



Modellbildung und Simulation in den Neurowissenschaften

Neurowissenschaftliches Rechnen

Stefan Lang

Interdisziplinäres Zentrum für wissenschaftliches Rechnen
Universität Heidelberg

SS 2013



Organisatorisches

- Dozent: Stefan Lang, AG PR, IWR, Raum 425
- Veranstaltung: 2 V + 2 Ü
- Termine
 - Vorlesung: Di 14.00-16.00 (V R532)
 - Übungen: Mi 11.00-13.00 (Ü im CIP Pool, OMZ, INF 350 U.012)
- Voraussetzungen:
Grundvorlesungen in Informatik und Numerik
- Hilfreich:
Grundverständnis in Biologie, Medizin oder Physiologie
Kenntnisse in C/C++



Vom System zum Modell

Die Begriffe System, Modell und Simulation

- Ein System kann man als eine Menge von Objekten beschreiben. Diese sind mittels Relationen verbunden. (Beispiele: Visuelles System/ Tastsystem)
 - Modellierung: Mathematische Modelle modellieren (biophysikalische) Systeme.
 - Simulation: Diese werden mit numerischen/informatischen Methoden simuliert
- Wesentlich ist der Quantitative Ansatz! Wir rechnen mit Zahlen, in anderen Wissenschaftsbereichen ist der Modellbegriff anders besetzt (z.B. qualitativ).



Mathematische Modelle

Unterschiedliche Arten von Mathematischen Modellen:

- Zeitlich Kontinuierliche Modelle (Aktionspotentialmodellierung)
- Zeitlich Diskrete Modelle (Spike Train Modell)
- Räumlich kontinuierliche Modelle (Potentialverlauf entlang Biomembran)
- Stochastische Modelle (Öffnen und Schließen eines Ionenkanals)



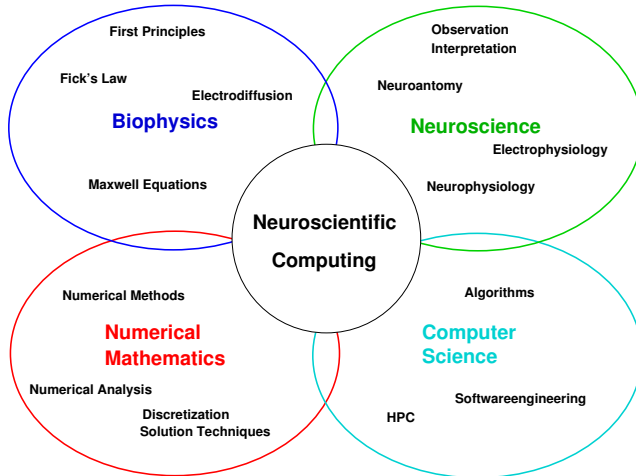
Neurowissenschaften und Computational Neuroscience

Interdisziplinärer Ansatz der Neurowissenschaften (Quelle: 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.



Neurowissenschaftliches Rechnen (NeuroScientific Computing)



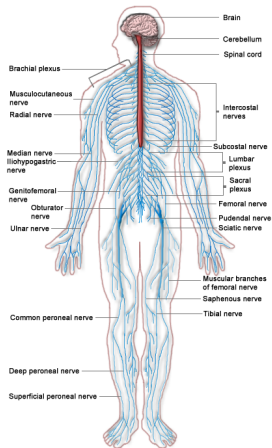


Das Nervensystem

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.



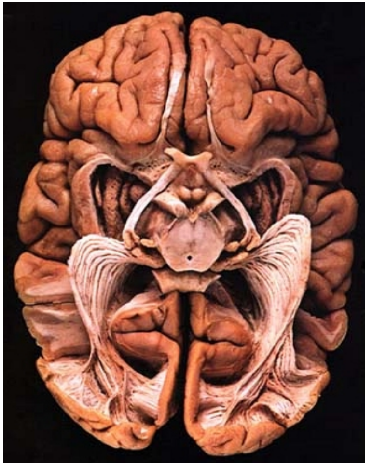
Ein komplexes System: Das menschliche Nervensystem



- 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 oder ZNS verarbeitet die Wahrnehmungen (Sinnesreize) und reagiert mit spontanen oder bewussten Handlungen, zudem speichert es Erfahrungen, Erkenntnisse (Wissen).



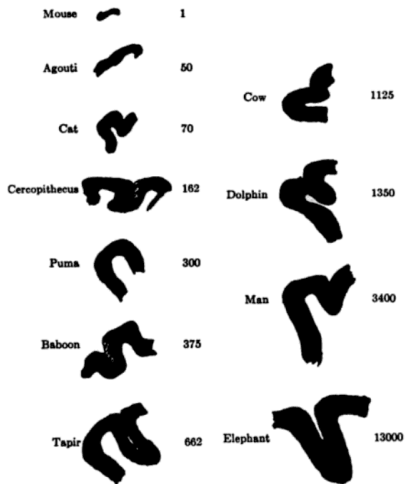
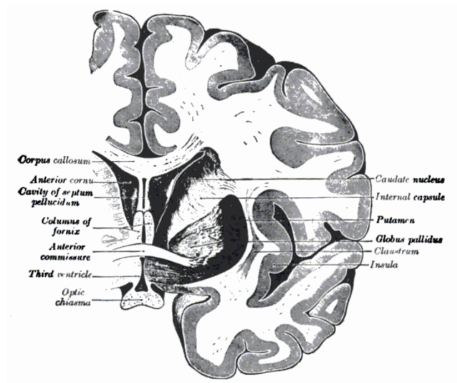
Das Gehirn: Ein modulares Berechnungssystem



- Unterteilung in zwei unsymmetrische Gehirnhälften
- Kreuzung der Sehnerven und deren feingliedrige Abbildung auf die Hirnrinde erkennbar

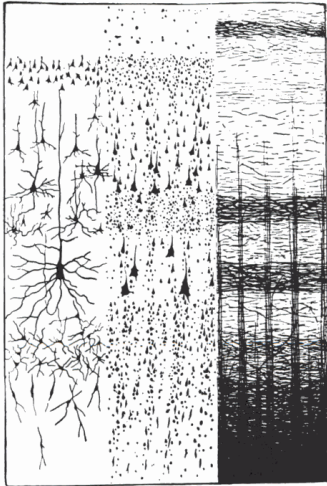


Das Gehirn: Graue/weiße Gehirnschicht





Färbungsmethoden (Staining)

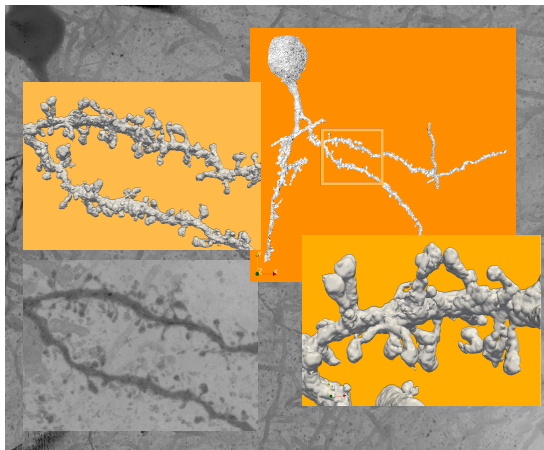


Anfärbung der grauen
Hirnsubstanz (grey matter):

- Golgi stain: markiert das Soma und dickere Dendritenabschnitte
- Nissl stain: färbt die Somata
- Weigert stain: Axone werden markiert



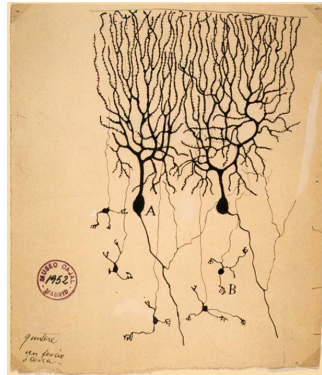
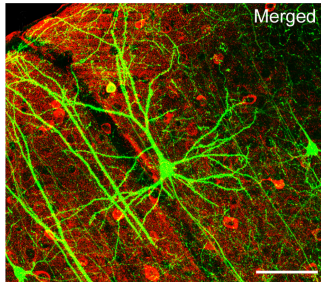
Rekonstruktion von Einzelzellen



Rekonstruktion eines L4 spiny stellate Neurons aus SBFSEM Daten



Das Gehirn ein Mehrskalensystem



- Funktionelle Gehirnareale: Neuronennetzwerke
- Zelluläre Ebene: Neuronen
- Subzelluläre Ebene: Biomembran der Nervenzelle

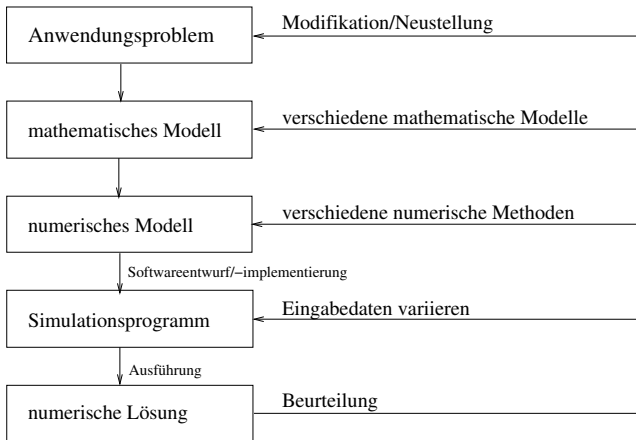


Was ist Numerische Simulation?

- 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





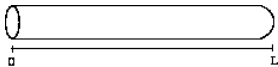
Eine Studie im Detail

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 kein 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:

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

$$\gamma = \text{spezifische Diffusionskonstante des Mediums} \quad (2)$$

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

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

$$u(t, L) = u_0(L) \quad (5)$$

$$\text{für } t \geq 0 \quad (6)$$

Zusätzlich kann die Konzentration an Zwischenstellen gemessen werden:

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

Gesucht ist somit eine in x zweimal und in t einmal stetig differenzierbare Funktion $u(x, t)$, 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

$$C \frac{\partial v}{\partial t} = k(v - v_r)(v - v_t) - u + I$$

$$\text{if } v \geq v_{peak} \text{ then} \quad (8)$$

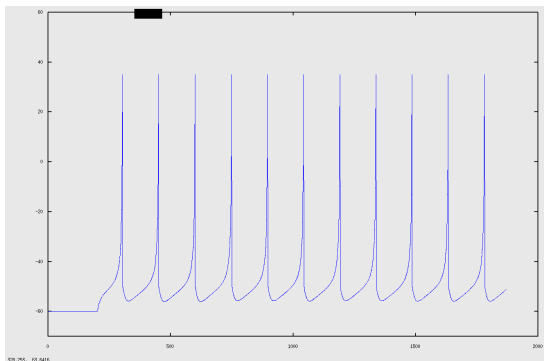
$$\frac{\partial u}{\partial t} = a \{ b(v - v_r) - u \}$$

$$v = c, u = u + d$$

nach Izhikevich, 2007



Spikeverhalten des Punktneuronen-Modells



Entwicklung des Membranpotential (mV)
über die Zeitschritte.



Der Programmcode des Punkt-Neurons I

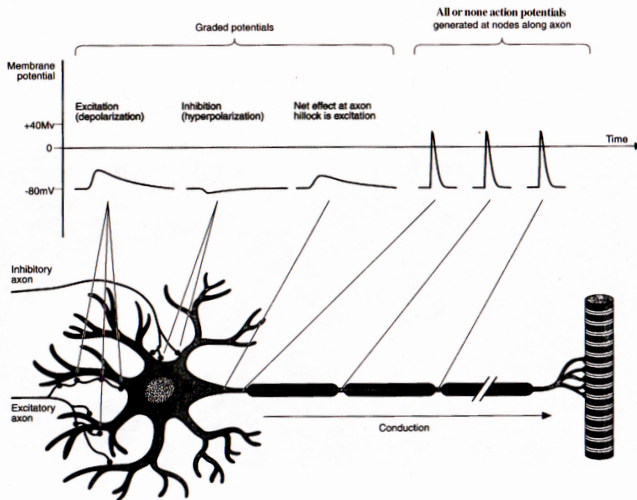
```

1
2 C=100; vr=-60; vt=-40; k=0.7; % parameters
3 a=0.03; b=-2; c=-50; d=100; % neocortical pyramidal neurons
4 vpeak=35; % spike detected
5 T=2000; dt=1; % time span and step (ms)
6 n=round(T/dt); % number of simulation steps
7 v=vr*ones(1,n); u=0*v; % initial values
8 I=[zeros(1,0.1*n),70*ones(1,0.9*n)];% pulse of input DC current
9
10 for i=1:n-1 % forward Euler method
11
12 % membrane potential
13 v(i+1)=v(i)+dt*(k*(v(i)-vr)*(v(i)-vt)-u(i)+I(i))/C;
14
15 % recovery variable
16 u(i+1)=u(i)+dt*a*(b*(v(i)-vr)-u(i));
17
18 printf ("%f\n",v(i+1));
19
20 if v(i+1)>=vpeak % spike detected!
21 v(i)=vpeak; % padding spike amplitude
22 v(i+1)=c; % membrane potential reset
23 u(i+1)=u(i+1)+d; % recovery variable update
24 end;
25
26 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 Signalverarbeitungsvorgängen zur

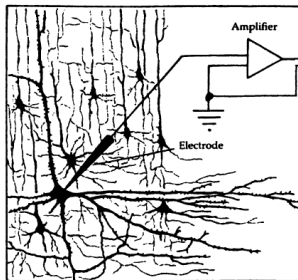
- Parametrisierung der Modelle
- Validierung der Modelle

benötigt.

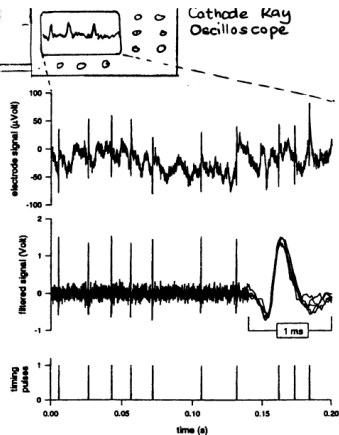
Erst damit kann die Aussagekraft eines Modells und dessen Prädiktionseigenschaften qualitativ und quantitativ beurteilt werden.



Messung von Potentialen



EXTRACELLULAR RECORDING with a fine wire electrode. The tip is located close to a nerve cell in the cortex.



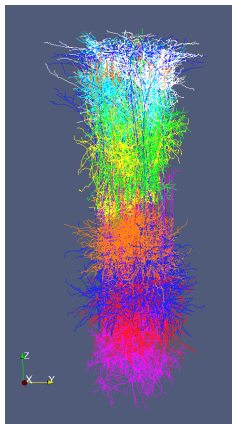


Vergleich unterschiedlicher Messmethoden

Technique:	Intrac. electr.	Extracell. electr.	Field potential	EEG	fMRI	Optical signal
# channels	few	up to ~100	up to ~100	~50	very many	up to 100
Time resol.	~0.1 ms	~0.1 ms	~1ms	10ms	60 sec	10ms
Spatial resol.	single neuron	single neuron	unclear	unclear	1mm	single neuron
Signal	voltage/currents	spikes	extracellular pot. mainly synaptic	sum of many extracell. pot.	bloodflow	often calcium



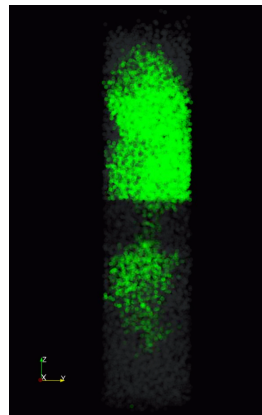
Biophysikalisch detaillierte Simulation



- 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
Nervensystem, 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 verfügbar)
- 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