

NYILATKOZAT

Név: Molnár Adrienn

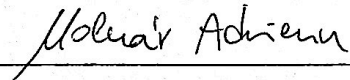
ELTE Természettudományi Kar, szak: Matematika BSc

NEPTUN azonosító: F3K4GX

Szakedolgozat címe:
Idegsejthálózatok dinamikai modelljei

A **szakedolgozat** szerzőjeként fegyelmi felelősségem tudatában kijelentem, hogy a dolgozatom önálló szellemi alkotásom, abban a hivatkozások és idézések standard szabályait következetesen alkalmaztam, mások által írt részeket a megfelelő idézés nélkül nem használtam fel.

Budapest, 2023.05.31



a hallgató aláírása

Idegsejthálózatok dinamikai modelljei

Diplomamunka

Írta: Molnár Adrienn

Alkalmazott matematikus szak

Témavezető:

Dr. Simon L. Péter, tanszékvezető egyetemi tanár
Alkalmazott Analízis és Számításmatematikai Tanszék
Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar



Eötvös Loránd Tudományegyetem
Természettudományi Kar

2023

Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás	2
1. Bevezetés	3
2. Autonóm egyenletek, dinamikai rendszerek	4
3. A neuron működésének modelljei	11
4. Neuron tüzelési modelljei	14
4.1. Lineáris modell	16
4.2. Nemlineáris modell	23
4.3. Exponenciális modell	26
Összefoglalás	31
Hivatkozások	32

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Simon Péternek, aki iránymutatásával, szakmai tudásával és türelmével jelentős mértékben hozzájárult a szakdolgozatom elkészüléséhez.

Köszönöm továbbá a családomnak, a barátomnak és barátaimnak, hogy egyetemi tanulmányaim során végig mellettem álltak, támogattak és hittek bennem.

1. fejezet

Bevezetés

A neuronok működésének matematikai modelljeinek vizsgálata kiemelt fontosságú a neurológia, a számítástudomány és a mesterséges intelligencia területén. A neuronok elektromos impulzusokkal kommunikálnak egymással, és ezen impulzusok átvitele hozzájárul az agy komplex működéséhez. Az ilyen típusú kommunikáció megértése lehetővé teszi számunkra, hogy jobban megértsük az agy működését és a kognitív folyamatokat.

Egy hatékony eszköz a neuronok működésének modellezésére a differenciálegyenletek alkalmazása. A differenciálegyenletek matematikai leírások, amelyek a függvények és azok deriváltjai közötti kapcsolatot írják le. A neuron tüzelési modellekben a differenciálegyenletek lehetővé teszik számunkra, hogy leírjuk a neuronok elektromos aktivitásának dinamikáját az idő függvényében.

Ezen szakdolgozat célja, hogy bemutassa egyes neuron tüzelési modellek differenciálegyenletek segítségével történő leírását és ezek MATLAB segítségével történő ábrázolását. Az ode45 differenciálegyenleteket megoldó függvény segítségével azonosítjuk a modell paramétereit és megjelenítjük az időben változó neuronális aktivitást. Ennek révén lehetőség nyílik a neuronok közötti kölcsönhatások vizsgálatára, a tüzelési mintázatok elemzésére és a rendszer viselkedésének jobb megértésére.

A következő fejezetben áttekintjük az autonóm egyenletek, dinamikai rendszerek, lineáris rendszerek és periodikus megoldások alapvető definícióit és tételeit. Példaként bemutatom a Lotka-Volterra modellt, amely egy matematikai modell, melyet általában populációk dinamikai leírására használnak. Itt részletesen megvizsgáljuk a modell stabilitását és periodikus megoldásait.

A 3. fejezetben részletesen bemutatjuk egy neuron működését. Áttekintjük az agyi struktúrák és neuronok alapvető jellemzőit, például az idegsejtek felépítését és a membránpotenciál alakulását, illetve hogy hogyan kommunikálnak egymással a neuronok elektromos impulzusok segítségével.

A 4. fejezetben a neuron tüzelési modelljei közül bemutatjuk a lineáris, nemlineáris és exponenciális modelleket. Részletesen kifejtjük ezen modellek matematikai leírását és tulajdonságait, továbbá megvizsgálunk egyes hiányosságokat, illetve a modellek közötti kapcsolatot. MATLAB segítségével ábrázoljuk egy neuron tüzelését különböző modelleket használva, majd elemezzük, hogy különböző bemeneti paraméterek hatására hogyan változik a neuron tüzelésének gyakorisága.

2. fejezet

Autonóm egyenletek, dinamikai rendszerek

Az elméleti összefoglaló a [2] könyv alapján kerül bemutatásra.

Az autonóm egyenlet olyan folyamatokat modellez, melyekben a rendszer pillanatnyi állapota (kezdeti érték) meghatározza, hogy milyen állapotokon megy keresztül a rendszer, ahogy telik az idő. Az ilyen típusú, determinisztikus rendszereket dinamikai rendszereknek nevezzük.

2.1. Definíció. Legyen $M \subset \mathbb{R}^N$ tartomány, $f : M \rightarrow \mathbb{R}^N$ a lokális Lipschitz-feltételnek eleget tevő függvény. Az

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) \tag{2.1}$$

más alakban $\dot{x} = f \circ x$, differenciálegyenletet autonóm differenciálegyenletnek nevezzük.

Az autonóm differenciálegyenletek megoldásainak legfontosabb tulajdonsága az eltolással szembeni invariancia.

2.2. Állítás. Ha az $x : I \rightarrow \mathbb{R}^N$ függvény megoldása a (2.1) egyenletnek az $I \subset \mathbb{R}$ nyílt intervallumon, akkor bármely $\vartheta \in \mathbb{R}$ esetén az $\mathbb{R} \ni t \mapsto y(t) := x(t + \vartheta)$ függvény is megoldás az $I - \{\vartheta\} := \{t \in \mathbb{R} : t + \vartheta \in I\}$ intervallumon.

2.3. Definíció. Tetszőleges $p \in M$ pont esetén a $\{\varphi(t, p) : t \in I(p)\} = \mathcal{R}_{\varphi(\cdot, p)}$ görbét a p pont pályájának nevezzük.

Dinamikai rendszerek

2.4. Definíció. A $\varphi : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^N$ folytonos függvényt dinamika rendszernek nevezzük az \mathbb{R}^N fázistéren, ha rendelkezik az alábbi két tulajdonsággal:

1. $\varphi(0, p) = p$, minden $p \in \mathbb{R}^N$ esetén,
2. $\varphi(t + s, p) = \varphi(t, \varphi(s, p))$, minden $p \in \mathbb{R}^N$ és $t, s \in \mathbb{R}$ esetén.

A dinamika rendszer valamely determinisztikus folyamat modellje. Az \mathbb{R}^N fázistér a rendszer állapotainak halmaza, a $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^N \ni (t, p) \mapsto \varphi(t, p)$ függvény pedig azt adja meg, hogy melyik állapotba kerül a rendszer a p állapotból indulva t idő múlva.

2.5. Definíció. Legyen $\varphi : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^N$ dinamikai rendszer és $p \in \mathbb{R}^N$ tetszőleges pont. A $\{\varphi(t, p) : t \in \mathbb{R}\} \mathcal{R}_{\varphi(\cdot, p)}$ görbét a p pont pályájának (trajektóriájának) nevezzük.

2.6. Definíció. A $p \in \mathbb{R}^N$ pont egyensúlyi pont vagy stacionárius pont, ha minden $t \in \mathbb{R}$ számra $\varphi(t, p) = p$. A $p \in \mathbb{R}^N$ pontot periodikus pontnak nevezzük, ha van olyan $T \in \mathbb{R}^+$ szám, hogy bármely $t \in \mathbb{R}$ számra $\varphi(t + T, p) = \varphi(t, p)$. Ha ez az egyenlőség egyetlen T -nél kisebb pozitív számra sem áll fenn, akkor T alapperiódus. A periodikus pont pályáját periodikus pályának nevezzük.

2.7. Állítás. Periodikus pont pályájának minden pontja ugyanakkor alapperiódussal periodikus.

2.8. Tétel. Ha a $p \in \mathbb{R}^N$ pont pályája metszi önmagát, akkor p vagy egyensúlyi pont, vagy periodikus pont.

2.9. Lemma. Legyen $v : \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^+$ a lokális Lipschitz-feltételnek eleget tevő függvény. Ekkor $\dot{x}(t) = f(x(t))$ és az $\dot{y}(t) = f(y(t))v(y(t))$ differenciálegyenletek pályái megegyeznek, rajtuk az irányítás egyforma.

Lineáris rendszerek

Legyen $N \in \mathbb{N}$, $A \in \mathbb{R}^{N \times N}$, és tekintsük az

$$\dot{x}(t) = Ax(t) \tag{2.2}$$

differenciálegyenlet-rendszert.

Legyen $N = 2$, azaz A 2×2 -es mátrix. Lineáris algebrából tudjuk, hogy bármely $A \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ mátrix az alábbi három mátrix valamelyikéhez hasonló.

$$(A) = \begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \mu \end{pmatrix} \quad (B) = \begin{pmatrix} \lambda & 1 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix} \quad (C) = \begin{pmatrix} \alpha & -\beta \\ \beta & \alpha \end{pmatrix}$$

ahol $\lambda, \mu, \alpha, \beta \in \mathbb{R}$.

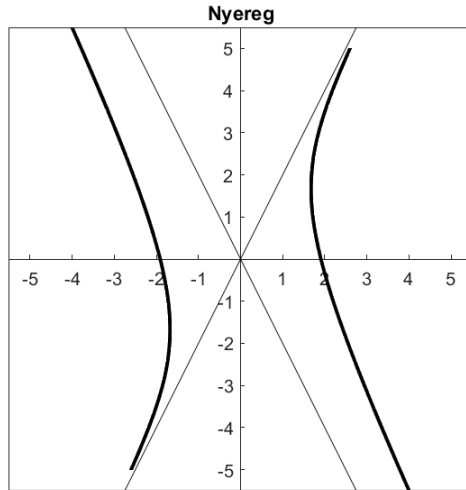
A mátrixokban szereplő elemeket az A mátrix sajátértékei a következőképpen határozzák meg. Az (A) esetben λ és μ az A mátrix valós sajátértékei (lehet $\lambda = \mu$ is). A (B) esetben λ az A mátrix egyetlen valós sajátértéke, a sajátaltér egydimenziós. A (C) esetben $\alpha \pm i\beta$ az A mátrix komplex (nem valós) sajátértékei. A fenti mátrixok Jordan-alakú mátrixok.

Tegyük fel, hogy a mátrix nonszinguláris, azaz a nulla nem sajátérték, tehát csak az origó az egyensúlyi pont.

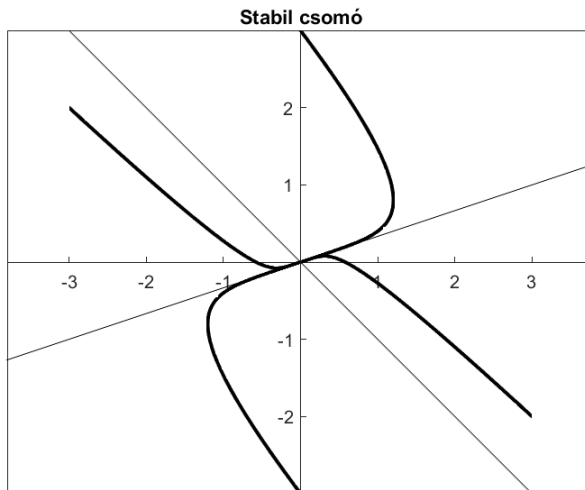
2.10. Definíció. Legyen az (2.2) egyenletben az A mátrix nonszinguláris és hasonló az (A) típusú mátrixhoz. Ha λ és μ is pozitív, akkor az origót instabilis csomópontnak nevezzük. Ha λ és μ is negatív, akkor az origót stabilis csomópontnak nevezzük. Ha λ és μ különböző előjelű, akkor az origót nyeregpontra nevezzük.

2.11. Definíció. Legyen az (2.2) egyenletben az A mátrix nonszinguláris és hasonló az (B) típusú mátrixhoz. Ha λ pozitív, akkor az origót instabilis elfajult csomópontnak nevezzük. Ha λ negatív, akkor az origót stabilis elfajult csomópontnak nevezzük.

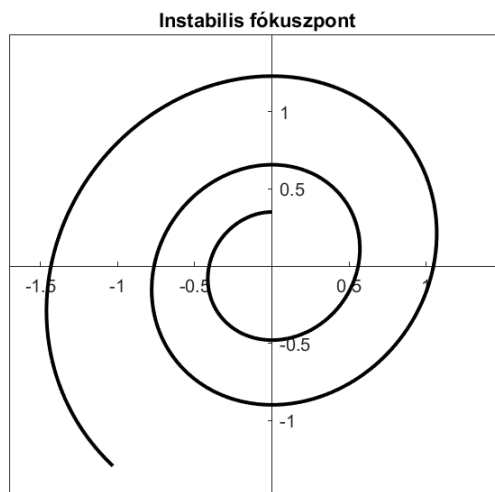
2.12. Definíció. Legyen az (2.2) egyenletben az A mátrix nonszinguláris és hasonló az (c) típusú mátrixhoz. Ha α (azaz A sajátértékének valós része) pozitív, akkor az origót instabilis fókuszpontra nevezzük. Ha α negatív, akkor az origót stabilis fókuszpontra nevezzük. Ha $\alpha = 0$, akkor az origót centrumnak nevezzük.



2.1. ábra. Példa nyeregpontra: Tekintsük a $\dot{x} = x - y$, $\dot{y} = y - 4x$ rendszert. A rendszerhez tartozó mátrix sajátértékei $\lambda = 3$ és $\mu = -1$, tehát az origó nyeregpont.



2.2. ábra. Példa stabilis csomópontra: Tekintsük a $\dot{x} = -2x + 3y$, $\dot{y} = x - 4y$ rendszert. A rendszerhez tartozó mátrix sajátértékei $\lambda = -5$ és $\mu = -1$, tehát az origó stabilis csomópont.



2.3. ábra. Példa instabilis fókuszpontra: Tekintsük a $\dot{x} = 0.2x - 1.01y$, $\dot{y} = x$ rendszert. A rendszerhez tartozó mátrix sajátértékei $\lambda = 0.1 \pm i$, tehát az origó instabilis fókuszpont.

Periodikus megoldások

Legyen $M \subset \mathbb{R}^N$ tartomány és legyen $\varphi : \mathbb{R} \times M \rightarrow M$ dinamikai rendszer.

2.13. Definíció. Legyen $L \subset \mathbb{R}^N$ $N - 1$ dimenziós hipersík ν normálvektorral. A $\Sigma \subset L \cap M$ összefüggő halmazzat transzverzális metszetnek nevezzük, ha $\langle \nu, \partial_1 \varphi(0, q) \rangle \neq 0$ minden $q \in \Sigma$ pontban.

A Poincaré-leképzés formális értelmezéséhez tekintsünk egy Σ transzverzális metszetet, melynek van olyan p belső pontja és $T \in \mathbb{R}^+$ szám, hogy $\varphi(T, p) \in \Sigma$, és $t \in]0, T[$ esetén $\varphi(t, p) \notin \Sigma$.

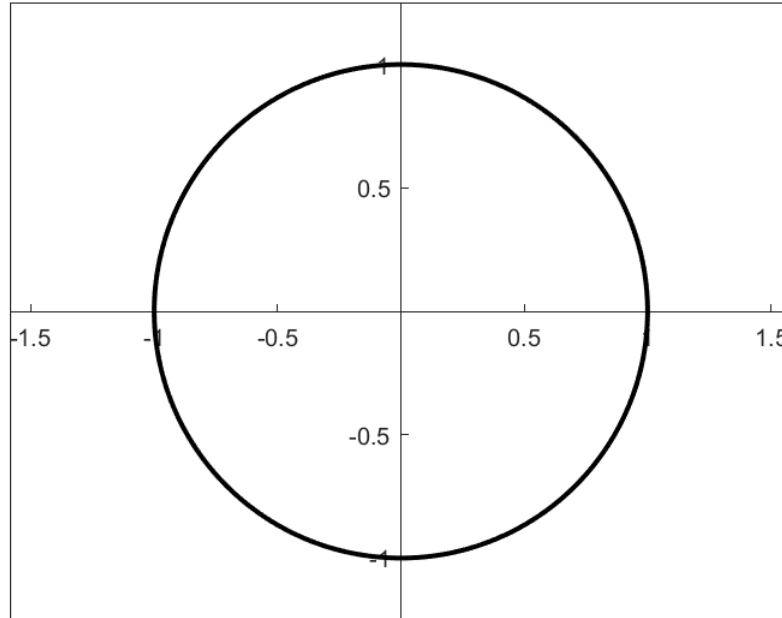
2.14. Állítás. A p pontnak van olyan $U \subset \Sigma$ környezete, és létezik olyan $\Theta : U \rightarrow \mathbb{R}$ folytonosan differenciálható függvény, melyre $\Theta(p) = T$ és minden $q \in U$ pont esetén $\varphi(\Theta(q), q) \in \Sigma$.

2.15. Definíció. A $P : U \rightarrow \Sigma, P(q) = \varphi(\Theta(q), q)$ függvényt a Poincaré-leképzésnek nevezzük.

A Poincaré-leképzés segítségével találhatunk periodikus pályákat. Ha a p pont a Poincaré-leképzésnek fix pontja, tehát $P(p) = p$, akkor a p pontból induló megoldás T idő alatt visszajut a p pontba, azaz p periodikus pont.

2.16. Állítás. A p pont pontosan akkor periodikus, ha a Poincaré-leképzésnek fix pontja, azaz $P(p) = p$.

2.17. Definíció. A Poincaré-leképzés p fix pontját stabilisnak nevezzük, ha minden $\varepsilon \in \mathbb{R}^+$ számhoz van olyan $\delta \in \mathbb{R}^+$ szám, amelyre $|q - p| < \delta$ és $n \in \mathbb{N}$ esetén $|\mathcal{P}^n(q) - p| < \varepsilon$. A p fix pontot aszimptotikusan stabilisnak nevezzük, ha stabilis, és $|q - p| < \delta$ esetén $\lim_{n \rightarrow +\infty} \mathcal{P}^n(q) = p$.



2.4. ábra. A $\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{bmatrix}$ rendszer periodikus megoldása.

1. Példa

A **Lotka-Volterra-féle differenciálegyenlet-rendszer** többféle jelenség modelljéül szolgál. A populációdinamikában az úgynevezett ragadozó-zsákmány modellek prototípusa, de oszcilláló kémiai reakciók leírására is alkalmas.

Az egyszerűsített ragadozó-zsákmány (egyszerűség kedvéért róka-nyúl) modellben két faj (róka és nyúl) egyedszámának változását vizsgálják egy adott területen. A folyamat t időpontbeli állapotát az $(x(t), y(t))$ kétdimenziós vektorral adhatjuk meg, ahol $x(t)$ a nyulak számát, $y(t)$ pedig a rókákét jelöli a t időpontban. A nyulak számának változását a természetes szaporodás és a rókákkal való találkozás gyakorisága határozza meg. Az előbbi növeli, utóbbi csökkenti az egyedszámukat. A rókák egyedszámának változását a természetes halálozás és a nyulakkal való találkozás gyakorisága határozza meg. Az előbbi csökkenti, míg az utóbbi növeli az egyedszámukat. A találkozás gyakoriságát xy értékével arányosnak vehetjük. A természetes szaporodásról, illetve halálozásról feltehetjük, hogy az x , illetve y értékével arányos. Így, ha az egyszerűség kedvéért az arányossági tényezőket egységnyinek választjuk, az alábbi differenciálegyenlet-rendszert kapjuk.

$$\dot{x} = x - xy \quad \dot{y} = xy - y \quad (2.3)$$

A változók jelentését figyelembe véve feltesszük, hogy $x, y \geq 0$.

Határozzuk meg az egyensúlyi pontokat:

$$0 = x - xy$$

$$0 = xy - y$$

Ekkor az egyensúlyi pontok a következők lesznek: $(0, 0)$ és $(1, 1)$.

A rendszerhez tartozó Jacobi-mátrix a következő:

$$\begin{pmatrix} 1 - y & -x \\ y & x - 1 \end{pmatrix}$$

A $(0, 0)$ egyensúlyi ponthoz tartozó Jacobi-mátrix:

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$$

melynek sajátértékei $\lambda_1 = 1 > 0$ és $\lambda_2 = -1 < 0$, tehát a $(0, 0)$ instabil egyensúlyi pont.

Az $(1, 1)$ egyensúlyi ponthoz tartozó Jacobi-mátrix:

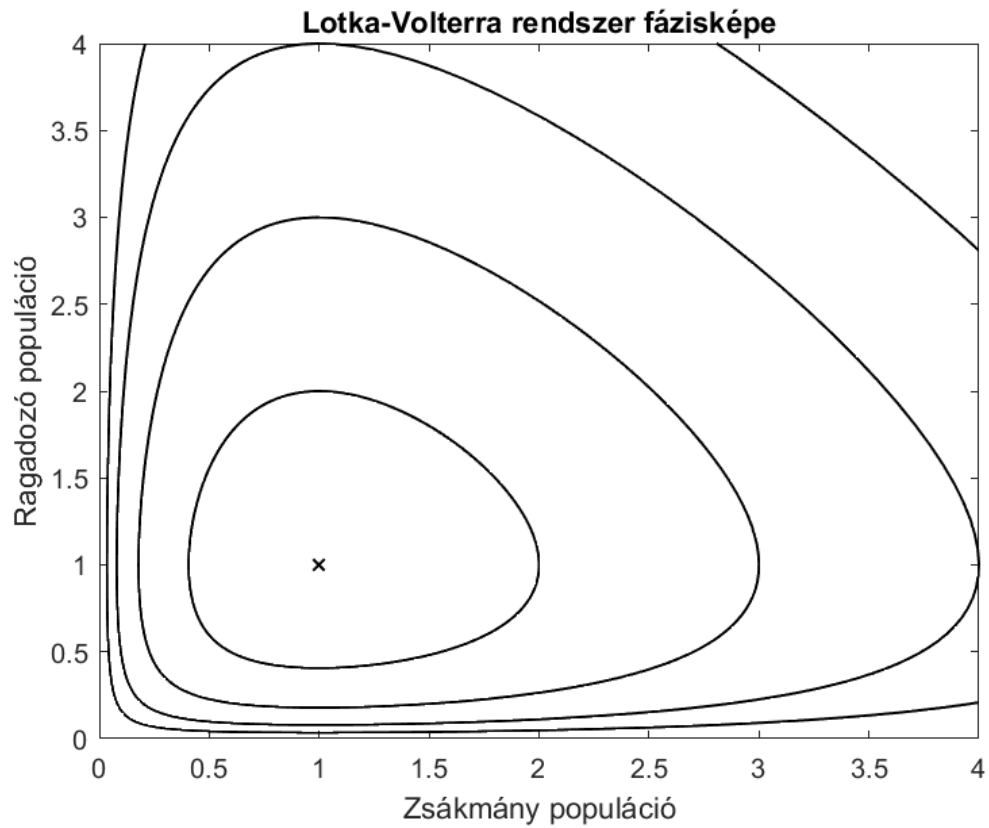
$$\begin{pmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}$$

melynek sajátértékei $\lambda_1 = i$ és $\lambda_2 = -i$ komplex számok. Ebben az esetben az $(1, 1)$ egyensúlyi pont centrum lesz.

Legyen a fázistér az (\mathbb{R}_0^+) halmaz. A folyamatot leíró φ függvényt az $\dot{x} = x - xy$ $\dot{y} = xy - y$ autonóm differenciálegyenlet-rendszer határozza meg. Ez az egyenletrendszer szimbolikusan nem oldható meg, a fázisképet mégis meg tudjuk adni, ugyanis a rendszernek egyszerű képlettel megadható V első integrálja van:

$$V(p, q) := p - \ln(p) + q - \ln(q) \text{ ahol } ((p, q) \in (\mathbb{R}_0^+)^2).$$

Ez azt jelenti, hogy a megoldások a V függvény szintvonalain haladnak.



A Lotka-Volterra modell fázisképét az alábbi MATLAB kóddal ábrázoltam az ode45 függvény használatával, melynek a részletesebb bemutatása a 4. fejezetben található.

```
1  % Lotka-Volterra-féle differenciálegyenlet-rendszer
2  dx_dt = @(x, y) x - x*y;
3  dy_dt = @(x, y) x*y - y;
4
5  % Fáziskép ábrázolása
6  figure;
7  title('Lotka-Volterra rendszer fázisképe');
8  xlabel('Zsákmány populáció');
9  ylabel('Ragadozó populáció');
10
11 % Kezdeti értékek inicializálása
12 x0_values = {[1,2], [1,3], [1,4], [1,5]};
13
14 hold on;
15 for i = 1:length(x0_values)
16     x0 = x0_values{i};      % Kezdeti pont
17     tspan = [0 10];       % Időtartomány
18     options = odeset('MaxStep', 0.1);
19     [t, x] = ode45(@(t, y) [dx_dt(y(1), y(2)); dy_dt(y(1), y(2))], tspan,
20                   x0, options);
21     plot(x(:, 1), x(:, 2), 'k', 'LineWidth', 1)
22 end
23
24 % Kezdeti pont jelölése
25 plot(1, 1, 'kx', 'LineWidth', 1);
26
27 xlim([0 4]);
28 ylim([0 4]);
29 box on;
30 hold off;
```

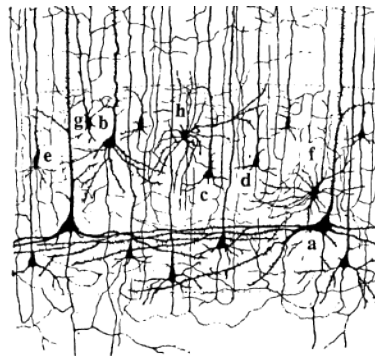
2.1. Kód. Lotka-Volterra modell MATLAB használatával

3. fejezet

A neuron működésének modelljei

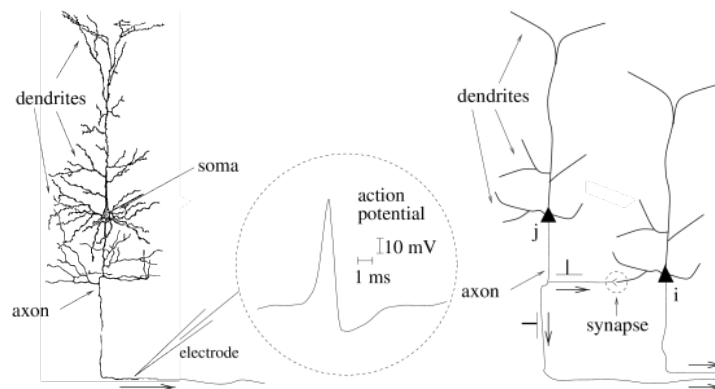
Az alábbi szakasz az [1] és [3] könyvek alapján készült.

Az elmúlt száz évben a biológiai kutatás hatalmas mennyiségű részletes ismeretet halmozott fel az agy szerkezetéről és működéséről. A központi idegrendszer elemi feldolgozó egységei a neuronok, amelyek bonyolult mintázatban kapcsolódnak egymáshoz. Az alábbi ábrán egy ilyen neuronhálózat egy aprócska része látható, amely Ramón y Cajal, az idegtudományok egyik úttörőjének 1900 körül készült rajzát mutatja. Számos háromszög vagy kör alakú sejttesttel és hosszú, drótszerű nyúlványokkal rendelkező neuront különböztethetünk meg. Ezzel a képpel csak bepillantást nyerhetünk az agykéregben található neuronhálózatba. A valóságban az agykérgi neuronok és kapcsolataik sűrű hálózatba tömörülnek, köbmilliméterenként megközelítőleg 10^4 sejttesttel és több kilométernyi "vezetékkel". Az agy különböző területein a hálózat mintázata eltérő lehet.



Egy tipikus neuron három funkcionálisan elkülönülő részre, a dendritre, a szómára és az axonra osztható. A dendritek "bemeneti eszközként" működnek, más neuronoktól származó jeleket gyűjteneek és továbbítják azokat a szóma felé. A szóma a "központi feldolgozó egység", amely egy fontos feldolgozási lépést hajt végre: ha a szóma összes bemenete meghalad egy bizonyos küszöbértéket, kimeneti jel keletkezik. A kimeneti jelet a "kimeneti eszköz", az axon fogadja, amely továbbítja a jelet más neuronokhoz.

A két neuron közötti kapcsolatot szinapszisznak nevezzük. Tegyük fel, hogy egy neuron jelet küld egy szinapszison keresztül. A küldő neuront preszinaptikus sejtnek, a fogadó neuront pedig poszt-szinaptikus sejtnek szoktuk nevezni. Egyetlen neuron a gerincesek agykérgében gyakran több mint 10^4 poszt-szinaptikus neuronhoz kapcsolódik. Sok axonelágazás a neuron közvetlen közelében végződik, de az axon több centimétert is kinyúlhat, hogy elérje az agy más területein lévő neuronokat.



Az ideális tüzelő neuron

A neurális jelek rövid elektromos impulzusokból állnak, és úgy figyelhetők meg, hogy egy elektródát helyezünk a neuron szómájára, vagy a szóma vagy az axon közelébe. Az impulzusok, úgynevezett akciós potenciálok vagy tüskék amplitúdója körülbelül 100 mV, és jellemzően 1-2 ms időtartamúak. Az impulzus formája nem változik, ahogy az akciós potenciál az axon mentén terjed. Egy neuron által kibocsátott akciós potenciálok láncolata rendszeres vagy szabálytalan időközönként bekövetkező események sorozata. Mivel egy adott neuron izolált tüskéi egyformán néznek ki, az akciós potenciál formája nem hordoz semmilyen információt, inkább a tüzelések száma és időzítése a fontos. Az akciós potenciál a jelátvitel elemi egysége.

Szinapszisok

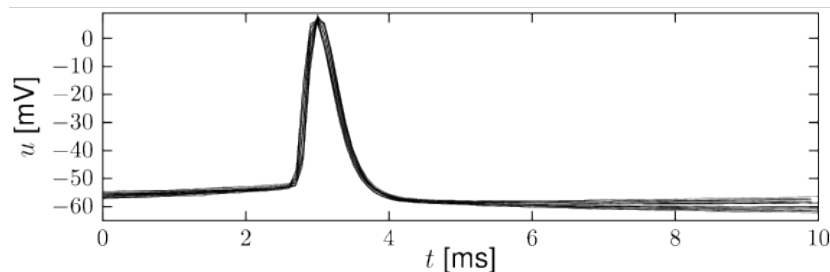
A szinapszisban a preszinaptikus neuron axonja érintkezik a poszt-szinaptikus sejt dendritjével (vagy szómájával). A gerincesek agyában a szinapszisok leggyakoribb típusa a kémiai szinapszis. A kémiai szinapszisban az axonvégződés nagyon közel kerül a poszt-szinaptikus neuronhoz, és csak egy apró rés marad a pre- és poszt-szinaptikus sejtmembrán között. Ezt nevezzük szinaptikus résnek. Amikor egy akciós potenciál érkezik a szinapszisba, biokémiai feldolgozási lépések összetett láncolatát indítja el, amely a neurotranszmitter felszabadulásához vezet a preszinaptikus terminálból a szinaptikus résbe. Amint a transzmitter molekulák elérik a poszt-szinaptikus oldalt, a poszt-szinaptikus sejtmembránban lévő speciális receptorok érzékelik őket, és (közvetlenül vagy egy biokémiai jelátviteli láncon keresztül) speciális csatornák megnyitására vezetnek, ami az extracelluláris folyadékból ionok beáramlását eredményezi a sejtbe. Az ionbeáramlás viszont megváltoztatja a membránpotenciált a poszt-szinaptikus helyen, így végül a kémiai jel elektromos válaszra változik. A poszt-szinaptikus neuron egy preszinaptikus tüskére adott feszültségválaszát poszt-szinaptikus potenciálnak nevezzük.

Membránpotenciál

Az idegrendszer szempontjából fontos elektromos jel az idegsejt belseje és a sejten kívüli közeg közötti elektromos potenciálkülönbség. Nyugalmi körülmények között a neuron sejtmembránjának belső potenciálja körülbelül -70 mV a környezet potenciáljához képest (amelyet egyezményesen 0 mV-ban határoznak meg). A sejtmembránban található ionpumpák tartják fenn koncentrációs gradienseket, amelyek biztosítják a membránpotenciál-különbséget.

Például a Na^+ sokkal koncentráltabb a neuronon kívül, mint belül, és a K^+ koncentrációja jelentősen magasabb a neuronon belül, mint a sejten kívüli közegben. Az ionok tehát mind a feszültség-, mind a koncentrációs gradiensek miatt áramlanak be és ki a sejtbe. A nyitott csatornákon keresztül a sejtől kiáramló pozitív töltésű ionok (vagy a sejtbe beáramló negatív töltésű ionok) formájában jelentkező áram negatívabbá teszi a membránpotenciált, ezt a folyamatot nevezzük hiperpolarizációnak. A sejtbe áramló áram a membránpotenciált kevésbé negatív vagy akár pozitív értékekre változtatja. Ezt depolarizációnak nevezzük.

Ha egy neuron eléggé depolarizálódik ahhoz, hogy a membránpotenciált egy küszöbérték fölé emelje, pozitív visszacsatolási folyamat indul be, és a neuron akciós potenciált generál. Az akciós potenciál a sejtmembrán elektromos potenciáljának nagyjából 100 mV-os ingadozása, amely körülbelül 1 ms-ig tart (3.1 ábra). Egy neuron tüzelése a sejtek tüzelésének közelmúltbeli előzményeitől is függ. Néhány ezredmásodpercig, közvetlenül a tüzelés után, gyakorlatilag lehetetlen újabb tüske elindítása. Ezt nevezzük abszolút refrakter periódusnak. Egy hosszabb, relatív refrakter időszaknak nevezett intervallumban, amely a tüzelés után akár több tíz milliszekundumig is eltarthat, nehezebb akciós potenciált kiváltani.



3.1. ábra. Az akciós potenciál a sejtmembrán elektromos potenciáljának nagyjából 100 mV-os ingadozása, amely körülbelül 1 ms-ig tart.

Az akciós potenciálok nagy jelentőséggel bírnak, mivel ez a membránpotenciál-ingadozás egyetlen olyan formája, amely nagy távolságokra képes terjedni. A küszöbérték alatti potenciálingadozások 1 mm-es vagy annál kisebb távolságokon jelentősen csillapodnak. Ezzel szemben az akciós potenciálok aktívan regenerálódnak az axon folyamatai mentén, és gyorsan, nagy távolságokra képesek terjedni csillapítás nélkül.

A kémiai szinapszisokon kívül a neuronok elektromos szinapszisokkal is összekapcsolódhatnak, amelyeket néha réskapcsolatoknak neveznek. Speciális membránfehérjék közvetlen elektromos kapcsolatot hoznak létre a két neuron között. A réskapcsolatok funkcionális vonatkozásairól nem sokat tudunk, de feltételezhetően részt vesznek a neuronok szinkronizálásában.

4. fejezet

Neuron tüzelési modelljei

A neuron tüzelési modelljei az [1] könyv alapján kerülnek bemutatásra.

A tüzelés hatása a posztszinaptikus neuronra egy intracelluláris (sejten belüli) elektródával rögzíthető, ami a sejt belseje és környezete közötti $u(t)$ potenciálkülönbséget méri. Ezt a potenciálkülönbséget nevezzük membránpotenciálnak. Bármilyen bemenet nélkül a neuron nyugalmi állapotban van, ami állandó u_{rest} membránpotenciálnak felel meg. Egy tüzelés után a potenciál megváltozik, és végül visszaesik a nyugalmi potenciálra. Ha a változás pozitív, a szinapszis gerjesztőnek mondjuk. Ha a változás negatív, a szinapszis gátló.

Nyugalmi állapotban a sejtmembrán már erősen negatív polarizációjú, körülbelül -65 mV.

Posztszinaptikus potenciálok

Formalizáljuk a fenti megfigyeléseket. Vizsgáljuk meg az i neuron membránpotenciáljának $u_i(t)$ időbeli lefolyását. Mielőtt a j preszinaptikus neuron $t = 0$ -kor tüzel, $u_i(t) = u_{rest}$. $t > 0$ esetén az elektródán az i neuron válaszát látjuk.

$$\epsilon_{ij}(t) := u_i(t) - u_{rest}$$

Ha az $u_i(t) - u_{rest}$ feszültségkülönbség pozitív (negatív), akkor gerjesztő (gátló) posztszinaptikus potenciált kapunk.

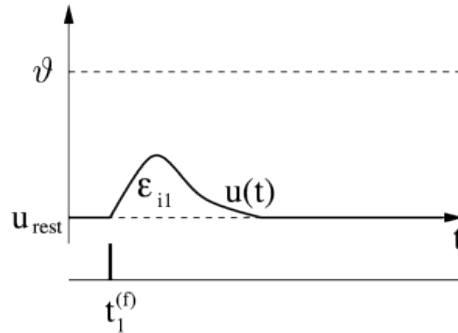
Tüzelési küszöbérték és akciós potenciál

Tekintsünk két preszinaptikus neuront $j = 1, 2$. A $j = 1$ neuron tüzelési időpontjai $t_1^{(1)}, t_1^{(2)}, \dots$, ugyanígy a $j = 2$ neuron pedig $t_2^{(1)}, t_2^{(2)}, \dots$ időpontokban tüzel. Minden egyes tüzelés egy-egy ϵ_{i1} vagy ϵ_{i2} posztszinaptikus potenciált idéz elő. Amíg csak kevés bemeneti tüske van, a potenciál teljes változása megközelítőleg az egyes posztszinaptikus potenciálok összege:

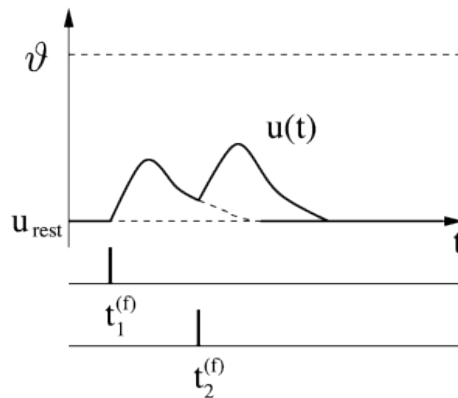
$$u_i(t) = \sum_j \sum_f \epsilon_{ij}(t - t_j^f) + u_{rest}$$

azaz a membránpotenciál lineáris.

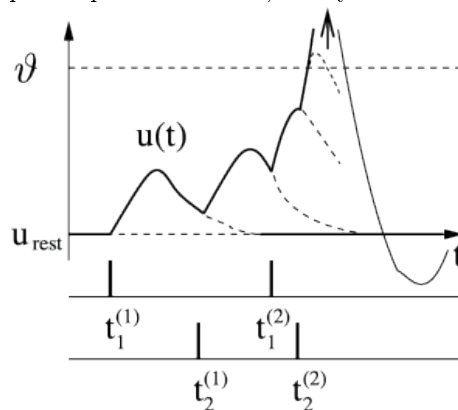
A linearitás megszakad, ha túl sok bemeneti tüske érkezik egy rövid intervallum alatt. Amint a membránpotenciál elér egy ϑ kritikus értéket, már nem tudjuk egyszerűen összegzésként leírni: a membránpotenciál impulzusszerű kiugrást mutat, amelynek amplitúdója körülbelül 100 mV. Ez a rövid feszültségimpulzus az i neuron axonja mentén továbbterjed a többi neuron szinapszisaihoz. Az impulzus után a membránpotenciál nem tér vissza közvetlenül a nyugalmi potenciálra, hanem sok neurontípus esetében a nyugalmi érték alatti hiperpolarizációs fázison megy keresztül.



Minden preszinaptikus neuron tüzelése gerjesztő posztzinaptikus potenciált vált ki, amely elektródával mérhető $u_i(t) - u_{rest}$ potenciálkülönbségként.



A $j=2$ preszinaptikus neuron tüzelése röviddel a $j=1$ neuron tüzelése után egy második posztzinaptikus potenciált okoz, amely hozzáadódik az elsőhöz.



Ha $u_i(t)$ eléri a ϑ küszöbértéket, akkor a neuron tüzel. Ennek következtében a membránpotenciál nagy pozitív impulzusszerű kitérésbe kezd. Az impulzus után a feszültség visszatér az u_{rest} alatti értékre.

4.1. ábra. Az i posztzinaptikus neuron két preszinaptikus neuron, $j = 1, 2$ bemenetét kapja.

4.1. Lineáris modell

A alábbi szakaszban bemutatom az Integrate-and-Fire modellek legegyszerűbb modelljét, melyet 'Leaky Integrate-and-Fire' (LIF) modellnek hívnak. A modell két részből áll: egy lineáris differenciálegyenletből, amely a membránpotenciál alakulását írja le, és egy küszöbértékből a neuron tüzeléséhez.

Láttuk, hogy egy durva közelítéssel a neurális dinamika felfogható úgy, mint egy összegzési folyamat, amelyhez hozzáveszünk egy olyan mechanizmust, amely bizonyos kritikus feszültség felett akciós potenciálokat vált ki. A kísérletekben a tüzelési időket gyakran úgy határozzák meg, mint azt a pillanatot, amikor a membránpotenciál alulról elér valamilyen küszöbértéket. A neurális dinamika fenomenológiai modelljének felépítése érdekében a tüzeléshez szükséges kritikus feszültséget egy ϑ formális küszöbértékkal írjuk le. Ha az $u_i(t)$ feszültség (amely az összes bemenet összesített hatását tartalmazza) alulról eléri a ϑ értéket, azt mondjuk, hogy az i neuron tüzel. A küszöb átlépésének pillanata határozza meg a $t_i^{(f)}$ tüzelési időt.

A modell kihasználja azt a tényt, hogy egy adott neuron akciós potenciáljai mindig nagyjából azonos alakúak. Ha egy akciós potenciál alakja mindig azonos, akkor az alak nem használható információ továbbítására: az információt inkább az tartalmazza, hogy a neuron tüzelt-e vagy sem. Ezért az akciós potenciálok "eseményekre" redukálódnak, amelyek az idő egy pontos pillanatában történnek.

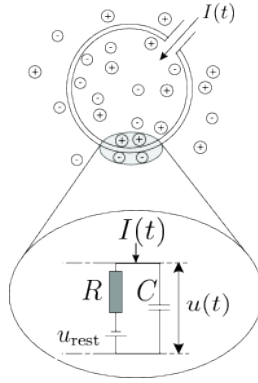
Azokat a neuronmodelleket, amelyekben az akciós potenciálokat eseményekként írják le, "Integrate-and-Fire" modelleknek nevezik. Az Integrate-and-Fire modelleknek két különálló része van, mindkettő szükséges a dinamikájuk meghatározásához: egy egyenlet, amely leírja a membránpotenciál $u_i^{(t)}$ alakulását és egy mechanizmus a tüzeléshez.

A bemenetek integrálása

Az u_i változó az i neuron membránpotenciáljának pillanatnyi értékét írja le. Bemenet hiányában a potenciál nyugalmi értéke u_{rest} . Ha egy neuron $I(t)$ áramot kap, vagy szinaptikus bemenetet kap más neuronoktól, az u_i potenciál eltér a nyugalmi értékétől.

Ahhoz, hogy egy olyan egyenlethez jussunk, amely a pillanatnyi $u_i(t) - u_{rest}$ feszültséget az $I(t)$ bemeneti árammal kapcsolja össze, az elektromosság elméletéből származó elemi törvényeket használjuk. A neuront sejtmembrán veszi körül, amely meglehetősen jó szigetelő. Ha egy rövid $I(t)$ áramimpulzust juttatunk a neuronba, a $q = \int I(t') dt'$ elektromos töltésnek valahová mennie kell: a sejtmembránt fogja feltölteni. A sejtmembrán tehát úgy viselkedik, mint egy C kapacitású kondenzátor. Mivel a szigetelő nem tökéletes, a töltés idővel lassan átszivárog a sejtmembránon. A sejtmembrán ezért véges R szivárgási ellenállással jellemezhető.

A LIF modellt reprezentáló alapvető elektromos áramkör egy C kondenzátorból és egy R ellenállásból áll, amelyet egy $I(t)$ áram hajt.



4.2. ábra. A neuron, amelyet a sejthártya vesz körül, $I(t)$ bemeneti áramot kap, amely növeli a sejtben lévő elektromos töltést. A sejthártya kondenzátorként működik, amely párhuzamosan kapcsolódik egy ellenállással, amely egy u_{rest} potenciálú akkumulátorral van összekötve.

Ha az $I(t)$ áram eltűnik, akkor a kondenzátoron mért feszültséget az akkumulátor feszültsége u_{rest} adja. Itt egyszerűen "kézzel" beillesztettük az akkumulátort az áramkörbe, hogy figyelembe vegyük a cella nyugalmi potenciálját.

Az áramkör elemzéséhez az áramfenntartási törvényt alkalmazzuk, és a meghajtó áramot két komponensre bontjuk,

$$I(t) = I_R + I_C \quad (4.1)$$

Az első komponens az I_R áram, amely az R lineáris ellenálláson halad át. Ez az Ohm-törvényből kiszámítható: $I_R = u_R/R$, ahol $u_R = u - u_{rest}$ az ellenálláson átmenő feszültség. A második komponens I_C a C kondenzátort tölti fel. A kapacitás $C = q/u$ (ahol q a töltés és u a feszültség) definíciójából a kapacitív áram $I_C = dq/dt = Cdu/dt$. Így

$$I(t) = \frac{u(t) - u_{rest}}{R} + C \frac{du}{dt} \quad (4.2)$$

Az egyenletet megszorozzuk R -rel, és bevezetjük a $\tau_m = RC$ időállandót. Így kapjuk a standard formát:

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - u_{rest}] + RI(t) \quad (4.3)$$

Az u -t a membránpotenciálnak, a τ_m -t pedig a neuron membrán időállandójának nevezzük. Matematikai szempontból az (4.3) egyenlet egy lineáris differenciálegyenlet. Villamosmérnöki szempontból egy RC-áramkör egyenlete, ahol az R ellenállás és a C kondenzátor párhuzamosan van elrendezve. Az idegtudós szemszögéből az egyenletet egy passzív membrán egyenletének nevezzük.

Mi az (4.3) egyenlet megoldása? Feltételezzük, hogy a membránpotenciál $t = 0$ időpontban $u_{rest} + \Delta u$ értéket vesz fel. Ha $t > 0$, akkor a $I(t) = 0$. Intuitív módon azt várjuk, hogy ha elég hosszú ideig várunk, akkor a membránpotenciál visszatér az nyugalmi u_{rest} értékére. Valójában az $u(t_0) = u_{rest} + \Delta u$ kezdeti feltételű differenciálegyenlet megoldása a következő:

$$u(t) - u_{rest} = \Delta u \exp\left(-\frac{t}{\tau_m}\right) \quad (4.4)$$

Bemenet hiányában viszont a membránpotenciál exponenciálisan csökken a nyugalmi értékére. A $\tau_m = RC$ membrán időállandó a csökkenés jellemző ideje. Egy tipikus neuron esetében ez kb. 10 ms, és így meglehetősen hosszú a tüzelés időtartamához képest, amely 1 ms nagyságrendű.

A LIF modell hiányosságai

A LIF modell nagyon leegyszerűsített, és a neurális dinamika sok aspektusát elhanyagolja. Többek között az input, ami érkezik preszinaptikus neuronokból illetve áram hatására is keletkezhet, lineárisan integrálódik, függetlenül a posztszinaptikus neuron állapotától.

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - u_{rest}] + RI(t)$$

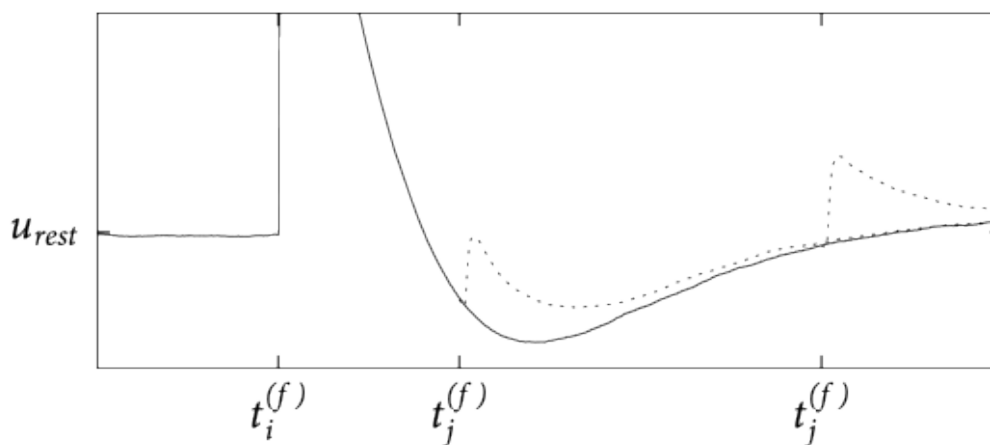
ahol $I(t)$ a bemeneti áram. Továbbá minden egyes tüzelés után a membránpotenciál visszaáll alapállapotba:

$$\text{ha } u(t) = \vartheta \text{ akkor } \lim_{\delta \rightarrow \infty, \delta > 0} u(t + \delta) = u_r$$

így a korábbi tüzelésekről nincs információ.

Továbbá a posztszinaptikus potenciálok alakja nemcsak a depolarizáció mértékétől függ, hanem általánosabban a neuron belső állapotától, például a korábbi akciós potenciálokhoz viszonyított időzítéstől.

Tegyük fel, hogy $t_i^{(f)}$ időpontban akciós potenciál keletkezett és tüzel a preszinaptikus neuron a $t_j^{(f)} > t_i^{(f)}$ időpontban. A posztszinaptikus potenciál formája most a $t_j^{(f)} - t_i^{(f)}$ időponttól függ. Ha a preszinaptikus neuron tüzelése egy posztszinaptikus akciós potenciál alatt vagy röviddel utána érkezik, akkor kevés hatása van, mert az akciós potenciál tüzelésében részt vevő ionszarnak egy része még mindig nyitva van. Ha a tüzelés jóval később következik be, akkor a szokásos méretű posztszinaptikus potenciált hoz létre.



4.3. ábra. A posztszinaptikus potenciálok alakja (szaggatott vonalak) az i neuron utolsó tüzelése óta eltelt $t - t_i^{(f)}$ időtől függ. A posztszinaptikus tüske $t_i^{(f)}$ időpontban indult. A $t_j^{(f)}$ időpontban, röviddel a posztszinaptikus neuron tüskéje után érkező preszinaptikus neuron tüzelése kisebb hatást fejt ki, mint a jóval később érkező tüzelés.

MATLAB eredmények

Ebben a szakaszban a LIF modell MATLAB segítségével történő ábrázolását mutatjuk be. Az ábrázolás során különböző bemeneti paramétereket variálhatunk, például az áramintenzitást vagy a küszöbértéket. Ezek a paraméterek közvetlen hatással vannak az idegsejt működésére és a tüzelés gyakoriságára.

A modellt leíró differenciálegyenletet az ode45 függvény segítségével oldjuk meg.

Az ode45 függvény használata során először meg kell adnunk a differenciálegyenletet, amelyet megszeretnénk oldani. Ezután megadjuk a kezdeti feltételeket és a számítási tartományt. Az ode45 függvény kiszámítja a differenciálegyenlet numerikus közelítését, és visszaadja az eredményt.

Először definiáljuk a következő függvényt:

```
1 % Reset eseményt kezelő függvény
2 function [val, isterminal, dir] = ResetEvent(~, u)
3 % ~: Az első bemeneti argumentum (idő) figyelmen kívül lesz hagyva
4 % u: A membránpotenciál aktuális értéke
5 val = u+40; % Küszöbérték = -40
6 isterminal = 1; % Az esemény bekövetkezte után a számítások leállnak
7 dir = 0; % Nem fontos az esemény bekövetkezésének iránya
8 end
```

4.1. Kód. Visszaállítást kezelő függvény

Ez a függvény egy eseményfüggvényt definiál az ode45 számításokhoz. Az eseményfüggvény felelős az események észleléséért és jelzéséért az ode45 számítások során.

Ebben a konkrét eseményfüggvényben az *val* változó értéke a $u+40$. Ez azt jelenti, hogy az esemény bekövetkezik, amikor a membránpotenciál u értéke eléri vagy átlépi a -40 értéket. Az *isterminal* értéke 1, ami azt jelenti, hogy az esemény bekövetkezte után a számítások leállnak. Az *dir* értéke 0, ami azt jelenti, hogy az esemény minden irányban észlelhető.

Az alábbi kód bemutatja a LIF modell implementációját a MATLAB-ban. Először definiáljuk a konstans értékeket, mint a nyugalmi membránpotenciál, membrán ellenállás, bemeneti áram stb. Ezután inicializáljuk a változókat és létrehozuk a differenciálegyenletet leíró függvényt. Az ode45 függvényt használjuk a differenciálegyenlet numerikus megoldására, és az eredményeket tároljuk az idő- és membránpotenciál vektorokban. Végül a `plot()` függvénnyel ábrázoljuk a membránpotenciál változását az idő függvényében.

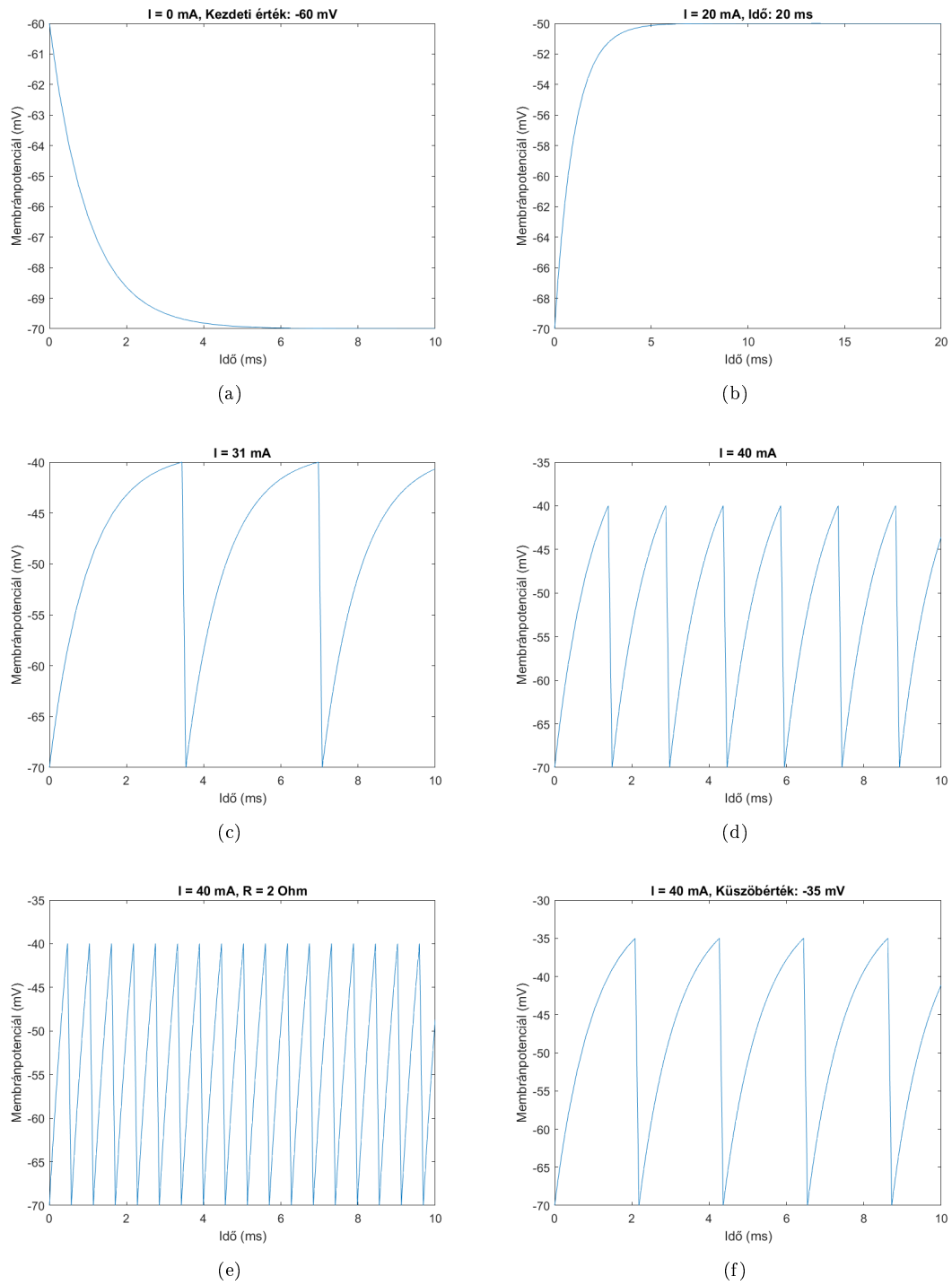
```

1  % Konstans értékek
2  u_rest = -70;      % Nyugalmi membránpotenciál (mV)
3  R = 1;           % Membrán ellenállás (ohms)
4  I = 40;          % Bemeneti áram (mA)
5  T = 10;          % Időtartam (ms)
6  deltaT = 0.1;    % Lépéshossz (ms)
7
8  tspan= [0,T];    % Időintervallum
9
10 % Változók inicializálása
11 t = [];          % Idő vektor
12 u = [];          % Membránpotenciál vektor
13
14 % Leaky Integrate-and-Fire modell egyenlete
15 dudt = @(t, u) (-(u - u_rest) + R*I);
16
17 % Az ode45 számításokhoz az eseményeket kezelő függvény megadása
18 options = odeset('Events', @ResetEvent);
19
20 % Az 'ode45' függvény meghívása
21 % 'dudt' függvény: A differenciálegyenletet tartalmazó függvény
22 % 'tspan': Az időintervallum, amelyen belül számolunk
23 % 'u_rest': A kezdeti membránpotenciál értéke
24 % 'options': Az 'ode45' számításokhoz használt beállítások
25 [t_temp,u_temp] = ode45(dudt, tspan, u_rest, options);
26
27 t = [t; t_temp];  % Új időpontok hozzáadása az idő vektorhoz
28 u = [u; u_temp];  % Új membránpotenciál értékek hozzáadása
29
30 while t(end)<T
31     tspan = [t(end)+deltaT, tspan(2)];
32     options = odeset('Events', @ResetEvent, 'MaxStep', 0.1);
33     [t_temp,u_temp] = ode45(dudt, tspan, u_rest, options);
34     t = [t; t_temp];
35     u = [u; u_temp];
36 end
37
38 plot(t,u)
39 xlabel('Idő (ms)')
40 ylabel('Membránpotenciál (mV)')
41 title('Leaky Integrate-and-Fire Modell')

```

4.2. Kód. LIF modell MATLAB használatával

Az alábbiakban a LIF modell különböző paramétereit változtatva kapott eredmények és azok ábrái láthatóak.



4.4. ábra. A LIF modell ábrázolása MATLAB-ban

A τ_m időskálát mutató változót egységyinek választjuk, így elhagytuk a (4.3) differenciálegyenletből. A modellben a nyugalmi membránpotenciál értéke $u_{rest} = -70$ mV, illetve a legtöbb esetben a küszöbérték -40 mV, az ellenállás (R) értéke 1 ohm, és a szimuláció időtartama 10 másodperc. A következőkben többek között az áramot változtatjuk, hogy megvizsgáljuk a neuron tüzelésének gyakoriságát az áramintenzitás változásának hatására.

Először nem vezetünk áramot a neuronba, azaz $I = 0$, illetve a kezdeti értéket -60 -nak választjuk (lásd **4.4a ábra**). Ekkor a neuron membránpotenciálja a kezdeti -60 mV értékről lecsökken a nyugalmi -70 mV értékre input áram hiányában, és a -70 mV értéken marad.

Ezután növeljük az áramot $I = 20$ mA-re, viszont a neuron még nem kap elég áramot a tüzeléshez, az értéke egy kis idő után stabilizálódik -50 mV körül (**4.4b ábra**).

A **4.4c** és **4.4d** ábrákon jól látható, hogy az áramintenzitás változtatása jelentős hatással van a neuron tüzelésének gyakoriságára. Az áramintenzitás növekedése általában növeli az idegsejt tüzelési gyakoriságát, míg az áramintenzitás csökkenése csökkenti a tüzelési gyakoriságot.

Az ellenállás értékét növelve is növekedés tapasztalunk az idegsejt tüzelési gyakoriságában. A **4.4d** ábrához képest az **4.4e** ábrán csak az ellenállás változtatása a különbség, $R = 1$ -ről $R = 2$ -re növeltük az ellenállást. Amikor az ellenállást növeljük, R értékének növekedése az egyenletben azt eredményezi, hogy az $(u_{rest} - u + R * I)$ kifejezés értéke nagyobb lesz. Ennek következtében a membránpotenciál változása $(\frac{du}{dt})$ gyorsabbá válik, amely befolyásolja a tüzelés gyakoriságát.

Az utolsó (**4.4f**) ábrán pedig a küszöbérték változtatásának hatását láthatjuk a **4.4d** ábrához képest. Ha a küszöbértéket növeljük, akkor a membránpotenciálnak hosszabb időre van szüksége ahhoz, hogy elérje a küszöbértéket. Ez a tüzelési események csökkenését eredményezi, mivel a membránpotenciál lassabban éri el a küszöbértéket, és így kevesebb akciópotenciál jön létre időegységenként. Ezért a küszöbérték változtatása befolyásolja a tüzelés gyakoriságát az LIF modellben. Alacsonyabb küszöbérték esetén a tüzelés gyakoribb lehet, míg magasabb küszöbérték esetén a tüzelés ritkább lesz.

4.2. Nemlineáris modell

Egy általános, nemlineáris integrate-and-fire modellben egyetlen u változóval leírva a membránpotenciálra vonatkozó egyenlet a következő:

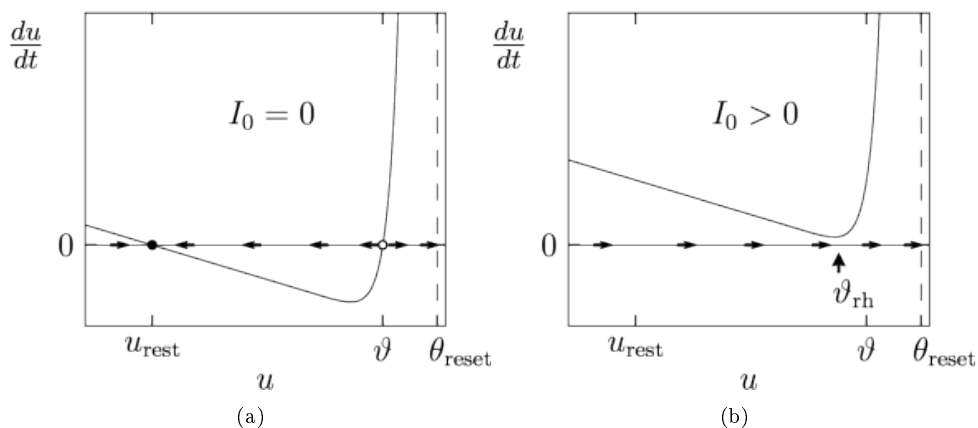
$$\tau \frac{d}{dt} u = f(u) + R(u)I \quad (4.5)$$

Mint fentebb szerepelt, a dinamika leáll, ha u eléri a θ_{reset} küszöbértéket. Ebben az esetben a $t(f)$ tüzelési időt rögzítjük, és a membránpotenciál-egyenlet integrálása a $t(f) + \Delta abs$ időpontban kezdődik újra u_r kezdeti állapottal. Az (4.5) egyenletben szereplő $f(u)$ függvény tipikus példája az 4.5 ábrán látható. Ha nincs másként megadva, a következőkben mindig feszültségtől független, állandó bemeneti ellenállást $R(u) = R$ feltételezünk.

Az 4.5 egyenlet összehasonlítása a LIF modell egyenletével

$$\tau_m \frac{du}{dt} = -[u(t) - u_{rest}] + RI(t) \quad (4.6)$$

azt mutatja, hogy a nemlineáris $R(u)$ függvény feszültségfüggő bemeneti ellenállásként értelmezhető, míg $f(u)$ a $-(u - u_{rest})$ szivárgási kifejezést helyettesíti.



4.5. ábra. A nemlineáris integrate-and-fire modell küszöbértékei. A feszültség változásának $\frac{du}{dt}$ értéke $f(u)$ függvényében van ábrázolva, ahol $f(u)$ az u feszültség függvénye.

a, Stimuláció hiányában $I_0 = 0$, a $\frac{du}{dt} = 0$ értékek határozzák meg az u_{rest} nyugalmi potenciált és a ϑ tüzelési küszöbértéket. A membránpotenciál $\frac{du}{dt} = f(u) > 0$ pozitív változása azt jelenti, hogy a feszültség nő (áramlási nyíl jobbra), míg $\frac{du}{dt} < 0$ a feszültség csökkenését jelenti. Az nyilak iránya egy stabil fix pontot mutat u_{rest} -nél, de egy instabil fix pontot ϑ értéknél. Amikor a feszültség eléri a θ_{reset} értéket, a feszültség egy alacsonyabb értékre áll vissza.

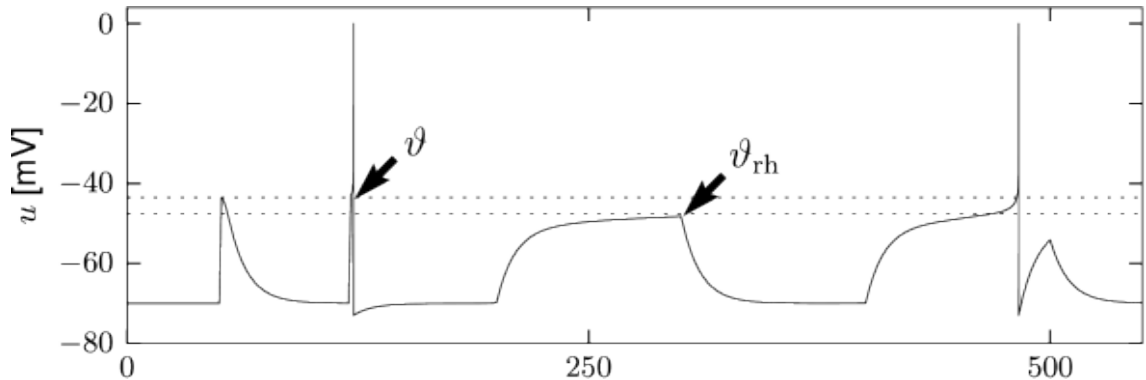
b, Egy állandó pozitív $I_0 > 0$ bemenet esetén a $\frac{du}{dt}$ görbe függőlegesen felfelé tolódik. A ϑ_{rh} küszöbérték azt a maximális feszültséget mutatja, amelyet állandó árambeadással el lehet érni, mielőtt a neuron ismét tüzelésbe kezd.

Hol van a tüzelési küszöbérték?

A standard LIF modellben a lineáris egyenletet egy numerikus θ_{reset} küszöbértékkel kombináljuk. A θ_{reset} -et úgy értelmezhetjük, mint a tüzelési küszöbértéket, vagyis azt a minimális feszültséget, amely szükséges egy tüzelés kiváltásához, bármilyen impulzust is választunk. Más szavakkal, ha a feszültség jelenleg éppen θ_{reset} alatt van, és további stimulus nem érkezik, a neuron elkerülhetetlenül nyugalmi állapotba kerül. Ha a feszültség eléri a θ_{reset} értéket, akkor a neuron tüzel. A nemlineáris integrate-and-fire modellek esetén már nincs ilyen egyértelműen meghatározott tüzelési küszöbérték.

A nemlineáris integrate-and-fire modellben (4.5 egyenlet) használt $f(u)$ függvény tipikus alakja van ábrázolva az 4.5 ábrán. A nyugalmi potenciál körül az f függvény lineáris és arányos az $(u - u_{rest})$ kifejezéssel. Azonban a leaky integrate-and-fire modellel ellentétben, ahol a feszültségfüggés mindenhol lineáris, a nemlineáris modell $f(u)$ függvénye egy ponton élesen felfelé fordul.

Ha a nemlineáris integrate-and-fire modellt különböző áramokkal stimuláljuk, akkor a modell szimulációjából azonosíthatjuk a tüzelés küszöbértékét. Megkeressük azt a maximális feszültséget, amelyet elérhetünk, mielőtt a modell tüzelne. Az 4.6 ábrán látható, hogy a ϑ feszültségküszöb, amelyet impulzusszerű bemeneti áramokkal határoztunk meg, eltér a hosszabb ideig tartó áramokkal meghatározott feszültségküszöbtől.



4.6. ábra. A feszültség az idő függvényében a megadott áramok hatására. ϑ a pulzusos stimulusokkal meghatározott tüzelési küszöbérték, és szaggatott vízszintes vonalakkal vannak jelölve a hosszán tartó áramokkal meghatározott ϑ_{rh} küszöbértékek.

A magyarázathoz térjünk vissza az 4.5a ábrához, amely az $\frac{du}{dt}$ -t ábrázolja u függvényében. Két olyan pont van, ahol $\frac{du}{dt} = f(u) = 0$, amelyeket u_{rest} -tel és ϑ -val jelölünk. u_{rest} a dinamika stabil fix pontja, míg ϑ egy instabil fix pont.

Az (4.5) egyenletbe vezetett rövid $I(t) = q\delta(t - t_0)$ áramimpulzus t_0 időpontban q töltést juttat a rendszerbe, és $\Delta u = \frac{Rq}{\tau}$ nagyságú feszültségváltozást okoz. Az új $u = u_{rest} + \Delta u$ feszültség szolgál kezdeti feltételként a differenciálegyenlet integrálásához a bemeneti impulzus után. $u < \vartheta$ esetén a membránpotenciál visszatér a nyugalmi potenciálra, míg $u > \vartheta$ esetén a membránpotenciál tovább növekszik, amíg a növekedés a θ_{reset} numerikus küszöbértéknél meg nem áll. Így a ϑ instabil fix pont feszültségküszöbként szolgál, ha a modellt rövid áramimpulzussal stimuláljuk.

Állandó áram alkalmazása esetén mást mutat a 4.5b ábra. Mivel $\frac{du}{dt}$ -t a függőleges tengely mentén ábrázoljuk, egy állandó I_0 áram eltolja felfelé a görbét egy új értékre (4.5a ábra), $f(u) + RI_0$; lásd (4.5) egyenlet. Ha az áram elég nagy, mindkét fix pont eltűnik, így $\frac{du}{dt}$ mindig pozitív. Ennek eredményeképpen a feszültség addig növekszik, amíg el nem éri a θ_{reset} numerikus küszöbértéket, ekkor visszaáll, és ugyanaz a folyamat ismétlődik újra. Más szóval, a neuron modell a tüzelés ismétlődő rendszerébe lépett.

Az tüzelés ismétlődéséhez szükséges áram megfelel annak a feszültségnek, ahol a stabil fix pont eltűnik, vagy $\vartheta_{rh} = I_c R$. Ezt bifurkációs pontnak nevezzük. Fontos megjegyezni, hogy $u > \vartheta_{rh}$ stacionárius feszültség nem lehetséges. Másrészt előfordulnak $\vartheta_{rh} < u(t) < \vartheta$ feszültségátmenetek impulzus bemenetek vagy időfüggő áramok esetén anélkül, hogy tüzelést eredményeznének.

4.3. Exponenciális modell

Az exponenciális integrate-and-fire modellben a membránpotenciálra vonatkozó differenciálegyenlet a következő:

$$\tau \frac{du}{dt} u = -(u - u_{rest}) + \Delta_T \exp\left(\frac{u - \vartheta_{th}}{\Delta_T}\right) + RI \quad (4.7)$$

Az egyenlet jobb oldalán lévő első kifejezés megegyezik a (4.3) egyenlettel, és egy passzív membrán szivárgását írja le. A második tag egy exponenciális nemlinearitás, melynek élességi paramétere Δ_T és küszöbértéke ϑ_{th} .

Az a pillanat határozza meg a $t(f)$ tüzelési időt, amikor a membránpotenciál eléri a θ_{reset} numerikus küszöbértéket. A tüzelés után a membránpotenciál visszaáll az u_r értékre, majd az integráció a $t(f) + \Delta_{abs}$ időpontban kezdődik újra, ahol Δ_{abs} egy abszolút refrakter idő, amelyet jellemzően a $0 < \Delta_{abs} < 5ms$ tartományban választunk. Ha a numerikus küszöbértéket kellően nagyra választjuk, $\theta_{reset} \gg \vartheta + \Delta_T$, akkor annak pontos értéke nem játszik szerepet. Ennek az az oka, hogy az akciós potenciál felszökése az $u \gg \vartheta + \Delta_T$ olyan gyors, hogy rendkívül rövid idő alatt a végtelenbe megy. A θ_{reset} küszöbérték főként a számszerűség kedvéért került bevezetésre, a modell formális matematikai elemzéséhez a végtelenhez közelíthető.

Rheobázis küszöbérték és a paraméterek értelmezése

(Rheobázis jelentése: Az a minimális áram, amely végtelen ideig tartó stimuláció esetén szükséges egy ideg depolarizálásához.)

Az exponenciális integrate-and-fire modell az (4.5) egyenletben meghatározott általános nemlineáris modell speciális esete:

$$\tau \frac{dt}{du} u = -(u - u_{rest}) + \Delta_T \exp\left(\frac{u - \vartheta_{th}}{\Delta_T}\right) + RI \quad (4.8)$$

Külső bemenet hiányában ($I = 0$), az exponenciális integrate-and-fire modell (4.7) differenciálegyenletének két fix pontja van, amelyeket az $f(u) = 0$ megoldásai határoznak meg.

Tegyük fel, hogy a paramétereket a következőképpen választjuk meg: $\vartheta_{rh} \gg u_{rest} + \Delta_T$. Ekkor a stabil fix pont az $u \approx u_{rest}$ pontban van, mert az exponenciális tag elhanyagolhatóan kicsi lesz $u \ll \vartheta_{rh} - \Delta_T$ esetén. Az instabil fix pont, ami az impulzus bemenet küszöbértékeként szolgál, a ϑ_{rh} jobb oldalán helyezkedik el.

Ha a külső bemenet lassan, szinte konstans módon növekszik, a két fix pont egyre közelebb kerül egymáshoz, míg végül a bifurkációs pontban össze nem érnek. A bifurkációs pontban lévő feszültség meghatározható a $\frac{df}{du} = 0$ feltételből, melyre $u = \vartheta_{rh}$. Tehát ϑ_{rh} az állandó (rheobázis) árammal meghatározott küszöbérték, ami megmagyarázza annak nevét.

Kapcsolat a LIF modellel

Az exponenciális integrate-and-fire modell esetén a θ feszültségküszöb az impulzus bemenetre eltér a konstans bemenet rheobázis ϑ_{rh} küszöbértékétől. Azonban, ha $\Delta_T \rightarrow 0$, az exponenciális tag élessége növekszik, és ϑ közelít ϑ_{rh} -hoz. $\Delta_T \rightarrow 0$ határértékben a nemlineáris függvényt közelíthetjük a lineáris taggal:

$$f(u) = -(u - u_{rest}) \text{ ahol } u < \vartheta_{rh} \quad (4.9)$$

és a modell akkor tüzel, amikor u eléri $\vartheta_{rh} = \vartheta$ értéket. Tehát $\Delta_T \rightarrow 0$ határértékben visszatérünk a Leaky Integrate-and-Fire modellhez.

MATLAB eredmények

A LIF modell bemutatása során (lásd Kód 4.2) már részletesen ismertettük a kódot, amely segítségével a LIF modellt implementáltuk és az idegsejt membránpotenciáljának változását ábrázoltuk. Az exponenciális modell implementációja hasonló elveken alapul, azonban itt az ode45 helyett az ode23 numerikus megoldót használjuk a modellt leíró differenciálegyenlet megoldása során. A modellben szintén használjuk a ResetEvent nevű függvényt (Kód: 4.1), amelyet a LIF modellnél definiáltunk.

Az ode23 a MATLAB egy beépített numerikus megoldó függvénye, amelyet differenciálegyenletek numerikus közelítésére használhatunk. Az ode23 a másodrendű Runge-Kutta módszert alkalmazza a differenciálegyenletek megoldására. A módszer lépésről lépésre halad a megoldásban, és az aktuális pontban kiszámítja a deriváltakat és az új pont értékét.

Az ode23 függvény használata hasonló módon történik, mint az ode45 függvény esetében. Az első argumentuma a differenciálegyenletet tartalmazó függvény, a második argumentum az időintervallum, amelyen belül számolunk, és a harmadik argumentum pedig a kezdeti értéket adja meg. Az ode23 automatikusan adaptív lépéshossz vezérlést alkalmaz, hogy az időbeni változásokhoz alkalmazkodva pontos eredményt kapjunk.

Az exponenciális modellben a paramétereket a következőképpen választjuk: a τ_m időskálát mutató változót itt is egységnyinek választjuk, így elhagytuk a (4.7) differenciálegyenletből is. A modellben a nyugalmi membránpotenciál értéke szintén $u_{rest} = -70$ mV, a küszöbérték azonban -35 mV a legtöbb esetben, az ellenállás (R) értéke 1 ohm, és a szimuláció időtartama 10 másodperc.

A következő oldalon található az exponenciális integrate-and-fire MATLAB implementációja.

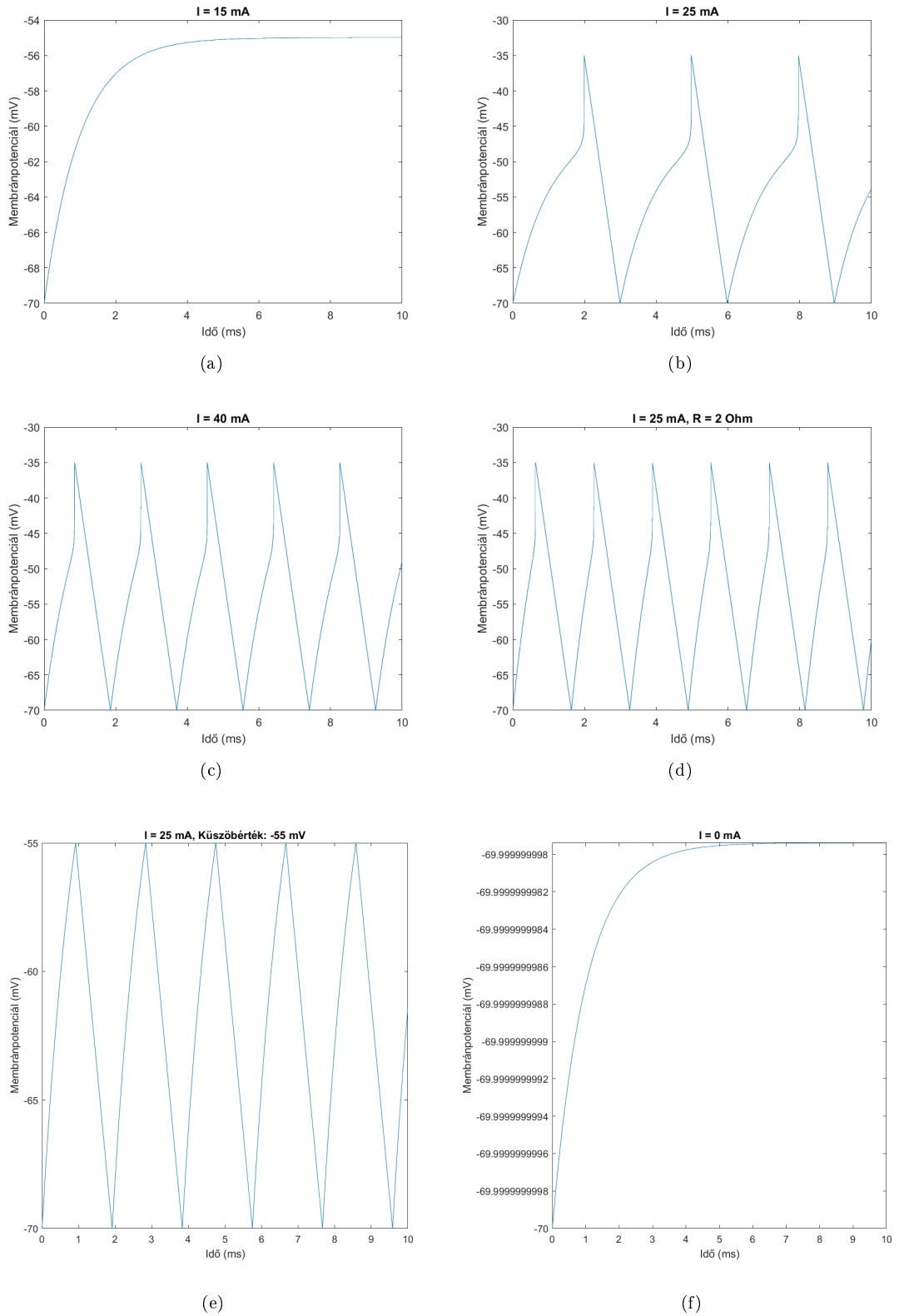
```

1  % Konstans értékek
2  u_rest = -70;      % Nyugalmi membránpotenciál (mV)
3  R = 1;           % Membrán ellenállás (ohms)
4  I = 35;          % Bemeneti áram (mA)
5  T = 10;          % Időtartam (ms)
6  deltaT = 1;      % Lépéshossz (ms)
7  theta_rh = -51;  % "Élességi" paraméter
8
9  tspan= [0,T];    % Időintervallum
10
11 % Változók inicializálása
12 t = [];          % Idő vektor
13 u = [];          % Membránpotenciál vektor
14
15 % Exponenciális Integrate-and-Fire modell egyenlete
16 dudt = @(t,u)-(u-u_rest)+deltaT*exp((u-theta_rh)/deltaT)+ R*I;
17
18 options = odeset('Events', @ResetEvent, 'MaxStep', 0.1);
19 [t_temp,u_temp] = ode23(dudt, tspan, u_rest, options);
20
21 t = [t; t_temp];  % Új időpontok hozzáadása az idő vektorhoz
22 u = [u; u_temp];  % Új membránpotenciál értékek hozzáadása
23
24 while t(end)<T
25     tspan = [t(end)+deltaT, tspan(2)];
26     options = odeset('Events', @ResetEvent, 'MaxStep', 0.1);
27     [t_temp,u_temp] = ode23(dudt, tspan, u_rest, options);
28     t = [t; t_temp];
29     u = [u; u_temp];
30 end
31
32 plot(t,u)
33 xlabel('Idő (ms)')
34 ylabel('Membránpotenciál (mV)')
35 title('Exponenciális Integrate-and-Fire Modell')

```

4.3. Kód. Exponenciális Integrate-and-Fire modell MATLAB használatával

Alább pedig az exponenciális modell különböző paramétereit változtatva kapott eredmények és azok ábrái láthatóak.



4.7. ábra. Az exponenciális integrate-and-fire modell ábrázolása MATLAB-ban

Az ábrák alapján megfigyelhetők az exponenciális integrate-and-fire modell különböző bemeneti paraméterekre adott válaszai.

Kezdetben vezessünk 15 mA áramot a neuronba. Ekkor a membránpotenciál a nyugalmi potenciálról indul, melynek értéke -70 mV, kb -55 mV értékig növekszik, majd ott stabilizálódik, tehát nem éri el a -35 mV-os küszöbértéket, így a modell nem tüzel. (**4.7a ábra**)

Az áramot 25 mA-ra növelve a **4.7b** ábrán a modell tüzelése látható. A membránpotenciál hirtelen megemelkedik a küszöbértékig, ez akciópotenciál kiváltásával tüzelést eredményez. Ezután a membránpotenciál lecsökken, majd a folyamat előlről kezdődik, ezzel ismételt tüzelést kiváltva.

Ahogy azt a LIF modellnél is láthattuk, az áram intenzitásának növelésével ($I = 40$ mA) növekszik a tüzelések gyakorisága is. (**4.7c**)

Most az áramot állandóan 25 mA értéken tartjuk, de az ellenállás értékét 1-ről 2-re emeljük. Ebben az esetben szintén megfigyelhető, hogy a modell gyakrabban tüzel (lásd **4.7d ábra**). Az ellenállás növelése miatt a membránpotenciál lassabban csökken, így több tüzelési esemény következik be időegységenként.

Az áram értékét ismét válasszuk -25 mA-nek, viszont a küszöbértéket -35 mV-ról -55 mV-ra csökkentjük. Ez a változtatás a tüzelés gyakoriságának növekedéséhez vezet, mivel a membránpotenciál hamarabb éri el a csökkentett küszöbértéket. (**4.7e ábra**)

Végezetül pedig ne vezessünk áramot a modellbe, azaz $I = 0$ mA. A membránpotenciál minimálisan emelkedik a kezdeti értékről (-70 mV), majd stabilizálódik (**4.7f ábra**). Ez azt jelzi, hogy a modell nyugalmi állapotban van, és nem történik tüzelés.

Összefoglalás

A neurális jel rövid feszültségimpulzusokból, úgynevezett akciós potenciálokból vagy tüskékből áll. Ezek az impulzusok az axon mentén haladnak, és több posztszinaptikus neuronhoz jutnak el, ahol posztszinaptikus potenciálokat idéznek elő. Ha egy posztszinaptikus neuron rövid időintervallumon belül elegendő számú tüskét kap több preszinaptikus neurontól, membránpotenciálja elérheti a kritikus értéket, és akciós potenciál indul be. Azt mondjuk, hogy a neuron "kilőtt" egy tüskét, azaz tüzelt. Ez a tüske a neuron kimeneti jele, amely viszont más neuronokhoz továbbítódik.

A tüzelő neuronok különösen egyszerű modellje a Leaky Integrate-and-Fire modell. Először is, egy lineáris differenciálegyenlet leírja, hogy a bemeneti áramok hogyan integrálódnak és alakulnak át $u(t)$ membránfeszültséggé. Itt a bemenet lehet a kísérleti személy által egy izolált neuronba injektált bemeneti áram, vagy egy nagy és erősen összekapcsolt hálózat más neuronjaiból érkező tüskék által okozott szinaptikus bemeneti áram. Másodsor, a modell neuronja tüzel, ha a membránfeszültség eléri a ϑ küszöbértéket. Végül a tüzelést követően a lineáris differenciálegyenlet integrálása egy u_r alapértékről folytatódik.

A LIF modell meglehetősen korlátozott hatókörű, mivel egyetlen feszültségküszöbértékkel rendelkezik. A nemlineáris modellben a neuronok azonban figyelembe tudják venni azt a tényt, hogy a valós neuronokban az ismétlődő tüzeléshez szükséges effektív feszültségküszöb eltér a rövid áramimpulzusok esetén meghatározott feszültségküszöbtől. Ez a két feszültségküszöb, amelyek kapcsolatban vannak $f(u)$ minimumával és az instabil fix ponttal, a nemlineáris integrate-and-fire modellek sajátosságai. Miután a membránpotenciál meghaladja a belső küszöbértéket, elkezdődik a membránpotenciál növekedése. Az integráció a numerikus küszöbértéknél, θ_{reset} -nél áll le, amely sokkal magasabb és koncepció szerint nagyon különbözik a modell belső küszöbértékétől. Valójában a numerikus küszöb pontos értéke nem számít, mivel ilyen küszöb nélkül a membránpotenciál véges idő alatt a végtelenbe menne.

Alapvetően sokféle nemlinearitás elképzelhető. Azonban úgy tűnik, hogy sok neuron jól leírható egy lineáris taggal (a 'szivárgási' tag), amelyet egy exponenciális taggal (az 'aktivációs' tag) kombinálunk.

Hivatkozások

- [1] W. Gerstner, W. M. Kistler, R. Naud, and L. Paninski, *Neuronal Dynamics*. Cambridge University Press, 2002.
- [2] T. János and S. L. Péter, *Differenciálegyenletek*. Typotex Kiadó, 2005.
- [3] P. Dayan and L. Abbott, *Theoretical Neuroscience*. Massachusetts Institute of Technology Press, 2001.