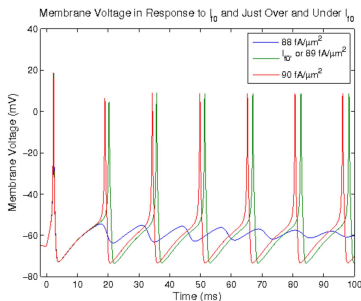


Dynamische Systeme in der Biologie: Beispiel Neurobiologie

Caroline Geisler
geisler@lmu.de

May 23, 2018

Hodgkin-Huxley (HH) Neuron



Die Gleichung für das Membran-Potential:

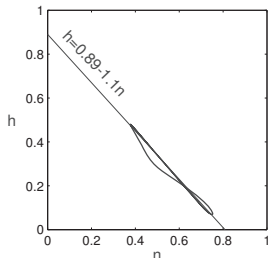
$$C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - \bar{g}_L (V - V_L) + I_{app}$$
$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x (1 - x) - \beta_x x \quad \text{with} \quad x = \{h, m, n\}$$

Reduktion der Dimensionen

- ▶ Approximation und Separation der Zeitskalen:

$$\tau_m \ll \tau_h, \tau_n \quad \text{and} \quad \tau_h \approx \tau_n$$

- ▶ Wir können $m(V, t)$ durch $m_\infty(V)$ ersetzen, wenn wir instantane Dynamik annehmen.
- ▶ Wir nehmen an, dass $n_\infty \approx 1 - h_\infty$ und ersetzen $h(V)$ durch $h(V) = (0.89 - 1.1n(V))$.



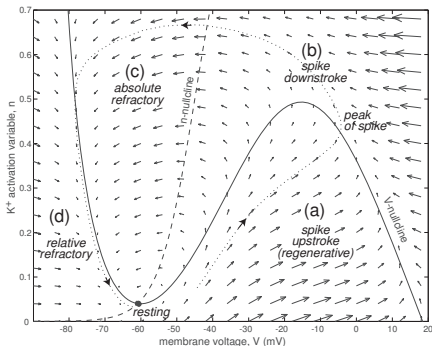
HH-Neuron als 2D-System

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na} m_{\infty}^3 (0.89 - 1.1n)(V - V_{Na}) - g_k n^4 (V - V_k) - g_L (V - V_L) + I_{app}$$
$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}$$

Fixpunkt Lösung für

$I_{app} = 0$: Schnittpunkt der Nullkline

$$C \frac{dV}{dt} = 0 = -I_{ion}$$
$$\frac{dn}{dt} = 0 = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}$$



FitzHugh-Nagumo-Näherung für das HH-Neuron

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= -f(V) - w + I_{app} \equiv F(V, w) \\ \frac{dw}{dt} &= bV - cw \equiv G(V, w)\end{aligned}$$

- ▶ Idee: Separation der Zeit-Skalen: $f(V)$ ist instantan, w ist langsam.
- ▶ $f(V)$ kann durch eine kubische Funktion angenähert werden: $f(V) = V(V - 1)(V - a)$
- ▶ Dieses 2D System kann im Phasenraum analysiert werden.

Stabilitätsanalyse des FHN-Modells

Nullkline:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} = -f(V) - w + I = F(V, w) = 0 &\Rightarrow w = -V(a - V)(1 - V) + I \\ \frac{dw}{dt} = bV - cw = G(V, w) = 0 &w = \frac{b}{c}V\end{aligned}$$

Fixpunkt: Schnittpunkt der Nullkline.

$$-V_{fix}(a - V_{fix})(1 - V_{fix}) + I = \frac{b}{c}V_{fix}$$

Stabilitätsanalyse: $V = V_{fix} + \delta V$ and $w = w_{fix} + \delta w$

Wie wachsen δV und δw ?

$$\begin{aligned}\frac{d(V_{fix} + \delta V)}{dt} &= F(V_{fix}, w_{fix}) + \left. \frac{\partial F}{\partial V} \delta V \right|_{fix} + \left. \frac{\partial F}{\partial w} \delta w \right|_{fix} + O(2) \\ \frac{d(w_{fix} + \delta w)}{dt} &= G(V_{fix}, w_{fix}) + \left. \frac{\partial G}{\partial V} \delta V \right|_{fix} + \left. \frac{\partial G}{\partial w} \delta w \right|_{fix} + O(2)\end{aligned}$$

- ▶ Stabilitätsanalyse als Eigenwertproblem:

$$\begin{pmatrix} \frac{d\delta V}{dt} \\ \frac{d\delta w}{dt} \end{pmatrix} = M \begin{pmatrix} \delta V \\ \delta w \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial V} & \frac{\partial F}{\partial w} \\ \frac{\partial G}{\partial V} & \frac{\partial G}{\partial w} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta V \\ \delta w \end{pmatrix}$$

- ▶ Finde die Eigenwerte der Jacobi-Matrix M: $\det(M - \lambda I) = 0$
- ▶ Die Lösung:

$$a_1 e^{\lambda_1 t} + a_2 e^{\lambda_2 t} \quad \text{mit den Eigenwerten } \lambda_1, \lambda_2$$

- ▶ (V_{fix}, w_{fix}) stabil für $Re\lambda_1, Re\lambda_2 < 0$

Generell: Stabilitätsanalyse in 2D:

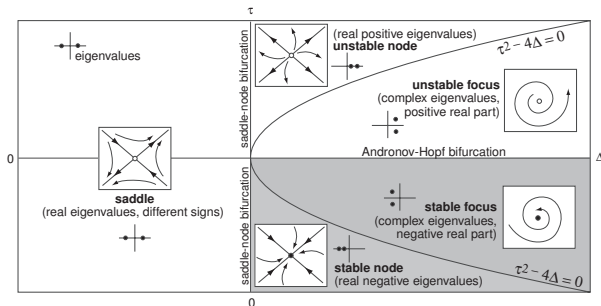
Mit der Matrix:

$$M = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$$

mit $\Delta = \det(M) = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$ und $\tau = \text{Spur } M = a_{11} + a_{22}$.

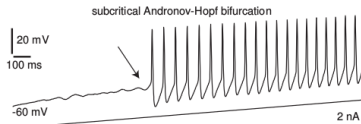
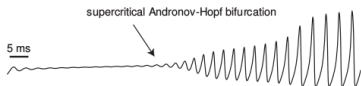
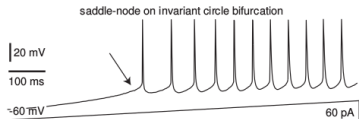
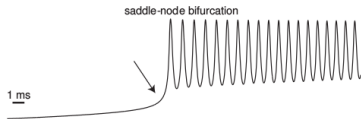
- ▶ Das Eigenwertproblem ist dann $\lambda^2 - \tau\lambda + \Delta = 0$.
- ▶ Die Lösungen $\lambda_{1,2} = \tau/2 \pm \sqrt{\tau^2/4 - \Delta}$ erfüllen $\lambda_1 + \lambda_2 = \tau$ und $\lambda_1\lambda_2 = \Delta$
- ▶ Wenn $\Delta > 0$ und $\tau < 0$, dann ist (V_{fix}, w_{fix}) stabil.
- ▶ Wenn $\tau^2/4 - \Delta < 0$, dann ist die Lösung periodisch.

Dynamische Regime



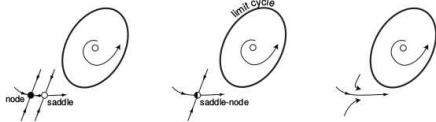
- ▶ $\lambda_{1,2} = \tau/2 \pm \sqrt{\tau^2/4 - \Delta}$ mit $\lambda_1 + \lambda_2 = \tau$ und $\lambda_1 \lambda_2 = \Delta$
- ▶ Die Fixpunkte (V_{fix}, w_{fix}) hängen von I_{app} ab, damit hängen auch Δ und τ von I_{app} ab.
- ▶ Der Übergang von einer dynamischen Region zur anderen: **Bifurkation**

Zwei (bzw. vier) wichtige Bifurkationen

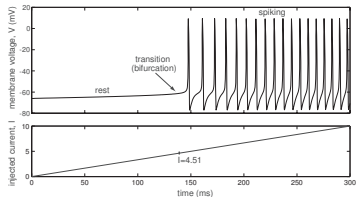
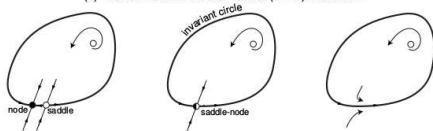


Sattel-Knoten-Bifurkation

(a) saddle-node bifurcation



(b) saddle-node on invariant circle (SNIC) bifurcation



- ▶ Ein stabiler, zwei instabile Fixpunkte
- ▶ Kollision, dann Annihilation des Sattels und des Knotens.
- ▶ Limit cycle um den instabilen Fixpunkt.

Beispiel

Das Modell

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na} m_{\infty}^3 (V - V_{Na}) - g_k n (V - V_k) - g_L (V - V_L) + I_{app}$$
$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}$$

hat nahe der Sattel-Knoten-Bifurkation die topologisch normale Form (numerisch ermittelt)

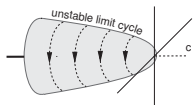
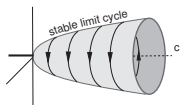
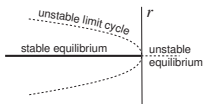
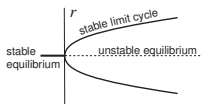
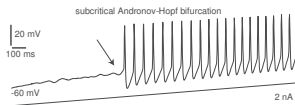
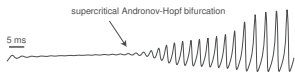
$$\frac{dV}{dt} = (I - a) + b(V + c)^2 \text{ with } a = 4.51, b = 0.1887, c = 61$$

$$\frac{dV}{dt} = (I - a) + b(V + c)^2 \text{ with } a = 4.51, b = 0.1887, c = 61$$

- ▶ Fixpunkte: $dV/dt = 0 \rightarrow V_{1,2} = -c \pm \sqrt{(a - I)/b}$
- ▶ Stabilität: $\partial F/\partial V|_{fix} = \pm 2b\sqrt{(a - I)/b}$
- ▶ Am Bifurkationspunkt geht die Umlaufzeit gegen unendlich:

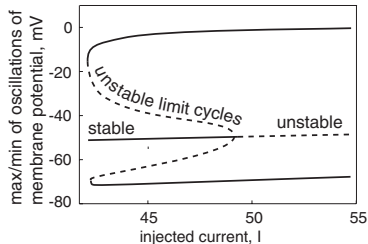
$$T = \frac{\pi}{\sqrt{b(I - a)}}$$

Andronov-Hopf-Bifurkation



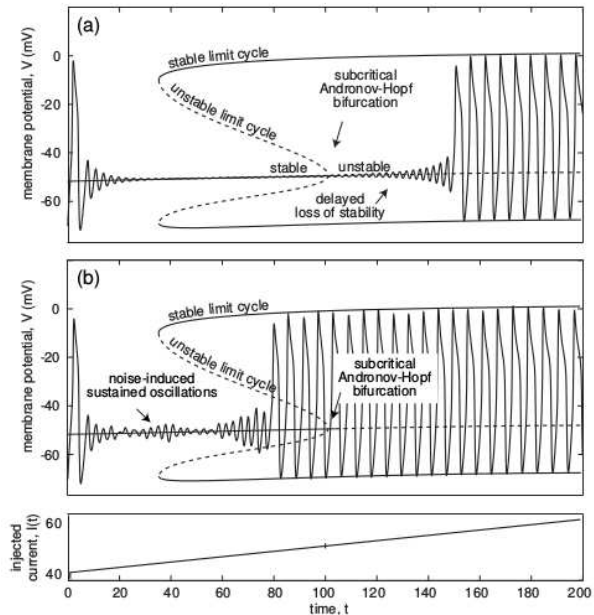
Supercritical ($a < 0$)

Subcritical ($a > 0$)



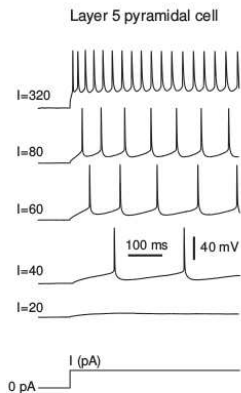
subkritische
Hopf-Bifurkation: Koexistenz
zweier stabiler Zustände:
Ruhe und Limit-Cycles.
⇒ **Bistabilität.**

Bistabilität

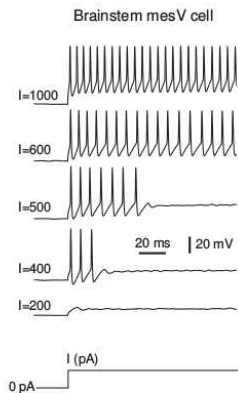


Bifurkation	schnelle Sub-Threshold Oszillationen	Amplitude der AP	Frequenz der AP
Sattel-Knoten	nein	$\neq \text{null}$	$\neq \text{null}$
Sattel-Knoten auf invariantem Kreis	nein	$\neq \text{null}$	$\rightarrow 0$
superkritische Andronov-Hopf	ja	$\rightarrow 0$	$\neq \text{null}$
subkritische Andronov-Hopf	ja	$\neq \text{null}$	$\neq \text{null}$

Bifurkation und Spike-Verhalten



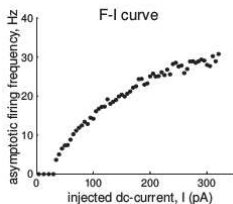
Class 1 excitability



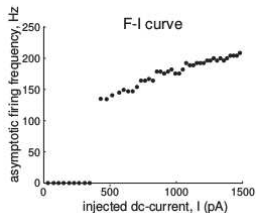
Class 2 excitability

Klasse 1 und 2

Class 1 excitability



Class 2 excitability



- ▶ **Klasse 1:** Aktionspotentiale können beliebig langsam erzeugt werden (Frequenz geht gegen Null). Ruhezustand verschwindet durch eine Sattel-Knoten-Bifurkation auf dem invarianten Kreis.
- ▶ **Klasse 2:** Aktionspotentiale werden in einem relativ schmalen Frequenzband erzeugt. Ruhezustand verschwindet durch Sattel-Knoten-Bifurkation oder verliert seine Stabilität durch eine Andronov-Hopf-Bifurkation

Bilder aus: E.M. Izhikevich "Dynamical Systems in Neuroscience"