

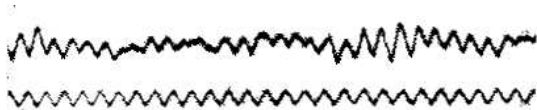
Dynamische Systeme in der Biologie: Beispiel Neurobiologie

Dr. Caroline Geisler
geisler@lmu.de

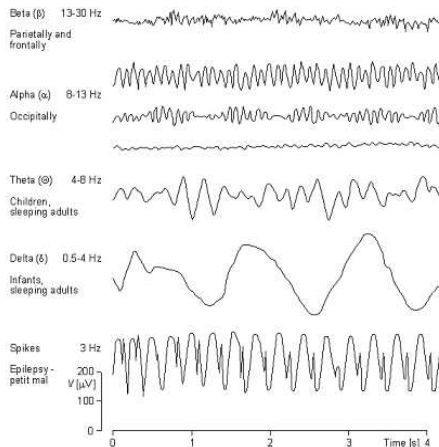
13. Juni 2018

Hans Berger (1873-1941) und das EEG

- ▶ Hans Berger zeichnete 1924 das erste EEG (Elektroenzephalogramm) eines Menschen auf.
- ▶ Er beschrieb die verschiedenen Rhythmen im gesunden und kranken Gehirn, wie z.B. den Alpha-Rhythmus (7-13 Hz) während des wachen und entspannten Zustandes.

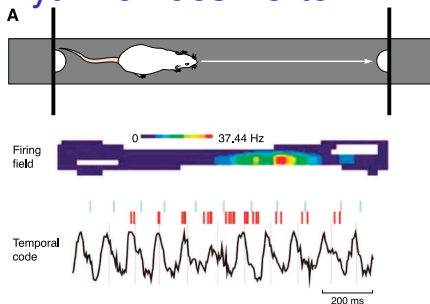


Oszillationen im Gehirn



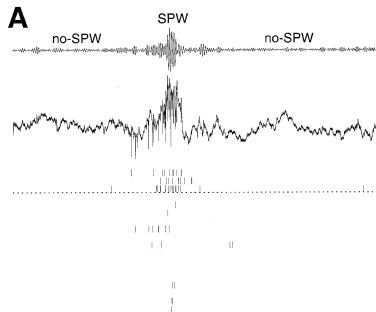
- ▶ **Verschiedene oszillatorische neuronale Aktivitäten sind mit verschiedenen Verhaltensmustern assoziiert.**
- ▶ **Rhythmische Synchronisation neuronaler Aktivität.**
- ▶ **Welche Mechanismen führen zu neuronalen Oszillationen?**

Rhythmen des Kortex I



- ▶ **Theta Oszillationen (7-8Hz)** im Hippocampus; exploratives Verhalten; die Phase der Pyramidenzellen-Spikes codiert den genauen Ort.

(Huxter 2003)



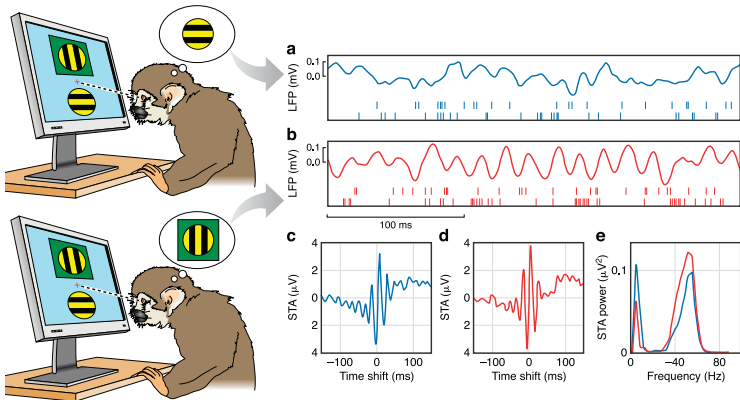
- ▶ **Rippel Oszillationen (> 100Hz)** im Hippocampus; Tiefschlaf; Reaktivierung erlebter Sequenzen; Synaptische Plastizität (Lernen).

(Csicsvari 1999)

Rhythmen des Kortex II

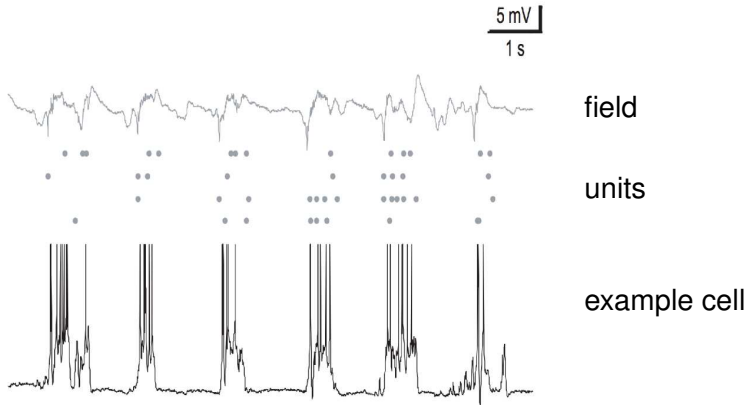
Gamma Oszillationen (30-80Hz): weit verbreitet; Koexistenz mit Theta; Aufmerksamkeit; Integration Sensorischer Information

B

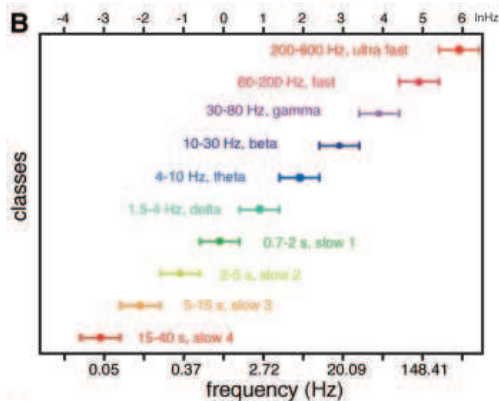


Rhythmen des Kortex III

Up-and-Down Oszillationen ($< 1\text{Hz}$): Tiefschlaf; Wechsel zwischen aktivem und hyperpolarisiertem Zustand;



Neuronale Oszillationen verstehen



(Buzsáki 2004)

- ▶ Neurone als einzelne Oszillatoren
- ▶ Verbindung zwischen Neuronen
- ▶ Synchronisation in neuronalen Netzen
- ▶ Untersuchung in Experimenten und theoretischen Modellen

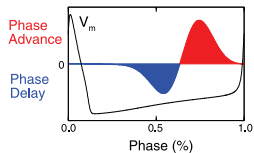
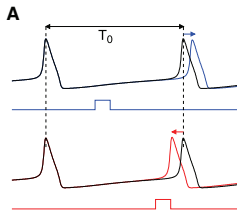
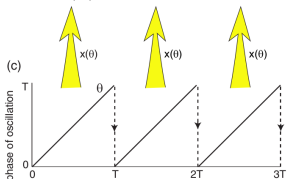
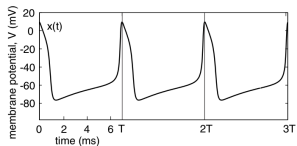
Let's assume that
my brain consists of
two coupled oscillators...

$$\dot{x}_1 = f_1(x_1) + \varepsilon g_{12}(x_1, x_2)$$

$$\dot{x}_2 = f_2(x_2) + \varepsilon g_{21}(x_2, x_1)$$



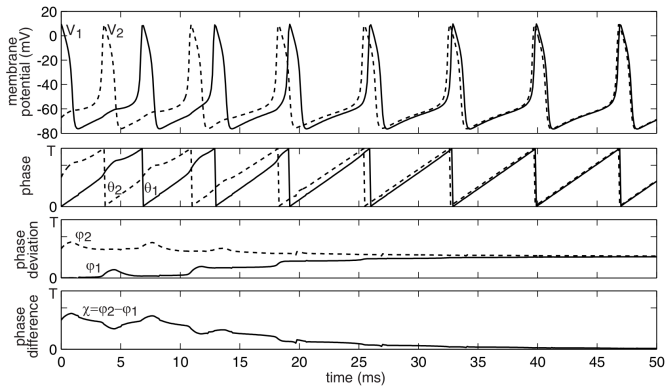
Neuronale Oszillation im Phasenraum



(Izhikevich 2007b und Wang 2010)

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + \varepsilon p(t) \quad \rightarrow \quad \frac{d\theta}{dt} = 1 + \varepsilon \text{PRC}(\theta)p(t)$$

Zwei gekoppelte Oszillatoren



(Izhikevich 2007b)

System schwach gekoppelter Oszillatoren

$$\frac{dx_i}{dt} = f(x_i) + I_{syn} = f(x_i) + \varepsilon \sum_{j=1}^n g_{ij}(x_i, x_j)$$

Die entsprechenden Phasen:

$$\frac{d\theta_i}{dt} = 1 + \varepsilon Q_i(\theta_i) \sum_{j=1}^n g_{ij}(x_i(\theta_i), x_j(\theta_j))$$

Langsame Phasen-Veränderung:

$$\theta_i(t) = t + \phi_i$$

$$\rightarrow \frac{d\phi_i}{dt} = \varepsilon Q_i(t + \phi_i) \sum_{j=1}^n g_{ij}(x_i(t + \phi_i), x_j(t + \phi_j))$$

$$\begin{aligned}
 \frac{d\phi_i}{dt} &= Q_i(t + \phi_i) \sum_{j=1}^n g(x_i(t + \phi_i), x_j(t + \phi_j)) \\
 &= \omega_i + \sum_{i \neq j} H_{ij}(\phi_j - \phi_i)
 \end{aligned}$$

mit

$$H_{ij}(\phi_j - \phi_i) = \frac{1}{T} \int_0^T Q_i(t) g(x_i(t), x_j(t + \phi_j - \phi_i)) dt$$

Zwei gekoppelte Oszillatoren:

$$\frac{d\phi_1}{dt} = \omega_1 + H_1(\phi_2 - \phi_1) \quad (I)$$

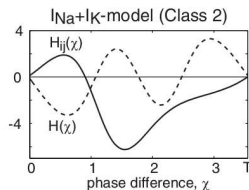
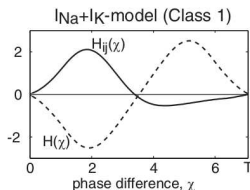
$$\frac{d\phi_2}{dt} = \omega_2 + H_2(\phi_1 - \phi_2) \quad (II)$$

Zwei schwach gekoppelte Oszillatoren

Subtrahiere (I) von (II), mit $\chi = \phi_2 - \phi_1$ und $\omega = \omega_2 - \omega_1$

$$\frac{d\chi}{dt} = \omega + H_2(-\chi) - H_1(\chi) \equiv \omega + H(\chi)$$

- ▶ Fixpunkt: $H(\chi) = -\omega$
- ▶ Stabil für: $dH(\chi)/d\chi|_{fix} < 0$



Beispiel aus der Übung

Zwei gekoppelten Oszillatoren:

$$\dot{\phi}_1 = \omega_1 + c_1 \sin(\phi_2 - \phi_1)$$

$$\dot{\phi}_2 = \omega_2 + c_2 \sin(\phi_1 - \phi_2)$$

Bestimmt werden soll Fixpunkte und deren Stabilität als Funktion von $\omega = \omega_1 - \omega_2$, $c = c_1 + c_2$ und $\chi = \phi_2 - \phi_1$.

- ▶ Subtraktion: $\dot{\chi} = \omega - c \cdot \sin(\chi)$
- ▶ Fixpunkte: $\dot{\chi} = 0 \leftrightarrow \chi_1^* = \arcsin(\omega/c), \chi_2^* = \pi - \arcsin(\omega/c)$
- ▶ Stabilität: $\frac{d}{d\chi}\dot{\chi} = -c \cos(\chi)$

$$\chi_1^* : -c \cos[\arcsin(\omega/c)] = -c \sqrt{1 - (\omega/c)^2} < 0 \quad \text{stabil}$$

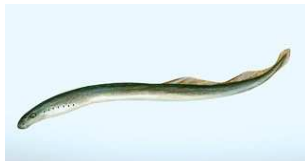
$$\chi_2^* : -c \cos[\pi - \arcsin(\omega/c)] = c \sqrt{1 - (\omega/c)^2} > 0 \quad \text{instabil}$$

Für $\omega = 0$: stabil in Phase; instabil in Anti-Phase

Was wir von zwei Oszillatoren lernen...

- ▶ Neurone mit Type I PRC synchronisieren anti-phasisch mit exzitatorischen Synapsen. Aber synchronisieren mit inhibitorischen Synapsen.
- ▶ Neurone mit Type II PRC synchronisieren in Phase mit exzitatorischen schnellen Synapsen. Je mehr negativ die PRC, desto größer die Chance für Synchronisation.
- ▶ Langsame Rhythmen können mit exzitatorischen Synapsen synchronisiert werden.
- ▶ Schnelle Rhythmen brauchen langsame inhibitorische Synapsen zur Synchronisation.
- ▶ Synchronisation ist möglich mit schnellen exzitatorischen und langsamen inhibitorischen Synapsen (feed-back-loop).

Eine Kette aus gekoppelten Oszillatoren



Beispiel: die
Schwimm-Bewegungen der
Neunaugen

$$\frac{d\phi_1}{dt} = \omega_1 + H^+(\phi_2 - \phi_1)$$

\vdots

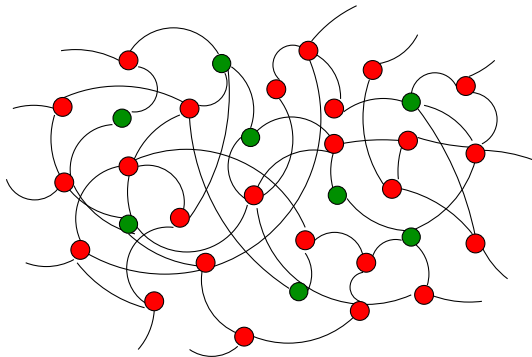
$$\frac{d\phi_k}{dt} = \omega_k + H^-(\phi_{k-1} - \phi_k) + H^+(\phi_{k+1} - \phi_k)$$

\vdots

$$\frac{d\phi_n}{dt} = \omega_n + H^-(\phi_{n-1} - \phi_n)$$

- ▶ Welche Lösung ergibt eine “Traveling Wave”?

Synchronisation im neuronalen Netz



Synaptische Dynamik

Exponentieller Zerfall:

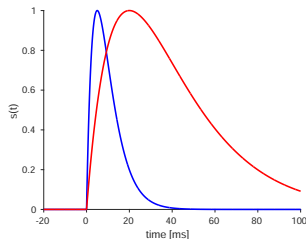
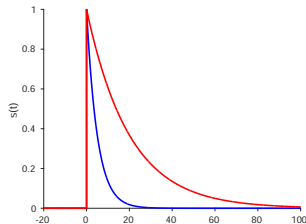
$$\frac{ds}{dt} = \delta(t) - \frac{s}{\tau}$$
$$\rightarrow s(t) = s_0 \frac{1}{\tau} e^{-(t-t_0)/\tau}$$

Alpha-Funktion:

$$s(t) = s_0 \frac{(t-t_0)}{\tau} e^{-(t-t_0)/\tau}$$

exzitatorisch: $\tau = 5\text{ms}$

inhibitorisch: $\tau = 20\text{ms}$



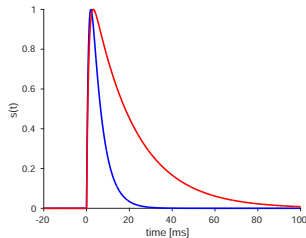
Differenz zweier Exponential-Funktionen:

$$\frac{ds}{dt} = x(t) - \frac{s}{\tau_d}$$

$$\frac{dx}{dt} = \delta(t_0) - \frac{x}{\tau_r}$$

$$\rightarrow s(t) = s_0 \left(e^{-(t/\tau_d)} - e^{-(t/\tau_r)} \right)$$

$$s_{max} = s_0 \left(\frac{\tau_r}{\tau_d} \right)^{\tau_r / (\tau_d - \tau_r)} \left(1 - \frac{\tau_r}{\tau_d} \right)$$



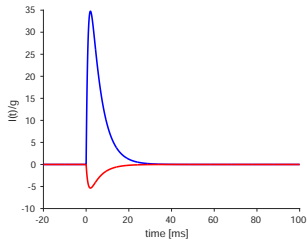
Synaptischer Strom $I(t)$:

$$I_{AMPA}(t) = g_{AMPA} \cdot s_{AMPA}(t) \cdot (V - E_{AMPA})$$

$$I_{GABA}(t) = g_{GABA} \cdot s_{GABA}(t) \cdot (V - E_{GABA})$$

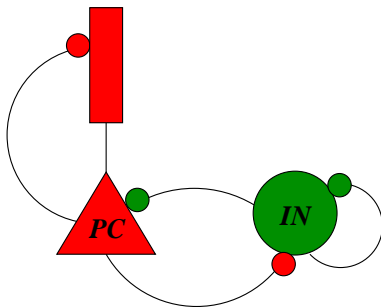
$$E_{AMPA} = 0 \text{ mV}$$

$$E_{GABA} = -75 \text{ mV}$$



Post-Synaptisches Potential ca. < 1 mV.

Gamma Oszillationen: Synaptische Verbindungen



PING: **P**yramidal-**I**nter**N**euron-**G**amma

ING: **I**nter**N**euron-**G**amma

Oszillationen in neuronalen Netzen

Verschiedene Mechanismen können Oszillationen generieren:

- ▶ **Excitation** zwischen Neuronen: Netz aus Pyramiden-Zellen
- ▶ **Inhibition** zwischen Neuronen: Netz aus Interneuronen
- ▶ **Exzitation-Inhibition** feedback-loop. Schnelle Exzitation, langsame Inhibition.
- ▶ **Gap-Junctions**: Elektrische Kopplung zwischen Neuronen.
- ▶ **Schrittmacher-Neurone**: diktieren anderen Populationen Rhythmus (Thalamus, Mediales Septum)

Neuronales Netz: System aus Differential-Gleichungen

Beispiel: Hodgkin-Huxley-Neurone mit 4 gekoppelten DGL für V_i , h_i , n_i and s_i

$$\frac{dV_i}{dt} = -\frac{\bar{g}_{Na^+}}{C} m_\infty^3(V_i) h_i (V_i - E_{Na^+}) - \frac{\bar{g}_{K^+}}{C} n_i^4 (V_i - E_{K^+}) - \frac{\bar{g}_L}{C} (V_i - E_L) - \frac{\bar{g}_{syn}}{C} s_i (V_i - E_{syn}) - I_{app,i}(t)$$

$$\frac{dh_i}{dt} = \alpha_h(V_i)(1 - h_i) - \beta_h(V_i)h_i$$

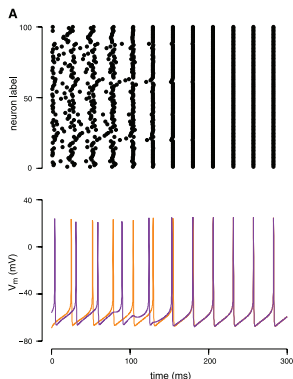
$$\frac{dn_i}{dt} = \alpha_n(V_i)(1 - n_i) - \beta_m(V_i)n_i$$

$$\frac{ds_i}{dt} = \alpha \sum_j \frac{1}{1 + \exp(-(V_j - \theta_{syn})/2))} (1 - s_i) - \beta s_i$$

Numerische Lösung in Python, C, C++, Matlab, etc.

Gamma Oszillationen im inhibitorischen Netzwerk

- ▶ Wittington, Traub und Kollegen: Gamma Oszillationen (30-80Hz) *in vitro* nach Blockade von AMPA und NMDA Rezeptoren.
- ▶ Zeit-Konstante der inhibitorischen Synapse korrelierte mit Frequenz des Rhythmus.



Gamma Oszillationen im Modell:
inhibitorisches Netzwerk (Wang
and Buzsaki 1996)

- ▶ modifiziertes HH Neuron vom Type I
- ▶ realistische Synapsen

(Wang 2010)

Referenzen

- ▶ **(Buzsáki 2004)** Buzski G., Draguhn A. *Neuronal oscillations in cortical networks*. Science 2004 Jun 25; 304 (5679):1926-9.
- ▶ **(Csicsvari 1999)** Csicsvari J., Hirase H., Czurko A., Mamiya A., Buzsaki G. *Oscillatory coupling of hippocampal pyramidal cells and interneurons in the behaving Rat*. J Neurosci 1999 Jan; 19(1):274-87
- ▶ **(Fries 2001)** Fries P., Reynolds J.H., Rorie A.E., Desimone R. *Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention*. Science. 2001 Feb 23;291(5508):1560-3.
- ▶ **(Huxter 2003)** Huxter J., Burgess N., O'Keefe J. *Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells*. Nature. 2003 Oct 23;425(6960):828-32.
- ▶ **(Izhikevich 2007b)** Izhikevich E.M. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. Chapter 10 <https://www.izhikevich.org/publications/dsn.pdf>
- ▶ **(Salinas 2001)** Salinas E., Sejnowski T.J. *Correlated neuronal activity and the flow of neural information*. Nat Rev Neurosci. 2001 Aug;2(8):539-50.
- ▶ **(Wang 2010)** Wang X.-J. *Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition*. Physiol. Rev. 2010, 90: 1195-1268