

# Att kvalitetssäkra matematiska modeller av nervceller

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING AV *Oscar Flodin*

DET FINNS MATEMATISKA MODELLER SOM BESKRIVER DEN ELEKTRISKA AKTIVITETEN HOS HJÄRNANS NERVCELLER. FÖR ATT FÖRSÄKRA SIG OM ATT DESSA MODELLER KORREKT ÅTERGER VAD SOM SKER I HJÄRNAN BEHÖVS METODER FÖR ATT MÄTA MODELLERNAS KVALITÉ. EN SÅDAN METOD HAR UTARBETATS I DETTA EXAMENSARBETE.

## Kroppens kommunikationssystem

Nervsystemet är kroppens kommunikationsorgan. Detta organ kan på flera sätt liknas vid ett elektriskt system med kablar (axoner och dendriter) och elektriska signaler (så kallade aktionspotentialer). Under de senaste 60 åren har matematiska modeller utvecklats för att beskriva den elektriska aktiviteten hos nervcellerna.

## Vikten av att studera nervsystemet

För att behandla sjukdomar som till exempel Alzheimer behöver man studera hjärnan och dess olika delar för att förstå sjukdomarnas uppkomst och förlopp. Inom hjärnforskningen har matematiska modeller av nervceller blivit en viktig del då de ger större utrymme att pröva sig fram än klassiska experiment. Modeller är också förespråkade ur ett etiskt perspektiv, då de kan minska behovet av djur inom forskningen.

## Frågeställningar

Detta examensarbete har haft tre frågeställningar, eller mål:

- Utveckla ett mått på kvaliteten hos en neuronmodell
- Säkerhetställa att detta mått fungerar genom att använda det för att förbättra en modell genom parameteroptimering
- Undersöka denna modell med hjälp av känslighetsanalys

## En metod för att mäta en modells kvalitet

För att en matematisk modell ska vara användbar behöver den korrekt kunna beskriva vad som händer i en faktisk nervcell. Detta examensarbete[1] har syftat till att utveckla en metod för att kunna jämföra en matematisk modell med mätdata från experiment på djur. En sådan metod kan alltså kvantifiera hur väl modellen lyckas efterlikna aktiviteten hos en riktig cell.

För att utveckla en metod för att mäta kvaliteten på en neuronmodell behövs en modell och motsvarande mätdata. I detta examensarbete har mätdata från en del av hjärnan som kallas cuneatus nucleus använts. Det är en liten del av hjärnan som återfinns i den nedre delen av hjärnstammen, alltså i nacken. Hjärnstammen är den del av hjärnan, som kopplar samman hjärnan med ryggmärgen. I cuneatus nucleus förbehandlas information om känsel från händerna, innan informationen skickas vidare till mer avancerade delar av hjärnan[2]. På 1950-talet tog två forskare vid namn Hodgkin och Huxley fram en modell för att matematisk kunna beskriva en nervcells elektriska aktivitet[3]. För detta arbete tilldelades de Nobelpriset i medicin 1963. En modifierad version av denna modell har använts i detta examensarbete för att matematiskt återge aktiviteten hos en cuneatus nucleus cell[4].

Det som man mäter när man gör experiment och som man således också försöker modellera är nervcellens membranpotential. Nervceller kommunicerar genom förändringar av dess membranpotential. En viktig del i denna kommunikation är något som kallas för aktionspotentialer. En aktionspotential sker när membranpotentialen på mindre än en millisekund ökar mycket för att lika snabbt gå tillbaka till

sitt ursprungsläge. Initieringen av dessa aktionspotentialer sker något slumpartat vilket gör dem svåra att korrekt återskapa i en matematisk modell. Därför används en modell i detta arbete som med hjälp av information från mätdatan sätter in aktionspotentialerna i modellen vid de korrekta tidpunkterna. Den metod som utvecklats i det här arbetet mäter sedan skillnaden i membranpotentialen hos modellen och mätdatan i tidsintervallen före, efter och mellan aktionspotentialerna. På så sätt kan man kvantifiera hur väl modellen efterliknar mätdatan. När man jämför modellen med mätdatan strävar man efter att få ett så lågt värde som möjligt, alltså att det ska vara så liten skillnad mellan modell och mätdata som möjligt. Denna metod kan även (efter eventuell vidareutveckling) användas till modeller av andra nervceller än cuneatus nucleus.

## Parameteroptimering

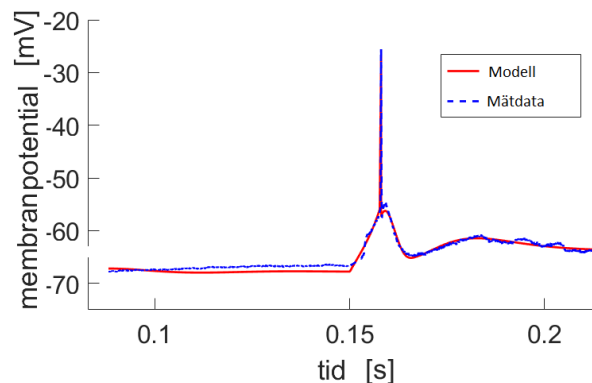
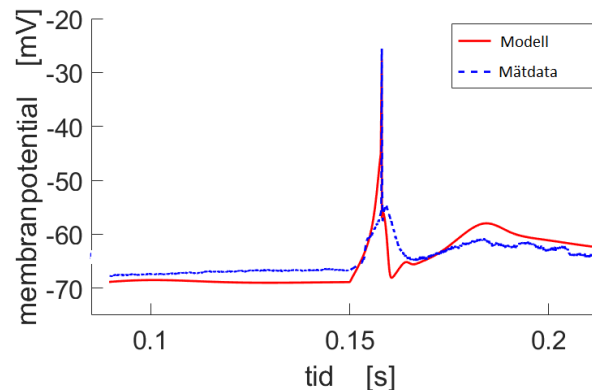
För att säkerställa sig om att den utvecklade metoden fungerar, alltså att en modell som ser bättre ut också har ett lägre fel-värde än en modell som ser sämre ut, användes metoden för att förbättra modellen av cuneatus nucleus-cellen. Detta gjordes genom att en algoritm med hjälp av kvalitets-metoden optimerade modellens parametrar. Den optimerade modellen hade ett mycket lägre fel-värde och efterliknade mätdatan mycket mer än den ursprungliga modellen. Detta visar alltså på att kvalitets-metoden fungerar. Ett exempel på modellen före och efter optimering finns i figur 1.

## Känslighetsanalys

För att förstå modellen neuronmodellen som användes bättre utfördes något som kallas för känslighetsanalys. Modellen innehåller 24 parametrar och även med god insikt i hur modellen fungerar är det svårt att få en intuition för vilka parametrar som är känsligast för variation. Känslighetsanalys innebär att man med hjälp av en algoritm på ett strukturerat vis testar att variera modellens olika parametrar för att se vilka parametrar som påverkar modellen mest när de förändras. Det visade sig att tre av parametrarna stack ut och var mycket känsligare än de andra. Alltså är det viktigt när man optimerar modellen att finna bra parametervärden för dessa tre parametrar.

## Referenser

- [1] O. Flodin, *Method to measure the quality of a neuron model compared to recorded data*, Examensarb. ISRN: LUTFD2/TFRT-6005-SE. Lunds Universitet, Lund, 2016.
- [2] H. Jörntell, F. Bengtsson, P. Geborek, A. Spanne, A. V. Terekhov m. fl., "Segregation of tactile input features in neurons of the cuneate nucleus", *Neuron*, vol. 83, nr 6, s. 1444–1452, 2014.
- [3] A. L. Hodgkin och A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve", *The Journal of physiology*, vol. 117, nr 4, s. 500, 1952.
- [4] A. Spanne, "Developing a model describing the electrophysical behavior of projection neurons in the cuneate nucleus", Opublicerat projekt, Lunds Universitet, Lund, 2011.



Figur 1: Överst: mätdata (blå) och modell innan optimering (röd), nederst: mätdata (blå) och modell efter optimering (röd).