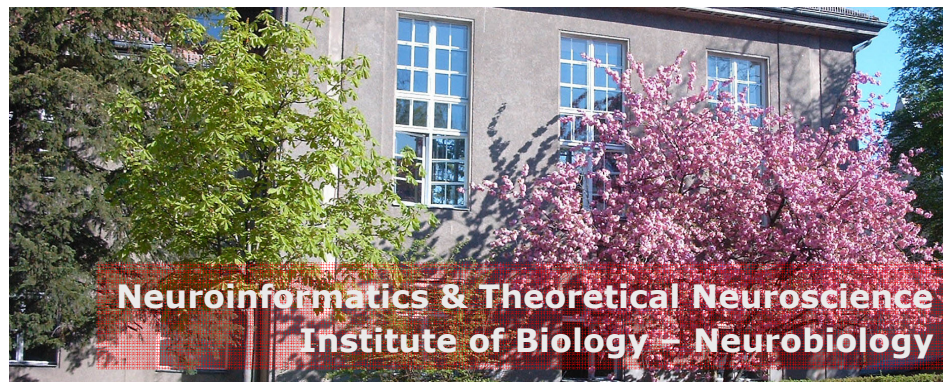


VS : Systemische Physiologie - Animalische Physiologie für Bioinformatiker

Neuronenmodelle II

- Abstraktionsebenen von Einzelzellmodellen
- Das Leaky-Integrate-And-Fire (LIF) Modell

Martin Nawrot



Neuroinformatics & Theoretical Neuroscience
Institute of Biology – Neurobiology



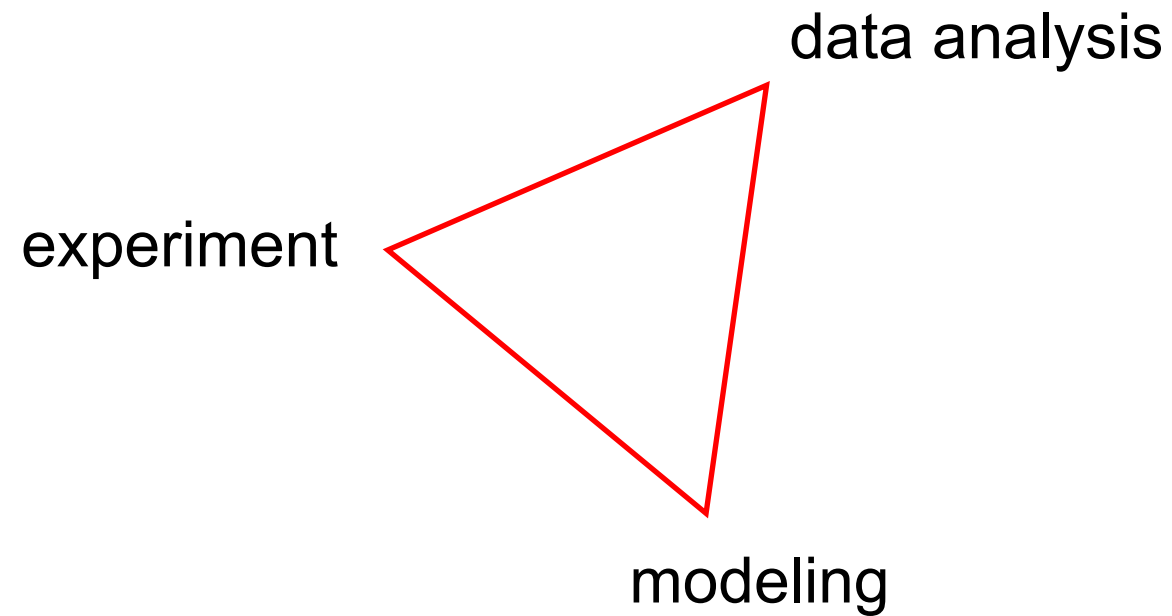
Outline

Einführung

1. Abstraktion: Das Punktneuron
2. Konstruktion: Biophysikalische Grundlagen
3. Integralgleichung

Einführung

Computational Neuroscience



Introduction

Was ist ein Modell ?

<http://plato.stanford.edu/entries/models-science/>
http://en.wikipedia.org/wiki/Model_%28abstract%29

Introduction

Was ist ein Modell ?

“An **abstract model** (or conceptual model) is a **theoretical construct that represents something**, with a set of variables and a set of logical and quantitative relationships between them. Models in this sense are constructed to enable reasoning within an idealized logical framework about these processes and are an important component of scientific theories.” (*Wikipedia 18/01/2007*)

“Basically a model is a simplified abstract view of the complex reality.” (*Wikipedia, 'Scientific Model'*)

Examples: The Bohr Model of an Atom · The Double Helix Model of DNA

Wozu ein Modell ?

<http://plato.stanford.edu/entries/models-science/>
http://en.wikipedia.org/wiki/Model_%28abstract%29

Introduction

Was ist ein Modell ?

“An **abstract model** (or conceptual model) is a **theoretical construct that represents something**, with a set of variables and a set of logical and quantitative relationships between them. Models in this sense are constructed to enable reasoning within an idealized logical framework about these processes and are an important component of scientific theories.” (Wikipedia 18/01/2007)

“Basically a model is a simplified abstract view of the complex reality.” (Wikipedia, ‘Scientific Model’)

Examples: The Bohr Model of an Atom · The Double Helix Model of DNA

Wozu ein Modell ?

Die Abstraktion, d.h. die vereinfachte Beschreibung eines Phänomens/Konzepts in der Natur erlaubt uns u.a.

- das **Studium der Eigenschaften** eines Modells durch Variation der Modellparameter
- Rückschlüsse auf / **Begreifen der Funktionsweise** des realen Gegenstandes / Prozesses in der Natur
- die **Vorhersage und experimentelle Überprüfbarkeit** natürlicher Phänomene aus dem Modell

Woher das Modell ?

<http://plato.stanford.edu/entries/models-science/>
http://en.wikipedia.org/wiki/Model_%28abstract%29

Introduction

Was ist ein Modell ?

“An **abstract model** (or conceptual model) is a **theoretical construct that represents something**, with a set of variables and a set of logical and quantitative relationships between them. Models in this sense are constructed to enable **reasoning** within an idealized logical framework about these processes and are an important component of **scientific theories**.” (Wikipedia 18/01/2007)

“Basically a model is a simplified abstract view of the complex reality.” (Wikipedia, ‘Scientific Model’)

Examples: The Bohr Model of an Atom · The Double Helix Model of DNA

Wozu ein Modell ?

Die Abstraktion, d.h. die vereinfachte Beschreibung eines Phänomens/Konzepts in der Natur erlaubt uns u.a.

- das **Studium der Eigenschaften** eines Modells durch Variation der Modellparameter
- Rückschlüsse auf / **Begreifen der Funktionsweise** des realen Gegenstandes / Prozesses in der Natur
- die **Vorhersage und experimentelle Überprüfbarkeit** natürlicher Phänomene aus dem Modell

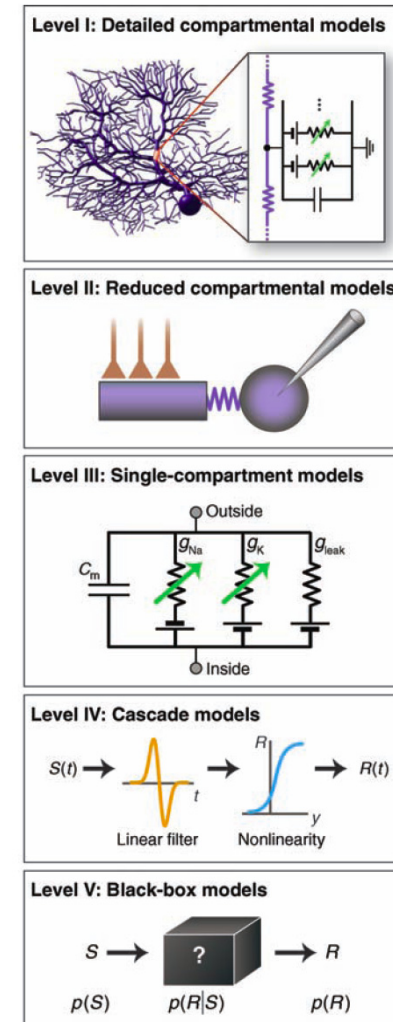
Woher das Modell ?

- **Experimentelle Beobachtung** des zu modellierenden Systems/Phänomens in der Natur
- **Abstraktion** durch Reduktion auf wesentliche Merkmale/Funktionen
- Modell durch **Idealisierung** oder **Konstruktion aus Grundelementen**

<http://plato.stanford.edu/entries/models-science/>
http://en.wikipedia.org/wiki/Model_%28abstract%29

Introduction

Integrate and Fire Models



Herz A, Gollisch T, Machens CK, Jaeger D (2006)
Modeling Single-Neuron Dynamics and Computations: A Balance of Detail and Abstraction. Science 314, p. 80–84

Das Leaky Integrate and Fire (LIF) Neuron

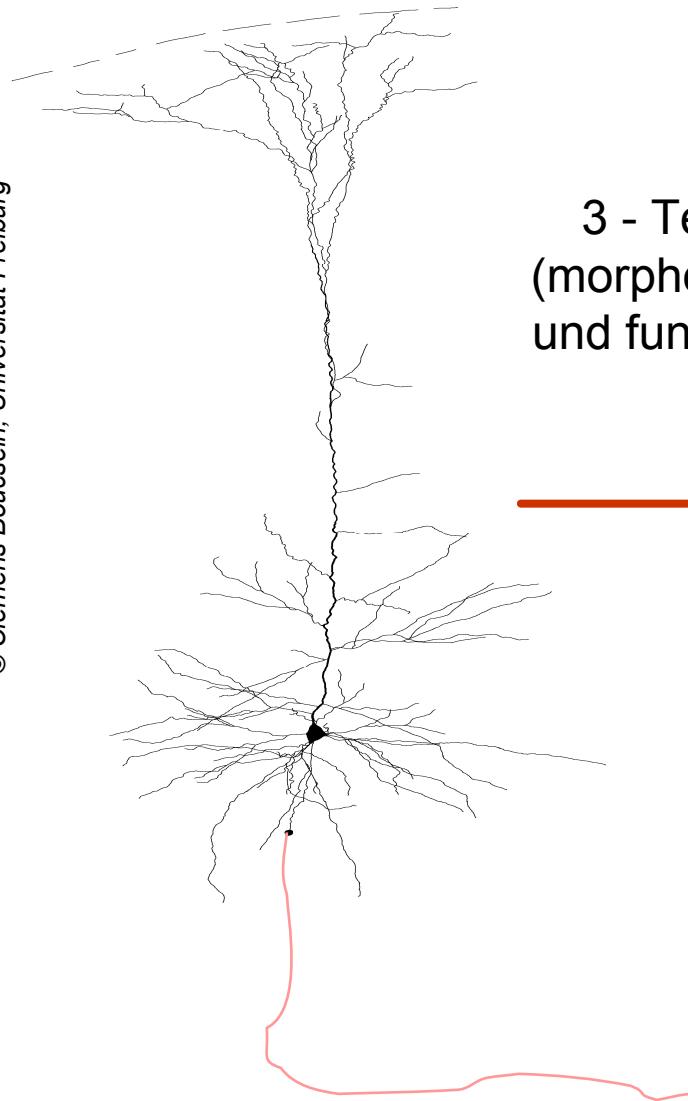
- biophysikalisch motiviert
- gehört zur Klasse der 'single-compartment' Modelle (Punktneuron)
 - ignoriert Morphologie der Nervenzelle
- Grundidee: LIF beschreibt die 3 wesentlichen passiven elektrischen Eigenschaften eines Neurons mittels elektrischer Ersatzschaltkreise:
 - passive Ionenkanäle
 - elektromotorische Kraft und Konzentrationsgradienten, welche auf die Ionen wirken
 - kapazitive Eigenschaft der Membran (Ladungstrennung und Speicherung)
- Aktionspotential wird nicht explizit modelliert → AP durch Schwellenübertritt

Burkitt AP (2006) A review of the integrate-and-fire neuron model: I. Homogeneous synaptic input. Biological Cybernetics 95, p. 1–19

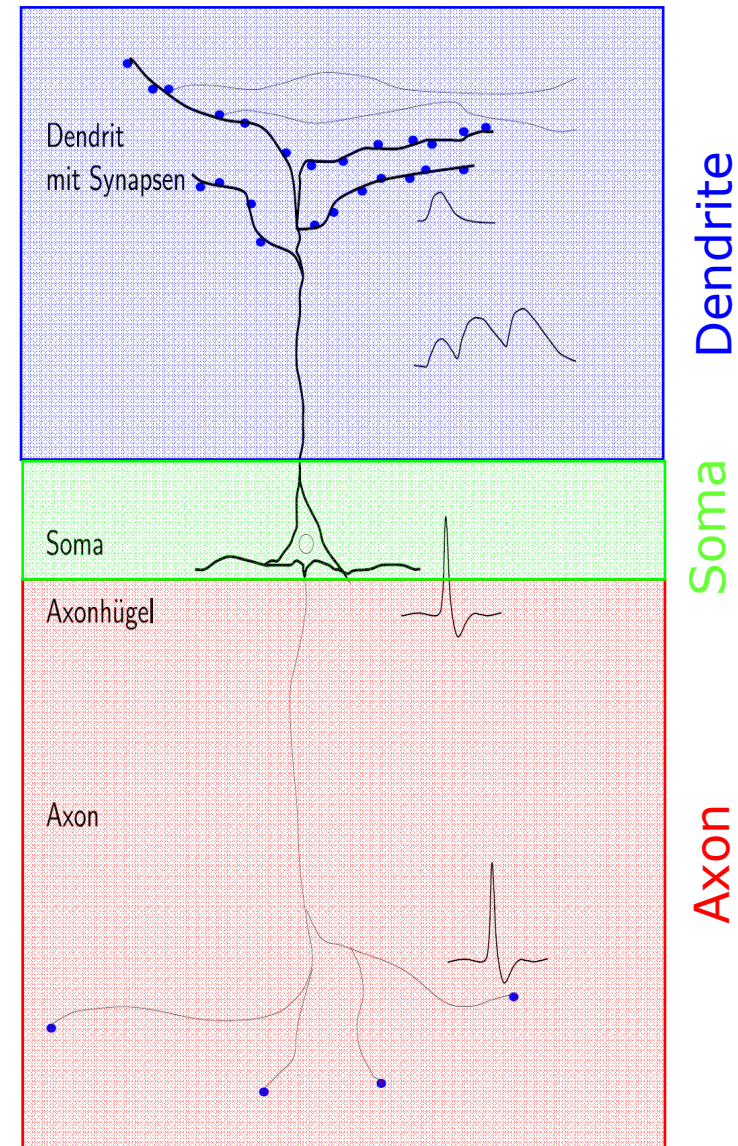
1 · Abstraktion : Das Punktneuron

1 Einzelneuronmodell ► Abstraktion 1 ► Kompakter Dendrit

© Clemens Boucsein, Universität Freiburg

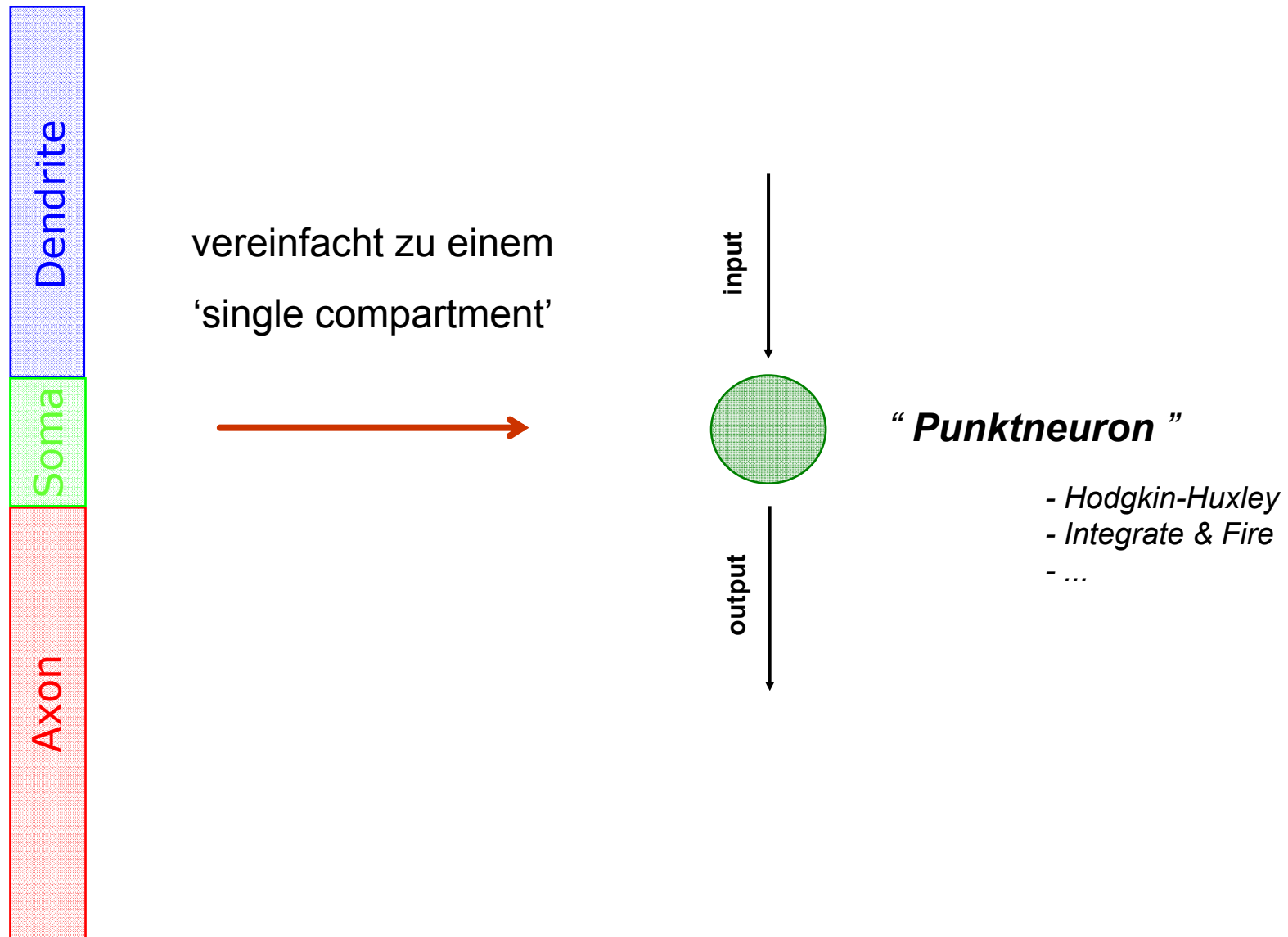


3 - Teilung
(morphologisch
und funktionell)



Curtsey: Sonja Grün

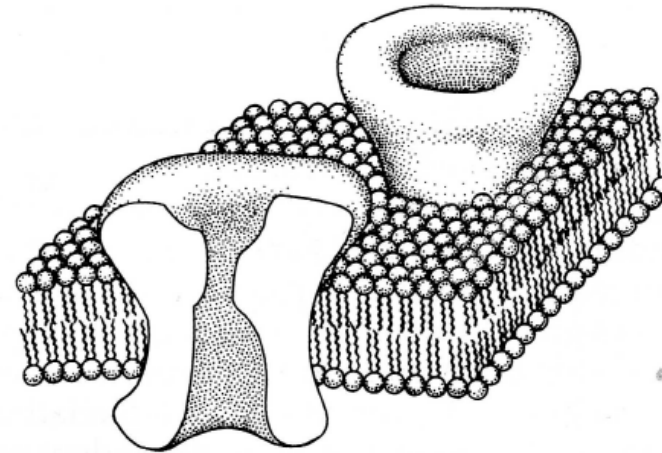
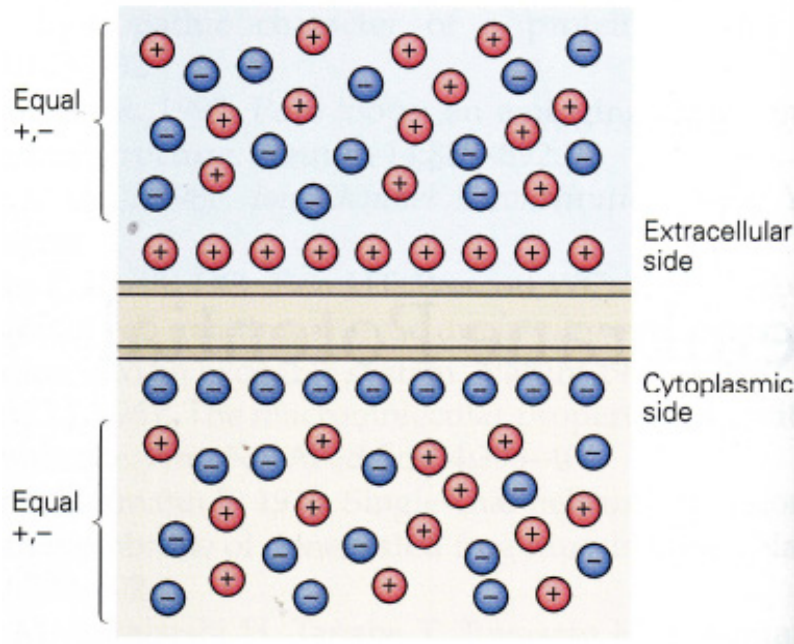
1 Einzelneuronmodell ► Abstraktion 2 ► Punktneuron



2 · Konstruktion : Biophysikalische Grundlagen

*Bear, Connors, Paradiso. Neuroscience: Exploring the Brain
Lipincott Wilimas & Wilkins, 3rd ed., 2007*

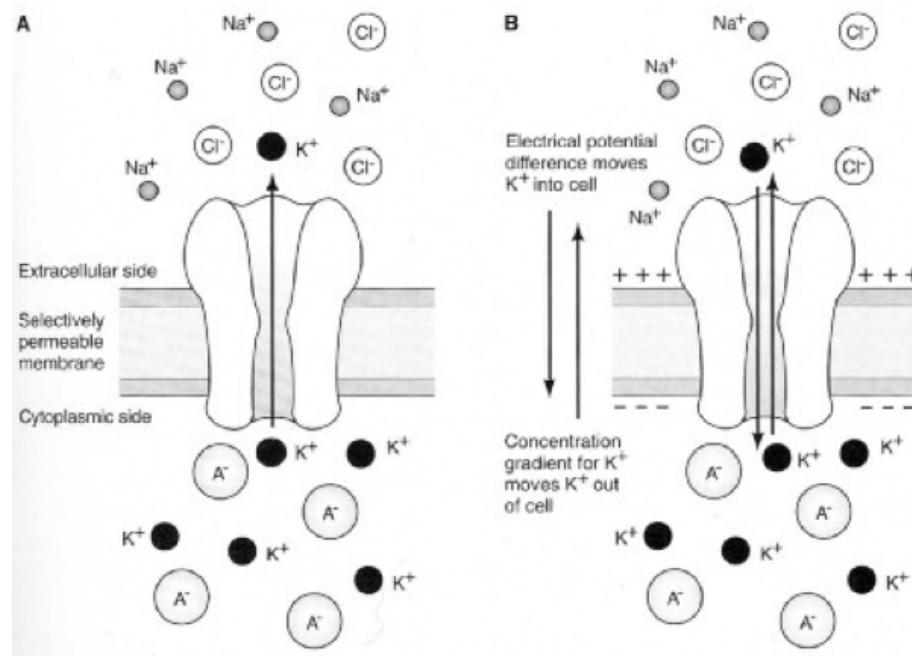
2 Biophysik – Zellmembran + Poren



- Lipidschicht (3-4µm dick)
- trennt Intra- von Extrazellulärraum
- ausserhalb: Überschuss an positiver Ladung
- Definition: Extrazelluläres Potential $V_{\text{ext}} = 0$
→ Membranpotential $V_m < 0$
- Poren (Ionenkanäle) erlauben selektiven Ionenaustausch

Hille B (2001) *Ion Channels of Excitable Membranes* (3rd ed.) Sinauer Associates

2 Biophysik – Membranpotential



*Principles of Neural Science. Kandel, Schwartz, Jessell (Eds.)
Mcgraw-Hill, 4th ed., 1999*

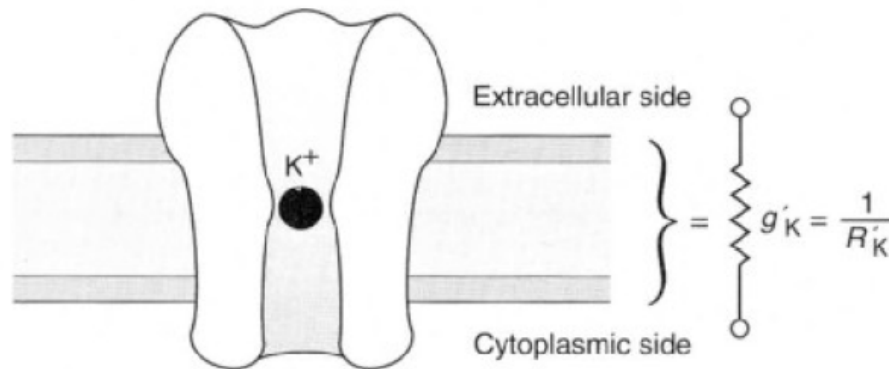
- Unterschiedliche Konzentrationsgradienten für unterschiedliche Ionen
- Gleichgewichtspotential für Na^+ $\approx +55mV \rightarrow$ bei E_k von K^+ ist Na^+ ca. 130mV vom Gleichgewicht $\rightarrow Na^+$ in die Zelle durch offene Na^+ -Kanäle $\rightarrow$ Depolarisation $\rightarrow V_m$ verschiebt sich zu E_{Na}
- Mehr K^+ -Kanäle als Na^+ -Kanäle $\rightarrow V_m$ verschiebt sich nur wenig von E_K
- Ruhepotential V_m , wenn Balance von **Ausfluss von K^+** und **Einfluss von Na^+**
- Ionengradient von K^+ und Na^+ aufrechterhalten durch Na-K-Pumpe $\rightarrow$ stationärer Zustand gegenläufiger Prozesse, kein Nettofluss
- für Cl^- : Nettofluss = 0
- V_m quantifiziert durch Goldman Gleichung:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o}$$

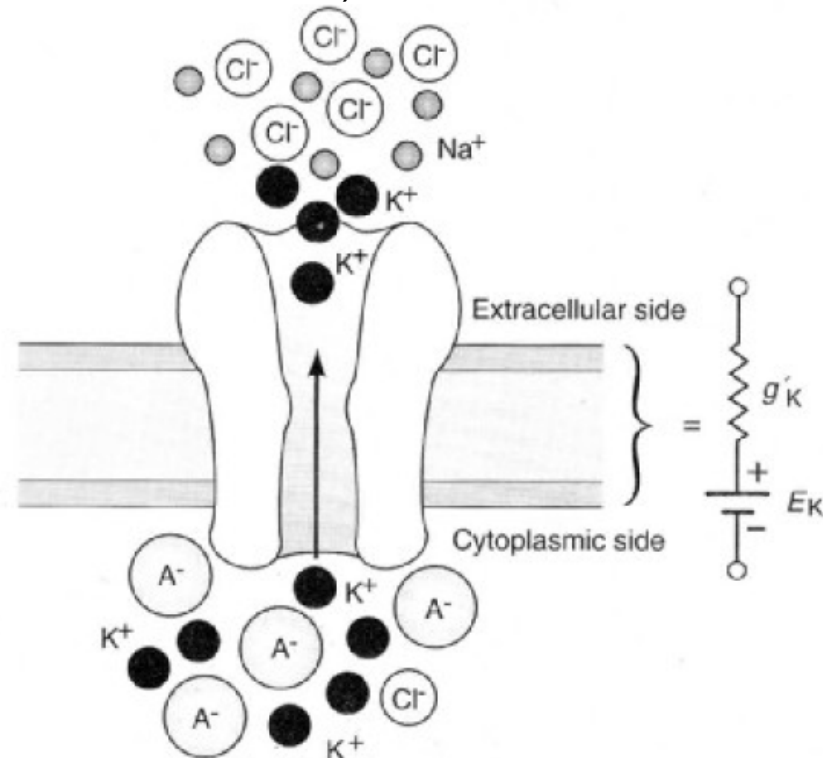
2 Biophysik ► Abstraktion 3 ► Ersatzschaltbild für selektiven Ionenkanal

Vereinfachungen

- Alle Kanäle einen Typs werden zu einer **Leitfähigkeit** zusammengefasst ('leak')
- Im elektrischen Ersatzschaltkreis wird die Leitfähigkeit als unveränderlicher **ohmscher Widerstand R** aufgefasst
- Elektromotorische Kraft E wird durch eine Batterie in Serienschaltung modelliert (Netto-Kraft : Konzentrationsunterschied + Potentialunterschied)



*Principles of Neural Science. Kandel, Schwartz, Jessell (Eds.)
Mcgraw-Hill, 4th ed., 1999*

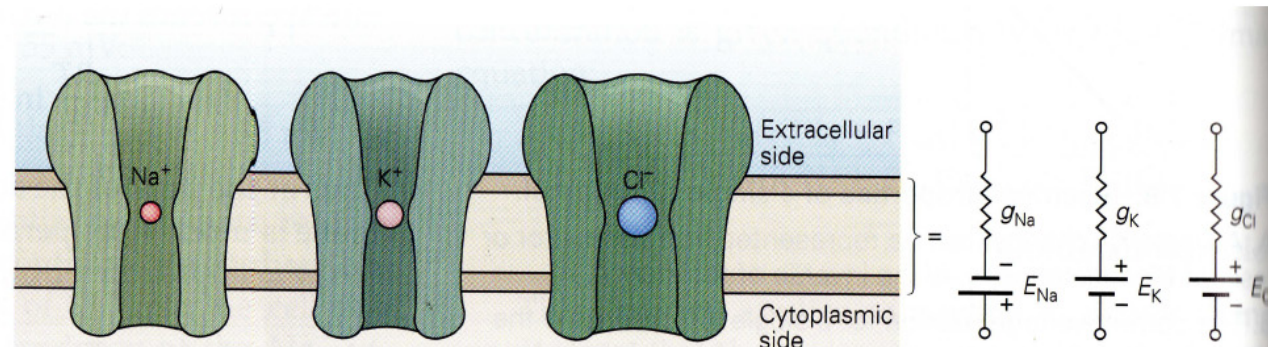


2 Biophysik ► Abstraktion 3 ► Ersatzschaltbild für selektive Ionenkanäle

Vereinfachungen

- Alle Kanäle einen Typs werden zu einer **Leitfähigkeit** zusammengefasst ('leak')
- Im elektrischen Ersatzschaltkreis wird die Leitfähigkeit als unveränderlicher **ohmscher Widerstand R** aufgefasst
- Elektromotorische Kraft E wird durch eine Batterie in Serienschaltung modelliert (Netto-Kraft : Konzentrationsunterschied + Potentialunterschied)

Figure 7-8 Each population of ion channels selective for Na^+ , K^+ , or Cl^- can be represented by a battery in series with a conductor. Note the directions of poles of batteries, indicating a negative electromotive force for K^+ and Cl^- and a positive one for Na^+ .



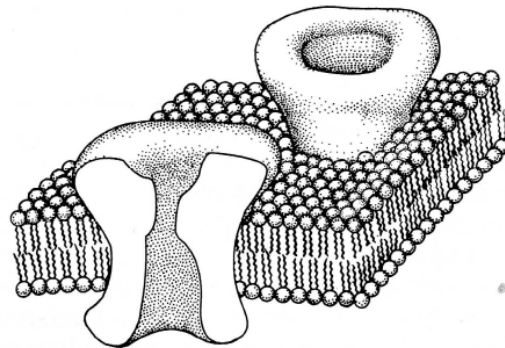
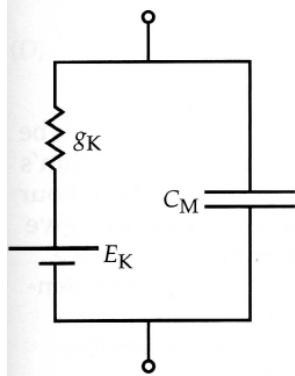
Principles of Neural Science. Kandel, Schwartz, Jessell (Eds.), McGraw-Hill, 4th ed., 1999

2 Biophysik ► Abstraktion 4 ► Ersatzschaltbild für Membran

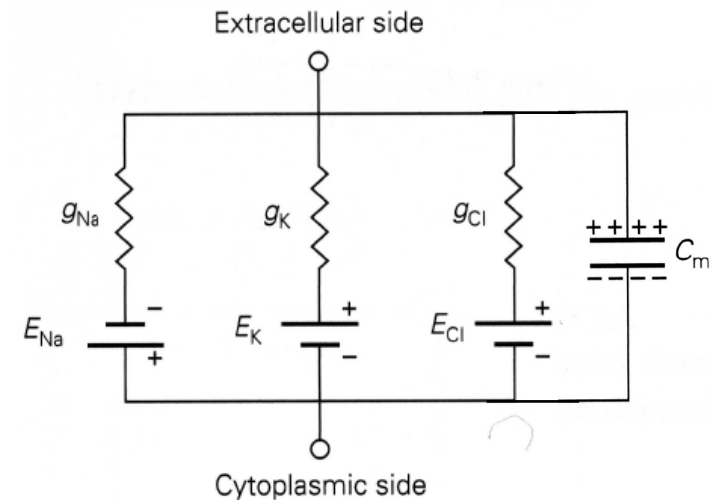
Vereinfachung

- Ladungstrennende und ladungsspeichernde Eigenschaft der Membran wird durch einen **Kondensator C_m** simuliert

(A) EQUIVALENT CIRCUIT (B) INTERPRETATION



1.5 Two Views of a K^+ -Selective Membrane In electrical experiments the membrane acts like an equivalent circuit with two branches. The conductive branch with an electromotive force of E_K suggests a K^+ -selective aqueous diffusion path, a pore. The capacitive branch suggests a thin insulator, the lipid bilayer.

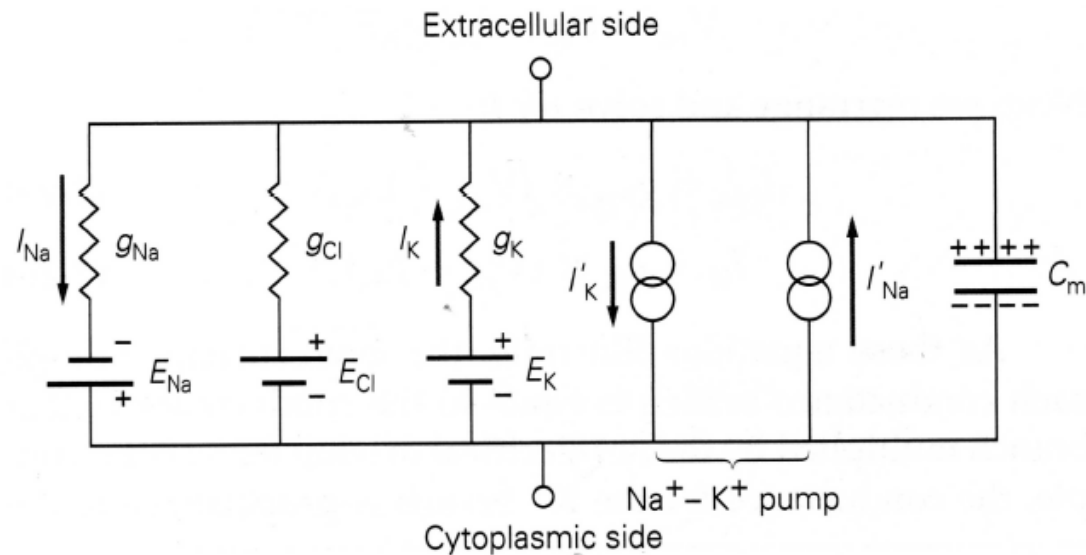


Hille B (2001) *Ion Channels of Excitable Membranes* (3rd ed.) Sinauer Associates

2 Biophysik ► Abstraktion 5 ► Ersatzschaltbild für Ionenpumpen

Vereinfachung

- Ionenpumpen für Na und K werden als **Stromquellen** aufgefasst

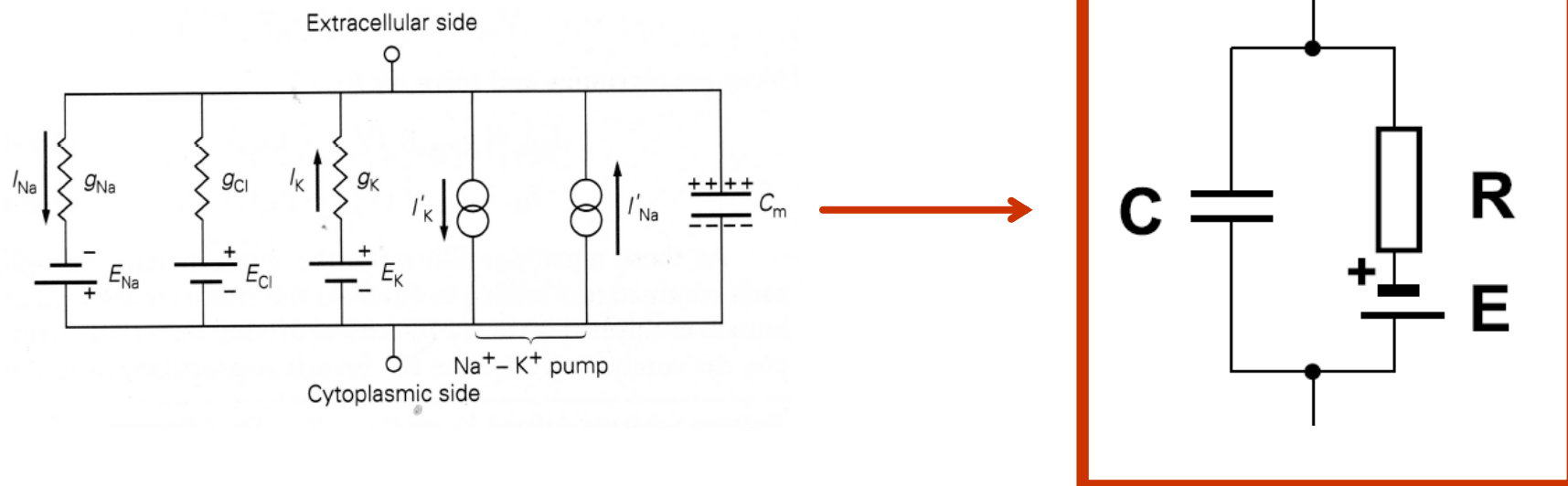


Hille B (2001) *Ion Channels of Excitable Membranes* (3rd ed.) Sinauer Associates

2 Biophysik ► Abstraktion 6 ► Passives R-C-Ersatzschaltbild ('Integrate ...')

Vereinfachung

- Verschiedenen Ionenkanäle werden zu einem einzigen **Membranwiderstand R_m** zusammengefasst (ermöglicht Leckstrom)
- Elektromotorische Kräfte werden zu **einer Batterie** zusammengefasst. Ihre Spannung entspricht dem Ruhemembranpotential V_m
- Fließgleichgewicht wird als stationär angenommen (unabhängig von V_m), so dass sich die Gleichgewichtsströme immer ausgleichen (Ionenpumpen: Konstantstrom)
- **Passive Eigenschaften** können durch passives R-C Glied modelliert werden



2 Biophysik ► Abstraktion 7 ► Potentialschwelle + Aktionspotential (... *and Fire*)

Vereinfachung

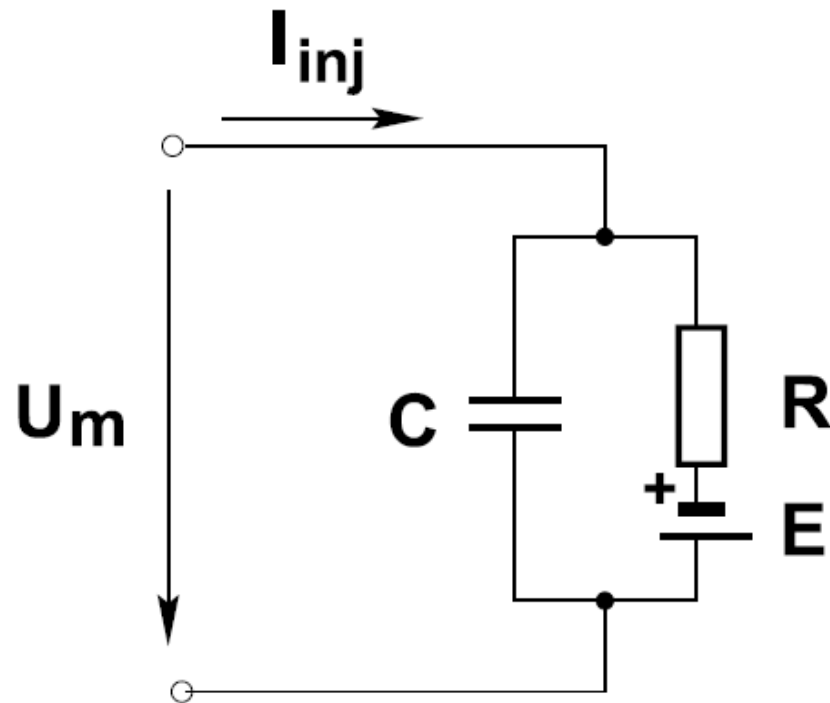
- Es wird angenommen, dass das Erreichen eines **Schwellwertes θ** der Membranspannung unweigerlich zum Auslösen eines Aktionspotentials führt.
- Der Verlauf des Aktionspotentials wird nicht (wie z.B. im HH Modell) explizit modelliert, lediglich der **Zeitpunkt des Schwellenübertritts** wird als Spikezeitpunkt verzeichnet
- Nach dem Schwellenuebertritt wird das Membranpotential ueblicherweise **zurückgesetzt** (auf den Wert des Ruhemembranpotentials)

3 Integralgleichung

(strombasierter Leckintegrator)

*Burkitt AP (2006) A review of the integrate-and-fire neuron model: I.
Homogeneous synaptic input. Biological Cybernetics 95, p. 1–19*

3 Mathematisches Modell : Strombilanz + Differentialgleichung



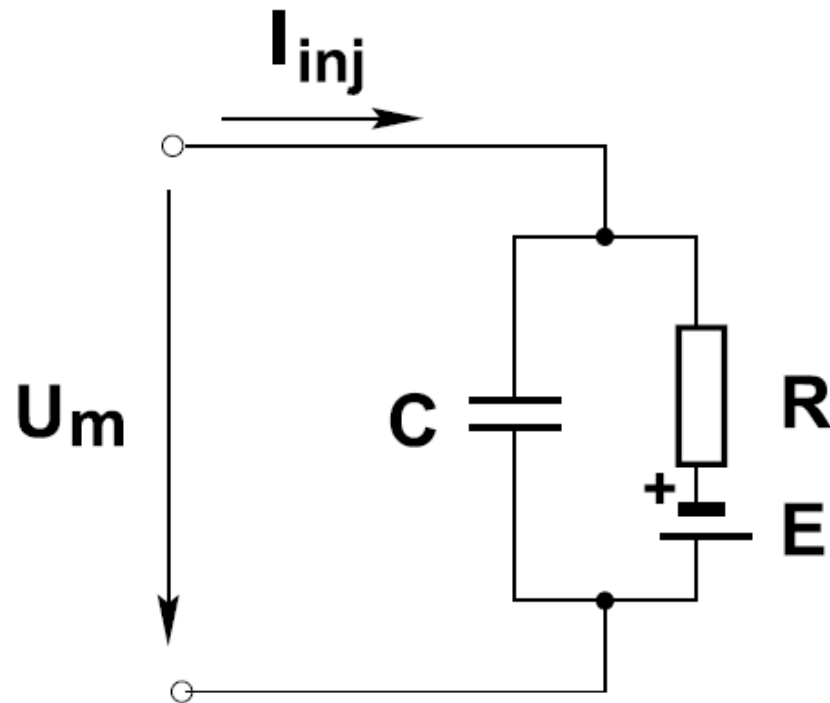
- Kirchhoffsches Gesetz: $I_{inj} = I_C + I_R$

Q	Ladung
I	Strom (=Ladung pro Zeit)
U_m	Membranspannung
C	Kapazität des Kondensators
R	Ohmscher Widerstand

Strombilanzgleichung

I_{inj} steht fuer einen Eingangsstrom, der durch Synapsen an Dendrit und Soma vermittelt wird, oder auch fuer einen Eingangsstrom, der im Experiment durch eine Elektrode zugefuehrt (injiziert) wird

3 Mathematisches Modell : Strombilanz + Differentialgleichung



Q	Ladung
I	Strom (=Ladung pro Zeit)
U_m	Membranspannung
C	Kapazität des Kondensators
R	Ohmscher Widerstand

- Kirchhoffsches Gesetz: $I_{inj} = I_C + I_R$
- Strom über Kapazität:
Ableitung von $CU = Q$ nach der Zeit
- Strom über Widerstand: Ohmsches Gesetz

$$I_R = \frac{U_m - E}{R}$$

- Gesamt:

$$C \frac{dU_m}{dt} + \frac{U_m(t) - E}{R} = I_{inj}(t)$$

Strombilanzgleichung

(Gewöhnliche Lineare Differentialgleichung 1. Ordnung)

I_{inj} steht fuer einen Eingangsstrom, der durch Synapsen an Dendrit und Soma vermittelt wird, oder auch fuer einen Eingangsstrom, der im Experiment durch eine Elektrode zugefuehrt (injiziert) wird

Tafelrechnung : Integration der Differentialgleichung (Strombilanz) fuehrt zum Faltungsintegral, das den dynamischen Verlauf der Membranspannung beschreibt. 1. Loesung der homogenen Gleichung, 2. Loesung fuer die inhomogene Gleichung. Es ergibt sich fuer die Zeitkonstante der Membran:

$$\tau = R \cdot C$$

FIN

Appendix : *In Silico* Integrated Circuit Neuron Models

Die meisten Modelle, die in der Neurobiologie Anwendung finden sind *fiktive Modelle*, d.h. sie sind theoretische Konstrukte, die mathematisch (mathematical model) berechnet oder numerisch simuliert (computational models) werden. Es gibt aber auch *real implementierte Modelle*, die Neuronen in Form integrierter Schaltkreise (ICs) nachbilden. Auf diese Weise lassen sich bereits heute relative grosse Netzwerke vieler Neurone auf einen Chip bringen. Deren Dynamik kann dabei schneller ablaufen als die Dynamik der natürlichen Vorbilder, dadurch kann man solche Netzwerke auch als superschnellen Simulationsersatz nutzen. Die Zukunft sieht vor, solche Chips auch mit realem Nervengewebe zu verbinden, und so eine Verschaltung von echten und real modellierten neuroanalen Netzwerken zu erzielen. Weiteres zukünftiges Anwendungsgebiet der Neuronchips liegen in der Robotik und die KI.

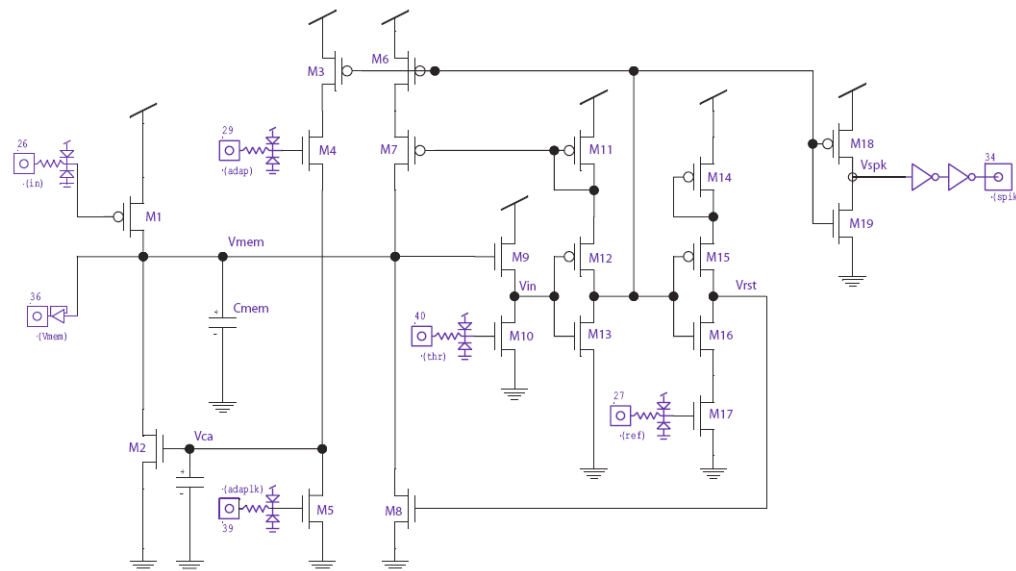
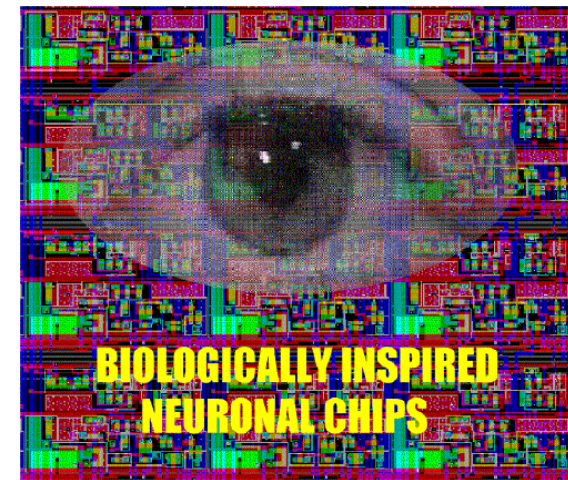


Figure 8.3: Low power integrate and fire neuron.



<http://www.ini.unizh.ch/teaching/avlsi/WS05-06/winter.html>

References

Bear, Connors, Paradiso (2007) Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins

Burkitt AP (2006) A review of the integrate-and-fire neuron model: I. Homogeneous synaptic input. Biological Cybernetics 95, p. 1–19

Dyan P, Abbott LF (2001) Theoretical Neuroscience, MIT Press, ISBN 0-262-04199-5

Herz A, Gollisch T, Machens CK, Jaeger D (2006) Modeling Single-Neuron Dynamics and Computations: A Balance of Detail and Abstraction. Science 314, p. 80–84

Hille B (2001) Ion Channels of Excitable Membranes, 3rd ed., Sinauer Associates

Principles of Neural Science. Kandel, Schwarzt, Jessell (Eds.), Mcgraw-Hill, 4th ed., 1999

Reading

Dyan & Abbott (2001) is the state-of-the art introduction to computational and theoretical neuroscience

Bear, Connors & Paradiso (2007) is suggested for a general introduction to neuroscience