



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK  
INSTITUT FÜR ROBOTIK  
UND KOGNITIVE SYSTEME

# Evolutionäre Algorithmen zur Parametereinstellung in elektrophysiologischen Neuronenmodellen

*Evolutionary Algorithms for Parameter Tuning in  
Electrophysiological Neuron Models*

## Bachelorarbeit

im Rahmen des Studienganges  
**Medizinische Ingenieurwissenschaften**  
der Universität zu Lübeck

vorgelegt von:  
**Anne Kloskowski**

ausgegeben und betreut von:  
**Prof. Dr.-Ing. Achim Schweikard**  
**Prof. Dr. rer. nat. Amir Madany Mamlouk**

mit Unterstützung von  
Dipl.-Math. Christoph Metzner

Lübeck, den 4. Dezember 2013

**IM FOCUS DAS LEBEN**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Lübeck, den 4. Dezember 2013

## Zusammenfassung

In dieser Arbeit haben wir ein automatisiertes Programm entwickelt, welches, aufbauend auf einem evolutionären Algorithmus, Leitfähigkeiten von Ionenkanälen in Computermodellen von Nervenzellen optimiert. Das heißt in unserem Fall, Repräsentanten bestimmter elektrophysiologischer Klassen zu finden, im Speziellen, regulär (RS) bzw. schnell (FS) feuern sowie rhythmisch (CH) bzw. intrinsisch (IB) burstende Neurone. Eigenschaften von Nervenzellen zu kennen und diese in einem Neuronenmodell simulieren zu können, ist ein wichtiger Bestandteil der heutigen Forschung. Nur wenn dies möglich ist, können umfangreiche Netzwerkmodelle implementiert und für die Forschung am Verhalten der Nervenzellen als Gesamtsystem genutzt werden. Bisher gibt es nur wenige automatisierte Optimierungstools für Eigenschaften von Neuronenmodellen. Vor allem für die Einstellung der Leitfähigkeiten von Ionenkanälen ist es schwierig ein solches zu finden, da der Zusammenhang zwischen den Leitfähigkeiten und dem daraus resultierenden Membranpotenzialverhalten hochgradig nichtlinear ist. So erfordert die Optimierung dieser eine umfassende Methode, die mit der Fülle an Möglichkeiten für die Einstellung und dessen Wirkung umgehen kann.

Wir haben ein geeignetes Programm implementiert, das Neurone simuliert, deren Membranpotenzialverhalten hinsichtlich der oben genannten Eigenschaften analysiert und die Leitfähigkeiten mithilfe des evolutionären Algorithmus optimiert. Er besteht aus drei Komponenten. Den Hauptteil bildet der Algorithmus an sich mit seinen Funktionen und der integrierten Simulation. Der zweite Teil umfasst die ausführlichen Analysen des Membranpotenzialverhaltens, die im Hauptteil verarbeitet und bewertet werden. Dazu gehören die Aktionspotenzialweite, die Intraburstfrequenz und die Inaktivierungsrate sowie die Zunahme der Frequenz von Aktionspotenzialen bei ansteigender Stimulationsstromstärke und ein Index für die Anpassung der Frequenz über die Zeit bei gleichbleibendem Erregerpuls. Die Benutzerschnittstelle bildet die dritte Komponente. Hier werden der Hauptkomponente alle nötigen Parameter und Einstellungen für die Optimierung übergeben und das Programm gestartet.

Für die Klassen der RS und CH Neurone haben wir gute Ergebnisse erzielt. Der Großteil der besten Ergebnisse stimmten im Verlauf mit dem Gewünschten weitestgehend überein. Aufgrund der hohen Komplexität des Problems war es nicht möglich auch geeignete Resultate für die FS und IB Neuronen zu erhalten. Jedoch hat uns die Arbeit an der Lösung des Optimierungsproblems wichtige Aufschlüsse über zukünftige Verbesserungsmöglichkeiten gegeben.

## Abstract

In this work we developed an automatic program based on evolutionary algorithm, that optimizes conductances of ion channels in computer models of neurons. That is in our case to find representatives of certain electrophysiological neuron classes, in particular, regular and fast spiking neurons (RS, FS) as well as chattering and intrinsic bursting neurons (CH, IB). In today's research it is very important to know the features of neurons and to be able to simulate them in a neuron model. It plays a crucial role in the modelling of networks and systems of neurons. Yet there are only a few automatic optimization tools. Because of the intense non-linear relation between conductances and the resulting membrane potential behavior it is difficult to build such a tool to setup the conductance of ion channels. Hence, it requires a comprehensive method, which can handle the abundance of possibilities for settings and its effects.

We implemented a suitable program that simulates neurons, analyses the characteristics of the membrane potential behavior and optimizes the conductance based on the evolutionary algorithm. It consists of three components. The main part consists of the algorithm itself with its methods and the integrated simulation. The second part contains the explicitly analysis of the membrane potential, that is handled and evaluated in the main part. Characterizing features are the width of a spike, the intra-burst frequency and the inactivation rate. Additionally there are the slope of frequency adaption with rising current and the adaption index over the time at the same current. The third component is the user interface, where all required parameters and settings are given to the program and the program can be started.

For the classes of RS and CH neurons we achieved good results. The majority of the best results correspond mostly to the desired behavior. Because of the high complexity of the optimization problem it was not possible to get suitable results for the FS and IB neurons. Nevertheless, this work gave us much information for future improvements.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>vii</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1. Die Biologie der Nervenzellen . . . . .	3
2.1.1. Aufbau und Funktion . . . . .	3
2.1.2. Klassifizierung von Neuronen anhand elektrophysiologischer Parameter . . . . .	6
2.1.3. Elektrophysiologische Neuronenmodelle . . . . .	8
2.2. Die biologische Evolution . . . . .	9
2.3. Evolutionäre Algorithmen . . . . .	11
2.3.1. Optimierung . . . . .	11
2.3.2. Der Algorithmus . . . . .	11
<b>3. Methoden</b>	<b>17</b>
3.1. Neuronenmodelle: <i>neuroConstruct</i> . . . . .	17
3.2. Der evolutionäre Algorithmus . . . . .	19
3.2.1. Die Generation der Individuen . . . . .	19
3.2.2. Die Evaluation der Individuen . . . . .	19
3.2.3. Die Selektion . . . . .	24
3.2.4. Die genetischen Operatoren . . . . .	25
3.2.5. Das Ersetzen der Population . . . . .	26
3.2.6. Das Abbruchkriterium . . . . .	27
3.3. Analysen . . . . .	28
3.3.1. Gemeinsame Eigenschaften der Burst-generierenden und nicht-Burst-generierenden Neurone . . . . .	28
3.3.2. Eigenschaften der Burst-generierenden Neurone . . . . .	31
3.3.3. Eigenschaften der nicht-Burst-generierenden Neurone . . . . .	33
3.3.4. Fourier-Transformation . . . . .	34
<b>4. Ergebnisse und Auswertung</b>	<b>39</b>
4.1. Das Programm . . . . .	39
4.2. Ergebnisse der einzelnen elektrophysiologischen Neuronenklassen . . . . .	42
4.2.1. Regulär feuernende Neurone (RS) . . . . .	42

## *Inhaltsverzeichnis*

4.2.2. Schnell feuерnde Neurone (FS) . . . . .	44
4.2.3. Intrinsisch burstende Neurone (IB) . . . . .	46
4.2.4. Schnell rhythmisch burstende Neurone (CH) . . . . .	48
<b>5. Diskussion und Aussicht</b>	<b>53</b>
5.1. Auswertung der Ergebnisse der vier elektrophysiologischen Klassen . . . . .	53
5.1.1. Auswertung der regulär feuерnden Neurone . . . . .	53
5.1.2. Auswertung der schnell feuernden Neurone . . . . .	54
5.1.3. Auswertung der intrinsisch burstenden Neurone . . . . .	55
5.1.4. Auswertung der schnell rhythmisch burstenden Neurone . . . . .	56
5.2. Bewertung der Unterschiede zwischen Experiment und Simulation . . . . .	57
5.3. Bewertung der angewendeten Methoden . . . . .	58
5.4. Fazit . . . . .	61
<b>A.</b>	<b>63</b>
A.1. Initiale Einstellungen der Leitfähigkeiten der Ionenkanäle . . . . .	63
A.2. Ergebnisse: Regulär feuernde Neurone . . . . .	67
A.3. Ergebnisse: Schnell feuernde Neurone . . . . .	76
A.4. Ergebnisse: Intrinsisch burstende Neurone . . . . .	79
A.5. Ergebnisse: Schnell rhythmisch burstende Neurone . . . . .	87
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>91</b>

# Abbildungsverzeichnis

2.1. Aufbau eines Neurons . . . . .	4
2.2. Verlauf eines Aktionspotenzials . . . . .	5
2.3. f-I-Diagramm . . . . .	6
2.4. Membranpotenzial mit und ohne Bursts . . . . .	7
2.5. Membranpotenzial der vier Klassen (RS, FS, CH, IB) . . . . .	8
2.6. Die Zellmembran eines Neurons als Schaltplan . . . . .	9
2.7. Ablauf: Biologische Evolution . . . . .	10
2.8. Ablauf: Evolutionärer Algorithmus . . . . .	12
2.9. Funktionsweise der Rekombination . . . . .	14
2.10. Vergleich der Mutation zu zwei verschiedenen Zeitpunkten . . . . .	15
3.1. Unterschiedlichkeit von Membranpotenzialverläufen . . . . .	22
3.2. Bestimmung der Aktionspotenzialweite . . . . .	29
3.3. Beispiele für ein uni- und ein bimodales Interspike-Intervall-Histogramm	30
3.4. Analyse der Aktionspotenzialweite . . . . .	31
3.5. Beispiele klassifizierter Membranpotenzialverläufe der burstenden Neurone . . . . .	32
3.6. Adoptionsindex . . . . .	34
3.7. f-I-Diagramm der nicht burstenden Neurone . . . . .	35
3.8. Logarithmische Interspike-Intervallhistogramme im Vergleich . . . . .	36
3.9. Amplitudenspektren im Vergleich (RS) . . . . .	37
3.10. Amplitudenspektren im Vergleich (CH) . . . . .	37
4.1. Ergebnisse: Aufbau der Hauptkomponente des Programms . . . . .	40
4.2. Ergebnisse RS: Gegenüberstellung der Membranpotenzialverläufe von Nowak et al. und unserem ähnlichen Ergebnis . . . . .	43
4.3. Ergebnisse RS: Bewertung der Eigenschaften und Fitness der ersten 10 Platzierungen . . . . .	44
4.4. Ergebnisse FS: Die Anzahl zulässiger Lösungen in der Population im Verlauf der Evolution . . . . .	47
4.5. Ergebnisse IB: Gegenüberstellung der Membranpotenzialverläufe von Nowak et al. und unserem ähnlichen Ergebnis . . . . .	48
4.6. Ergebnisse IB: Die Anzahl zulässiger Lösungen in der Population im Verlauf der Evolution . . . . .	49
4.7. Ergebnisse CH: Gegenüberstellung der Membranpotenzialverläufe von Nowak et al. und unserem ähnlichen Ergebnis . . . . .	50
4.8. Ergebnisse CH: Vergleich der Eigenschaftenbewertungen . . . . .	50

## *Abbildungsverzeichnis*

4.9. Ergebnisse CH: Die Anzahl zulässiger Lösungen in der Population im Verlauf der Evolution . . . . .	51
4.10. Ergebnisse CH: Fitnessstatistiken während der Evolution . . . . .	51
5.1. Aktionspotenziale mit und ohne Hyperpolarisationsphase . . . . .	60

# Tabellenverzeichnis

2.1. Mittelwerte und Standardabweichung der Neuroneneigenschaften . . . . .	7
3.1. Eigenschaften der Ionenkanäle . . . . .	18
3.2. Vorkommen der Kanäle in der Zellmembran . . . . .	18
3.3. Beispiel: Allele von Chromosomen . . . . .	20
3.4. Beispiel: Membranpotenzialverhalten über die Zeit . . . . .	21
3.5. Strafbewertung von nicht zulässigen Chromosomen . . . . .	22
3.6. Beispiel: Ergebnisse und Bewertung . . . . .	24
3.7. Beispiel: Crossover von Chromosomen . . . . .	26
3.8. Beispiel: Mutation der Allele . . . . .	27
4.1. Mittelwerte und Standardabweichung der Eigenschaften eines RS Neurons . . . . .	42
4.2. Ergebnisse RS: Membranpotenzialverläufe mit zugehörigem Amplitudenspektrum . . . . .	45
4.3. Mittelwerte und Standardabweichung der Eigenschaften eines FS Neurons . . . . .	46
4.4. Ergebnisse FS: Chromosomen mit zugehörige Membranpotenzialverlauf . . . . .	46
4.5. Mittelwerte und Standardabweichung der Eigenschaften eines IB Neurons . . . . .	47
4.6. Mittelwerte und Standardabweichung der Eigenschaften eines CH Neurons . . . . .	49
A.1. Eigenschaften der Ionenkanäle . . . . .	63
A.2. Gemeinsame Leitfähigkeiten . . . . .	64
A.3. Leitfähigkeiten der non-bursting Neurone . . . . .	65
A.4. Leitfähigkeiten der burstenden Neurone . . . . .	66
A.5. Ergebnisse FS: Eigenschaften des Algorithmus . . . . .	67
A.6. Ergebnisse RS: Chromosomen mit zugehörige Membranpotenzialverlauf	68
A.8. Ergebnisse RS: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung . . . . .	70
A.14. Ergebnisse FS: Eigenschaften des Algorithmus . . . . .	76
A.15. Ergebnisse FS: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung . . . . .	77
A.17. Ergebnisse IB: Eigenschaften des Algorithmus . . . . .	79
A.18. Ergebnisse IB: Chromosomen mit zugehörige Membranpotenzialverlauf	80
A.20. Ergebnisse IB: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung . . . . .	82
A.25. Ergebnisse CH: Eigenschaften des Algorithmus . . . . .	87

*Tabellenverzeichnis*

A.26.Ergebnisse CH: Chromosomen mit zugehörige Membranpotenzialverlauf	88
A.28.Ergebnisse CH: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung . . . . .	90

# 1. Einleitung

Menschen wollten schon früh ihre Verhaltensweisen und die Intelligenz ergründen und Ursachen bzw. Heilungen für Krankheiten finden. Somit entstanden unterschiedlichste Untersuchungsmethoden und Messverfahren, *in vivo* und *in vitro*. Mit Beginn des 20. Jahrhunderts wurde zunehmend die technische Betrachtung der Arbeitsweise von Nervenzellen und Neuronalen Netzen interessant. Man versucht, Aufschlüsse über die Funktionsweise zu erhalten, indem bestimmte Systeme des menschlichen Gehirns (z.B. das visuelle, auditorische, olfaktorische, sensorische System) computertechnisch zu modellieren. Dazu ist es wichtig, die einzelnen Bausteine, die Nervenzellen, zu simulieren. Es ist möglich, Membranpotenziale, ausgelöst durch Stimulation, zu modellieren und quantitativ zu analysieren. Dafür nahm man u.a. das von Hodgkin und Huxley beschriebene Modell der Signalleitung im Axon des Tintenfisches (1952) [1] zur Hilfe. Dies eröffnete der Forschung an Nervenzellen ganz neue Wege. Man war nun in der Lage, neuronale Netze mit all ihren synaptischen, zellmorphologischen und elektrophysiologischen Eigenschaften nach seinen Vorstellungen zu entwerfen und zu simulieren (beispielsweise mit *neuroConstruct* [9]). Während die technische Seite immer mehr an Bedeutung gewann, wurden auch in der experimentellen Neuronenforschung Fortschritte erzielt. Mithilfe der Patch-Clamp-Technik [17] gelang es einzelne Ionenkanäle, die in die Zellmembran eingelassen sind, quantitativ zu analysieren und den Ionenstrom zu messen. Das elektrophysiologische Verhalten von Nervenzellen wird durch den Ionenstrom durch die Ionenkanäle der Zellmembran grundlegend beeinflusst. Es kann in vielfältiger Art und Weise auftreten, wobei schon früh damit begonnen wurde, *in vivo* oder *in vitro* untersuchte Neurone anhand ihres Membranpotenzialverhaltens zu klassifizieren (z.B. [7]). Diese Unterteilung geschah jedoch weitestgehend auf Basis der *Betrachtung* der Membranpotenzialkurven. Im Jahr 2003 beschrieben Nowak et al. [18] die einzelnen Klassen quantitativ. Sie bestimmten mittels Clusteranalyse, welche Eigenschaften des Membranpotenzialverhaltens für jede Klasse charakterisierend sind. Jedoch gibt es keine genauen Vorlagen, wie die elektrophysiologischen Parameter eingestellt werden sollten, um ein Modell-Neuron mit einem gewünschten Membranpotenzialverhalten zu generieren. So existiert eine Vielzahl an Ionenkanälen mit unterschiedlichen Eigenschaften, bei denen eine kleine Änderung der Leitfähigkeit ein gänzlich anderes Membranpotenzialverhalten verursacht. Um aus der Klassifikation einen Nutzen zu ziehen, möchten wir in dieser Arbeit eben diese Einstellungen für Parameter finden. Unser Ziel ist es, mit einer Optimierungsstrategie, dem *evolutionären Algorithmus*, die Leitfähigkeiten von Ionenkanälen so einzustellen, dass das Neuron das gewünschte Verhalten zeigt. Die Optimierung mithilfe des evolutionären Algorithmus bietet sich an, da dieser effizient einen sehr großen Lösungsraum absuchen kann, auch wenn die Parameter des

## 1. Einleitung

Problems nicht vollständig bekannt sind.

So wollen wir ein eigenständiges Programm zur Optimierung der Leitfähigkeiten implementieren. Die Grundlage dafür bildet die oben genannte Arbeit von Nowak et al. [18]. Diese untersuchten lebende Nervenzellen im visuellen Kortex einer Katze. Sie hatten sich zur Aufgabe gemacht, die Einteilung von Nervenzellen in elektrophysiologische Klassen durch konkrete Messungen des Membranpotenzials über die Zeit zu erweitern.

Somit wird es unsere Aufgabe sein, mathematische Analysen des Membranpotenzialverhaltens, so wie sie Nowak et al. durchgeführt haben, in die Optimierung zu übernehmen. Da solch ein Membranpotenzial-Verlauf nur durch die Simulation von Neuronen unter Berücksichtigung der vorher festgelegten Parameter erstellt werden kann, muss eine sinnvolle Integration der Simulationen (mithilfe von *neuroConstruct* [9]) in den Programmablauf erfolgen.

## Gliederung der Arbeit

Das **2. Kapitel (Grundlagen)** führt in das Verständnis für die darauffolgenden Kapitel ein. Wir werden den Aufbau und die Funktionsweise von Nervenzellen erläutern und kurz auf die mathematische Modellierung von Neuronen eingehen. Darauf folgt ein Überblick über die biologische Evolution und deren Zusammenhang mit den evolutionären Algorithmen.

Das **3. Kapitel (Methoden)** beschreibt unsere Vorgehensweise in der Umsetzung der einzelnen Schritte des evolutionären Algorithmus. Dabei gehen wir auf unsere mathematischen Beschreibungen und die getroffenen Entscheidungen ein. Daran schließt sich ein Abschnitt an, in dem wir unsere quantitativen Analysen der Nervenzellen erläutern.

In **4. Kapitel (Ergebnisse und Auswertung)** präsentieren wir unsere Resultate. Dabei gehen wir auf das Programm mit endgültiger Funktionsweise und zeitlichem Aufwand ein, um in den folgenden Abschnitten die einzelnen Ergebnisse für die vier elektrophysiologischen Klassen darzustellen.

Das **5. Kapitel (Diskussion und Aussicht)** enthält die Bewertung der im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Ergebnisse. Wir werden auf Unterschiede zwischen der experimentellen Datenerhebung bzw. -analyse und den simulierten Untersuchungen eingehen und Vorschläge zur weiteren Arbeit mit evolutionären Algorithmen in diesem Kontext geben.

## 2. Grundlagen

In den folgenden Abschnitten möchten wir uns mit dem notwendigen Grundwissen auseinandersetzen. Dafür betrachten wir den Aufbau und die Funktionsweise von Nervenzellen und die Entstehung von Aktionspotentialen, gefolgt von der Modellierung und Simulation derselben. Schließlich wenden wir uns den genetischen Algorithmen auf dem Fundament der biologischen Evolution zu.

### 2.1. Die Biologie der Nervenzellen

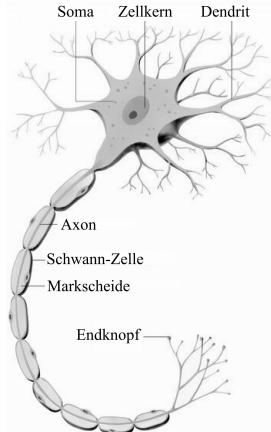
Alle Empfindungen, ob Sehen, Riechen, Schmecken, Tasten oder Hören, gehen auf die Verarbeitung von Aktionspotenzialen an Membranen von Nervenzellen im Gehirn zurück. Sie bilden die Grundlage des Nervensystems.

#### 2.1.1. Aufbau und Funktion

Nervenzellen von Säugetieren setzen sich aus einem **Zellkörper** (Soma) mit Zellkern zusammen (siehe Abbildung 2.1). Aus dem am Soma angrenzenden Axonhügel entspringt ein Fortsatz, das **Axon**. Es überträgt elektrische Signale vom Soma zu nachfolgenden Neuronen. Eine andere Art von Fortsätzen bilden die **Dendriten** [22]. Sie leiten elektrische Signale von anderen Nervenzellen zum Zellkörper hin. Dort bilden die Signale über die Zellmembran des Somas eine Signalsumme. Überschreitet diese Summe einen Grenzwert, wird im Axon ein **Aktionspotenzial** ausgelöst. Aktionspotenziale breiten sich entlang der Axon-Membran mithilfe von Schwannschen Zellen und Myelinscheiden aus. Am Ende eines Axons treffen die Aktionspotenziale auf Endknöpfchen, die zusammen mit den Dendriten der nächsten Nervenzelle einen synaptischen Spalt bilden. Dort findet eine zumeist chemische Übertragung des Reizes durch synaptische Vesikel statt [22, 4].

Die **Erregung** einer Nervenzelle wird an der elektrischen Ladungsdifferenz zwischen den intra- und extrazellulären Flüssigkeiten gemessen. Diese Differenz entsteht durch eine unterschiedliche Verteilung an  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -,  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen. Befindet sich die Zelle im nicht erregten Zustand, in Ruhe, ist die  $\text{K}^+$ -Konzentration im Innern der Zelle im Vergleich zur Außenseite sehr viel höher (ca. 35-fach), während die  $\text{Na}^+$ -Konzentration stark verringert ist (ca. 20-fach) [22]. Das **Ruhapotenzial** einer Zelle kann abhängig von ihrer Art zwischen  $-100\text{mV}$  und  $-50\text{mV}$  betragen [22]. Kommt es zu einer Ladungsverschiebung durch den Transport von Ionen, entsteht ein **Diffusionspotenzial**. Um dieses Potenzial auszugleichen, wirken treibende Kräfte auf die Ionen entlang eines elektro-chemischen Gradienten. Ergänzen sich die

## 2. Grundlagen



**Abbildung 2.1.:** Aufbau eines Neurons (modifiziert [24])

Kräfte zu null, ist das **Gleichgewichtspotenzial**  $E_X$  erreicht und damit die Gleichgewichtskonzentration des Ions  $X$ . Ist das Gleichgewichtspotenzial  $E_X$  vom aktuellen Membranpotenzial verschieden, so entsteht ein Ionenstrom  $I_X$  [22].

In die Membran einer Nervenzelle sind **Ionenkanäle** eingelassen. Sie transportieren die Ionen durch die Zellmembran. Die **Leitfähigkeit**  $g_X$  [ $\text{S m}^{-2}$ ] der Membran für ein Ion „ $X$ “ ist der elektrische Leitwert pro Membranfläche. Er wird bestimmt durch die Anzahl der sich für  $X$  öffnenden Kanäle und die Häufigkeit der Öffnung.

Ionenkanäle lassen aber nicht alles zu jeder Zeit durch. Sie sind selektiv und werden nur unter gewissen Umständen aktiviert und damit durchlässig [11]. Ihr Öffnungsverhalten richtet sich danach, ob sie spannungsabhängig oder - unabhängig sind (Natrium und Kaliumkanäle). Zusätzlich existieren auch  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige  $\text{K}^+$ -Kanäle.

Für die Ausbildung eines Aktionspotenzials muss eine Erregung aus der Umgebung über die Dendriten zum Soma geleitet werden. Das Membranpotenzial steigt somit langsam an (Abb. 2.2, blaue Kurve). Kommt der Wert der Signalsumme an das **Schwellpotenzial** heran, werden die spannungsgesteuerten  $\text{Na}^+$ -Kanäle aktiviert und  $\text{Na}^+$  in die Zelle transportiert. Die Aktivierbarkeit der  $\text{Na}^+$ -Kanäle hängt von dem vorherigen Membranpotenzial ab. In Nervenzellen von Säugern sind diese Kanäle ab einem Wert von ca.  $-50\text{mV}$  nicht mehr aktivierbar. Hat das Membranpotenzial einen Wert von ca.  $-100\text{mV}$  erreicht, ist die Aktivierbarkeit maximal. Bleibt das Membranpotenzial unterhalb der Grenze, so schließen sich die Kanäle nach kurzer Zeit (0.1ms) und das Ruhepotenzial wird wieder hergestellt. Wird der Schwellwert überschritten, werden zunehmend  $\text{Na}^+$ -Kanäle geöffnet. Sie schließen sich jedoch noch vor Erreichen des maximalen Potenzials. Durch die Ladungsverschiebung in der **Depolarisationsphase** (rote Kurve) steigt das Membranpotenzial sehr schnell aus dem Ruhezustand an. Zeitweise nimmt es sogar positive Werte an (Overshoot). Durch das positive Potenzial animiert, öffnen sich nun die  $\text{K}^+$ -Kanäle und die  $\text{K}^+$ -Ionen werden aus der Zelle hinaus transportiert. Damit beginnt die **Repolarisationsphase**

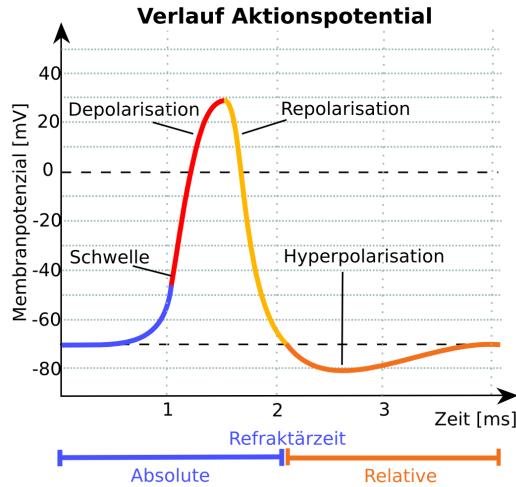
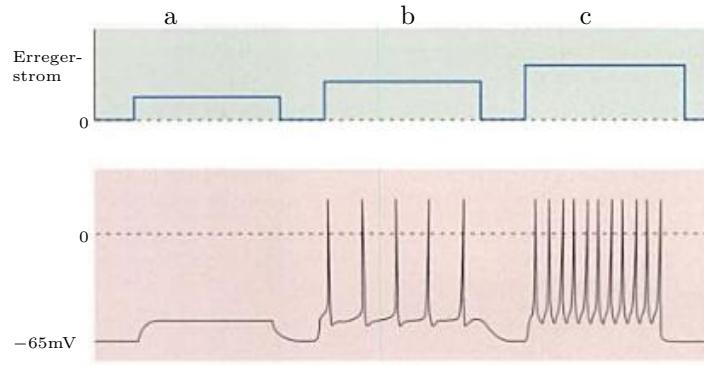


Abbildung 2.2.: Verlauf eines Aktionspotenzials [3]

(gelbe Kurve), in der die Ladungsdifferenz zum Ruhepotenzial zurückkehrt. Da die  $K^+$ -Kanäle sich nicht gleich mit Erreichen des Ruhepotenzials schließen, kommt es zu einer vorübergehenden **Hyperpolarisation** (orange Kurve). In dieser Phase sinkt das Membranpotenzial erst wenige Werte unter das Ruhepotenzial und kehrt dann zu ihm zurück. Während der De- und Repolarisationsphase setzt die **absolute Refraktärzeit** ein, in der kein weiteres Aktionspotenzial ausgelöst werden kann. Daran schließt sich zeitgleich zur Hyperpolarisation die **relative Refraktärzeit** an, die nur Aktionspotenziale geringer Höhe und Steigung zulässt. Wenn das Ruhepotenzial erreicht wurde, kann es mit einer erneuten Erregung zu einem weiteren Aktionspotenzial kommen [22].

Wird ein Neuron mit einem kontinuierlichen Depolarisationsstrom erregt, werden nacheinander Aktionspotentiale ausgelöst. Dabei besteht eine direkte Proportionalität zwischen der Stärke des Stroms und der Feuerfrequenz der Nervenzelle [4]. Diesen Zusammenhang sehen wir in Abbildung 2.3. Das untere Diagramm zeigt den Verlauf des Membranpotenzials über die Zeit, während das obere Diagramm den gleichzeitig injizierten Erregerstrom abbildet. Legen wir eine zu niedrige Stromstärke an, wird kein Aktionspotenzial ausgebildet, da das Membranpotenzial den Schwellwert nicht überschreitet. Regeln wir die Stromstärke etwas höher, fängt das Neuron an zu feuern. Erhöhen wir die Stromstärke abermals, steigt auch die Frequenz aufeinander folgender Aktionspotenziale an.

## 2. Grundlagen

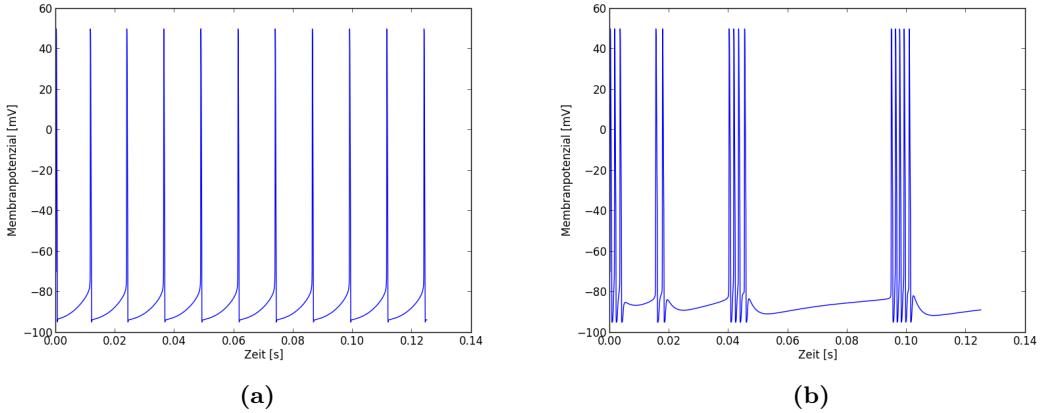


**Abbildung 2.3.:** Abhängigkeit der Feuerfrequenz von der Erregerstromstärke [4];  
 a) Erregerstrom zu gering, um Membranpotenzial bis zum Schwellwert steigen zu lassen, daher kein Aktionspotenzial (AP); b) Erregerstrom stark genug, um AP auszulösen; und  
 c) erneute Steigerung der Stromstärke führt zur Erhöhung der Feuerfrequenz .

### 2.1.2. Klassifizierung von Neuronen anhand elektrophysiologischer Parameter

Wenn wir Nervenzellen des Gehirns elektrophysiologisch untersuchen, fällt schnell auf, dass es viele unterschiedliche Formen des Membranpotenzialverhaltens gibt. So wurden schon früh Einteilungen der Nervenzellen anhand ihrer **elektrophysiologischen Eigenschaften** vorgenommen [7]. Dabei wurde unterschieden zwischen Neuronen, die Aktionspotenziale in regelmäßigen Abständen erzeugen (siehe Abbildung 2.4a) und Neuronen, die sogenannte **Bursts** ausbilden. Ein Burst ist eine schnelle Aufeinanderfolge von dünnen Aktionspotenzialen (siehe Abbildung 2.4b). Untereinander sind Bursts durch einen vergleichsweise großen Abstand getrennt. Innerhalb dieser zwei Gruppen, Burst-generierend und nicht-Burst-generierend, wird zusätzlich eine Trennung zwischen verschiedenen Ausprägungen des jeweiligen Verhaltens gemacht. Betrachten wir zum einen die nicht-Burst-generierenden Nervenzellen, so können regelmäßige Aktionspotenziale in unterschiedlich großen Abständen auftreten. Gleichzeitig kann sich die Frequenz über die Zeit und auch mit ansteigender Stimulationssstromstärke anpassen. Damit wurde diese Gruppe noch einmal unterteilt in **regulär und schnell feuерnde Neurone** (*regular spiking* (RS) und *fast spiking* (FS)). Charakterisierend für die RS Neurone ist, dass sie breite Aktionspotenziale ausbilden (*Aktionspotenzialweite*), deren Feuerrate sich über die Zeit exponentiell an eine konstante Frequenz annähert (*Adaption*). Das FS Neuron hingegen erzeugt dünne Aktionspotenziale, die sich weniger stark über die Zeit, dafür umso mehr an steigende Stimulationssstromstärken anpasst [18].

Auch die Burst-generierenden Neurone können wir in zwei Untergruppen unterteilen. Während die eine Untergruppe schnell rhythmisch Bursts generiert (**chattering** (CH)), zeigt die zweite Untergruppe einen einzelnen Burst zu Beginn der Stimulati-



**Abbildung 2.4.:** Membranpotential über die Zeit a) ohne und b) mit Bursts .

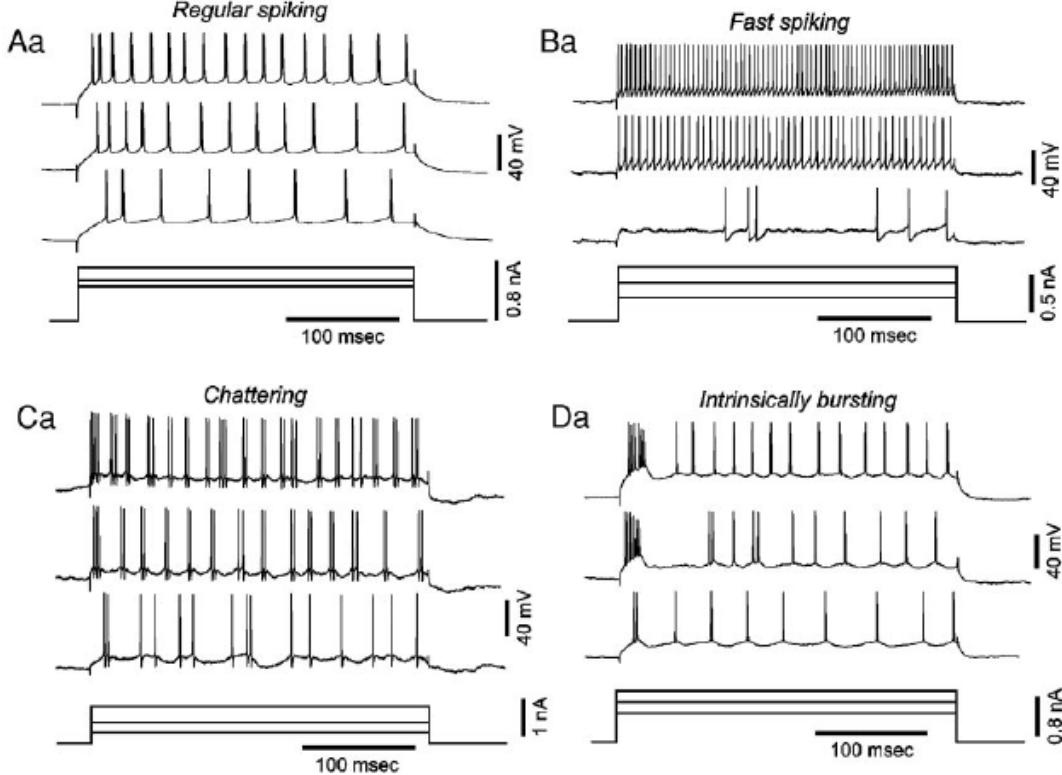
on und darauf folgend seltener sich wiederholende Bursts (**intrinsic bursting** (IB)). Das rhythmische Feuern wird intrinsisch genannt, weil das Generieren der Bursts ausschließlich von seinen ihm gegebenen Membraneigenschaften abhängig ist. Zur Unterscheidung der beiden Untergruppen hilft die Betrachtung der Aktionspotenzialweite, der Feuerrate innerhalb eines Bursts (*Intraburstfrequenz*) und der Rate der Inaktivierung des Neurons über die Zeit (*Inaktivierungsrate*). Bis auf die letzte sind alle Eigenschaften bei den schnell rhythmisch feuernden Nervenzellen stärker ausgeprägt als bei den IB Neuronen [18].

Für eine konkrete Klassifizierung nahmen Nowak et al. (2002) [18] eine quantitative Analyse von Nervenzellen im visuellen Kortex des Gehirns einer Katze vor. Sie ermittelten über eine Reihe von Messungen und Berechnungen eine Vielzahl an Parametern zum Charakterisieren der Nervenzellen. Mithilfe der Clusteranalyse ermittelten sie aus diesen Parametern die bereits oben genannten Eigenschaften, die für das Klassifizieren der Nervenzellen entscheidend sind. In Tabelle 2.1 sind die Ergebnisse von Nowak et al. [18] aufgelistet.

Eigenschaften $x$	Klasse		non-bursting		bursting	
	RS	FS	IB	CH		
Aktionspotentialweite [ms]	$0.61 \pm 0.22$	$0.28 \pm 0.08$	$0.6 \pm 0.15$	$0.31 \pm 0.1$		
Intraburstfrequenz [Hz]	–	–	$281 \pm 56$	$495 \pm 85$		
Inaktivierungsrate [%]	–	–	$76.3 \pm 12.9$	$53.9 \pm 4.9$		
Adoptionsindex [%]	$56.4 \pm 13.2$	$9.1 \pm 14.3$	–	–		
Steigung der f-I-Kurve [Hz/nA]	$135 \pm 67$	$351 \pm 157$	–	–		

**Tabelle 2.1.:** Mittelwerte und Standardabweichung der zu untersuchenden Eigenschaften der vier Neuronenklassen [18]

## 2. Grundlagen



**Abbildung 2.5.:** Membranpotenzial über die Zeit der vier Klassen (RS, FS, CH, IB) [18]

### 2.1.3. Elektrophysiologische Neuronenmodelle

Für die spätere Simulation von Neuronen müssen wir sie genau beschreiben können. Dafür benötigen wir ihre physikalischen Eigenschaften. Die Zellmembran eines Neurons kann mithilfe eines Schaltplans (siehe Abbildung 2.6) beschrieben werden. Dabei kann die Membran selbst aufgrund ihrer isolierenden Eigenschaft als ein Kondensator mit der Kapazität  $C_m$  gelten. Das Produkt mit dem Membranpotenzial  $V$  entspricht der Ladung  $Q$  der Membran-Innenseite:

$$Q = C_m V \text{ mit dem Zeitdifferential } \frac{dQ}{dt} = C_m \frac{dV}{dt}. \quad (2.1)$$

Berechnen wir die Summe der Ströme durch alle Ionen-Kanäle, so bekommen wir den Membranstrom:

$$I_m = \sum_i g_i(V - E_i). \quad (2.2)$$

Dabei werden mit  $g_i$  die Leitfähigkeit und mit  $E_i$  das Gleichgewichtspotenzial des  $i$ -ten Kanals bezeichnet. Nehmen wir (2.1) und (2.2) zusammen, so ergibt sich die

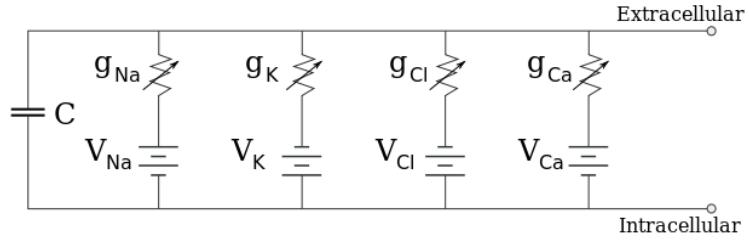


Abbildung 2.6.: Die Zellmembran eines Neurons als Schaltplan [2]

grundlegende Gleichung für ein Neuronenmodell mit einem externen Strom  $I_e$ , der Gesamtoberfläche  $A$  der Zelle und  $c_m = C_m/A$ :

$$c_m \frac{dV}{dt} = -I_m + \frac{I_e}{A} \quad (2.3)$$

Das heute gebrauchte Modell lieferten Hodgkin und Huxley 1952 [1] durch die Untersuchung der Axone eines Riesentintenfischs.

$$I_{Ges} = C \frac{dV}{dt} = \bar{g}_L (V - E_L) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + I \quad (2.4)$$

Damit ist diese Gleichung ein Spezialfall von (2.2). Hodgkin und Huxley betrachteten dabei hauptsächlich Natrium- und Kalium-Kanäle und bezeichneten den restlichen Strom  $\bar{g}_L (V - E_L)$  als *Leckstrom*. Die Aktivierung und Inaktivierung der Ionenkanäle beschreiben die *Gating-Variablen*  $n$ ,  $m$  und  $h$ .

Nun unterteilt man Neurone in Compartments, die jeweils durch die oben genannten Gleichungen beschrieben werden. Um das Verhalten der Neurone zu simulieren, werden diese Gleichungen mithilfe numerischer Verfahren gelöst [14, 15].

## 2.2. Die biologische Evolution

Für das Verständnis evolutionärer Algorithmen müssen wir uns zuerst mit den Grundlagen der biologischen Evolution, insbesondere mit der **synthetischen Evolutionstheorie**, befassen.

Die synthetische Theorie der Evolution baut auf den Erkenntnissen und Erklärungen Charles Darwins auf. Sie betrachtet die genetische Seite der Evolution unter Mitwirkung u.a. der Ökologie, Paläontologie und Genetik (speziell der Populationsgenetik) [5]. Darin spielen sogenannte **Evolutionsfaktoren** wie Mutation, Rekombination und Anpassungsselektion eine entscheidende Rolle.

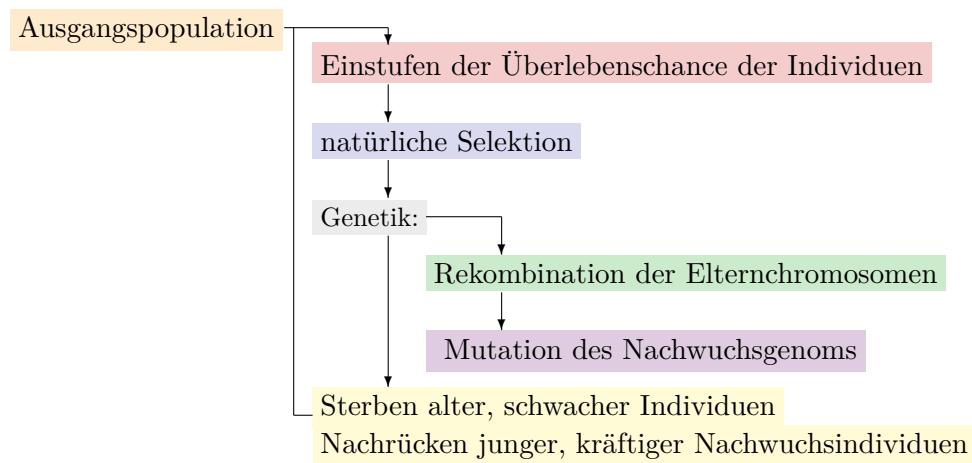
Die biologische Evolution stützt sich auf die Theorie, dass sich Lebewesen an sich verändernde Lebensräume anpassen können und damit ihre Überlebenschance erhöhen. Ihr grober Ablauf ist in Abbildung 2.7 gezeigt. Mit der **Überlebenschance** steigt auch die Wahrscheinlichkeit zur Fortpflanzung und der Weitergabe der Fähigkeiten, die zum Überleben in diesem Lebensraum wichtig sind. Wegbereiter und Begründer dieser Evolutionstheorie waren Charles Robert Darwin (1809-1882) und

## 2. Grundlagen

Alfred Russel Wallace (1823-1913). Ihre Theorien beinhalten u.a. die Variabilität von Individuen, die Überproduktion von Nachkommen, die natürliche Auslese und die Vererbung.

Mithilfe der **Variabilität** wird eine große Vielfalt an Eigenschaften der Individuen garantiert. Sie ist nötig, um bei einer Minderheit an Individuen wenigstens eine Fähigkeit zu besitzen, die Lebewesen gegenüber anderen Lebewesen eine höhere Überlebenschance bietet. Zum Beispiel setzen sich diese im Wettbewerb um Paarungspartner oder Nahrung besonders stark durch, oder sind einfach geschickter beim Flüchten vor Fressfeinden. Faktoren, die eine Variabilität erzeugen, sind die *Mutation* und die *Rekombination*. Während der Paarung kommt es zu einem Austausch der Erbinformationen (Rekombination), wodurch zufällig Eigenschaften zweier verschiedener Lebewesen an den Nachwuchs weitergegeben werden. Kommt es zu einer zufälligen Veränderung der Erbsubstanz, spricht man von Mutation.

Darwin und Wallace konnten beobachten, dass stets ein Überschuss an Lebewesen aus der alten Generation hervorgingen, wobei die Populationsgrößen an sich relativ konstant blieben. Sie kamen auf den Begriff der **natürlichen Selektion** bzw. Auslese und den damit zusammenhängenden Selektionsdruck. Der entscheidende Gedanke ist „*survival of the fittest*“ der aussagt, dass es nur die Lebewesen mit der höchsten Überlebenswahrscheinlichkeit durch angepasste Eigenschaften in die nächste Generation schaffen und die Chance bekommen, sich fortzupflanzen. Damit wird garantiert, dass „gute“ Eigenschaften an den Nachwuchs *weiter vererbt* werden. Individuen, deren Fähigkeit zu Überleben eher niedrig ist, werden vorzeitig sterben oder im Konkurrenzkampf um Paarungspartner unterliegen.



**Abbildung 2.7.:** Allgemeiner Ablauf der biologischen Evolution

## 2.3. Evolutionäre Algorithmen

Evolutionäre Algorithmen wurden auf der Grundlage der biologischen Evolution entwickelt. Sie orientieren sich an der Adaption der Lebewesen an sich verändernde Lebensbedingungen. Dabei haben sie nicht das Ziel, die Evolution im Detail nachzubilden, sondern sich ihre Techniken zur Optimierung zu Nutze zu machen [8]. Im Folgenden beschreiben wir kurz, was man unter einer Optimierung versteht, und gehen anschließend ausführlicher auf den evolutionären Algorithmus ein.

### 2.3.1. Optimierung

Eine Optimierung ist im Grunde eine Suche nach der besten Lösung. Dafür gibt man dem Problem eine Menge an möglichen Lösungen vor, den *Suchraum*  $S$ . Um herauszufinden, welche Lösung die Beste für das Problem ist, müssen die Elemente des Suchraums bewertet werden. Diese Aufgabe übernimmt die **Zielfunktion**  $f : S \rightarrow \mathbb{R}$ . Anschließend suchen wir je nach Aufgabenstellung das **Optimum** der Zielfunktion. Haben wir mehrere Kriterien gleichzeitig zu optimieren, sprechen wir von der **Mehrkriterienoptimierung**. Dabei können die einzelnen Zielfunktionen  $f_i : S \rightarrow \mathbb{R}$  ( $i = 1, \dots, k$ ) der  $k$ -vielen Kriterien zu einer Gesamtzielfunktion  $f$  zusammengefügt werden. Diese Zielfunktion beschreibt man als **gewichtete Summe**:  $f(s) = \sum_{i=1}^k w_i f_i(s)$ . Jedes Kriterium erhält ein Gewicht  $w_i$ , das ihm eine gewisse Bedeutung im Optimierungsvorgang zuweist [8].

Eine andere Möglichkeit mit mehreren Kriterien umzugehen, ist die Suche nach den *pareto-optimalen* Lösungen. Dabei betrachtet man jede Zielfunktion  $f_i$  einzeln für sich. Eine Lösung *dominiert* eine andere, wenn all ihre Zielfunktionen mindestens genauso gut genügen und mindestens eine Zielfunktion besser erfüllt ist. Wenn eine Lösung von keiner anderen dominiert wird, so ist sie pareto-optimal. Die optimale Lösung einer gewichteten Summe, bei der keine negativen Gewichte beteiligt sind, ist auch pareto-optimal [8].

### 2.3.2. Der Algorithmus

Die evolutionären Algorithmen kombinieren die mathematische Optimierung mit der biologischen Evolution. Jedoch verfolgen sie dabei nicht das Ziel, sie im Detail nachzubilden, sondern möchte die Eigenschaften der erfolgreichsten Optimierung der Geschichte der Erde auf einer sehr abstrakten Ebene für sich nutzen [8]. Wir werden biologische Begriffe in unseren Optimierungsprozess übernehmen<sup>1</sup>. Zum Beispiel werden in der Optimierung die **Chromosomen** zu Ketten aus Strings, Zahlen oder anderen Charakteren, während sie in der Biologie aus einer DNA-Doppelhelix bestehen. Die damit kodierten **Gene** sind die Strings, Zahlen bzw. anderen Charaktere aus den mathematischen Chromosomen und deren Wert stellt die Ausprägung des Gens, das

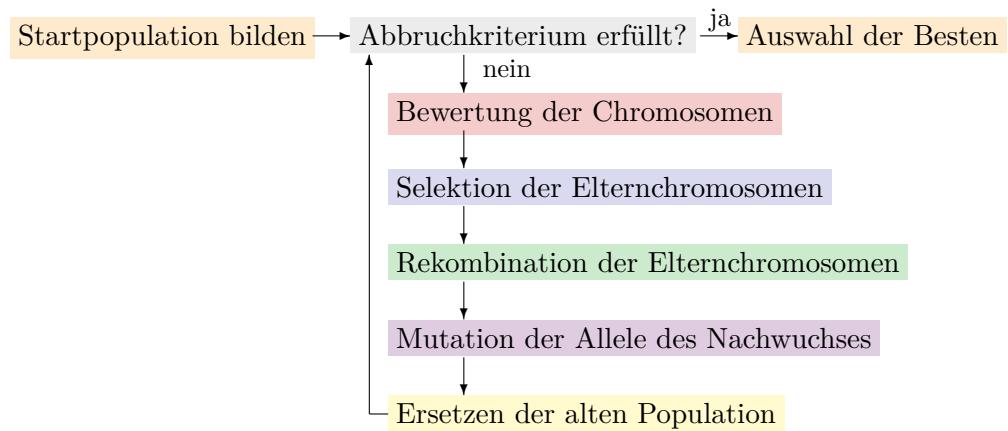
---

<sup>1</sup>Damit orientieren wir uns an den Bezeichnungen, wie sie in dem Buch „Evolutionäre Algoithmen“ [8] von Gerdes, Klawonn und Kruse verwendet werden

## 2. Grundlagen

**Allel**, dar. Auch Phäno- und Genotyp sind in den evolutionären Algorithmen vertreten. Der **Phänotyp** ist sozusagen die Bewertung eines Allels durch die Ziel-(Fitness-)funktion. Hingegen beschreibt der **Genotyp** die strukturelle Zusammensetzung des Chromosoms an sich.

In Abbildung 2.8 ist der Ablauf evolutionärer Algorithmen veranschaulicht. Am Anfang eines evolutionären Algorithmus steht eine **Startpopulation**, bestehend aus Chromosomen, deren Genotyp variiert. Jedem Chromosom wird mithilfe einer Bewertungsfunktion (der **Fitnessfunktion**) eine Überlebenswahrscheinlichkeit zugesprochen. Nun werden für die kommende Generation durch **Selektion** Elternpaare gebildet, deren Gene an den Nachwuchs weitergegeben werden. Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit kommt es danach zu zufälligen **Mutationen** und **Rekombinationen** von Allelen der Chromosomen. Nach einer Bewertung des Nachwuchses wird nach unterschiedlichen Methoden die alte Population durch eine neue ersetzt. Über die Generationen hinweg werden durch die genetischen Operatoren (Mutation und Crossover) immer neue Chromosomen gebildet. Nach dem Prinzip „survival of the fittest“ nähern sich die Chromosomen Schritt für Schritt einem Optimum an. Ist das **Abbruchkriterium** wie beispielsweise die maximale Anzahl an Generationen erfüllt, wird die Optimierung beendet [8].



**Abbildung 2.8.:** Ablauf der evolutionären Algorithmen

Im Folgenden gehen wir nun auf die verschiedenen Strategien für Selektion, Crossover, Mutation und das Ersetzen der Population ein. Da unser Problem reellwertige Allele bearbeitet, werden wir Strategien für binäre und diskrete Kodierungen nicht näher beschreiben.

### Selektion

Mithilfe der Selektion werden aus der aktuellen Population Chromosomen ausgesucht, auf die die genetischen Operatoren angewendet werden sollen. Selektionen haben ver-

schiedene Eigenschaften. Sie können statisch oder dynamisch, diskriminierend bzw. nicht diskriminierend oder elitär bzw. rein sein [8].

Die **Dynamik** einer Selektion wird davon bestimmt, ob die Selektionswahrscheinlichkeit der Chromosomen konstant ist. Sie könnte beispielsweise im nicht konstanten Fall abhängig von der aktuellen Generation stets neu berechnet werden.

Wird eine Selektion als **diskriminierend** bezeichnet, so teilt sie mindestens einem Chromosom eine Selektionswahrscheinlichkeit von null zu. Der Grund dafür ist, dass in diesem Fall die Bewertung Aufschluss darüber gibt, ob Chromosomen sich oder andere durch genetische Operatoren verbessern können. Dies führt zu einer Erhöhung des Selektionsdrucks, da eine geringere Anzahl „schlechter“ Chromosomen als Elternchromosomen ausgewählt werden. Währenddessen führen nicht diskriminierende Selektionen zu einem gründlicheren Abtasten des Suchraums.

Zuletzt werden Selektionen in **elitär** und **rein** unterschieden. Die reine Selektion beruht auf dem Zufall. Jedes Elternchromosom wird mittels eines Zufallsgenerators ausgewählt. Der elitäre Gedanke wird durch die Wahl einer bestimmten Anzahl *bester* Chromosomen begründet.

Eine statische, nicht diskriminierende und reine Selektion ist zum Beispiel die **uniforme Selektion**. Hierbei wird zufällig eine vorher festgelegte Anzahl an Chromosomen aus der Population ausgewählt. Schon selektierte Chromosomen werden in die Population zurückgelegt und können somit erneut ausgewählt werden. Es werden keine Chromosomen bevorzugt oder grundsätzlich aussortiert, die Selektionswahrscheinlichkeit ist für alle Chromosomen gleich und damit konstant.

Die **Abschneide Selektion** (Truncation Selection) hingegen ist eine statische, nicht diskriminierende aber elitäre Selektion. Es werden ausschließlich die besten Chromosomen der Population als Elternchromosomen gewählt.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die **Turnierselektion**. Hierbei tragen zufällig gewählte Chromosomen einen Art Wettkampf aus. Vorher können wir festlegen, wie viele Chromosomen jeweils gegeneinander antreten sollen und wie viele Elternchromosomen wir insgesamt selektieren möchten. Aus den Rivalen wird derjenige ausgewählt, der die beste Fitness besitzt, und als Elternchromosom gezählt. Dabei gibt diese Art der Selektion jedoch keine Garantie dafür, dass das beste Chromosom überlebt. Folglich ist sie nicht elitär, sondern rein.

## Rekombination

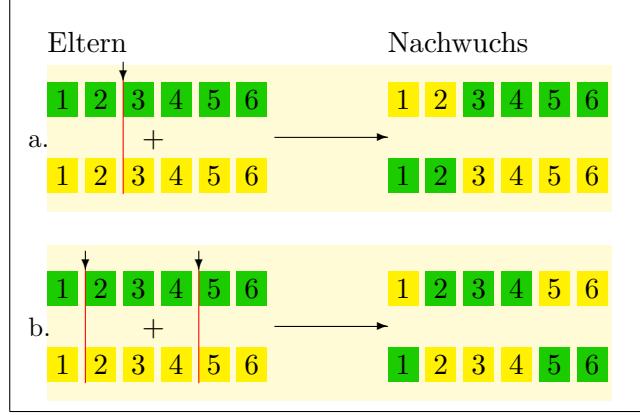
Die einfache Rekombination in evolutionären Algorithmen ist dem Crossing-over der Natur nachempfunden. Es findet mit einer geringen Wahrscheinlichkeit statt. Dabei werden an  $n$  zufälligen Stellen<sup>2</sup> die Chromosomen in Abschnitte geteilt und die dazwischen liegenden Allele ausgetauscht (siehe Abbildung 2.9). Hat der Zufall entschieden, dass sich das Elternpaar nicht rekombinieren soll, sind die Nachkommen bloße Kopien des Elternpaares.

Eine andere Art der Rekombination ist das **arithmetische Crossover**. Mit einem Parameter  $s$ , der entweder als Konstante (*uniformes* arithmetisches Crossover) oder

---

<sup>2</sup>In der Natur gilt:  $n \in \{0, 1, 2\}$ .

## 2. Grundlagen



**Abbildung 2.9.:** Zwei Beispiele für die Rekombination von Elternmerkmalen. Dabei wurden die Parameter wie folgt belegt: a)  $n = 1$ ; und b)  $n = 2$ .

als eine von der Anzahl der Generationen abhängige Variable (*nicht uniformes* arithmetisches Crossover) gewählt werden kann, werden die Elternchromosomen über eine Linearkombination miteinander verknüpft [16]:

$$\begin{aligned} c_v^{t+1} &= s \cdot c_w^t + (1 - s) \cdot c_v^t \\ c_w^{t+1} &= s \cdot c_v^t + (1 - s) \cdot c_w^t \end{aligned}$$

Dabei ist  $t$  die aktuelle Generation des  $v$ -ten Chromosoms  $c_v^t$ .

### Mutation

Mutationen treten an zufälligen Genen auf zufällige Art und Weise mit einer geringen Wahrscheinlichkeit auf. Für Allele mit reellen Zahlenwerten stehen u.a. die **uniforme** und die **nicht uniforme Mutation** zur Verfügung [16].

Bei der uniformen Mutation hat jedes Element eines Chromosoms  $c_k^t = (a_1, \dots, a_n)$  dieselbe Wahrscheinlichkeit mutiert zu werden bzw. sich der Mutation zu entziehen. Sollte ein Element  $a_i$  ( $i = 1, \dots, n$ ) mutiert werden, so ist  $a'_i$  ein zufälliger Wert aus einem zu  $a_i$  gehörenden Definitionsbereich  $D_i = [l_i, h_i]$ :  $a'_i \in D_i$  [16].

Die zweite Art von Mutation ist abhängig von dem Alter der Population. Das heißt, die Mutation  $\Delta(t, y) \in [0, y]$  wird kleiner, je näher wir dem Ende der Optimierung kommen (siehe Abbildung 2.10). Dies setzt voraus, dass eines unserer Abbruchkriterien die maximale Anzahl an Generationen  $T$  festlegt. Zusätzlich müssen wir den Definitionsbereich  $D_i = [l_i, h_i]$  unserer Allele  $a_i$  ( $i = 1, \dots, n$ ) kennen. Der Definitionsbereich gibt den minimalen und maximalen zulässigen Wert des aktuellen Allels des Chromosoms  $c_k = \{a_1, \dots, a_n\}$  an. Nun haben wir die Möglichkeiten die Änderung  $\Delta(t, y)$  auf den Wert unseres Allels zu addieren oder ihn von ihm abzuziehen. Diesen Sachverhalt erreichen wir durch die Wahl zweier Zufallszahlen  $r_1, r_2 \in [0, 1]$

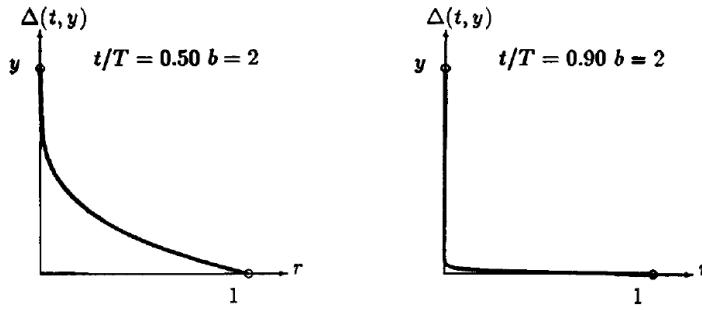


Abbildung 2.10.:  $\Delta(t, y)$  für zwei verschiedene Zeiten  $t$ ;  $r = r_2$  [16]

und:

$$a'_i = \begin{cases} a_i + \Delta(t, h_i - a_i) & , \text{ falls } r_1 \leq 0.5 \\ a_i - \Delta(t, a_i - l_i) & , \text{ falls } r_1 > 0.5 \end{cases},$$

wobei:

$$\Delta(t, y) = y \cdot \left(1 - r_2^{(1-\frac{t}{T})^s}\right).$$

Die vorher festgelegte **Mutationsstärke**  $s$  ist ein Maß für die **Nichtuniformität** der Mutation [16].

### Ersetzen der alten Population

Nachdem die selektierten Chromosomen nun eventuell überkreuzt und mutiert wurden, muss eine neue Population gebildet werden. Eine Möglichkeit wäre, die gesamte Population durch ihren Nachwuchs zu ersetzen. Dabei gibt es keine Garantie dafür, dass das beste Chromosom überlebt: Der Nachwuchs muss nicht besser sein als die ursprüngliche Population.

Eine zweite Möglichkeit ist, die Besten beider Populationen (der alten Population und des Nachwuchses) auszuwählen und aus ihnen die nächste Generation an Chromosomen zu bilden. Bei dieser Variante (auch **Truncation Replacement** genannt) ist die Wahrscheinlichkeit, dass das beste Chromosom in die nächste Population gelangt mit 100% gegeben.

Um die Chance auch für etwas schlechter bewertete Chromosomen zu erhöhen, in die neue Population zu gelangen, gibt es das **Random Replacement**. Es werden zufällig Chromosomen der alten Population durch Nachwuchschromosomen ersetzt. Durch eine eventuell vorher festgelegte Anzahl an elitären Chromosomen kann auch das beste Chromosom überleben, vorausgesetzt, es ist besser als die Schlechtesten der Nachkommen.

## 2. Grundlagen

### Das Abbruchkriterium

Jede Optimierung hat ein Ziel: das globale Optimum finden. Je nach dem, wie umfangreich die Berechnung ist, kann man entweder so lange suchen, bis man **konvergiert**, oder die Suche auf eine **Zeit** oder **Generationenzahl** begrenzen. Das bis dahin gefundene beste Chromosom wird als Optimum betrachtet. Indirekt können wir beispielsweise die **durchschnittliche Fitness** bzw. die **Standardabweichung** der Zielfunktionswerte in jeder Generation berechnen und das Verfahren beenden, wenn ein Grenzwert unter- bzw. überschritten wird [19].

## 3. Methoden

Unser Programm setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen. So gibt es die Hauptkomponente (siehe Abschnitt 3.2), die den gesamten Ablauf und die Weitergabe von Informationen zwischen den Funktionen regelt. Ihr werden zu Anfang alle nötigen Parameter für die einzelnen Komponenten (z.B. die Anzahl zu selektierender Chromosomen an den Selektiermechanismus) übergeben<sup>1</sup>. Sie verfügt zusätzlich über die Kernfunktionen *Generation* und *Evaluation*, die wir nach unseren Vorstellungen und entsprechend der Fragestellung implementiert haben. Besonders daran ist, dass wir die Simulation der einzelnen Neurone in den Programmablauf integrieren mussten. Nur so erhielten wir zu jedem Chromosom einen Membranpotenzialverlauf für die Analyse. Für die Simulation der einzelnen Neurone benutzen wir die Modellierungssoftware *neuroConstruct* [9]. Mit der JAVA-basierten Software sind wir in der Lage, durch realistisch simulierte Zelleigenschaften neuronale Netzwerkmodelle zu konstruieren. Unter anderem können die Zellmorphologie, Membranpotenziale, synaptische Verbindungen und, was für uns wichtig ist, spannungsabhängige und -unabhängige Ionenkanäle eingestellt werden<sup>2</sup>. *neuroConstruct* verfügt über eine Python-Schnittstelle, die mittels Jython [21] mit dem Hauptprogramm interagiert.

Erweitert haben wir die Hauptkomponente durch Analysen der Chromosomen (siehe Abschnitt 3.3), um sie evaluieren zu können. Dort nahmen wir eine Trennung zwischen Untersuchungen der Neurone, die Bursts generieren, und denen, die einfache Aktionspotenziale ausbilden, vor, weil sie durch unterschiedliche Eigenschaften ausgezeichnet werden.

Das Programm wurde in Python [20] implementiert, da dies die Nutzung der umfassenden Python-Bibliothek für evolutionäre Algorithmen und eine effiziente Handhabung des *neuroConstruct* Python-Interface ermöglichte.

### 3.1. Neuronenmodelle: *neuroConstruct*

Bevor wir mit dem Programm starten können, brauchen wir ein Neuronenmodell, an dem wir die Ionenkanalitfähigkeiten verändern können. Das Neuron, das wir für unsere Zwecke verwendet haben, ist eine Pyramidenzelle mit einem Soma, von dem ein Axon und fünf Dendriten ausgehen. Unterteilt sind diese in 18 Compartments (Soma:

<sup>1</sup>Auf der Grundlage von *inspyred* [13] verfasst in Python. Es ist eine Open-Source-Plattform mit Algorithmen für beispielsweise biologisch inspirierte künstliche Intelligenzen, Schwarm-Intelligenzen und evolutionäre Optimierung.

<sup>2</sup>Durch eine übersichtliche GUI können alle Parameter individuell verändert und Code automatisch mithilfe von NEURON [12] oder GENESIS (GEneral NEural SIimulation System) [6] generiert werden.

### 3. Methoden

**Tabelle 3.1.:** Eigenschaften der Ionenkanäle (nach [23])

Name		Eigenschaften
ar	$g_{AR}$	ungewöhnliche Ausgleichsleitfähigkeit ( <i>h-conductance</i> ) (Hyperpolarisation)
cal	$g_{Ca(L)}$	lang andauernder Calcium L-Typ Kanal mit hohem Schwellwert
cat	$g_{Ca(T)}$	inaktivierende, flüchtige Calcium T-Typ Leitfähigkeit mit niedrigem Schwellwert
k2	$g_{K2}$	Kalium K2-Typ Kanal (langsam aktivierend/inaktivierend)
ka	$g_{K(A)}$	Kalium A-Typ Leitfähigkeit (flüchtig, inaktivierend)
ka_ib	$g_{K(A)}$	Kalium A-Typ Kanal, geringe Modifikation von <i>ka</i>
kahp	$g_{K(AHP)}$	langsamer $[Ca^{2+}]_i$ -abhängiger Kaliumkanal
kc	$g_{K(C)}$	schneller spannungs- und $[Ca^{2+}]_i$ -abhängiger Kaliumkanal
kdr	$g_{K(DR)}$	verzögerte Kalium Ausgleichsleitfähigkeit
km	$g_{K(M)}$	Kalium M-Typ Kanal (unterdrückt durch Muskarinrezeptor)
naf	$g_{Na(F)}$	schneller, flüchtiger Natriumstrom (inaktivierend)
nap	$g_{Na(P)}$	andauernder (persistent) Natriumkanal (nicht aktivierend)
pas	$g_{pas}$	einfache passive Leckleitfähigkeit

2, Dendriten: 13, Axon: 3) und 11 Sektionen [14, 15]. Die Bestandteile des Neurons, auf denen sich später die Ionenkanäle befinden, sind dabei in Gruppen eingeteilt. So gibt es die Gruppen *axon\_group*, *soma\_group*, *dendrite\_group*, die jeweils explizit die Abschnitte des Neurons bezeichnen. Zusätzlich gibt es die zusammengefassten Sektionen *soma\_dendrite* und *all*. Zusätzlich erscheint noch eine letzte Gruppe *soma2*, die sich von ihrem Namensvetter *soma\_group* darin unterscheidet, dass sie die Ionenkanäle, die *soma\_group* nicht beinhaltet, zu einem großen Teil in sich trägt [23]. Wir verwenden spannungsabhängige Kalium-, Natrium- und Calcium-Kanäle, aber auch  $Ca^{2+}$ -abhängige Kalium-Kanäle. In Tabelle 3.1 haben wir alle verwendeten Ionenkanäle mit ihren Eigenschaften aufgezeigt. In der Übersicht 3.2 ist das Vorkommen der einzelnen Kanalarten in den Gruppen dargestellt.

**Tabelle 3.2.:** Vorkommen der Kanalarten auf der Zellmembran des Neurons

Gruppe \ Klasse	Burst-generierend	Nicht-Burst-generierend
all	naf, pas	naf, pas
axon_group	ka, km, naf, pas	ka_ib, km, pas
dendrite_group	alle außer ka	alle außer ka
soma_group	k2	k2, ka_ib
soma2	alle außer k2	alle außer k2, ka, ka_ib
soma_dendrite	ar	ar

## 3.2. Der evolutionäre Algorithmus

In diesem Abschnitt möchten wir auf die einzelnen Schritte des evolutionären Algorithmus genauer eingehen. Wir werden beschreiben, was in jedem Schritt geschieht, welche Entscheidungen wir getroffen haben und diese begründen. Dabei orientieren wir uns an der Abfolge des in Abbildung 2.8 auf Seite 12 gezeigten Schemas. Wir werden auf dem Weg durch den Algorithmus drei Beispiel-Individuen ( $C_1$ ,  $C_2$  und  $C_3$ ) betrachten, anhand derer wir die einzelnen Schritte verdeutlichen möchten.

### 3.2.1. Die Generation der Individuen

Am Anfang müssen unsere drei Beispielchromosomen zusammen mit dem restlichen Chromosomen ihrer Population initialisiert werden. Sie bilden damit die Startpopulation unserer Optimierung. Jedes von ihnen besitzt 12 Allele, je eins pro Kanalart<sup>1</sup>. Damit ergibt sich unser Suchraum  $\mathcal{S} \in \mathbb{R}^{12}$ . Leitfähigkeiten von Ionenkanälen können in etwa Werte zwischen  $10^{-1}\text{mS }\mu\text{m}^{-2}$  und  $10^{-14}\text{mS }\mu\text{m}^{-2}$  annehmen. Jedes Allel hat so die Form einer Zehnerpotenz  $r_i = a \times 10^{-b}$ , wobei  $a \in \mathbb{R}$  und  $b \in \mathbb{N}$  veränderliche Parameter sind (Beispiel gezeigt in Tab. 3.3). Jedes Allel  $r_i$  ist somit der Wert, der mit dem jeweiligen Proportionalitätsfaktor  $k_i$  eines Kanals (siehe Tab. A.2, A.3 und A.4) multipliziert wird:

$$g_i = r_i \cdot k_i \text{ mit } i = 1, \dots, n$$

Daraus ergibt sich die zugehörige Leitfähigkeit  $g_i$ , wobei  $n$  die Anzahl aller zu modifizierender Ionenkanäle eines Neurons beschreibt. Der Proportionalitätsfaktor  $k$  ermöglicht uns einen kleinen Suchraum, da er die Verhältnisse der Kanäle einer Art zueinander konstant hält. Würden wir auch die einzelnen Leitfähigkeiten in den Arten modifizieren, würde sich die Anzahl der Elemente im Suchraum vervielfachen und die Komplexität der Berechnung steigen. Die Funktion *diversify* von *inspyred* [13] sorgt dafür, dass alle generierten Chromosomen in der Startpopulation einzigartig sind.

Die drei Beispielchromosomen sind in Tabelle 3.3 abgebildet. In diesem Fall suchen wir nach regulär feuерnden Neuronen (Neurone, die keine Bursts generieren).

### 3.2.2. Die Evaluation der Individuen

Anschließend brauchen wir Informationen über das Verhalten des Membranpotenzials über die Zeit. Dafür simulieren wir jede einzelne Nervenzelle mithilfe von *neuroConstruct* und *NEURON* [9, 12]. Die Membranpotenzialverläufe unserer Beispielchromosomen haben wir in Abbildung 3.4 dargestellt.

In der Bewertung der Chromosomen sehen wir uns mit dem Problem konfrontiert, dass jede Population aus *zulässigen* ( $x \in \mathcal{F} \subseteq \mathcal{S}$  (feasible)) und *nicht zulässigen* ( $y \in \mathcal{U} \subseteq \mathcal{S}$  (infeasible)) Individuen bestehen kann (Bezeichnungen nach [16]). Dabei bedeutet *zulässig*, dass das Chromosom ein Neuron kodiert, dass *zulässige Aktionspotenziale* generiert. Die Bezeichnung *zulässige Aktionspotenziale* beschreibt wiederum, dass sich Aktionspotenziale mit ausreichender Höhe und in genügender Anzahl (nicht

---

<sup>1</sup>Für die Suche nach burstenden Neuronen wird die Kanalart *ka* durch *ka\_ib* ersetzt.

### 3. Methoden

**Tabelle 3.3.:** Drei mögliche Chromosom der Startpopulation

Ionenkanaltyp*	$C_1$	$C_2$	$C_3$
ar	1.00E-08	1.00E-09	1.00E-09
cal	1.00E-13	1.00E-09	1.00E-10
cat	1.00E-11	1.00E-10	1.00E-10
k2	1.00E-09	1.00E-08	1.00E-10
ka	1.00E-07	1.00E-10	1.00E-09
kahp_deeppyr	1.00E-06	1.00E-09	1.00E-08
kc	1.00E-06	1.00E-10	1.00E-09
kdr	1.00E-04	1.00E-04	1.00E-04
km	1.00E-10	1.00E-05	1.00E-05
naf	1.00E-03	1.00E-03	1.00E-03
nap	1.00E-10	1.00E-10	1.00E-10
pas	1.00E-07	1.00E-10	1.00E-09

\* Erläuterungen zu den einzelnen Typen siehe Tab. 3.1

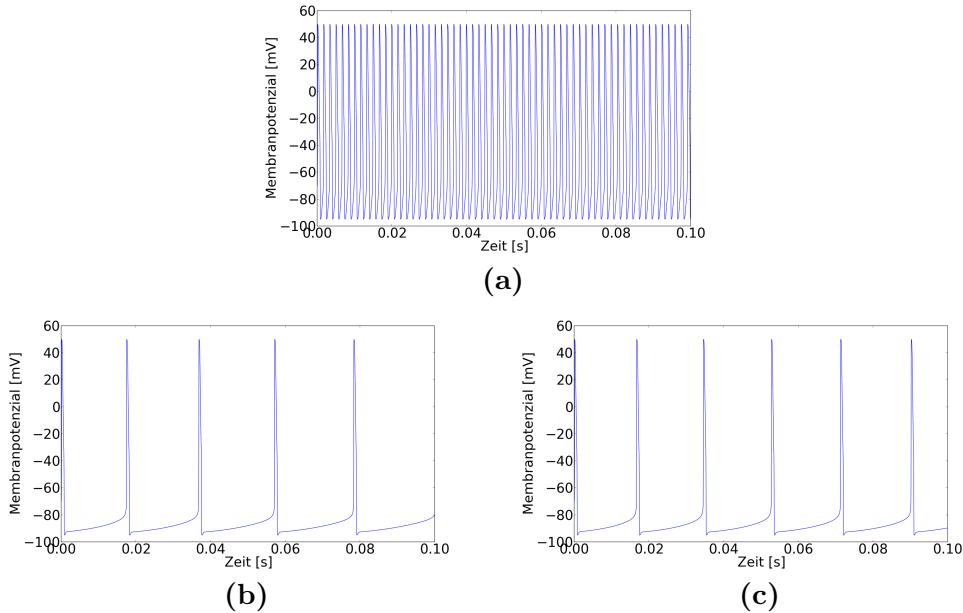
zu wenig und nicht zu viel (vgl. obere Abbildung in 3.4 bzw. Abbildung 3.1b) auftreten. Zusätzlich ist die Zulässigkeit problemabhängig. Suchen wir nicht burstende Neurone, so sind Chromosomen *nicht zulässig*, wenn die durch sie kodierten Nervenzellen Bursts generieren. Gleiches gilt auch umgekehrt.

Die Frage ist nun, wie wir mit nicht zulässigen Individuen umgehen. Es gibt verschiedene Ansätze (vgl. [16]) solche Individuen zu bewerten. Wir entschieden uns dafür, sie mit der Bewertungsfunktion  $\text{eval}_{\mathcal{F}}$  der zulässigen Individuen zu evaluieren und diesen Wert durch eine *Bestrafung*  $Q_t(p)$  zu erweitern [16]. Damit ergibt sich für die Fitness jedes Chromosoms  $p_i$  der Population mit  $k$  Chromosomen ( $i = 1, \dots, k$ ):

$$\text{Fit}(p_i) = \begin{cases} \text{eval}_{\mathcal{F}}(p_i) + Q(p_i, t) = \text{eval}_{\mathcal{U}}(p_i) & , \text{ falls } p_i \in \mathcal{U} \\ \text{eval}_{\mathcal{F}}(p_i) & , \text{ falls } p_i \in \mathcal{F} \end{cases} \quad (3.1)$$

Dies geschieht auf zwei unterschiedlichen Wegen. Zum einen haben wir konstante bzw. adaptive Bestrafungen ( $t = T$  bzw.  $t = 0, \dots, T$ ) eingeführt, die zur berechneten Fitness des Individuums dazu addiert werden (vgl. (3.1)). Zum anderen vergeben wir eine sogenannte *death penalty* ( $D$ ) [16]. Dann gilt:  $\text{eval}_{\mathcal{U}}(p) = D$  mit  $p \in \mathcal{U}$ . Sie bestraft das Individuum in dem Ausmaß, dass es nahezu keine Chance hat, in die nächste Generation zu gelangen bzw. sich fortzupflanzen. Da sich die Bewertungen von zulässigen Chromosomen in der Regel zwischen  $-5000$  und  $0$  bewegen, haben wir als *death penalty* Werte gewählt, die weit abseits der Bewertung zulässiger Chromosomen liegen. Die *death penalty*  $D = -20\,000$  setzen wir ein, wenn ein Chromosom ein Neuron kodiert, dass keine bzw. zu viele Aktionspotenziale generiert (siehe Tabelle 3.5). Anders ist es mit Nervenzellen, die zwar Aktionspotenziale ausbilden, jedoch gerade nicht gesucht werden. Das heißt, wenn wir regulär feuernde Neuronen und damit unimodale ISI-Verteilungen suchen, bekommen diejenigen Nervenzellen eine Strafbewertung, die eine bimodale Häufigkeitsverteilung aufweisen. Die positive Eigenschaft, dass sie feu-

### 3.2. Der evolutionäre Algorithmus



**Tabelle 3.4.:** Membranpotenzial über die Zeit  $t \in [0, 500]\text{ms}$  a) von Beispiel-Chromosom  $C_1$  ( $t \in [0, 200]\text{ms}$ ) mit mehr als 550 AP/s; b) von Beispiel-Chromosom  $C_2$  und c) von Beispiel-Chromosom  $C_3$  mit jeweils weniger als 70 AP/s bei einer Stimulationsstromstärke von 0.2 nA.

ern, wird „belohnt“, indem sie eine „weniger schlechte“ Bewertung von  $D = -15\,000$  erhalten und damit eine etwas höhere Chance bekommen, ihre Eigenschaften weiterzugeben. Zeigt eine Nervenzelle die gesuchte Verteilung der Interspike-Intervalle, so wird ihr Membranpotenzial-Verhalten genauer analysiert. Alle Neurone werden mit drei unterschiedlichen Stimulationsstromstärken simuliert, um die Anpassung der Feuerrate an die Stromstärke zu untersuchen. Suchen wir nach nicht burstenden Neuronen, so führen wir zu Anfang zusätzlich noch eine Sortierung durch. Trotz der vorhergehenden Unterscheidung in uni- und bimodal können als unimodal klassifizierte Neurone winzige Bursts aufweisen (siehe Abbildung 3.1a). Wird einem Neuron solch ein Verhalten nachgewiesen (siehe Abschnitt 3.3.4 Fourier-Transformation), so bekommt es eine Strafbewertung  $Q(p, T) = -10\,000$ . Andersherum können auf der Suche nach Burst generierenden Neuronen Chromosomen auftreten, die Nervenzellen kodieren, deren Membranpotenzialverhalten nicht der Zielvorstellung entspricht. Nehmen wir als Beispiel das Verhalten des Neurons in Abbildung 3.1c. Man kan klar erkennen, dass die Aktionspotenziale in einer sehr hohen Frequenz generiert werden. Da sie jedoch nur über die Hälfte der Stimulation auftreten, wurde das Chromosom nicht mit der *death penalty* bestraft (wegen zu vieler Spikes). Trotzdem muss dieses Neuron, da es nicht zielführend ist und damit auch nicht dem zulässigen Suchraum angehört, „bestraft“ werden. Wir untersuchen das Membranpotenzialverhalten deshalb auf seine Zusammensetzung aus Frequenzen (siehe Abschnitt 3.3.4 Fourier-

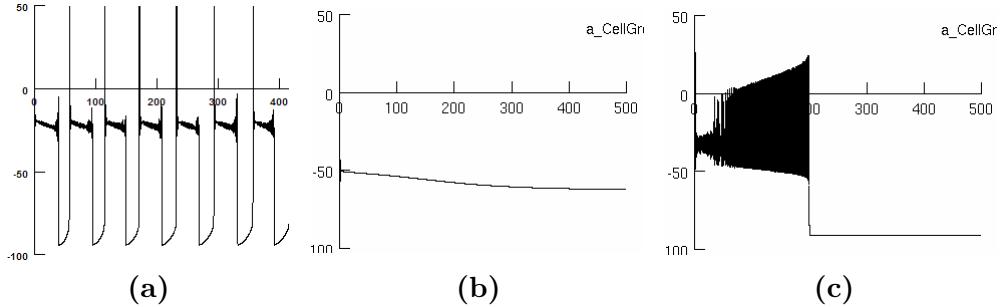
### 3. Methoden

**Tabelle 3.5.:** Strafbewertungen von unzulässigen Chromosomen  $p \in \mathcal{U}$ ;  $k$  abhängig von gesuchter Klasse (RS/FS:  $k = 150$ , IB/CH:  $k = 150$ )

Grund	gesuchter Typ	Bewertung		
		$Q(p, T)$	$q(p)$	$D$
keine Aktionspotenziale (APs)	alle	–	–	–20 000
mehr als $k$ APs	alle	–	–	–20 000
Intraburst-Frequenz <sup>1</sup> höher als $f_1$	CH & IB	–	–	–20 000
Interburst-Frequenz <sup>1</sup> höher als $f_2$	CH & IB	–	–	–20 000
Intraburst-Frequenz <sup>1</sup> kleiner als $f_2$ jedoch nicht merklich vertreten	CH & IB	–10 000	–	–
logISIH nicht bimodal	CH & IB	–	–	–15 000
logISIH nicht unimodal	RS & FS	–	–	–15 000
unimodal, trotzdem Bursts	RS & FS	–10 000	–	–
innerhalb des Min-/Max-Intervalls	alle	0	–	–
außerhalb des Min-/Max-Intervalls	alle	–100	–	–
keine Bursts	IB & CH	–	–6000	–

<sup>1</sup> Näheres dazu in Abschnitt 3.3.4 Fourier-Transformation

Transformation). Weist es erhöhte Vorkommen von Frequenzen außerhalb der zulässigen Bereichs auf, so wird es mit  $D = -20\,000$  bestraft. Wenn die am häufigsten auftretende Frequenz zwar im zulässigen Bereich liegt, sich jedoch nicht deutlich genug abzeichnet, erfährt das Chromosom eine Strafbewertung  $D = -15\,000$ .



**Abbildung 3.1.:** Membranpotenzial über die Zeit: a) eines als unimodal klassifizierten Neurons mit Bursts vor jedem Aktionspotenzial; b) ohne Zustandekommen eines einzigen Aktionspotenzials; und c) eines Neurons auf der Suche nach burstenden Nervenzellen .

Kommen wir nun zur eigentlichen Bewertung  $\text{eval}_{\mathcal{F}}(p)$ . Sie wird auf alle Chromosomen angewendet, die entweder zulässige Individuen darstellen ( $p \in \mathcal{F}$ ) oder nicht mit der *death penalty* bestraft wurden ( $p \in \mathcal{U}$ ).

Je nach gesuchter Klasse (RS, FS, CH oder IB) müssen wir die typischen Eigenschaften  $x$  der Klasse untersuchen (siehe Tabelle 2.1). Da die Wertebereiche der Eigenschaften sich stark unterscheiden und wir eine unbeabsichtigte Gewichtung aus-

### 3.2. Der evolutionäre Algorithmus

schließen wollen, müssen wir ihre Bewertung auf ein einheitliches Intervall skalieren. Das geschieht nach dem folgenden Prinzip:

$$\text{fit}(x) = \frac{|\bar{x} - x|}{\bar{x} - x_{\min}} \cdot (-100), \text{ u.d.V. } \bar{x} \neq x_{\min} \quad (3.2)$$

Durch die Arbeit von Nowak et al. [18] wurden uns Richtwerte für die Mittelwerte und deren Standardabweichung der einzelnen Eigenschaften zur Verfügung gestellt (siehe Tabelle 2.1). Jede Abweichung vom Mittelwert wird auf ein bestimmtes Intervall abgebildet:

$$\text{fit}(x) \begin{cases} = 0 & , \text{falls } x = \bar{x} \\ \in [-100, 0) & , \text{ falls } x_{\min} \leq x \leq x_{\max} \\ \in (-\infty, -100) & , \text{ falls } x < x_{\min} \text{ oder } x > x_{\max} \end{cases} \quad (3.3)$$

Die Fitness  $\text{eval}_{\mathcal{F}}$  berechnen wir mit einer Summe  $\sum_{i=1}^3 w_i \cdot \text{fit}(x_i)$  aus den drei gewichteten Fitnesswerten der einzelnen Eigenschaften. Mit (3.3) wird auch klar, was die Strafbewertung  $Q(p, T) = -100$  bedeutet. Sie verstärkt die Auswirkungen einer Abweichung von dem gegebenen Intervall der Standardabweichung um den Mittelwert ( $x < x_{\min}$  oder  $x > x_{\max}$ ).

Die adaptive Bestrafung  $Q(p, t)$  mit  $p \in \mathcal{U}$  bezieht sich auf ein Chromosom  $p$ , das trotz der Einteilung in bimodal keine Bursts generiert. Dieses Neuron kann jedoch sonst über gute Eigenschaften und eine gute Fitness  $\text{eval}_{\mathcal{F}}$  verfügen. Deshalb passt sich die Bestrafung an das Alter ( $t$ ) der aktuellen Population an:

$$Q(p, t) = \frac{T - t}{T} \cdot q(p) \quad (3.4)$$

D.h., tritt der Fall in einer frühen Phase der Evolution auf, wird sie härter bestraft, als wenn sie gegen Ende auftritt. Würden wir eine feste Bestrafung  $Q(p, T)$  wählen, so wäre es schwierig ihre Größenordnung zuzuordnen. Wenn  $Q(p, T)$  zu klein wäre, würde sie zu Beginn der Evolution so gut wie keine Auswirkungen auf das Überleben des Individuums haben. Würden wir  $Q(p, T)$  zu groß wählen, so hätten wir kurz vor dem Erreichen der Abbruchbedingung ein anderes Problem: Die Bestrafung könnte dafür sorgen, dass das Chromosom nahezu keine Chance hat, die nächste Generation zu erleben und seine sonst guten Eigenschaften wären verloren.

Da ein Neuron optimal klassifiziert ist, wenn es eine Fitness von null hat, ist es unser Ziel, die Fitnessfunktion  $\text{Fit}(p)$  zu maximieren.

Wenden wir nun dieses Verfahren auf unsere Beispielchromosomen an. Wie oben schon bemerkt, generiert Chromosom  $C_1$  sehr viele Aktionspotenziale: Es sind über 500 ms hinweg 286 Stück. Auf der Suche nach RS Neuronen, kann uns dieses Neuron nicht „weiterhelfen“ und es bekommt eine Strafbewertung von  $\text{Fit}(C_1) = -20\,000$ . Die Chromosomen  $C_2$  und  $C_3$  haben bei 0.2 nA Erregerstromstärke 22 bzw. 33 Aktionspotenziale ausgebildet. In Tabelle 3.6 haben wir die Werte für die Eigenschaften *Aktionspotenzialweite* (apw), *Steigung der f-I-Geraden* (slope) und *Adaptionsindex* (ai) dargestellt.

### 3. Methoden

**Tabelle 3.6.:** Ergebnisse und Bewertung der drei Beispiele  $C_1$ ,  $C_2$  und  $C_3$

Eigenschaft $x$	$C_1$		$C_2$		$C_3$	
	$fit(x)$	Messung	$fit(x)$	Messung	$fit(x)$	
apw	–	0.648 ms	–17.424	0.645 ms	–15.91	
slope [Hz/nA]	–	23.331	–266.102	16.665	–276.62	
ai	–	44.771%	–88.102	24.214%	–343.836	
$Q(C_i, t)^*$ =	–		–100**		–200***	
$\text{eval}_{\mathcal{F}}(C_i) =$	–20 000		–372.196		–636.365	
$\text{Fit}(C_i) =$	–20 000		–472.196		–836.365	

\* für  $C_2$  und  $C_3$  gilt:  $t = T$

\*\* slope außerhalb des Intervalls der Standardabweichung

\*\*\* slope und ai außerhalb des Intervalls der Standardabweichung

#### 3.2.3. Die Selektion

Nun geht es ans Auswählen der Elternchromosomen für die nächste Generation. Ob ein Chromosom zu einem Elternteil wird, ist im Allgemeinen abhängig von seiner Fitness. Je höher sie ist, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit für ein Chromosom ausgewählt zu werden. Dieser Sachverhalt ist jedoch nur gültig, wenn wir eine elitäre bzw. ansatzweise elitäre Selektion wie die *Abschneide-Selektion* bzw. der *Turnier-Selektion* wählen. Würden wir uns für die *uniforme Selektion* entscheiden, wäre dies ein Widerspruch zu unserer Bewertungsstrategie. Schließlich verfolgen wir das Ziel mit einer schlechten Bewertung, die Vermehrungschancen unserer Chromosomen zu reduzieren.

Wir haben einen großen zulässigen Suchraum  $\mathcal{F}$ , was wiederum heißt, dass wir ein weites Spektrum an möglichen Membranpotenzial-Kurven haben. Damit wir eine große Zahl dieser abtasten können, wählen wir für die nicht-Burst-generierenden Nervenzellen die *Turnier-Selektion* (siehe Abschnitt „Selektion“ in Kapitel 2.3.2). So wird nicht nur den besten Chromosomen der Population die Chance zur Fortpflanzung gegeben, sondern auch Chromosomen aus dem Mittelfeld, die sich gegen andere („schlechtere“) durchsetzen konnten. Allein, dass das schlechteste Chromosom seine Eigenschaften nicht in die nächste Generation übertragen kann<sup>2</sup>, können wir garantieren.

In Bezug auf die Burst-generierenden Nervenzellen ist der Sachverhalt ein anderer. Über die Zeit der Entwicklung dieser Arbeit hat sich herausgestellt, dass der Anteil unzulässiger Chromosomen in den Startpopulationen sehr viel größer ist als bei den regulär und schnell feuernenden Neuronen. So kommt es vor, dass die Startpopulation kein zulässiges Chromosom enthält. Damit die Suche trotzdem rasch voran schreitet, verwenden wir hier die *Abschneideselektion*, so dass garantiert den Eigenschaften der wenigen besten Chromosomen eine Chance gegeben wird, mit in die nächste Generation genommen zu werden.

---

<sup>2</sup>Vorausgesetzt, es gibt nur ein schlechtestes Chromosom und die Turniergröße ist nicht eins

In unserem Beispiel werden die Turniere jeweils zwischen drei Chromosomen ausgetragen. So kam es dazu, dass unsere Beispielchromosomen  $C_2$  und  $C_3$  sich jeweils gegen zwei „schlechtere“ Chromosomen durchgesetzt haben und als Elternchromosomen ausgewählt wurden. Chromosom  $C_1$  hatte mit seiner Bewertung nur geringe Chancen selektiert zu werden. Es konnte sich gegen seine zwei Kontrahenten nicht durchsetzen.

### 3.2.4. Die genetischen Operatoren

Damit wir eine große Vielfalt an Allel-Kombinationen erreichen können, verwenden wir genetische Operatoren. Davon sind jedoch nicht alle auf unseren Fall anwendbar. Sie benötigen entweder eine andere Art Allel-Kodierung (z.B. binär) oder verfolgen ein anderes Ziel (z.B. eine Minimierung).

#### Die Rekombination

Die Selektion hat uns Chromosomen (Elternindividuen) für die Rekombination ausgewählt. Diese werden nun in Paare eingeteilt, wobei ein Chromosom den mütterlichen und eines den väterlichen Part übernimmt.

Es gibt unterschiedliche Arten für die Durchführung der Rekombination in einem Evolutionären Algorithmus. Verschiedene Ansätze zeigen, dass auch eine Zusammenstellung mehrerer Crossover-Operatoren, um den Suchraum voll auszuschöpfen und eine Feinjustierung der Chromosomen zu ermöglichen, zielführend ist [16]. Gleichzeitig erwähnt Michalewicz [16] jedoch, dass es „nicht trivial“ ist, eine geeignete Konstellation an Operatoren und deren Einstellung zu finden.

Da es sich in der Natur bewährt hat, haben wir uns dafür entschieden, das *simple Crossover* [16] allein auf unsere Chromosomen anzuwenden (siehe Abschnitt „Rekombination“ in Kapitel 2.3.2). Mit dieser Art des Crossover ist garantiert, dass die Allele des Nachwuchses innerhalb des Suchraumes  $\mathcal{S}$  bleiben. Schließlich sind die Allele der Elternchromosomen auch im Suchraum enthalten.

Durch Zufall wurden  $C_2$  und  $C_3$  als Mutter- und Vaterchromosomen desselben Paares ausgewählt. Nun werden zufällig zwei Punkte zwischen den Allelen eines Chromosoms ausgewählt und die dazwischenliegenden Allele mit dem andern Chromosom ausgetauscht. Das Vor- und Nachher-Ergebnis der Rekombination haben wir in Tabelle 3.7 dargestellt.

#### Die Mutation

Wie in der Natur tragen die Mutationen dazu bei, den Reichtum an Variationen in einer Population zu erhalten. Sie entsteht durch Kopierfehler beim Replizieren der DNS, die nicht mehr behoben werden können.

Um diese Eigenschaft auf unser Problem anzuwenden, brauchen wir ebenso zufällige Veränderungen an den Allelen unserer Chromosomen. Dabei ist es auch möglich,

### 3. Methoden

**Tabelle 3.7.:** Crossover der Beispiel-Chromosomen  $C_2$  und  $C_3$  zwischen dem 4. und 5. bzw. dem 7. und 8. Allel: a) Elternchromosomen  $C_2$  und  $C_3$  aus der Startpopulation; und b) rekombinierte Chromosomen (Nachwuchs von  $C_2$  und  $C_3$ ).

$C_2$	$C_3$	$C_{\mathbf{X}(2,3)}$	$C_{\mathbf{X}(3,2)}$
1.00E-09	1.00E-09	1.00E-09	1.00E-09
1.00E-09	1.00E-10	1.00E-09	1.00E-10
1.00E-10	1.00E-10	1.00E-10	1.00E-10
1.00E-08	1.00E-10	1.00E-08	1.00E-10
1.00E-10	1.00E-09	1.00E-09	1.00E-10
1.00E-09	1.00E-08	1.00E-08	1.00E-09
1.00E-10	1.00E-09	1.00E-09	1.00E-10
1.00E-04	1.00E-04	1.00E-04	1.00E-04
1.00E-05	1.00E-05	1.00E-05	1.00E-05
1.00E-03	1.00E-03	1.00E-03	1.00E-03
1.00E-10	1.00E-10	1.00E-10	1.00E-10
1.00E-10	1.00E-09	1.00E-10	1.00E-09



dass ein Allel nicht verändert wird und seinen ursprünglichen Wert behält. Die Änderung wäre null.

Die Mutation, die wir verwenden, ist die *nicht uniforme Mutation* [16]. Das genaue Vorgehen der Mutationsschritte haben wir bereits in Abschnitt „Mutation“ in Kapitel 2.3.2 erläutert. Sie wird für jedes einzelne Chromosom aufgerufen und jeweils über die Mutationswahrscheinlichkeit entschieden.

Für unsere nun vier Beispiel-Chromosomen wollen wir nun die Mutation durchführen. Da wir uns noch in der 0. Generation, der Startgeneration, befinden ( $t = 0$ ), wertet der Bruch  $\frac{t}{T}$  (vgl.(3.2.4)) zu null aus und der Exponent wird für alle Allele aller Chromosomen eins.

$$\Delta(t, y) = y \cdot \left(1 - r_2^{(1 - \frac{t}{T})^s}\right).$$

Damit gilt für alle Allele  $a_i$  auch:  $\Delta(0, y) = y \cdot (1 - r_2^1)$ , wobei  $r_2$  eine zufällige Zahl aus dem Intervall  $[0, 1]$  ist. Nun entscheidet eine weitere Zufallszahl  $r_1 \in [0, 1]$  für jedes einzelne Allel  $a_i$ , ob  $\Delta(0, y)$  nun hinzu addiert oder davon abgezogen wird.

$$a'_i = \begin{cases} a_i + \Delta(0, h_i - a_i) & , \text{ falls } r_1 \leq 0.5 \\ a_i - \Delta(0, a_i - l_i) & , \text{ falls } r_1 > 0.5 \end{cases},$$

Das Ergebnis für Chromosom  $C_2$  haben wir in Tabelle 3.8 dargestellt.

#### 3.2.5. Das Ersetzen der Population

In der biologischen Evolution ist dieser Prozess gekennzeichnet durch das Sterben alter und schwacher Individuen und das Nachrücken einer jüngeren Generation an

**Tabelle 3.8.:** Mutation der Allele von Beispiel-Chromosom  $C_2$ 

$C_2$	$\log_{10}(h_i)$	$\log_{10}(l_i)$	$r_1$	$r_2$	$\Delta(0, y)$	$C_{\text{mut}(2)}$
1.00E-09	-7	-14	$\leq 0.5$	$> 0.5$	3.71E-08	3.81E-08
1.00E-09	-7	-14	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	6.89E-08	6.99E-08
1.00E-10	-6	-14	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	9.89E-07	9.89E-07
1.00E-08	-5	-14	$\leq 0.5$	$> 0.5$	3.32E-06	3.33E-06
1.00E-10	-5	-14	$> 0.5$	$\leq 0.5$	8.32E-11	1.68E-11
1.00E-09	-5	-14	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	6.78E-06	6.78E-06
1.00E-10	-5	-14	$\leq 0.5$	$> 0.5$	3.20E-06	3.20E-06
1.00E-04	-3	-5	$> 0.5$	$\leq 0.5$	8.73E-05	1.27E-05
1.00E-05	-4	-11	$\leq 0.5$	$\leq 0.5$	8.61E-05	9.61E-05
1.00E-03	-3	-5	$> 0.5$	$\leq 0.5$	7.36E-04	2.64E-04
1.00E-10	-5	-14	$> 0.5$	$> 0.5$	9.76E-12	0.02E-11
1.00E-10	-5	-15	$> 0.5$	$\leq 0.5$	6.61E-11	3.39E-11

die frei gewordenen Lücken.

Da wir unsere Chromosomen streng bewerten, müssen wir im Ersetzungsmechanismus darauf Rücksicht nehmen. Im Fall der Burst-generierenden Neurone sind nur gut 10% der Startpopulation zulässige Chromosomen, die mithilfe der genetischen Operatoren um 20% erweitert werden. Damit sind unter einer Population mit 50 Chromosomen nach durchlaufen des ersten Evolutionsschrittes nur etwa 6 Chromosomen im zulässigen Bereich. Aus diesem Grund möchten wir dafür sorgen, dass es diese zulässigen Chromosomen in die nächste Generation schaffen. Bei nicht-Burst-generierenden Neuronen liegt der Anteil etwas höher, bedarf jedoch trotzdem einer Garantie für das Überleben in die nächste Generation. Das wird garantiert durch den Abschneidemechanismus (Truncation Replacement). Es ähnelt im Großen der Abschneideselektion aus Abschnitt 2.3.2. Bei konstanter Populationsgröße werden für die neue Generation die besten Chromosomen aus aktueller Population und dessen Nachwuchs ausgewählt. Damit haben wir eine Garantie, dass immer das beste Chromosom überlebt.

### 3.2.6. Das Abbruchkriterium

Ist der zeitliche Umfang der Berechnung jedoch sehr groß, wie in unserem Fall, können wir nicht darauf warten, dass das *globale* Optimum gefunden wird. Aus diesem Grund beenden wir den Algorithmus nach einer festen Anzahl an durchlaufenen Generationen. Dies nützt auch der Tatsache, dass wir Operatoren und Bewertungen verwenden, die von dem Alter der Population abhängig sind. Bei der Verwendung einer maximalen Anzahl an Generationen ist es schwierig, genau einzuschätzen, wann der Algorithmus genug Generationen absolviert hat, um zu einem „guten“ Ergebnis zu gelangen. Er sollte so wenig Generationen wie möglich und so viele wie nötig durchlaufen.

### 3. Methoden

## 3.3. Analysen

Damit wir unsere Simulationen mit den Messungen von Nowak et al. vergleichen können, müssen unsere Analyseverfahren mit deren übereinstimmen. Wir brauchen die gleichen Grenzwerte und Intervalle.

Durch die Simulation der Neuronen mit *neuroConstruct* und NEURON erhalten wir auswertbare Daten  $V(t)$ , die das Verhalten des Membranpotenzials über die Zeit abbilden.

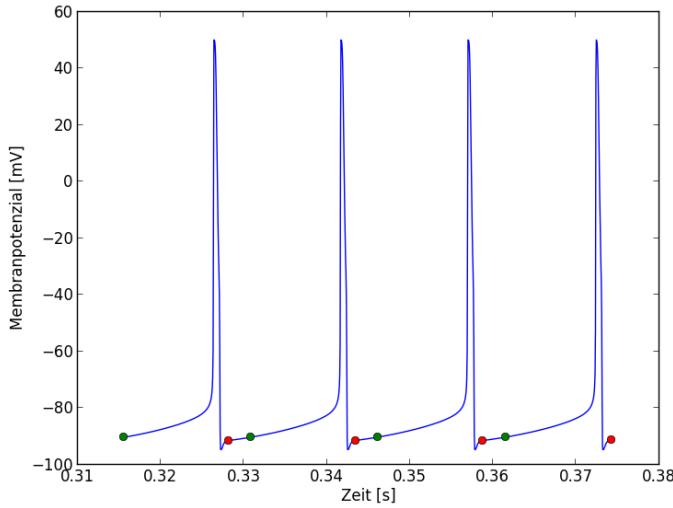
Jedes Individuum muss sich zwei Analysen unterziehen, um einen Fitness-Wert zu erhalten. Zuerst führen wir für jede generierte Nervenzelle eine Vorklassifizierung in burstend und nicht-burstend durch. Dafür müssen wir das Vorkommen von Aktionspotenzialen und die damit verbundenen Interspike-Intervalle bestimmen (siehe Abschnitt 3.3.1). Für die zweite Analyse werden alle Nervenzellen mit drei verschiedenen Erregerstromstärken simuliert.

### 3.3.1. Gemeinsame Eigenschaften der Burst-generierenden und nicht-Burst-generierenden Neurone

Eine Gemeinsamkeit sollten alle generierten Neurone besitzen – sie erzeugen bei Stimulation Aktionspotenziale. Die Art, wie sie auftreten, entscheidet, in welche Klasse das Neuron eingestuft wird. Für die Vorklassifizierung reicht es zu unterscheiden, ob sich die Aktionspotenziale zu Bursts zusammen finden oder nicht. Um das herauszufinden, müssen wir uns die *Interspike-Intervalle* anschauen. Dafür müssen wir zuerst die Zeitpunkte des Beginns der Aktionspotenziale (*Spikes*) erfassen. Nach Nowak et al. [18] starten diese, sobald die mittlere Steigung des Membranpotenzials größer als das Dreifache der Standardabweichung der Steigungen vor dem Aktionspotenzial  $i$  wird. Somit berechnen wir von Zeitschritt zu Zeitschritt die aktuelle Steigung  $V'(t) = dV(t)/dt$  und vergleichen deren Mittelwert stets mit der Standardabweichung der vergangenen Steigungen. Also soll sein:

$$\bar{V}'(t) > 3\sigma_{V'(t)}, \text{ mit } t \in T_i = (t_{i-1_{\text{end}}}, t_{i_{\text{start}}}] \quad (3.5)$$

Betrachten wir Abbildung 3.2, so würden wir beispielsweise an einem Endzeitpunkt (●) eines Aktionspotenzials starten und für jeden Zeitpunkt die Steigung  $V'(t)$  der Kurve berechnen und den Mittelwert  $\bar{V}'(t)$  daraus bilden. Gleichzeitig bestimmen wir die Standardabweichung  $\sigma_{V'(t)}$  mithilfe der Mittelwerte. Nun vergleichen wir immer den aktuellen Mittelwert mit der Standardabweichung der vorangegangenen Schritte und markieren denjenigen Zeitpunkt und Funktionswert als Start (●), bei dem das Kriterium (3.5) erfüllt ist. Wurde die Grenze überschritten, gehen wir das folgende Aktionspotenzial ab, bis sich aus einer fallenden eine steigende Kurve ergibt und bis zu einem Grenzwert weiter stetig steigt. Nachdem wir alle  $n$  vorkommenden Aktionspotenziale ausfindig gemacht haben, stehen uns Start- und Stopp-Zeitpunkt eines jeden Spikes zur Verfügung. Außerdem haben wir das Membranpotenzial  $V(t_{i_{\text{start}}})$  für spätere Berechnungen festgehalten.



**Abbildung 3.2.:** Vier Aktionspotenziale während einer Stimulation über 500 ms von 0.4 nA; Markierung der Start- (●) und Endzeitpunkte (●) der Aktionspotenziale

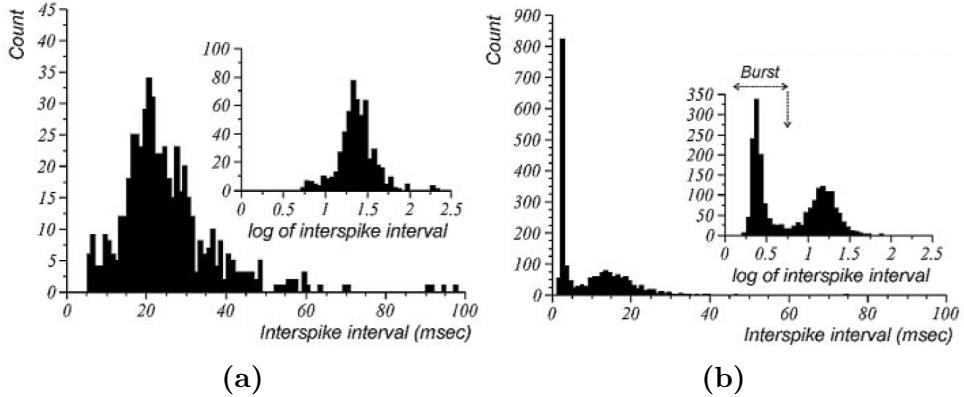
Zur Vorklassifizierung berechnen wir nun die Interspike-Intervalle der Aktionspotenziale. Laut Nowak et al. sind dies stets die Zeitintervalle  $isi_k$  zwischen den Startzeitpunkten zweier aufeinander folgender Aktionspotenziale ( $i$  und  $i - 1$ ):

$$isi_k = t_{i_{\text{start}}} - t_{(i-1)_{\text{start}}}, \text{ mit } k = 1, \dots, n - 1$$

Damit wir zwischen Burst-generierenden und nicht-Burst-generierenden Nervenzellen unterscheiden können, brauchen wir eine Häufigkeitsverteilung der ISIs. Während Nervenzellen, die keine Bursts generieren, in relativ regelmäßigen Abständen Aktionspotenziale erzeugen und damit Interspike-Intervalle gleicher Größenordnung aufweisen (unimodal, siehe 3.3a), ergeben sich zwischen Aktionspotenzialen in einem Burst kleinere Interspike-Intervalle als außerhalb. Dadurch wird ein Häufigkeitsverteilung von ISIs der burstenden Neurone im Idealfall zwei Peaks aufweisen (bimodal, siehe 3.3b). Die Unterscheidung in uni- bzw. bimodal fallen wir mithilfe des sogenannten Hartigan's Diptest [10].

Beide Klassen haben eine auszeichnende Eigenschaft gemein – die Aktionspotenzialweite (apw). Sie bezeichnet den Abstand zwischen den Zeitpunkten, an denen sich das Aktionspotenzial auf halber Höhe befindet. Der Großteil der Funktionswerte befinden sich im negativen Bereich. Nur für eine kurze Zeit nimmt das Membranpotenzial positive Werte an. Daher können wir nicht einfach den Maximalwert  $V(t_{i_{\text{max}}})$  halbieren, sondern müssen die Gesamthöhe  $A_i$  des Aktionspotenzials  $i$  berechnen (alle nachfolgenden Berechnungen erfolgen nur für einen Spike, daher verzichten wir auf die Indizierung mit  $i$ ). Mithilfe des festgehaltenen Potenzials  $V(t_{\text{start}})$  am Anfang

### 3. Methoden



**Abbildung 3.3.:** Zwei Interspike-Intervall-Histogramme a) einer nicht-Burst-generierenden Nervenzelle, unimodal ( $\log_{10}$  integriert); und b) einer Burst-generierenden Nervenzelle, bimodal ( $\log_{10}$  integriert) [18]

eines jeden Spikes ergibt sich für die Gesamthöhe:

$$A = |V(t_{\text{start}})| + |V(t_{\text{max}})|$$

Daraus folgt für die halbe Höhe:  $h = A/2$ . Nun ist die Aktionspotenzialweite ein Zeitintervall. Also suchen wir die Zeitpunkte  $t_{h_1}$  und  $t_{h_2}$ , an denen das Aktionspotenzial ungefähr die halbe Höhe  $h$  erreicht. Durch die diskrete Abtastung des Membranpotenzials ohne Interpolation ist nicht garantiert, dass der Wert  $h$  zu einem abgetasteten Zeitpunkt auftritt (vgl. Abbildung 3.4). Deshalb berechnen wir den Betrag der Differenz zwischen der ersten (steigender Abschnitt) bzw. zweiten Hälfte (fallender Abschnitt) des Aktionspotenzials und  $h$  und suchen den Zeitpunkt, an dem das Minimum erreicht wird.

$$t_{h_1} = \arg \min_{t \in [t_{\text{start}}, t_{\text{max}}]} |V(t) - h|$$

Analog gilt:

$$t_{h_2} = \arg \min_{t \in [t_{\text{max}}, t_{\text{end}}]} |V(t) - h|$$

Die Aktionspotenzialweite beschreibt nun die Dauer des Zeitintervalls  $[t_{h_2}, t_{h_1}]$ :

$$\text{apw} = |t_{h_2} - t_{h_1}|$$

Nowak et al. [18] machen schlussendlich noch einen Unterschied zwischen Burst-generierenden und nicht-Burst-generierenden Nervenzellen. Während im zweiten Fall die Aktionspotenzialweite von allen Spikes ermittelt wird, werden bei den burstenden Neuronen ausschließlich die ersten Aktionspotenziale eines jeden Bursts verwendet. Diesen Aspekt haben wir in unserer Analyse berücksichtigt.

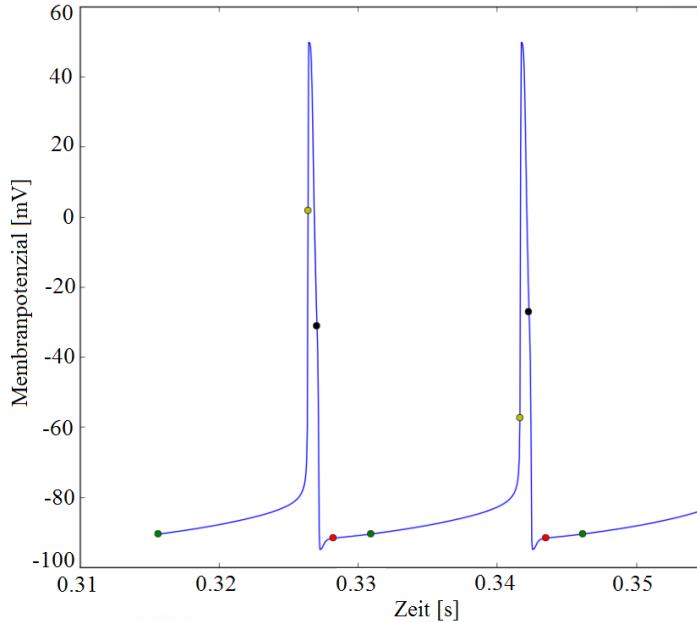


Abbildung 3.4.: Vier Aktionspotenziale; Markierungen:  $\circ$  -  $V(t_{h_1})$ ,  $\bullet$  -  $-V(t_{h_1})$

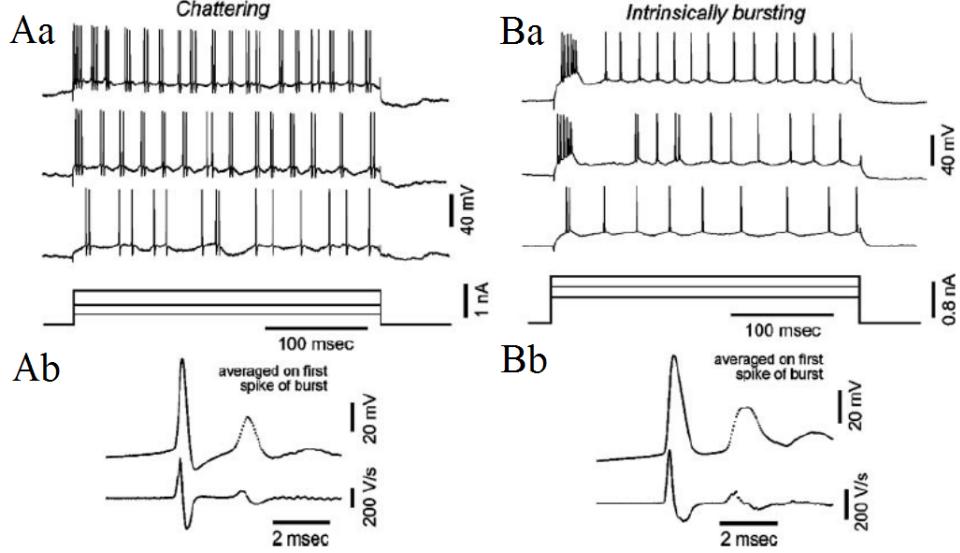
### 3.3.2. Eigenschaften der Burst-generierenden Neurone

Charakterisierend für die burstenden Nervenzellen sind zusätzlich zur Aktionspotentialweite noch die Intraburst-Frequenz und die Inaktivierungsrate. Mit der Intraburst-Frequenz wird die Rate der Aktionspotenziale innerhalb eines Bursts beschrieben. Die Inaktivierungsrate gibt das Verhältnis der Anzahl der Bursts in der ersten Hälfte der Stimulation zu der Anzahl der Bursts während der gesamten Stimulation wider. In Abbildung 3.5 sehen wir je ein Beispiel für einen typischen Verlauf des Membranpotenzials einer schnell rhythmisch burstenden und einer intrinsisch burstenden Nervenzelle. Offensichtlich ist, dass Neurone immer wieder hochfrequente Bursts mit zwei oder mehr Aktionspotenzialen ausbilden. Intrinsisch burstende Nervenzellen hingegen zeigen zumeist nur zu Beginn der Stimulation niederfrequente Bursts und danach eine sich verstärkende regelmäßige Aufeinanderfolge von breiteren Aktionspotenzialen. Das sehen wir auch an der Inaktivierungsrate (siehe Tabelle 2.1), die fast doppelt so hoch ist, wie bei den schnell rhythmisch burstenden Neuronen.

#### Intraburst-Frequenz

Für die Bestimmung der Frequenz der Aktionspotentiale in den Bursts, erfassen wir zunächst Beginn- und Endzeitpunkt eines jeden Bursts. Wir können Bursts daran erkennen, dass der Abstand zwischen zwei Aktionspotentialen *in* einem Burst (Intraburst-Intervall) kleiner ist als der Abstand zwischen dem letzten und dem ersten Aktionspotential zweier aufeinander folgender Bursts (Interburst-Intervall). Mit-

### 3. Methoden



**Abbildung 3.5.:** Beispiele klassifizierter Membranpotenzialverläufe der burstenden Neurone [18]; A) Chatternde Nervenzelle (CH); und B) Intrinsisch burstende Nervenzelle; a) Membranpotenzialverlauf zu drei verschiedenen Stimulationsstromstärken; und b) durchschnittliches Aktionspotenzial mit Zeitdifferential .

hilfe der schon bestimmten Interspike-Intervalle (siehe Abschnitt 3.3.1) können wir die Abstände untersuchen und die Start- und Endzeitpunkte der Bursts festlegen. Als Datengrundlage dienen uns die chronologisch geordneten Interspike-Intervalle  $isi_i$  ( $[isi] = 1\text{ms}$ ) mit  $i = 1, \dots, n - 1$  bei  $n$  Aktionspotenzialen. Mit einem Schwellwert, der bei Unterschreitung auf eine deutliche Verkürzung des Abstandes zwischen zwei Aktionspotenzialen hinweist, bestimmen wir den Startindex  $i_{\text{start}}$  des ersten Intervalls  $isi(i_{\text{start}})$  innerhalb eines Bursts. Gleichzeitig wird ein Endindex  $i_{\text{start}} + 1$  gespeichert, der bei wachsendem  $i$  und steter Grenzwertunterschreitung jeweils um eins vergrößert wird. Überschreiten wir mit dem nächsten Intervall  $isi(i)$  schon die Schwelle, wird der aktuelle Burst abgeschlossen ( $i_{\text{end}}$  gespeichert) und die Suche nach einem Startindex von vorn begonnen.

Wenn wir alle Interspike-Intervalle durchlaufen haben, startet die Berechnung der einzelnen Frequenzen in den Bursts. Dafür wird der Mittelwert

$$\overline{isi}_{\text{burst}} = \frac{\sum_{i=i_{\text{start}}}^{i_{\text{end}}} isi(i)}{i_{\text{end}} - i_{\text{start}}}$$

der Interspike-Intervalle innerhalb der Bursts berechnet. Für die Intraburst-Frequenz  $f_{\text{ibf}}$  ( $[f] = 1\text{Hz}$ ) ergibt sich damit:

$$f_{\text{ibf}} = \frac{1}{\overline{isi}_{\text{burst}}} \quad (3.6)$$

Die Frequenz, die wir zur Bewertung eines Neurons verwenden, ist die über alle durchschnittliche Intraburst-Frequenz  $\bar{f}_{\text{ibf}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f_{\text{ibf}}$ .

### Inaktivierungsrate

Die Inaktivierungsrate gibt das Verhältnis der Quantität der Bursts während der ersten Hälfte der Zeit, in der ein Erregerstrom anliegt, zu *allen* Bursts innerhalb dieser Zeit an:

$$ir = \frac{\#\text{Bursts in der ersten Hälfte der Stimulation}}{\#\text{Burts während der gesamten Stimulation}} \quad (3.7)$$

Die Inaktivierungsrate charakterisiert die intrinsisch burstenden Neurone. Sie generieren zu Beginn der Stimulation vielleicht ein bis zwei Bursts (aktiviert) und erzeugen anschließend mit zunehmender Inaktivierung nur noch einzeln auftretende Aktionspotenziale in größeren Abständen (siehe Abbildung 3.5).

### 3.3.3. Eigenschaften der nicht-Burst-generierenden Neurone

Zur Klassifikation von Nervenzellen, die keine Bursts generieren, werden nach Nowak et al. [18] neben der Aktionspotenzialweite auch der Adoptionsindex und die Steigung der *f-I*-Geraden benötigt.

### Adoptionsindex

Wenden wir uns zunächst dem Adoptionsindex zu. Seine Grundlage bildet die Funktion der aktuellen Frequenz der Aktionspotenziale über die Zeit des jeweils ersten Spikes eines Interspike-Intervalls (siehe Abbildung 3.6). Bei regulär feuern den Nervenzellen ähnelt der Verlauf der Funktion einer Exponentialfunktion. Schnell feuern de Neurone zeigen hingegen keine exponentielle Reduktion der Feuerrate.

Der Adoptionsindex  $i_{ad}$  selbst beschreibt die Stärke der Anpassung der Funktionswerte  $F$  an die Exponentialfunktion  $(a^{cx} + b)$  mit  $a, b > 0$  und  $c < 0$ . Die Argumente bilden die Zeiten, zu denen der erste Spike des jeweiligen Interspike-Intervalls aufgetreten ist:

$$F_k = \frac{1}{isi_k}, \text{ mit } k = 1, \dots, n - 1 \quad (3.8)$$

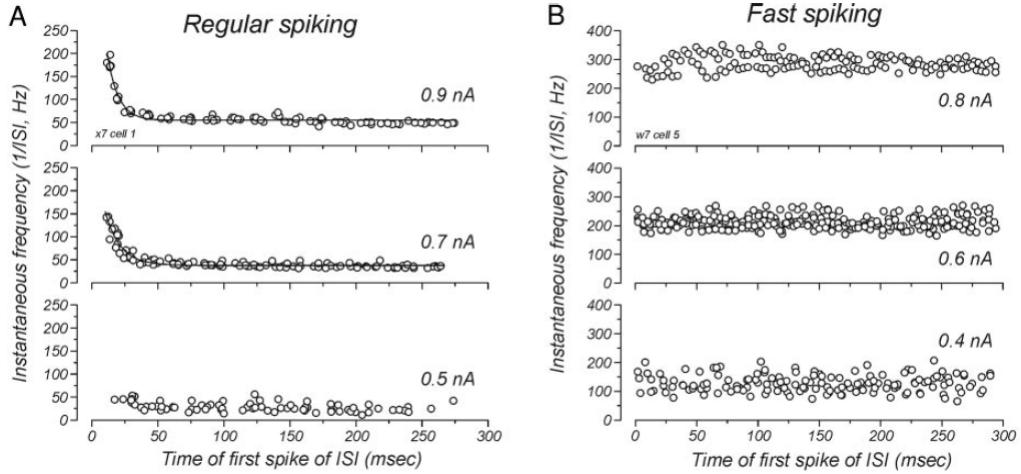
Dabei ist die angepasste Frequenz der Aktionspotentiale  $F_{ad}$  die horizontale Asymptote der Exponentialfunktion und  $F_1$  die Feuerrate des ersten Interspike-Intervalls [18]:

$$i_{ad} = 100 - \left( 100 \cdot \frac{F_{ad}}{F_1} \right) \quad (3.9)$$

### Steigung der f-I-Gerade

Zuletzt wirkt sich auch die Steigung  $f'(I) = df/dI$  der Regressionsgeraden durch die Anpassung der Feuerfrequenz  $f$  an zunehmende Stimulationsstromstärken  $I$  auf die Einteilung in die Neuronenklassen aus. Dabei ist der Anstieg der Geraden bei schnell feuern den Nervenzellen wesentlich höher als der regulär feuern der Neurone.

### 3. Methoden



**Abbildung 3.6.:** Verlauf der aktuellen Feuerrate über die Zeit mit unterschiedlichen Erreger-Stromstärken [18]: Dabei zeigt A) eine exponentielle Reduktion der Frequenz über die Zeit einer RS Nervenzelle ; und B) stellt einen nicht exponentiellen Verlauf einer FS Nervenzelle dar .

#### 3.3.4. Fourier-Transformation

Jede Nervenzelle, die den Test der Interspike-Intervalle bestanden hat, wird auf seine Frequenz-Zusammensetzung hin untersucht. Dies hat vor allem den Grund, dass der Hartigan's Diptest [10] nicht immer zuverlässig zwischen uni- und bimodal unterscheiden kann, wie es Abbildung 3.8 zeigt. Dies geschieht mit der diskreten Fourier-Transformation (DFT) bzw. der schnellen Fourier-Transformation (FFT):

$$Y(k) = \sum_{t=1}^N y(t) \omega_N^{(t-1)(k-1)}$$

mit

$$\omega_N = e^{(-2\pi i)/N}$$

Dabei ist  $y : [1, N] \mapsto \mathbb{R}$  unser Signal: das Membranpotenzial.

Wie in Kapitel 3.2.2 bereits erwähnt, wollen wir mithilfe der Fourier-Transformation und dem daraus resultierenden Amplitudenspektrum Ausreißer identifizieren. Ausreißer sind in diesem Fall Nervenzellen, die zu niedrige Aktionspotenziale ausbilden, die eben aufgrund ihrer niedrigen Amplitude nicht erfasst werden (siehe Abbildungen 3.9b und 3.10b). Dadurch schaffen es Neurone durch den Test zur Einstufung in uni- bzw. bimodal und auf die Anzahl der Aktionspotenziale, obwohl sie ein Verhalten aufweisen, das nicht erwünscht ist. Bei der Analyse von regulär feuernenden Neuronen (RS) fiel auf, dass das Amplitudenspektrum von Neuronen, die den Zielvorstellungen entsprechen (vgl. Abbildung 3.9a), recht niedrige Amplituden  $|Y(freq)|$  ausbildeten, während die lokalen Maxima mit der Zeit gegen Null konvergierten. Betrachteten wir

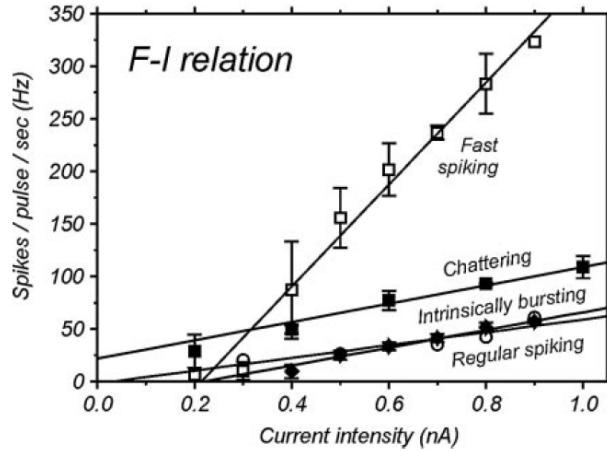
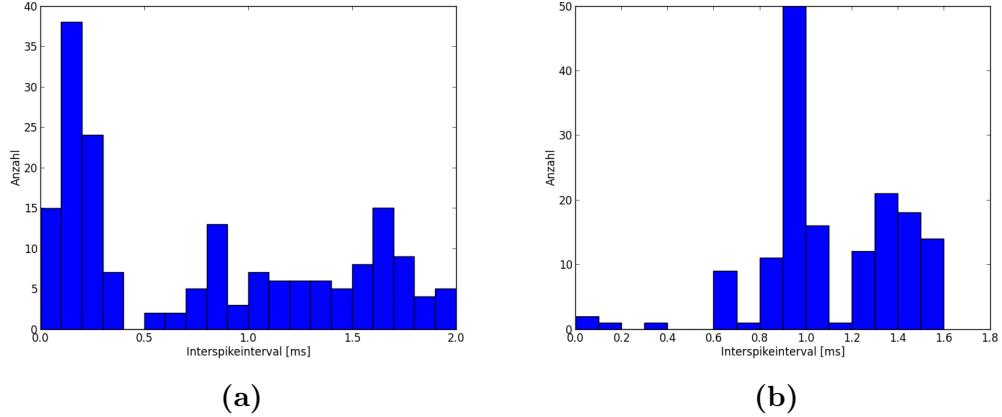


Abbildung 3.7.: Feuerfrequenz in Abhängigkeit von der Erreger-Stromstärke [18]

hingegen das Amplitudenspektrum eines „entarteten“ Membranpotenzialverlaufs, so ist der Verlauf der Maxima steiler absteigend und zusätzlich startet das erste Maximum mit einer wesentlich höheren Amplitude. Dieses Verhalten der zwei Fälle konnten wir bei vielen anderen Neuronen gleicher Art auch feststellen. Deshalb nahmen wir das zum Anlass, regulär feuernende Neurone über die maximale Amplitude zu charakterisieren. Wir definierten einen Schwellwert, der einen Hinweis darauf gab, dass es sich um RS Neurone handelt.

Betrachten wir burstende Nervenzellen, so traten vereinzelt Nervenzellen auf, deren Aktionspotenziale nicht ausreichend hoch waren, um durch die Analyse erfasst zu werden, oder deren nicht zulässiges Membranpotenzialverhalten durch die Durchschnittsberechnungen über alle Aktionspotenziale verschleiert wurde. Um dieser fündig zu werden, analysieren wir auch hier das Vorkommen verschiedener Frequenzen mithilfe der Fourier-Transformation. In diesem Fall jedoch schauen wir uns die verschiedenen Frequenzintervalle mit 100 Hz Länge an. Dabei nehmen wir Bezug auf die Intraburst-Frequenzen, die uns von Nowak et al. [18] vorgegeben wurden. Für IB bzw. CH Neurone ermittelten sie Werte von  $(281 \pm 56)$ Hz bzw.  $(495 \pm 85)$ Hz. Damit erfassen wir das lokale Maximum eines jeden Intervalls, begonnen mit dem Intervall [0Hz, 100Hz], und normalisieren sie durch die Summe aller gefunden Maxima. Um ein Maximum als *deutlich erhöht* bewerten zu können, haben wir empirisch eine Grenze von 0.9 bestimmt. Hat ein Maximum normalisiert einen Wert *unter* 0.9, so gibt es in diesem Intervall keine prägnant vertretene Frequenz. Wie in Abbildung 3.10a zu sehen, befindet sich ein Peak mit großer Amplitude in den ersten hundert Hertz. Dieser spiegelt die Interburst-Frequenz wider, d.h. die Frequenz, in der die Bursts auftreten. Im Bereich der größeren Frequenzen finden wir die Intraburst-Frequenz. Da sich das Signal aus mehreren Frequenzen zusammensetzt, kommt es zu dem unregelmäßigen Verlauf im Amplitudenspektrum. Um die Frequenz herauszufiltern, die am stärksten

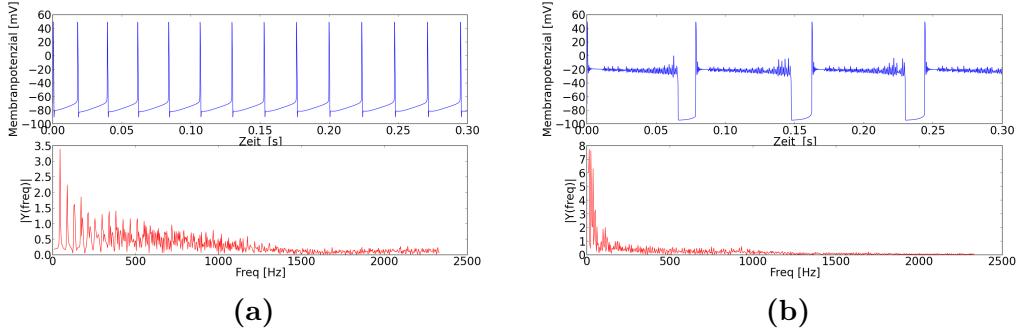
### 3. Methoden



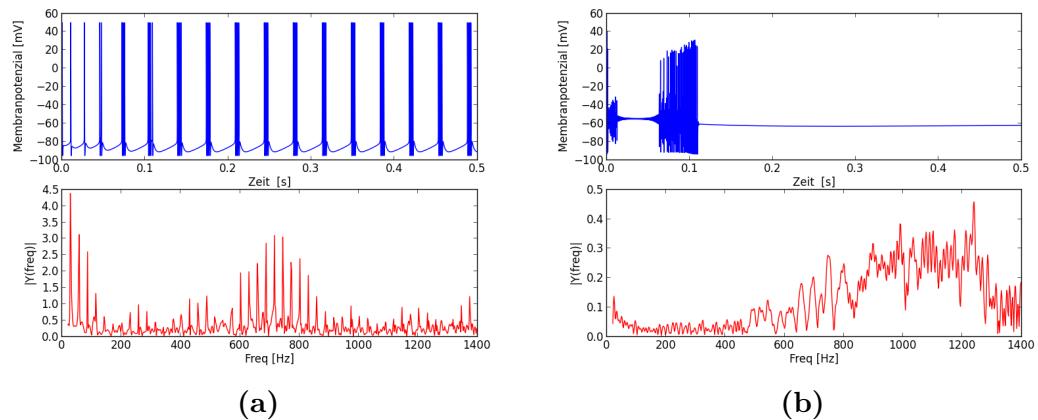
**Abbildung 3.8.:** Logarithmische Interspikeintervall-Histogramme *a)* einer CH Nervenzelle mit einem  $p$ -Wert von 0.126 ; und *b)* einer FS Nervenzelle mit einem  $p$ -Wert von 0.119 .

vertreten ist, führen wir das oben beschriebene Abtasten der Frequenzbereiche durch. Im Fall von Abbildung 3.10a befindet sich das Maximum von 0.120 76 (normalisiert) bei 716 Hz und damit außerhalb des oben benannten Intervalls für CH Neurone. Das heißt, dieses Neuron entspricht noch nicht ganz der Klasse der CH Nervenzellen und ist noch Verbesserungswürdig. Im Gegensatz dazu, zeigt das Amplitudenspektrum vom Membranpotenzialverhalten des Neurons aus Abbildung 3.10b keinen deutlichen Spike im Intervall [0Hz, 100Hz] (0.076 bei 14Hz) und das globale Maximum erreicht es erst bei einer Frequenz von 1240 Hz (mit 0.458). Damit ist dieses Neuron für die Suche nach schnell rhythmisch feuерnden Nervenzellen nicht geeignet.

### 3.3. Analysen



**Abbildung 3.9.:** Oben: Membranpotenzial über die Zeit; Unten: dazugehöriges Amplitudenspektrum; a) regulär feuerndes Neuron im Vergleich zu b) einer bei der Suche nach RS Neuronen aufgetretenen Nervenzelle .



**Abbildung 3.10.:** Oben: Membranpotenzial über die Zeit; Unten: dazugehöriges Amplitudenspektrum; a) schnell rhythmisch feuerndes Neuron im Vergleich zu b) , einer bei der Suche nach CH Neuronen aufgetretenen Nervenzelle. Sie fiel nicht durch die vorhergehenden Tests durch, da sie einen p-Wert von 0.01 (Hartigan's Diptest; 0.01 ist die Grenze zu bimodal) und nur 69 Aktionspotenziale vorweist. .



# 4. Ergebnisse und Auswertung

In diesem Kapitel werden wir unsere Ergebnisse präsentieren. Das heißt, wir werden Einstellungen von Ionenkanälen und deren Bewertung und Eigenschaften darstellen.

## 4.1. Das Programm

Unser Programm setzt sich aus drei Bestandteilen zusammen. Den Hauptteil bildet der evolutionäre Algorithmus mit seinen Komponenten *Generation*, *Evaluation*, *Selektion*, *Mutation*, *Crossover* und dem *Ersetzungsmechanismus*, wie sie in Abbildung 4.1 zu sehen sind. Zudem beinhaltet dieser Teil das Aufrufen der Simulationen der Neurone. Der Kern des Algorithmus ist die Evaluation. Diese bildet den zweiten Teil unseres Programms. Er setzt sich aus der Analyse der Interspikeintervalle für die Unterteilung in uni- und bimodal, der umfangreichen Analyse des zuvor simulierten Membranpotenzials und der anschließenden Bewertung der berechneten Eigenschaften abhängig von der gesuchten Klasse zusammen. Den dritten Teil des Programms macht die Benutzerschnittstelle aus. Dem Algorithmus können die Parameter, die zur Individualisierung der Optimierung nötig sind, von außen mitgeteilt werden. So können gewünschte Klasse, allgemeine Einstellungen zum Neuronenmodell, Dauer der Simulation und Stärke und Anzahl der Stimulationsstromstärken übergeben werden. Für die Optimierung ist es wichtig Parameter wie die Populationsgröße, die maximale Anzahl an Generationen, die Rekombinationsrate oder die Mutationsstärke im Vorfeld festzulegen. Werden einige Einstellungen nicht getätigt, so übernehmen diese Default-Werte. Somit ist es möglich, die Optimierung über eine Datei unabhängig vom Hauptprogramm mit den gewünschten Einstellungen zu starten. Die Übergabe-parameter sind:

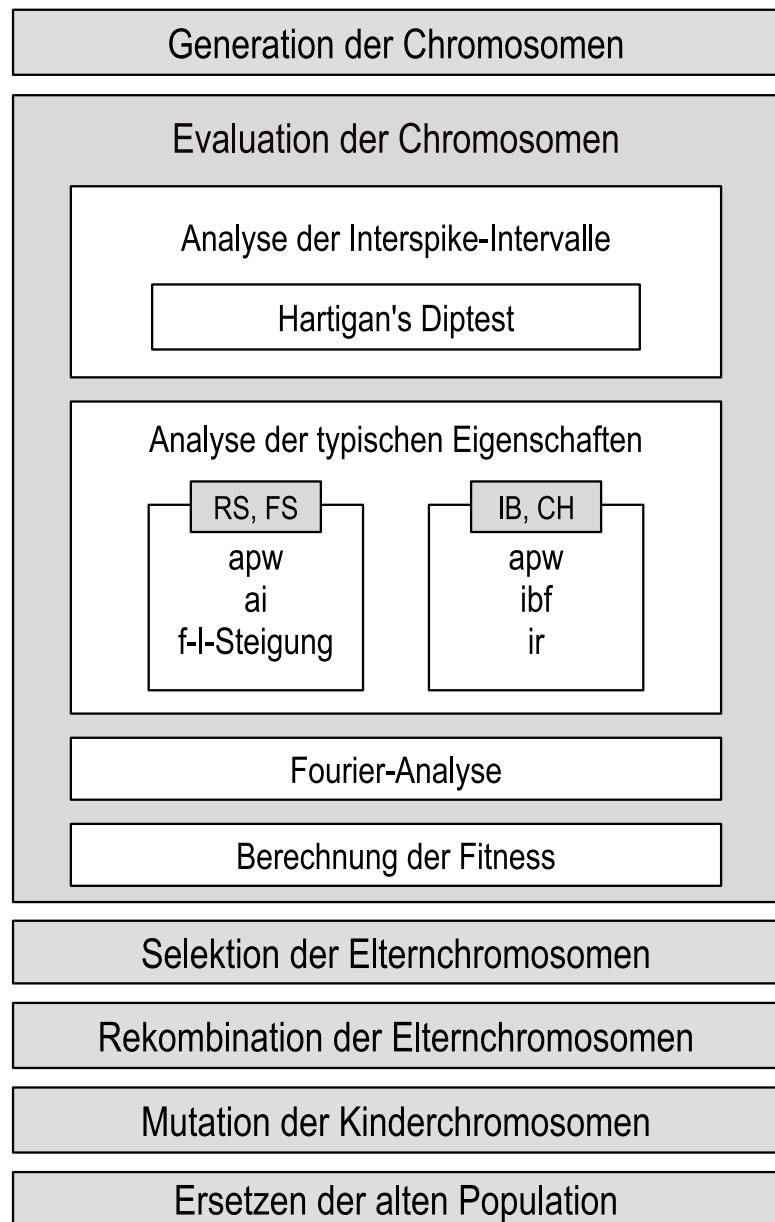
### Einstellungen für die Simulation mit *neuroConstruct*:

- der Name und Pfad des Projekts
- Simulationskonfiguration
- Name der zu simulierenden Zelle
- Dauer
- Zeitschritt
- Anzahl und Höhe der Stimulation

### Einstellungen für den Evolutionären Algorithmus:

- Populationsgröße
- maximale Anzahl an Generationen
- Anzahl zu selektierender Chromosomen

#### 4. Ergebnisse und Auswertung



**Abbildung 4.1.:** Aufbau der Hauptkomponente des Programms

- Rekombinationswahrscheinlichkeit
- Anzahl der Rekombinationsstellen
- Mutationsstärke
- Turniergröße
- Kombination von Selektion und Ersetzung

### Einstellungen für die Evaluation:

- Strafbewertungen für einzelne Eigenschaften
- Gewichte der Eigenschaften
- maximale/minimale Amplitude im Amplitudenspektrum
- Strafbewertung bei zu hoher/niedriger Amplitude

### Allgemeine Einstellungen:

- Betriebssystem (Windows, Linux)
- Erstellung einer Ausgabe (Protokoll)
- Möglichkeit für Bemerkungen

Aufgrund der eingebauten Simulation, ist die Laufzeit des Programms groß. Wir simulieren in jeder Generation für die Analyse der Interspikeintervalle die gesamte Population mit derselben Einstellung. Dabei gibt *neuroConstruct* uns die Möglichkeit Simulationen parallel zu absolvieren (in unserem Fall vier, da uns vier Prozessorkerne zur Verfügung standen). Nachdem aufgrund der Interspikeintervall-Analyse unzulässige Chromosomen aussortiert wurden, startet für jedes Chromosom eine Simulation mit drei verschiedenen Stimulationsstromstärken, die parallel ausgeführt werden.

Wir haben zur Untersuchung der Laufzeit des Programms zwei unterschiedliche Durchläufe gestartet. Der erste Durchlauf generiert eine ganze Startpopulation von 50 aus einem vorgegebenen *zulässigen* Chromosom und durchläuft 60 Generationen. Auch die genetischen Operatoren sind so eingestellt, dass sie zwar komplett durchlaufen werden und alle Berechnungen anstellen, die Chromosomen jedoch nicht verändert werden. Somit können wir die maximale Laufzeit mit Simulation erhalten, da jedes Chromosom der Population zulässig ist und mit der Simulation mit unterschiedlichen Stromstärken durchläuft. Zum Vergleich werden wir den gleichen Algorithmus *ohne* Simulation starten. Da wir dafür Membranpotenzialverläufe brauchen, benutzen wir praktischerweise die Daten von dem oben beschriebenen Durchlauf.

Für den Test *mit* Simulation ergab sich eine Zeit von 44 Stunden 19 Minuten und 16 Sekunden. *Ohne* die Simulationen brauchte das Programm lediglich 1 Stunde 4 Minuten und 9 Sekunden. Das heißt, dass die Simulationen über 97% der Laufzeit des Programms ausmachen. Lassen wir zusätzlich zu den Simulationen auch die Protokollausgaben weg, so verkürzt sich die Laufzeit um weitere 17 Minuten.

#### 4. Ergebnisse und Auswertung

## 4.2. Ergebnisse der einzelnen elektrophysiologischen Neuronenklassen

Kommen wir nun zu den Ergebnissen, die uns das Programm lieferte. Dafür unterteilen wir diesen Abschnitt in vier Teile, je einen für die Klasse der regulär bzw. schnell feuern und intrinsisch bzw. schnell rhythmisch burstenden Neurone.

### 4.2.1. Regulär feuernende Neurone (RS)

Betrachten wir am Anfang die regulär feuernenden Nervenzellen. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie weite Aktionspotenziale ausbilden, sich über die Zeit an eine Frequenz anpassen und durch eine Erhöhung der Stimulationsstromstärke die Zunahme der Feuerfrequenz nur schwach ist (siehe Tabelle 4.1).

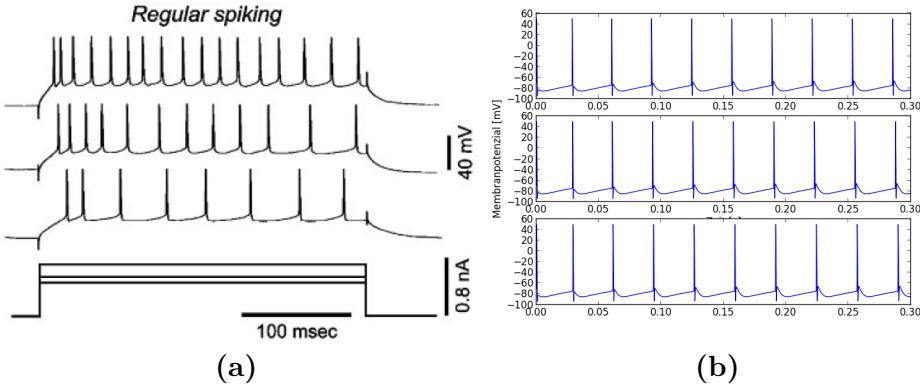
**Tabelle 4.1.:** Mittelwerte und Standardabweichung der zu untersuchenden Eigenschaften eines RS Neurons von Nowak et al. [18]

Eigenschaft	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
Aktionspotentialweite [ms]	$0.61 \pm 0.22$
Adaptionsindex [%]	$56.4 \pm 13.2$
Steigung der f-I-Kurve [Hz/nA]	$135 \pm 67$

Für diese Klasse haben wir uns für die Einstellungen in Tabelle A.5 entschieden. Damit haben wir für zwei Durchläufe (A und B) insgesamt 37 Chromosomen der jeweils letzten Generation ausgewertet (die 17 Besten des ersten und die 20 Besten des zweiten Durchlaufs). Ihre Fitnesswerte erstrecken sich über ein Intervall von  $-188.30$  bis  $-435.951$ . Da sich die Fitnesswerte aus den Bewertungen der einzelnen Eigenschaften zusammensetzen, sagt diese nicht viel über das Verhalten des Neurons aus: Betrachten wir die Chromosomen getrennt nach ihren Eigenschaften, so haben 31 Chromosomen eine Aktionspotenzialweite (apw) innerhalb der Standardabweichung um das Optimum (*optimaler Bereich*). Der Adaptionsindex (ai) ist bei 27 und die Zunahme der Feuerrate mit steigender Stimulationsstromstärke (slope) bei 12 der 37 Chromosomen im optimalen Bereich. Unter den 37 Chromosomen befinden sich 13, die Nervenzellen kodieren, welche einen Membranpotenzialverlauf generieren, der dem gewünschten Verlauf ähnlich sieht (siehe Tabelle A.6–A4 und A10 und Abbildung 4.2). Davon haben 13 Chromosomen die besten Aktionspotenzialweiten, 6 Chromosomen einen Adaptionsindex (davon 2 die beiden Besten) und 5 Chromosomen eine Zunahme der Feuerrate (davon 1 den Besten) im optimalen Bereich. Trotz der teilweise guten Eigenschaften dieser 13 Chromosomen, liegen bei keinem alle Eigenschaften im optimalen Bereich (siehe Abbildung 4.3s, mindestens eine der Eigenschaften liegt außerhalb der schattierten Zone).

Während der Evolution waren von Anfang an zulässige Lösungen in der Population vertreten und innerhalb von vier Generationen hatten sie die unzulässigen Lösungen ersetzt. Chromosomen, deren Neurone ein Membranpotenzialverhalten mit

## 4.2. Ergebnisse der einzelnen elektrophysiologischen Neuronenklassen

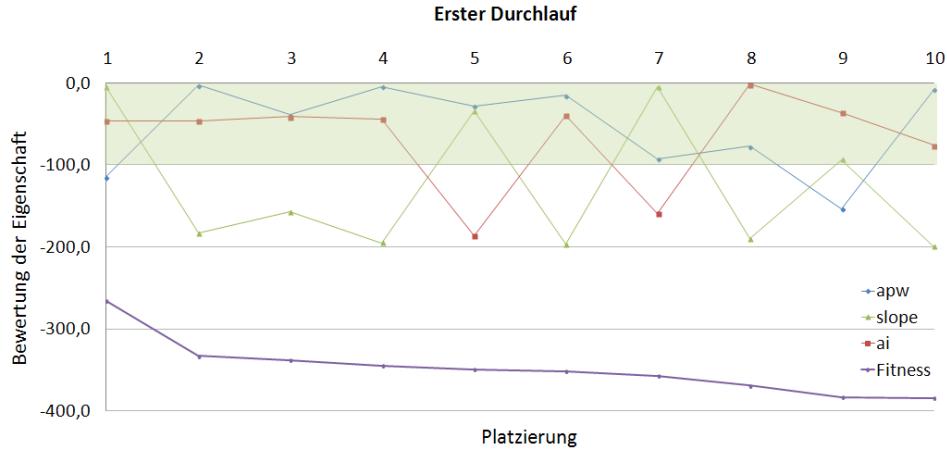


**Abbildung 4.2.:** RS Neurone: Gegenüberstellung der Membranpotenzialverläufe (a) von Nowak et al. [18] und (b) unserem ähnlichsten Ergebnis A4 bei den Stromstärken (0.2, 0.5, 0.8)nA

einem Maximalwert von über 4 im Amplitudenspektrum aufwiesen ( $\text{Fit} < -10.000$ ), verschwanden nach der siebten Generation aus der Population. Trotz des nicht gewünschten Verhaltens der vier Chromosomen, deren Membranpotenzialverhalten zusammen mit dem Amplitudenspektrum in Tabelle 4.2 dargestellt sind, haben ihre Maximalwerte  $|Y(freq)|_{max}$  im Amplitudenspektrum unsere Ausschlussgrenze nicht überschritten. Somit blieben sie in der Population bis zum Ende der Optimierung aufgrund ihrer auszeichnenden Eigenschaft, die ihnen eine gute Bewertung gab.

Die Nervenzellen der 37 von uns ausgewerteten Chromosomen wiesen insgesamt sechs deutlich verschiedene Membranpotenzialverhalte auf. Sechs Repräsentanten des jeweiligen Verhaltens haben wir in den Tabellen A.6 und A.7 aufgelistet. Mit zwei Varianten ist das Verhalten von B12 am wenigsten vertreten. Es zeigt Aktionspotenziale, deren Amplituden von einem zum nächsten zunehmen und somit eine Art „Trichter“ bilden. Dieses Verhalten setzt sich jedoch nur bis etwas über 100 ms fort. Darauf folgt ein rasanter Abstieg auf ein Potenzial von  $-90 \text{ mV}$ , das bis zum Ende der Stimulation konstant ist. Ähnlich sieht der Verlauf der A8-ähnlichen Membranpotenziale aus. Es wird ebenfalls ein „Trichter“ ausgebildet, jedoch bleibt das Membranpotenzial im Folgenden nicht bei  $-90 \text{ mV}$ , sondern bildet nun hochfrequente Aktionspotenziale aus. Zwischen ihnen vergrößert sich der Abstand mit der Zeit, so dass sich die Aktionspotenziale einer bestimmten Frequenz anpassen. Die dritte Art von Membranpotenzial zeigt B3. Davon traten drei Varianten unter den Ergebnissen auf. Es starten mit Einsetzen des Erregerpulses hochfrequente Aktionspotenziale, die etwa 100 ms lang feuern, plötzlich auf  $-90 \text{ mV}$  abfallen und diesen Wert bis zum Ende der Simulation beibehalten. Den Hauptbestandteil der Lösungen machen solche Chromosomen aus, deren Neurone rhythmisch burstende Membranpotenziale bilden (A7). Mit etwas geringerer Anzahl sind Varianten von Membranpotenzialen vertreten, die einzelne Aktionspotenziale ausbilden (A4 und A10). So gibt es Vertreter mit sehr hochfrequenten Aktionspotenzialen und welche mit langsam größer werdenden

#### 4. Ergebnisse und Auswertung



**Abbildung 4.3.:** RS Neurone: Bewertung der Eigenschaften und Fitness der ersten 10 Platzierungen (Die Fitness-Werte enthalten zusätzlich noch die Bestrafung von  $-100$ , sobald eine Eigenschaft außerhalb des schattierten Bereichs tritt)

Interspike-Intervallen. Zusätzlich waren unter den Ergebnissen auch vier Chromosomen (A2), deren Neurone zwar zu Anfang einzelne Aktionspotenziale ausbildeten, jedoch mit der Zeit Bursts aus zwei Aktionspotenzialen generierten.

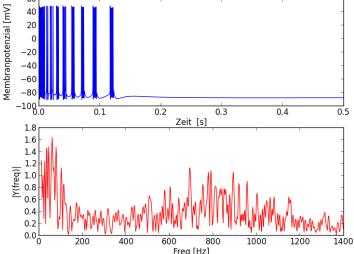
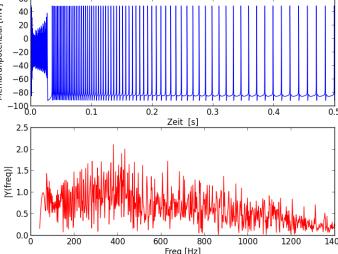
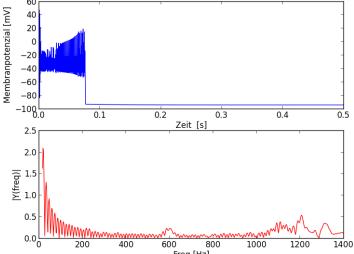
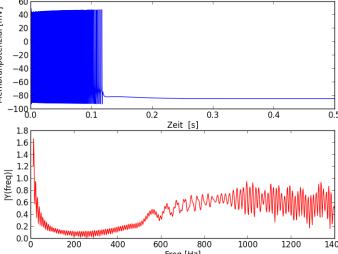
#### 4.2.2. Schnell feuernde Neurone (FS)

Wenden wir uns nun den schnell feuernden Neuronen zu. Sie werden durch die Eigenschaften der kurzen Aktionspotenzialweite, der geringen Anpassung an eine Frequenz über die Zeit und einer starken Erhöhung der Feuerrate bei steigendem Erregerpuls charakterisiert (siehe Tabelle 4.3).

Wir haben auf der Suche nach Repräsentanten dieser Klasse einen Durchlauf mit den Eigenschaften, wie sie in Tabelle A.14 dargestellt sind, gestartet. Unter den ersten zehn Ergebnissen der letzten Generation befanden sich zwei Arten von Feuerverhalten (siehe Abbildung 4.4). Ihre Gesamtbewertungen erstrecken sich über ein Intervall von  $-430.97$  bis  $-613.42$ . Die erste Variante startet mit großen Aktionspotenzialen, deren Amplitude jedoch innerhalb der ersten  $10\text{ ms}$  abnimmt, während auch das Grundlevel von  $-90\text{ mV}$  auf mehr als  $-50\text{ mV}$  ansteigt. Daraufhin generiert es kontinuierlich Aktionspotenziale mit einer Auslenkung in einem Intervall von  $-50\text{ mV}$  bis  $0\text{ mV}$ . Die zweite Variante bildet über den gesamten Stimulationszeitraum Aktionspotenziale mit einer Auslenkung von  $-90\text{ mV}$  bis knapp  $30\text{ mV}$  aus. Diese haben sehr geringe Abstände zueinander und gleichzeitig Aktionspotenzialweiten von unter  $0.3\text{ ms}$ . Dies führt auf dem gesamten Intervall zu einer sehr hohen Feuerrate. Wie unterschiedlich die Eigenschaften dieser beiden Membranpotenzialverläufe ausfallen, ist in Abbildung ?? zu sehen. Dort können wir erkennen, dass für die Chromosomen, deren Nervenzellen einen A1-ähnlichen Membranpotenzialverlauf generieren, in vier von fünf Fällen der Adoptionsindex die am besten bewertete Eigenschaft ist. Während-

## 4.2. Ergebnisse der einzelnen elektrophysiologischen Neuronenklassen

**Tabelle 4.2.:** RS Neurone: Vier Membranpotenzialverläufe mit zugehörigem Amplitudenspektrum, dessen maximaler Auslenkung und der auszeichnenden Eigenschaft, die dieses Chromosom in der Population gehalten hat.

	<b>A13</b>	<b>A8</b>
		
$ Y(freq) _{max}$	1.64	2.109
$freq$	60 Hz	380.0 Hz
<b>auszeichnend:</b>	slope (131.6 Hz nA <sup>-1</sup> )	ai (56.6%)
	<b>A16</b>	<b>B2</b>
		
$ Y(freq) _{max}$	2.092	1.669
$freq$	18 Hz	12 Hz
<b>auszeichnend:</b>	ai (60.05%)	slope (91.1 Hz nA <sup>-1</sup> )

dessen sind die Aktionspotenzialweite und die Zunahme der Feuerrate mit steigender Stimulationsstromstärke die Eigenschaften, die bei den Varianten der A8-ähnlichen Membranpotenzialverläufe in fast allen Fällen am besten ausgewertet werden. Die jeweils sehr guten Bewertungen werden größtenteils durch eine schlechte Bewertung der übrigen Eigenschaften wett gemacht.

Das Amplitudenspektrum der Fourier-Transformation zeigt zudem, dass die Verläufe unterschiedlich stark ausgeprägte maximale Amplituden bei unterschiedlichen Frequenzen aufweisen. So hat die maximale Amplitude bei den A1-ähnlichen Membranpotenzialverläufen im Mittel einen Betrag von 6.39 bei einer Frequenz von 1358 Hz, während die A8-ähnlichen Verläufe eine wesentlich höhere Amplitude von 13.26 bei 588 Hz aufweisen.

Betrachten wir nun die Entwicklung der Lösungen während der Evolution. Schon

#### 4. Ergebnisse und Auswertung

**Tabelle 4.3.:** Mittelwerte und Standardabweichung der zu untersuchenden Eigenschaften eines FS Neurons von Nowak et al. [18]

Eigenschaft	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
Aktionspotentialweite [ms]	$0.28 \pm 0.08$
Adoptionsindex [%]	$9.1 \pm 14.3$
Steigung der f-I-Kurve [Hz/nA]	$351 \pm 157$

**Tabelle 4.4.:** FS Neurone: Zwei Chromosomen mit ihrem zugehörigen Membranpotenzialverlauf bei den Stimulationsstromstärken 0.2 nA, 0.5 nA, 0.8 nA (von oben nach unten) und den Ergebnissen der Analyse: 1) bestes Chromosom, trat insgesamt in 5 Variationen auf ;und 2) achtbestes Chromosom, trat insgesamt in 5 Variationen auf .

Kanalart	A1	A8
<b>Fitness</b>	-430.97	-608.61
<b>apw</b>	0.3484	0.26
<b>ai</b>	3.5750	76.63
<b>slope</b>	26.2260	325.95

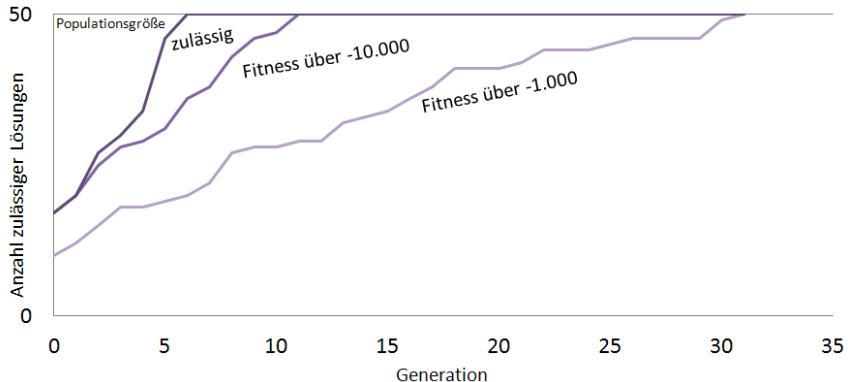
in der Startpopulation befinden sich zulässige Lösungen, die sich in den ersten 7 Generationen zunehmend durchsetzen. Ab der 12. Generation liegen alle Bewertungen der Chromosomen unter -10 000 und ab der 31. Generation sogar unter -1000 (siehe Abbildung 4.4).

#### 4.2.3. Intrinsisch burstende Neurone (IB)

Betrachten wir nun die Gruppe der Burst-generierenden Neurone. Beginnen wir mit den intrinsisch burstenden Nervenzellen. Diese Klasse zeichnet eine recht große Aktionspotentialweite, eine im Vergleich zu den CH Neuronen niedrige Intraburstfrequenz und eine hohe Inaktivierungsrate aus (siehe Tabelle 4.5).

Unsere Ergebnisse für die intrinsisch burstenden Nervenzellen stützen sich auf drei Durchläufe (A, B und C), die mit den Parametern aus Tabelle A.17 gestartet wurden. Dabei haben wir jeweils die besten zehn Chromosomen ausgewertet. Ihre Fit-

## 4.2. Ergebnisse der einzelnen elektrophysiologischen Neuronenklassen



**Abbildung 4.4.:** FS Neurone: Darstellungen der Anzahl der zulässigen Lösungen in der Population mit zunehmender Anzahl der durchlaufenen Generationen

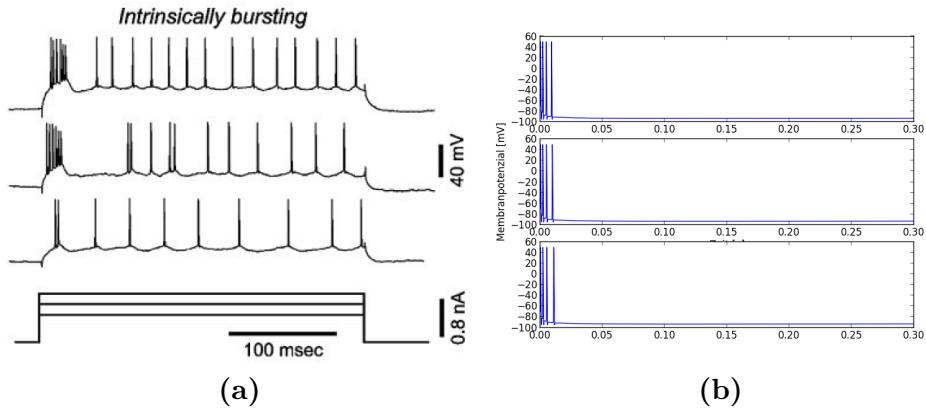
**Tabelle 4.5.:** IB Neuron: Mittelwerte und Standardabweichung der zu untersuchenden Eigenschaften eines IB Neurons von Nowak et al. [18]

Eigenschaft	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
Aktionspotentialweite [ms]	$0.6 \pm 0.15$
Intraburstfrequenz [Hz]	$281 \pm 56$
Inaktivierungsrate [%]	$76.3 \pm 12.9$

nesswerte erstrecken sich über ein Intervall von  $-350.0$  bis  $-1012.426$ . Unterteilen wir die Chromosomen nach den Eigenschaften der von ihnen kodierten Nervenzellen, so ergibt sich, dass 21 der 30 Neurone Intraburst-Frequenzen im optimalen Bereich aufweisen und 3 Nervenzellen unzulässige Intraburst-Frequenzen haben, weil sie keine Bursts ausbilden (siehe beispielsweise Eintrag A1 in Tabelle A.18). Betrachten wir die Aktionspotenzialweite, so ist der minimale Abstand zum optimalen Wert 0.076 ms, wobei alle Zeiten kleiner als das Optimum sind. Ein Neuron (A4) bekam durch unsere Analysen eine Aktionspotenzialweite von 4.5833 ms zugewiesen, was deutlich über den zu erwartenden Werten liegt. Die optimale Inaktivierungsrate hat ebenfalls *keine* kodierte Nervenzelle ansatzweise erreicht. Zusätzlich wurden die drei Chromosomen, deren Neurone keine Bursts generierten, mit einem unzulässigen Wert evaluiert. Insgesamt haben alle simulierten Neurone die Anforderungen der Fourier-Analyse und der maximalen Anzahl von Aktionspotenzialen erfüllt.

Wir können jedoch sagen, dass unser Algorithmus eine gerichtete Optimierung durchführt. Da 22 von 30 Neuronen der Chromosomen die beiden Membranpotenzialverläufe B2 und B10 aus Tabelle A.19 generieren, ist ein Ziel erkennbar. Sie weisen teilweise sehr gute Intraburst-Frequenzen auf (vor allem die Varianten von B2), die deren Bewertungen in die Höhe treiben. Die Membranpotenzialverläufe, die dem des Neurons B10 ähnlich sehen, haben überwiegend gute Aktionspotenzialweiten. Da die Chromosomen, deren Neurone keine Bursts generieren, dafür eine generationenabhängige Bewertung erhielten, lässt sich ihr „Durchkommen“ nur durch ein spätes

#### 4. Ergebnisse und Auswertung



**Abbildung 4.5.:** IB Neurone: Gegenüberstellung der Membranpotentialverläufe (a) von Nowak et al. [18] und (b) unserem ähnlichsten Ergebnis A5 bei den Stromstärken (0,2, 0,5, 0,8)nA

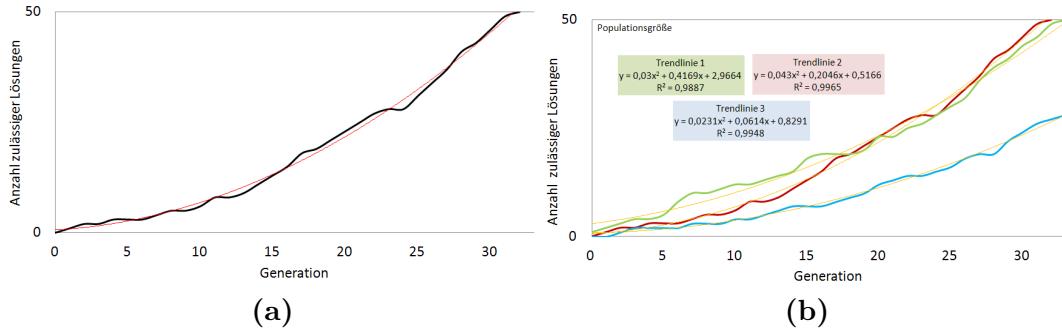
Aufzutreten innerhalb des Evolutionsprozesses erklären (siehe Abschnitt „3.2.2 Die Evaluation der Individuen“). Der Zusammenhang zwischen der Anzahl zulässiger Lösungen und der Zahl bereits durchlaufener Generationen ist in der Abbildung 4.6 dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, dass erst nachdem die Hälfte der Evolution vorüber ist, alle unzulässigen Chromosomen durch zulässige ersetzt wurden. Ein Grund dafür ist, dass die Quote für neue zulässige Lösungen sehr gering ist und erst steigt, wenn schon eine gewisse Anzahl zulässiger Lösungen vorhanden ist, mit der die genetischen Operatoren sinnvoll arbeiten können. Alle drei Durchläufe zeigen in diesem Kontext einen in etwa polynomischen Verlauf (dargestellt durch die orangenen Kurven). Dieser lässt sich wie folgt erklären: Zu Anfang fehlen die zulässigen Chromosomen für zielführende genetische Operationen. Ab einer bestimmten Generation, in der nicht mehr über die Hälfte der Population aus unzulässigen Chromosomen besteht, wächst die Anzahl rasanter, da nur noch zulässige Lösungen für die genetischen Operationen verwendet werden.

#### 4.2.4. Schnell rhythmisch burstende Neurone (CH)

Zuletzt schauen wir uns die schnell rhythmisch burstenden Neurone an. Charakteristierend für diese Art von Neuronen ist die geringe Weite der Aktionspotenziale, die wesentlich höhere Intraburstfrequenz und eine niedrige Inaktivierungsrate (siehe Tabelle 4.6).

In Tabelle A.25 haben wir die Parameter des Algorithmus dargestellt, die für den von uns vorgenommenen Versuch benötigt wurden. Wir haben die besten zehn Chromosomen der letzten Generation ausgewertet. Dabei erstreckten sich ihre Fitnesswerte über ein Intervall von  $-502.79$  bis  $-825.18$ . Den ersten und sechsten Platz belegten zwei Chromosomen, deren Nervenzellen ein unzulässiges Membranpotentialverhalten zeigen. Die Membranpotentialverläufe der übrigen acht Platzierungen

## 4.2. Ergebnisse der einzelnen elektrophysiologischen Neuronenklassen



**Abbildung 4.6.:** IB Neurone: Darstellungen der Anzahl der zulässigen Lösungen in der Population mit zunehmender Anzahl der durchlaufenen Generationen: a) zeigt einen polynomischen Verlauf (orange Trendlinie). b) zeigt die drei Ergebnis-Durchläufe im Vergleich zueinander mit Funktion und Bestimmtheitsmaß  $R^2$  der jeweiligen Trendlinie

**Tabelle 4.6.:** Mittelwerte und Standardabweichung der zu untersuchenden Eigenschaften eines CH Neurons von Nowak et al. [18]

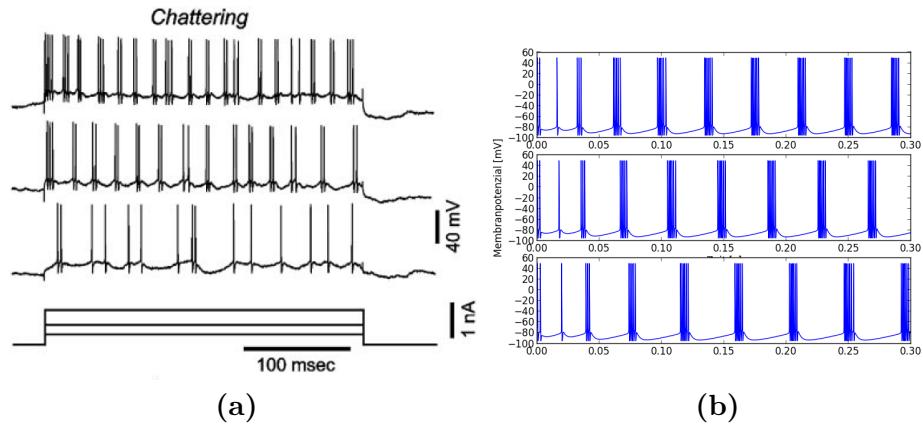
Eigenschaft	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung
Aktionspotentialweite [ms]	$0.31 \pm 0.1$
Intraburstfrequenz [Hz]	$495 \pm 85$
Inaktivierungsrate [%]	$53.9 \pm 4.9$

sind zulässig und, grob betrachtet, dem Zielverlauf sehr ähnlich. Repräsentanten dieser acht Chromosomen sind in Tabelle A.26 dargestellt. Sie bilden allesamt Bursts aus. Zwei Verläufe zeigen zwei sehr breite Bursts in einem Abstand von etwa 150 ms (A2). Währenddessen generieren drei Nervenzellen A10-ähnliche Membranpotenzialverläufe, die aus vier bis sechs schmalen Bursts bestehen, deren Abstand etwas weiter ist, als bei den drei A7-ähnlichen Verläufen.

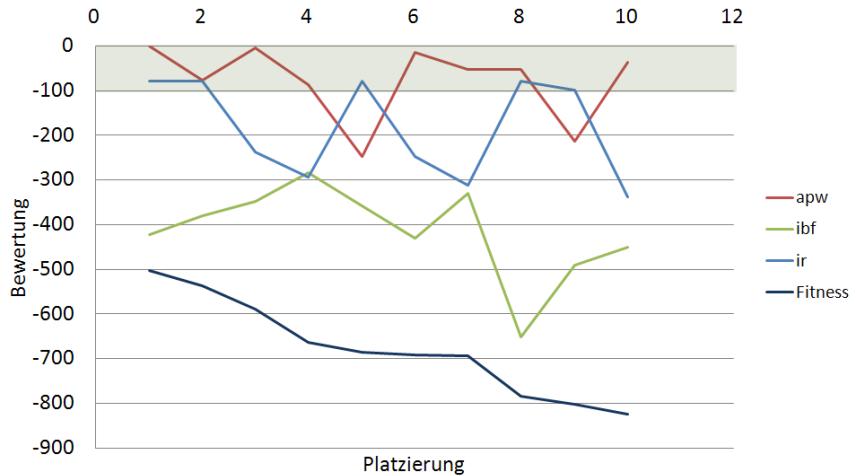
Unterteilen wir die Chromosomen nach der Erfüllung der charakterisierenden Eigenschaften, so lässt sich keine klare Trennung vornehmen. Jedes Chromosom hat seine „Stärken“ und „Schwächen“. In Abbildung 4.8 ist gut zu sehen, dass acht der zehn apw-Bewertungen im und fünf der zehn ir-Bewertungen im schattierten Bereich liegen. Das heißt, ihre Werte befinden sich innerhalb optimalen Bereichs. Ebenfalls wird in dieser Abbildung deutlich, dass sich keine der ibf-Bewertungen in diesem Bereich befindet.

Betrachten wir die Anzahl der zulässigen Lösungen in der Population über die gesamte Evolution hinweg, so ist zu erkennen, dass erst mit der 14. Generation alle unzulässigen Lösungen aus der Population verdrängt wurden. „Gute“ Fitnesswerte von über –1000 wurden während der gesamten Evolution nur selten gebildet (siehe Abbildung 4.9). In der finalen Generation befinden sich 16 solcher Chromosomen.

#### 4. Ergebnisse und Auswertung

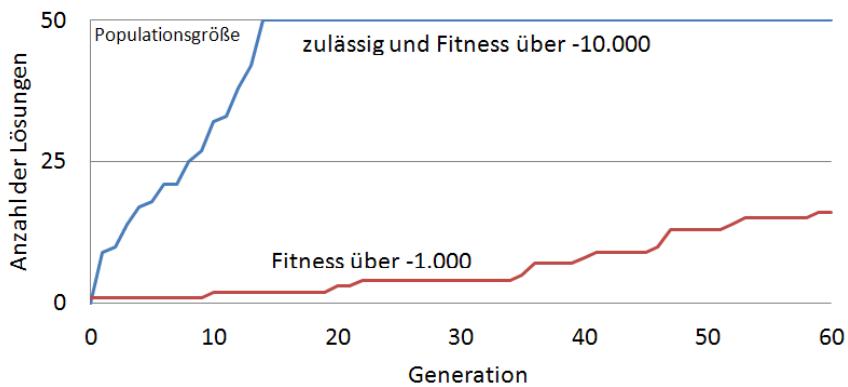


**Abbildung 4.7.:** IB Neurone: Gegenüberstellung der Membranpotenzialverläufe (a) von Nowak et al. [18] und (b) unserem ähnlichsten Ergebnis A5 bei den Stromstärken (0.2, 0.5, 0.8)nA

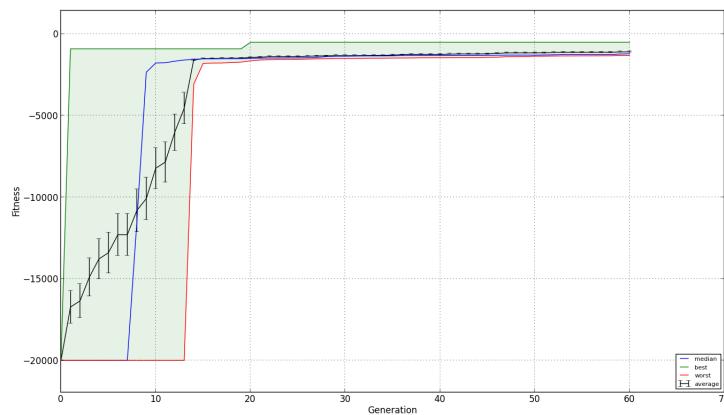


**Abbildung 4.8.:** CH Neurone: Vergleich der Bewertungen von den Eigenschaften der einzelnen Platzierungen

#### 4.2. Ergebnisse der einzelnen elektrophysiologischen Neuronenklassen



**Abbildung 4.9.:** CH Neurone: Darstellungen der Anzahl der zulässigen Lösungen in der Population mit zunehmender Anzahl der durchlaufenen Generationen. Die Chromosomen mit einer Fitness von über  $-1000$  sind in der Anzahl der zulässigen Lösungen enthalten.



**Abbildung 4.10.:** CH Neurone: Fitnessstatistiken während der Evolution



# 5. Diskussion und Aussicht

In dieser Arbeit haben wir ein Programm zu implementiert, dass eigenständig einen Algorithmus für die optimale Einstellung von Leitfähigkeiten der Ionenkanäle von Nervenzellen des Gehirns ausführt. Dafür mussten wir Nervenzellen mithilfe eines elektrophysiologischen Modells in einer Simulationsssoftware (*neuroConstruct* [9]) simulieren und auswerten. Die Auswertung geschah auf Grundlage der Arbeit von Nowak et al. [18], die *in vivo* Nervenzellen im visuellen Kortex des Gehirns einer Katze analysierten und somit quantitativ die Eigenschaften der elektrophysiologischen Klassen beschrieben. Sie stellten Werte zur Verfügung, anhand derer man Nervenzellen elektrophysiologisch klassifizieren kann. Für unsere Optimierung betrachteten wir das Problem von der anderen Seite und wollten mithilfe dieser Eigenschaften Vertreter der vier Klassen finden.

Wir können sagen, dass unser Ziel, einen eigenständigen Algorithmus zu entwickeln, erreicht wurde. Auch die Optimierung funktioniert für zwei von vier Klassen schon zufriedenstellend. Welche Probleme während unserer Arbeit auftraten und wie wir diese gelöst haben oder angegangen sind, werden wir in diesem abschließenden Kapitel beschreiben und diskutieren. Außerdem möchten wir mögliche Lösungsansätze für eine bessere Optimierung der vier Klassen und einen Ausblick auf noch offene Themen geben.

## 5.1. Auswertung der Ergebnisse der vier elektrophysiologischen Klassen

In diesem Abschnitte gehen wir auf jede elektrophysiologische Klasse im Einzelnen ein. Dabei beschreiben wir die Einstellung für die durchgeführten Optimierungen und gehen auf deren Resultate ein.

### 5.1.1. Auswertung der regulär feuерnden Neurone

Die Klasse der regulär feuерnden Nervenzellen haben wir mit den Einstellungen, wie sie in Tabelle A.5 zu finden sind, nicht gut repräsentiert. Die Quote von 13 aus 37 Lösungen, mit der zufriedenstellende Chromosomen gewonnen wurden, ist nicht ausreichend, um von einer Erfüllung des Ziels zu sprechen. Es sind noch zu viele unterschiedliche Neuronen in der Lösungsmenge (siehe Tabellen A.9 und A.7), als dass wir sagen können, dass dieser Algorithmus zielgerichtet nach einer Art von Membranpotenzialverhalten sucht. Da eine größere Mutationsstärke bzw. Crossover-Wahrscheinlichkeit nur zu noch *mehr* Variation und eine kleinere Wahrscheinlichkeit

## 5. Diskussion und Aussicht

zu einer *zu geringen* Variation an Chromosomen führen, wäre es nicht förderlich, diese zu ändern. Wir sehen den Grund für das nicht optimale Verhalten auch nicht in der Kombination zwischen Populationsgröße und maximaler Anzahl an Generationen. Es scheint so, als ob die Optimierung ab einer gewissen Generation in eine Richtung driftet, je nachdem welche zulässigen Lösungen es über die ersten Generationen erzeugt. Somit müssen wir unsere Berechnungen untersuchen. Es muss zusätzliche Verfahren bzw. Untersuchungen für nicht erwünschte Lösungen geben, die Verläufe, wie in Tabelle 4.2 gezeigt, herausfiltern. Zum Beispiel könnte die Analyse mithilfe des Amplitudenspektrums ausgeweitet und noch mehr auf die regulär feuерnden Neurone abgestimmt werden. Ein Ansatz wäre, empirisch die Amplitudenspektren von zulässigen Lösungen zu untersuchen und Gemeinsamkeiten zu extrahieren, die sie von unzulässigen Lösungen abzeichnet. So treten eventuell gewisse Peaks nur bei bestimmten Frequenzen auf, kombiniert damit, dass es einen deutlichen Unterschied in der Ausprägung von Frequenzen gibt.

Da es sich bei den unzulässigen Lösungen größtenteils um Burst-generierende Nervenzellen handelte (siehe Tabelle A.6), sollten wir eine andere Möglichkeit als den Hartigan's Diptest [10] finden, um zwischen den beiden Arten von Membranpotenzialverhalten unterscheiden zu können. Auf diesen Punkt gehen wir später in Abschnitt „5.2 Bewertung der Unterschiede zwischen Experiment und Simulation“ noch einmal ein.

Diese Burst-generierenden Nervenzellen sind der Population erhalten geblieben, weil sie keine unzulässigen Amplituden im Amplitudenspektrum (siehe Tabelle A.5:  $|Y(freq)|_{max}$ ) und sehr gute Bewertungen für den Adoptionsindex und die Zunahme der Feuerrate mit steigender Stimulationsstromstärke zeigen (siehe Tabelle 4.2).

### 5.1.2. Auswertung der schnell feuерnden Neurone

An den Ergebnissen dieser Klasse kann man schnell feststellen, dass der Algorithmus noch nicht alle Fälle von unzulässigen Lösungen abfängt (siehe Tabelle 4.4–A1). Die kodierten Neurone der Hälfte der zehn besten Chromosomen generieren ein Membranpotenzialverhalten, dass nicht zulässig ist. Das Ausilden dieser niedrigen Aktionspotenziale ist nicht zielführend und sollte deshalb zusammen mit den anderen unzulänglichen Lösungen „aussortiert“ werden. Unser Ansatz, es über die Fourier-Transformation zu probieren, war in diesem Fall ein erster Schritt aber noch nicht optimal. An den Ergebnissen konnten wir erkennen, dass diese unzulässigen Lösungen wesentlich niedrigere Amplituden im Amplitudenspektrum erreichten als die hochfrequenten voll ausgebildeten Aktionspotenziale. Wir hatten für den Algorithmus die Grenze bei 4 festgelegt, was scheinbar zu niedrig war, denn die unzulässigen Lösungen haben Amplituden zwischen 4.99 und 8.55, während die andere Art zwischen 11.32 und 16.9 rangiert. Zwar ist das Verhalten der zweiten Gruppe nicht optimal (siehe Tabelle 4.4–A8), was auch die Bewertung der Eigenschaften zeigt, jedoch kommen sie dem Ziel näher.

An der Entwicklung, welche die Anzahl an zulässigen Lösungen während der Evolution vollzieht, können wir erkennen, dass von Anfang an viele unzulässige Lösungen

## 5.1. Auswertung der Ergebnisse der vier elektrophysiologischen Klassen

generiert werden. Wir sehen in Abbildung 4.4, dass wirklich „gute“ Lösungen ( $\text{Fit} < -1000$ ) erst etwa ab der 10. Generation die Population dominierten und nur etwa 30% der Startpopulation zulässig waren. Das kann einerseits heißen, dass wir schon sehr viele „falsche“ Lösungen mit unseren Filterfunktionen aussortieren. Jedoch kann eben das auch bedeuten, dass unsere zufällige Erstellung der Startpopulation eventuell nicht gut ist. Es ist möglich, dass wir mit der Eingrenzung der Exponenten in den Leitfähigkeiten (siehe Tabelle A.2 und A.3) die guten Lösungen ausgespart haben. Auf dieses Problem werden wir in Abschnitt 5.3 näher eingehen.

### 5.1.3. Auswertung der intrinsisch burstenden Neurone

Von den generierten Nervenzellen zeigen nur sieben einen Membranpotenzialverlauf, der sich mit dem von intrinsisch burstenden Neuronen vergleichen lässt (siehe Tabelle A.18). Die Rate von 7 aus 30 Chromosomen lässt darauf schließen, dass der Algorithmus für diese elektrophysiologische Neuronenklasse nicht optimal eingestellt war. Der Grund dafür kann entweder die nicht optimale Einstellung der Parameter oder eine zu geringe maximale Anzahl an Generationen sein. So könnte man die Gewichte der Eigenschaften mehr auf *apw* und *ir* legen, da es mit dem Erreichen einer guten Intraburst-Frequenz anscheinend keine Probleme gab. Wir könnten eine noch größere Variabilität an Chromosomen erzeugen, indem wir die genetischen Operatoren nicht so eng schnüren und zum Beispiel mehr Schnittstellen bei der Rekombination zulassen oder die Wahrscheinlichkeit für deren Durchführung erhöhen. Gleichzeitig müssen wir erwähnen, dass das Verhalten, dass die 23 anderen Chromosomen zeigen, nicht zulässig ist. Das heißt, wir sollten einen weitere Möglichkeit finden, diese Art von Membranpotenzialverhalten herauszufiltern. Das könnte beispielsweise geschehen, indem wir uns noch intensiver mit der Analyse des Amplitudenspektrums befassen.

Aus den Darstellungen zur Verteilung der zulässigen und unzulässigen Lösungen im Verlauf der Evolution (Abbildung 4.6) können wir schließen, dass auch dies ein Grund für die Abweichung der Ergebnisse von dem Gesuchten sein kann. Da erst recht spät eine nennenswerte Zahl an zulässigen Lösungen auftritt, verzögert sich die Optimierung. Besser wäre es, wenn wir schon mit einer „guten“ Grundlage starten würden. Das heißt, wir sollten entweder dafür sorgen, dass eine Mindestanzahl an zulässigen Lösungen in der Startpopulation vorhanden ist oder die Anzahl selektierter Chromosomen größer gewählt wird. Damit wird mehr Nachwuchs gebildet, der eventuell zulässige Lösungen enthält. Ersteres hat den Nachteil, dass wir zu Anfang nicht wissen, welche Chromosomen zulässig sind. So könnten wir mit einer *While*-Schleife die Startpopulation solange erstellen, bis sie den gewünschten Anteil an zulässigen Chromosomen enthält. Dies jedoch ist nicht ratsam, weil dieser Prozess sehr langwierig und damit ineffizient ist. Eine andere Möglichkeit könnte sein, aus vorherigen Läufen eine Zahl zulässiger Lösungen zu entnehmen und diese in die Startpopulation einzuführen. Dabei sollte am besten aus einer größeren Menge an Chromosomen gewählt werden dürfen, damit nicht jeder Algorithmus mit denselben zulässigen Lösungen startet (abgesehen von den eventuell noch randomisiert erzeugten zulässigen

## 5. Diskussion und Aussicht

Lösungen). Um die Variabilität nicht so sehr einzuschränken, sind unzulässige Lösungen ebenfalls zu einem gewissen Anteil erwünscht. Bekommt man die Verteilung mit diesen Methoden nicht geregelt, so ist es auch eine mögliche Lösung, die maximale Anzahl an Generationen zu vergrößern. Es sollte jedoch erst versucht werden, die vorherigen Lösungsvorschläge zu kombinieren, da mit der Erhöhung der Anzahl an Generationen auch die Ausführungszeit des evolutionären Algorithmus steigt.

### 5.1.4. Auswertung der schnell rhythmisch burstenden Neurone

Bei der Suche nach schnell rhythmisch burstenden Nervenzellen scheinen wir einiges richtig gemacht zu haben. Zwar sind die Fitnesswerte und auch die Eigenschaften noch nicht hundert Prozent konform mit dem Ziel (siehe Abbildung 4.7), jedoch ist der gewünschte Verlauf in acht von den zehn Ergebnissen erkennbar. Die zwei Ausreißer sind wiederholt von der Sorte der Membranpotenzialverhalten, die schon in den anderen Klassen auftraten (vgl. Tabelle A.27). Wir müssten nun schauen, wie wir die Optimierung so voran treiben können, dass aus den schon *guten* Ergebnissen *optimale* werden. Dafür wäre es gut, den Anteil solcher Lösungen in der Population zu erhöhen und damit ein weites Spektrum ähnlicher Chromosomen mit unterschiedlichen Eigenschaften und doch dem gleichen Grundverhalten entsteht. Betrachten wir die beste Lösung (A1) so trat diese in der 20. Generation das erste Mal auf und wurde nicht mehr überboten (siehe Abbildung 4.10). Durch das *Truncation Replacement* hat dieses Chromosom bis zum Ende der Evolution überlebt und fungierte dank der *Truncation Selektion* immer als Elternchromosom eines Nachwuchspaares. Da es das *beste* Chromosom der Population war, hatte es somit auch die größten Chancen seine Eigenschaften an kommende Generationen weiterzugeben. In diesem Fall war das jedoch nicht gewünscht, da das Neuron einen unzulässigen Verlauf aufwies, der nicht weitergegeben werden sollte. Deshalb müssen diese vermeintlich guten Lösungen aus der Population herausgefiltert werden. Trotzdem war es gut, dass wir die Abschneideselektion für diese Optimierung gewählt haben. Der Optimierungsprozess wäre sonst noch langsamer vonstatten gegangen und hätte womöglich nicht zu dem Ergebnis geführt, das wir erhalten haben. Um das oben angesprochene weite Spektrum zu erhalten, wäre es möglich die Mutationsstärke etwas anzuheben. Dies muss aber kontrolliert und nicht zu stark erfolgen, da diese Klasse von Neuronen sehr anfällig für unzulässige Membranpotenzialverläufe ist. Das heißt, es kommt häufiger zu abstürzenden Simulationen und absurdem Funktionswerten im Membranpotenzial. Um das größtenteils zu umgehen, haben wir den Bereich, in dem Chromosomen für die Startpopulation erstellt werden und den Umfang der Mutation stärker eingegrenzt als bei den nicht-Burst-generierenden Neuronen (siehe Tabelle A.2 und A.4).

## 5.2. Bewertung der Unterschiede zwischen Experiment und Simulation

Als wir uns dieser Aufgabe widmeten, waren wir uns nicht ganz im Klaren, wie komplex das Lösen dieses Problems sein wird. Nicht nur die Größe des Suchraums, der sehr groß zu sein scheint, sondern auch das Abtasten der Membranpotenzialkurven und die genaue Nachahmung der Berechnungen von Nowak et al. [18] erschienen nicht ohne weiteres umzusetzen zu sein.

Die Arbeit von Nowak et al. ist umfassend und beschreibt die Ergebnisse sehr genau. Jedoch wurden die Rechenwege teils übergangen oder prosaisch niedergeschrieben, so dass an manchen Stellen Interpretationen nötig waren. So blieb die Abtastrate ihrer Signale von den Neuronen der Katze unbekannt und wurde von uns auf 0.025 ms festgelegt. Gleichzeitig weichen unsere Interspikeintervall-Histogramme von den ihren ab. Nowak et al. haben über lange Zeiträume dieselbe Zelle stimuliert und ihr Membranpotenzialverhalten gemessen. Dabei kamen sie auf über 1000 Interspikeintervalle, die sie analysieren und in einem Histogramm darstellen konnten. Die von uns simulierten Nervenzellen generieren während der von uns gewählten Stimulationszeit von 500 ms nicht so viele Aktionspotenziale. Würden wir die Simulationen ausdehnen, würde das den zeitlichen Rahmen des Programms sprengen. Da wir nur etwa ein Zehntel der Aktionspotenziale generieren können die Nowak et al. zur Verfügung standen, sind unsere Interspikeintervall-Histogramme suboptimal. Nowak et al. beurteilten die Unimodalität ausschließlich durch *Betrachten* der ISIJs. Wir mussten hingegen auf einen Test, den Hartigan's Diptest, zurückgreifen, um zwischen Nervenzellen zu unterscheiden, die Bursts generieren oder nicht. Dieser Test gibt die maximale Differenz (*dip*) zwischen der empirischen Verteilungsfunktion und einer unimodalen Verteilungsfunktion, die die maximale Differenz minimiert [10]. Das Ergebnis ist schließlich der *dip* und der *p*-Wert. Er gibt an, wie wahrscheinlich es unter Voraussetzung, dass die Nullhypothese (Unimodalität) wahr ist, ist, eine solche Verteilung zu erhalten. Das wiederum heißt, je größer  $p \in [0, 1]$  ist, desto mehr spricht das Ergebnis für die Nullhypothese. Über eine Tabelle konnten wir ermitteln, welches Signifikanzniveau  $\alpha$  bei entsprechender Stichprobe gewählt werden sollte. In unserem Fall galt:  $\alpha = 0.01$ . Deutliche Verteilungen in uni- oder bimodal zeichnen sich erst ab einer großen Anzahl von Aktionspotenzialen ab. Dies macht es dem Hartigan's Diptest [10] schwer, die Histogramme dahingehend zu analysieren. Beispielsweise unterscheiden sich die beiden Verteilungen in Abbildung 3.8 nicht wesentlich, dabei ist jedoch die linke eine Interspikeintervall-Verteilung einer schnell rhythmisch burstenenden (CH) und die rechte eine Verteilung einer schnell feuерnden (FS) Nervenzelle. Eine Möglichkeit, die Auswertung zu erleichtern, wäre, eine Art Grundrauschen auf das Histogramm zu legen, sodass Verteilungen besser zu erkennen sind. Aus diesem Grund haben wir schließlich den *p*-Wert nur als Richtwert betrachtet und jede Nervenzelle auf der Suche der gesamten Analyse unterzogen. Würden wir bei der geringen Zahl an Nervenzellen, die als Burst-generierend eingestuft werden (siehe Abschnitt 5.3), noch welche an eine andere Klasse verlieren, so wären das schwer-

## 5. Diskussion und Aussicht

wiegende Verluste, die den Optimierungsprozess deutlich verlangsamen oder in einer falsche Richtung lenken würden.

Ein Faktor, der leicht zu unterschätzen ist, ist die Größe des Suchraums. Evolutionäre Algorithmen sind dafür ausgelegt, sehr große Suchräume effizient abtasten zu können. Jedoch kann dies nur geschehen, wenn auch die Funktionen wie Selektion, genetische Operatoren und Ersetzungsregeln zielführend gestaltet sind. Dabei war das Abtasten nicht das Problem, sondern die Fülle an unterschiedlichen Lösungen. Es gibt einen gravierenden Unterschied zwischen Experiment und Simulation. In der Biologie treten verschiedene Verhaltensweisen von Nervenzellen auf, jedoch gehören sie immer einer bestimmten elektrophysiologischen Klasse an, man muss sie nur anhand einiger Eigenschaften zuordnen. Genau das haben Nowak et al. getan. Gleichzeitig haben sie das Verhalten analysiert und genau bestimmt, anhand *welcher* Eigenschaften diese Unterteilung vorzunehmen ist. Dafür sind die quantitativen Eigenschaften *apw*, *ibf*, *ir* bzw. *apw*, *ai*, *slope* sehr gut geeignet, wie es die Clusteranalyse schon vermuten lies. Bei Nervenzellen, die simuliert werden, ist der Suchraum geradezu unendlich groß. Der Zusammenhang zwischen dem Membranpotenzial und den Leitfähigkeiten der Ionenkanäle ist hochgradig *nichtlinear*. Jede kleine Änderung an den Leitfähigkeiten einer Nervenzelle kann eine völlig neue mit einem anderen Membranpotenzialverhalten kodieren. Diese Eigenschaft ist gut, da wir damit fast sicher sein können, dass das gesuchte Verhalten dabei ist. Das Problem ist jedoch, dass wir jede dieser Möglichkeiten abfangen und bewerten müssen. In Kapitel 3 haben wir bereits erläutert, wie wir mit nicht zulässigen Lösungen umgehen. Hier reichen die oben genannten Eigenschaften nicht aus, um aus den möglichen Membranpotenzialverläufen diejenigen zu extrahieren, die einer bestimmten Klasse angehören. So mussten wir zusätzliche Parameter einführen, um die „Guten“ von den „Schlechten“ zu trennen. Wir zählten die Aktionspotenziale, um diejenigen auszuschließen, die ohnehin schon zu viele davon ausbildeten, um noch einer Klasse zugeordnet werden zu können. Zudem führten wir das Amplitudenspektrum der Fourier-Transformation ein, um der nicht detektierbaren Aktionspotenziale Herr zu werden.

### 5.3. Bewertung der angewendeten Methoden

**Analysen und Berechnungen** Membranpotenzialverläufe können in einer Simulation die unterschiedlichsten Formen annehmen. Es ist möglich, dass es zu *keiner* Erregung durch den Stimulationsstrom kommt und damit keine Aktionspotenziale ausgebildet werden (vgl. Abbildung 3.1b) oder ganz absurde, physiologisch unrealistische Verläufe während der Simulation entstehen. In anderen Fällen wurden Erregungen gezeigt, die jedoch nicht den Schwellwert für ein vollständiges Aktionspotenzial erreichten (siehe Abschnitt 4.2.2) oder einen Verlauf zeigten, den selbst jemand mit Erfahrung mit *neuroConstruct* nicht erklären konnte. All diese Fälle mussten jedoch bearbeitet und bewertet werden. So galt es zu bestimmen, wann ein Aktionspotenzial als solches zählt, wann es anfängt und zu welchem Zeitpunkt es endet. Genauso

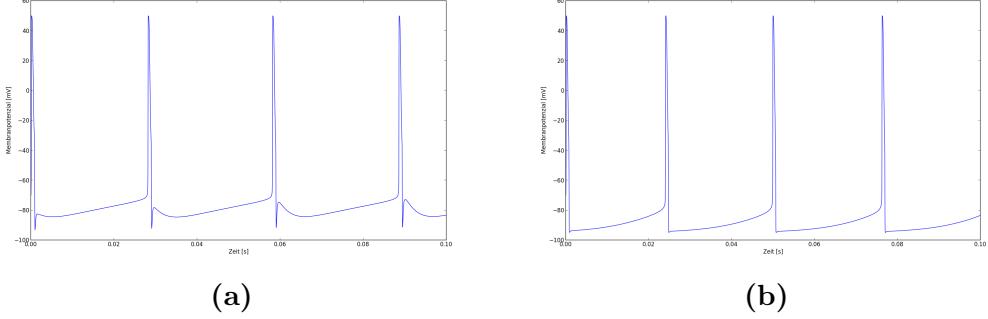
### 5.3. Bewertung der angewendeten Methoden

stellte sich die Frage, wie ein Burst definiert wird.

Fangen wir mit den Fragen um das Aktionspotenzial an. Um mit den Werten der Arbeit von Nowak et al. arbeiten zu können, mussten unsere Analysen und Rechnungen den ihren entsprechen. Die Definition des *Anfangs* eines Aktionspotenzials galt der mittleren Steigung des Membranpotenzials vor einem Aktionspotenzial. Wenn diese mehr als dreimal so groß ist, wie die Standardabweichung der Steigung auf diesem Intervall, wird dieser Zeitpunkt zum Startzeitpunkt des Aktionspotenzials (vgl. Abschnitt 3.3.1). In unseren Analysen hat sich gezeigt, dass dieser Zeitpunkt schon eintreten kann, wenn das Membranpotenzial über eine lange Strecke sehr gering steigt. So gab es Fälle, in denen ein kleiner „Hügel“ mit geringer Steigung und sanftem Gefälle als Aktionspotenzial erfasst wurde. Damit stellte sich uns die Frage, ab welcher Abweichung vom Ruhapotenzial gilt ein Aktionspotenzial als solches. Wählen wir die Schwelle zu gering, so werden Erscheinungen wie dieser Hügel als Aktionspotenziale erfasst. Würden wir die Schwelle auf einen zu hohen Wert festlegen, so könnten wir niedrige Aktionspotenziale nicht detektieren. Diese sind zwar nicht zulässig, jedoch können wir sie auch nicht aussortieren, wenn wir sie nicht erkennen. Ein Übergehen dieser Erscheinungen führt zu Verzerrungen im Optimierungsprozess, da nicht gezählte Aktionspotenziale meist eine direkte Verringerung der berechneten Frequenz zur Folge hat. Wir legten unsere Schwelle auf 20 mV fest. Das heißt, das Membranpotenzial muss um mindestens diesen Betrag nach Erfassen des Startzeitpunktes gestiegen sein, ehe es die Repolarisationsphase antritt. Wir können sagen, dass dieser Wert nicht optimal gewählt ist. Viele kleine Aktionspotenziale werden nicht detektiert und führen im ersten Entscheidungsprozess zu Fehlentscheidungen des Programms. Jedoch haben wir genau aus diesem Grund die Analyse des Amplitudenspektrums zur Hilfe genommen. Die Fourier-Transformation erfasst alle Frequenzen, die diesen Funktionsverlauf bilden. Sie detektiert damit auch die hohen Frequenzen, die auftreten, wenn sich viele kleine Aktionspotenziale zu Bursts aneinanderreihen, jedoch aufgrund ihrer Auslenkung nicht durch unsere Analyse erfasst werden können. Nicht nur das Finden des richtigen Startzeitpunktes, sondern auch die Wahl des richtigen Endzeitpunktes eines Aktionspotenzials ist entscheidend. Schließlich kann ein neues Aktionspotenzial erst beginnen, wenn das vorherige abgeschlossen ist. Bekanntermaßen setzt sich ein Aktionspotenzial aus Depolarisations-, Repolarisations- und Hyperpolarisationsphase zusammen. Das heißt, wir betrachten nacheinander ein stark steigendes, stark fallendes und wiederholt stark steigendes Membranpotenzial, an das sich eine flache Steigung zum nächsten Aktionspotenzial anschließt. Nun ist es jedoch so, dass nicht jede simulierte Nervenzelle diesem Schema folgt, wie Abbildung 5.1 zeigt. Wir haben uns dafür entschieden, von dem Vorhandensein einer Hyperpolarisationsphase auszugehen und den Endzeitpunkt beim Unterschreiten einer gewissen Steigung festzulegen. So können nun die Interspikeintervalle mithilfe von Start- und Endzeitpunkt berechnet werden.

Dies bringt uns zu der nächsten Fragestellung: Wie definieren wir einen Burst? An sich haben wir gesagt, ein Burst wird durch kürzere Interspikeintervalle umgeben von längeren ausgezeichnet. Wir haben empirisch ermittelt, welcher Wert für die Cha-

## 5. Diskussion und Aussicht



**Abbildung 5.1.:** Aktionspotenziale mit und ohne Hyperpolarisationsphase

rakterisierung eines Bursts gut geeignet ist. Jedoch kann ein Burst unterschiedlich weit entfernte Aktionspotenziale beinhalten und so kommt es zu Schwankungen der Grenze zwischen Bursts und Nicht-Burst. So kann es vorkommen, dass bei zu niedrig gewählter Grenze, selbst regulär bzw. schnell feuерnde Nervenzellen einen sehr langen „Burst“ generieren, der in Wahrheit nur einzelne Aktionspotenziale darstellt. Wählen wir die Grenze zu hoch, entgehen uns Bursts und Nervenzellen, die Bursts mit breiten Aktionspotenzialen ausbilden, werden falsch aussortiert. Ein Ansatz, diesem Problem eventuell zu entgehen, wäre, dass man das *Verhältnis* der Interspikeintervalle zueinander berechnet und dadurch auf starke Reduzierung der Länge und damit auf einen Burst schließen kann.

**Das Programm und der evolutionäre Algorithmus** Der Weg dieses Optimierungsproblem zu lösen, ist sicher nicht eindeutig. Es gibt verschiedene Möglichkeiten den Suchraum effizient abzutasten, die Individuen zu bewerten, zu selektieren und zu verändern. Ein Punkt, den man jedoch immer beachten sollte, ist der Wertebereich, in dem sich die Chromosomen befinden: Ist er reellwertig kodiert oder binär? Je nachdem können verschiedene Strategien gefahren werden. Michalewicz [16] hat sich dem Problem gestellt, mögliche Strategien und Operatoren abhängig von verschiedenen Problemen zu untersuchen, und kam zu dem Schluss, dass es weder trivial ist, die richtige Kombination an Operatoren noch die perfekte Bewertung der Chromosomen zu finden. Es gibt die verschiedensten Probleme, die beim Entscheidungsprozess für die richtige Evaluation der Chromosomen auftreten können. Zum einen muss man klären, ob man eine Einteilung in *zulässige* und *nicht zulässige* Lösungen vornehmen möchte. Hat man sich *dafür* entschieden, so stellen sich die nächsten Fragen: Wie *vergleicht* man zwei zulässige bzw. unzulässige Lösungen miteinander und in welcher Beziehung stehen zulässige und unzulässige Lösungen zueinander, sollte man unzulässige Lösungen reparieren, bestrafen oder sogar ganz eliminieren?

Wenn man sich zu Anfang *gegen* eine Unterteilung in zulässig und unzulässig entschieden hat, sollte man vermeiden, unzulässige Chromosomen hervorzubringen. Dies könnte umgesetzt werden, indem man eine Startpopulation aus ausschließlich zulässigen Chromosomen erstellt.

sigen Lösungen erstellt und im Verlauf des Algorithmus Operatoren auf die Chromosomen anwendet, die deren Zulässigkeit sichern [16]. Schon allein eine Population mit nur zulässigen Lösungen zu generieren, wäre in unserem Problem ein sehr großer Zeitaufwand. Es müssten stets neue Individuen zufällig generiert, simuliert und bewertet werden, während sichergestellt sein sollte, dass jedes Individuum ein Unikat ist.

Aber vielleicht sollte man auch prüfen, ob man vor einem Problem steht, das schon gelöst ist, wenn man *eine* Lösung gefunden hat (vgl. *N*-Damen-Problem) [16]. In unserem Fall wollen wir nicht *die* eine Lösung finden, sondern eine Zahl möglichst gut durch die Eigenschaften von Nowak et al. [18] beschriebener Nervenzellen. Das hat zum Ziel, dass wir eine Auswahl an Ionenkanalmerkmalen bieten können, um Repräsentanten jeweiliger elektrophysiologische Neuronenklassen zu rekonstruieren.

Unter Beachtung der zeitlichen Komponente, die durch die Simulation der Nervenzellen schon sehr gedehnt wurde, hatten wir den Anspruch, das Programm möglichst kurz und präzise zu gestalten. So haben wir nur jeweils einen Mutations- bzw. Rekombinationsmechanismus verwendet, der unter Mitwirkung des anderen eine gute Variabilität der Chromosomen ermöglicht. Die richtige Wahl der Parameter wie die Crossover-Wahrscheinlichkeit, die Mutationsstärke und die Anzahl an Schnittstellen bei der Rekombination ist dabei entscheidend. Die Zeit, dies ausgiebig zu testen blieb uns leider nicht, jedoch scheint sie für die Suche nach RS und CH Neuronen ausreichend gewählt zu sein.

Es ist möglich, dass wir mit der Eingrenzung der Exponenten in den Leitfähigkeiten (siehe Tabelle A.2 und A.3) die guten Lösungen ausgespart haben. Das ist ein Problem, dass sich nicht so einfach beheben lässt. Es hat sich im Laufe der Entwicklung dieses Programms gezeigt, dass es nicht zulässige Bereiche für Leitfähigkeiten einiger Kanäle gibt. Es ließ sich aber nicht bestimmen, wie wichtig dabei Verhältnisse zwischen den Leitfähigkeiten sind. So könnte es beispielsweise möglich sein, dass eine Leitfähigkeit sehr hoch sein kann, während eine andere recht klein ist und beide sich so ausgleichen. Keine von beiden dürfte aber solche Werte annehmen, wenn es der andere nicht tut. Diese Fälle zu extrahieren und eventuell Verhältnisregeln zwischen den Leitfähigkeiten aufzustellen, ist ein weiteres Projekt..

## 5.4. Fazit

Um die optimale Lösung der Aufgabe zu finden, gibt es noch einigen Verbesserungs- und Ausbaubedarf. Jedoch haben wir einen großen Schritt in die richtige Richtung getan. Das erkennt man vor allem daran, dass für zwei der vier Klassen schon zufriedenstellende Ergebnisse gibt. Sollte dieses Programm so weit funktionieren, dass es Repräsentanten der elektrophysiologischen Klassen mit einer gewissen Sicherheit ermittelt, so könnte man sich dem nächsten Projekt, der Optimierung der Leitfähigkeiten von Ionenkanälen zum Erstellen von Repräsentanten der elektrophysiologischen Subklassen, widmen. Charakterisierende Eigenschaften und Werte werden ebenfalls in der Arbeit von Nowak et al. [18] präsentiert.



# Anhang A.

## A.1. Initiale Einstellungen der Leitfähigkeiten der Ionenkanäle

**Tabelle A.1.:** Eigenschaften der Ionenkanäle (nach [23])

Name	Eigenschaften	
ar	$g_{AR}$	ungewöhnliche Ausgleichsleitfähigkeit ( <i>h-conductance</i> ) (Hyperpolarisation)
cal	$g_{Ca(L)}$	lang andauernder Calcium L-Typ Kanal mit hohem Schwellwert
cat	$g_{Ca(T)}$	inaktivierende, flüchtige Calcium T-Typ Leitfähigkeit mit niedrigem Schwellwert
k2	$g_{K2}$	Kalium K2-Typ Kanal (langsam aktivierend/inaktivierend)
ka	$g_{K(A)}$	Kalium A-Typ Leitfähigkeit (flüchtig, inaktivierend)
ka_ib	$g_{K(A)}$	Kalium A-Typ Kanal, geringe Modifikation von <i>ka</i>
kahp	$g_{K(AHP)}$	langsamer $[Ca^{2+}]_i$ -abhängiger Kaliumkanal
kc	$g_{K(C)}$	schneller spannungs- und $[Ca^{2+}]_i$ -abhängiger Kaliumkanal
kdr	$g_{K(DR)}$	verzögerte Kalium Ausgleichsleitfähigkeit
km	$g_{K(M)}$	Kalium M-Typ Kanal (unterdrückt durch Muskarinrezeptor)
naf	$g_{Na(F)}$	schneller, flüchtiger Natriumstrom (inaktivierend)
nap	$g_{Na(P)}$	andauernder (persistent) Natriumkanal (nicht aktivierend)
pas	$g_{pas}$	einfache passive Leckleitfähigkeit

Anhang A.

Tabelle A.2.: Gemeinsame initiale Leitfähigkeiten

Ionenkanaltyp *	Lokation	Leitfähigkeit [mS/ $\mu\text{m}^2$ ]	RS	FS	IB & CH
ax	soma_dendrite	-1.0	E01	E01	E01
	soma2	1.0			
	dendrite_group	2.0	E-11 bis E-09	E-11 bis E-9	E-11 bis E-09
cat	soma2	1.0			
	dendrite_group	2.0	E-11 bis E-08	E-11 bis E-08	E-11 bis E-06
k2	dendrite_group	1.0			
	soma_group	0.5	E-11bis E-07	E-11 bis E-07	E-11 bis E-06
kahp_deeppyr (kahp)	soma2	2.0			
	dendrite_group	4.0	E-11 bis E-07	E-11 bis E-10	E-11 bis E-07
pas	all	-1.0	E01	E01	E01
	axon_group	1.0			
	soma2	0.02	E-12 bis E-07	E-12 bis E-07	E-12 bis E-06
	dendrite_group	0.3			

\* Erläuterungen zu den einzelnen Typen siehe A.1

### A.1. Initiale Einstellungen der Leitfähigkeiten der Ionenkanäle

**Tabelle A.3.:** initiale Leitfähigkeiten der nicht burstenden Neurone

Ionenkanaltyp *	Lokation	Leitfähigkeit [ $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$ ]	
cal	soma2	1.6	E-11 bis E-09
	dendrite_group	0.32	
ka	soma2	2.0	E-11 bis E-07
	axon_group	0.06	
kc	dendrite_group	1.2	E-11 bis E-07
	soma2	2.88	
kdr	dendrite_group	1.5	E-05 bis E-03
	soma2	1.7	
	axon_group	4.5	
km	axon_group	3.0	E-08 bis E-05
	dendrite_group	0.75	
	soma2	0.85	
naf	all	-1.0	E01
	dendrite_group	1.875	E-05 bis E-03
	soma2	2.0	
	axon_group	4.5	
nap	dendrite_group	1.0	E-11 bis E-07
	soma2	1.6	
	ModelViewParmSubset_17	0.048	

\* Erläuterungen zu den einzelnen Typen siehe A.1

Anhang A.

**Tabelle A.4.:** initiale Leitfähigkeiten der burstenden Neurone

Ionenkanaltyp *	Lokation	Leitfähigkeit [ $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$ ]	
cal	dendrite_group	0.48	E-13 bis E-09
	soma2	0.8	
ka_ib	soma_group	2.0	E-11 bis E-05
	dendrite_group	1.6	
	axon_group	0.06	
kc	dendrite_group	0.18	E-11 bis E-06
	soma2	5.76	
kdr	dendrite_group	1.5	E-03 bis E-02
	soma2	1.7	
	axon_group	4.5	
km	dendrite_group	3.0	E-10 bis E-07
	soma2	0.75	
	axon_group	0.8	
naf	all	-1.0	E01
	dendrite_group	1.875	E-04 bis E-02
	soma2	2.0	
	axon_group	4.5	
nap	dendrite_group	0.24	E-11 bis E-07
	soma2	0.048	

\* Erläuterungen zu den einzelnen Typen siehe A.1

## A.2. Ergebnisse: Regulär feuernde Neurone

### A.2. Ergebnisse: Regulär feuernde Neurone

**Tabelle A.5.:** FS Neurone: Eigenschaften des Algorithmus

<b>Populationsgröße</b>	50
<b>max. Anzahl an Generationen</b>	60
<b>Crossover-Rate</b>	0.25
<b>Mutationsstärke</b>	1/12
<b>Anzahl selektierter Neurone</b>	30
<b>Fourier: <math> Y(freq) _{max}</math></b>	4
<b>Turniergröße</b>	5
<b>Simulierte Stimulationsströme</b>	0.2 nA, 0.5 nA, 0.8 nA

**Tabelle A.6.:** Drei Chromosomen mit ihrem zugehörigen Membranpotenzialverlauf bei den Stimulationstromstärken 0.2nA, 0.5nA, 0.8nA (von oben nach unten) und den Ergebnissen der Analyse: 1) zweitbestes Chromosom des ersten Durchlaufs, trat insgesamt in 4 Variationen auf ; 2) zehntbestes Chromosom des ersten Durchlaufs, trat insgesamt in 11 Variationen auf ; und 3) viertbestes Chromosom, eine der 11 Variationen von A10 .

Kanaltyp	A2	A10	A4
in $\left[ \frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2} \right]$			
ar	1.64094730764E-11	8.21193358173E-08	4.37674330211E-08
cal	6.59898420701E-12	2.13849644923E-12	4.19240514441E-11
cat	6.37685211787E-07	7.25133615841E-07	9.52729062127E-07
k2	5.93998832487E-06	2.14388650834E-06	7.478261095E-06
ka	1.98010930269E-06	3.91384977538E-06	9.12569984038E-06
kahp	9.64495107823E-07	5.94009270777E-06	6.96725653937E-10
kc	9.6519383360E-06	7.95521944467E-06	9.81785599974E-06
kdr	2.46510264530E-04	4.40500292584E-05	3.3174751618E-04
km	6.39842330114E-05	7.86408774928E-05	9.77596441912E-05
naf	8.63410471027E-04	7.42635690586E-04	9.88076166755E-04
nap	2.05352938552E-10	5.49225915041E-07	1.05226895781E-09
pas	2.48915724595E-06	9.3595666775E-06	2.86843257301E-06
apw	0.6038 ms	0.5924 ms	0.5995 ms
ai	62.541 67%	66.4686%	62.291 67%
slope	12.077 Hz nA $^{-1}$	1.0822 Hz nA $^{-1}$	4.3169 Hz nA $^{-1}$

## A.2. Ergebnisse: Regulär feuernende Neurone

**Tabelle A.7:** Drei Chromosomen mit ihrem zugehörigen Membranpotenzialverlauf bei den Stimulationsstromstärken 0.2 nA, 0.5 nA, 0.8 nA (von oben nach unten) und den Ergebnissen der Analyse: 1) zweitbestes Chromosom des zweiten Durchlaufs, trat insgesamt in 3 Variationen auf; 2) siebtbestes Chromosom des ersten Durchlaufs, trat insgesamt in 14 Variationen auf; 3) achtbestes Chromosom des ersten Durchlaufs, trat insgesamt in 3 Variationen auf; und 4) zwölftbestes Chromosom des zweiten Durchlaufs, trat insgesamt in 2 Variationen auf.

Kanaltyp	B2	A7	A8	B12
ar	4.40294022798E-11 3.69572064971E-08	3.43192194719E-08 8.55292238475E-08	9.28882901757E-08 2.52439222646E-08	1.94960973572E-08 9.93708951772E-08
cal	4.76377905386E-09	8.81598764224E-07	1.20759676264E-07	8.34094730334E-07
cat	1.05280038171E-06	1.42684997731E-06	6.26910980452E-06	9.63027082784E-08
k2	5.39789358163E-06	5.07741909511E-06	9.73790772365E-06	4.93082333304E-08
ka	2.60789735388E-06	1.65653797850E-06	2.43754764004E-06	1.32222197454E-06
kahp	5.40705739679E-09	3.68734579427E-07	8.41058946286E-06	5.60387327697E-06
kc	1.00E-03	2.82005073863E-04	2.65171540946E-04	1.00E-03
kdr	6.60820263828E-06	6.03152214965E-05	4.68910192372E-05	7.49933378145E-06
km	8.23788583020E-04	5.78142711020E-04	9.85655579711E-04	4.22932288410E-04
naf	5.35276737895E-06	5.12434458565E-06	9.95371811852E-06	3.04918615048E-06
nap	7.22156877426E-06	1.47183619202E-06	1.12825443142E-06	9.79452778742E-06
pas				
apw	0.3339 ms	0.40682 ms	0.4397 ms	0.2981 ms
ai	58.666%	77.475%	56.6347%	43.6%
slope	86.866 Hz nA <sup>-1</sup>	131.6059 Hz nA <sup>-1</sup>	7.8422 Hz nA <sup>-1</sup>	91.099 96 Hz nA <sup>-1</sup>

Anhang A.

**Tabelle A.8:** Ergebnisse RS: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in [ $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$ ]	A1	A3	A5	A6	A9
ar	7.97201506307E-10	1.90761889930E-08	1.25030170435E-08	2.04938912071E-08	9.50032927585E-09
cal	5.63228163862E-08	2.56136612752E-08	4.10835266930E-11	2.95444050818E-09	7.22871445525E-08
cat	8.16906977659E-11	8.64458945120E-08	5.32338048077E-11	9.05162886844E-07	3.56141942118E-07
k2	1.26218422135E-06	7.74652026627E-06	6.39709300194E-11	5.35778861303E-06	1.59606981634E-07
ka	3.59294641547E-11	8.72560071934E-06	4.21668415635E-06	8.22575067348E-06	8.94857665938E-06
kahp	3.25323320683E-06	1.02744727505E-06	4.29158271942E-08	1.08297423842E-09	1.72150565546E-06
kc	6.56715827268E-06	8.99821910981E-06	7.51472862741E-11	9.61323599243E-06	5.95227426168E-06
kdr	9.55274347827E-04	1.53064906462E-04	1.53718469547E-04	3.81978219798E-04	9.68670280045E-04
km	4.45682665981E-05	1.39440734583E-05	3.94595417915E-08	9.51626957083E-05	1.20994657932E-05
naf	7.27637828920E-04	9.93981427165E-04	9.01344302228E-04	8.93255053600E-04	1.30185935356E-04
nap	9.39037676490E-06	3.58453210052E-06	6.01168934105E-11	1.75781952057E-09	3.98299196444E-06
pas	7.45853549616E-06	6.09855194457E-06	1.42290469690E-11	2.3652062430E-06	3.67098009481E-06
<b>Verlauf wie</b>	<b>A10</b>	<b>A10</b>	<b>A10</b>	<b>B2</b>	
<b>Fitness</b>	-265.52	-337.93	-349.34	-351.35	-383.212
<b>apw [ms]</b>	0.358	0.524	0.547	0.576	0.272
<b>ai [%]</b>	62.500	61.850	80.999	61.5833	61.150
<b>slope [<math>\frac{\text{Hz}}{\mu\text{A}}</math>]</b>	131.8451	29.490	111.9168	3.1805	197.598

## A.2. Ergebnisse: Regulär feuernde Neurone

**Tabelle A.9:** Ergebnisse RS: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$	A11	A12	A13	A14	A15
ar	8.20399557819E-09	1.94960973572E-08	9.07716469861E-08	1.85517645506E-08	3.56579934720E-08
cal	1.43095052777E-08	9.93708951772E-08	4.69229794828E-08	3.17891375312E-13	3.84297000040E-13
cat	9.91427386325E-07	8.34094730334E-07	4.41481997068E-07	8.95620972199E-07	6.96172958568E-07
k2	1.46767781453E-07	9.63027082784E-08	1.58639153356E-06	9.43131169124E-06	9.18190414112E-06
ka	9.00840745446E-06	4.93082333304E-08	4.02520761462E-06	2.43402293287E-07	1.19995869877E-06
kahp	1.51916558821E-06	1.32222197454E-06	2.60759527673E-06	6.87490709490E-06	5.66026610652E-06
kc	3.81405979214E-06	5.60387327697E-06	6.85697856587E-06	6.81302364893E-06	8.37476330970E-06
kdr	5.77347484367E-04	1.00E-03	5.85829709237E-04	5.74619200214E-05	9.36890737726E-05
km	4.23568178466E-05	7.49933378145E-06	7.03913780054E-05	6.07598119241E-05	3.85370319215E-05
naf	8.85772931013E-04	4.22932288410E-04	9.65449643816E-04	9.92396485807E-04	9.78509524689E-04
nap	5.02220805587E-06	3.04918615048E-06	9.94548793898E-06	7.93136447112E-11	1.10902887416E-10
pas	6.07207208627E-06	9.79452778742E-06	1.34289389024E-06	3.37883045717E-06	2.91427352067E-06
Verlauf wie	A7	B2	A7	A2	A2
Fitness	-386.08	-404.25	-411.605	-422.179	-422.779
apw [ms]	0.393	0.298	0.394	0.417	0.43
ai [%]	57.513	43.6	60.05	65.885	19.969
slope [ $\frac{\text{Hz}}{\mu\text{A}}$ ]	15.079	91.1	10.44	26.077	65.573

**Tabelle A.10.:** Ergebnisse RS: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in $\frac{\text{mS}}{\text{nm}^2}$	A16	A17	B1	B3	B4
ar	1.06519612733E-08	8.66007816107E-08	8.37094007281E-08	6.67084316127E-08	1.00E-09
cal	5.78902334182E-08	2.05149547443E-09	5.43166420506E-08	8.60020017580E-08	1.00E-10
cat	8.83111371689E-07	1.33126979615E-10	4.51932016543E-07	7.57703305517E-07	1.00E-10
k2	6.15876034907E-07	6.44103141156E-06	5.22221386274E-06	3.91523214772E-12	1.00E-09
ka	4.84687504990E-06	2.72084691565E-06	4.02337672807E-06	5.54821776181E-06	1.00E-07
kahp	7.87761244855E-06	1.49197505554E-06	2.71115035452E-06	3.23219329061E-06	1.00E-08
kc	1.56561843605E-07	1.75811747347E-07	8.02985323228E-06	9.99928534423E-06	1.00E-07
kdr	3.74059214678E-04	9.87386148761E-04	3.90383714496E-04	4.85882077806E-04	1.00E-04
km	1.18355470275E-06	2.90091615182E-05	7.04734074266E-05	5.26315398590E-05	1.00E-06
naf	3.60976733008E-04	9.40145787974E-04	9.75635793289E-04	5.64331500292E-04	1.00E-03
nap	7.29804066017E-06	6.28467591119E-06	9.39879161694E-06	8.75810783765E-06	1.00E-09
pas	6.56346039756E-07	7.00823825798E-07	6.54369281845E-06	9.41408463350E-06	1.00E-10
Verlauf wie	B12	A10	A7	A7	A10
Fitness	-431.2364309	-431.6870846	-188.30	-324.79	-348.65
apw [ms]	0.397557471	0.394974568	0.4474	0.3599	0.6178
ai [%]	60.85	64.15135879	64.90	65.60	87.5145
slope [ $\frac{\text{Hz}}{\text{nA}}$ ]	0.357	17.599	-20.7181	107.2405	128.7023

## A.2. Ergebnisse: Regulär feuernde Neurone

Tabelle A.11.: Ergebnisse RS: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in $\frac{\text{mS}}{\text{mm}^2}$	B5	B6	B7	B8	B9
ar	3.69064958336E-08	9.36930670173E-08	7.00995679886E-09	9.60197728989E-08	2.91761434413E-08
cal	7.68652354284E-08	4.05200164960E-08	3.75922131245E-08	1.85150417319E-08	2.65220791673E-11
cat	7.50473955190E-07	8.16127007284E-07	7.76601917141E-07	1.79015367479E-08	4.55165475447E-07
k2	1.51755542407E-07	8.02272339741E-06	6.14700771352E-06	8.64365630489E-06	3.47454678682E-10
ka	4.35154193559E-06	3.14829929860E-06	6.61515038577E-06	7.23189918171E-06	8.26485412958E-08
kahp	1.34536824881E-06	2.65587399702E-06	2.1380623096E-06	7.98713109820E-07	4.89030229194E-06
kc	2.21608109222E-06	2.06684025745E-06	1.00543576628E-06	2.23084047555E-09	4.59517142505E-06
kdr	8.93069515852E-04	2.70363058388E-04	2.82229184235E-04	7.91682563500E-04	1.49124270868E-04
km	2.54282160318E-05	5.29011963157E-05	4.19486941297E-05	7.9453503821E-06	5.50896209717E-05
naf	5.33413798759E-04	9.99734360772E-04	9.99553625399E-04	1.00000000000E-03	8.17978098840E-04
nap	3.95286138583E-06	7.37115507627E-06	7.46298928115E-06	3.65194371537E-06	3.191115962425E-06
pas	3.86096095506E-06	7.26429818388E-06	9.96699431688E-06	4.20492726966E-09	5.95001072018E-06
Verlauf wie	A7	A7	A7	A10	A7
Fitness	-349.84	-353.96	-364.69	-368.117	-375.291
apw [ms]	0.3353	0.4080	0.4150	0.4061	0.4971
ai [%]	52.750	71.2000	57.450	60.8075	-5.0760
slope [ $\frac{\text{Hz}}{\text{nA}}$ ]	69.7902	-8.7736	22.3844	39.8184	72.7667

Anhang A.

**Tabelle A.12.:** Ergebnisse RS: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in [ $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$ ]	B10	B11	B13	B14	B15
ar	7.49312167908E-08	2.51619089441E-08	2.52238693696E-10	3.11688347874E-08	7.62008319997E-08
cal	4.00891110504E-08	5.00149878087E-12	3.71993857636E-11	3.13204565257E-12	3.49678470349E-11
cat	2.63642386845E-07	3.79343799351E-07	3.02253085753E-11	5.21792082379E-08	2.35908504632E-07
k2	2.11012836024E-12	4.04321353582E-06	2.10466820050E-10	1.96771622293E-06	5.03718070741E-12
ka	5.88725155191E-06	8.16358628426E-07	1.38025855287E-06	5.00595667914E-06	2.97551129503E-06
kahp	2.76936648966E-06	9.84884241159E-06	9.63376401632E-06	9.94321109975E-06	5.25830524253E-06
kc	9.9981368602E-06	9.46965557029E-06	9.99751599233E-06	9.7965576578E-06	9.99863288195E-06
kdr	7.86044773389E-04	2.19220579488E-04	6.36921035774E-04	1.54109888310E-04	2.58826745576E-04
km	6.86393746306E-05	4.5036050411E-05	4.04401939986E-05	7.55862726641E-05	7.37163043597E-05
naf	9.07161975880E-04	9.90059946838E-04	1.00000000000E-03	9.93786342001E-04	9.99506869838E-04
nap	9.07140426124E-06	4.20025166458E-06	8.38657009879E-06	5.61293553554E-06	9.95188910971E-06
pas	5.79283980764E-06	1.72905101266E-06	9.16882646349E-11	6.74900405483E-07	9.13938112305E-06
Verlauf wie	A7	A10	A10	A10	A8
Fitness	-397.399	-402.252	-413.163	-413.926	-417.870
apw [ms]	0.3934	0.4973	0.3915	0.5445	0.4705
ai [%]	64.533	63.658	53.388	67.385	63.592
slope [ $\frac{\text{Hz}}{\mu\text{A}}$ ]	42.979	3.667	7.021	0.363	1.008

## A.2. Ergebnisse: Regulär feuernde Neurone

Tabelle A.13.: Ergebnisse RS: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$	B16	B17	B18	B19	B20
ar	2.65914701555E-08	7.56113023533E-08	3.01730744419E-08	4.49244500413E-08	4.71623453612E-08
cal	1.19852389377E-11	4.77470946937E-08	3.09428330563E-08	1.64493788881E-11	7.89247895828E-08
cat	8.47338614288E-07	7.53723663618E-07	6.03332181209E-07	2.48057694007E-07	1.82533512578E-07
k2	8.00920743115E-06	1.4448999015E-07	9.77020376962E-07	4.91941355513E-06	2.36417171467E-11
ka	4.24869327995E-06	4.88363554952E-06	7.01235213225E-06	3.43998315349E-06	6.38676336326E-06
kahp	9.93621827603E-06	2.26179135072E-06	2.72955860961E-06	9.33066300451E-06	3.12458958308E-06
kc	3.041182853497E-06	1.85655075330E-06	9.99487220654E-06	9.53248246255E-06	9.95553252778E-06
kdr	6.28601403071E-04	2.83795709521E-04	4.40105144025E-04	2.31155740334E-04	1.96722364890E-04
km	5.22155372018E-05	5.16078098424E-05	4.21415389869E-05	7.95942925477E-05	9.22971406045E-05
naf	9.99871104177E-04	5.23784295374E-04	6.19520599091E-04	9.99541595038E-04	9.92588885828E-04
nap	4.50219526431E-06	5.61876787202E-06	8.45409167800E-06	8.73442728136E-06	7.89108194997E-06
pas	6.08621342058E-06	4.68904915088E-06	8.01998334332E-06	9.10996688755E-06	9.666925605E-06
Verlauf wie	A7	A7	A7	A8	A10
Fitness	-419.380	-423.882	-424.938	-428.076	-435.951
apw [ms]	0.3990	0.3946	0.3953	0.4811	0.4540
ai [%]	60.617	81.575	52.975	66.124	88.042
slope [ $\frac{\text{Hz}}{\text{nA}}$ ]	6.691	111.376	0.071	3.794	118.022

### A.3. Ergebnisse: Schnell feuерnde Neurone

**Tabelle A.14.:** FS Neurone: Eigenschaften des Algorithmus

<b>Populationsgröße</b>	50
<b>max. Anzahl an Generationen</b>	60
<b>Crossover-Rate</b>	0.25
<b>Mutationsstärke</b>	1/12
<b>Anzahl selektierter Neurone</b>	30
<b>Fourier: <math> Y(freq) _{min}</math></b>	4
<b>Turniergröße</b>	5
<b>Simulierte Stimulationsströme</b>	0.2 nA, 0.5 nA, 0.8 nA

### A.3. Ergebnisse: Schnell feuernde Neurone

Tabelle A.15.: Ergebnisse FS: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$	A1	A2	A3	A4	A5
ar	1.71522270954E-08	1.27586456564E-13	3.42610699305E-08	5.44119292911E-11	8.61266956377E-11
cal	9.05668660133E-08	1.79255069429E-08	9.98863236964E-08	6.62473692335E-08	2.50268574235E-08
cat	9.56963927600E-07	1.70749991823E-07	9.81937737903E-07	9.36987248940E-07	9.76894339888E-07
k2	5.70569642637E-07	8.67752334503E-11	5.71062703651E-08	7.43679853049E-07	8.12071688921E-10
ka	7.34100560201E-10	8.04261245213E-06	9.72886925207E-11	2.62329703639E-09	4.02577747319E-09
kahp	9.98882342730E-10	9.23016832863E-10	9.99806125403E-10	9.32891723375E-10	9.30709091415E-10
kc	1.90245915040E-12	5.31003394637E-12	3.47500610975E-06	5.38902576540E-12	3.31508474947E-11
kdr	7.62812077348E-04	8.77115274594E-04	9.08072008843E-04	6.88109503659E-04	4.66526352413E-04
km	4.5373441435E-07	3.29505420596E-07	3.41888929584E-07	2.50048617780E-07	3.40517044170E-08
naf	5.60271878556E-04	6.991122087989E-05	5.48375332856E-04	5.98444915679E-04	4.23807883709E-04
nap	8.68810113913E-06	1.37045344082E-11	9.24511568938E-06	8.79150122376E-06	6.83163175962E-06
pas	3.66732223649E-12	1.57498163143E-11	9.91278926596E-13	4.42540540812E-12	7.17753779257E-11
Verlauf wie	A1	A8	A1	A1	A1
Fitness	-430.97	-442.782	-443.604	-453.931	-553.956
apw	0.348 ms	0.2393 ms	0.335 ms	0.344 ms	0.372 ms
ai	3.575%	20.432%	1.130%	1.642%	6.9%
slope	26.226 Hz nA $^{-1}$	17.105 Hz nA $^{-1}$	6.666 Hz nA $^{-1}$	3.333 Hz nA $^{-1}$	0 Hz nA $^{-1}$

Anhang A.

**Tabelle A.16.:** Ergebnisse FS: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$	A6	A7	A8	A9	A10
ar	6.30563776472E-08	9.82369530983E-08	8.93513287795E-12	1.00E-10	1.00E-10
cal	6.00718849808E-08	8.93780669459E-08	2.79396235576E-10	1.00E-09	1.00E-09
cat	4.79399240059E-07	3.29384996657E-07	5.73518837315E-10	1.00E-09	1.00E-09
k2	2.8305346024E-07	8.75540251652E-06	6.66587715324E-10	1.00E-10	1.00E-09
ka	1.20478881107E-06	9.59814944158E-09	6.47495647190E-06	1.00E-07	1.00E-07
kahp	9.51178137297E-10	8.82922817703E-10	2.80156393119E-11	1.00E-10	1.00E-10
kc	1.48946748408E-12	1.56504347263E-12	5.74060312294E-12	1.00E-09	1.00E-10
kdr	1.47063485969E-04	7.70936799944E-05	8.13280350725E-04	1.00E-03	1.00E-03
km	8.94662311780E-08	7.97850291145E-07	3.20691653678E-08	1.00E-07	1.00E-07
naf	2.54049923766E-04	5.75907396857E-04	6.56703586645E-05	1.00E-04	1.00E-04
nap	4.00500460742E-06	2.25817739113E-06	9.86498277638E-12	1.00E-10	1.00E-09
pas	2.00284245156E-06	2.25453365703E-11	6.10695868124E-09	1.00E-10	1.00E-10
<b>Verlauf wie</b>	<b>A1</b>	<b>A8</b>	<b>A8</b>	<b>A8</b>	<b>A8</b>
<b>Fitness</b>	-588.743	-589.492	-608.614	-609.092	-613.418
apw	0.389 ms	0.279 ms	0.264 ms	0.278 ms	0.274 ms
ai	13.2%	-14.8%	325.953%	81.298%	80.781%
slope	0.311 Hz nA <sup>-1</sup>	3.333 Hz nA <sup>-1</sup>	76.632 Hz nA <sup>-1</sup>	349.269 Hz nA <sup>-1</sup>	344.3941 Hz nA <sup>-1</sup>

#### A.4. Ergebnisse: Intrinsisch burstende Neurone

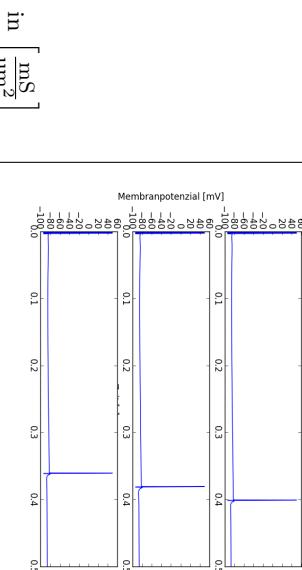
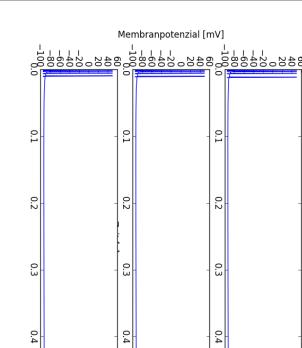
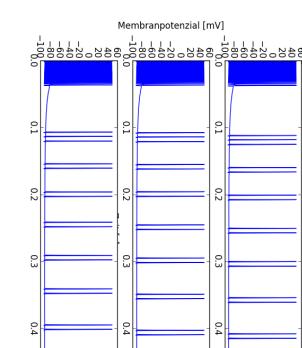
##### A.4. Ergebnisse: Intrinsisch burstende Neurone

Tabelle A.17.: IB Neurone: Eigenschaften des Algorithmus

<b>Populationsgröße</b>	50
<b>max. Anzahl an Generationen</b>	60
<b>Crossover-Rate</b>	0.25
<b>Mutationsstärke</b>	1/12
<b>Anzahl selektierter Neurone</b>	40
<b>Turniergröße</b>	5
<b>Fourier:</b> $[ Y(freq) _{min},  Y(freq) _{max}]$	[101, 500]
<b>Simulierte Stimulationsströme</b>	0.2 nA, 0.5 nA, 0.8 nA

Anhang A.

**Tabelle A.18:** Drei Chromosomen mit ihrem zugehörigen Membranpotenzialverlauf bei den Stimulationsstromstärken 0.2nA, 0.5nA, 0.8nA (von oben nach unten) und den Ergebnissen der Analyse: 1) bestes Chromosom des ersten Durchlaufs, bildet keine Bursts aus, tritt insgesamt nur einmal auf ; 2) fünftbestes Chromosom des zweiten Durchlaufs, Analysen haben ungewöhnlich hohes apw errechnet, tritt insgesamt nur einmal auf .

Kanaltyp	A1	B5	B4
in [ $\mu\text{m}^2$ ]			
ar	9.56235693170E-08	7.71872340524E-08	8.59145611704E-08
cal	3.24847547909E-11	1.29111880567E-10	5.92014846898E-10
cat	6.09858325623E-08	3.36847277072E-09	3.40692916664E-08
k2	8.68501910957E-06	5.18190688728E-06	7.92183776341E-06
ka_ib	7.41012548448E-06	6.74267056342E-07	7.00275243596E-06
kahp	3.34708337184E-06	5.44020868393E-06	4.67795854663E-06
kc	5.19873290465E-06	6.82850692003E-06	1.58963086178E-06
kdr	1.16001744723E-04	2.39663750288E-04	5.65884618448E-04
km	9.34480994815E-08	2.96888434795E-08	8.80104340429E-08
naf	6.1264720556E-04	1.00E-03	1.80453485587E-03
nap	1.10594347419E-07	4.02672082731E-09	1.63464648282E-06
pas	6.00612647802E-07	9.09812695932E-07	8.57750046152E-06
apw	0.35 ms	0.4 ms	4.583 33 ms
ibf	—	285.8699 Hz	101.561 Hz
ir	—	0.0%	46.667%

#### A.4. Ergebnisse: Intrinsisch burstende Neurone

**Tabelle A.19:** Drei Chromosomen mit ihrem zugehörigen Membranpotenzialverlauf bei den Stimulationsstromstärken 0.2 nA, 0.5 nA, 0.8 nA (von oben nach unten) und den Ergebnissen der Analyse: 1) bestes Chromosom des zweiten Durchlaufs, trat insgesamt in 10 verschiedenen Variationen auf; 2) zweitbestes Chromosom des ersten Durchlaufs, trat nur dieses eine Mal auf ; und 3) zehntbestes Chromosom des zweiten Durchlaufs, trat insgesamt in 12 verschiedenen Variationen auf .

Kanaltyp	B2	A2	B10
in $\left[ \frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2} \right]$			
ar	6.27617415501E-08	4.23486730509E-08	6.1594800489E-08
cal	8.00184293558E-10	8.47730535570E-10	2.82190828700E-10
cat	1.98196202475E-08	5.43798190011E-09	1.80639555845E-07
k2	6.94920339208E-06	3.567878436911E-06	3.69596633529E-10
ka_ib	7.96055300137E-06	1.3503744344E-06	9.55186226683E-06
kahp	9.92691018109E-06	8.74638846086E-06	7.07464941669E-06
kc	2.52683436773E-07	9.43350404393E-06	1.59611629079E-06
kdr	9.19034834070E-04	2.45398131324E-03	8.80330693328E-04
km	9.17834895087E-09	6.99905576059E-08	2.25212938853E-08
naf	3.58876278060E-04	1.02909480483E-03	1.00E-03
nap	2.59413312310E-06	5.39622568281E-06	8.30836635503E-07
pas	5.3641112711E-07	2.41018118189E-06	1.96967917112E-06
apw	0.32222 ms	0.319444 ms	0.35 ms
ibf	248.9908 Hz	306.213 Hz	250.5996 Hz
ir	50.0%	50.0%	0.0%

Anhang A.

Tabelle A.20.: Ergebnisse IB: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in [ $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$ ]	A3	A5	A6	A7	A8
ar	1.66289387991E-08	5.33883844328E-08	6.64484534152E-08	3.82227929879E-08	5.20505714289E-08
cal	8.15884829648E-10	8.05481462455E-11	1.30860294847E-11	9.35635682308E-10	2.47242513823E-10
cat	4.06483033397E-10	1.07549700510E-08	8.43210552423E-09	4.10477732619E-08	9.83537913768E-08
k2	4.37411136670E-06	6.98212426120E-06	7.47996345215E-06	2.42935197595E-07	3.92946003633E-06
ka	2.07722560910E-06	7.88432431079E-11	8.45993497992E-06	9.67236902134E-06	6.08973894087E-11
kahp	7.73267462522E-06	8.56307707978E-06	9.39893921636E-06	9.70740183397E-06	9.51257473921E-06
kc	8.33728689589E-06	8.19739307318E-06	6.15556680106E-06	8.24938808274E-06	7.39382833279E-06
kdr	1.19618367306E-04	1.02249438118E-04	1.03341124979E-04	2.30336881090E-04	1.01975816879E-04
km	7.61143390881E-08	2.79918669050E-08	8.65373688123E-08	9.37496547268E-08	2.08994971723E-08
naf	1.71742493762E-03	1.48986928655E-04	7.78266823347E-05	1.35626154180E-03	1.00158481056E-03
nap	1.24676504324E-12	1.52583978443E-06	6.05276225561E-07	1.28926716592E-06	1.07187998055E-06
pas	3.88365078352E-06	9.45832167330E-09	6.80246072326E-06	2.56962843686E-06	3.78823497309E-06
Verlauf wie	B10	B2	B2	B10	B2
Fitness	-830.031	-849.219	-897.417	-911.519	-943.901
apw [ms]	0.500	0.508	0.303	0.450	0.425
ibf [Hz]	240.741	335.116	171.580	292.226	260.973
ir [%]	0.0	0.0	50.0	0.0	0.0

#### A.4. Ergebnisse: Intrinsisch burstende Neurone

Tabelle A.21.: Ergebnisse IIb: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$	A9	A10	B1	B3	A4
ar	7.30068236772E-09	3.48685877467E-09	6.27617415501E-08	4.02430367673E-08	9.38988711119E-08
cal	6.60853865091E-10	9.31192793360E-10	8.00184293558E-10	7.72351023003E-10	2.72555668101E-10
cat	6.72219396495E-08	3.83380909586E-08	1.98196202475E-08	3.60484873356E-10	5.00284741435E-08
k2	6.43584465690E-06	3.44955660361E-08	6.94920339208E-06	2.42212605622E-06	6.30856596943E-06
ka	2.42268235858E-06	1.44097427024E-06	7.96055300137E-06	3.49440615576E-06	6.50196522005E-06
kahp	6.11692347638E-06	9.68638213720E-06	9.92691018109E-06	7.13521062073E-06	6.3957363034E-06
kc	9.10243664077E-06	3.57050210498E-06	2.52683436773E-07	7.03369755430E-06	7.35105410194E-07
kdr	1.62250792694E-03	6.11041056098E-04	9.19034834070E-04	1.03242129819E-04	1.3451672487E-04
km	6.69195154501E-08	6.33349384020E-09	9.17834895087E-09	1.4810084952E-08	2.76924662734E-08
naf	2.18657348573E-03	1.24313144053E-03	3.58876278060E-04	1.48946421341E-03	9.52977444364E-04
nap	1.74530043822E-06	2.61003936766E-06	2.59413312310E-06	1.93653474982E-12	2.2359412226E-12
pas	7.34409641590E-06	4.74473162042E-06	5.36411112711E-07	1.75924763211E-06	1.11116439517E-06
<b>Verlauf wie</b>					
<b>Fitness</b>	B10	B10	B2	B10	B4
apw [ms]	-954.839	-955.966	-646.220	-818.968	-843.020
ibf [Hz]	0.358	0.375	0.322	0.4750	0.458
ir [%]	282.263	272.884	248.991	256.270	249.0223
	0.0	0.0	50.0	0.0	0.0

Anhang A.

Tabelle A.22.: Ergebnisse IB: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in [ $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$ ]	B6	B7	B8	B9	C1
ar	9.95884457697E-08	1.95070230228E-08	1.86416353009E-08	8.24880516104E-08	1.45913523847E-08
cal	2.55087254953E-10	4.54738148399E-10	1.68100538090E-10	4.63404597580E-10	1.79586090884E-10
cat	1.02005597380E-07	1.77195742608E-08	2.32489551782E-07	3.31437399205E-07	7.38607274530E-08
k2	1.17411705697E-06	3.66437138463E-06	1.13140608004E-10	1.80187751171E-10	5.71938073198E-06
ka	7.88714891481E-06	4.39661226701E-06	9.72211297854E-06	8.45889330404E-06	9.91304882018E-06
kahp	9.12257761654E-06	5.76955058089E-06	9.02042138193E-06	9.67287118594E-06	
kc	9.17358831718E-06	4.38465978727E-06	3.09431917051E-09	7.87042552135E-12	3.21120099385E-06
kdr	1.18344929478E-03	1.00192903232E-04	1.50729911647E-04	2.38163697792E-03	1.05749491531E-04
km	9.41287268032E-08	2.24992594826E-08	5.99279175138E-08	1.44249068829E-08	3.43861536556E-08
naf	2.00745233771E-03	1.23410754458E-03	1.70983064069E-03	1.75732163678E-03	1.24210481517E-03
nap	9.84593476489E-07	1.67376664955E-12	2.60446917085E-10	1.34194303463E-06	4.40631611999E-12
pas	7.35202270894E-06	1.93157440016E-06	5.08074953966E-06	7.55165109294E-06	5.49915569952E-06
<b>Verlauf wie</b>	<b>B10</b>	<b>B10</b>	<b>B10</b>	<b>B10</b>	<b>B5</b>
<b>Fitness</b>	-956.111	-972.323	-990.812	-1003.845	-4305.556
apw [ms]	0.375	0.500	0.4583	0.3250	0.5167
ibf [Hz]	272.803	217.058	222.259	264.739	-
ir [%]	0.0	0.0	0.0	0.0	-

#### A.4. Ergebnisse: Intrinsisch burstende Neurone

Tabelle A.23.: Ergebnisse IIb: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$	C2	C3	C4	C5	C6
ar	6.84891026994E-09	3.37681458342E-08	3.34183794609E-08	7.34178254530E-08	7.43151769182E-08
cal	6.56361280844E-10	9.25847021470E-10	2.66243339659E-10	1.00E-09	5.51744764980E-10
cat	5.19466866366E-08	1.76614613614E-08	7.31622717335E-08	1.85328395001E-08	1.12794876622E-08
k2	5.27351632133E-07	8.40173954012E-08	6.65328668044E-06	2.04774801531E-06	6.51197108444E-06
ka	9.27623393651E-06	4.09742465973E-07	8.80359480702E-06	1.90286089742E-06	2.865440613233E-06
kahp	9.88891017525E-06	9.96409911931E-06	4.13238674809E-06	7.27847269845E-06	3.73846849145E-06
kc	3.88856640321E-06	5.24538378914E-06	7.69358670295E-06	1.94352192767E-06	1.40022078392E-06
kdr	4.45554747476E-04	8.40500030305E-04	1.02873713120E-04	1.00969601515E-04	1.00455198845E-04
km	7.19252399939E-08	7.62429776116E-08	9.89394187850E-08	1.00E-07	1.00E-07
naf	3.13424327855E-04	2.32407091713E-04	9.99494019353E-04	1.38636354991E-04	8.64569733927E-05
nap	1.93231361795E-06	1.82084417779E-06	6.41267889654E-07	8.59410442523E-07	5.95467159788E-07
pas	5.69706451908E-06	3.12350283262E-06	1.64533977143E-06	2.85278464607E-06	9.38460293909E-06
<b>Verlauf wie</b>					
<b>Fitness</b>	B2	B2	B10	B2	B2
apw [ms]	-570.149	-646.896	-660.09	-683.455	-683.455
ibf [Hz]	0.353	0.311	0.522	0.328	0.328
ir [%]	281.816	309.239	166.557	226.065	226.065
	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0

Anhang A.

Tabelle A.24.: Ergebnisse IB: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung

Werte in [ $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$ ]	C7	C8	C9	C10
ar	5.03167083639E-08	4.83341018913E-09	3.58169486129E-08	6.53701615825E-08
cal	4.34131452498E-10	7.16366228450E-10	3.859755655962E-10	8.69113930932E-10
cat	3.32225476986E-08	1.72925422559E-08	7.87555070441E-08	7.98527583753E-08
k2	2.67363779732E-06	3.72356972864E-08	3.69549826019E-06	6.16185099983E-06
ka	5.29819982340E-06	7.24482063035E-07	9.87935070421E-06	9.94729213330E-06
kahp	6.45214305307E-06	9.14379590961E-06	3.11947550002E-06	3.29469047908E-06
kc	5.60756187648E-06	9.47378726974E-06	2.63984009354E-06	8.78813446052E-06
kdr	1.05527418269E-04	5.08749843290E-04	1.24298712081E-04	1.13276192624F-04
km	9.67751325340E-08	3.19870016052E-08	7.69011493993E-08	9.91270370370E-08
naf	9.84709553149E-04	2.19651536907E-04	9.12957265897E-04	9.65006874453E-04
nap	1.30268302805E-12	2.31364545199E-06	2.33293194525E-11	1.20604492319E-11
pas	1.18598575327E-06	9.29702308703E-06	1.60016356739E-06	1.10776037693E-06
<b>Verlauf wie</b>	B5	B2	B10	B5
<b>Fitness</b>	-782.70	-4566.667	-823.694	-835.430
apw [ms]	0.475	0.275	0.524	0.458
ibf [Hz]	276.579	-	98.400	253.273
ir [%]	0.0	-	44.444	0.0

#### A.5. Ergebnisse: Schnell rhythmisch burstende Neurone

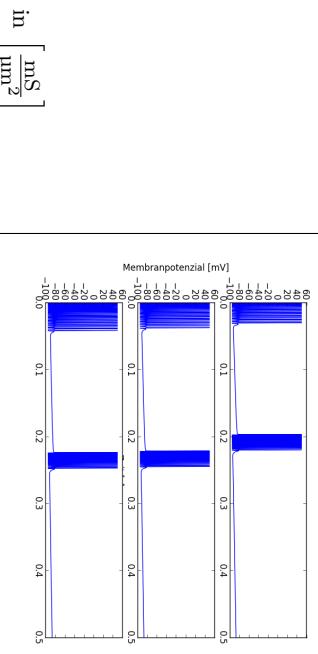
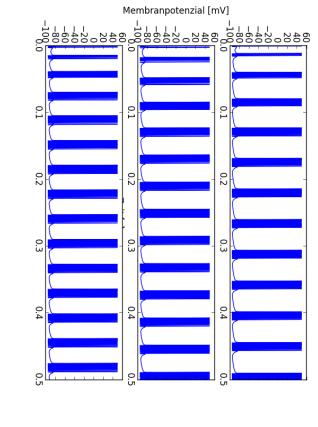
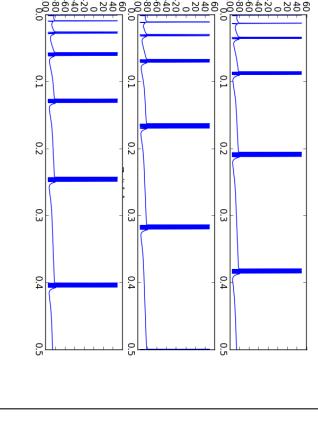
### A.5. Ergebnisse: Schnell rhythmisch burstende Neurone

Tabelle A.25.: CH Neurone: Eigenschaften des Algorithmus

<b>Populationsgröße</b>	50
<b>max. Anzahl an Generationen</b>	60
<b>Crossover-Rate</b>	0.25
<b>Mutationsstärke</b>	0.15
<b>Anzahl selektierter Neurone</b>	30
<b>Turniergröße</b>	5
<b>Fourier:</b> $[ Y(freq) _{min},  Y(freq) _{max}]$	[301, 900]
<b>Simulierte Stimulationsströme</b>	0.2 nA, 0.5 nA, 0.8 nA

Anhang A.

**Tabelle A.26.:** Drei Chromosomen mit ihrem zugehörigen Membranpotenzialverlauf bei den Stimulationsstromstärken 0.2nA, 0.5nA, 0.8nA (von oben nach unten) und den Ergebnissen der Analyse: A) zweitbestes Chromosom, trat insgesamt in 2 Variationen auf; B) siebtbestes Chromosom, trat insgesamt in 3 Variationen auf ; und C) zehntbestes Chromosom, trat insgesamt in 3 verschiedenen Variationen auf .

Ionenkanaltyp	A2	A7	A10
in [ $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$ ]			
ar	2.53520979864E-08	1.60216493256E-08	6.40395602522E-08
cal	1.0000000000E-12	3.91583547041E-10	1.0000000000E-12
cat	2.60352290292E-08	6.83235107121E-08	6.91471869161E-08
k2	1.69729953664E-07	3.60300759463E-06	4.96568045858E-06
ka	8.45515134021E-06	8.00689939029E-06	2.03901132622E-06
kahp	1.14553462422E-06	1.66624298441E-09	1.59732690445E-06
kc	2.09698499914E-10	1.19323763400E-07	9.93094902826E-06
kdr	1.00356073716E-03	7.47757839991E-03	3.00526169815E-03
km	5.69274309731E-08	5.21662378952E-08	6.42726865056E-08
naf	2.63413294831E-03	5.81461391116E-03	1.52606195470E-03
nap	9.12643630791E-11	1.06823830048E-10	6.48802567540E-10
pas	1.22398274226E-09	2.08669738260E-10	6.6175546224E-12
Fitness	-535.949501	-692.66	-825.1803838
apw [ms]	0.38611111	0.3624	0.272916667
ibf [Hz]	256.7904298	300.1420	197.6912032
ir	50%	43.5592%	42.22222222%

### A.5. Ergebnisse: Schnell rhythmisch burstende Neurone

**Tabelle A.27:** Zwei Chromosomen mit ihrem zugehörigen Membranpotenzialverlauf bei den Stimulationsstromstärken 0.2 nA, 0.5 nA, 0.8 nA (von oben nach unten) und den Ergebnissen der Analyse: A) bestes Chromosom, trat nur dieses eine Mal auf; und B) sechstbestes Chromosom, trat nun dieses eine Mal auf.

Ionenkanaltyp	A1		A6	
	in $\left[ \frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2} \right]$	Membranpotential [mV]	in $\left[ \frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2} \right]$	Membranpotential [mV]
ar	3.87564645017E-08	-4.35097287849E-09		
cal	6.77064489397E-10	3.07070186799E-11		
cat	9.75733836943E-08	2.92756861419E-08		
k2	5.80258904677E-06	6.38063716223E-06		
ka	9.23520321673E-06	9.28647286594E-06		
kahp	9.53251677220E-06	9.97194815647E-06		
kc	1.63605270052E-06	9.86223134989E-06		
kdr	1.335682677877E-03	1.19742011501E-03		
km	1.88677847060E-08	2.50711473172E-08		
naf	3.20710814948E-04	9.89731541160E-04		
nap	2.69392204168E-06	5.38012147123E-07		
pas	5.51611171830E-06	2.94887548596E-06		
Fitness	-502.79	-691.5779801		
apw	0.3111 ms	0.325 ms		
ibf	221.2248 Hz	214.9994199 Hz		
ir	50.0%	61.11111111%		

Anhang A.

**Tabelle A.28.: Ergebnisse CH: Chromosomen, Eigenschaften und Bewertung**

Werte in [ $\frac{\text{mS}}{\mu\text{m}^2}$ ]	A3	A4	A5	A8	A9
ar	9.9998869825E-08	3.79026136861E-08	6.11198408369E-08	9.9995639896E-08	5.34249983288E-08
cal	5.44320274135E-11	1.00E-12	1.00E-12	1.00E-12	2.30069340116E-10
cat	8.29853088196E-08	1.00E-07	1.00E-07	1.78524596439E-08	9.77690799832E-08
k2	4.53541527505E-06	2.91415693894E-06	1.57743288871E-06	6.76921361046E-07	6.94943186647E-06
ka	5.51445342417E-06	6.79611239485E-06	8.24275528710E-06	3.59983083708E-06	8.90686642778E-06
kahp	1.31905801141E-10	1.15936971432E-10	7.92429961479E-06	9.95268580065E-06	2.57221708483E-08
kc	2.3814518425E-06	8.25769981745E-06	8.98376895211E-06	1.77186355391E-06	4.84409496423E-08
kdr	1.99435119114E-03	7.43451888609E-04	1.03501622195E-03	2.19160544754E-03	3.52792454541E-03
km	6.52734323952E-08	8.82213972910E-09	9.02999285876E-09	8.84070287726E-08	9.2887504433E-08
naf	1.07262019395E-03	2.16377169230E-03	3.32629419792E-03	1.77213261149E-03	5.08449934154E-03
nap	2.19154824643E-09	1.63284281186E-12	2.77556785869E-12	2.20556749944E-09	3.57997801237E-09
pas	6.66588192849E-12	8.91943870124E-09	1.70258179362E-08	1.11608611397E-11	8.40242977633E-12
Verlauf wie	A7	A7	A2	A10	A10
Fitness	-588.50	-662.978	-685.02	-783.058	-802.61
apw [ms]	0.314	0.396	0.458	0.258	0.423
ibf [Hz]	284.17	339.01	276.47	25.970	162.811
ir [%]	47.203	44.425	50.0	50.0	49.048

# Literaturverzeichnis

- [1] Hodgkin-Huxley Model. In *From Computer to Brain*, pages 213–238. Springer New York, 2002. ISBN 978-0-387-95528-5. doi: 10.1007/0-387-22733-4\_12.
- [2] Cell membrane equivalent circuit, 2013. URL <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cellmembraneequivalentcircuit.svg>.
- [3] abiweb.de. Aktionspotenzial. online, Zugriff: 15.08.2013. URL <https://www.abiweb.de/biologie-informationen-neurobiologie-immunologie/aufnahme-weitergabe-und-verarbeitung-von-information/informationsuebertragung-am-neuron/aktionspotential.html>.
- [4] M. F. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradiso. *NeuroScience: Exploring the brain*. Lippincott Williams & Wilkins, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21201, 1996.
- [5] A. Bilsing, A. Börstler, J. Dietze, K.-H. Firtzlaff, Goldberg, A., Klawitter, S. E. Kluge, A. Kohly, K. Kreiselmaier, W. Probst [Hrsg.], P. Schuchardt [Hrsg.], P. Seidel, and S. Weber. *Abiturwissen Biologie*. Duden Paetec GmbH, 2004.
- [6] J. M. Bower and D. Beeman. *The book of GENESIS: exploring realistic neural models with the GEneral NEural SImulation System*. Springer-Verlag, 1998.
- [7] B. W. Connors and M. J. Gutnick. Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *TINS*, 13(3):99–104, 1990.
- [8] I. Gerdes, F. Klawonn, and R. Kruse. *Evolutionäre Algorithmen: genetische Algorithmen - Strategien und Optimierungsverfahren - Beispieldwendungen*. Vieweg, 2004. ISBN 3-528-05570-7.
- [9] P. Gleeson, V. Steuber, and R. A. Silver. neuroconstruct: a tool for modeling networks of neurons in 3d space. *Neuron*, 54(2):219–235, Apr 2007.
- [10] J. A. Hartigan and P. M. Hartigan. The Dip Test of Unimodality. *Annals of Statistics*, 13(1):70–84, 1985. URL [http://www.snl.salk.edu/~jude/waveform\\_public/](http://www.snl.salk.edu/~jude/waveform_public/).
- [11] U. Helmich. Entdeckung der Ionenkanäle. online, Zugriff: 16.09.13. URL <http://www.u-helmich.de/bio/neu/1/12/121/vert2.html>.
- [12] M. L. Hines and N. T. Carnevale. The neuron simulation environment. *Neural Computation*, 9(6):1179–1209, 1997.

## Literaturverzeichnis

- [13] inspyred: Bio-inspired Algorithms in Python. online. URL <http://inspyred.github.io>.
- [14] C. Metzner, A. Schweikard, and B. Zurowski. Context Integration in Visual Processing: A Computational Model of Center-Surround Suppression in the Visual System. In *BMC Neuroscience*, 2010.
- [15] C. Metzner, A. Schweikard, and B. Zurowski. Center-Surround Interactions in a Network Model of Layer 4C $\alpha$  of Primary Visual Cortex. In *BMC Neuroscience*, 2013.
- [16] Z. Michalewicz. *Genetic Algorithms + Data Structures = Evolution Programs*. Springer-Verlag, 3. edition, 1995. ISBN 3-540-60676-9.
- [17] Erwin Neher, Bert Sakmann, and JoeHenry Steinbach. The extracellular patch clamp: A method for resolving currents through individual open channels in biological membranes. *Pflügers Archiv*, 375(2):219–228, 1978. ISSN 0031-6768. doi: 10.1007/BF00584247. URL <http://dx.doi.org/10.1007/BF00584247>.
- [18] L. G. Nowak, R. Azouz, M. V. Sanchez-Vives, C. M. Gray, and D. A. McCormick. Electrophysiological Classes of Cat Primary Visual Cortical Neurons In Vivo as Revealed by Quantitative Analyses. *Journal of Neurophysiology*, 89(3):1541–1566, 2003.
- [19] H. Pohlheim. *Evolutionäre Algorithmen*. Springer DE, 1999.
- [20] Python Software Foundation. Python programming language, Zugriff: 06.11.13. URL <http://www.python.org/>.
- [21] Python Software Foundation. Jython: Python for the Java Platform, Zugriff: 17.11.13. URL <http://www.jython.org/>.
- [22] S. Silbernagl and A. Despopoulos. *Taschenatlas Physiologie*. Georg Thieme Verlag KG, 2007.
- [23] R. D. Traub, E. H. Buhl, T. Gloveli, and M. A. Whittington. Fast Rhythmic Bursting Can Be Induced in Layer 2/3 Cortical Neurons by Enhancing Persistent Na<sup>+</sup> Conductance or by Blocking BK Channels. (89):909–921, 2003.
- [24] wissen.de. Axon. online, Zugriff: 14.08.2013. URL <http://www.wissen.de/medizin/axon>.