

Verfahren zur Datenanalyse gemessener Signale

Dr. rer. nat. Axel Hutt

Vorlesung 10

zum Übungsblatt

weiter mit Vorlesung 10

Hodgkin-Huxley Modell:

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V_m - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) + \bar{g}_l (V_m - V_l)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m$$

V_m : Membranpotential

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h$$

n : Wahrscheinlichkeit, dass K^+ -Ionenkanal offen ist

m : Wahrscheinlichkeit, dass Na^+ -Ionenkanal aktiv ist

h : Wahrscheinlichkeit, dass Na^+ -Ionenkanal inaktiv ist

Hodgkin-Huxley Modell:

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V_m - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) + \bar{g}_l (V_m - V_l)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m$$

V_m : Membranpotential

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h$$

n : Wahrscheinlichkeit, dass K^+ -Ionenkanal offen ist

m : Wahrscheinlichkeit, dass Na^+ -Ionenkanal aktiv ist

h : Wahrscheinlichkeit, dass Na^+ -Ionenkanal inaktiv ist

$$\alpha_n(V_m) = \frac{0.01(V_m - 10)}{\exp\left(\frac{V_m - 10}{10}\right) - 1} \quad \alpha_m(V_m) = \frac{0.1(V_m - 25)}{\exp\left(\frac{V_m - 25}{10}\right) - 1} \quad \alpha_h(V_m) = 0.07 \exp\left(\frac{V_m}{20}\right)$$
$$\beta_n(V_m) = 0.125 \exp\left(\frac{V_m}{80}\right) \quad \beta_m(V_m) = 4 \exp\left(\frac{V_m}{18}\right) \quad \beta_h(V_m) = \frac{1}{\exp\left(\frac{V_m - 30}{10}\right) + 1}$$

das Membranpotential eines Neurons folgt der Dynamik von

$$\frac{d\mathbf{V}}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{V}, p)$$

p : Modellparameter

das Membranpotential eines Neurons folgt der Dynamik von

$$\frac{d\mathbf{V}}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{V}, p)$$

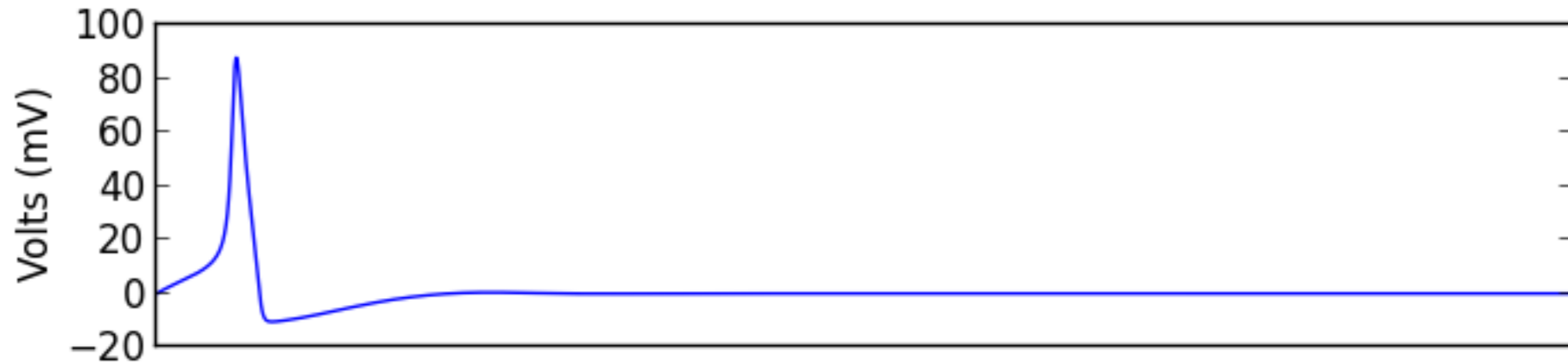
p : Modellparameter

die Membranpotentiale vieler Neuronen kann der Dynamik von

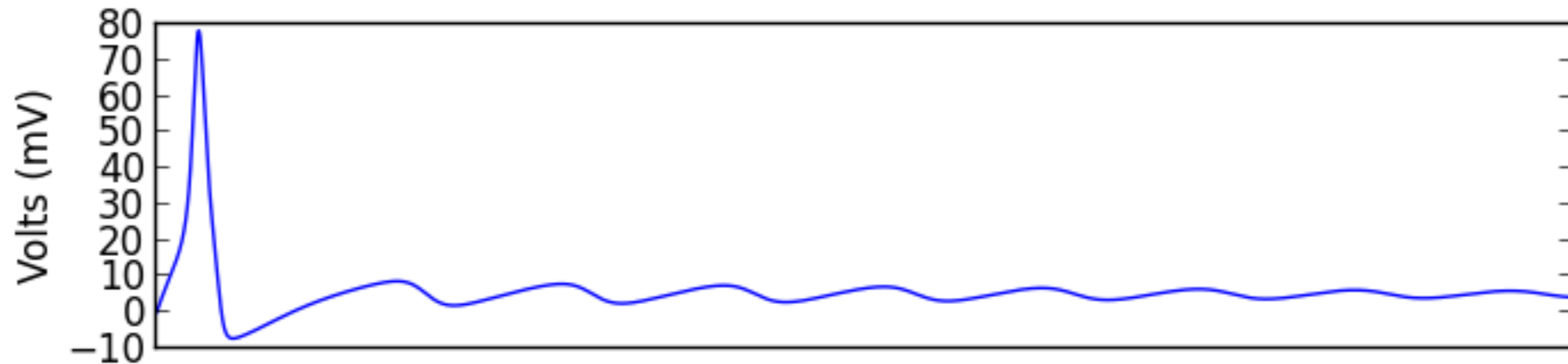
$$\frac{d\mathbf{V}_i}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{V}_i, p_i) + D \sum_{j=1}^N (V_i - V_j, 0, 0, 0)^t$$

folgen.

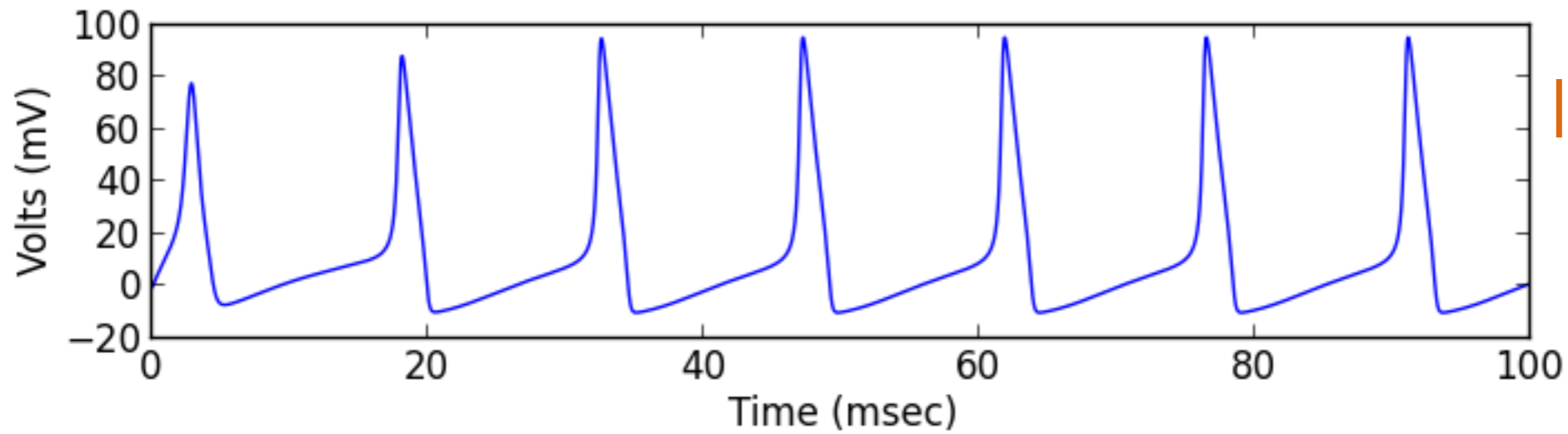
Aktivität eines Neurons:



$I=0$



$I=-8.5$



$I=-10.5$

schwache Kopplung zweier Neuronen:

$$\frac{d\mathbf{V}_1}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{V}_1, p_1) + D(V_1 - V_2, 0, 0, 0)^t$$

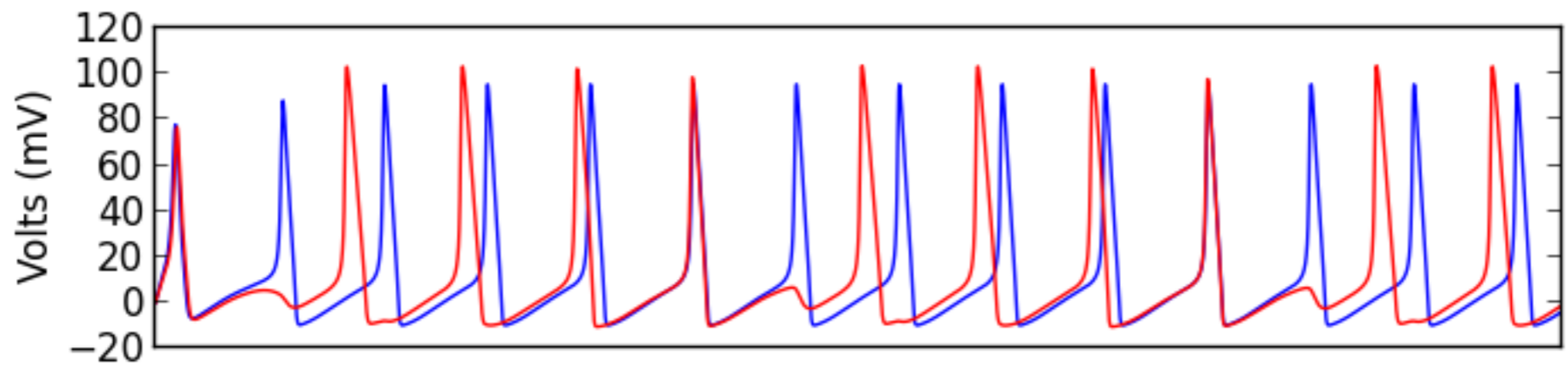
$$\frac{d\mathbf{V}_2}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{V}_2, p_2) + D(V_2 - V_1, 0, 0, 0)^t$$

$$\mathbf{V}_j = (V_j, n_j, m_j, h_j)$$

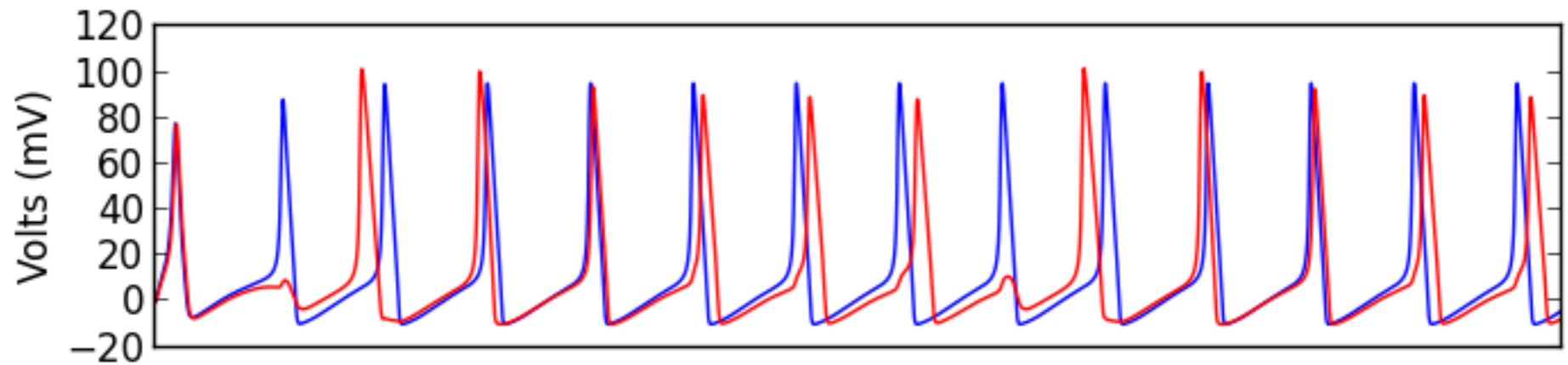
D=0.0

D=0.2

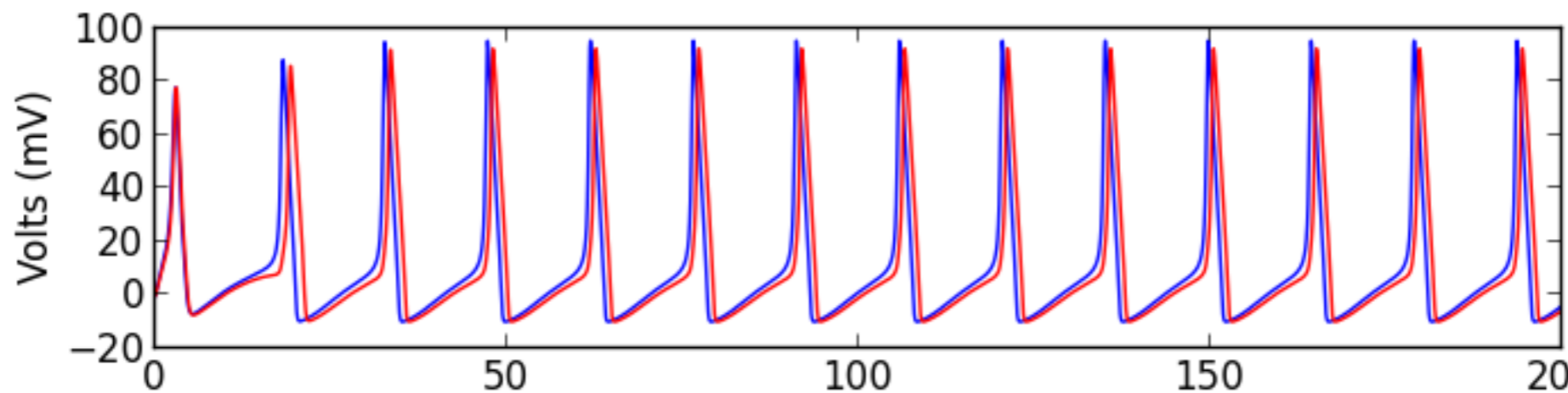
D=0.4



$D=0.0$

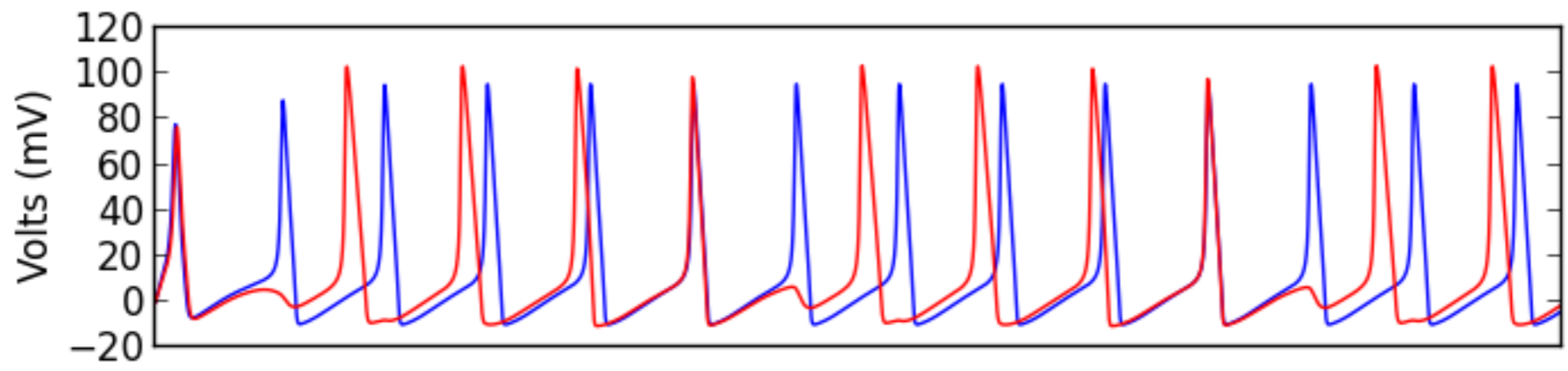


$D=0.2$

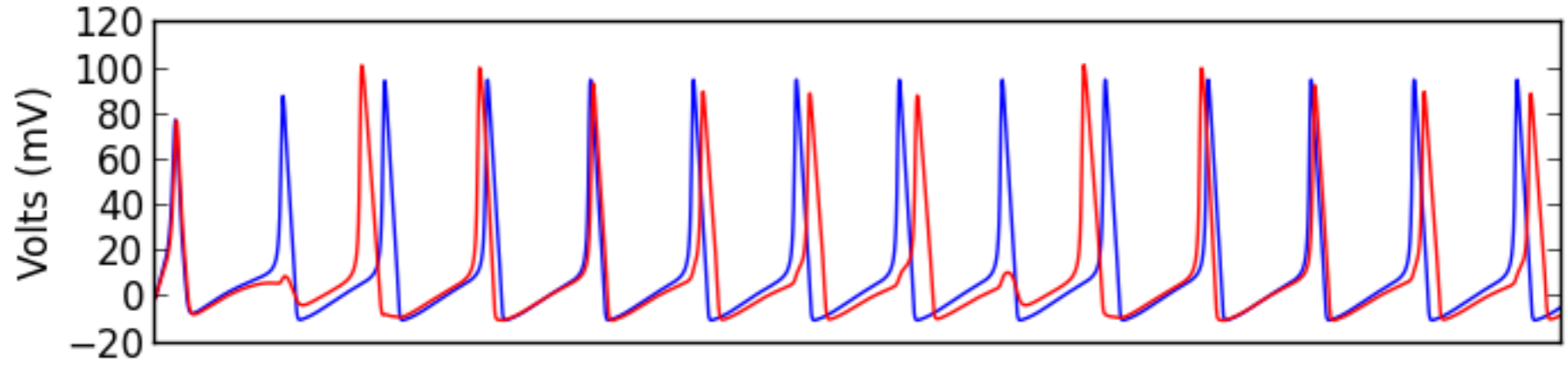


$D=0.4$

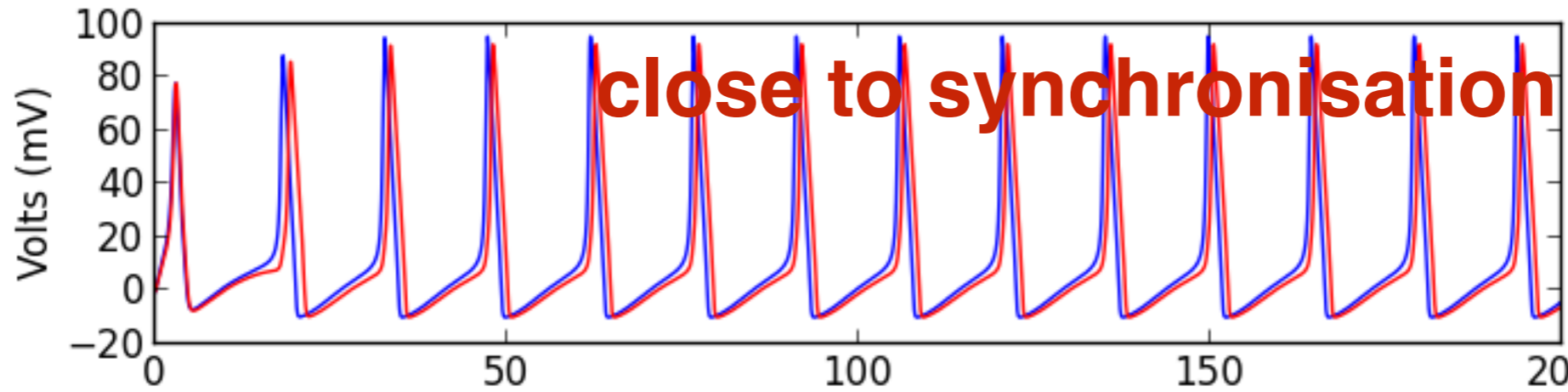
$I_1 = -10.0$, $I_2 = -8.0$



$D=0.0$



$D=0.2$

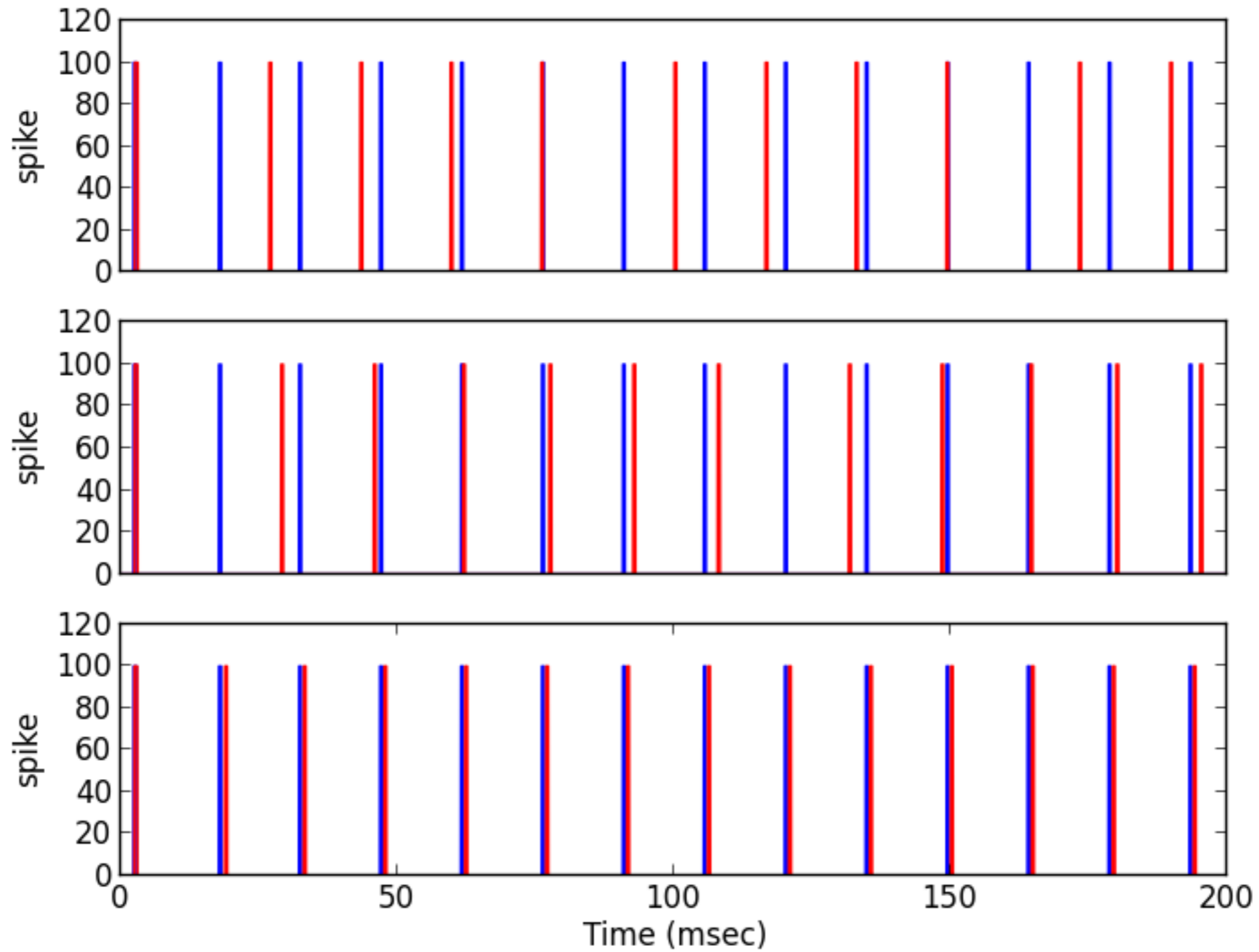


close to synchronisation

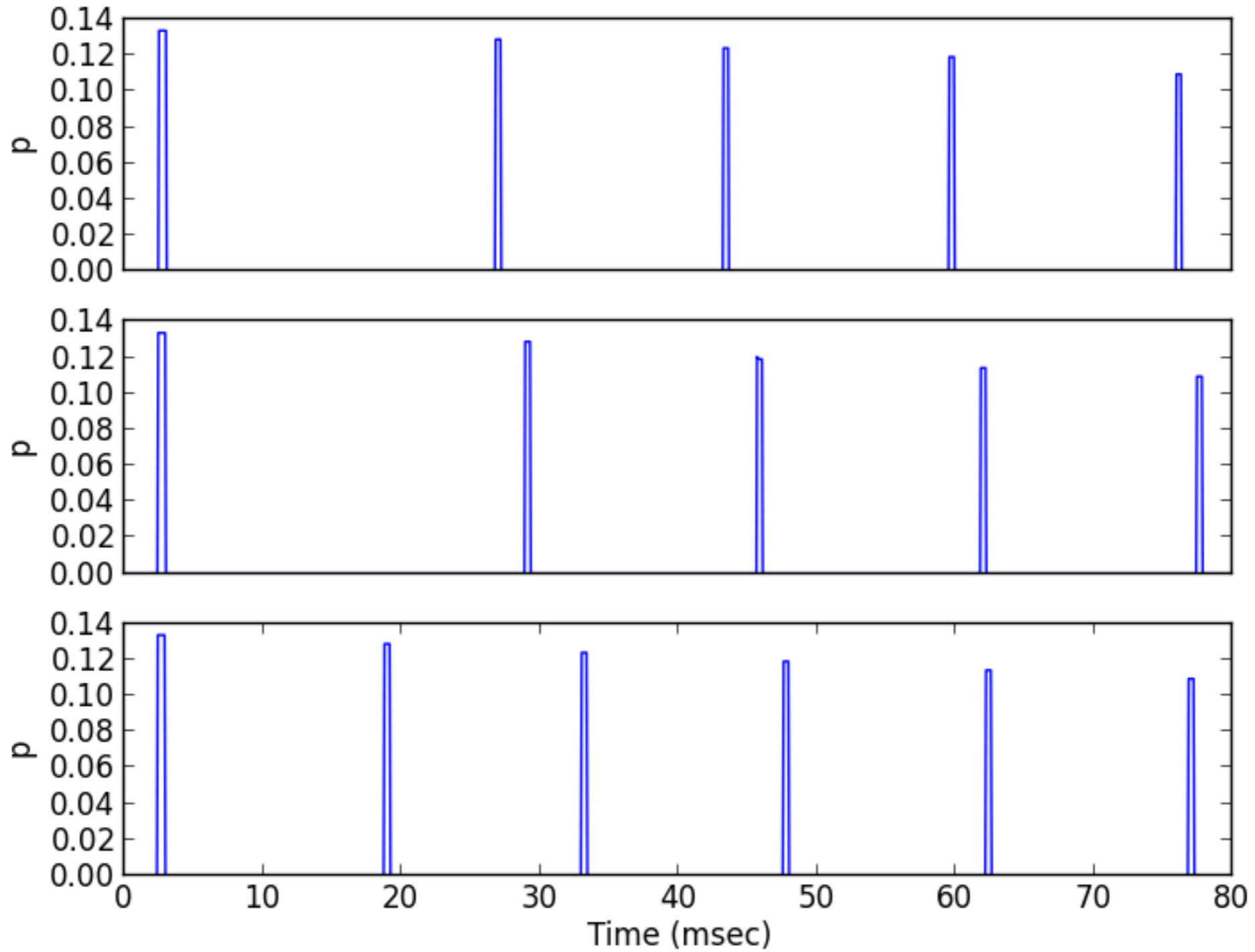
$D=0.4$

Time (msec)

Reduktion auf spikes



spike-Korrelationsfunktionen



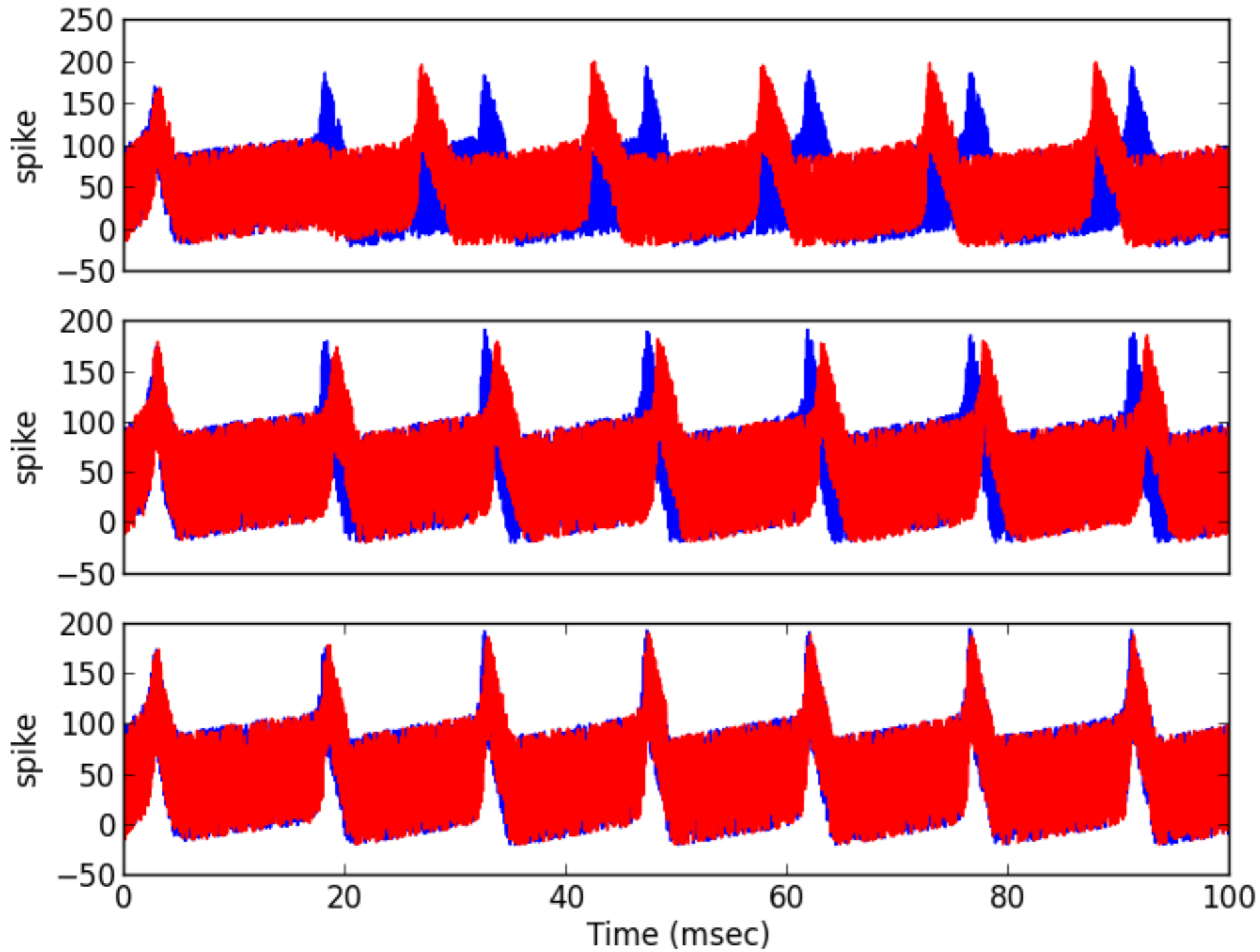
$D=0.0$

$D=0.2$

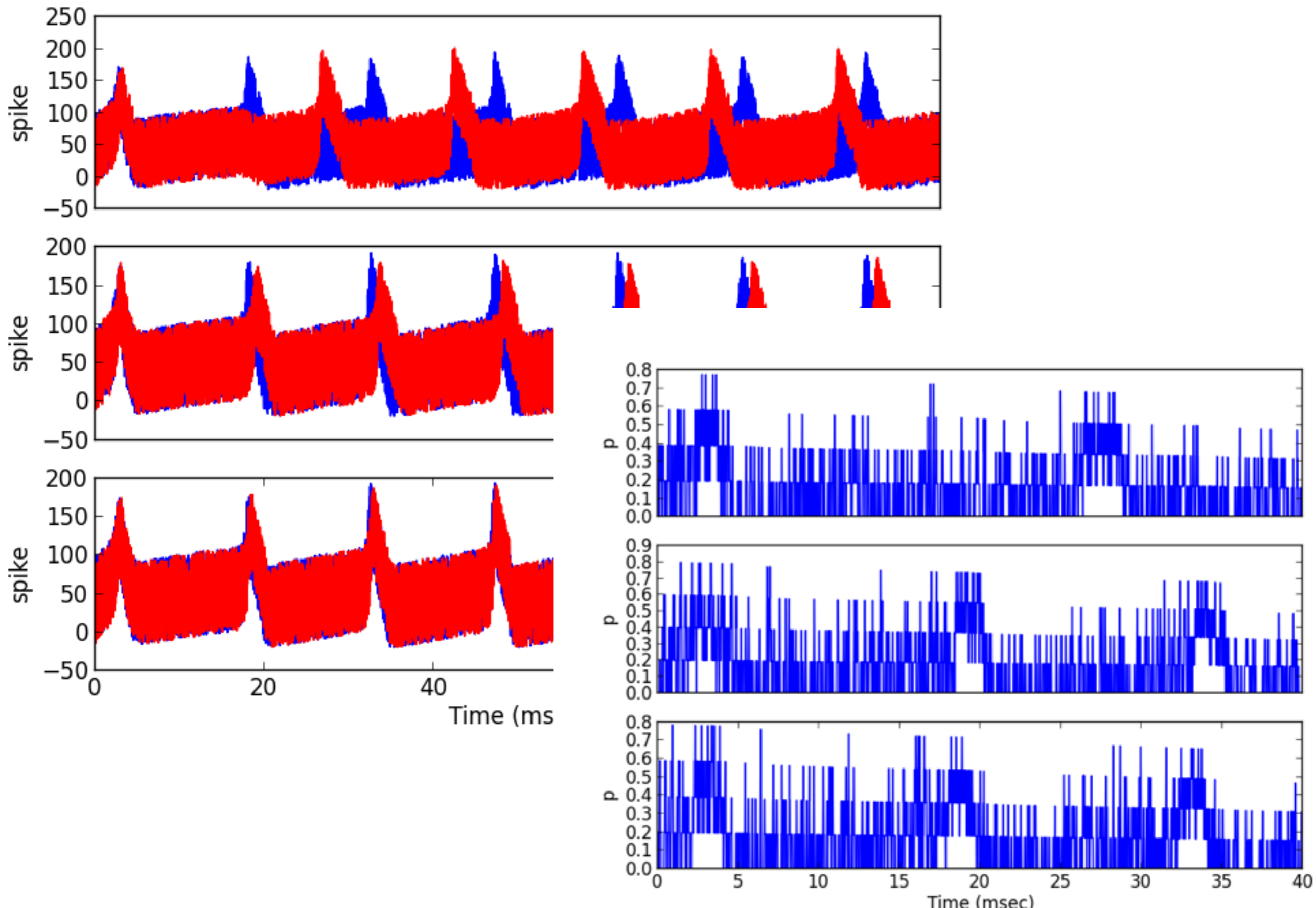
$D=0.4$

τ

zum Vergleich: mit starkem Messrauschen



zum Vergleich: mit starkem Messrauschen



Korrelationsfunktion erster Indikator für Synchronisation,
doch nicht eindeutig

anderes Maß:

anderes Maß:

spike coherence zwischen zweier spike trains x und y:

$$\kappa_{xy}(\tau_{\text{bin}}) = \frac{\sum_{l=1}^K X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^K X(l) \sum_{l=1}^K Y(l)}} \quad , \quad 0 \leq \kappa_{xy} \leq 1$$

$X(l)=1$ falls mindestens 1 spike in spike train x

$$K = T/\tau_{\text{bin}}$$

anderes Maß:

spike coherence zwischen zweier spike trains x und y:

$$\kappa_{xy}(\tau_{\text{bin}}) = \frac{\sum_{l=1}^K X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^K X(l) \sum_{l=1}^K Y(l)}} \quad , \quad 0 \leq \kappa_{xy} \leq 1$$

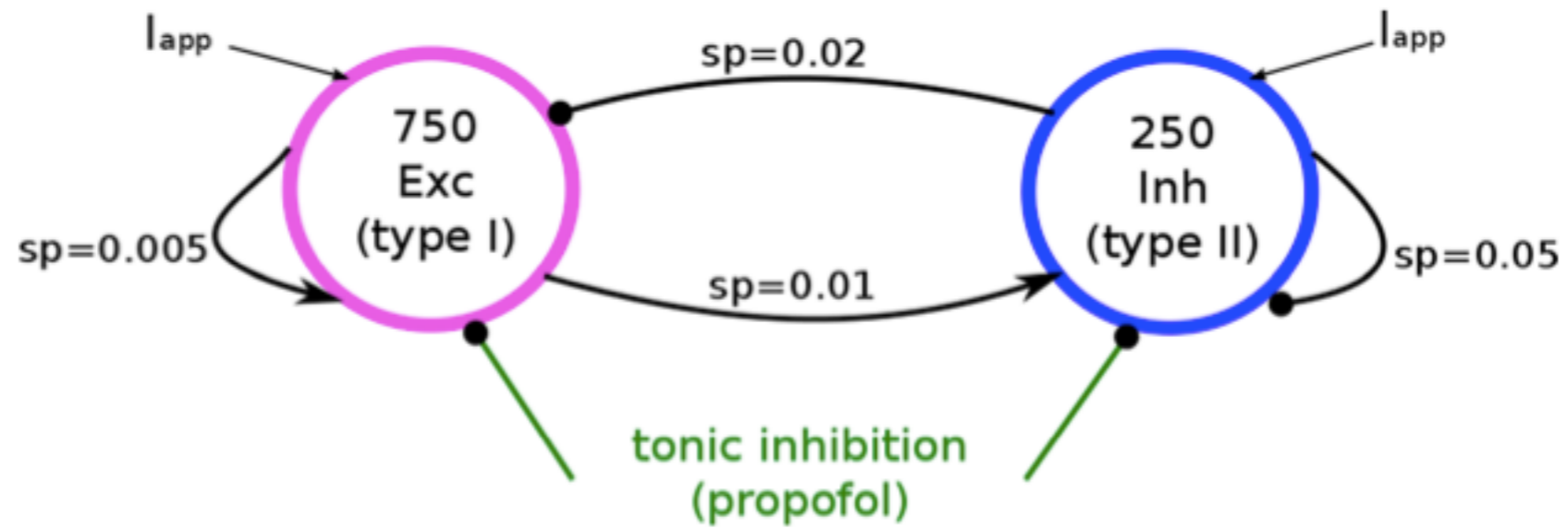
$X(l)=1$ falls mindestens 1 spike in spike train x

$$K = T/\tau_{\text{bin}}$$

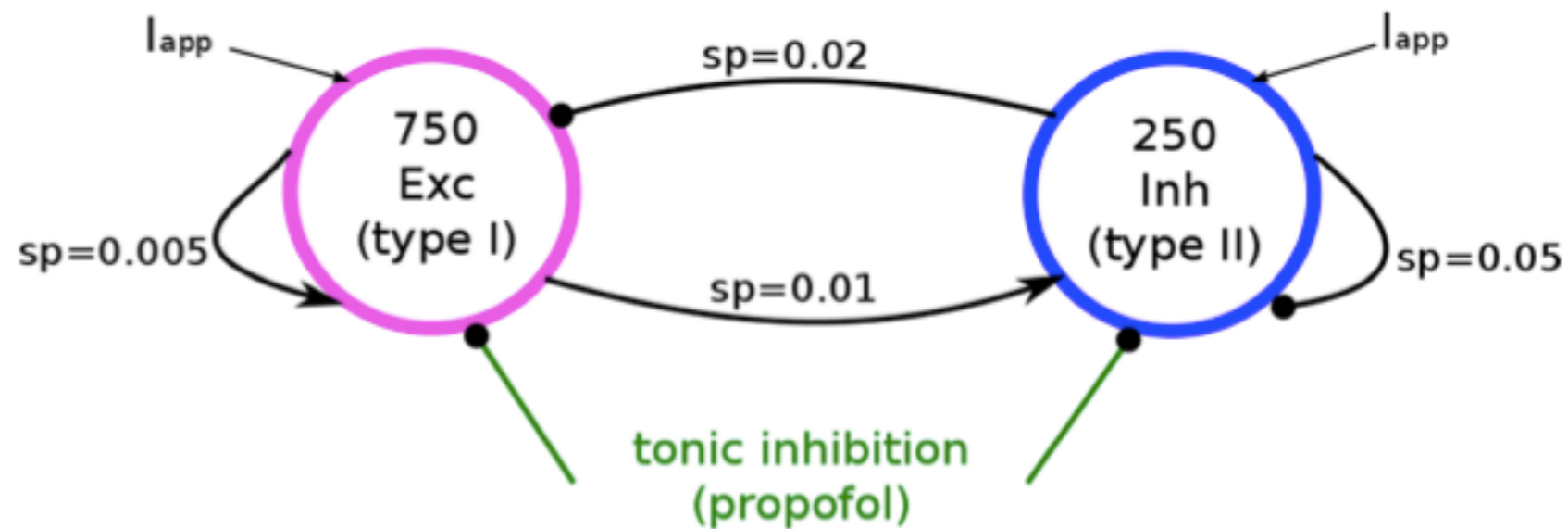
$$\kappa(\tau_{\text{bin}}) = \sum_{i=1}^{N_1} \sum_{j=1}^{N_2} \frac{\kappa_{ij}(\tau_{\text{bin}})}{M}$$

globale spike coherence

Beispiel: Netzwerk-Modells

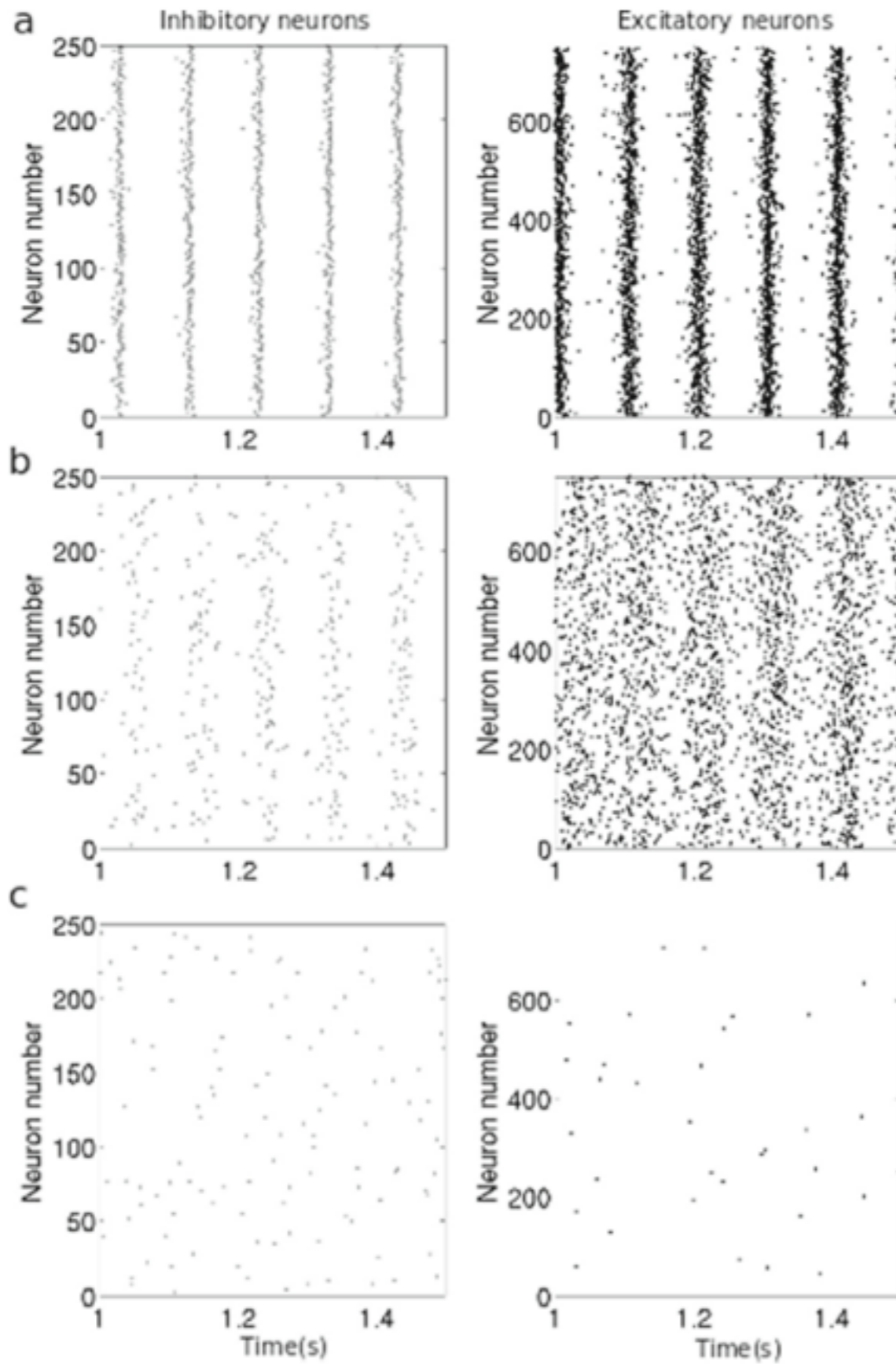


Beispiel: Netzwerk-Modells

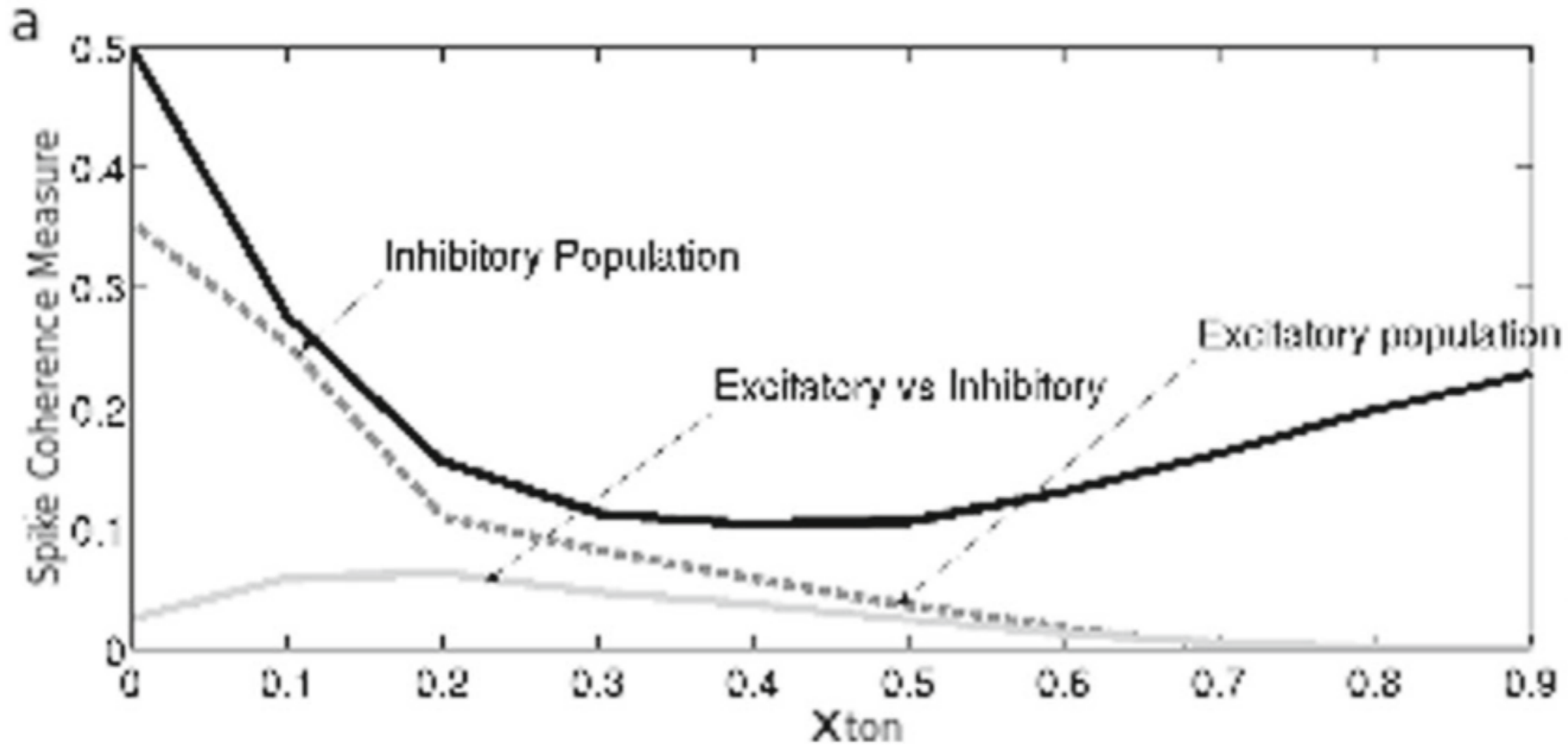
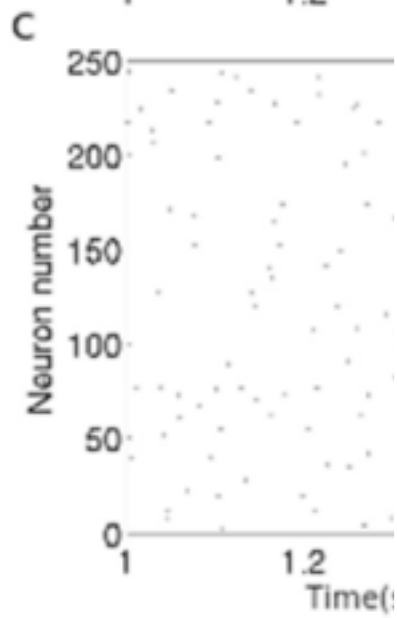
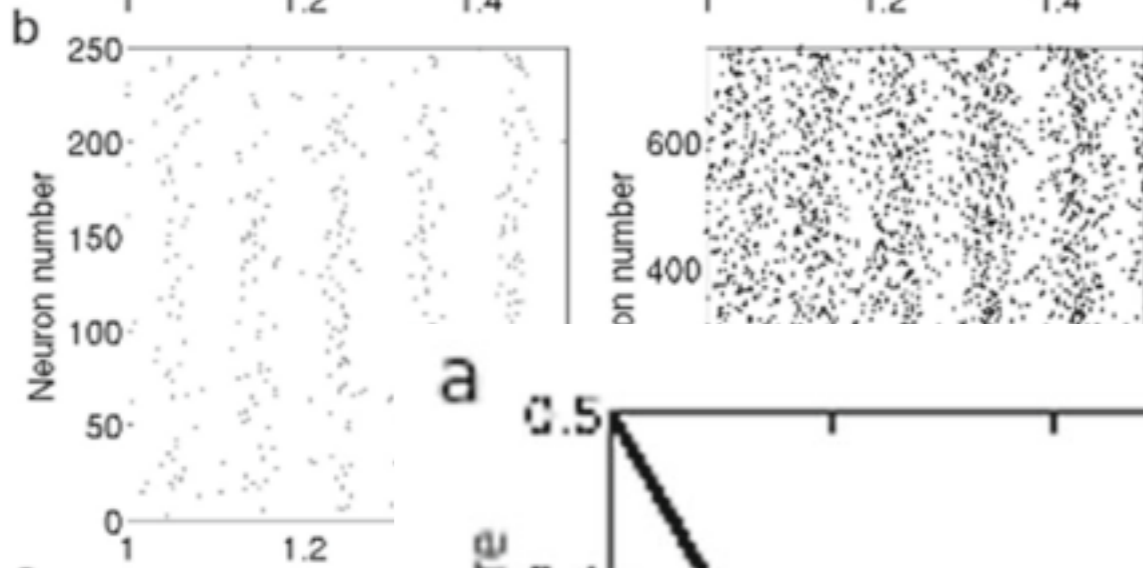
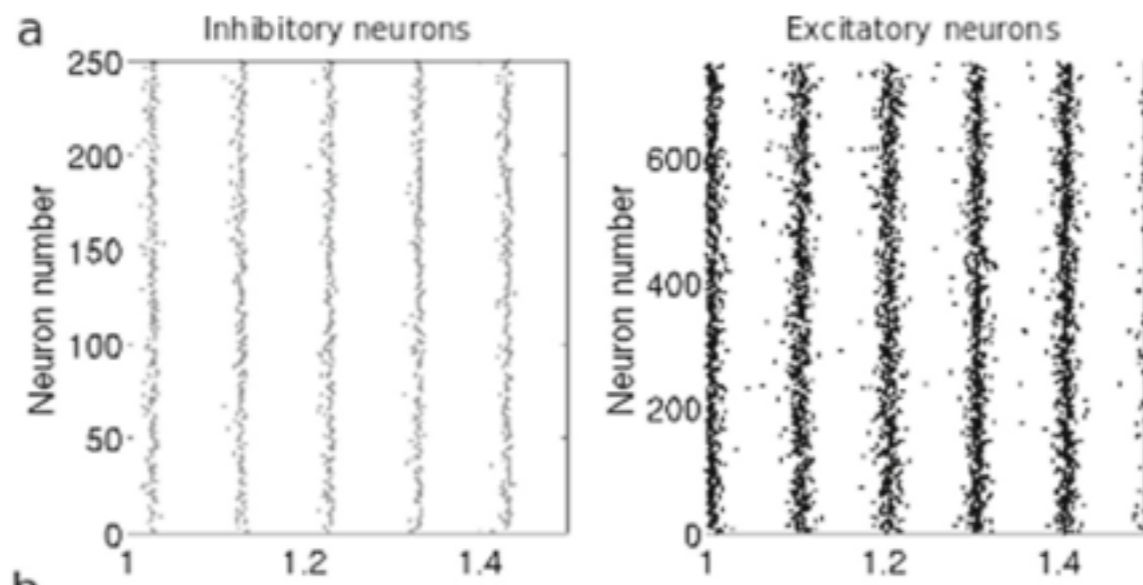


Konzentration von Anästhetikum *Propofol* wird erhöht

numerische Simulation des Netzwerks



numerische Simulation des Netzwerks



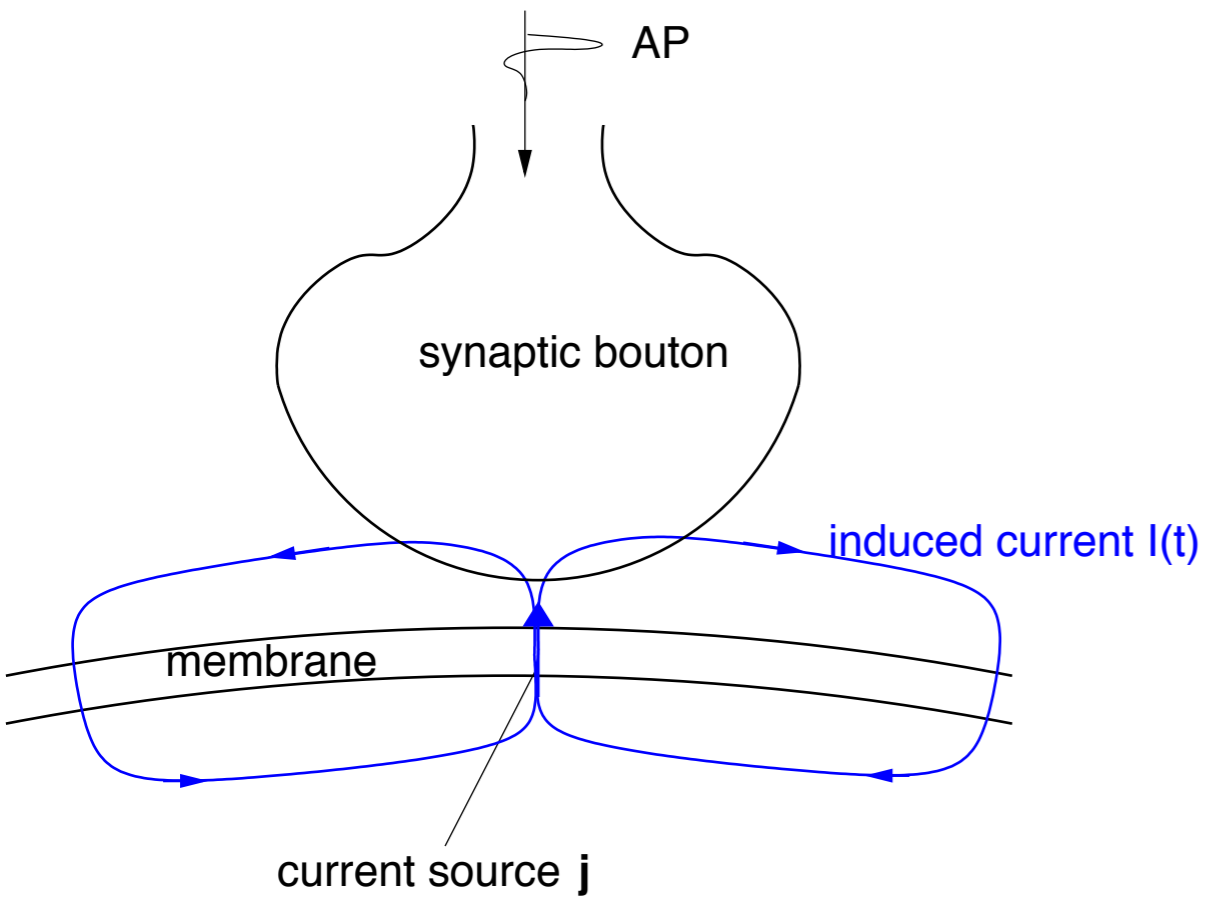
spike coherence basiert nur auf spike train (Aktionspotentiale),

ist gutes Mass für Synchronisation

Aktionspotential zeigt Membranpotential in der Zellmembran,
doch was sieht man ausserhalb ?

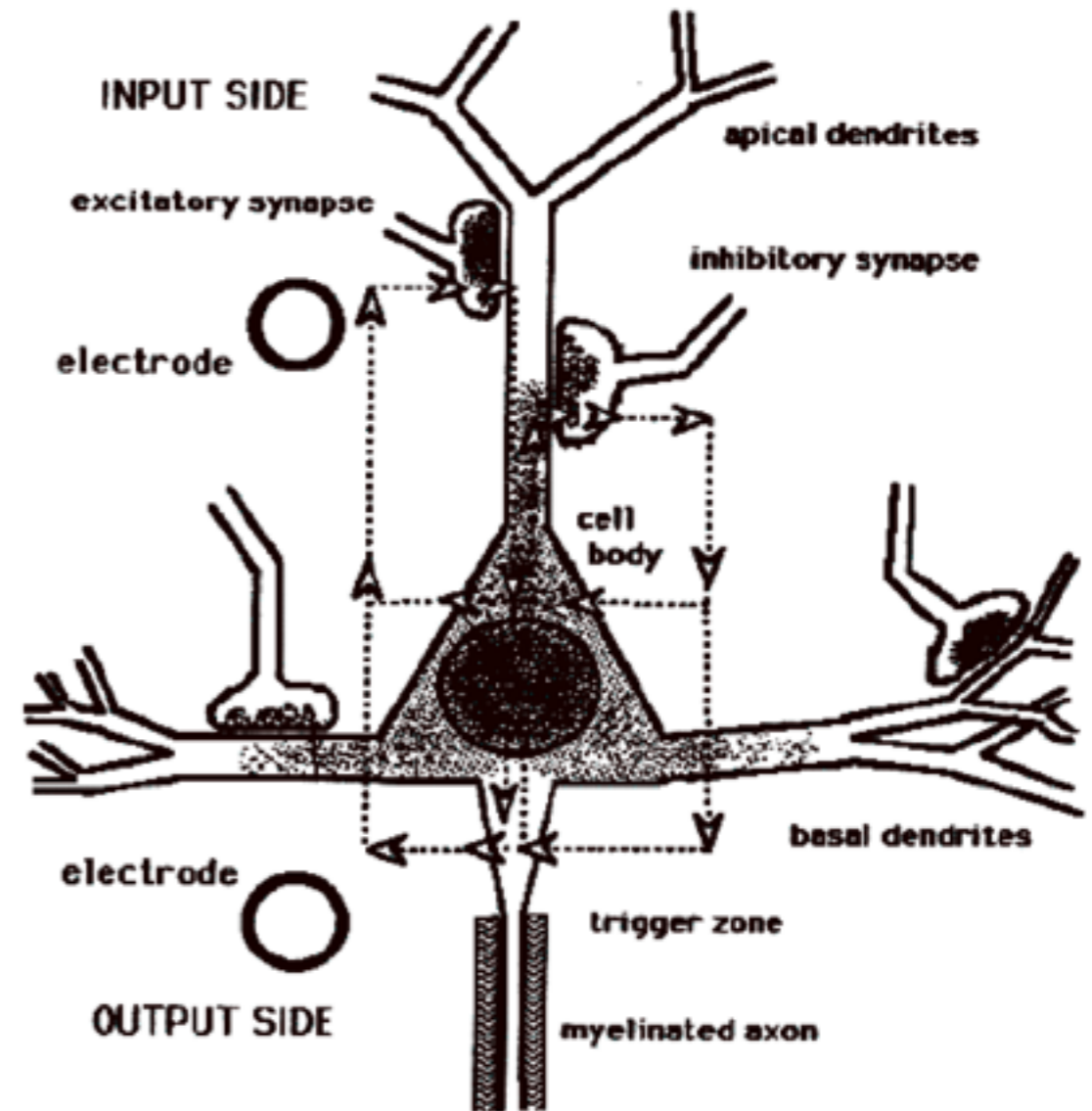
Aktionspotential zeigt Membranpotential in der Zellmembran,
doch was sieht man ausserhalb ?

einzelne Synapse



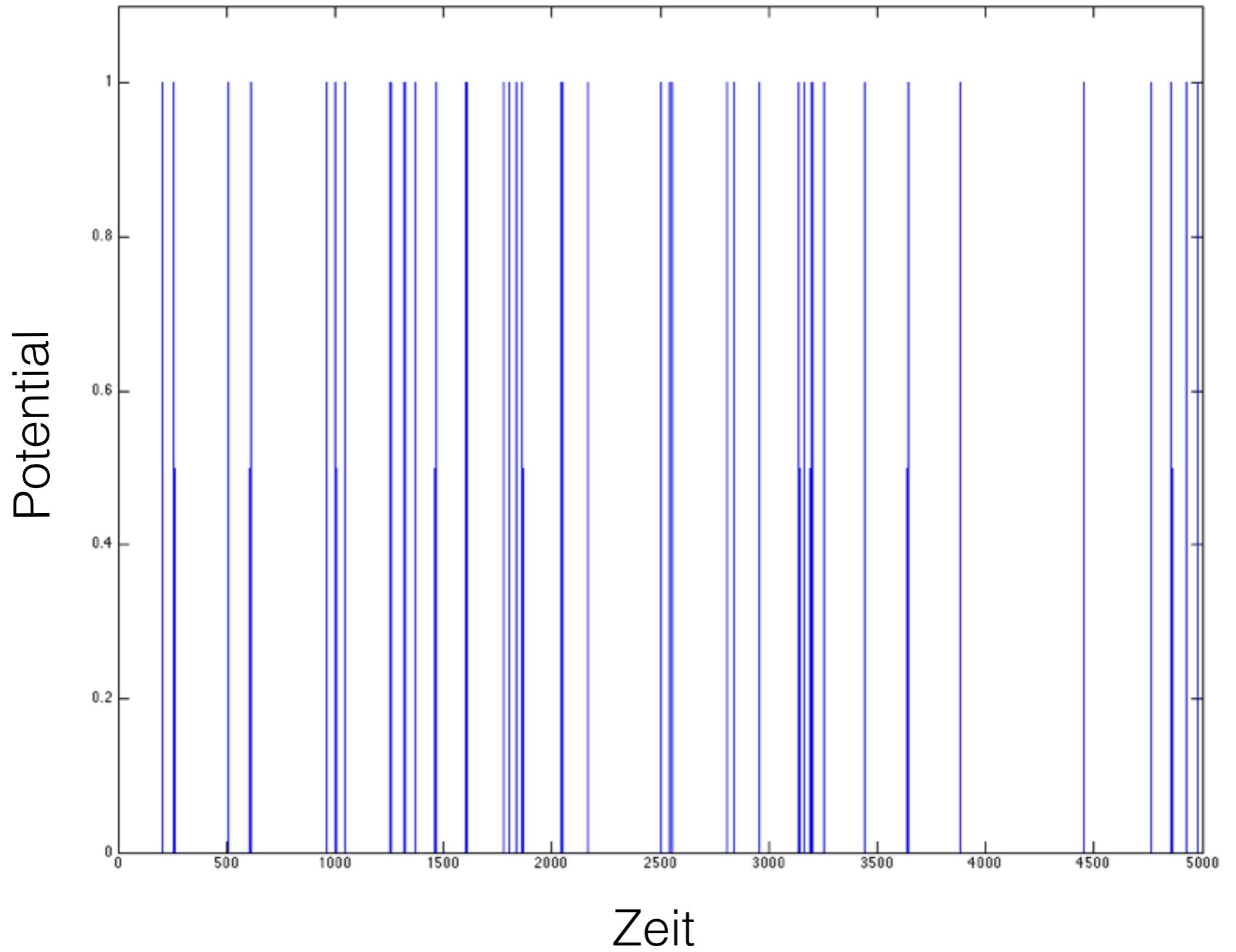
induzierter Strom

Summe von synaptischen Strömen



(aus Freeman, Int. J. Bif. Chaos (1992))

spike train, der an Synapse ankommt:

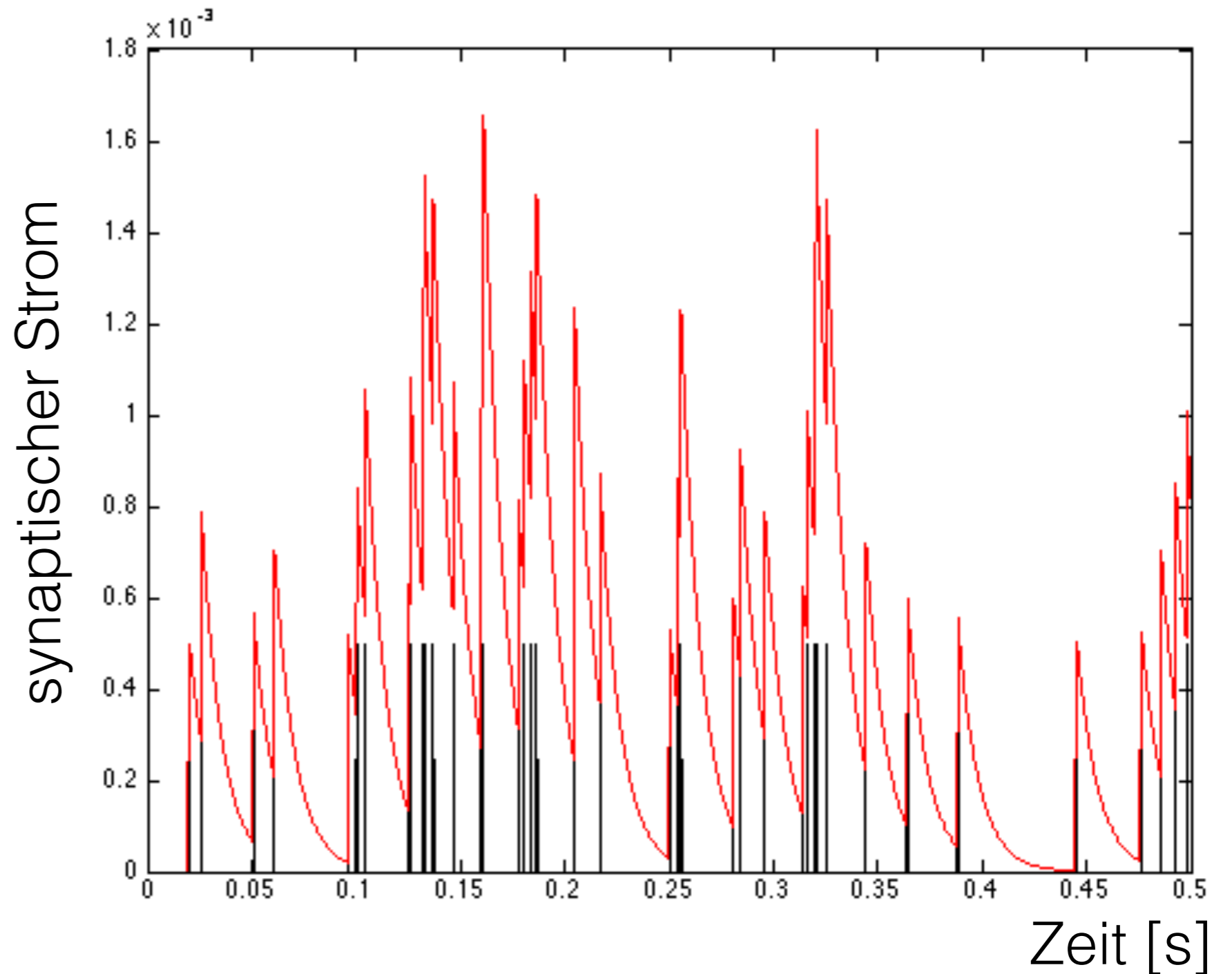


Strom, der an Synapse evoziert wird:

$$h(t) = e^{-t/\tau}$$

$$\tau = 1ms$$

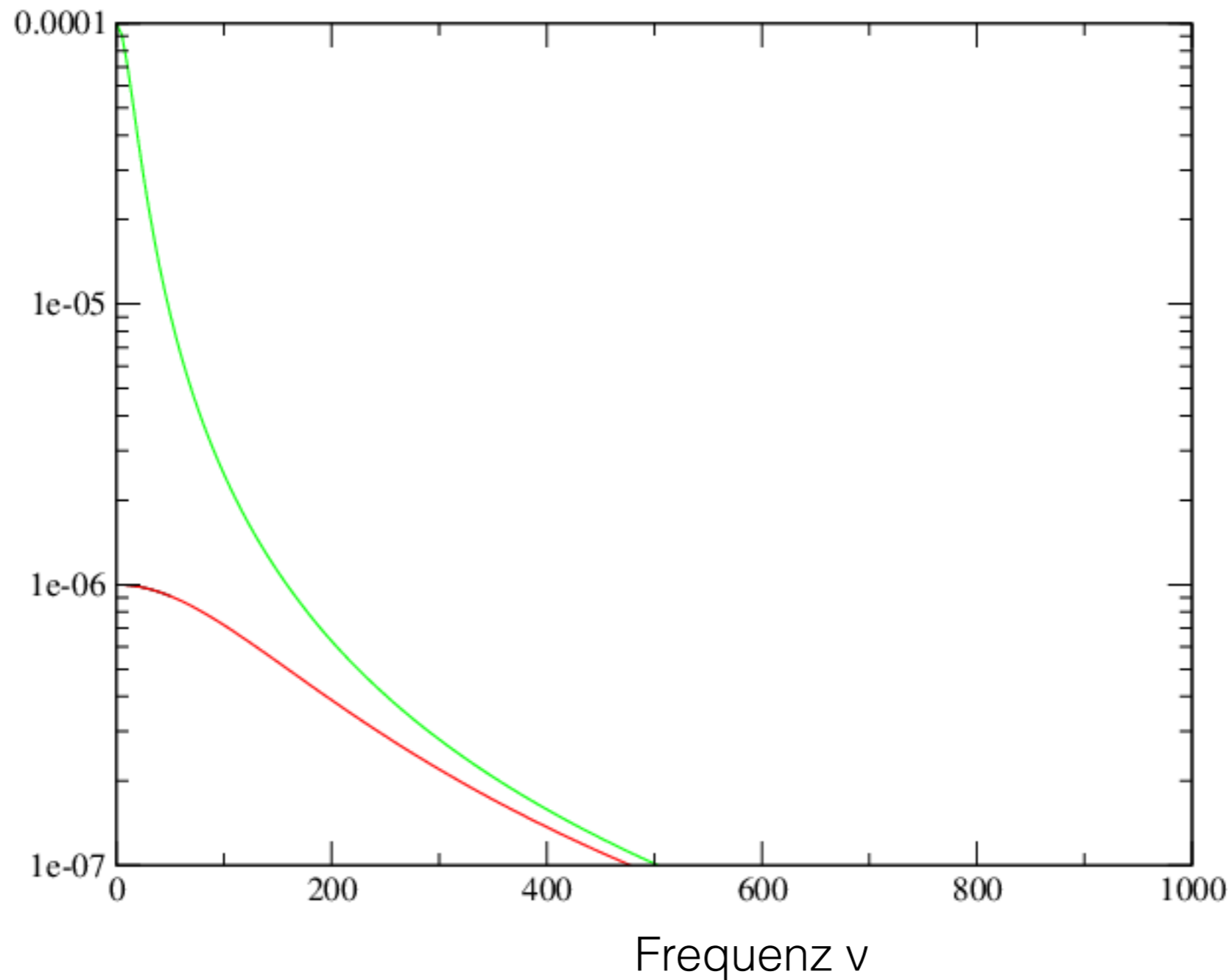
$$\tau = 100ms$$



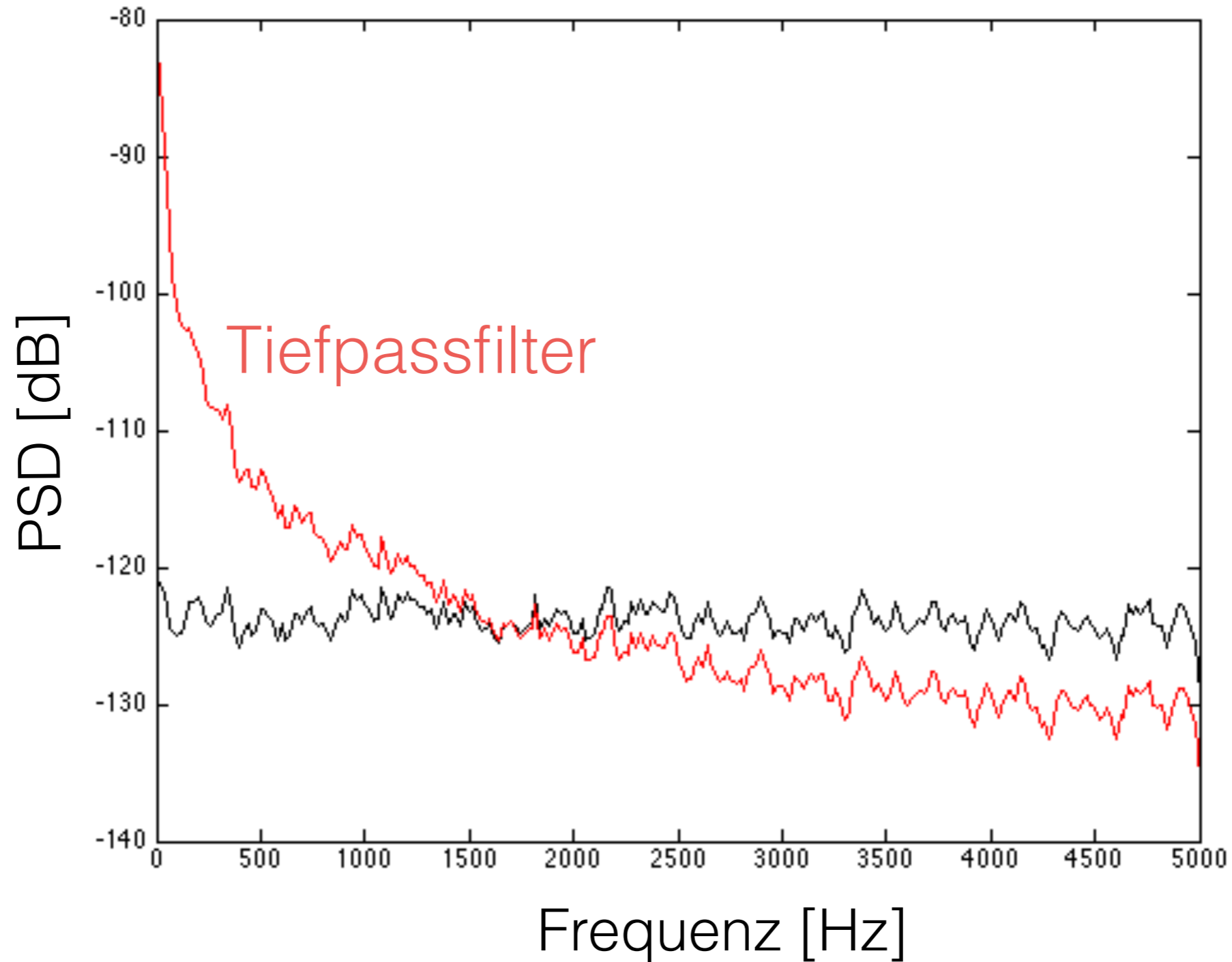
$$I(t) = \sum_i \int_{-\infty}^t h(t - t') A(t' - t_i) dt' \quad \text{lineare Antwort mit Transferfunktion } h$$

$$h(t) = e^{-t/\tau} \Theta(t)$$

$$|\tilde{h}(\nu)|^2 = \frac{\tau^2}{1 + 4\pi^2\tau^2\nu^2}$$



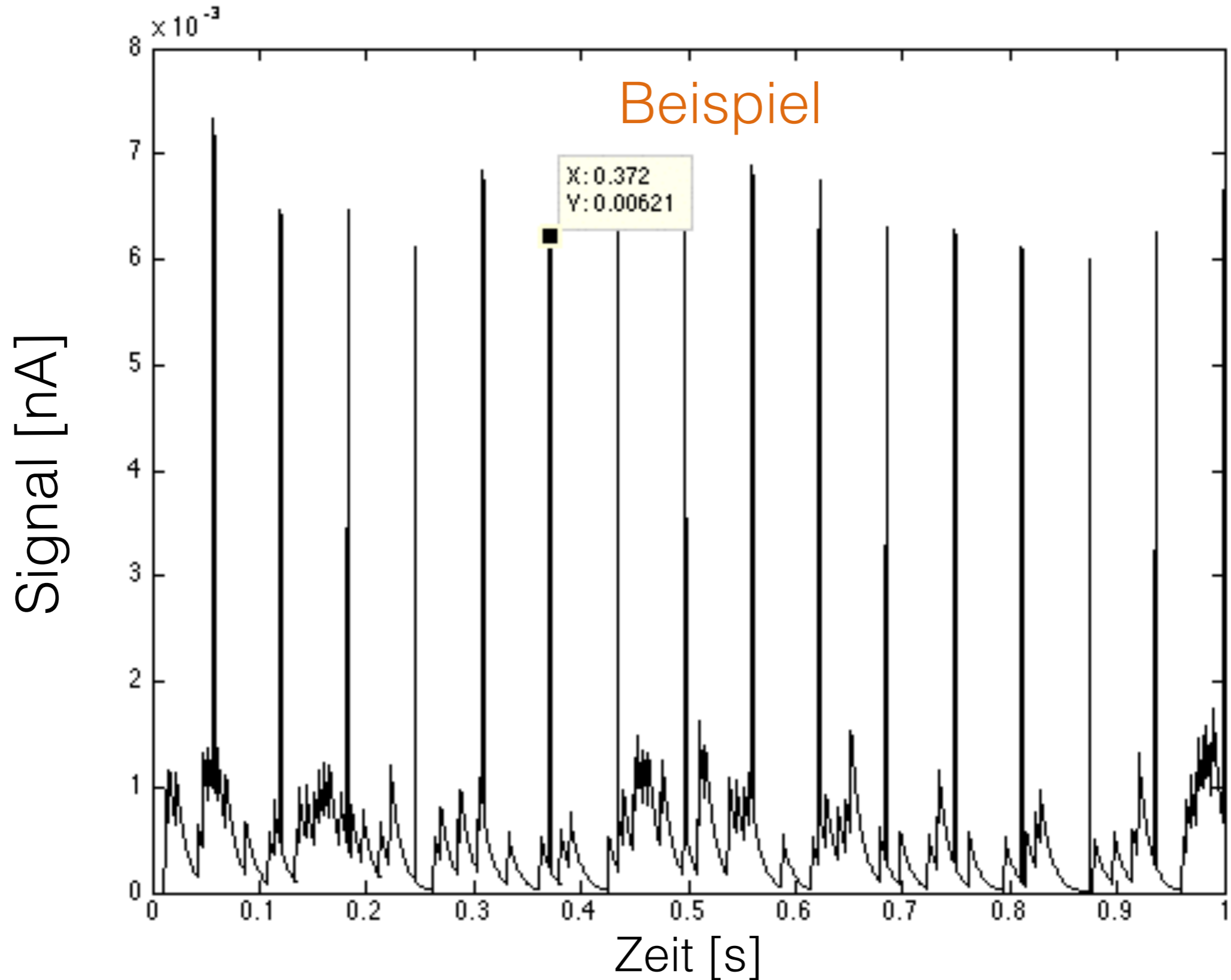
PSD des induzierten Stroms an Zelle

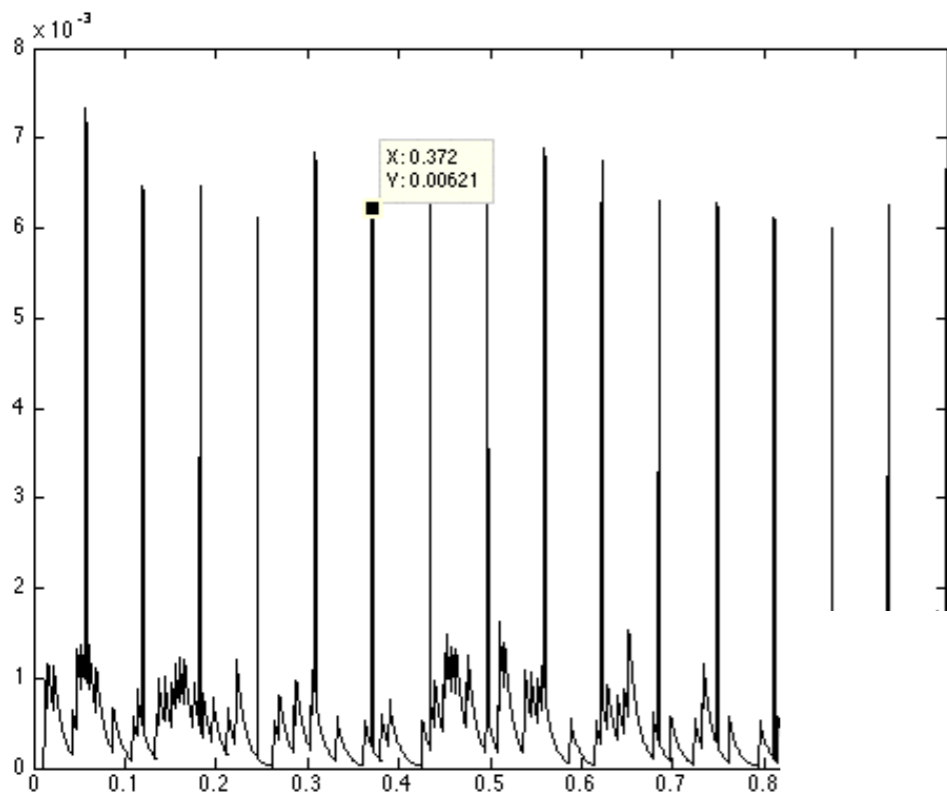


Synapsen wirken als Tiefpassfilter

gemessenes Signal direkt neben Neuron hat zwei Komponenten:

Aktionspotentiale und synaptische Antworten



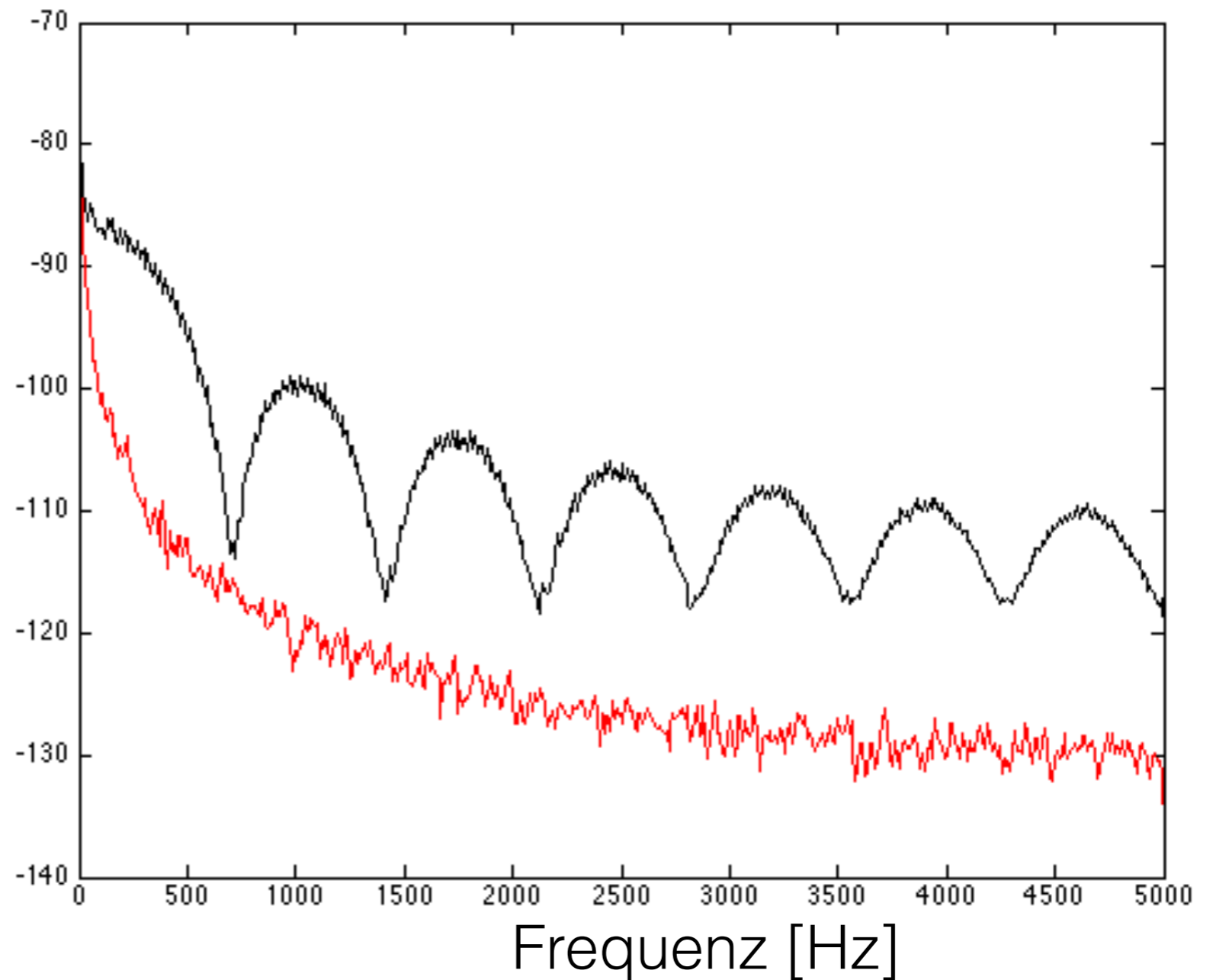


spike hat Breite $\Delta t = 1.3 \text{ms}$

spike ist in erster Näherung ein Rechteckimpuls:

PSD ist sinc-Funktion mit Minima bei $n/\Delta t = n \cdot 770 \text{Hz}$

PSD [nA^2/s]



Elektrodynamik neuronalen Gewebes

(1) $\nabla \cdot (\epsilon \mathbf{E}) = \rho$ Gauss-Gesetz

(2) $\nabla \cdot \mathbf{j} + \frac{\partial \rho}{\partial t} = 0$ Ladungserhaltung

ρ :
Ladungsdichte der Ionen, die sich durch die Neuronenmembran bewegen.

ϵ :
Dielektrizitätskonstante/Permittivität des Gewebes.

Elektrodynamik neuronalen Gewebes

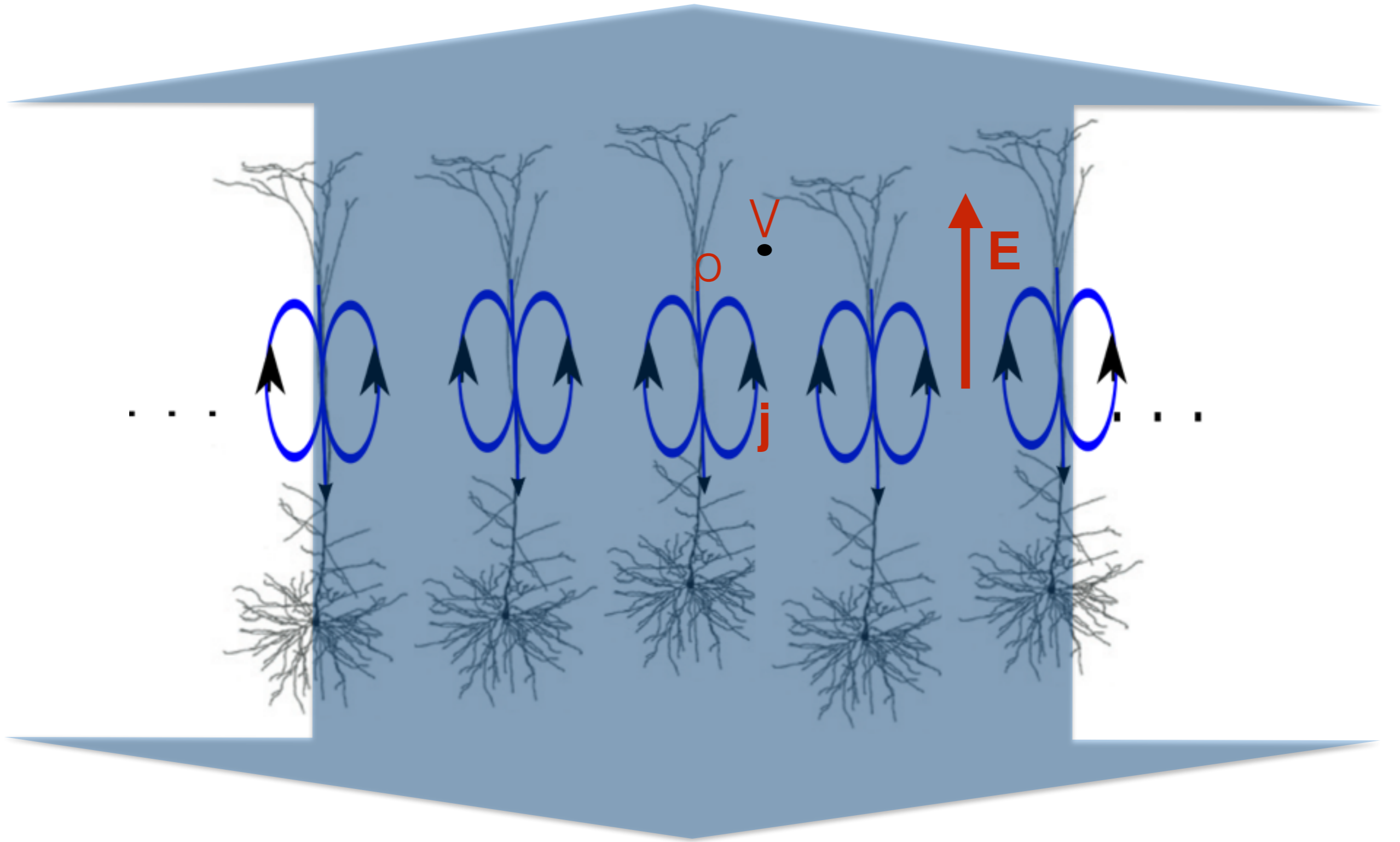
(3) $\mathbf{j} = \sigma \mathbf{E}$ Ohmsches Gesetz

(4) $\mathbf{E} = -\nabla V$ Definition des Potentials
(*Local Field Potential*)

σ : Leitfähigkeit des Gewebes

daraus lässt sich bestimmen,

wie Spannung V von ε und σ abhängt.



das Potential folgt aus (1) und (4):

$$\nabla \cdot (\epsilon \mathbf{E}) = \rho$$

$$\mathbf{E} = -\nabla V$$

$$\nabla(\epsilon \mathbf{E}) = (\nabla \epsilon) \mathbf{E} + \epsilon \nabla \mathbf{E}$$

$$= -(\nabla \epsilon) \nabla V - \epsilon \Delta V$$

$$(\nabla \epsilon) \nabla V + \epsilon \Delta V = -\rho$$

für homogene Medien:

$$\Delta V = -\frac{\rho}{\epsilon}$$

(Poisson-Gleichung)

das Potential folgt auch aus (2), (3) und (4):

$$\nabla \cdot \mathbf{j} + \frac{\partial \rho}{\partial t} = 0$$

$$\mathbf{j} = \sigma \mathbf{E}$$

$$\mathbf{E} = -\nabla V$$

$$\nabla \mathbf{j} = \nabla(\sigma \mathbf{E}) = (\nabla \sigma) \mathbf{E} + \sigma \nabla \mathbf{E}$$

$$= -(\nabla \sigma) \nabla V - \sigma \Delta V$$

$$= -\frac{\partial \rho}{\partial t}$$

$$(\nabla \sigma) \nabla V + \sigma \Delta V = \frac{\partial \rho}{\partial t}$$

$$V = V(x, t) , \rho = \rho(x, t) \quad x \in \mathbb{R}^3$$

zeitliche Fouriertransformation :

$$\begin{aligned} \mathcal{F}[V(x, t)](\omega) &= \int_{-\infty}^{\infty} V(x, t) e^{i\omega t} dt \\ &= V_{\omega}(x) \end{aligned}$$

$$(\nabla \epsilon) \nabla V_{\omega} + \epsilon \Delta V_{\omega} = -\rho_{\omega}$$

$$(\nabla \sigma) \nabla V_{\omega} + \sigma \Delta V_{\omega} = i\omega \rho_{\omega}$$

$$(\nabla V_{\omega}) \nabla(\sigma + i\omega \epsilon) + (\sigma + i\omega \epsilon) \Delta V_{\omega} = 0$$

unter Annahme einer radialen Abhängigkeit von ε und σ folgt nach zweimaliger räumlicher Integration:

$$V_{\omega}(r_1) = \frac{I_{\omega}}{4\pi\sigma(R)} \int_{r_1}^{\infty} dr' \frac{1}{r'^2} \frac{\sigma(R) + i\omega \varepsilon(R)}{\sigma(r') + i\omega \varepsilon(r')}$$

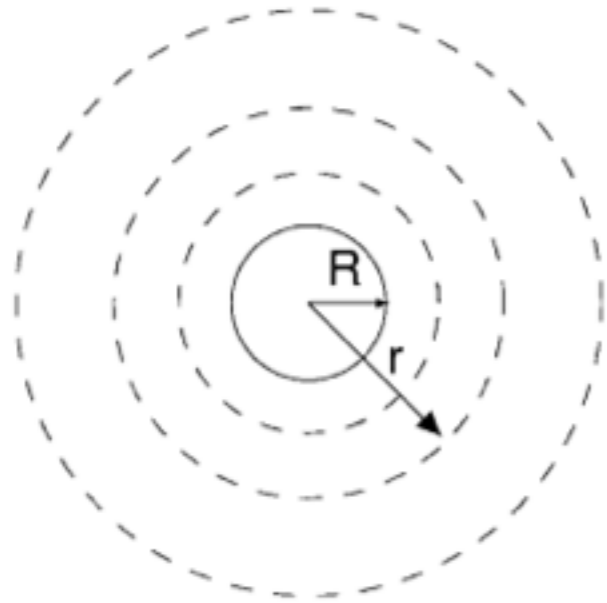
$$V_{\omega}(r_1) = Z_{\omega}(r_1)I_{\omega}$$

$$Z_{\omega}(r_1) = \frac{1}{4\pi\sigma(R)} \int_{r_1}^{\infty} dr' \frac{1}{r'^2} \frac{\sigma(R) + i\omega \varepsilon(R)}{\sigma(r') + i\omega \varepsilon(r')}$$

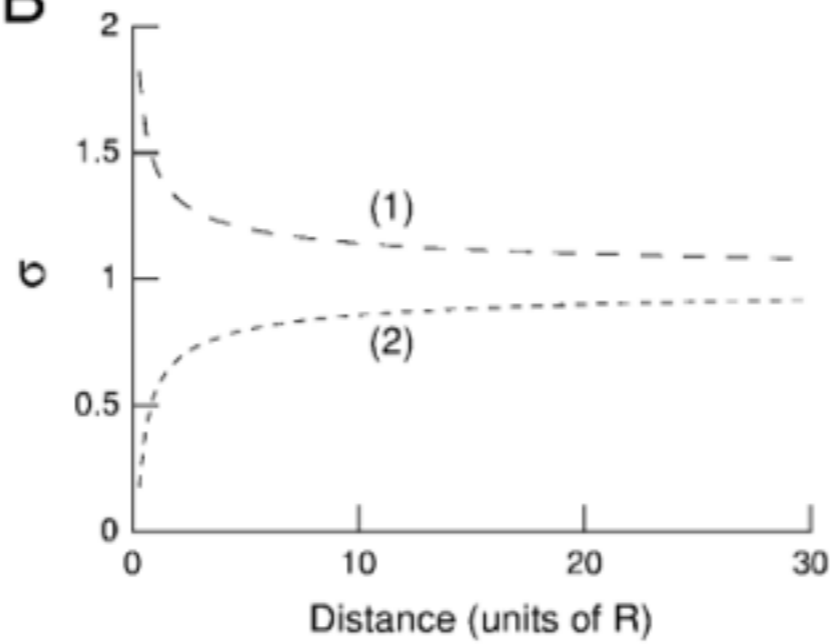
Impedanz des Gewebes

numerische Ergebnisse

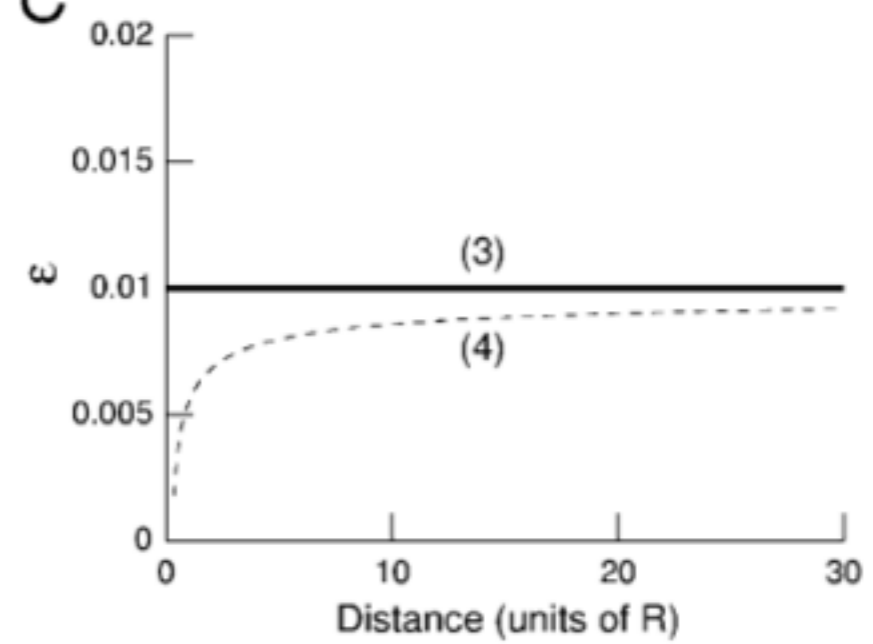
A



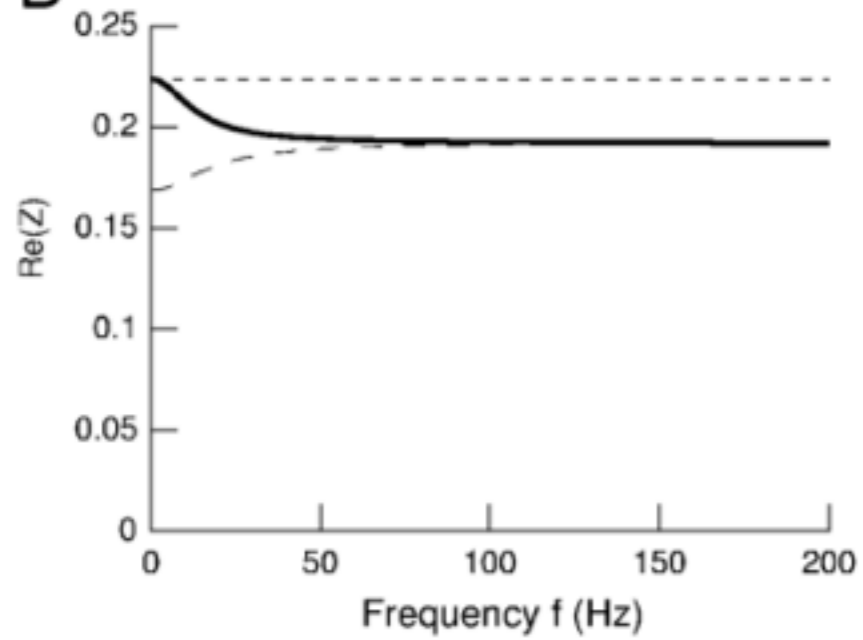
B



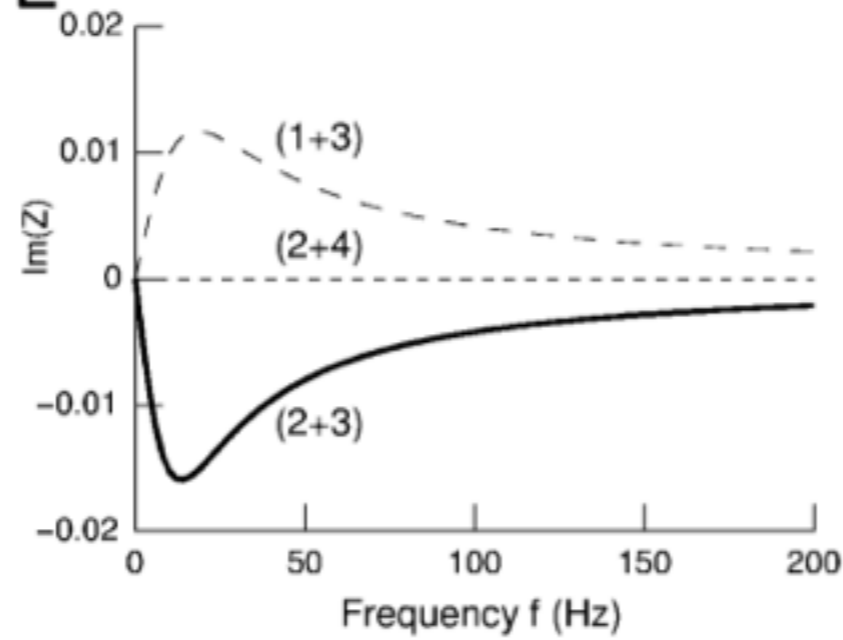
C



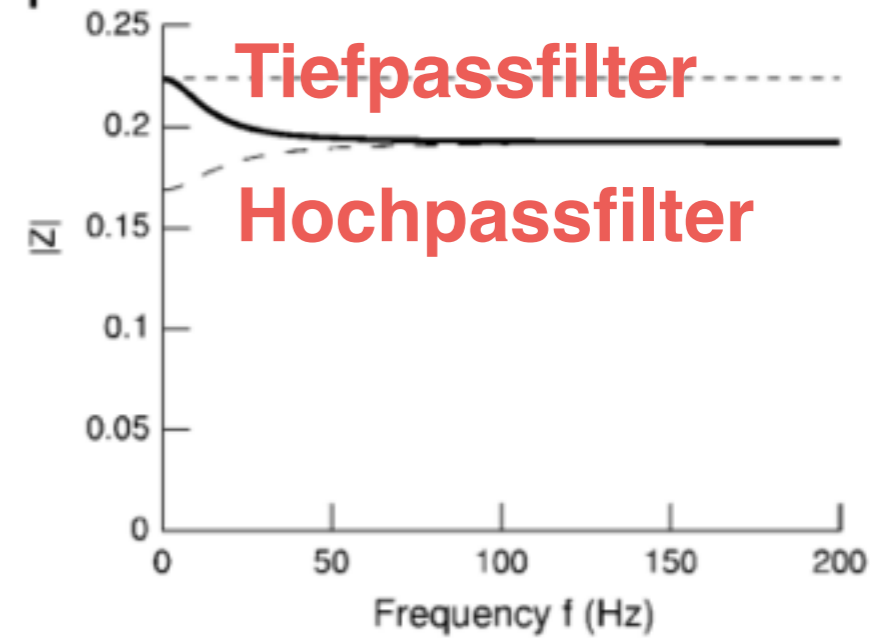
D



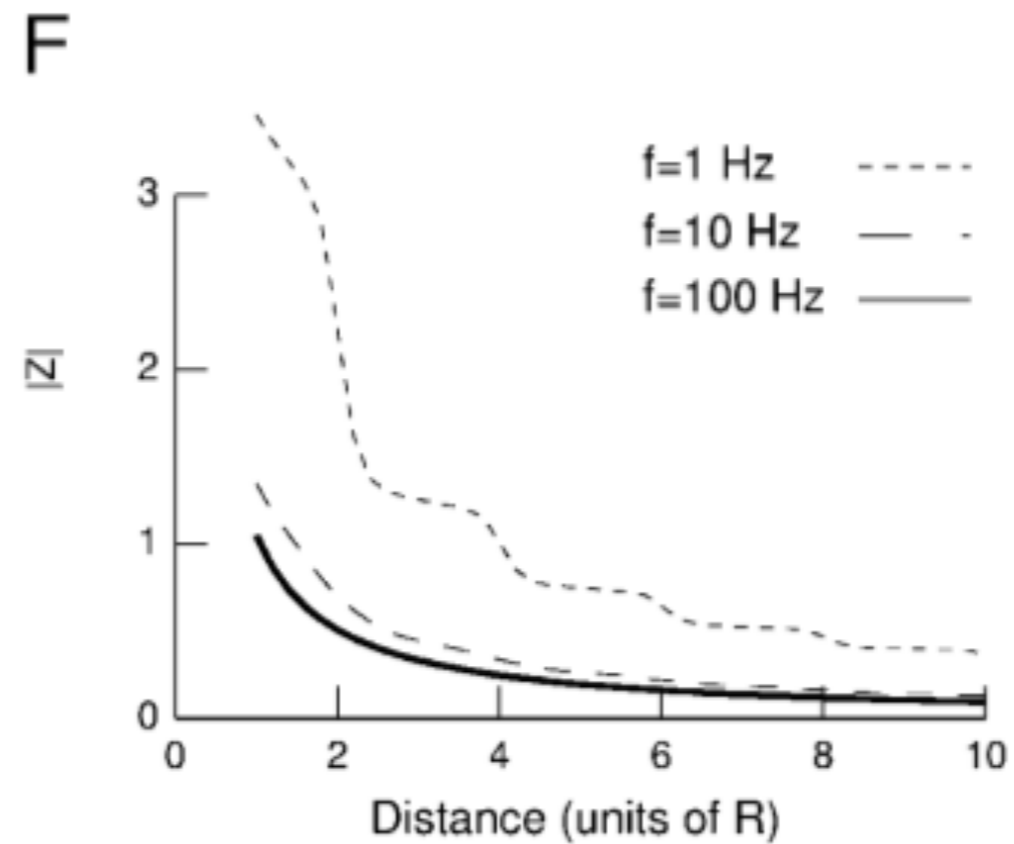
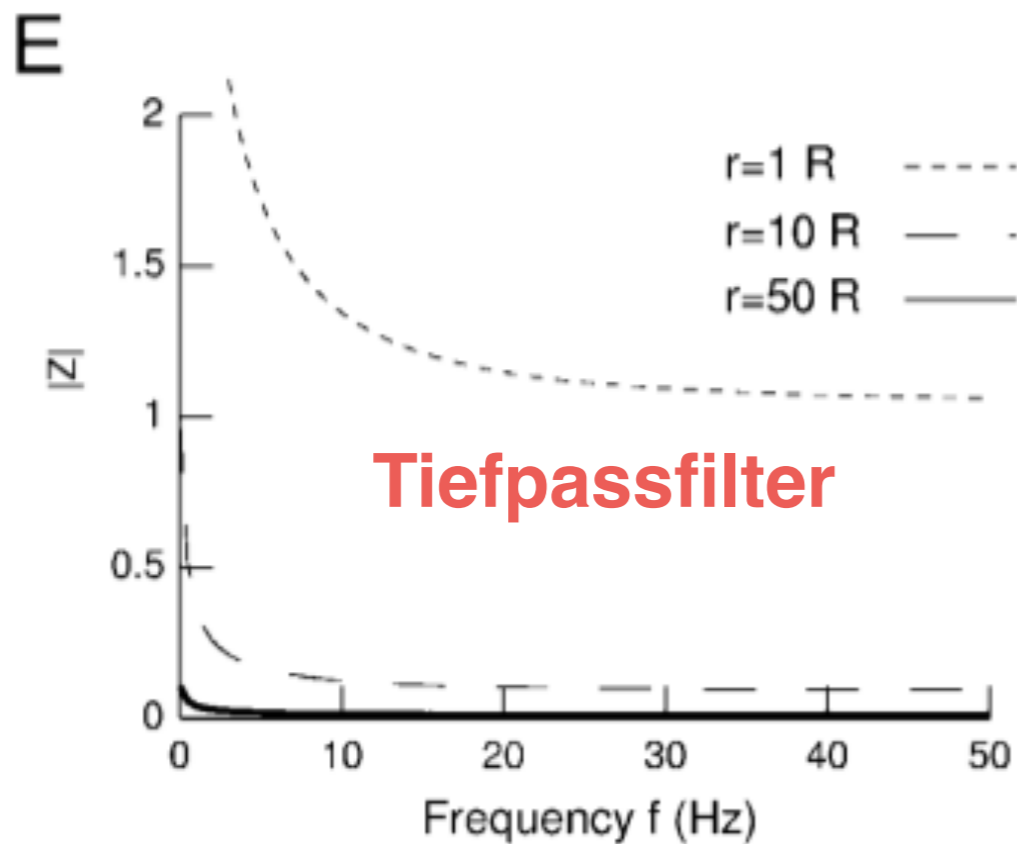
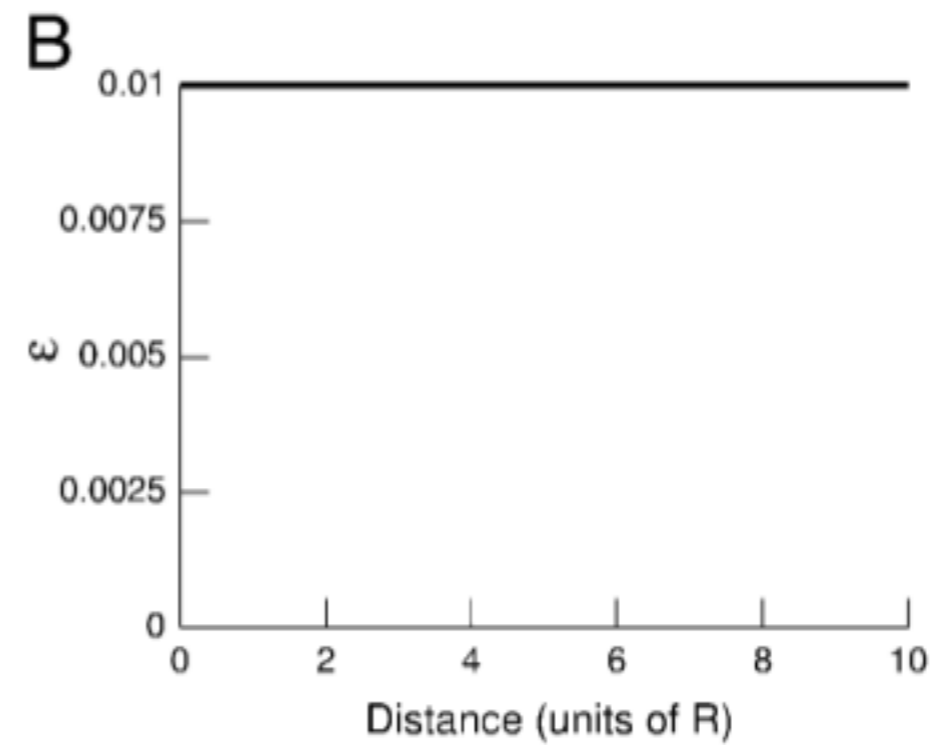
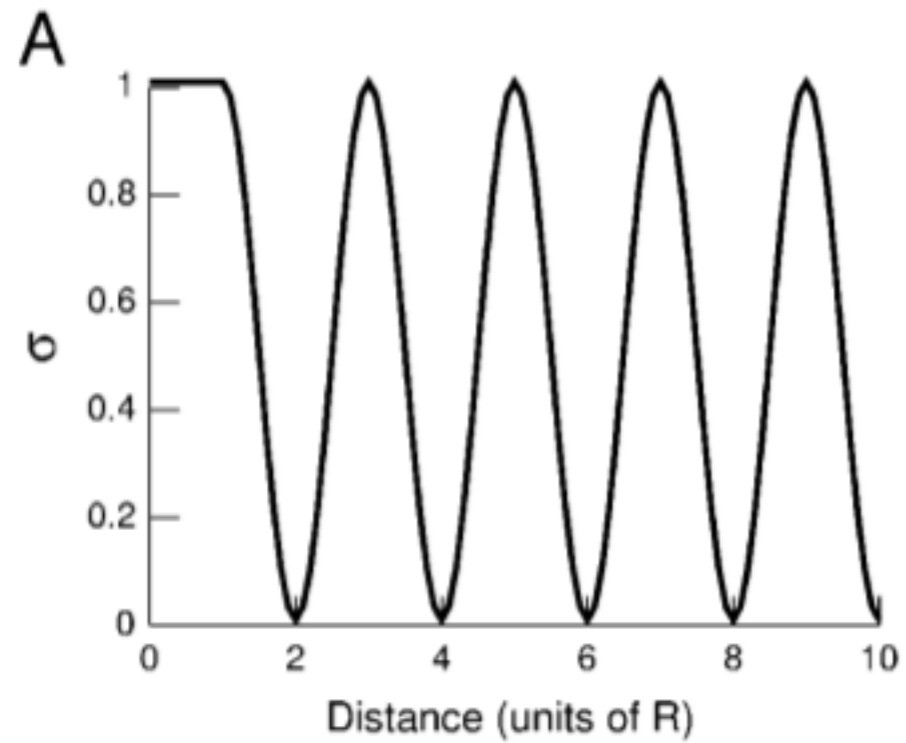
E



F



weitere numerische Ergebnisse



Zusammenfassung:

- je weiter der Messpunkt räumlich vom Neuron entfernt ist, desto schwächer ist das Signal
- je höher die Frequenz, desto schwächer ist das Signal
entfernte spikes werden geblockt
- neuronales Gewebe wirkt wie ein
räumlicher und zeitlicher Tiefpassfilter.

zwei verschiedene Maße von elektrischer Aktivität:

- Aktionspotentiale / spikes auf sehr kurzer Zeitskala (ms)
- Lokale Feldpotentiale auf längerer Zeitskala

jedes Maß hat eigene Eigenschaften und

Synchronisationsverhalten



Trennung von beiden Signaltypen durch Frequenzfilter

Implementierung eines Tiefpassfilter

$$I(t) = \int_{-\infty}^t \underbrace{e^{-(t-t')/\tau}}_{=h(t-t')} A(t') dt'$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \int_{-\infty}^t \frac{\partial}{\partial t} \left(\underbrace{e^{-(t-t')/\tau}}_{=h(t-t')} A(t') \right) dt' + \int_{-\infty}^t \left(\underbrace{e^{-(t-t')/\tau}}_{=h(t-t')} A(t') \right) \frac{\partial dt'}{\partial t}$$

$$= -\frac{1}{\tau} \int_{-\infty}^t e^{-(t-t')/\tau} A(t') dt' + e^{-(t-t')/\tau} A(t') \frac{\partial t}{\partial t} \Big|_{t'=t} - e^{-(t-t')/\tau} A(t') \frac{\partial(-\infty)}{\partial t} \Big|_{t' \rightarrow -\infty}$$

$$= -\frac{1}{\tau} I(t) + A(t)$$

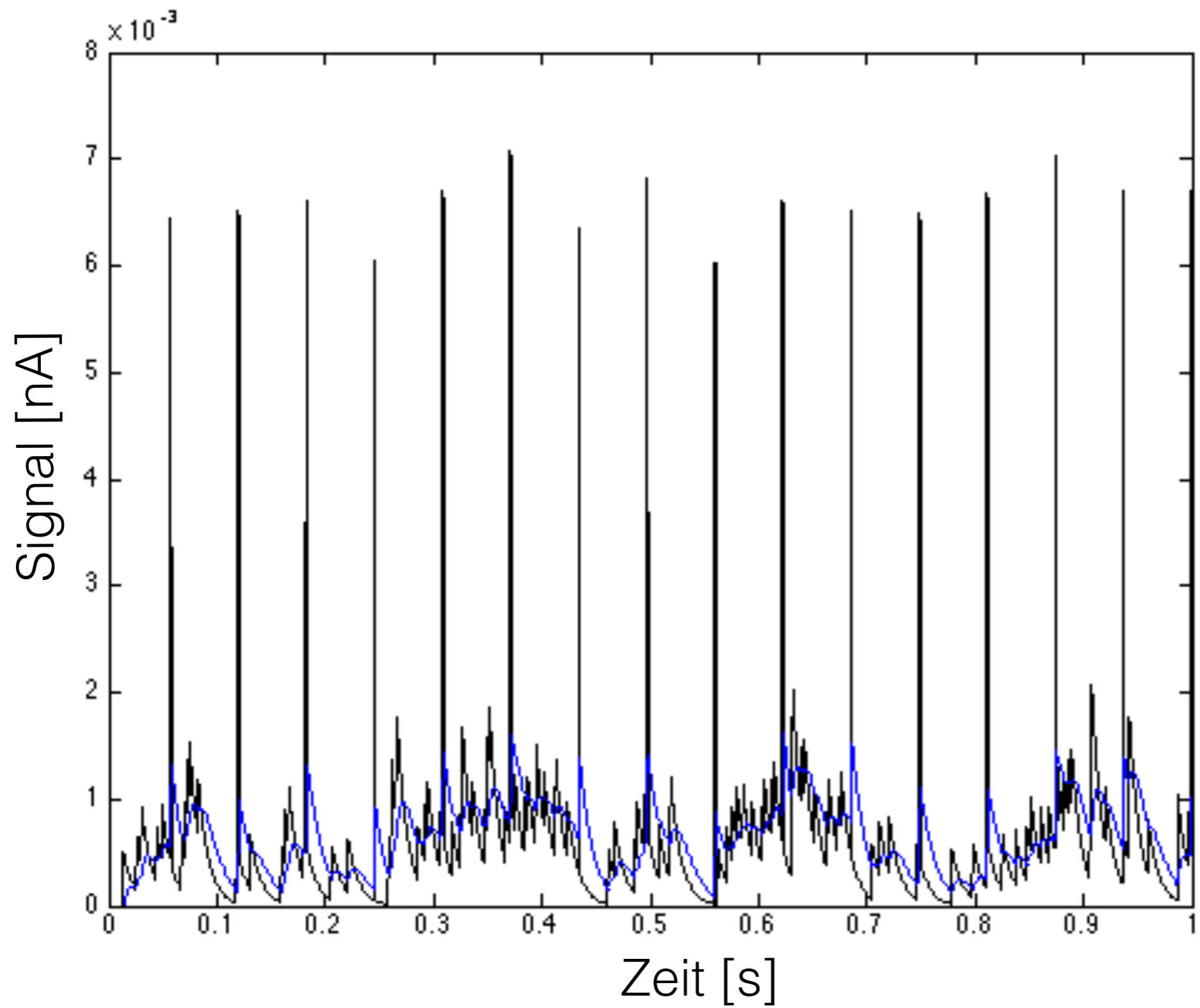
.....Implementierung eines Tiefpassfilter

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\frac{1}{\tau}I(t) + A(t)$$

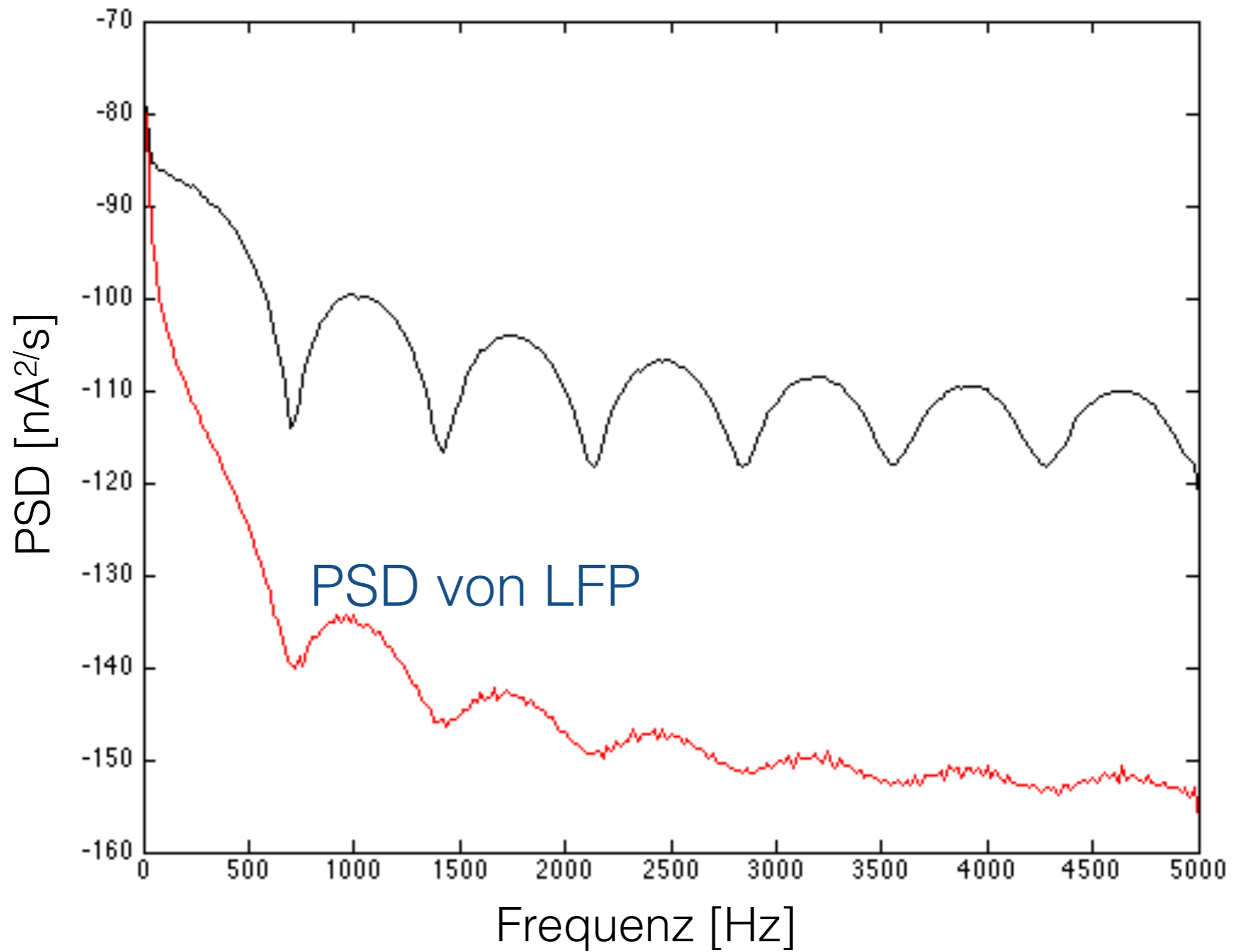
Einen **Tiefpassfilter** kann man somit leicht als

Lösung einer Differentialgleichung

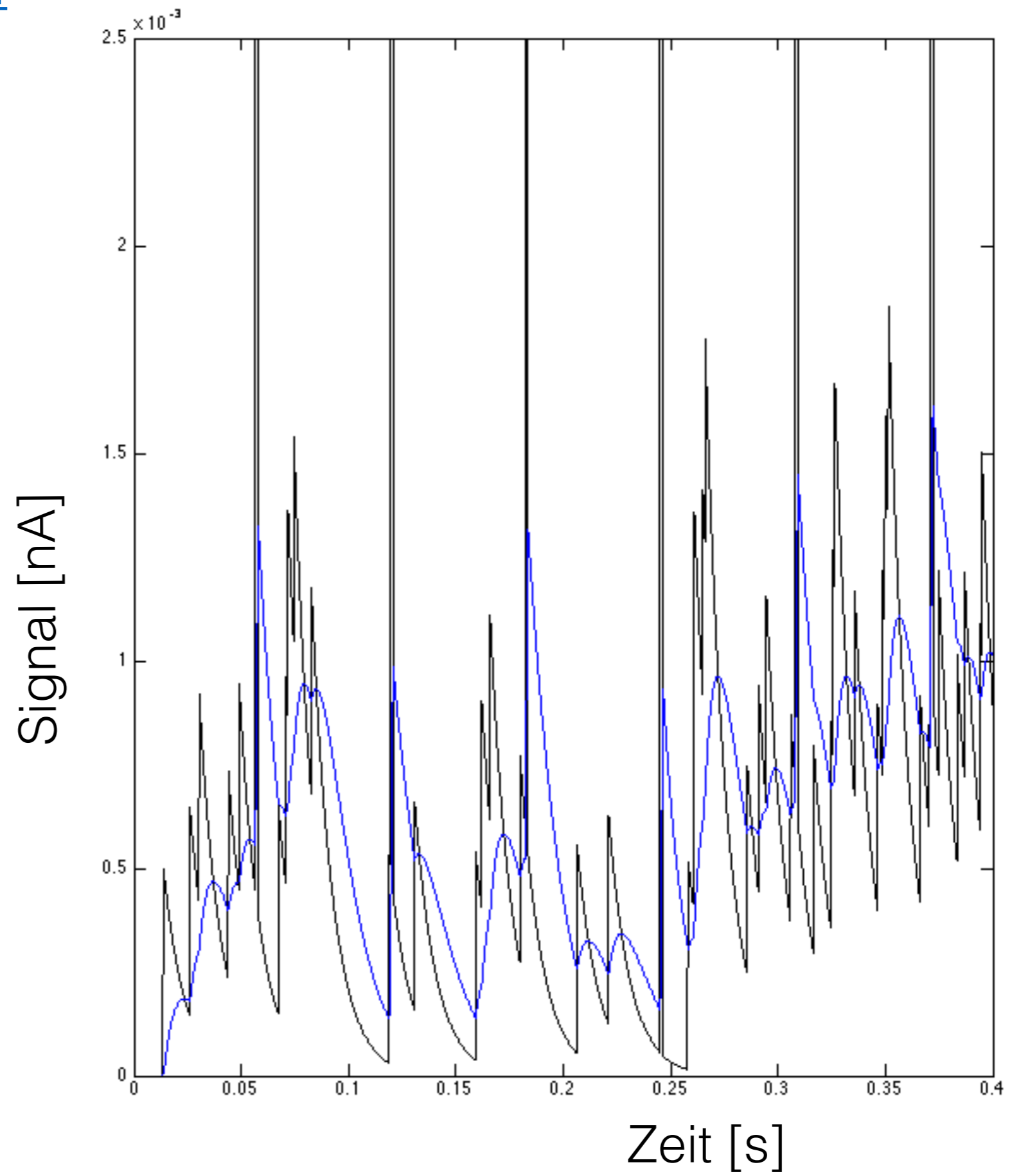
betrachten und diese ist einfach implementierbar.

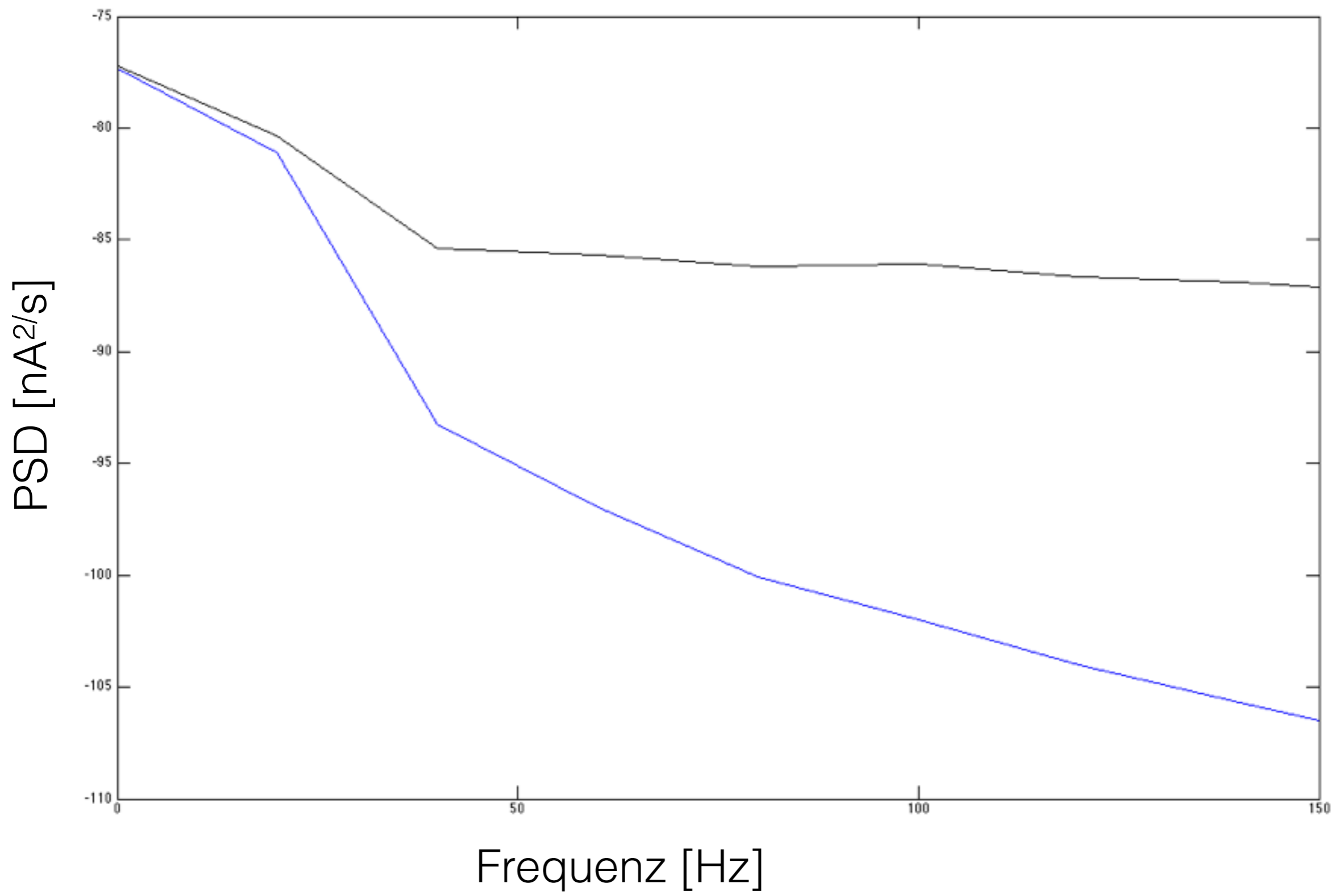


LFP = tiefpass-gefilterte Aktivität

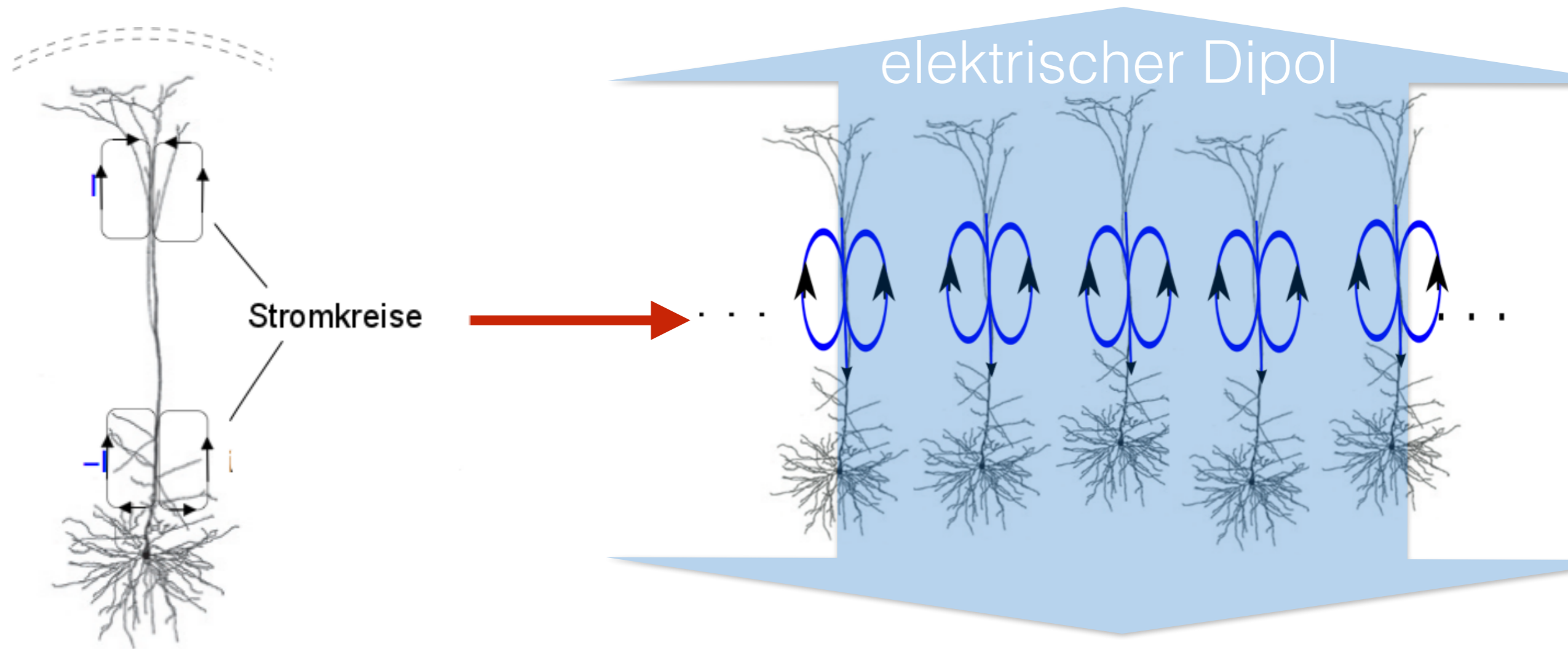


nochmal genauer:



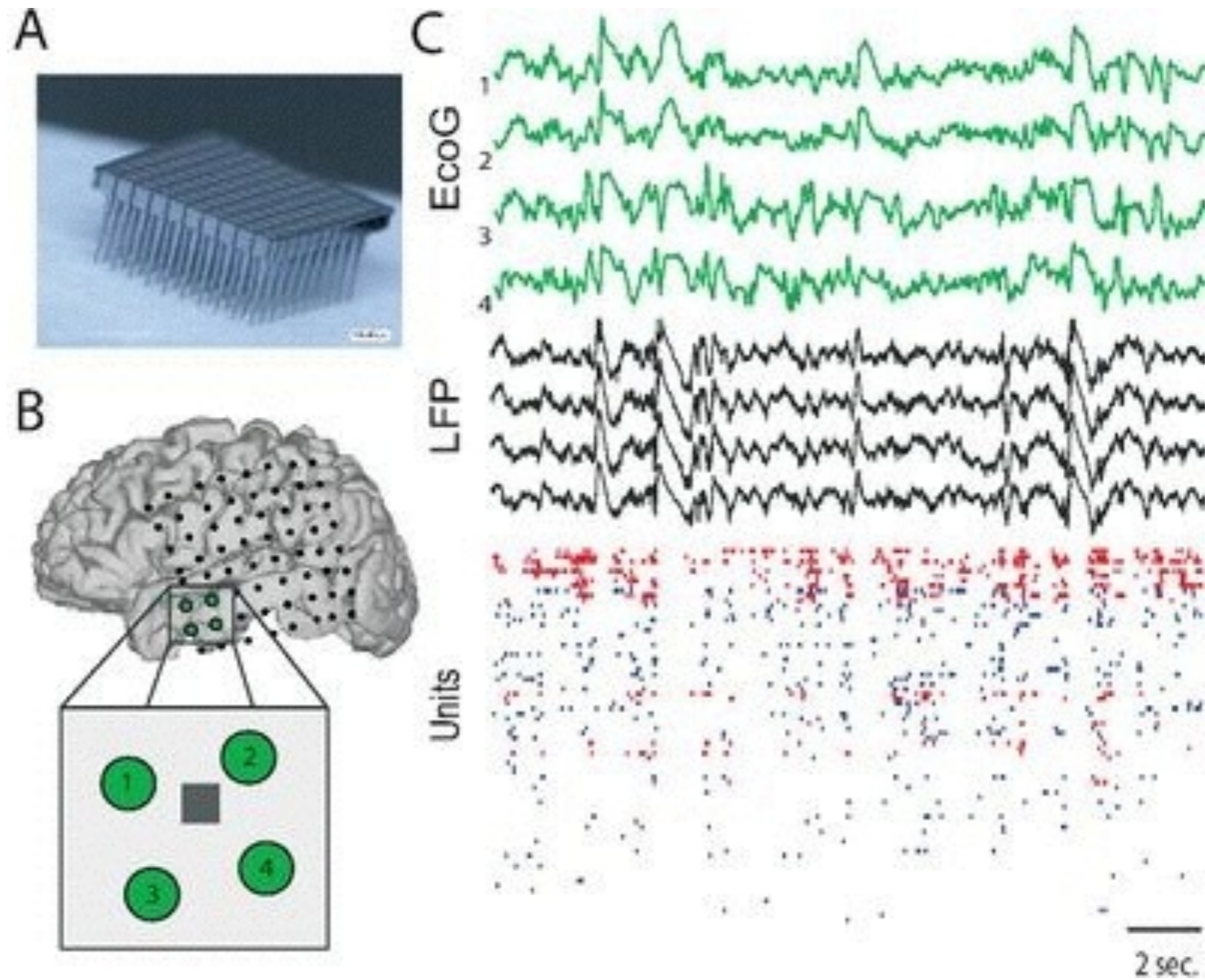


Wechselwirkung zwischen Neuronen ?



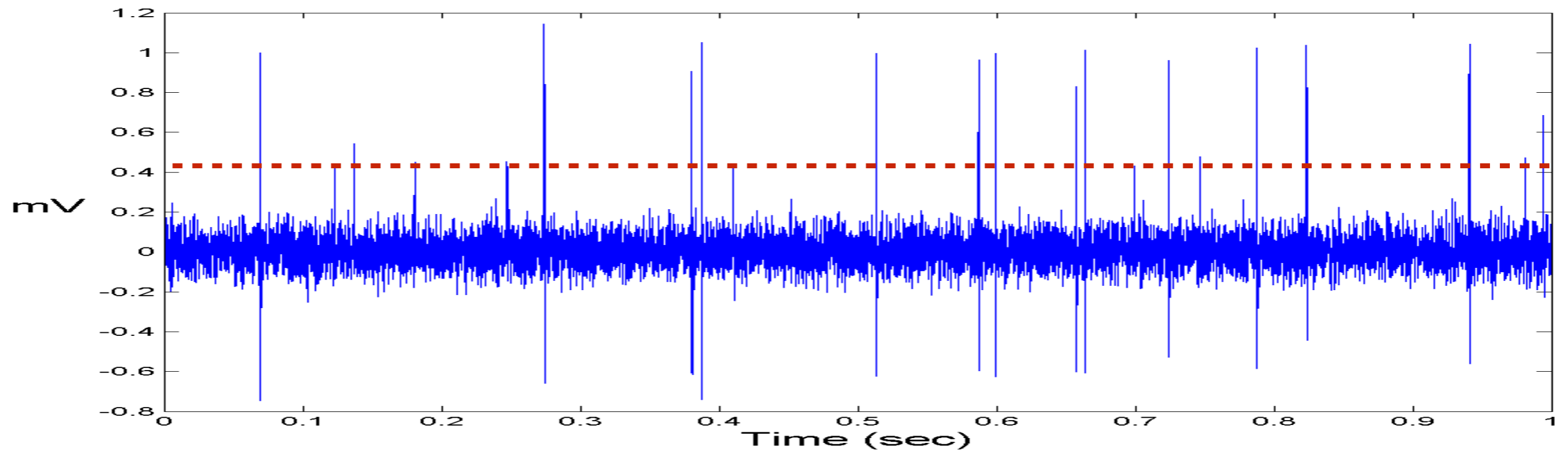
**Axonale und elektromagnetische WW
führen zur Synchronisation**

b) einige Neuronen



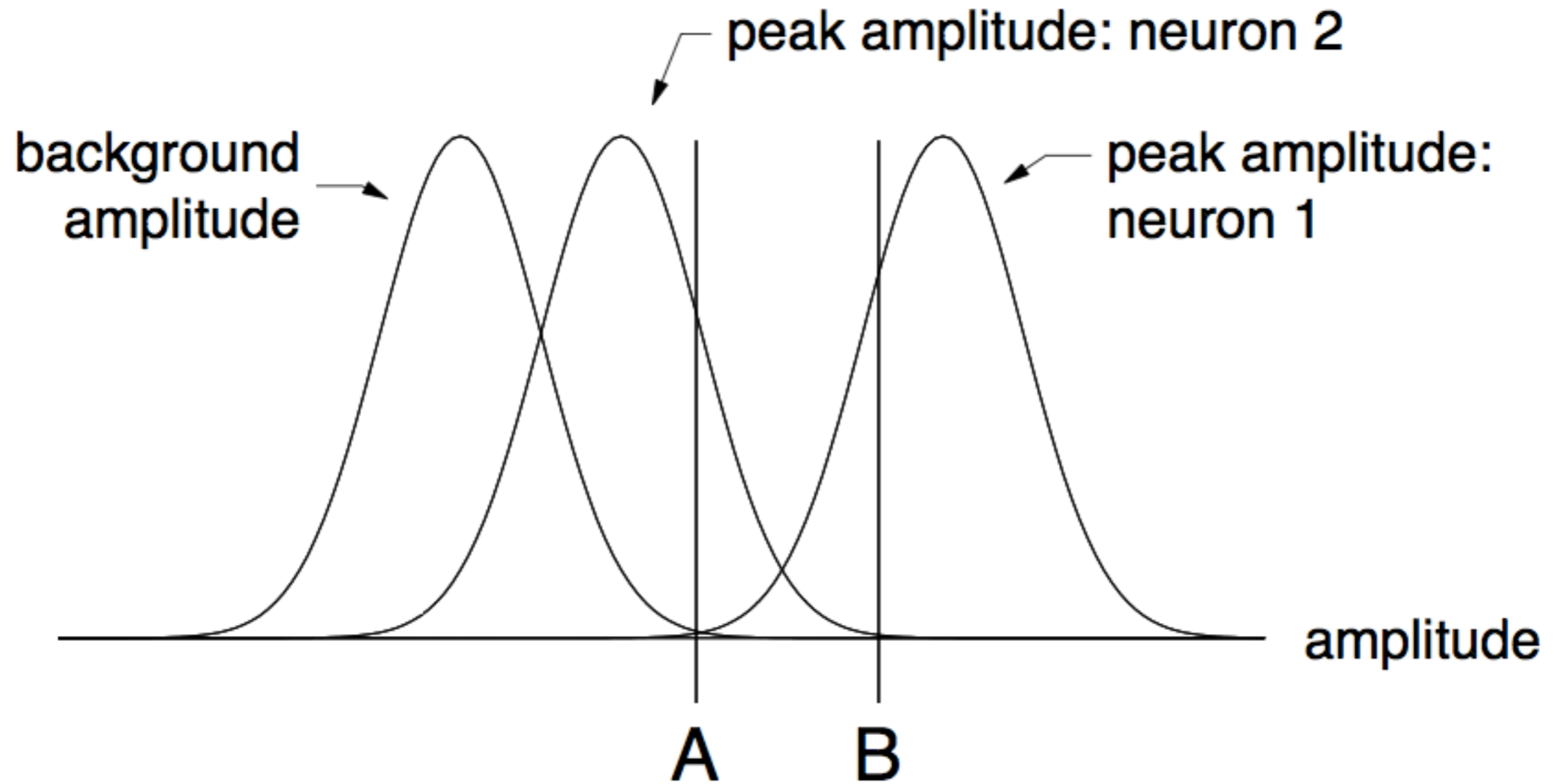
um die Frequenz zu bestimmen,
mit der Neuronen spikes emittieren, also "feuern",
muss man diese spikes aus den Daten isolieren.

1. Aufgabe: Trennung von spike trains und LFP

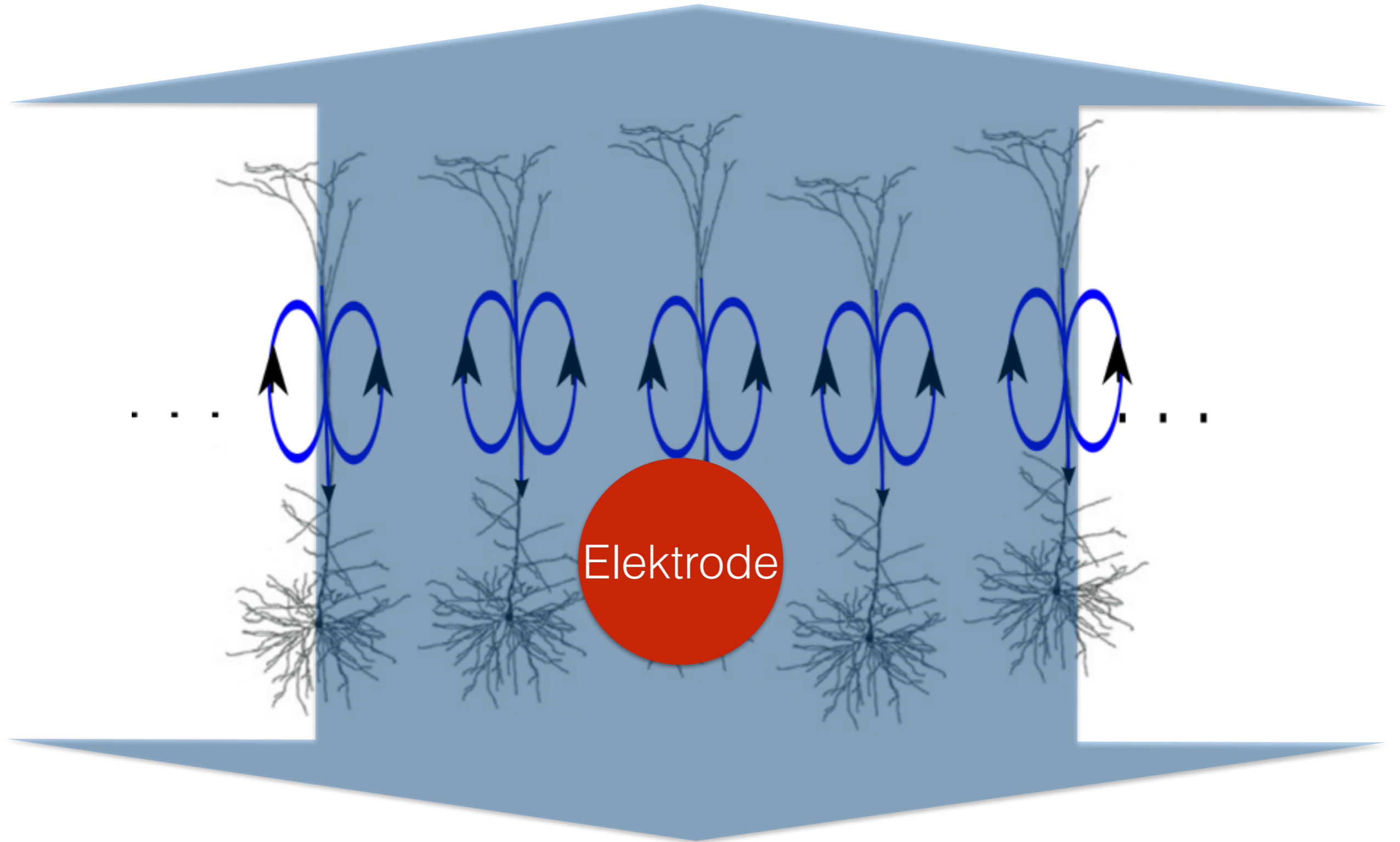


- Frequenzfilter:
spikes mit Hochpass-Filter, LFP mit Tiefpassfilter
- Detektion von spikes durch setzen von Schwellwert

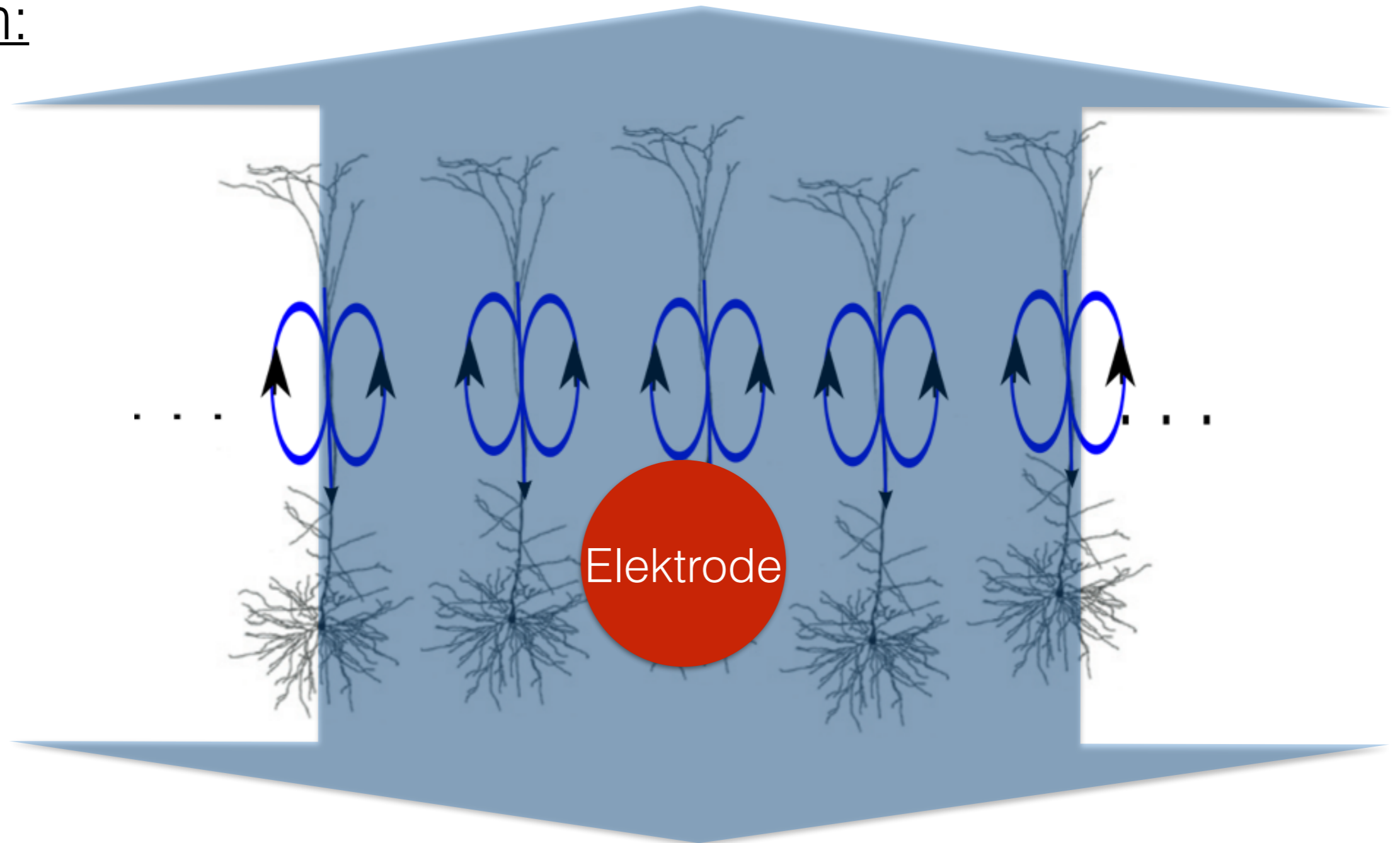
Was ist ein spike, was ist Hintergrund ?



Problem:



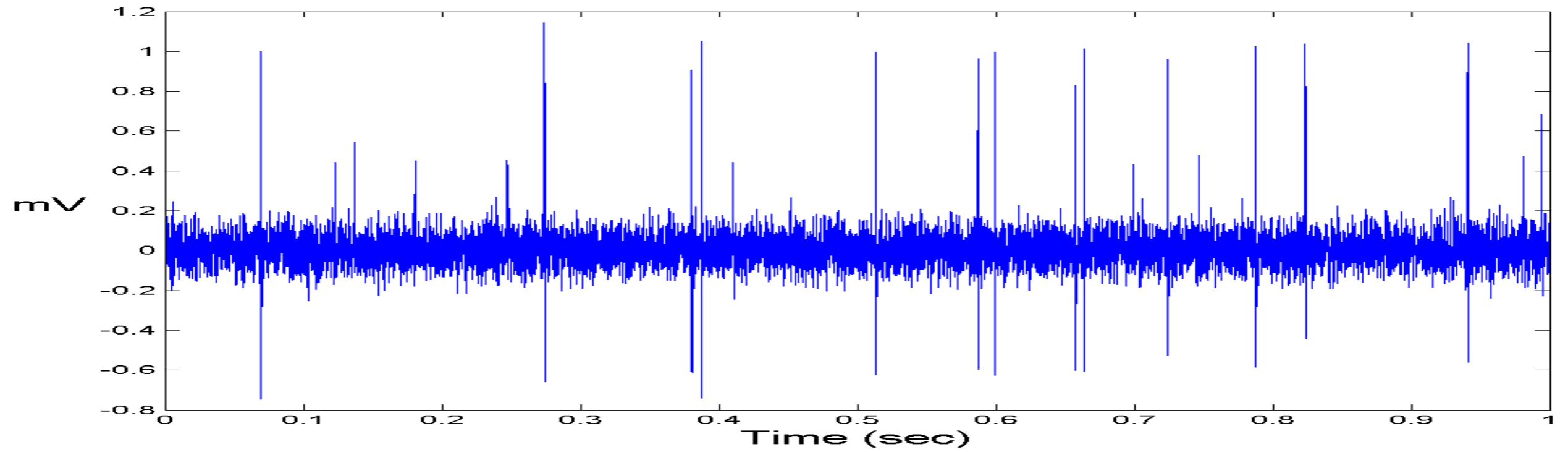
Problem:



Wieviele Neuronen werden mit einer Elektrode gemessen ?

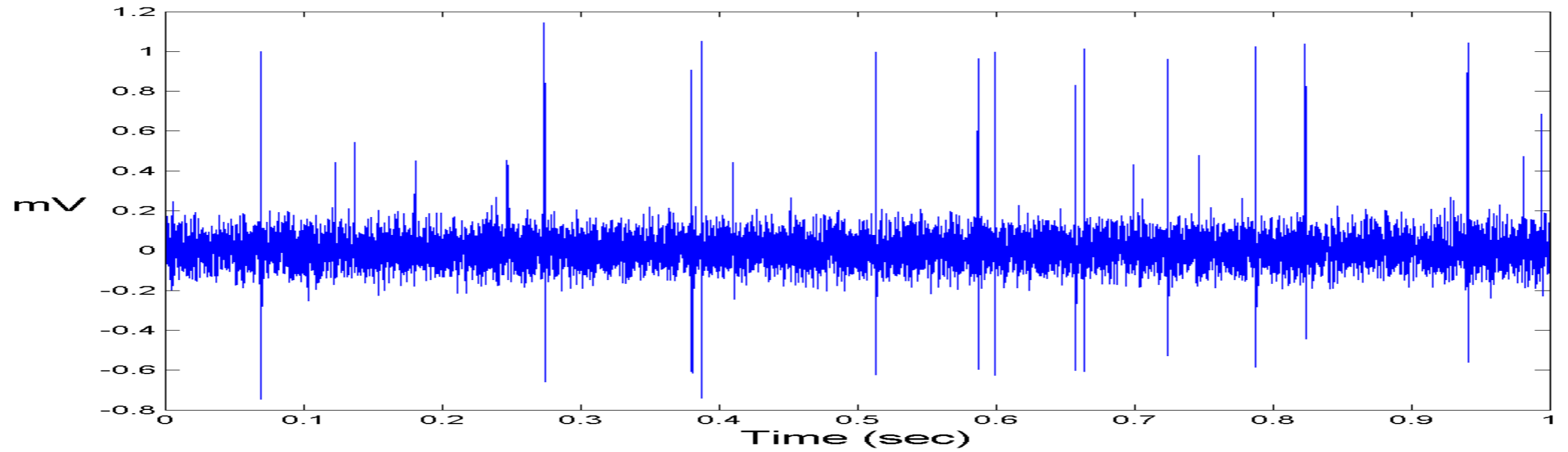
Kann man einzelne Neuronen identifizieren und trennen ?

2. Aufgabe: Identifizierung von Neuronen

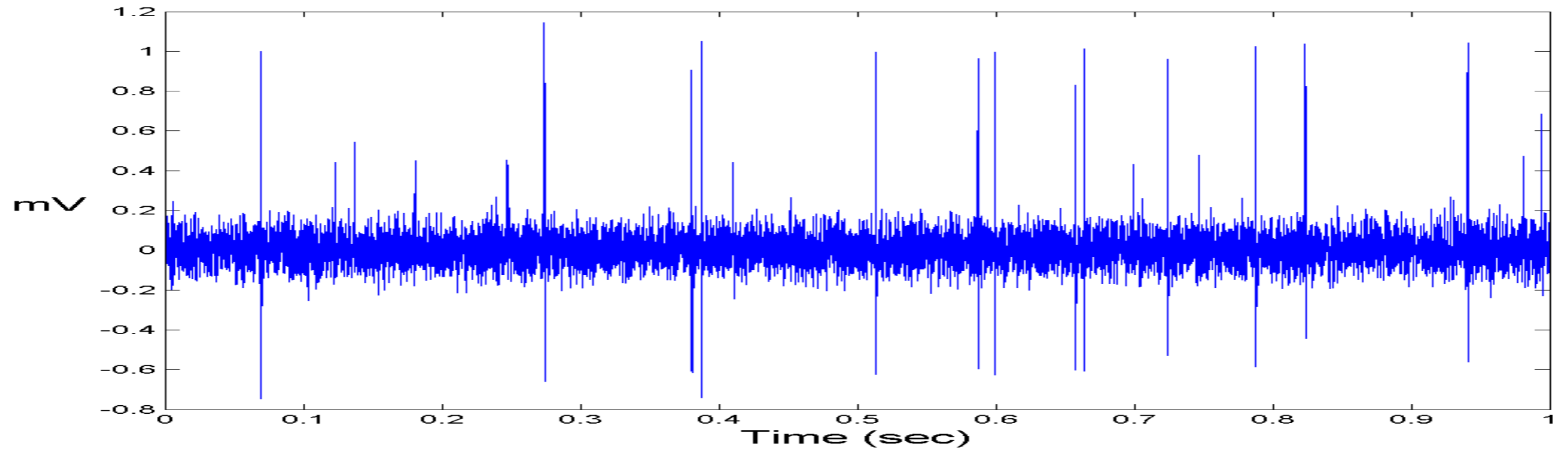


2. Aufgabe: Identifikation von Neuronen

spike sorting



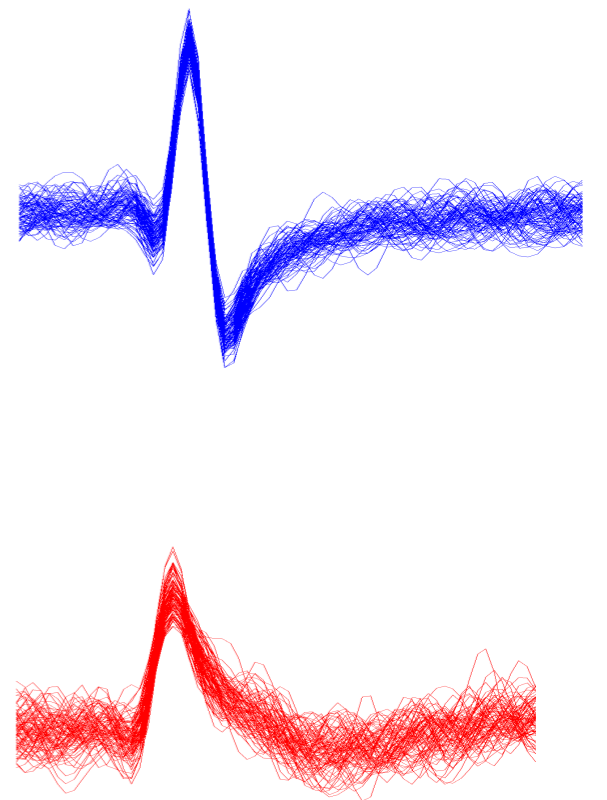
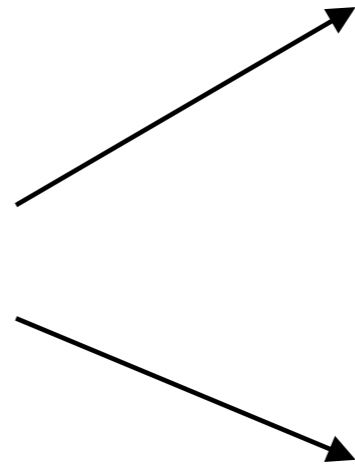
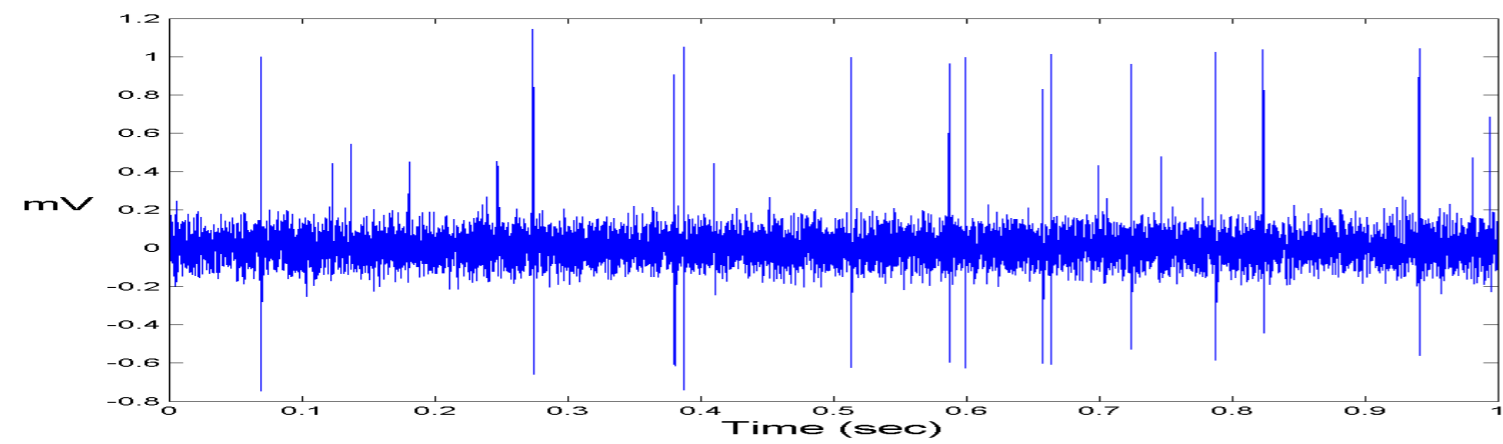
spike sorting



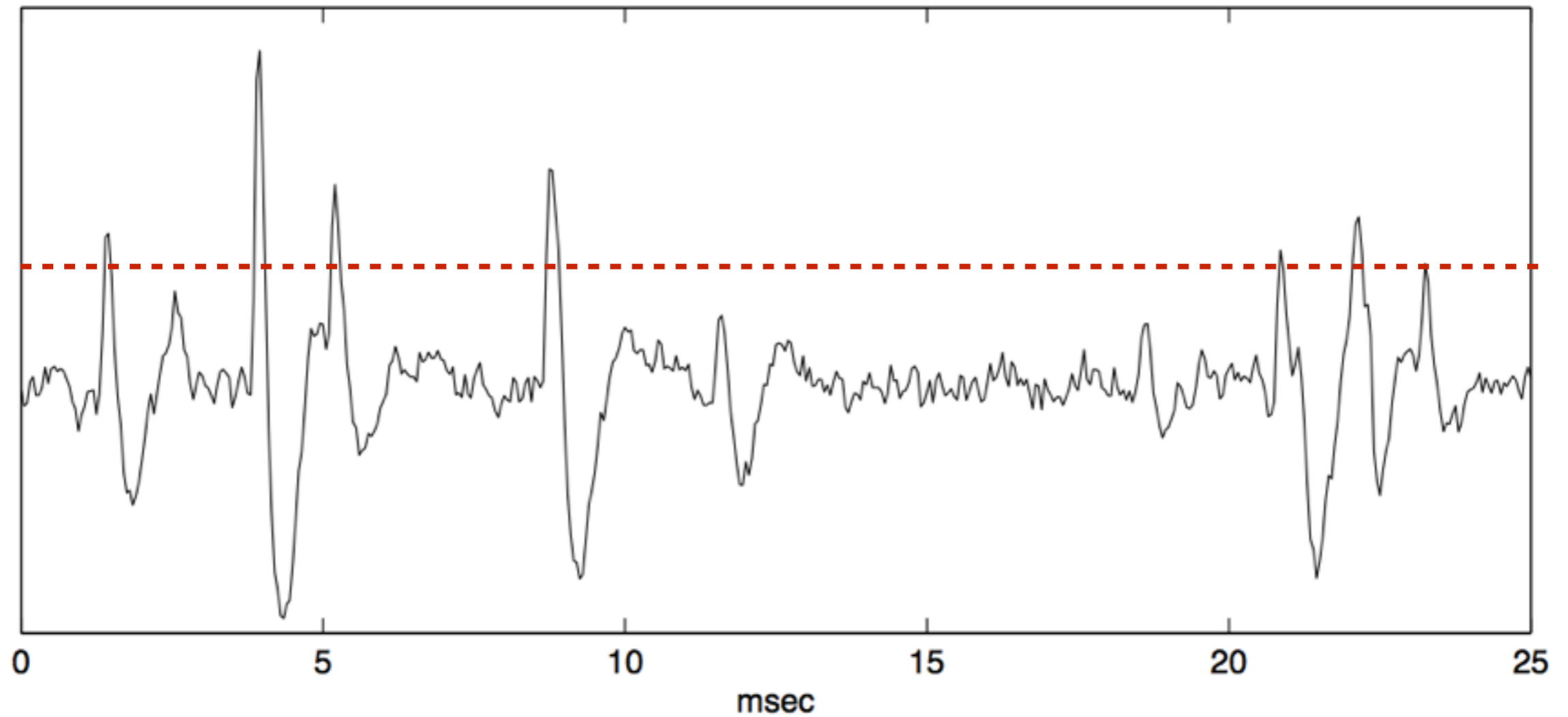
Wichtige Eigenschaft der Neuronen:

- jeder spike hat eine charakteristische Form
- diese Form macht die Neuronen unterscheidbar

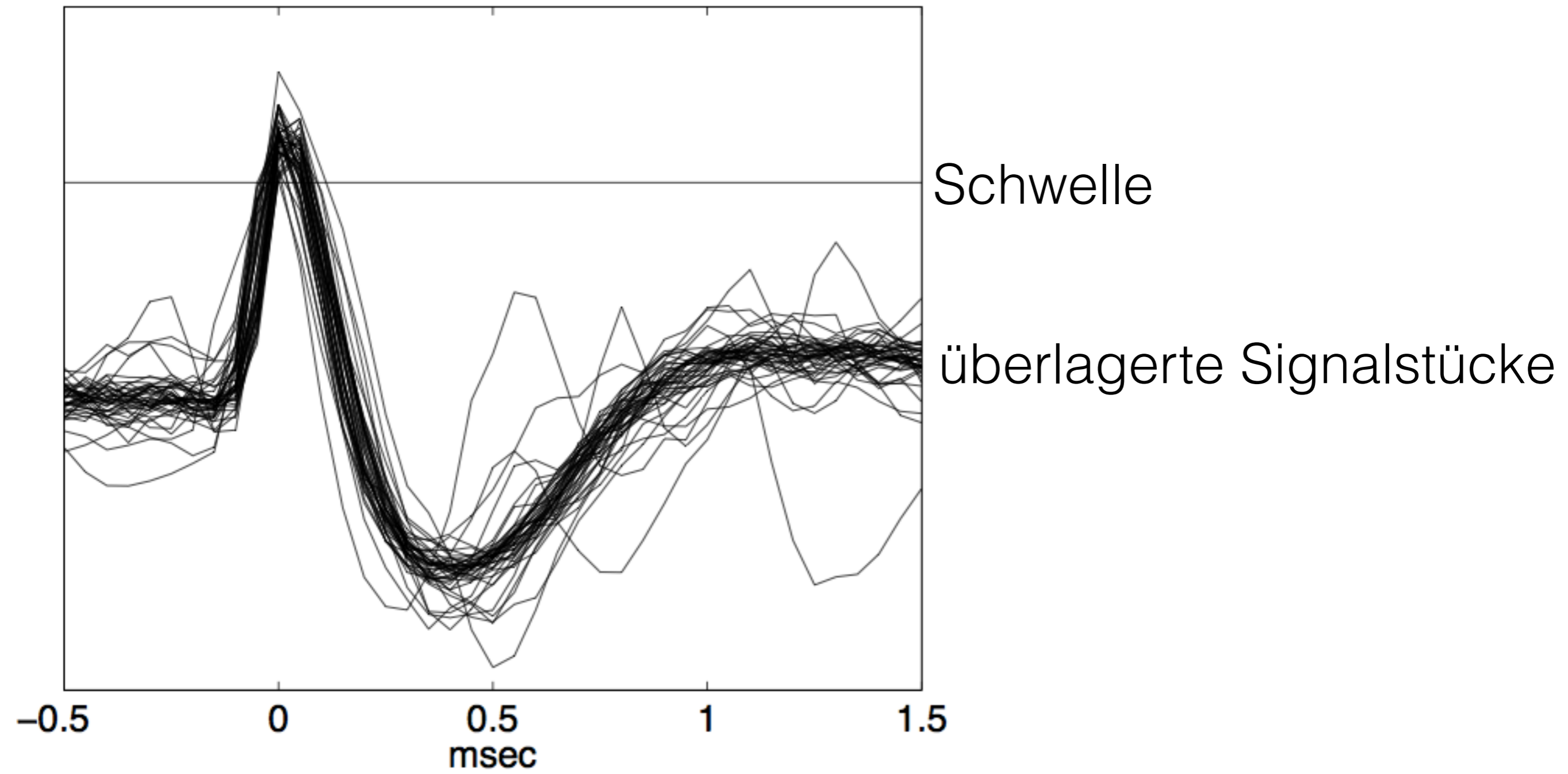
spike sorting



Beispiel für gemessenes Signal:



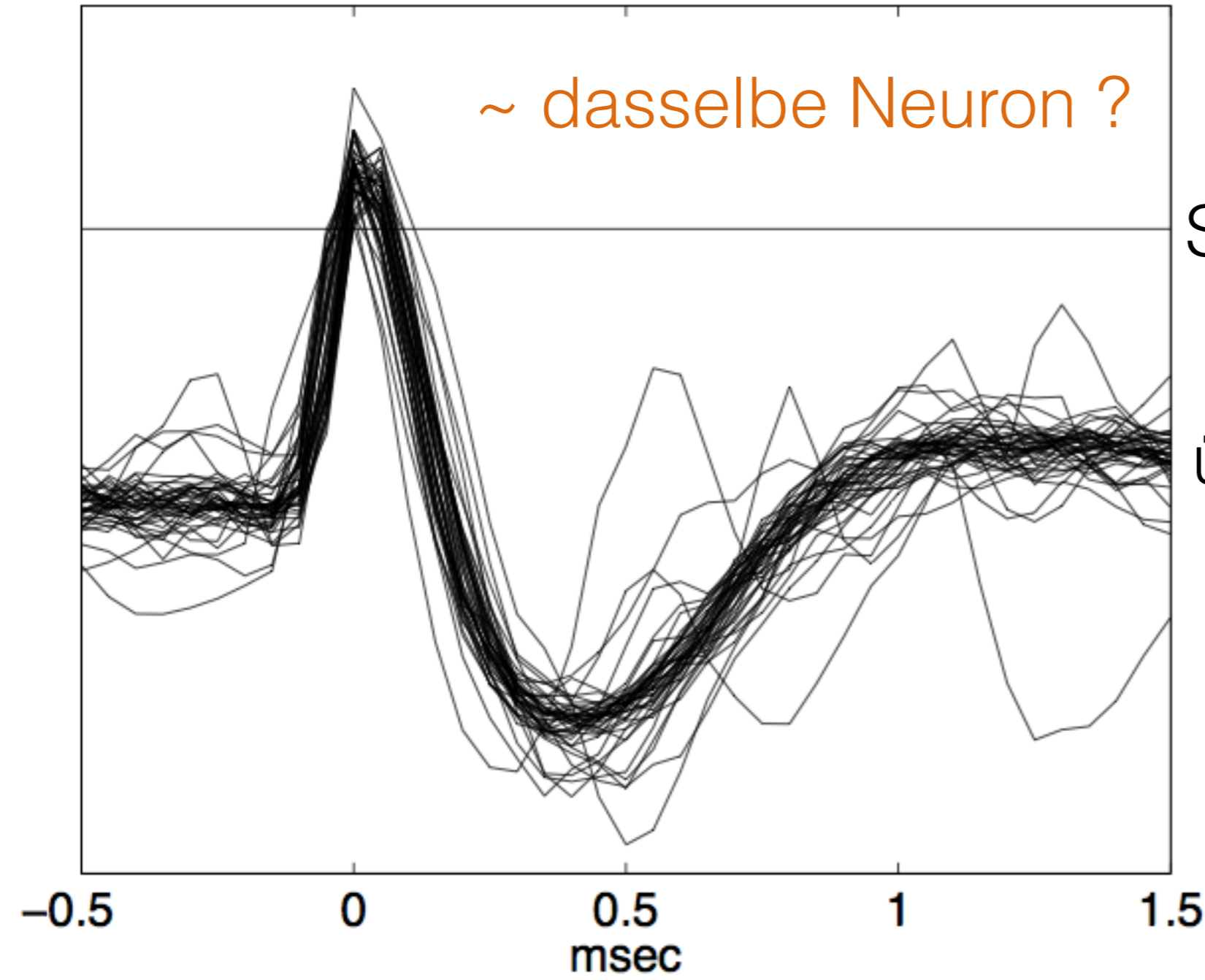
Detektion mittels **Schwellewert**



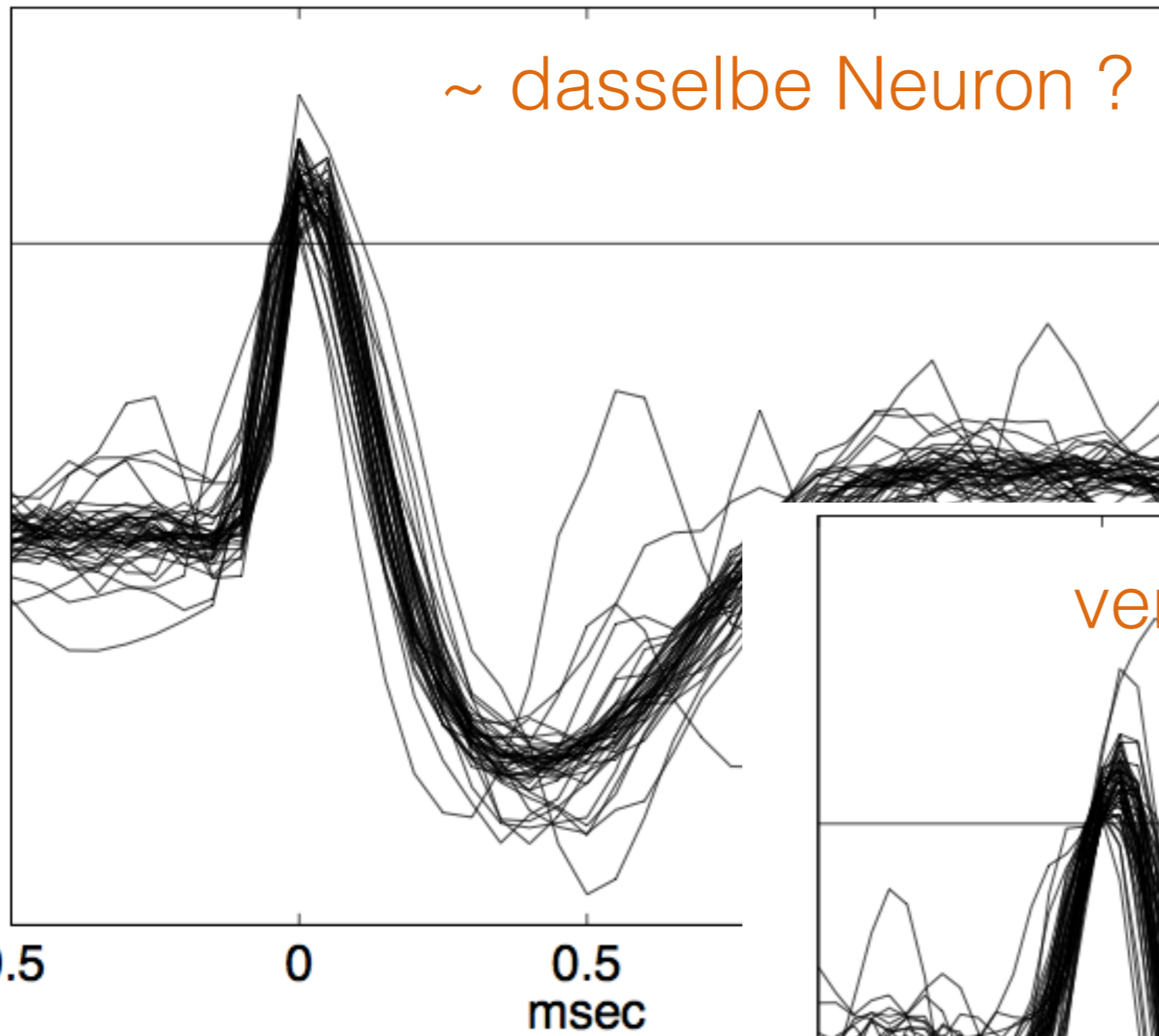
~ dasselbe Neuron ?

Schwelle

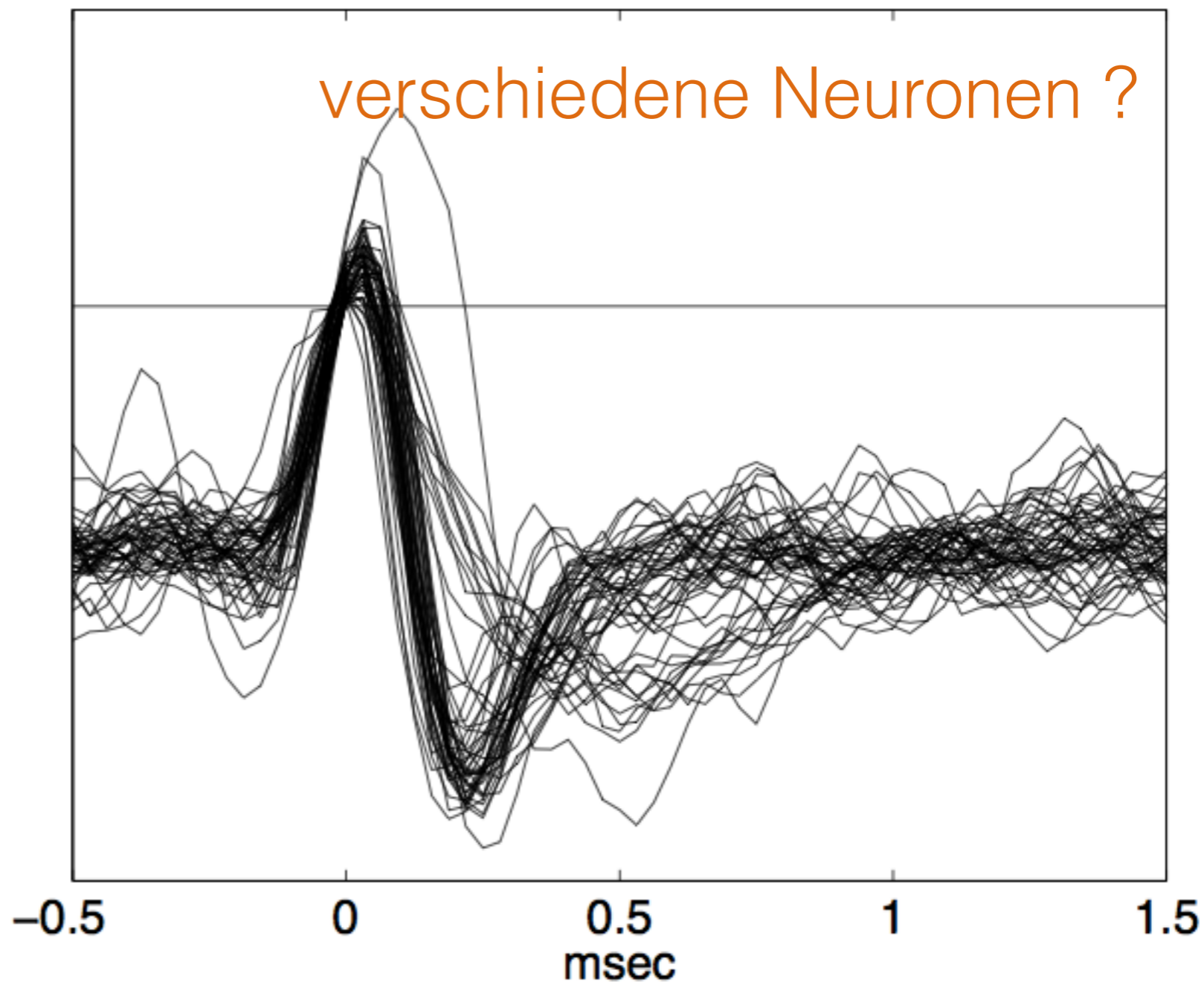
überlagerte Signalstücke



~ dasselbe Neuron ?



verschiedene Neuronen ?



3. Aufgabe: Trennung von Neuronen

- Principal Component Analysis
- Clusteranalyse