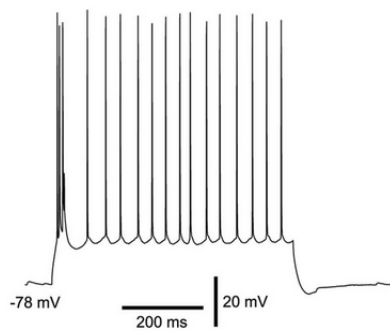


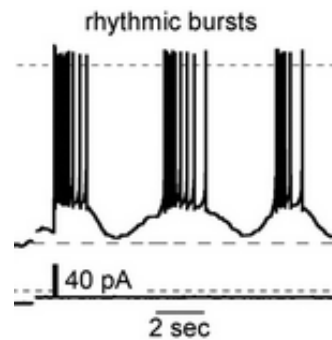
Inhaltsverzeichnis

1	Burstende Neuronen	1
2	Abschätzung des Spektrums	2
3	Zwei-Zustands-Theorie	3
4	Realistisches Modell	6
5	Potentialbarrieren	17

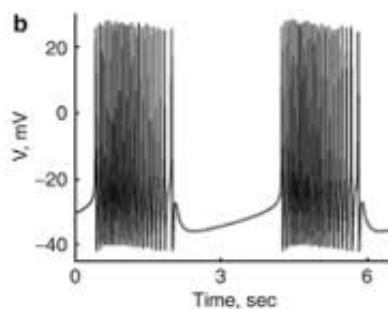
1 Burstende Neuronen



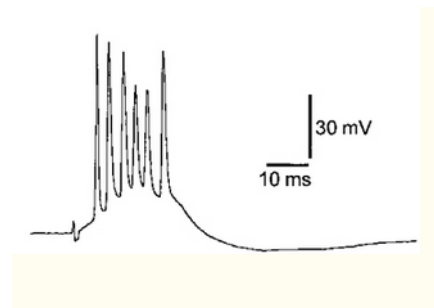
Spike Train eines intrinsisch burstenden Neurons ¹



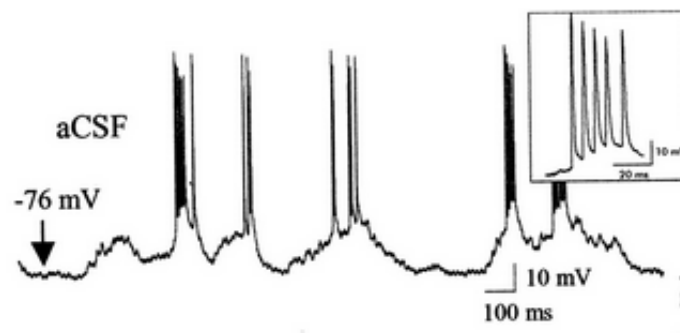
Periodisches Bursten in Nervenzellen aus dem Subthalamus ²



Parabolisches Bursten im Morris-Lecar-Modell, wobei die langsame Oszillation durch einen zusätzlichen langsamen Ca-Strom entsteht ³



In-vitro Aufnahme von Lamina V Pyramidenzellen von Ratten ⁴



In-vivo Messung des Spike Trains einer Nervenzelle im Gehirn ⁵

¹Zhong-Wei Zhang, Maturation of Layer V Pyramidal Neurons in the Rat Prefrontal Cortex: Intrinsic Properties and Synaptic Function," *J Neurophysiol.* 91, 2004.

²Jason I. Kass and Isabelle M. Mintz, SSilent plateau potentials, rhythmic bursts, and pace-maker firing: Three patterns of activity that coexist in quadristable subthalamic neurons," *PNAS Vol. 103*, 2006.

³David Fox et al., "Bursting in Neurons and Small Networks," *Encyclopedia of Computational Neuroscience*, 2014.

⁴Stephen R. Williams and Greg J. Stuart, Mechanisms and consequences of action potential burst firing in rat neocortical pyramidal neurons," *J Physiol* 521, 1999.

⁵A. R. West et al., "Direct Examination of Local Regulation of Membrane Activity in Striatal

Bursten beschreibt ein Phänomen in den Spike Trains von Nervenzellen, bei dem sich Perioden mit hochfrequentem Feuern und Ruhephasen abwechseln. Die schnellsten neuralen Oszillationen im menschlichen Gehirn sind die sogenannten Gamma-Wellen mit Frequenzen zwischen 25 und 100 Hz. Ähnliche Frequenzen sind auch in anderen Papern über burstende Neuronen zu finden ⁶⁷. Daher wurden die Parameter des hier betrachteten Modells so gewählt, dass die Neuronen im burstenden Zustand mit einer Frequenz von 70 Hz feuern.

2 Abschätzung des Spektrums

Wie in *Theory of Stochastic Resonance* beschrieben, erfährt ein bistabiles System, welches einer periodischen Modulation unterliegt, auch eine Modulation in den Übergangsraten zwischen seinen beiden Zuständen:

$$r_{\pm}(t) = f(\mu \pm \eta_0 \cos(\omega_s t)) \quad (1)$$

μ ist hierbei das Verhältnis $\Delta U/Q$ aus der Potentialbarriere zwischen den Zuständen und der Rauschintensität. Der Parameter η_0 ist ein Maß für die Stärke der Modulation. Mit dieser Annahme kann man das Spektrum mit folgender Näherung beschreiben:

$$S(\Omega) = \left(1 - \frac{\alpha_1^2 \eta_0^2}{2(\alpha_0^2 + \omega_s^2)}\right) \left(\frac{4c^2 \alpha_0}{\alpha_0^2 + \Omega^2}\right) + \frac{\pi c^2 \alpha_1^2 \eta_0^2}{\alpha_0^2 + \omega_s^2} \delta(\Omega - \omega_s) \quad (2)$$

Dabei ist c^2 die Varianz des ungestörten, als symmetrisch angenommenen Zwei-Zustands-Systems und die Funktion f wurde unter Annahme einer kleinen Störung durch die ersten beiden Terme seiner Reihendarstellung angenähert, wobei:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \alpha_0 &= f(\mu) \\ \frac{1}{2} \alpha_1 &= -\frac{d}{d\mu} f(\mu) \end{aligned}$$

Das hier betrachtete bistabile System mit Störung ist das $I_{Na,p} + I_K$ -Modell:

$$\begin{aligned} C\dot{V} &= I - g_L(V - E_L) - g_{Na}m_{\infty}(V)(V - E_{Na}) - g_K n(V - E_K) + \sqrt{2D}\xi(t) + \epsilon \cos(\omega_s t + \phi_i) \\ \dot{n} &= (n_{\infty}(V) - n)/\tau(V) \end{aligned}$$

Die Phase ϕ_i wird zufällig erzeugt und die Simulationen werden über mehrere verschiedene Phasen gemittelt.

Die Steady-State-Aktivierungsfunktion ist:

$$f_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp\{(V_{1/2} - V)/k\}}$$

Die Übergangsraten wurden für dieses System bisher mit Arrhenius-Gleichungen angenähert:

$$r_{\pm} = r_{0,\pm} e^{-\frac{\Delta U_{\pm}}{Q}} \quad (3)$$

and Prefrontal Cortical Neurons in Vivo Using Simultaneous Intracellular Recording and Microdialysis," *J Pharmacol Exp Ther.* 301, 2002.

⁶K. Nakajima et al., "Dynamic characteristics of a simplebursting neuron model," *NOLTA Vol. 3*, 2012.

⁷X. Zhao et al., "Low dimensional model of bursting neurons," *J Comput Neurosci*, 2014.

Um die oben beschriebene Formel anwenden zu können, müssen die beiden Raten im ungestörten System identisch sein, also

$$r_{\pm} = r_0 e^{-\frac{\Delta U}{Q}} = r_0 e^{-\mu} \quad (4)$$

Die Potentialbarrieren müssen durch zwei Geraden mit betraglich gleichem Anstieg beschrieben werden:

$$\Delta U_{\pm} = \pm a \cdot I + b_{\pm} \quad (5)$$

Die Potentialbarriere für den Übergang vom burstenden zum ruhenden Zustand nimmt also mit I zu, während die Barriere für den gegensätzlichen Übergang abnimmt.

Aus dieser Darstellung folgt nun für die Amplitude η_0 :

$$\eta_0 = \frac{a\epsilon}{Q} \quad (6)$$

Des weiteren erhält man für die ersten beiden Vorfaktoren der Taylor-Reihe:

$$\alpha_0 = \alpha_1 = 2r_0 e^{-\frac{\Delta U}{Q}}$$

Die Varianz der Feuerrate wird zunächst nur numerisch aus dem Verlauf der Membranspannung bestimmt. Dann erhält man folgendes Spektrum:

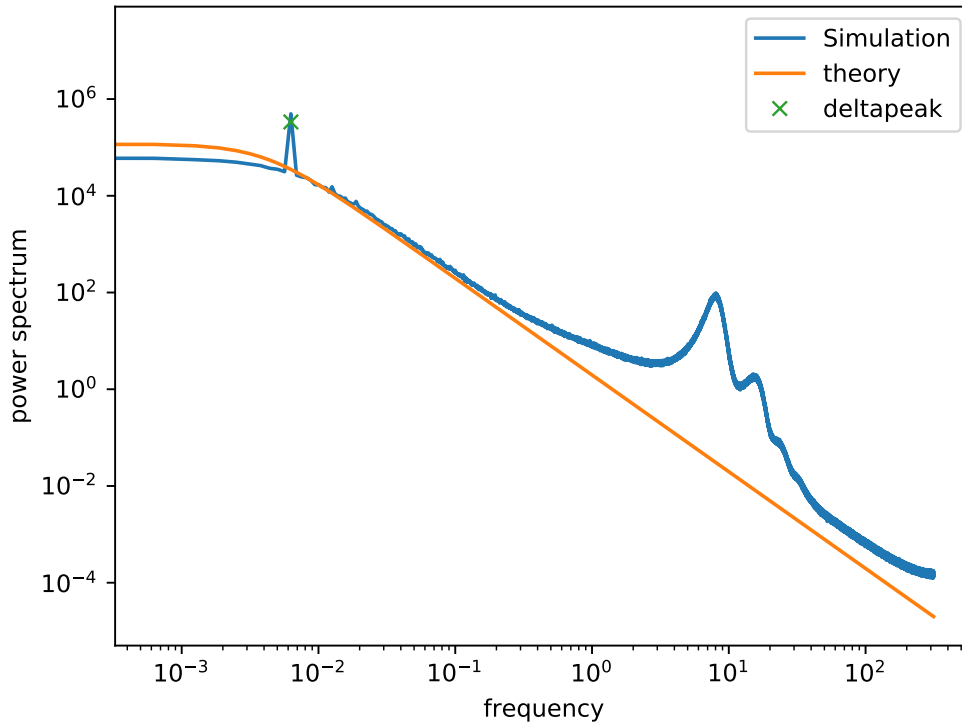


Abbildung 3: Vergleich Spektrum mit Theorie

3 Zwei-Zustands-Theorie

Für ein System, das von einem schwachen Signal beeinflusst wird, ist das Signal-zu-Rausch-Verhältnis proportional zu dem Quotienten aus dem Betragsquadrat der

Ableitung der (mittleren) Feuerrate v und dem Diffusionskoeffizient:

$$SNR \propto \frac{|dv/dI|^2}{D_{eff}}$$

Der Parameter, der hier die Feuerrate steuert, ist der Bias-Strom I . Ausnützend, dass die Feuerrate im ruhenden Zustand verschwindet, kann man die mittlere Feuerrate mittels der Übergangsraten zwischen den Zuständen „burstend“ und „ruhend“, r_+ und r_- , sowie der Feuerrate im burstenden Zustand, v_+ berechnen:

$$\langle v \rangle = v_+ \frac{r_-}{r_+ + r_-}$$

Die Raten r_+ und r_- können aus Gleichung (3) berechnet werden, sodass

$$\frac{dr_{\pm}}{dI} = -\frac{\Delta U'_{\pm}}{Q} r_{\pm} \quad (7)$$

Der Diffusionskoeffizient lässt sich ebenfalls aus diesen Parametern berechnen:

$$D_{eff} = \frac{v_+^2 r_+ r_-}{(r_+ + r_-)^3}$$

Lässt man eine I -Abhängigkeit von v_+ zu, ergibt sich dann für die erste Ableitung der Feuerrate:

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dI} &= v_+ \left(\frac{r'_-}{r_+ + r_-} - \frac{r_-(r'_+ + r'_-)}{(r_+ + r_-)^2} \right) + v'_+ \frac{r_-}{r_+ + r_-} \\ &= v_+ \left(\frac{r_+ r'_- - r_- r'_+}{(r_+ + r_-)^2} \right) + v'_+ \frac{r_-}{r_+ + r_-} \\ &= v_+ \left(\frac{r_+ r_- (\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_+ + r_-)^2} \right) + v'_+ \frac{r_-}{r_+ + r_-} \\ &= \frac{r_-}{r_+ + r_-} \left(v_+ \frac{r_+ (\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_+ + r_-)} + v'_+ \right) \end{aligned}$$

Also ist

$$SNR \propto S = \frac{|dv/dI|^2}{D_{eff}} = \frac{r_-(r_+ + r_-)}{r_+} \left(\frac{r_+ (\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_+ + r_-)} + \frac{v'_+}{v_+} \right)^2 \quad (8)$$

wobei hier die Abkürzung S eingeführt wurde, um den sperrigen Ausdruck des Quotienten in Zukunft vermeiden zu können. Zunächst bietet es sich an, zu untersuchen, welches Verhalten dieser Ausdruck für $Q \rightarrow 0$ zeigt.

Fall 1: $\Delta U_+ < \Delta U_-$. Im limes gilt dann $r_+ > r_-$, sodass r_+ in den gemeinsamen Summen dominiert. Es bleibt also:

$$\begin{aligned} \lim_{Q \rightarrow 0} S &= \frac{r_-(r_+)}{r_+} \left(\frac{r_+ (\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_+)} + \frac{v'_+}{v_+} \right)^2 \\ &= r_- \left(\frac{(\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q} \right)^2 = 0 \end{aligned}$$

Obwohl der Term in der Klammer divergiert, dominiert am Ende der exponentielle Term der Übergangsrate. Für den Fall der Gleichheit werden die Summen statt

durch r_+ nun mit $2r_+$ ersetzt, was aber zum gleichen Ergebnis führt. Damit fehlt nun noch der Fall 3: $\Delta U_+ > \Delta U_-$:

$$\begin{aligned}\lim_{Q \rightarrow 0} S &= \frac{r_-^2}{r_+} \left(\frac{r_+(\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_-)} + \frac{v'_+}{v_+} \right)^2 \\ &= \frac{r_-^2}{r_+} \left(\frac{v'_+}{v_+} \right)^2\end{aligned}$$

Das Verhältnis r_-^2/r_+ bildet hier also eine Schwelle. Ist dieses konstant, ist auch das SNR endlich. Ist es kleiner als besagte Konstante, geht der Ausdruck gegen 0, sonst divergiert er. Damit tritt Divergenz ein, wenn der burstende Zustand stark bevorzugt wird, also für einen hohen Bias-Strom. Weiterhin ist der Grenzwert monoton, es sind also keine (lokalen) Extrema zu erwarten. Bei Gleichheit gilt folgende Relation:

$$\frac{r_-^2}{r_+} = \text{const} \leftrightarrow \frac{r_{0,-}^2}{r_{0,+}} e^{-\frac{2\Delta U_- - \Delta U_+}{Q}} = \text{const} \quad (9)$$

Die Potentialbarriere ruhend \rightarrow burstend muss also doppelt so groß sein wie die Potentialbarriere burstend \rightarrow ruhend.

Weiterhin kann dieser Ausdruck nun auf Extrema untersucht werden.

Es ist

$$\begin{aligned}S' &= \frac{(r'_-(r_+ + r_-) + r_-(r'_+ + r'_-))r_+ - r'_+r_-(r_+ + r_-)}{r_+^2} \left(\frac{r_+(\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_+ + r_-)} + \frac{v'_+}{v_+} \right)^2 \\ &\quad + \frac{2r_-(r_+ + r_-)}{r_+} \left(\frac{r_+(\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_+ + r_-)} + \frac{v'_+}{v_+} \right) \\ &\quad \cdot \left[\left(\frac{r'_+}{r_+} + \frac{\Delta U''_+ - \Delta U''_-}{\Delta U'_+ - \Delta U'_-} - \frac{r'_+ + r'_-}{r_+ + r_-} \right) \frac{r_+(\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_+ + r_-)} + \frac{v''_+}{v_+} - \frac{v_+^2}{v_+^2} \right] \\ &= \frac{r_+r_-^2(\Delta U'_+ - 2\Delta U'_-) - r_+^2r_-\Delta U'_-}{Qr_+^2} \left(\frac{r_+(\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_+ + r_-)} + \frac{v'_+}{v_+} \right)^2 \\ &\quad + \frac{2r_-(r_+ + r_-)}{r_+} \left(\frac{r_+(\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_+ + r_-)} + \frac{v'_+}{v_+} \right) \\ &\quad \cdot \left[\left(-\frac{\Delta U_+}{Q} + \frac{\Delta U''_+ - \Delta U''_-}{\Delta U'_+ - \Delta U'_-} + \frac{\Delta U_+r_+ + \Delta U_-r_-}{Q(r_+ + r_-)} \right) \frac{r_+(\Delta U'_+ - \Delta U'_-)}{Q(r_+ + r_-)} + \frac{v''_+}{v_+} - \frac{v_+^2}{v_+^2} \right]\end{aligned}$$

Da dieser Ausdruck etwas unhandlich ist, müssen einige vereinfachte Annahmen gemacht werden:

$$\begin{aligned}v_+ &= a_v I + b_v \\ \Delta U_{\pm} &= a_{\pm} I + b_{\pm} \rightarrow \Delta U'_{\pm} = a_{\pm}, \Delta U''_{\pm} = 0\end{aligned}$$

Hier muss betont werden, dass $a_v > 0, a_+ > 0$ und $a_- < 0$ ist, da eine Erhöhung von I den burstenden Zustand bevorzugt.

Dann reduziert sich der Ausdruck etwas:

$$\begin{aligned}S' &= \left[\frac{r_+r_-^2(a_+ - 2a_-) - r_+^2r_-a_-}{Qr_+^2} \left(\frac{r_+(a_+ - a_-)}{Q(r_+ + r_-)} + \frac{a_v}{v_+} \right) \right. \\ &\quad + \frac{2r_-(r_+ + r_-)}{r_+} \cdot \left[\left(-\frac{a_+}{Q} + \frac{a_+r_+ + a_-r_-}{Q(r_+ + r_-)} \right) \frac{r_+(a_+ - a_-)}{Q(r_+ + r_-)} - \frac{a_v^2}{v_+^2} \right] \\ &\quad \cdot \left(\frac{r_+(a_+ - a_-)}{Q(r_+ + r_-)} + \frac{a_v}{v_+} \right) \end{aligned}$$

Als erstes wird der Faktor in der letzten Zeile betrachtet:

$$0 = \frac{r_+(a_+ - a_-)}{Q(r_+ + r_-)} + \frac{a_v}{v_+} \rightarrow \frac{r_+}{r_+ + r_-} = -\frac{a_v}{v_+} \frac{Q}{a_+ - a_-} \quad (10)$$

Da aus den oben beschriebenen Bereichen der Parameter folgt, dass die rechte Seite strikt negativ ist, während die linke nur positiv sein kann, lässt sich dafür keine Lösung finden.

Da sich die Raten r_{\pm} aus Exponentialfunktionen zusammensetzen, kann für den zweiten Teil der Gleichung keine analytische Lösung gefunden werden. Stattdessen kann jedoch der Limes $Q \rightarrow 0$ betrachtet werden. Ähnlich wie vorhin gibt es 3 Fälle zu unterscheiden.

$\Delta U_+ < \Delta U_-$ bzw $r_+ > r_-$:

$$\begin{aligned} S' &= -\frac{a_- r_- r_+^2}{Q r_+^2} \left(\frac{r_+(a_+ - a_-)}{Q(r_+)} + \frac{a_v}{v_+} \right) + \frac{2r_-(r_+)}{r_+} \left[\left(-\frac{a_+}{Q} + \frac{a_+ r_+}{Q(r_+)} \right) \frac{r_+(a_+ - a_-)}{Q(r_+)} - \frac{a_v^2}{v_+^2} \right] \\ &= -\frac{a_- r_-}{Q} \left(\frac{a_+ - a_-}{Q} + \frac{a_v}{v_+} \right) + 2r_- \left[\left(-\frac{a_+}{Q} + \frac{a_+}{Q} \right) \frac{a_+ - a_-}{Q} - \frac{a_v^2}{v_+^2} \right] = 0 \end{aligned}$$

Da beide Terme mit dem exponentiell abfallenden r_- multipliziert werden geht der gesamte Ausdruck gegen 0. Auch bei Gleichheit der Raten bleibt eine Rate als Faktor übrig, wodurch auch da alles verschwindet. Damit bleibt noch der Fall $\Delta U_+ > \Delta U_-$ bzw $r_+ < r_-$:

$$\begin{aligned} S' &= \frac{(a_+ - 2a_-)r_-^2}{Q r_+} \left(\frac{r_+(a_+ - a_-)}{Q r_-} + \frac{a_v}{v_+} \right) + \frac{2r_-^2}{r_+} \left[\left(-\frac{a_+}{Q} + \frac{a_-}{Q} \right) \frac{r_+(a_+ - a_-)}{Q r_-} - \frac{a_v^2}{v_+^2} \right] \\ &= \frac{r_-^2 a_v}{r_+ v_+} \left(\frac{a_+ - 2a_-}{Q} - \frac{2a_v}{v_+} \right) \end{aligned}$$

Da im Nenner die Rauschintensität auftaucht, kann für diese Gleichung im Limes keine Lösung für $S' = 0$ gefunden werden.

4 Realistisches Modell

Eine ausführliche Literaturrecherche hat ergeben, dass die Parameter der Konduktivitäten um mehrere Größenordnungen verringert werden müssen. Um eine ähnliche Dynamik beizubehalten, muss dann auch die Zeitkonstante $\tau(V)$ vergrößert werden, da das ganze System nun langsamer geworden ist. Dies sind die neuen Isoklinen:

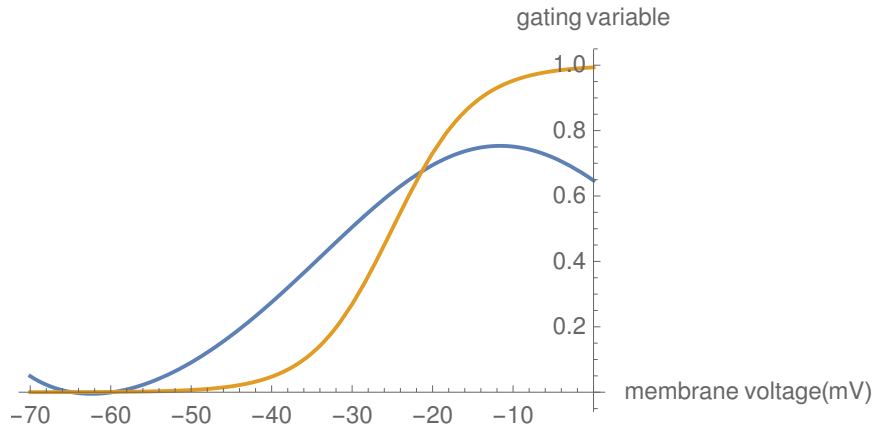


Abbildung 4: Isoklinen im realistischen Modell

Vorher sahen diese Folgendermaßen aus:

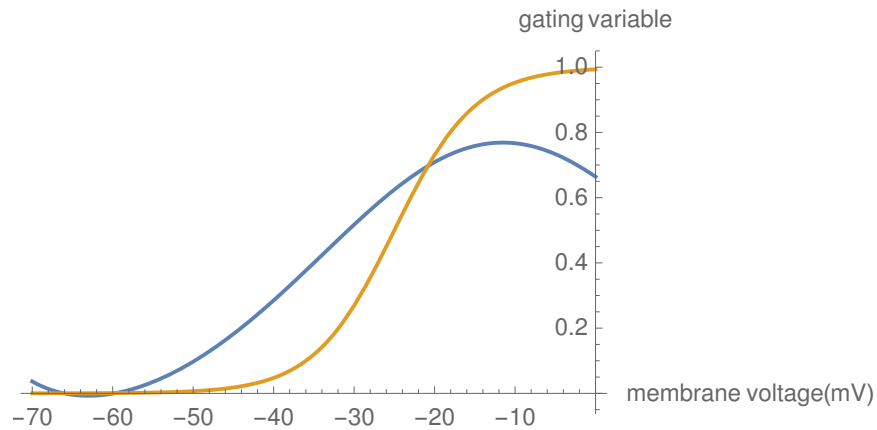


Abbildung 5: Isoklinen im alten Modell

Es hat ich also die Amplitude der V-Isoklinen erhöht, wodurch der instabile Fokus nach rechts verschoben wurde.
Die Burstfrequenz hat sich dadurch auf unter 1 Hz reduziert:

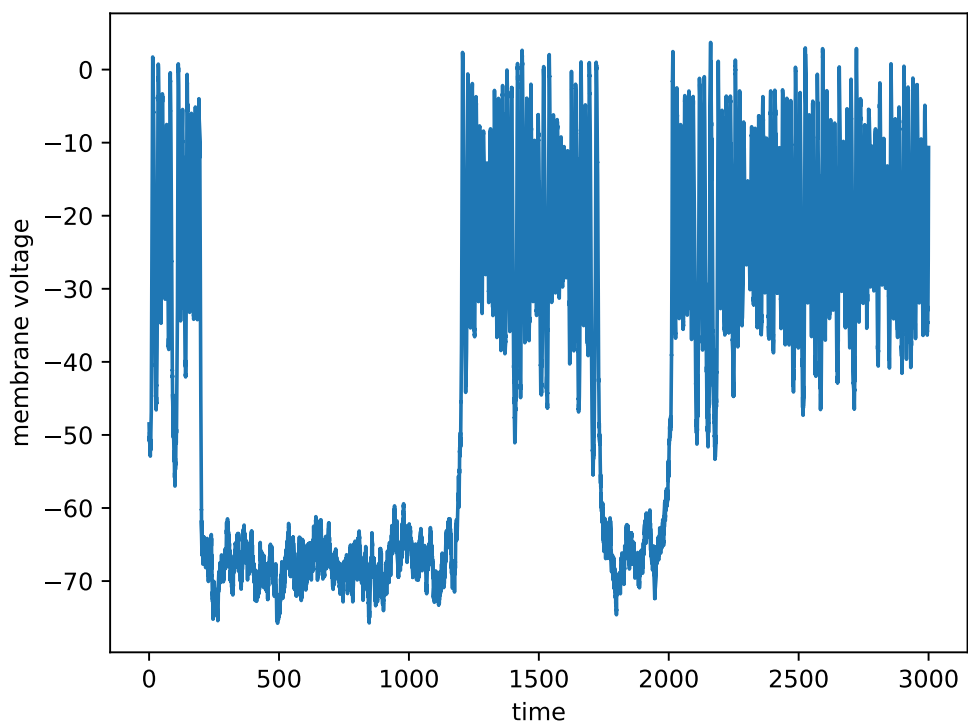


Abbildung 6: Bistabilität der neuen Membranspannung

Das Frequenzspektrum zeigt nun deutliche qualitative Veränderungen über den Bereich des Diffusionskoeffizienten:

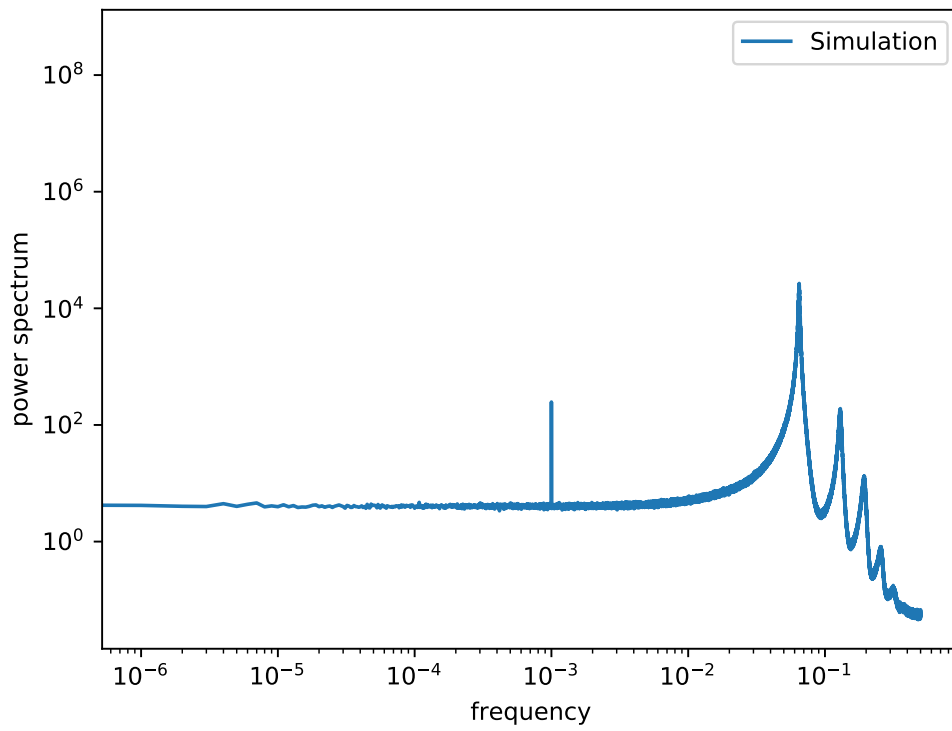


Abbildung 7: Frequenzspektrum bei $I=0.08$, $D=0.11$

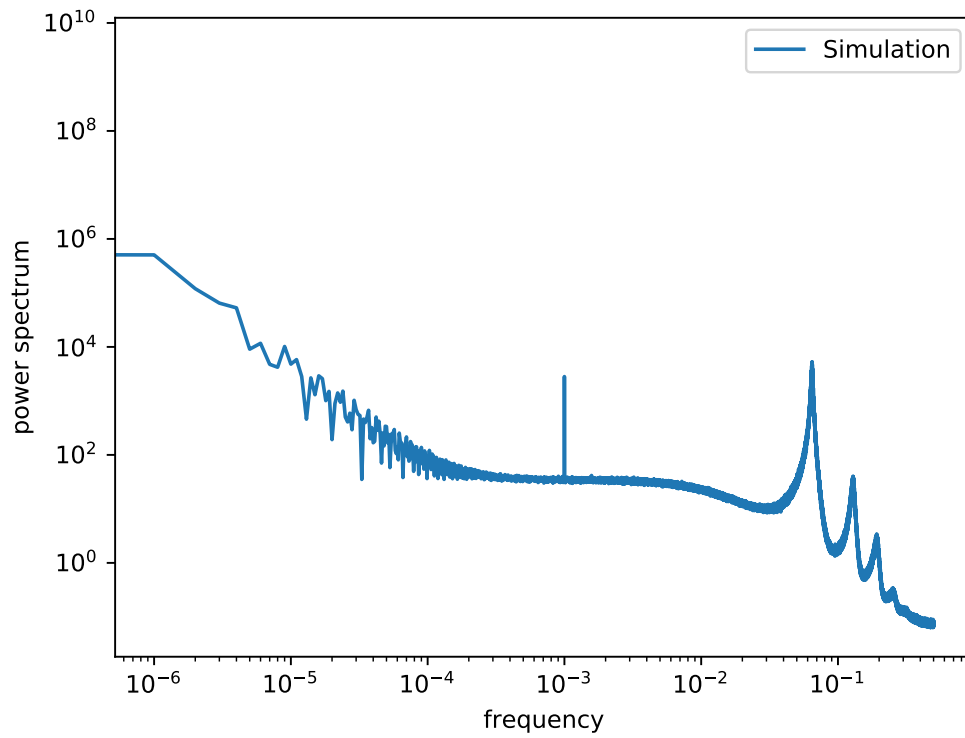


Abbildung 8: Frequenzspektrum bei $I=0.08$, $D=0.15$

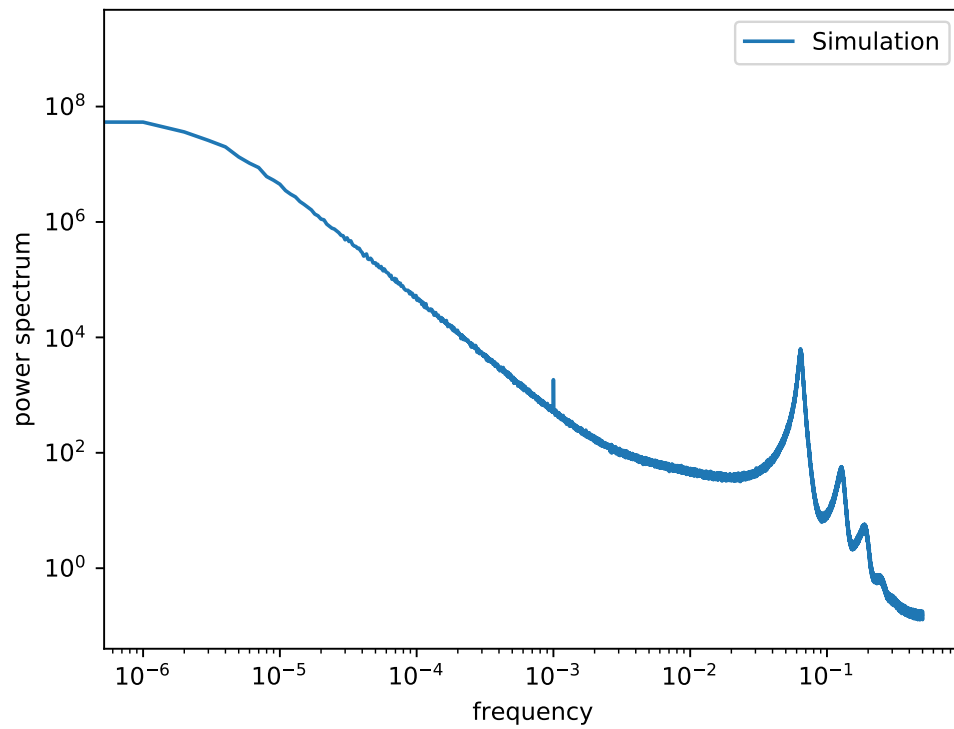


Abbildung 9: Frequenzspektrum bei $I=0.08$, $D=0.3$

Es ist bereits mit bloßem Auge zu erkennen, dass das SNR (bei konstantem Signal) stark abnimmt:

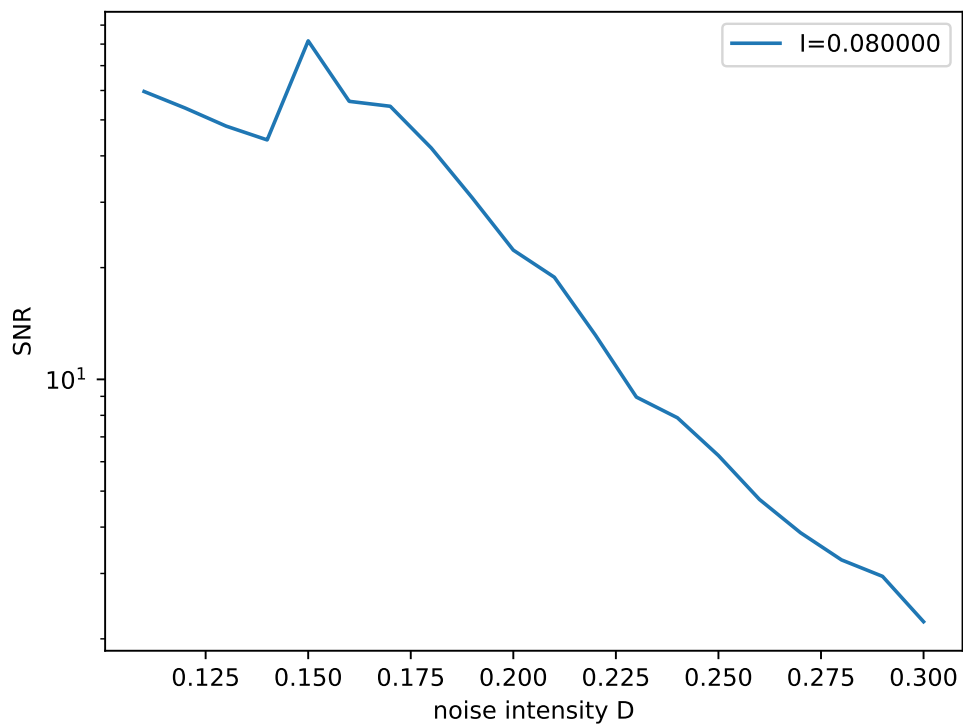


Abbildung 10: Verhalten des SNR bei wechselndem Rauschen

Auch eine Frequenzabhängigkeit des SNR ist zu erkennen:

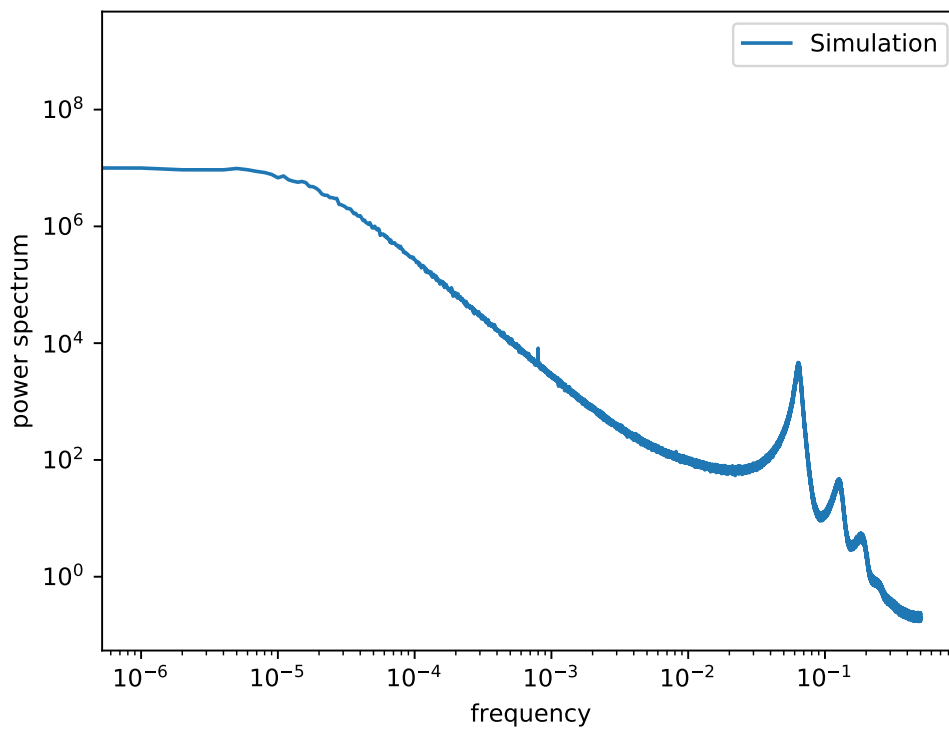


Abbildung 11: Frequenzspektrum bei $I = 0.08, D = 0.4$

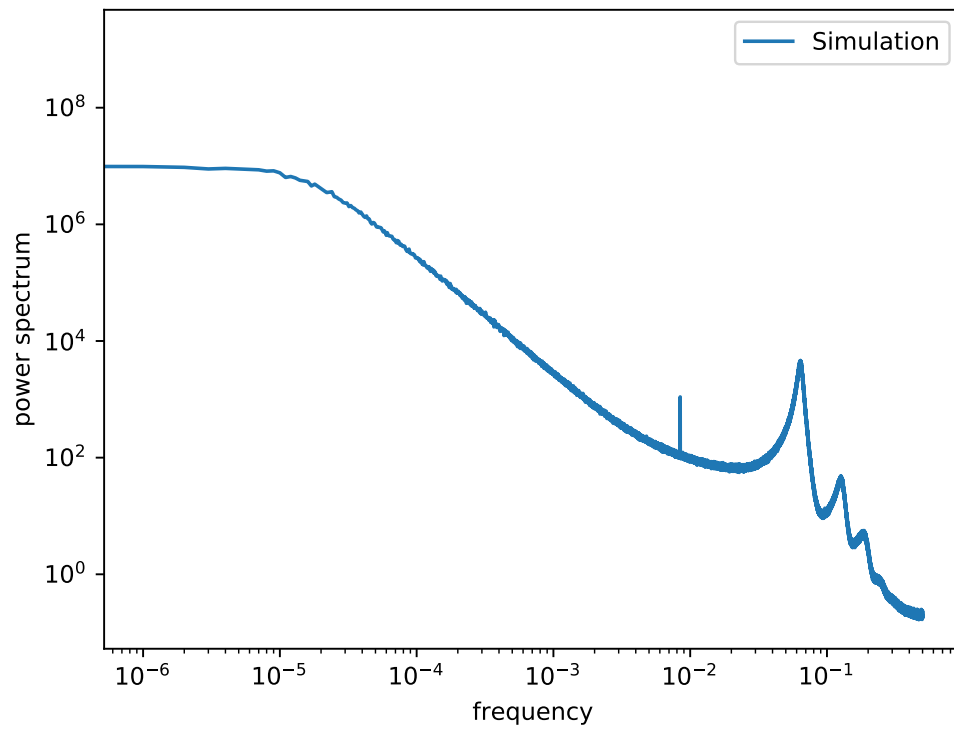


Abbildung 12: Frequenzspektrum bei $I = 0.08, D = 0.4$

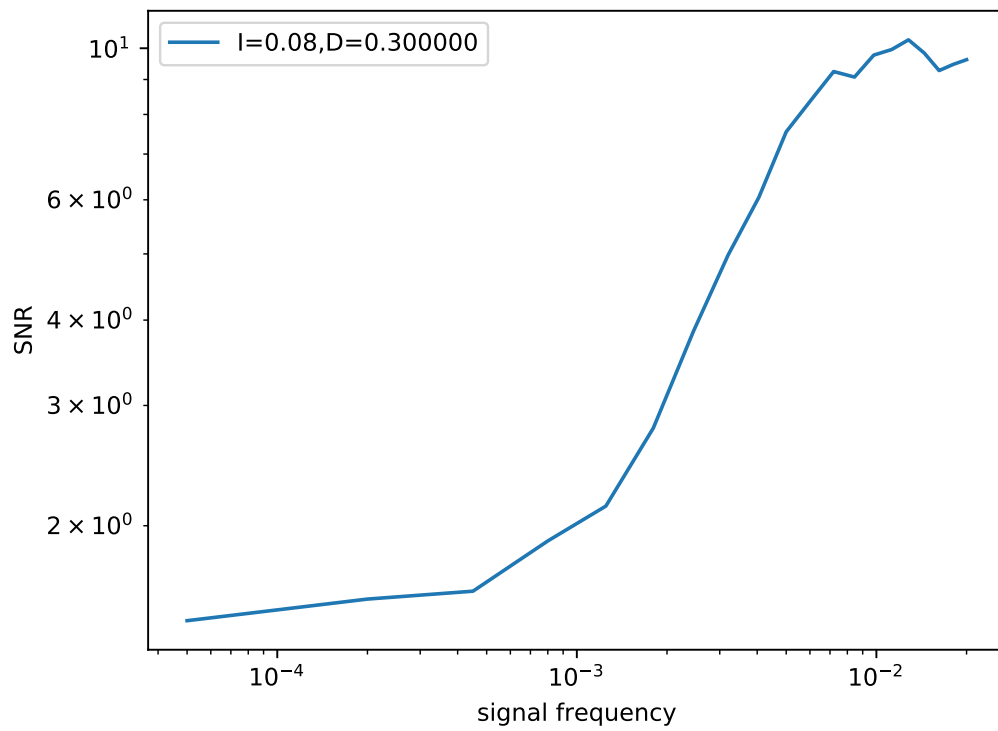


Abbildung 13: Verhalten des SNR bei wechselnder Anregungsfrequenz

Wie erwartet, ist das lokale Maximum bei der Feuerrate im burstenden Zustand bei höherem Bias-Strom stärker ausgeprägt:

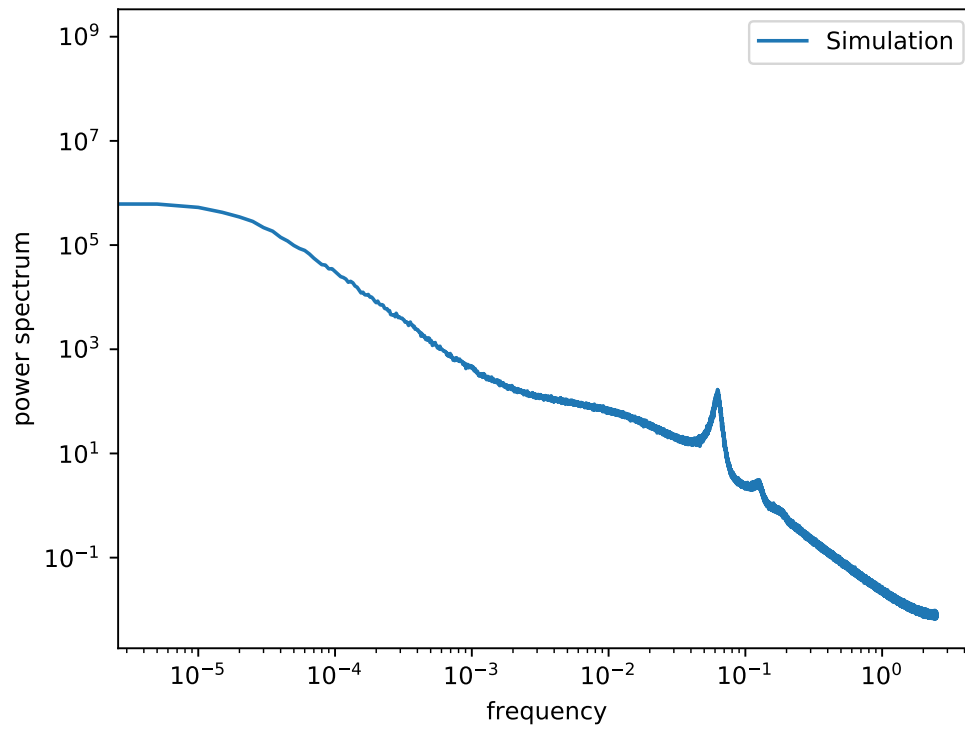


Abbildung 14: Frequenzspektrum bei $I=-0.025$, $D=0.4$

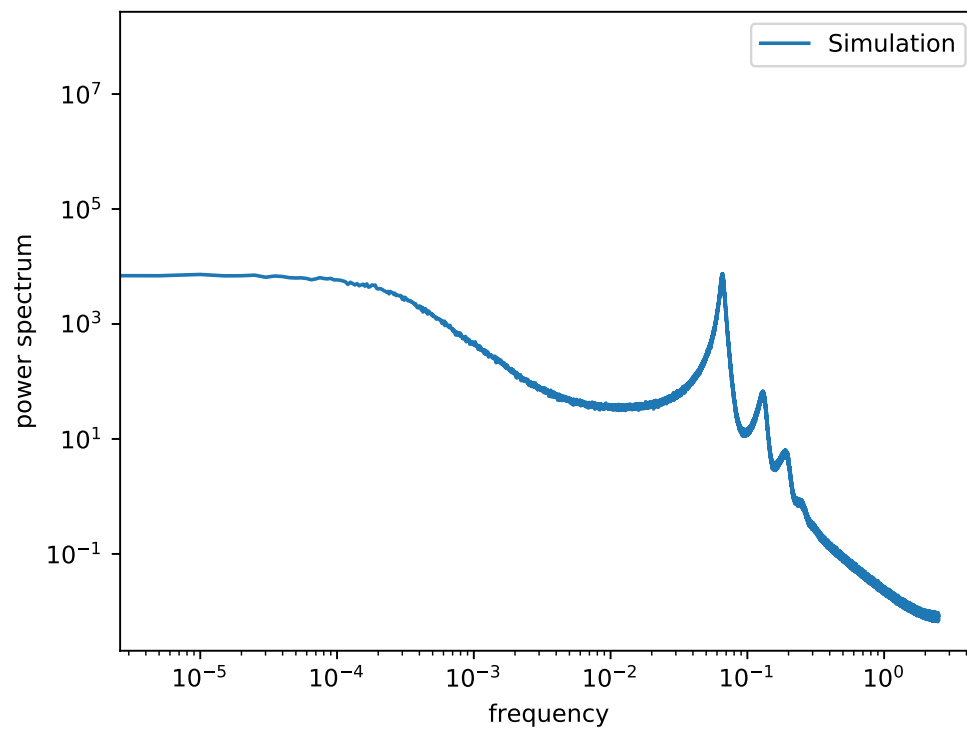


Abbildung 15: Frequenzspektrum bei $I=0.225$, $D=0.4$

Das spiegelt sich auch in den Spektren wider, die aus den Spike-Zeiten erhalten wurden:

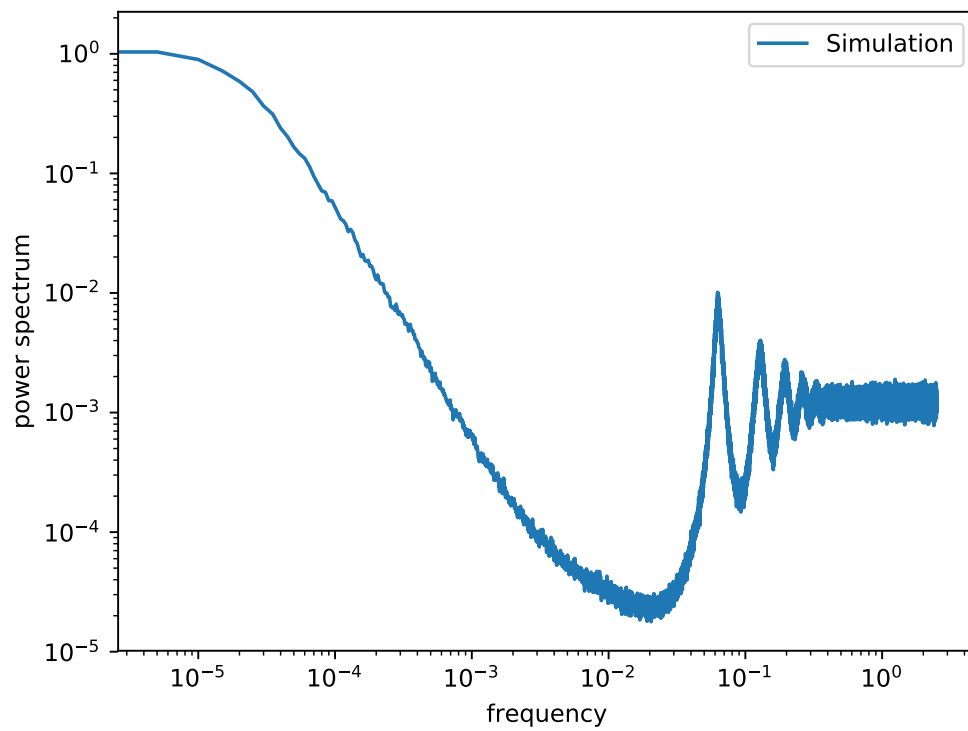


Abbildung 16: Frequenzspektrum aus den Spike-Zeiten bei $I=-0.025$, $D=0.4$

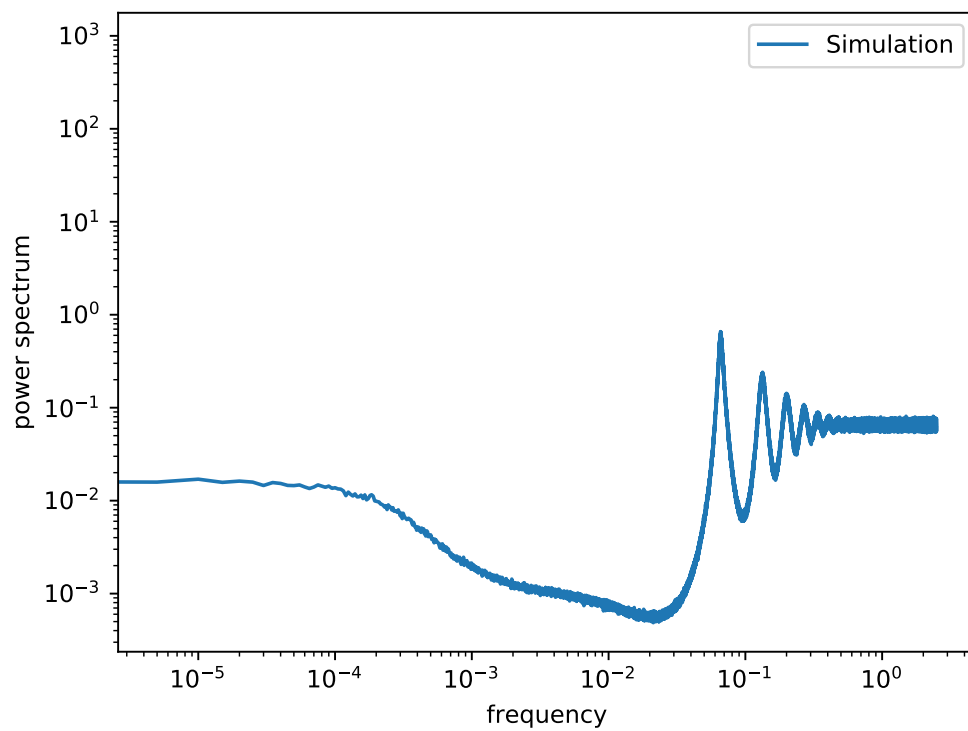


Abbildung 17: Frequenzspektrum aus den Spike-Zeiten bei $I=0.225$, $D=0.4$

Diffusionskoeffizient, Feuerrate und Fano-Faktor sehen nun folgendermaßen aus:

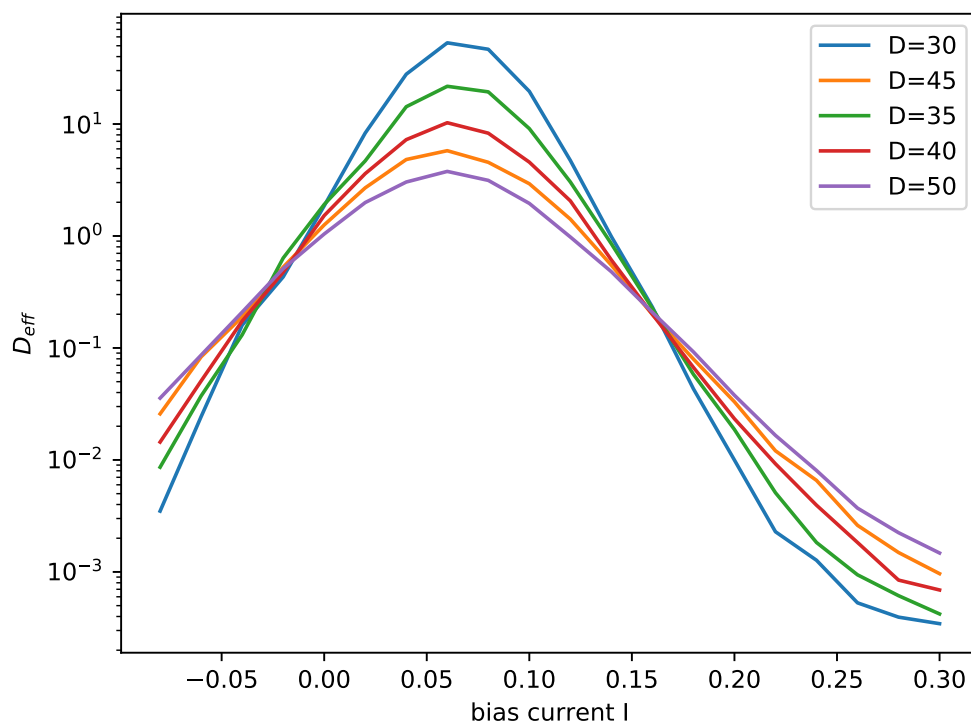


Abbildung 18: Neuer Diffusionskoeffizient

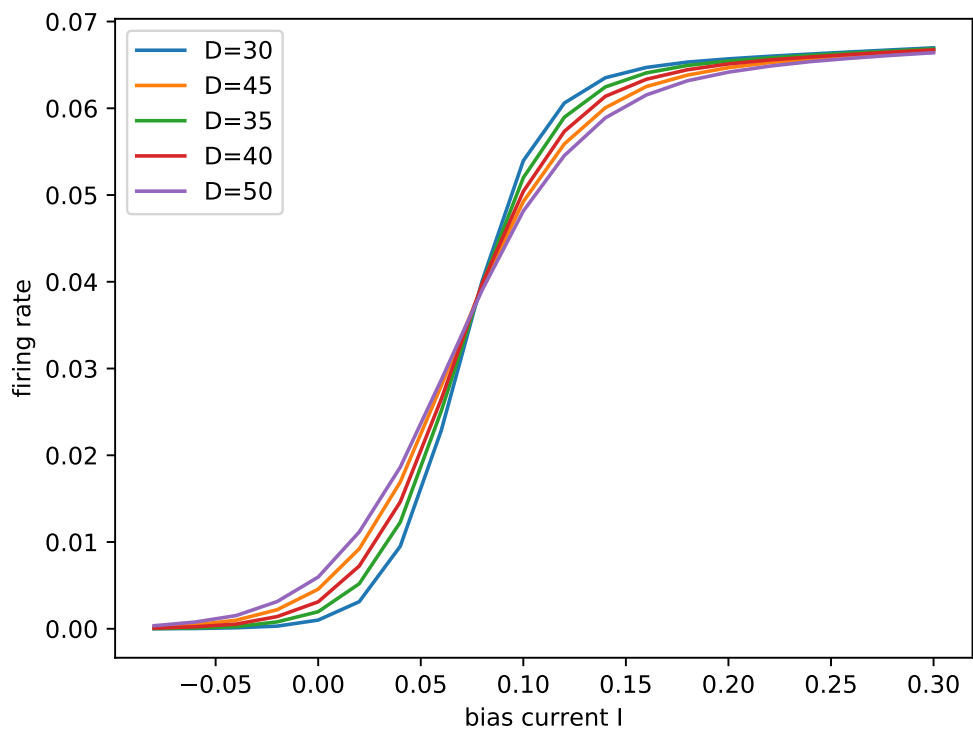


Abbildung 19: Neue Feuerrate

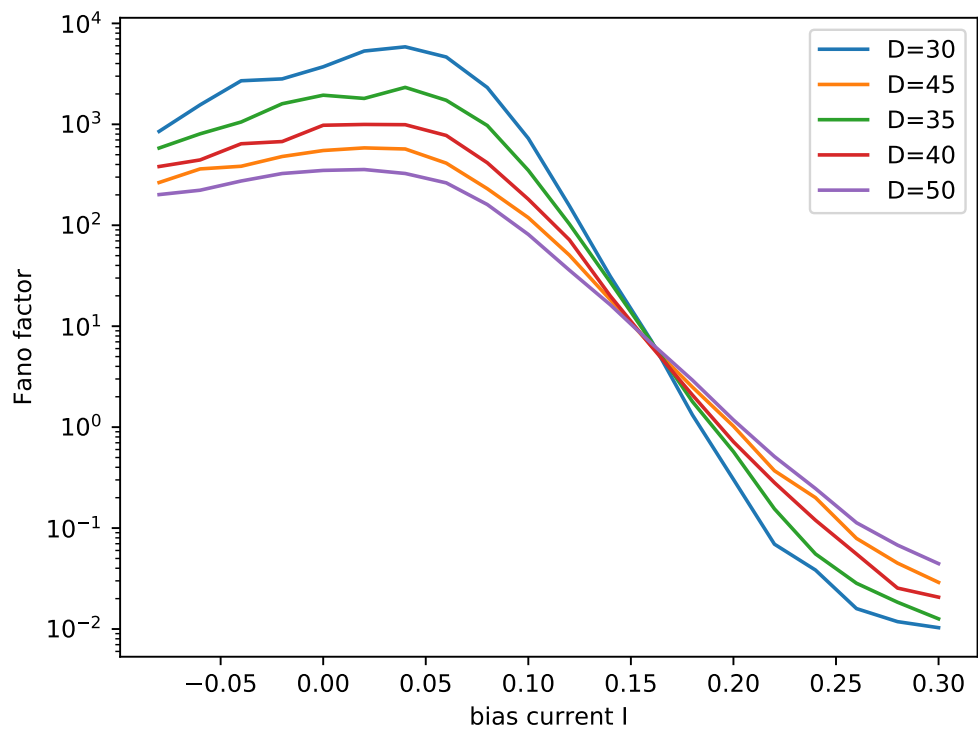


Abbildung 20: Neuer Fano-Faktor

5 Potentialbarrieren

Für die 3 verschiedenen Rauschintensitäten, die gerade geplottet wurden, kann man nun wieder Arrhenius-Plots machen und die Übergangsraten mit einer Arrhenius-Gleichung fitten:

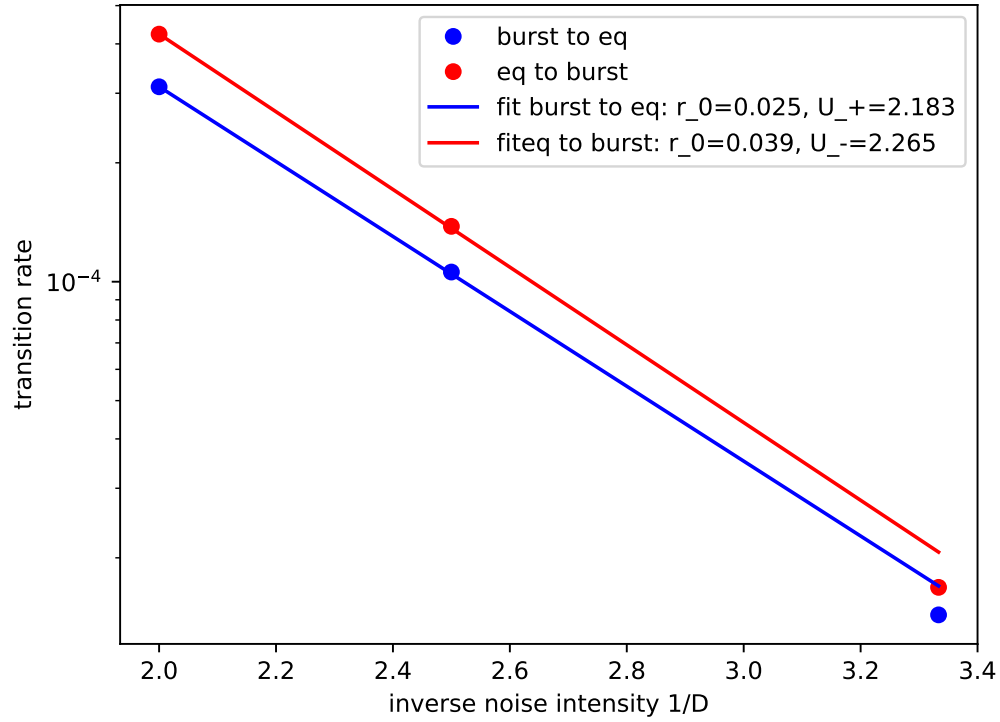


Abbildung 21: Arrhenius-Plot für $I=0.075$

Daraus erhält man dann wieder Potentialbarrieren, die sich im betrachteten Bereich annähernd linear verhalten:

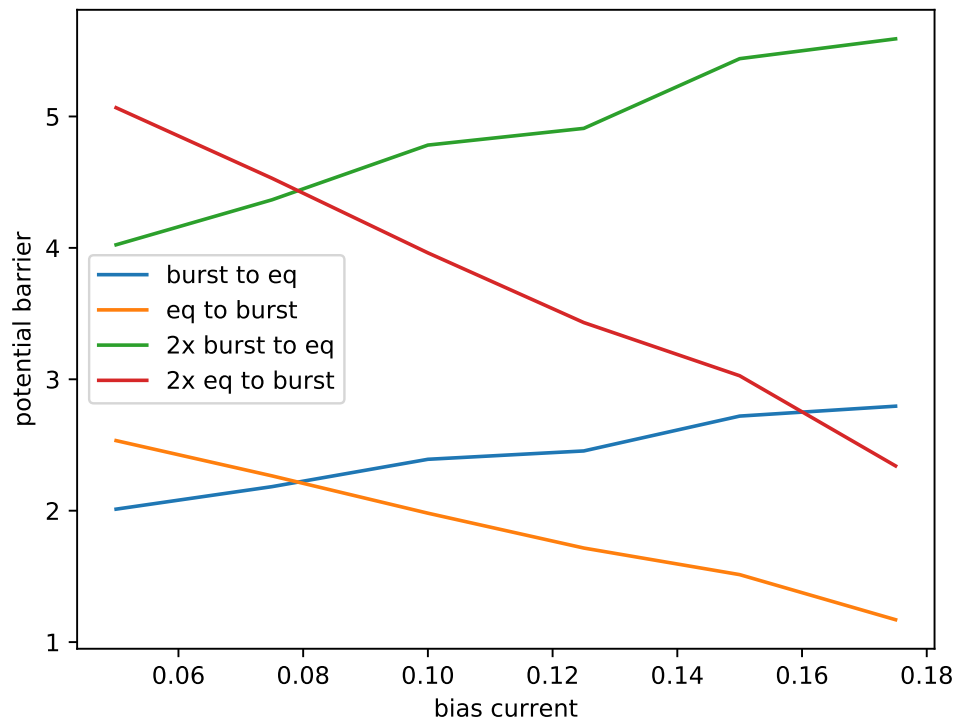


Abbildung 22: Gefittete Potentialbarrieren und ihr doppelter Wert

Diese kann man nun in die Zwei-Zustands-Theorie einsetzen und mit den gemessenen Daten vergleichen:

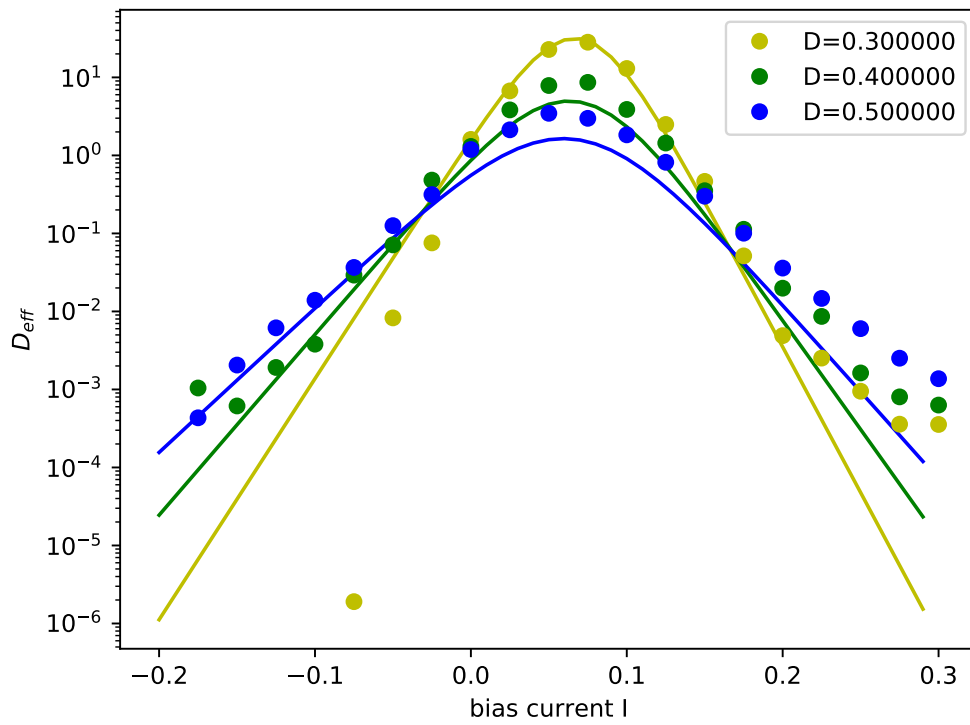


Abbildung 23: Gemessener Diffusionskoeffizient und Zwei-Zustands-Theorie

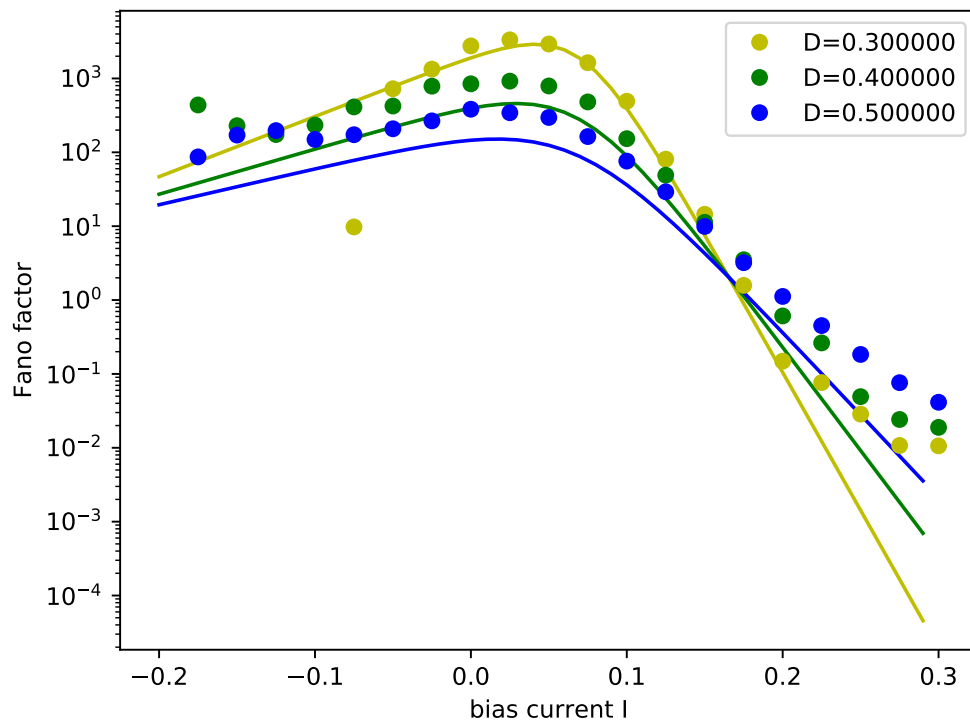


Abbildung 24: Gemessener Fano-Faktor und Zwei-Zustands-Theorie