

Master thesis : Sensitivity and robustness analysis of thalamic neurons models at the cellular and network level

Auteur : Coutisse, Kathleen

Promoteur(s) : Drion, Guillaume

Faculté : Faculté des Sciences appliquées

Diplôme : Master en ingénieur civil électricien, à finalité spécialisée en "electrical engineering"

Année académique : 2017-2018

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/5187>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Sensitivity and robustness analysis of thalamic neuron models at the cellular and network levels

Kathleen Coutisse

Supervisor: G. Drion

Master in Electrical Engineering, University of Liège
Academic year 2017-2018

Abstract

In the early fifties, Hodgkin and Huxley developed a model of the electrical activity of the neuron. Based on a simple RC circuit with non-linear conductances, they reproduced very well the electrical behavior of a squid neuron. Over the last fifty years, thanks to the increase of experimental data and knowledge in neuroscience, scientists have extended the Hodgkin and Huxley's model to more complex neurons. But they have often increased the complexity which makes their models less robust.

This thesis focuses on thalamic neurons. The thalamus is the relay-station for the sensory inputs travelling to the cortex. Depending on the state, the thalamic neurons exhibit two different firing patterns. During sleep, the neurons are bursting, which stops the information processing. During wakefulness, the neurons are spiking and the thalamus processes the inputs. In order to study diseases such as absence seizures in children, or to describe more precisely the thalamic behavior, a robust model of neuron activity switch is necessary. This robustness has to be maintained when the study is performed at the network level.

Recent evidences have highlighted the critical role of the slow dynamics of neuronal calcium currents in the switch from spiking to bursting. Inspired by this line of work, this thesis gathers conductance-based models of thalamic neuron in the literature. The major difference between them is the presence of the slow kinetics of the calcium current. The first contribution is their robustness comparison at the cellular level. Models which lack this slow dynamic are fragile when they are subjected to perturbation.

The second contribution is to show that this slow dynamic is necessary to reproduce the correct rhythmicity of the thalamus at the network level.

The conductance-based models are powerful tools to simulate a neuron with a great biophysical realism. However, they consist in high-dimensional non-linear differential equations that lead to time-consuming simulations. Therefore, the second part of this thesis investigates simple, qualitative modeling of neuron and network activity. This type of model, called hybrid model, is more mathematical; it captures the subthreshold dynamics of the neuron through differential equations and adds a reset rule to mimic the all-or-none nature of the spike. A hybrid model of a thalamic neuron has to be able to switch from spiking to bursting. Its robustness at the cellular level relies on its ability to mimic the slow dynamics of the calcium current without mathematical manipulation.

The third contribution of the thesis is to confirm this discussion with a network level analysis. It shows that previously available simple models of thalamocortical neurons such as the well-known Izhikevich models lack the slow dynamics, hence they generate pathological behaviors while connected within a circuit.

The key message is the comparison between two classes of thalamic neuron models. The first class integrates the slow dynamics of the calcium current while the second class assumes that this dynamics is fast. This work shows that the first class provides better results in terms of robustness. This demonstration is led at the cellular and network levels, for conductance-based models or reduced models. Therefore, the models belonging to this class are suitable for studies concerning the neuromodulation or the synaptic plasticity.

Sensitivity and robustness analysis of thalamic neuron models at the cellular and network levels

Kathleen Coutisse

Promoteur: G. Drion

Master en ingénieur civil en électricité, à finalité approfondie, Université de Liège
Année académique 2017-2018

Résumé

Au début des années cinquante, Hodgkin et Huxley ont développé un modèle de l'activité électrique neuronale. Basé sur un simple circuit RC caractérisé par des conductances non-linéaires, ils ont réussi à reproduire de manière précise le comportement électrique d'un neurone de calamar. Durant ces dernières années, l'augmentation du nombre de données expérimentales disponibles, ainsi qu'une amélioration des connaissances dans le domaine de la neuroscience, ont permis aux scientifiques d'étendre le modèle de Hodgkin et Huxley au cas de neurones plus complexes. Cependant, ces modèles augmentent également en complexité mathématique, ce qui les rend moins robustes.

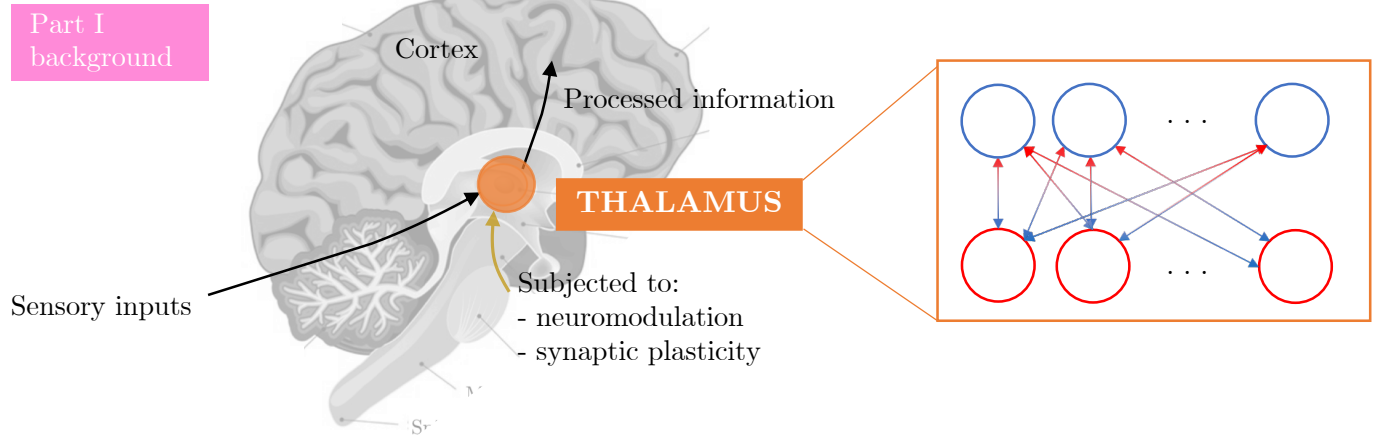
Cette thèse se concentre uniquement sur les neurones du thalamus. Cette partie du cerveau est le centre-relais des informations sensorielles voyageant vers le cortex. En fonction de leur état, les neurones du thalamus sont caractérisés par deux motifs de décharge. Durant le sommeil, les neurones "burstent", ce qui bloque le traitement de l'information. Durant la phase d'éveil, les neurones présentent un enchaînement régulier de pics qui permettent au thalamus de traiter l'information et de l'envoyer au cortex. Un modèle robuste décrivant ce changement d'activité est primordial afin de mieux comprendre certaines maladies telles que l'absence d'épilepsie ou de décrire plus précisément le comportement du thalamus.

De récentes études ont mis en évidence le rôle critique de la dynamique lente des courants calciques présents dans les neurones dans la transition entre les deux modes de décharge. Inspirée par ces recherches, cette thèse rassemble des modèles à conductances des neurones du thalamus présents dans la littérature. La différence majeure entre ces modèles réside dans l'intégration ou non de la cinétique lente des courants calciques. La première contribution de ce travail est la comparaison de leur robustesse à l'échelle cellulaire. Les modèles qui omettent cette dynamique lente sont fragiles lorsqu'ils sont soumis à des perturbations. La deuxième contribution consiste à montrer que cette caractéristique des courants calciques est nécessaire pour reproduire le rythme d'une population de neurones du thalamus.

Les modèles à conductances sont des outils puissants pour simuler un neurone avec une bonne interprétation biophysique. Cependant, ils sont formés d'un grand nombre d'équations différentielles non-linéaires menant à des simulations coûteuses en temps. Par conséquent, la deuxième partie de cette thèse s'oriente vers une modélisation plus simple et plus qualitative des neurones et de leur activité en réseau. Ce type de modèle, appelé modèle hybride, est plus mathématique ; il capture la dynamique du signal neuronal au travers une équation différentielle. Ensuite, une équation de remise à zéro, appelée la règle du « reset », tient compte de la nature « tout ou rien » des pics présents dans le signal électrique. Un modèle hybride d'un neurone du thalamus doit être capable de reproduire la transition entre les deux modes de décharges. Sa robustesse à l'échelle cellulaire repose sur son aptitude à imiter la dynamique lente des courants calciques sans manipulation mathématique.

La troisième contribution de cette thèse est de confirmer cette hypothèse avec une analyse à l'échelle d'un réseau de neurones. Cette étude prouve que les modèles plus simples des neurones du thalamus présents dans la littérature, tels que les modèles d'Izhikevich, n'intègrent pas cette cinétique lente. Par conséquent, ils ne sont pas capables de reproduire l'activité rythmique du thalamus.

Pour résumer, cette thèse a pour but de comparer deux classes de modèles de neurones du thalamus. Une classe intègre la dynamique lente des courants calciques en opposition à l'autre classe qui assume que cette dynamique est rapide. Ce travail montre que la classe faisant l'hypothèse d'une dynamique lente donne des résultats favorables en terme de robustesse. Cette démonstration est menée au niveau cellulaire et à l'échelle d'un réseau de neurones, tant pour des modèles à conductances que des modèles réduits.



State	Wakefulness	Sleep
Cellular level membrane potential	tonic mode	bursting mode
Network level	Asynchronous firing pattern	Cells synchronization → population rhythm
Role	Process the input information Relay them to the cortex	Block the information

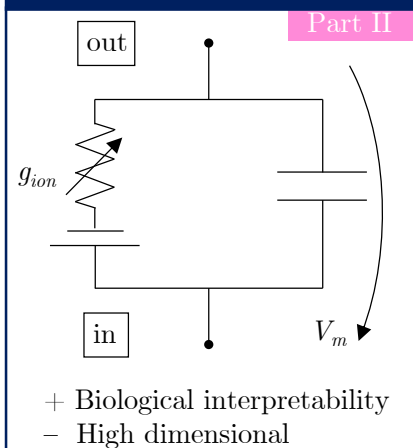
Key player: T-type calcium current

Which **kinetics** ensures the model robustness:
Slow or instantaneous ?

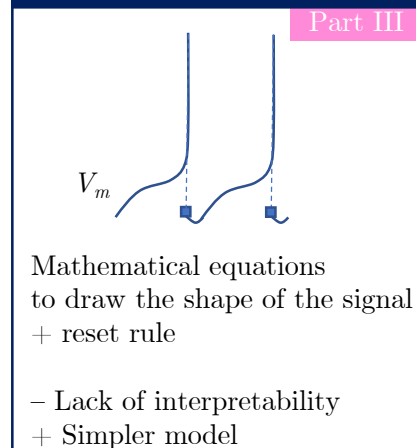
Computational experiments at cellular and network levels

In two types of neuron modeling

Conductance-based modeling



Hybrid modeling



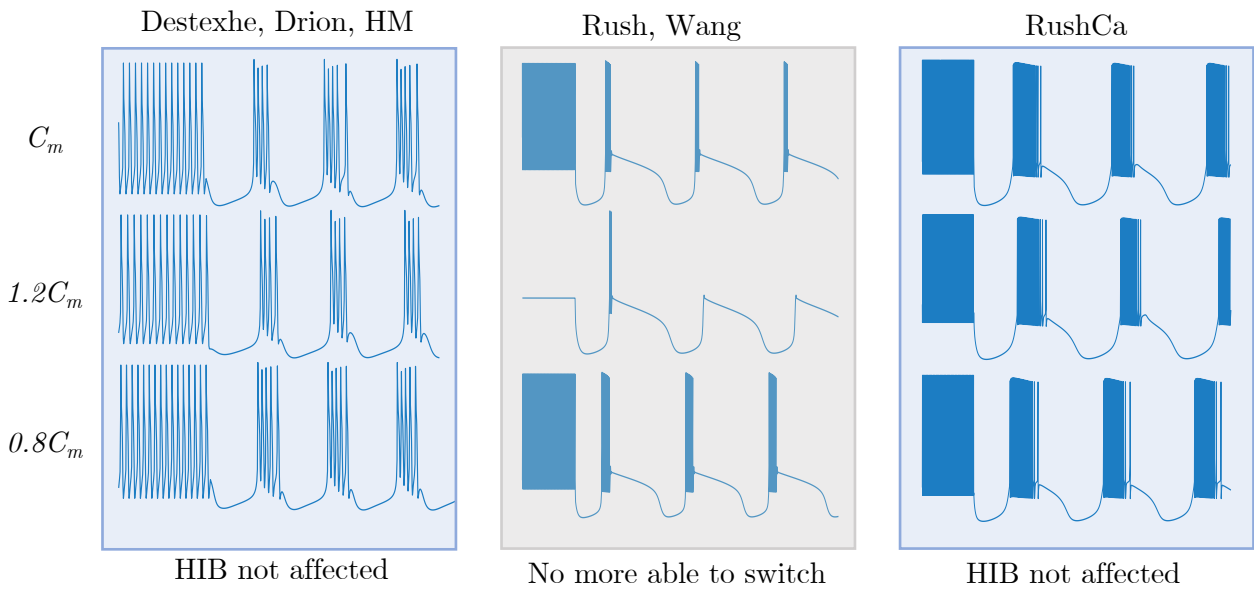
PART IV - PERSPECTIVES

- Absence epilepsy
- Sleep-dependent memory consolidation

Figure 1: **Structure of the thesis.** Part I - Background: elements of neurophysiology and neuronal modeling, description of the thalamus and introduction of the discussed assumption. Part II - Conductance-based modelling: state-of-art and robustness analyses at the cellular and network levels. Part III - Reduced modeling: state-of-art and robustness analyses. Part IV - Conclusion and Perspectives.

CONTRIBUTIONS

Cellular robustness analysis: Alteration of the capacitance



Creation of a modified version of Rush:
The steady-state activation $m_{CaT,\infty}$ is changed by a slow activation

Figure 2: **Robustness analysis at the cellular level.** The capacitance of the model is altered from its initial value. The models (Destexhe, Drion, Huguenard and McCormick - HM) that consider the slow activation of the calcium current (blue frame) are robust. They still mimic the hyperpolarisation-induced bursting (HIB). By contrast, the models (Rush and Wang models) which consider the fast activation (gray frame) are not able to switch from tonic to burst mode. By replacing the fast activation in Rush model by a slow activation, a new model called RushCa is created. This model is now robust.

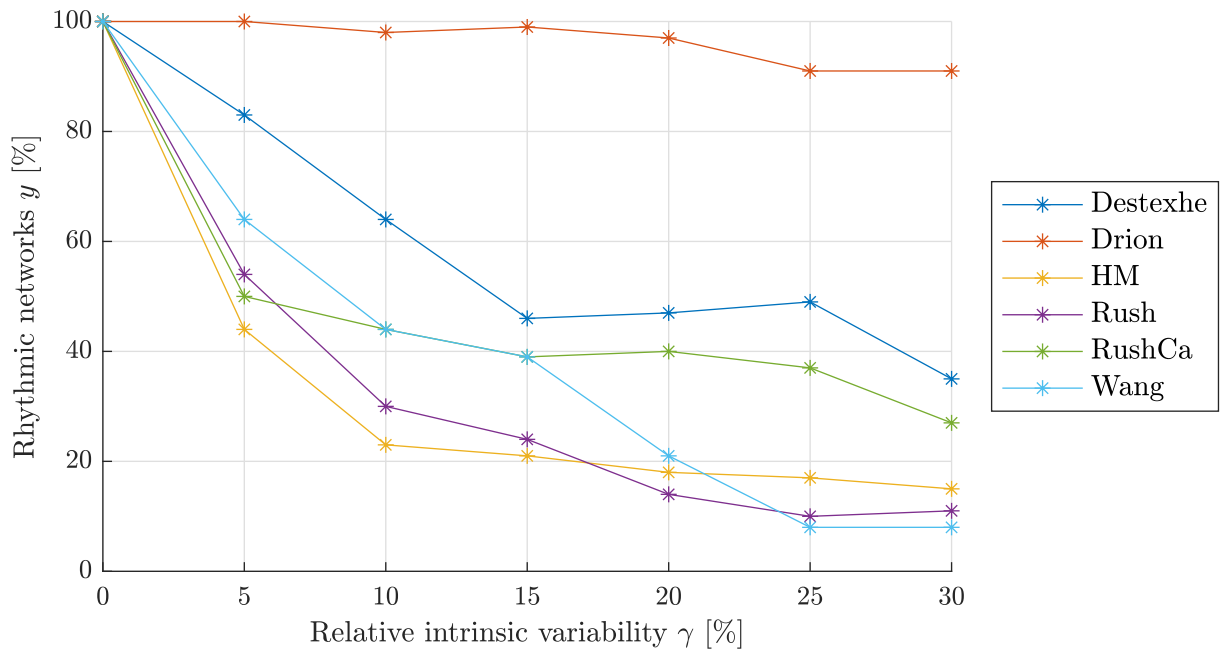


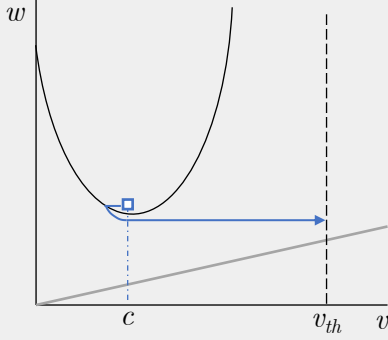
Figure 3: **Robustness analysis at the network level for conductance-based models.** Evolution of the percentage of rhythmic networks (networks that switch and burst synchronously) as a function of the relative intrinsic variability for the different conductance-based models computed with the nominal values of the intrinsic parameters.

STATE-OF-ART

without the slow dynamics of the calcium current

Fold hybrid model

$$\begin{aligned} \dot{v} &= v^2 - w + I & \text{if } v \geq v_{th}, \text{ then} \\ \dot{w} &= \epsilon(av - w) & v \leftarrow c, w \leftarrow d \end{aligned}$$

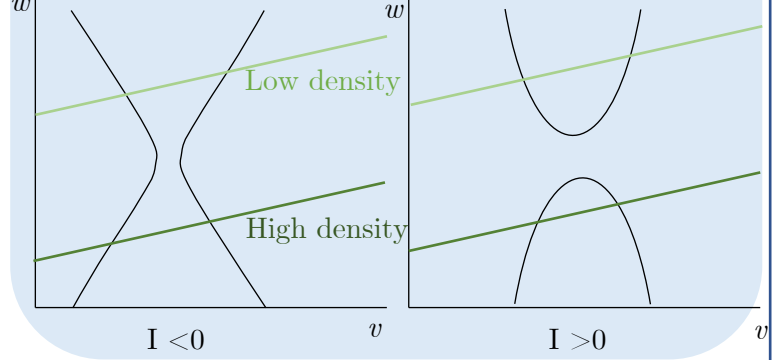


with the slow dynamics of the calcium current

Transcritical hybrid model

$$\begin{aligned} \dot{v} &= v^2 - w^2 + I & \text{if } v \geq v_{th}, \text{ then} \\ \dot{w} &= \epsilon(aV - w + w_0) & v \leftarrow c, w \leftarrow d \end{aligned}$$

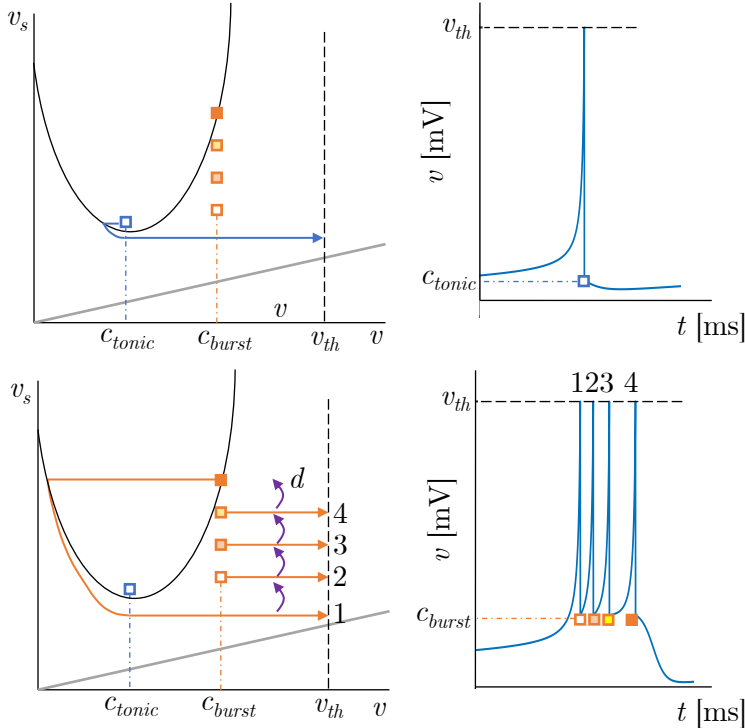
density of calcium channels



HYBRID MODELING OF THALAMIC NEURONS

Izhikevich model

$$\begin{aligned} \dot{v} &= 0.04v^2 + 5v + 140 - v_s + I & \text{if } v \geq 30, \text{ then} \\ \dot{v}_s &= a(bv - v_s) & v \leftarrow c, v_s \leftarrow v_s + d \end{aligned}$$



Switch from tonic to burst
= change the value of c
= alteration of the reset rule

HYB model

$$\begin{aligned} \dot{v} &= (v - v_{shift})^2 - x_s^2 + b(v - v_{shift})x_s + g_s x_s \\ \dot{x}_s &= \epsilon_s(a_s(v - v_{shift}) - x_s) \\ \dot{x}_{us} &= \epsilon_{us}(a_{us}(v - v_{shift}) - x_{us}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{if } v - v_{shift} \geq v_{th} \\ &v \leftarrow c, x_s \leftarrow d_s, x_{us} \leftarrow x_{us} + d_{us} \end{aligned}$$

Ultra-slow variable to mimic the de-inactivation of the T-type calcium current

Slow feedback gain
= density of the calcium channels

$g_s < 0$ = low density \longrightarrow tonic mode
 $g_s > 0$ = high density \longrightarrow bursting mode

Switch from tonic to burst
= change the value of g_s
= change the density of calcium channels

Figure 4: **Hybrid models of thalamic neuron.** Izhikevich model is based on the reduction of the Hodgkin and Huxley model. It does not integrate the slow dynamics of the calcium current. It can reproduce an hyperpolarisation-induced bursting by changing the reset rule. HYB model is based on the phase portrait altered by the slow activation of the calcium current. The hyperpolarisation-induced bursting is achieved by changing the density of calcium channels.

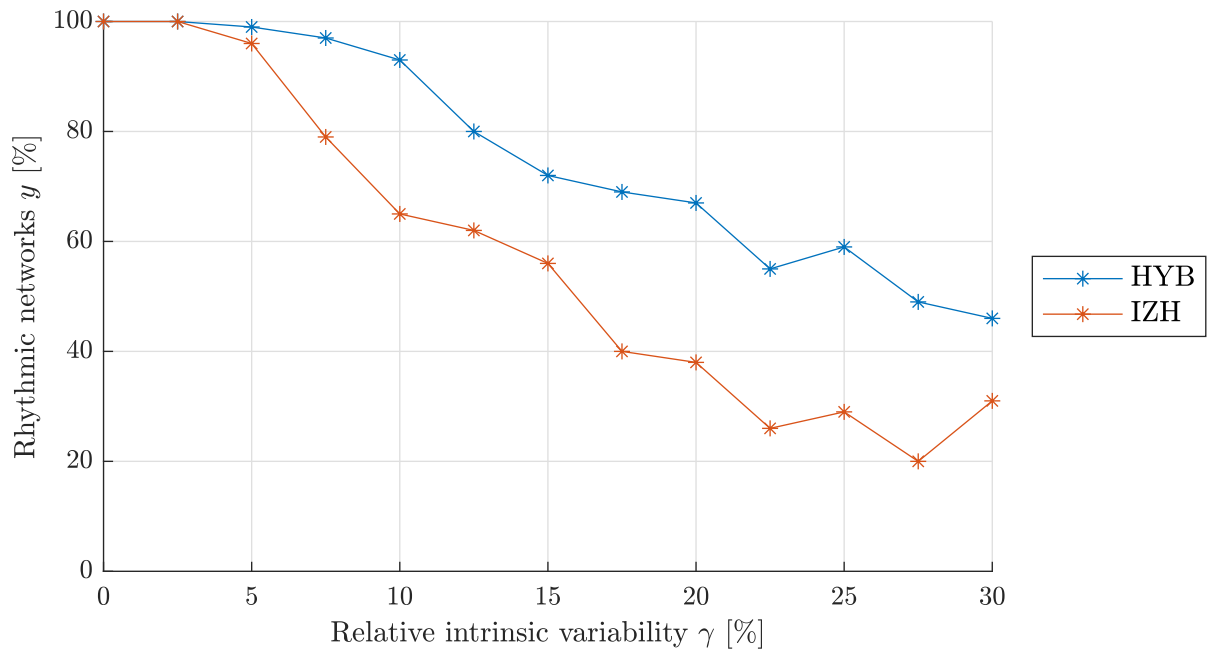


Figure 5: **Robustness analysis at the network level for hybrid models.** Evolution of the percentage of rhythmic networks (networks that switch and burst synchronously) as a function of the relative intrinsic variability for Izhikevich model and HYB model computed with the nominal values of the intrinsic parameters.