

Budapesti Műszaki Egyetem Műszer és Méréstechnika Tanszék és  
Kandó Kálmán Villamosipari Műszaki Főiskola Természettudományi  
Tanszék

A Hodgkin-Huxley egyenletek szimulációjának egyes  
lehetőségei

Rupprich Péter és Jólesz Ferenc

Bevezetés

Hodgkin és Huxley 1952-ben publikálta az idegrost membrán ingerületi folyamatát leíró egyenleteket (Hodgkin és Huxley 1952), majd az ingerület fizikokémiai részfolyamatait megvalósító ionvezetésekkel modellezték elektromos áramkör segítségével. Munkásságuk elismeréseként 1963-ban orvosi Nobel-díjban részesültek.

A HH egyenletek, ill. modell kifejlesztését megelőzően és azt követően, számos neuronmodell született, melyek részletes ismertetésétől eltekintünk, hiszen általános elemzésük és rendszerezésük közismert (Harmon és Lewis 1964, 1966), csupán azokat szeretnénk kiemelni, amelyek még ma is heurisztikus jelentőségűek és a HH modell kialakulásában, ill. továbbfejlesztésében döntő szerepet játszottak, vagy játszanak jelenleg is.

A neuronmodellek kezdetben csak szemléltető eszközök voltak és a jelenség szintjén közelítették meg az idegsejt működésének legszembevetőbb funkcionális vonásait, az ingerületi folyamat jellemzőit (ingerületvezetés, küszöb, refrakteritás, oszcilláció). Hodgkin és Huxley eredményei azonban kísérleti vizsgálatokon alapulnak, pontos és korszerű mérési módszerek alkalmazása tette lehetővé az egzakt matematikai leírást és a modellalkotást. Szerintünk ezért indokolt, hogy még ma is, a fejlett számítástechnikai módszerek segít-

ségével a HH modellből induljunk ki, amikor a neuronmodellezés igényével lépünk fel.

Több éve foglalkozunk a HH egyenletek számítógépes szimulációjának kérdésével, a BME Műszer és Méréstechnika Tanszéken és a KKVMF Természettudományi Tanszékén. Munkánk elvégzéséhez nagy segítséget nyújtott Dr. Lábos Elemér a SOTE I. sz. Anatómiai Tanszékéről. Kezdeti eredményeinkről már egy előadásban beszámoltunk (Rupprich és Jólesz 1973), ill. két BME diplomatermben (Gesztos 1973, Pál 1974) részletesebben is megtalálható a szimulációval kapcsolatos munka összefoglalása. Célunk olyan megoldások keresése volt, melyek segítségével a neuronális működéseket úgy tudjuk szimulálni, hogy a kísérleti tényeket nem hagyjuk figyelmen kívül, szem előtt tartjuk a neuronális működések komplexitását, lehetővé tesszük a neuron-modell neuronhálózattá való csatolását. Kezdetben ezeket a célkitűzéseket még azzal is kiegészítettük, hogy a neuronmodell viszonylag egyszerű felépítésű és nagy számban multiplikálható is legyen. Ezért is kerestük a legkielégítőbb szimulációs eljárást több területen (elektronikus áramkörü modell, analóg modell, digitális modell, hibrid modell). Tapasztalataink azonban arra mutatnak, hogy az egyszerű felépítés igénye súlyos ellentmondásban van a validitás igényével. Jelen előadásunkban arra szeretnénk rámutatni, hogy a neuron modellezése a korszerű számítástechnikai eszközök felhasználásával is nehezen megoldható feladat, nem csak munkaigényes, hanem kapacitásigényes is. Véleményünk szerint nem reálisak azok az elképzelések, hogy egy neuronális objektum egyszerű felépítésű elektronikus áramkörrel, vagy egyszerű algoritmus rendszerrel szimulálható. Ha a neuron funkciójának néhány lényeges jellemzőjét (mérés-kódolás-leképezés, csatolás más objektumokkal) modellezni akarjuk, akkor kiindulhatunk a kísérleti adatokból, de a szimulációnál nem kerülhetjük el a komplexitással kapcsolatos nehézségeket. Ha nem vesszük figyelembe a neuron strukturális és funkcionális komplexitását, nem tudjuk értelmezni a kísérleti tényeket, viszont ha elhanyagoljuk a kísérleti adatokat, nem tudjuk szimulálni a neuronális információs folyamatokat (Hamilton 1965).

### Modellek és kísérletek

A teljesség igénye nélkül megkíséreljük összefoglalni azokat a modelleket, ill. kísérleti vizsgálatokat, amelyek véleményünk szerint további elméleti és kísérleti munka alapjául szolgálhatnak. Kiemeljük azokat az elméleti és kísérleti eredményeket, amelyek a HH modell közvetlen előzményeinek tekinthetők, valamint azokat, amelyek továbbfejlesztéséhez vezetnek. Végül olyan kísérleti és elméleti módszerek ismertetésére térünk ki, amelyek esetleg egy új megközelítés alapjául szolgálhatnak.

A modellek lényeges vonása, hogy kísérleti tényeket és hipotéziseket együttesen interpretálnak. Így új kérdéseket vetnek fel, amelyek további kísérletekre ösztönöznek. Jól mutatja ezt a HH modell kialakulása is. Az előzmények részben kísérleti, részben elméleti alapúak és a két oldal szinte elválaszthatatlan. A HH modell gyökerei: az ionvezetéssel kapcsolatos elképzelések (Bernstein 1912) a magvezető, vagy kábelelmélet (Hodgkin és Rushton 1946) a membrán impedanciájának mérése (Cole és Curtis 1939), a voltage-clamp módszer kifejlesztése (Hodgkin és Huxley 1952), az elektromos áramköri modellek (Rushton 1937, Schmitt 1937) és matematikai modellek (Rashevsky 1933, 1936). A HH modell kísérleti bázisa az ionáramok feszültség és időfüggésének részletes és pontos mérése. A modell maga matematikai (HH egyenletek, négy differenciálegyenlet a membránpotenciál időbeli változásának leírására), fizikokémiai (ionok, mint töltéshordozók, membránpermeabilitás) és elektronikus (ekvivalens áramkör leírása).

Az említett előzményeket és a HH modell több szemléletből való megközelítését saját munkánk során figyelembe vettük. Ugyanakkor igyekeztünk elemezni azokat a lehetőségeket is, amelyek a HH modellt követő kísérleti, ill. elméleti eredményekből adódtak. Ezek közül a legfontosabbak: az ingerlékeny membrán inhomogenitása, szinaptikus membrán leírása a HH egyenletek segítségével (Bullock és Hagiwara 1957, Hagiwara és Tasaki 1958, Takeuchi és Takeuchi 1962), a nem szinaptikus membrán diszkrét egységekre való felosztása, mozaik-elmélet (Tasaki 1958) és a nemlineáris oszcillátorokkal történő modellezés (Bonhoeffer 1948, FitzHugh 1955, 1961, 1963).

### Szimuláció

A HH egyenletek közlését követően természetesen megkísérelték a digitális, analóg és hibrid szimulációt (FitzHugh 1955, Cole és mtsi. 1955, FitzHugh és Antosiewicz 1959, Isaacs 1970, Lieberstein 1973), ill. továbbfejlesztették az elektromos áramköri modelleket (Harmon 1959, Lewis 1964, Jenik 1965, Johnson és Hanna 1969, Roy 1972). Figyelembevétel az említett szerzők tapasztalatait, olyan megközelítési utat választottunk, ami a legegyszerűbben megvalósítható elektronikus modellből indul ki, de továbbfejleszthető az analóg és digitális szimuláció irányában, majd a két utat a hibrid szimulációban metszi egymást.

Egy viszonylag egyszerű áramköri analogonból az ún. NEUROFET-ből indultunk ki (Roy 1972), amely a HH modellen alapszik és figyelembe veszi a voltage clamp módszerrel nyert adatokat. Csupán néhány áramköri elemet tartalmaz, és így számos példány építhető a különböző kísérletekre és esetleg hálózat felépítésére is alkalmas. A modell külön tartalmazza a Na és K ionáram komponenseket. A membrán ionpermeabilitásának változása a megfelelő ágba helyezett vezetéssel modellezhető. Számunkra elsősorban az ionvezetések időfüggése volt érdekes, mivel a HH modell közvetlenül realizálható két időfüggő ellenállás segítségével. Az időfüggés kézbentartása miatt választottunk vezérelhető ellenállásként FET-eket. A különböző depolarizációhoz tartozó ionvezetés-értékeket, ill. a FET karakterisztikákat összehasonlítva olyan tranzisztort választottunk, amely, mint elem alkalmas arra, hogy feszültségtől függő csatornaellenállás csökkenést mutasson (mint a vezetés maximális értékének viszonya az adott depolarizáció mellett fennálló ekvilibríumpotenciálhoz). Az egyensúlyi potenciált feszültségosztóval állítottuk be. Mivel a FET-et AC csatolásban vezéreltük, a csatornaellenállás csökkenése a megkívánt rövid ideig tartott. Mivel a modell a HH egyenleteknek közvetlenül időállandókat tartalmazó elemeit nem tartalmazta, csak egyszerű időzítő hálózatot, a dinamikus tulajdonságokat pótlólag, időzítő elemekkel állítottuk be. Mivel a K-vezetés lassabban változik, ezért vezérlését egy integráló taggal készítettük. A két ion vezetését szimuláló hálózatot párhuzamosan kapcsoltuk, kiegészítettük a membránkapacitással, valamint a vezetési ágak konstans elemeivel, ezu-

tán voltage clamp módszerrel mértük az akciós potenciált, ill. az ionáramok változását a feszültség függvényében.

A modell-áramkörrel közelítőleg kedvező görbéket tudunk elemezni a tetszőlegesen pontosítható megfelelő dinamikus időfüggvény előállításával, azaz a passzív időzítés kiküszöbölésével. Éppen a dinamikus tulajdonságok pontosabb közelítése céljából egészítettük ki az elektronikus modellt analóg szimulációval. A teljes analóg szimuláció akadálya az analóg gép kis mérete volt.

Ezért is próbálkoztunk a digitális szimulációval, bár azt általában nehézkesnek és munkaigényesnek találták (FitzHugh és Antosiewicz 1959). Ezt saját tapasztalataink is igazolták, noha a feladatot sikerült kis számítógépen (Hewlett-Packard) megoldanunk. A digitális szimuláció segítségével az ionáramok feszültség- és időfüggését a HH egyenletek leírásának megfelelően reprodukáltuk, ugyanakkor kimutattuk az ingererősség-időtartam és a küszöb összefüggését a strength-duration görbének megfelelően.

Hibrid számítógép segítségével a következő feladatokat kívánjuk megoldani: az ingerületvezetés modellezése elosztott paraméterű hálózat hibrid optimalizációja segítségével, az elektronikus modell dinamikus viselkedésének szimulációja, hálózat szimuláció. Ugyanakkor igazolni szeretnénk bizonyos elképzeléseinket, amelyek a neuronmodellés továbbfejlesztésével kapcsolatosak.

#### Továbbfejlesztés

FitzHugh (1961, 1963) sikeresen alkalmazta a nemlineáris mechanika analitikus módszereit a HH egyenletek vizsgálatára. A nemlineáris oszcillátorok van der Pol egyenleteit és a Bonhoeffer egyenleteket egyesítette (B v P modell) és kimutatta a HH egyenletekkel való hasonlóságát. Megállapította, hogy a neuronális rendszer potenciálisan instabil, de stabil limit ciklusokkal rendelkezik a fázis térben. A neuronális működés jellegzetességei, mint küszöb rekrakteritás, oszcilláció és adaptivitás, a nemlineáris oszcillátorokkal történő modellezéssel leírhatók.

Tasaki és Spyropoulos (1958) voltage clamp módszerrel kimutatták, hogy az ingerlékeny membrán heterogén állapotú rendszerekből áll.

Mindezek alapján a neuronális membránt nemlineáris oszcillátorok sokaságának fogjuk fel, amelyek között csatolások léphetnek fel és a csatolások mértéke határozza meg azt, hogy a rendszer stabilitása milyen mértékű. Már Jenik (1965) feltételezte, hogy a HH modell leírható egy visszacsatolt rendszer viselkedésének formájában. Azonban a visszacsatolás fogalma, amely bizonyos egyszerű esetekben természetes, mesterkéltté válik, ha a részek száma nagy és a közöttük fellépő kölcsönös összefüggések komplexebbé válnak. Az ilyen komplex rendszerek, és szerintünk az idegsejt is ilyen, nem kezelhetők többé-kevésbé független visszacsatoló körök összefonódott rendszereként, ezeket csak, mint sajátos egészeket lehet vizsgálni. (Ashby 1972). Ezért kívánjuk a kérdést úgy felfogni, hogy az idegsejt, mint nemlineáris oszcillátorok sokasága rendszert alkot, ha a csatolások az egyes részeket rendszerré egyesítik. Az elemzésnél figyelembe kívánjuk venni Wiener elképzeléseit a csatolt nemlineáris oszcillátorok elméletével kapcsolatban (Wiener 1958, 1965, Cowan 1965).

Feltételezzük, hogy a küszöb alatti folyamatok esetén az idegsejt membránját alkotó nemlineáris oszcillátorok sokaságának elemei között nincs szoros csatolás, a frekvencia eloszlása fehér zaj jellegű. Azok az ingerek, amelyek küszöb alattiak, nem képesek az eloszlás jellegét megváltoztatni, azaz csatolást létrehozni, ezért az egyes frekvenciákhoz tartozó energia sem képes összeadódni, az energia megoszlik a frekvenciaspektrumban és a küszöb alatti ingerek hatására az átlagos energia folytonosan változik. A küszöb feletti ingerek hatására a rendszer elemei csatolásba kerülnek, az elemek többsége rezonanciába kerül, ezen a sajátfrekvencián az egyes elemek energiája összeadódik. Ez a frekvencia azért stabil (azaz az inger bizonyos tartományban változhat), mert a rendszerben mindig van nagyszámú elem, amely nem a sajátfrekvencián oszcillál, és így a stochasztikus háttér változása kompenzálja a perturbációt. Így a sokaság (rendszer) stabilitása lényegesen nagyobb, mint az egyes elemeké. A rendszernek tehát küszöb felett is több stabil állapota (további küszöbök) van. Ez lehetővé teszi

bizonyos újabb kísérleti eredmények értelmezését, amelyek a neuron sávdiskriminációjával kapcsolatosak (Lábos és mtsi. 1973), ill. olyan elméleti elképzelésekkel is összeegyeztethető, amelyek szerint a neuron diszkrét mérési eredmény sorozattal reagál a küszöb feletti ingerekre (Jólesz és Szilágyi 1974). Ha feltételezzük, hogy a spike-szerű oszcilláció egy magas komplexitású rendszer elemei közötti kölcsönhatások eredménye (Cowan 1965), akkor ez megköveteli a statisztikus-valószínűségi szemlélet alkalmazását a neuronális elemi jelenségek leírásában is. Ugyanakkor a neuronmodellnek alkalmazni kell lennie a kódolási folyamatok leírására is. Véleményünk szerint a nemlineáris oszcillátorok sokaságával történő modellezés lehetőséget nyújt az említett problémák megoldására.

#### Irodalom

- Hodgkin, A.D., A.F.Huxley: A quantitative description of membrane current and its applications to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117: 500, 1952.
- Harmon, L.D.: Problems in neural modeling in *Neural Theory and Modelling* ed. R.F.Reiss, Stanford Univ.Press., Stanford, 1964.
- Harmon, L.D., E.R. Lewis: Neural modeling *Physiol. Rev.* 46: 513, 1966.
- Rupprich, P., F. Jólesz: A Hodgkin-Huxley differenciálegyenlet analóg és digitális szimulációja. *KKVMF Jubileumi Tudományos Ülésszak Budapest, 1973.*
- Gesztes G.: Idegelemek elektromos jelterjedésének számítógépes szimulációja. *BME Diplomaterv, 1973.*
- Pál K.: A Hodgkin-Huxley egyenletek digitális szimulációja. *BME Diplomaterv, 1974.*

- Hamilton, H.J.: The economics of neural systems modeling in Biophysics and cybernetic systems. Spartan Books, Washington, 1965.
- Bernstein, J.: Elektrobiologie Friedr. Vieweg, Braunschwig, 1912.
- Hodgkin, A.L., W.A.M. Rushton: The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc. Roy. Soc. B 133, 444 (1946).
- Cole, K.S., H.J. Curtis: Electric impedance of the squid giant axon during activity. J. gen. Physiol. 22: 649, (1939).
- Hodgkin, A.L., A.F. Huxley, B. Katz: Measurement of current voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. J. Physiol. 116: 424, 1952.
- Rushton, W.A.H.: Initiation of the propagated disturbance. Proc. Roy. Soc. B. 124: 210, 1937.
- Schmitt, O.H.: Mechanical Solution of the equations of nerve impulse propagation. Am. J. Physiol. 119, 399, 1937. An electrical theory of nerve impulse propagation. Am. J. Physiol. 119, 399, 1937.
- Rashevsky, N.: Outline of a physico-mathematical theory of excitation and inhibition. Protoplasma, 20, 42, 1933.
- Rashevsky, N.: Physico-mathematical aspects of excitation and conduction in nerves. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 4, 90, 1936.
- Bullock, Th. H., S. Hagiwara: Intracellular recording from the giant synapse of the squid. J. Gen. Physiol. 40, 565, 1957.
- Hagiwara, S., I. Tasaki: A study on the mechanism of impulse transmission across the giant synapse of the squid. J. Physiol. 143, 114, 1958.
- Takeuchi, A., N. Takeuchi: Electrical changes in pre- and postsynaptic axons of the giant synapse of Loligo. J. Gen. Physiol. 45, 1181, 1962.
- Tasaki, I., C.S. Spyropoulos: Nonuniform response in the squid axon membrane under voltage clamp. Am. J. Physiol. 193, 309, 1958.



- Bonhoeffer, K.F.: Activation of passive iron as a model for excitation of nerve. *J.Gen. Physiol.* 32, 69, 1948.
- FitzHugh, R.: Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. *Bull.Math.Biophys.* 17, 257, 1955.
- FitzHugh, R.: Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.* 1, 445, 1961.
- FitzHugh, R.: Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations. *J.Gen.Physiol.* 43, 867, 1963.
- Cole, K.S., H.A. Antosiewicz, P. Rabinowitz : Automatic computation of nerve excitation. *J.Soc.Indust.Appl.Math.* 3, 153, 1955.
- FitzHugh, R., H.A. Antosiewicz : Automatic computation of nerve excitation-detailed connections and additions. *J.Soc. Indust.Appl.Math.* 7, 447, 1959.
- Isaacs, C.D.: Analog-digital-hybrid studies of the reformulated equations of Hodgkin-Huxley. *Math.Biosci.* 7, 305, 1970.
- Lieberstein, H.M.: *Mathematical Physiology* Elsevier, Amsterdam, 1973.
- Harmon, L.D.: *Artificial Neuron Science*, 129, 962, 1959.
- Lewis, E.R.: An electronic analog of the neuron based on the dynamics of potassium and sodium fluxes. in *Neural Theory and Modeling* ed. Reiss, R.F. Stanford Univ Press Palo Alto, 1964.
- Jenik, F.: An outline of the development of a neuron model in *Cybernetics of the nervous system*. Elsevier, Amsterdam, 1965.
- Johnson, R.N., G.R. Hanna : Membrane model: a single transistor analog of excitable membrane. *J.theoret. biol.* 22, 401, 1969.

Roy, G.: A simple electronic analog of the squid axon membrane : The NEUROFET. IEEE Trans. Bio-Med. Eng. 19, 60, 1972.

Ashby, W.R.: Bevezetés a kibernetikába. Akadémia, Budapest, 1972.

Wiener, N.: Nonlinear problems in random theory. Techn. Press MIT, N.Y., 1958.

Wiener, N.: Perspectives in Cybernetics. in Cybernetics of the nervous system ed. Wiener, Schadé Elsevier, Amsterdam, 1965.

Cowan, J.D.: The problem of the organismic reliability. Idem.

Lábos E., Kruger L., Schlobassi R.: Intenzitás-diszkrimináció neuronok szóma membránjában. MET vándorgyűlés, Pécs, 1973.