand befindet (Natrium hat ein Inaktivierungs-Particle $h(t)$, für Kalium ist $y = 1$). Die Gating particle sind Einheitenlos. Das Produkt aller Wahrscheinlichkeiten/Particle gibt den Gesamt-Zustand eines Ionen-Kanals (seine „Durchlässigkeit“) an. Die Gating particle bzw. die Wahrscheinlichkeiten besitzen in nicht-linearer Abhängigkeit von v eine eigene Änderungsdynamik, denn ihre ODEs sind durch nicht-lineare *Rate functions* $\alpha_{m/n/h}(v)$ und $\beta_{m/n/h}(v)$ mit der Einheit $1/ms$ charakterisiert. Das System benötigt keinen Reset mehr, es kann bei Anregung selber Spikes und in seine Gleichgewichtslage zurückkehren. In dieser Aufgabe beobachten wir die genaue Dynamik des Systems und diskutieren diese ausführlich in der Besprechung der Aufgabe.

Implementieren Sie das Forward Euler-Verfahren für das Hodgkin-Huxley-Modell mit Parametern $C = 1$, $E_{Na} = 115$, $E_K = -12$, $E_L = 10.6$, $g_{Na} = 120$, $g_K = 36$, $g_L = 0.3$, der Simulationsdauer $T = 250 ms$, und 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 $v_0 = 0.0$ 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.