

Homöostase in Neuronen

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und
Naturwissenschaften
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Gymnasiallehrerin
DANIELA DOSSING
aus Würselen

Berichter: Universitätsprofessor Dr. Sebastian Walcher

Universitätsprofessor Dr. Hermann Wagner

Universitätsprofessor Dr. Volkmar Liebscher

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 2008

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Für meine Großmutter.

Danksagung

Diese Arbeit ist im Rahmen meiner Tätigkeit am Lehrstuhl A für Mathematik an der RWTH Aachen in der Zeit von Februar 2005 bis Juli 2008 entstanden und wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG durch ein Stipendium des Graduiertenkollegs 775 'Hierarchie und Symmetrie in mathematischen Modellen' unterstützt. Hierfür danke ich insbesondere dem Sprecher des Kollegs, Herrn Prof. Dr. Gerhard Hiß.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Sebastian Walcher, für die engagierte Betreuung der Arbeit. Er hat sich immer gerne Zeit für meine Fragen genommen und meine Arbeit mit wertvollen Anregungen und Ideen vorangetrieben.

Herrn Prof. Dr. Hermann Wagner und Herrn Prof. Dr. Volkmар Liebscher danke ich jeweils für die Übernahme des Koreferates, ihrem Interesse am Thema sowie für die erfolgreiche Zusammenarbeit bei unserem MNU-Projekt.

Mein Dank geht insbesondere an den Prüfungsvorsitzenden, Herrn Prof. Dr. Hubertus Jongen, für die Durchführung des Promotionsverfahrens und für seine Unterstützung vom ersten Semester an.

Herzlich bedanken möchte ich mich zudem bei Barbara Giese, die keine Mühen gescheut und sich die Zeit genommen hat, mir bei der Aufarbeitung und Erstellung der Graphiken zu helfen.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei

- Gerrit Welper für die fruchtbaren und wichtigen Diskussionen und das Korrekturlesen des physikalischen Teils der Arbeit.
- Bernhard Pollul für die nützlichen Hinweise zu Konzept und Layout sowie für das Korrekturlesen.
- Sebastian Mayer für die Beantwortung zahlreicher Fragen zur Umsetzung konzeptioneller Ideen in $\text{\LaTeX}$.

Ein letzter Dank geht an meine Familie, die mich während der gesamten Promotionsphase in vielen Bereichen entlastet, motiviert und unterstützt hat.

Daniela Dossing

Preface

Neurons maintain their electrical activity patterns over long periods of time despite of on-going channel turnover, cell growth and varying extracellular conditions. In order to maintain these fixed patterns ABBOTT et al. suggested in 1993 that neurons may regulate the maximal conductances for various currents, which leads to a variant of the classical HODGKIN-HUXLEY model (1952), where the maximal conductance of each ionic current was assumed to be a fixed parameter rather than a dynamical. The regulation process requires feedback systems capable of reacting to changes of electrical activity on different time scales. In the model under consideration, the intracellular calcium concentration serves as such a regulatory feedback element for the regulation of maximal conductances, because this concentration links neuronal conductances to electrical activity. If the activity pattern leaves the equilibrium state the calcium sensors ensure that the values of the conductances are adapted to the modified activity level. ABBOTT et al. investigated this model and several variants, mostly with the help of numerical simulations.

The purpose of this work is a mathematical analysis of these types of models. Based on the models of ABBOTT et al. a five-dimensional system of differential equations is developed.

Intermediate steps of independent interest are

- Reduction of dimension, that is common approaches to reduce the four-dimensional system of HODGKIN and HUXLEY to a system of dimension two, as already done by FITZHUGH and NAGUMO, are described and confronted by a new approach based on the criterion of nearly-invariance. A related approach from singular perturbation theory is also discussed.
- Qualitative analysis of the reduced system, that is the functions in the model equations are generally characterized by properties like positivity or monotonicity, rather than by concrete functional expressions and the analysis proceeds accordingly. Results as well for the existence and the number of stationary points and their stability as global properties can be received.
- Maximal conductances are treated as parameters with regard to a possible HOPF bifurcation.
- Critical analysis of the ABBOTT model and the alternative model for calcium target concentrations, that is the ABBOTT model is analysed and due to some inconsistencies an alternative model for the control of homeostasis in neurons is developed.

Vorwort

Neuronen sind in der Lage, ihre elektrischen Aktivitätsmuster trotz Zellwachstum und variabler extrazellulärer Bedingungen aufrecht zu erhalten. In diesem Zusammenhang schlugen ABBOTT et al. im Jahr 1993 vor, dass Neuronen die maximalen Leitfähigkeiten der verschiedenen Ionenströme regulieren können. Dieser Ansatz führt zu einer Variante des klassischen Zellmodells von HODGKIN und HUXLEY (1952), in dem die maximalen Leitfähigkeiten als fixe Parameter aufgefasst wurden. Der Regulationsprozess benötigt Feedbacksysteme, die in der Lage sind, auf Veränderungen der elektrischen Aktivität zu reagieren. In dem hier betrachteten Modell dient die intrazelluläre Calcium-Konzentration als ein solches Feedbacksystem für die Regulation der maximalen Leitfähigkeiten. Der Grund ist darin zu sehen, dass diese Ionen-Konzentration die neuronalen Leitfähigkeiten mit der elektrischen Aktivität verbindet. Entfernt sich das Aktivitätslevel des Neurons vom Gleichgewichtszustand, dann sorgen die Sensoren dafür, dass die Leitfähigkeitswerte dem veränderten Aktivitätslevel angepasst werden. ABBOTT et al. untersuchten dieses Modell und zahlreiche Varianten, in den meisten Fällen mit Hilfe numerischer Simulationen.

Das Ziel dieser Arbeit ist eine mathematische Analyse dieser Steuerungsmodelle. Ausgehend von dem Modell von ABBOTT et al. wird ein fünfdimensionales Differentialgleichungssystem entwickelt.

Als wesentliche Zwischenschritte, die von jeweils eigenständigem Interesse sind, können angeführt werden:

- Reduktion auf Dimension 2, d.h. bekannte Ansätze zur Reduktion des vierdimensionalen Systems nach HODGKIN und HUXLEY auf ein System der Dimension zwei, wie beispielsweise von FITZHUGH and NAGUMO, werden beschrieben und diesen wird ein neuer Ansatz gegenüber gestellt, der auf dem Kriterium der Fast-Invarianz beruht. Auch ein verwandter Ansatz aus der Singulären Störungstheorie wird diskutiert.
- Qualitative Analyse des reduzierten Systems, d.h. die Funktionen sind nicht mehr durch konkrete funktionale Ausdrücke gegeben, sondern durch qualitative Eigenschaften beschrieben wie Positivität oder Monotonie. Auf diese Weise lassen sich generelle Aussagen sowohl zu Existenz und Anzahl stationärer Punkte und zu ihrem jeweiligen Stabilitätsverhalten als auch zu globalen Eigenschaften des Differentialgleichungssystems treffen.
- Die maximalen Leitfähigkeiten werden im Hinblick auf eine mögliche HOPF-Bifurkation als Parameter aufgefasst.

- Kritische Analyse des ABBOTT-Modells und des alternativen Steuerungsmodells im Hinblick auf das Erreichen des Targetwertes für die intrazelluläre Calciumkonzentration, d.h. das ABBOTT-Modell wird untersucht und wegen einiger Inkonsistenzen wird ein alternatives Modell zur Steuerung der Homöostase in Neuronen entwickelt.

Inhaltsverzeichnis

Preface	5
Vorwort	7
1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)	11
1.1 Überblick	11
1.2 Grundlagen aus der Physik und der Neurophysiologie	21
1.3 Die Arbeit von HODGKIN und HUXLEY – experimentell und mathematisch . .	31
1.3.1 Das Vorgehen zur Bestimmung der Funktion F	32
1.3.2 Das Vorgehen zur Bestimmung der Funktion H	33
1.4 Numerische Ergebnisse	36
1.4.1 Numerische Ergebnisse, $I = 0$	37
1.4.2 Numerische Ergebnisse, $I \neq 0$	40
1.4.3 Biologische Interpretation der Ergebnisse	43
1.5 Homöostase und verschiedene Modellansätze	45
1.5.1 Die Rolle von Calcium in der Zelle	46
1.5.2 Erste Modelle	48
1.5.3 Erweiterte Modelle	52
2 Reduktion auf Dimension 2	55
2.1 Das Modell von FITZHUGH und NAGUMO	55
2.2 Eine neue Heuristik	57
2.2.1 Reduktion auf Dimension 3	58
2.2.2 Reduktion auf Dimension 2	60
2.2.3 Das neue zweidimensionale Modell $(VFN)_I$ und Varianten	61
2.3 Numerische Ergebnisse	64
2.3.1 Numerische Ergebnisse, $I = 0$	64
2.3.2 Numerische Ergebnisse, $I \neq 0$	72
2.4 Zusammenfassung der numerischen Ergebnisse	79
2.5 Reduktion mit Hilfe Singulärer Störungstheorie	79
2.6 Ein Vergleich der Reduktionsansätze	82
3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem $(VFNG)_I$	85
3.1 Modell und Rechtfertigung	87
3.2 Stationäre Punkte und Stabilität	89
3.3 Globales Verhalten	100

3.4	Bifurkationen bezüglich des Parameters I	103
3.5	Der Einfluss der maximalen Leitfähigkeiten	105
3.6	Bifurkationen bezüglich des Parameters G_{Na}	112
4	Steuerungsmodelle	115
4.1	Das Steuerungsmodell nach ABBOTT und MARDER (1994)	116
4.1.1	Biologischer Hintergrund	121
4.1.2	Numerische Ergebnisse	121
4.1.3	Qualitative Charakterisierung und Analyse des Systems $(2STMG)_{\tau,I}$	128
4.1.3.1	Stationäre Punkte und Stabilität	131
4.1.3.2	Reduktion mit Hilfe Singulärer Störungstheorie	138
4.1.3.3	Positive Invarianz	141
4.2	Ein alternatives Steuerungsmodell	144
4.2.1	Hintergrund	148
4.2.2	Numerische Ergebnisse	149
4.2.3	Qualitative Charakterisierung und Analyse des Systems $(v2STMG)_{\tau,I}$	151
4.2.3.1	Stationäre Punkte und Stabilität	154
4.2.3.2	Reduktion mit Hilfe Singulärer Störungstheorie	155
4.2.3.3	Positive Invarianz	158
4.3	Beide Steuerungsmodelle im Vergleich	161
4.4	Zusammenhang mit 3.5 und 3.6	163
5	Diskussion	167
5.1	Reduktion auf Dimension 2	167
5.2	Qualitative Analyse des zweidimensionalen Systems	171
5.3	Variation der maximalen Leitfähigkeiten als Parameter	172
5.4	Modelle zur Steuerung der Homöostase in Neuronen	173
6	Anhang	179
6.1	Der Satz von TIKHONOV	179
6.2	Der Satz von POINCARÉ-BENDIXSON	180
6.3	Der Satz von ROUTH-HURWITZ	181
6.4	Weitere Graphen zu 2.3	182
	Abbildungsverzeichnis	186
	Symbolverzeichnis	195
	Literaturverzeichnis	197
	Curriculum Vitae	199

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

1.1 Überblick

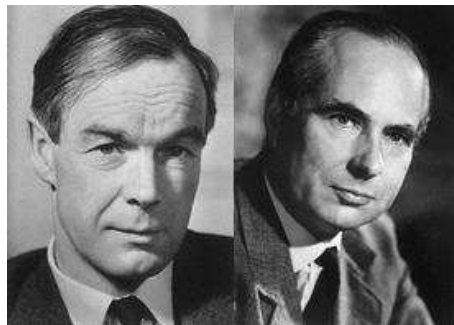


Abbildung 1.1: A. L. HODGKIN (* 1914, † 1998) und A. F. HUXLEY (* 1917)

Im Jahr 1952 entwickelten Alan L. HODGKIN und Andrew F. HUXLEY (Abb. 1.1) auf der Basis experimenteller Daten ein mathematisches Modell zur Beschreibung des lokalen Verhaltens von Nervenzellen (Neuronen) bei Reizung, basierend auf den Wechselwirkungen zwischen Ionenleitfähigkeiten und elektrischer Aktivität. Bei diesem Modell handelt es sich um ein vierdimensionales System gewöhnlicher nichtlinearer Differentialgleichungen (kurz: (HH)_I), das nach HODGKIN und HUXLEY [HH52e] folgende Gestalt hat:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} \left(I - G_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - G_K n^4 (V - E_K) - G_L (V - E_L) \right), \quad (1.1)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad (1.2)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (1.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \quad (1.4)$$

Dabei ist V die Spannung, die an der Membran des Neurons abfällt, I der durch das Neuron fließende Strom und m, n und h beschreiben den Zustand gewisser beteiligter Ionenkanäle.

Im Jahr 1963 erhielten die beiden Wissenschaftler '*for their discoveries concerning the ionic mechanisms involved in excitation and inhibition in the peripheral and central portions of the nerve cell membrane*' den Nobelpreis in Physiologie und Medizin zusammen mit Sir John ECCLES ¹.

¹Zitat aus <http://nobelprize.org>

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über das Differentialgleichungssystem $(HH)_I$ gegeben werden, speziell über die Bedeutung und qualitativen Eigenschaften der einzelnen Terme und Konstanten, ohne jedoch allzu tief in die physiologischen und physikalischen Grundlagen einzusteigen. Dies soll erst in Abschnitt 1.2 geschehen.

Bei der Beschreibung biologischer Abläufe wie beispielsweise neuronaler Prozesse befindet man sich auf zellulärer Ebene. Alle Zellen eines tierischen Organismus, so auch die Nervenzellen, sind von Zellmembranen umgeben. Da diese wegen ihres strukturellen Aufbaus als Plattenkondensator aufgefasst werden können, lässt sich der Gesamtstrom I , der die Membran passiert, als Summe eines kapazitiven Anteils I_C und von Anteilen, welche als Ionenströme I_i durch spezielle Kanäle fließen, auffassen, d.h.

$$I = I_C + \sum I_i. \quad (1.5)$$

Dabei werden alle Ströme in μA gemessen. Unter Berücksichtigung eines Natrium-, Kalium- und Leckstroms, der überwiegend aus Chloridionen besteht, d.h.

$$\sum I_i = I_{Na} + I_K + I_L \quad (1.6)$$

und der Tatsache, dass die Kapazität C_m eines Kondensators als Verhältnis der zugeführten Ladungsmenge Q zur entstandenen Spannung V bestimmt wird, d.h. dass

$$C_m = \frac{Q}{V} \quad (1.7)$$

gilt, ergibt sich durch Differenzieren von (1.7) nach t und unter Beachtung von

$$\frac{dQ}{dt} = I_C$$

mit (1.5) und (1.6):

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} \cdot I_C = \frac{1}{C_m} (I - I_{Na} - I_K - I_L). \quad (1.8)$$

Nach ABBOTT und DAYAN [AD01] ist die Kapazität der Zellmembran durch $C_m = 1 \mu F/cm^2$ gegeben. Mit dem OHM'schen Gesetz lassen sich die drei Ionenströme aus (1.6) schreiben als

$$I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na}), \quad (1.9)$$

$$I_K = g_K(V - E_K), \quad (1.10)$$

$$I_L = G_L(V - E_L), \quad (1.11)$$

wobei E_{Na} , E_K und E_L die Gleichgewichts- bzw. NERNST-Potentiale der Ionenströme (gemessen in mV) darstellen. Bei der Konstanten $G_L > 0$ (gemessen in mS) handelt es sich um die Maximalleitfähigkeit des Leckkanals, die als spannungsunabhängig angenommen wird. Um den Unterschied zu den spannungsabhängigen Leitfähigkeiten des Natrium- und Kaliumkanals zu verdeutlichen, wird in (1.9) und (1.10) als Notation für die Leitfähigkeit ein kleiner Buchstabe statt eines Großbuchstabens verwendet. Die Bedeutung des NERNST-Potentials

lässt sich erklären, indem man beispielsweise in (1.9) $V = E_{Na}$ einsetzt. Es ergibt sich ein Strom von $I_{Na} = 0$, d.h. für diese Spannung fließen netto keine Na^+ -Ionen durch die Membran. Die Werte dieser Gleichgewichtspotentiale variieren in der Literatur sehr stark, da sie beispielsweise vom Zelltyp und dem untersuchten Organismus abhängen. So finden sich in ECKERT [Ec00] die Werte

$$E_{Na} = +65, \quad E_K = -90, \quad E_L = -63$$

(Angaben jeweils in mV), während in ABBOTT und DAYAN [AD01] die Gleichgewichtspotentiale durch

$$E_{Na} = +50, \quad E_K = -77, \quad E_L = -54,387$$

(Angaben jeweils in mV) gegeben sind. In dieser Arbeit sollen für numerische Berechnungen die Werte aus [AD01] zu Grunde gelegt werden. Den Angaben in [Ec00], [AD01] und auch weiteren Quellen ist gemeinsam, dass immer die Beziehung

$$E_K < E_L < 0 < E_{Na}$$

gilt.

Bei den Parametern g_{Na} bzw. g_K in (1.9) bzw. (1.10) handelt es sich um die Leitfähigkeit des jeweiligen Ionenkanals. Ihr Wert zu einer gegebenen Zeit t ist gegeben durch

$$g_{Na} = G_{Na} P_{Na} \quad (1.12)$$

bzw.

$$g_K = G_K P_K \quad (1.13)$$

mit spannungsunabhängigen Konstanten $G_{Na}, G_K > 0$. Hierbei, wie bereits bei G_L aus (1.11), handelt es sich um die Maximalleitfähigkeiten der jeweiligen Ionenkanäle, die nach ABBOTT und DAYAN [AD01] folgende Werte annehmen:

$$G_{Na} = 120, \quad G_K = 36, \quad G_L = 0,3$$

(Angaben jeweils in mS). In den Gleichungen (1.12) und (1.13) beschreiben P_{Na} und P_K die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ionenkanal geöffnet ist, d.h. für die entsprechenden Ionen passierbar. Im Fall des Kaliumkanals lässt sich diese nach HODGKIN und HUXLEY [HH52e] schreiben als

$$P_K = n^4. \quad (1.14)$$

Dabei ist die sogenannte Gatingvariable n in (1.14) von der Spannung abhängig und ihre Werte variieren zwischen 0 und 1. Den Exponenten legten HODGKIN und HUXLEY in Anpassung an ihre experimentell ermittelten Daten fest, da ihnen zu Beginn der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts noch nichts über den strukturellen Aufbau von Ionenkanälen bekannt war. Erst Jahre später zeigte sich, dass der Wert des Exponenten auf die vier Untereinheiten des Kaliumkanals zurückzuführen ist. Der Übergang von geöffnetem zu geschlossenem Zustand des Kaliumkanals und umgekehrt kann durch das Diagramm in Abbildung 1.2 beschrieben werden.

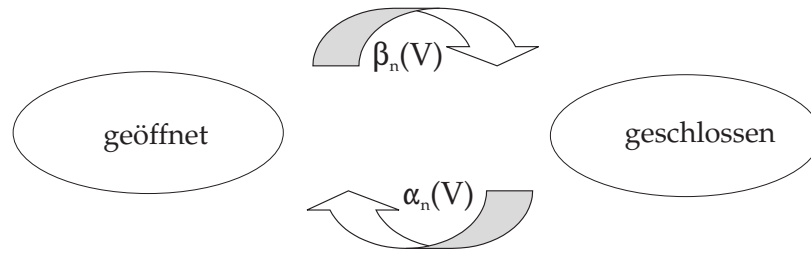


Abbildung 1.2: Öffnungs- und Schließrate des Kaliumkanals

Dabei stellen $\alpha_n(V)$ bzw. $\beta_n(V)$ spannungsabhängige nichtnegative Funktionen dar, welche die Öffnungs- bzw. Schließrate des Kaliumkanals beschreiben. Das Öffnen und Schließen des Kanals wird folglich durch die Spannung V beeinflusst. Dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kanal öffnet, proportional zu der Wahrscheinlichkeit, dass der Kanal geschlossen ist, multipliziert mit der Öffnungsrate $\alpha_n(V)$. Analog ergibt sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kanal schließt. Dann ist die Rate, mit der sich die Öffnungswahrscheinlichkeit ändert, durch die Differenz beider Terme gegeben:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \quad (1.15)$$

Dabei wurden die Funktionen $\alpha_n(V)$ und $\beta_n(V)$ den experimentellen Daten angepasst und sind nach ABBOTT und DAYAN [AD01] gegeben durch:

$$\alpha_n(V) = \frac{0,01(V + 55)}{1 - \exp(-0,1(V + 55))} \quad \text{und} \quad \beta_n(V) = 0,125 \exp(-0,0125(V + 65)).$$

Das qualitative Verhalten dieser Funktionen für $V \in [-150; 50]$ lässt sich anhand von Abbildung 1.3 kurz erläutern.

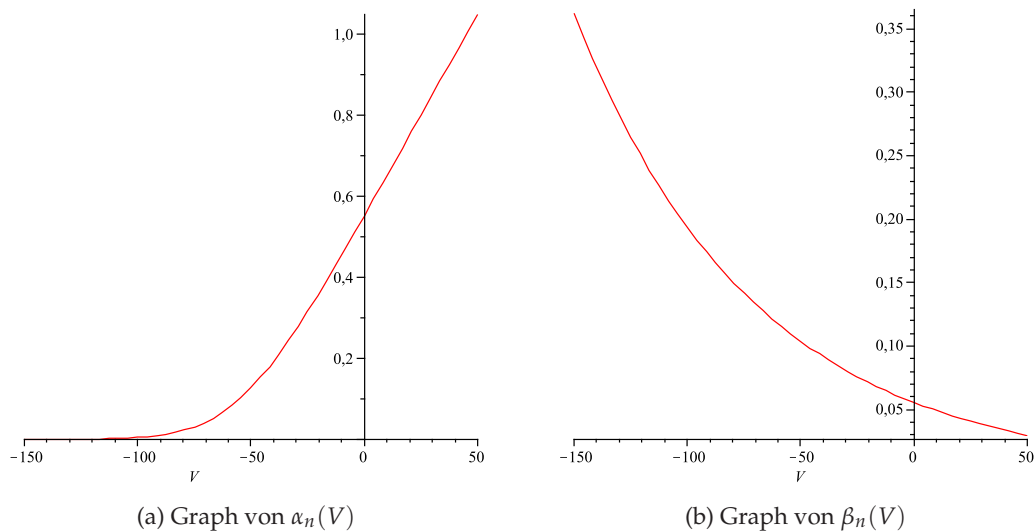


Abbildung 1.3: Graphen von $\alpha_n(V)$ und $\beta_n(V)$ im Vergleich

Man erkennt, dass der Graph der Öffnungsrate $\alpha_n(V)$ mit steigender Spannung V auf dem betrachteten Intervall streng monoton wächst, wohingegen der Graph der Schließrate $\beta_n(V)$ streng monoton fällt. Außerdem sind beide Funktionen nichtnegativ.

Insgesamt ergibt sich mit (1.10), (1.13) und (1.14) für den Kaliumstrom I_K folgende Kinetik:

$$I_K = G_K n^4 (V - E_K) \quad (1.16)$$

mit

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \quad (1.17)$$

Im Rahmen der Berechnung stationärer Punkte in den Kapiteln 2, 3 und 4 erhält man aus

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n = 0$$

die spannungsabhängige Funktion

$$\eta_n(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \quad (1.18)$$

mit $\alpha_n(V), \beta_n(V) > 0$. Diese Funktion beschreibt in Abhängigkeit von V den Wert für n im Gleichgewicht. Der Graph der Funktion $\eta_n(V)$ als auch der Graph von $\eta_n^4(V)$ (beide Abb. 1.4) zeigen eine Sättigungskinetik.

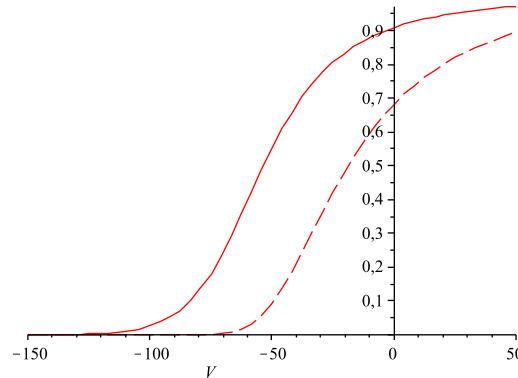


Abbildung 1.4: Graphen von $\eta_n(V)$ und $\eta_n^4(V)$ (gestrichelt)

Ein Vergleich der Abbildungen 1.3 und 1.4 macht deutlich, dass für die numerischen Berechnungen in den Abschnitten 1.4 und 2.3 der Bereich ab einer Spannung von $V = -60\text{mV}$ von physiologischem und mathematischem Interesse sein wird. Gemäß Abbildung 1.3 werden in diesem Bereich in Abhängigkeit von der Spannung mehr Kaliumkanäle geöffnet als gleichzeitig wieder geschlossen werden, so dass insgesamt die Anzahl der offenen Kanäle zunimmt, wodurch mehr K^+ -Ionen die Membran passieren können. Die Funktion $\eta_n(V)$ erreicht bei einem Spannungswert von $V = -60\text{mV}$ ungefähr den halbmaximalen Funktionswert, während die Funktion $\eta_n^4(V)$ links von diesem Wert verschwindet, so dass eine Betrachtung ab

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

einer Spannung von $V = -60\text{mV}$ in diesem Fall ebenfalls als sinnvoll erachtet wird (Abb. 1.4).

Bei der Betrachtung des Natriumstroms I_{Na} kann man bei der Herleitung grundsätzlich analog wie oben vorgehen, es muss aber beachtet werden, dass das Öffnen und Schließen der entsprechenden Kanäle einer anderen Kinetik genügt als bei den Kaliumkanälen zuvor. Hier gibt es zwei gegenläufige Prozesse, die am Öffnen und Schließen beteiligt sind. Aus diesem Grund haben HODGKIN und HUXLEY zwei Gatingvariablen m und h eingeführt, die ebenfalls von der Spannung V abhängen und Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Insgesamt erhält man so für den Natriumstrom I_{Na} mit (1.9), (1.12) und unter Beachtung von

$$P_{Na} = m^3 h$$

folgenden Ansatz:

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \quad (1.19)$$

mit

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (1.20)$$

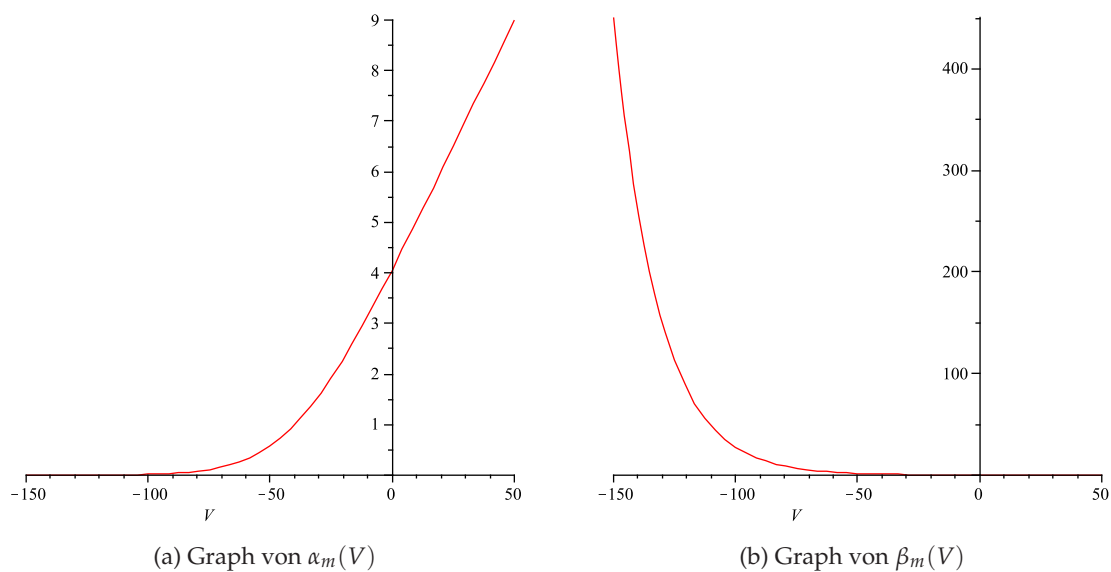
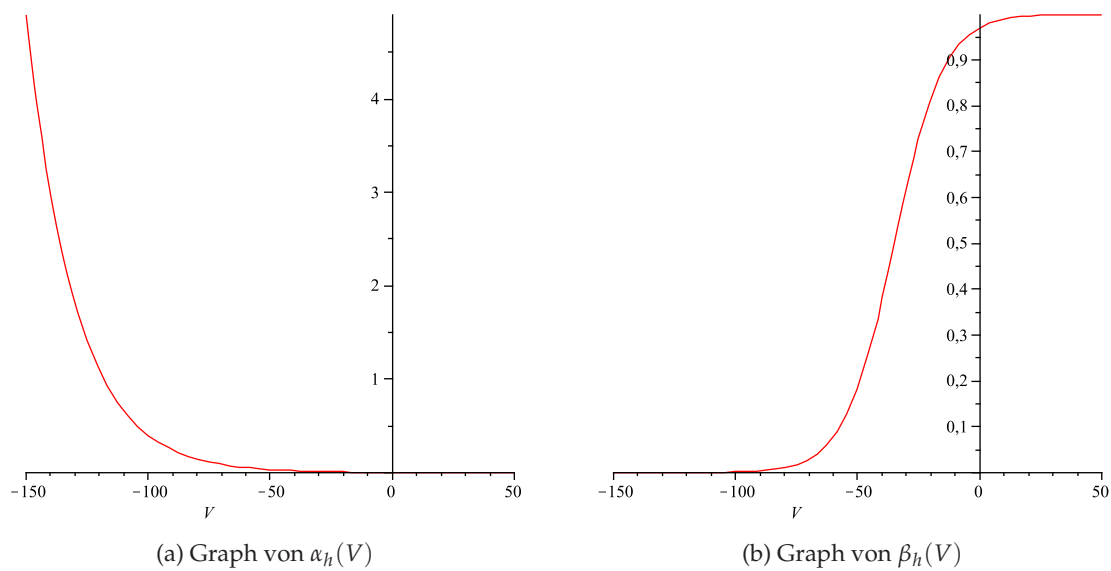
und

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \quad (1.21)$$

Die Wahl der Exponenten der Gatingvariablen m und h in (1.19) ist auch hier in Anpassung an die Ergebnisse von Messreihen geschehen, ebenso die Wahl der Funktionen $\alpha_m(V)$, $\beta_m(V)$, $\alpha_h(V)$ und $\beta_h(V)$, die nach ABBOTT und DAYAN [AD01] wie folgt gegeben sind

$$\begin{aligned} \alpha_m(V) &= \frac{0,1(V + 40)}{1 - \exp(-0,1(V + 40))}, & \alpha_h(V) &= 0,07 \exp(-0,05(V + 65)), \\ \beta_m(V) &= 4 \exp(-0,0556(V + 65)), & \beta_h(V) &= \frac{1}{1 + \exp(-0,1(V + 35))}. \end{aligned}$$

Auch hier lässt sich das qualitative Verhalten dieser Funktionen für $V \in [-150; 50]$ anhand der jeweiligen Funktionsgraphen kurz erläutern.

Abbildung 1.5: Graphen von $\alpha_m(V)$ und $\beta_m(V)$ im VergleichAbbildung 1.6: Graphen von $\alpha_h(V)$ und $\beta_h(V)$ im Vergleich

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

Die Abbildungen 1.5 und 1.6 zeigen, dass die Gatingvariablen m und h eine entgegengesetzte Spannungsabhängigkeit aufweisen. Während $\alpha_m(V)$ mit zunehmender Spannung monoton wächst, ist die Funktion $\alpha_h(V)$ monoton fallend (bei den Funktionen $\beta_m(V)$ und $\beta_h(V)$ verhält es sich umgekehrt). Auch hier sind die beteiligten Funktionen alle nichtnegativ.

Aus

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m = 0$$

und

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h = 0$$

ergeben sich die spannungsabhängigen Funktionen

$$\eta_m(V) := \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}$$

und

$$\eta_h(V) := \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)}$$

mit $\alpha_m(V), \beta_m(V) > 0$ und $\alpha_h(V), \beta_h(V) > 0$. Diese werden u.a. bei der Berechnung stationärer Punkte hilfreich sein. Dabei weisen auch hier die jeweiligen Graphen der Funktionen $\eta_m(V)$ (Abb. 1.7a) und $\eta_h(V)$ (Abb. 1.7b) eine Sättigungskinetik auf. Die Funktion

$$\phi_1(V) := \eta_m^3(V)\eta_h(V)$$

(Abb. 1.8) dagegen, welche bei der numerischen und qualitativen Untersuchung des reduzierten Differentialgleichungssystems in den Kapiteln 2 und 3 eine Rolle spielen wird, zeigt einen Wechsel des Monotonieverhaltens und nimmt bei

$$V \approx -32\text{mV}$$

ein lokales Maximum an. Die Abbildungen 1.5 bis 1.8 legen auch hier nahe, dass der Bereich ab einer Spannung von $V = -60\text{mV}$ von physiologischem und mathematischem Interesse sein wird. Ein Vergleich von Abbildung 1.4 und Abbildung 1.8 gibt einen ersten Hinweis auf die unterschiedliche Kinetik der Kalium- und Natriumkanäle. Die Kaliumkanäle reagieren bei zunehmender Spannung etwas versetzt zu den Natriumkanälen. So erreicht die Funktion $\eta_m^4(V)$ bei $V \approx -20\text{mV}$ den halbmaximalen Funktionswert (Abb. 1.4), während die Funktion $\phi_1(V)$ bei $V \approx -32\text{mV}$ das Maximum erreicht hat und für höhere Spannungen streng monoton fallend ist (Abb. 1.8).

Für den Leckstrom I_L gilt Gleichung (1.11), da die zugehörige maximale Leitfähigkeit $G_L > 0$ als nicht spannungsabhängig angenommen wird. Setzt man daher (1.11), (1.16) und (1.19) in (1.8) ein, so ergibt sich insgesamt Gleichung (1.1). Und zusammen mit (1.17), (1.20) und (1.21)

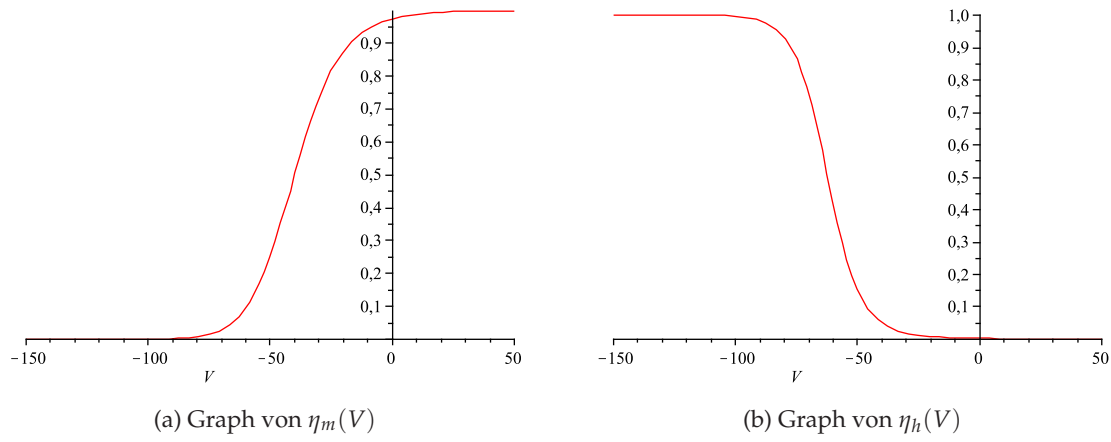


Abbildung 1.7: Graphen von $\eta_m(V)$ und $\eta_h(V)$ im Vergleich

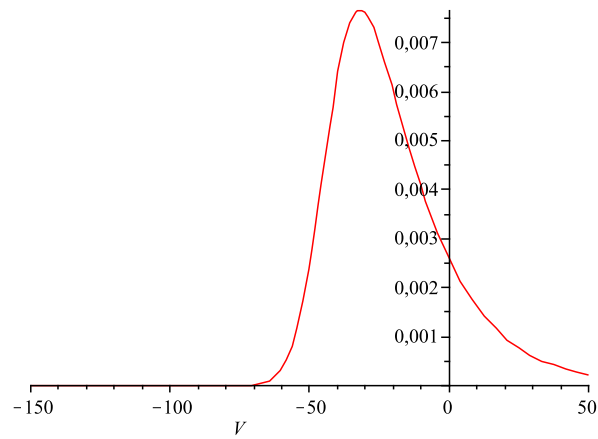


Abbildung 1.8: Graph von $\phi_1(V)$

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

ergibt sich insgesamt das komplette vierdimensionale Differentialgleichungssystem $(HH)_I$ nach HODGKIN und HUXLEY mit $I \in \mathbb{R}$, wie in (1.1) bis (1.4) bereits beschrieben:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= \frac{1}{C_m} \left(I - G_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - G_K n^4 (V - E_K) - G_L (V - E_L) \right), \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h,\end{aligned}$$

mit den Konstanten

C_m	$1\mu\text{F}/\text{cm}^2$
G_{Na}	120mS
G_K	36mS
G_L	$0,3\text{mS}$
E_{Na}	50mV
E_K	-77mV
E_L	$-54,387\text{mV}$

und spannungsabhängigen Funktionen

$\alpha_m(V)$	$\frac{0,1(V+40)}{1-e^{-0,1(V+40)}}$
$\beta_m(V)$	$4e^{-0,0556(V+65)}$
$\alpha_n(V)$	$\frac{0,01(V+55)}{1-e^{-0,1(V+55)}}$
$\beta_n(V)$	$0,125e^{-0,0125(V+65)}$
$\alpha_h(V)$	$0,07e^{-0,05(V+65)}$
$\beta_h(V)$	$\frac{1}{1+e^{-0,1(V+35)}}$

jeweils nach ABBOTT und DAYAN [AD01].

1.2 Grundlagen aus der Physik und der Neurophysiologie

Zu Beginn dieses Abschnitts soll kurz das physiologische Problem inklusive der physikalischen Grundlagen beschrieben werden. Auch sollen einige Begriffe, die im Folgenden häufiger gebraucht werden, kurz definiert und in ihrem Zusammenhang erläutert werden. Die verwendeten Fakten und Textauszüge wurden dabei CAMPBELL [Ca03] entnommen.

Die strukturelle und funktionelle Einheit des Nervensystems ist das Neuron (Abb. 1.9²), das für die Informationsaufnahme, -verarbeitung und -weitergabe verantwortlich ist. Allein im menschlichen Gehirn finden sich bei einem Erwachsenen etwa 10^{11} Neuronen, was jedoch im Vergleich zu nicht-neuralen Zellen, wie beispielsweise Gliazellen³, eine eher geringe Anzahl ist.

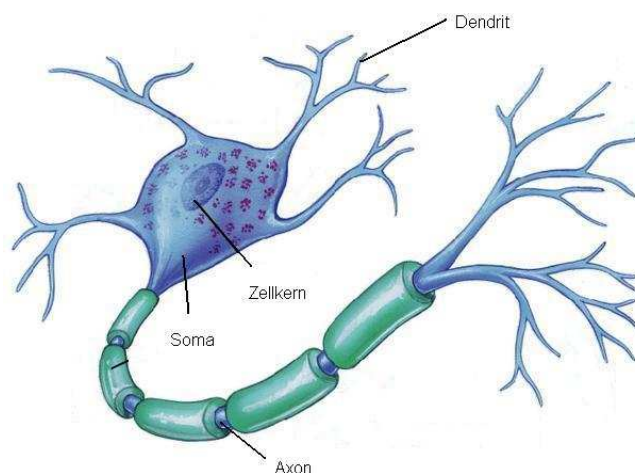


Abbildung 1.9: (Vereinfachter) Aufbau eines Neurons bei Vertebraten

Ein Neuron besitzt einen Zellkörper (Soma), der den Zellkern und weitere Organellen enthält. Von ihm gehen mehrere dünne Fortsätze, die Neuriten, aus. Dabei gibt es zwei Typen solcher Faserfortsätze. Dendriten einerseits sind kurze, stark verzweigte Fortsätze, die Eingänge von anderen Zellen empfangen und diese Informationen als elektrisches Signal zum Zellkörper hinleiten. Nervenfasern (Axone) auf der anderen Seite sind normalerweise viel länger als Dendriten und leiten vom Neuron ausgehende Informationen zu anderen Zellen weiter. Beide haben dabei Mechanismen entwickelt, die es ihnen ermöglichen, Informationen über große Entfernungen mit hoher Genauigkeit und ohne Informationsverluste zu übertragen. Wie in Abbildung 1.9 zu sehen, haben Vertebraten die Myelinisierung bestimmter Axonsegmente zur Erhöhung der Längskonstante und somit zur Erhöhung der longitudinalen Ausbreitung

²Graphik entnommen aus <http://www.pmdfoundation.org/images/neuron.gif>

³Gliazellen sind maßgeblich am Stoff- und Flüssigkeitstransport sowie an der Aufrechterhaltung der Homöostase im Gehirn beteiligt und wirken im Prozess der Informationsverarbeitung, -speicherung und -weiterleitung. Im menschlichen Gehirn gibt es ca. 10- bis 50-mal mehr Gliazellen als Neuronen. Sie sind kleiner als die Nervenzellen und beanspruchen ca. 50% des Gehirns. (aus CAMPBELL [Ca03])

des Stromflusses entwickelt. Um die Übertragung von Informationen auf andere Neuronen zu gewährleisten, besitzen Axone und Dendriten spezialisierte synaptische Endigungen, welche durch die Abgabe chemischer Botenstoffe (Neurotransmitter) Signale von einem Neuron zu einer anderen Zelle (z.B. Nerven- oder Muskelzelle) übertragen. Alternativ kann eine Zelle auch auf elektrischem Weg Informationen weiterleiten. Bei einer elektrischen Synapse sind die prä- und postsynaptische Membran durch spezielle Proteinstrukturen, die sogenannten 'gap junctions', miteinander verbunden. Jedoch sind solche Synapsen relativ selten.

Das physiologische Verhalten eines Neurons hängt, wie bereits in Abschnitt 1.1 angedeutet, entscheidend von den morphologischen und physikalischen Eigenschaften seiner Zellmembran ab. Alle biologischen Membranen sind nach dem gleichen Prinzip aufgebaut: Sie bestehen aus einer Doppelschicht von Phospholipiden, in die Membranproteine ein- und aufgelagert sind (sog. integrale und periphere Membranproteine), welche u.a. als Ionenkanäle für den Durchtritt von Ionen fungieren (Abb. 1.10, ohne periphere Proteine).

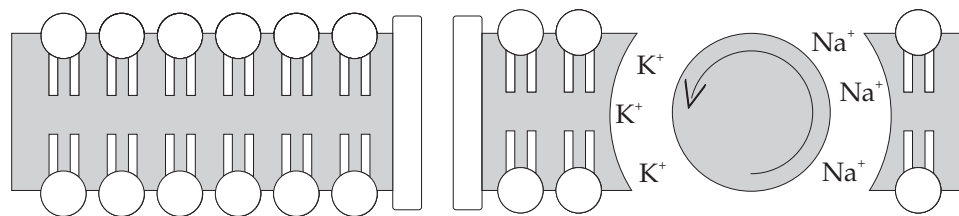


Abbildung 1.10: (Vereinfachter schematischer) Aufbau einer Zellmembran

Aus der Morphologie resultieren u.a. zwei wichtige physikalische Eigenschaften einer Zellmembran:

1. Die Doppelschicht von Phospholipiden ist für geladene Moleküle und Ionen undurchlässig; sie trennt Ladungen voneinander und kann daher durch einen Plattenkondensator modelliert werden (Abb. 1.11). Dabei ist die Membrankapazität C_m als Produkt der spezifischen Kapazität $c_m \approx 10 \frac{\text{nF}}{\text{mm}^2}$ und der Membranoberfläche mit einer Größe von $0,01 - 0,1 \text{ mm}^2$ nach ABBOTT und DAYAN [AD01] durch $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ gegeben.



Abbildung 1.11: Zellmembran als Plattenkondensator und das zugehörige Schaltbildsymbol

2. Ionenkanäle erlauben, sobald sie sich öffnen, einen schnellen Fluss von Ionen entlang ihrer Gradienten über die Zellmembran. Sie können daher als leitendes Medium aufgefasst werden und besitzen einen elektrischen Widerstand R (Abb. 1.12) mit

$$R = \frac{1}{G}$$

für die maximale Leitfähigkeit G des entsprechenden Ionenkanals. Diese hat die Einheit Siemens ($= \frac{1}{\Omega}$).

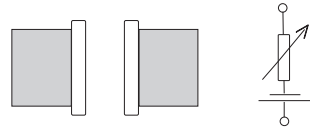


Abbildung 1.12: Ionenkanal als Widerstand und das zugehörige Schaltbildsymbol

Die Ionengradienten über der Membran werden von Ionenpumpen aufrecht erhalten (Abb. 1.13).

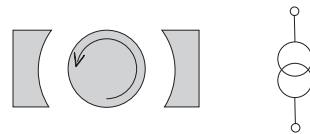


Abbildung 1.13: Ionenpumpen als Stromquelle und das zugehörige Schaltbildsymbol

Eine Zellmembran lässt sich daher als elektrischer Schaltkreis modellieren (Abb. 1.14).

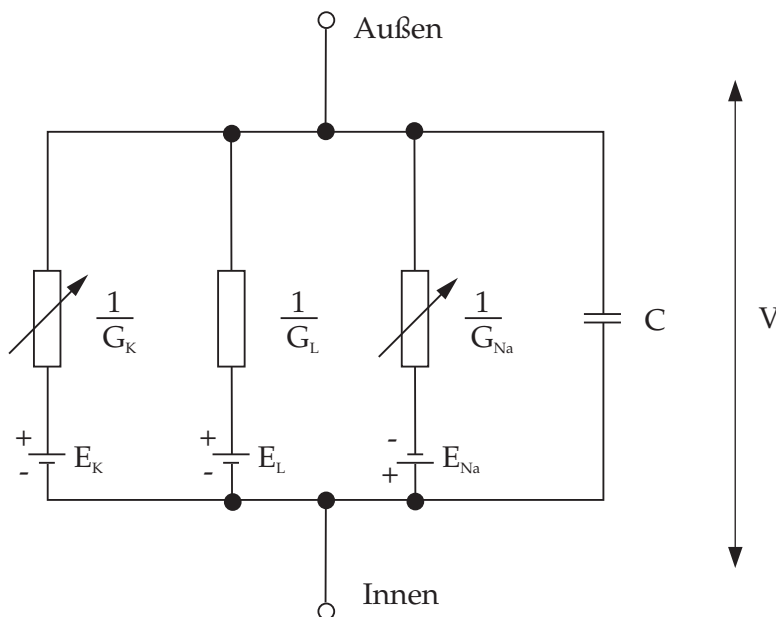


Abbildung 1.14: Elektrischer Schaltkreis als Modell einer Zellmembran

Die beiden genannten physikalischen Eigenschaften einer Zellmembran sind für die elektrische Aktivität eines Neurons verantwortlich, da sie dazu beitragen, dass sich an der Membran eine elektrische Spannung V ausbildet, das sogenannte Membranpotential (gemessen in mV), das mit Mikroelektroden und Oszillographen gemessen werden kann. Dabei werden präzise

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

mechanische Steuergeräte benutzt, um die feine Spitze einer Elektrode in ein Neuron einzusteichen. Eine Referenzelektrode verbleibt außerhalb der Zelle. Mit dem Voltmeter wird die Spannungsdifferenz zwischen diesen beiden Elektroden gemessen. Diese liegt in einer tierischen Zelle bei etwa -50 bis -100mV . Das Minuszeichen weist darauf hin, dass die Innenseite der Zelle im Vergleich zur Außenseite negativ geladen ist. Ein Neuron im Ruhezustand hat normalerweise ein Membranpotential von $E_r = -70\text{mV}$. Dieses Membranpotential E_r eines nicht stimulierten Neurons nennt man Ruhepotential. Es entsteht einerseits aufgrund von Unterschieden in der Ionenzusammensetzung zwischen intra- und extrazellulärer Flüssigkeit. Andererseits hält die selektive Permeabilität der Zellmembran Barrieren für bestimmte Ionen zwischen den beiden Flüssigkeiten aufrecht.

Intra- und extrazelluläre Flüssigkeiten enthalten verschiedene Arten von gelösten Stoffen, einschließlich einer Vielzahl von Ionen. Die Zusammensetzung variiert jedoch von Organismus zu Organismus. Beispielsweise stellen im Inneren der Zelle Kaliumionen (K^+) den Hauptteil an positiv geladenen Ionen, wohingegen Natriumionen (Na^+) in nur geringer Menge vorkommen. Außerhalb der Zelle ist die Situation umgekehrt: Hier ist Na^+ das Hauptkation und K^+ findet sich in weit geringerer Konzentration. Innerhalb der Zelle wird die Hauptzahl der Anionen durch Proteine, Aminosäuren, Sulfate, Phosphate, Carbonsäure-Anionen und andere negativ geladene Ionen gestellt, die in der Regel kollektiv als A^- bezeichnet werden. Chloridionen (Cl^-) finden sich hier nur in relativ geringer Konzentration. Außerhalb der Zelle ist Cl^- das Hauptanion. Andere Anionen sind zwar vorhanden, aber in Bezug auf die Entstehung des Membranpotentials von nur untergeordneter Bedeutung.

Die Kenntnis dieser Ionenzusammensetzung im intra- und extrazellulären Milieu war bereits zu Beginn der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts durch zahlreiche Messungen vorhanden. Mit der Erfindung der Voltage-clamp Methode (Abb. 1.15) war man dann auch in der Lage, Ionenströme durch die Membran zu messen und zu analysieren. Diese erstmals im Jahr 1949

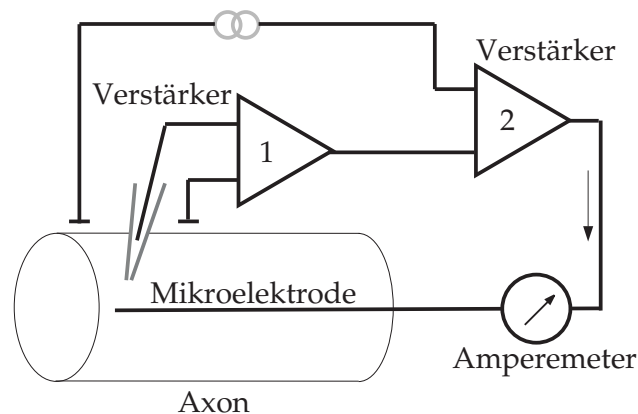


Abbildung 1.15: Aufbau eines Voltage-clamp-Experimentes

von COLE am Riesenaxon des Tintenfischs (Kalmar *Loligo*) angewandte Methode erlaubte, das Verhalten der Ionenströme und der Membrankanäle an der Zellmembran zu studieren. Dabei bedient sie sich eines elektronischen Regelkreises, der die Membranspannung auf ei-

nem zuvor vom Experimentator bestimmten Wert konstant hält, während gleichzeitig der Ionenstrom durch die Membran gemessen wird. Mit Hilfe dieser Technik waren HODGKIN und HUXLEY in der Lage, die Kinetik von Leitfähigkeiten zu messen und im Speziellen Na^+ - und K^+ -Ströme als einzelne Stromkomponenten zu ermitteln.

Um dies zu verdeutlichen, lässt sich zunächst der Gesamtstrom I aufgrund der bereits erwähnten Kondensatoreigenschaft der Membran schreiben als:

$$I = I_C + \sum I_i \quad (1.22)$$

(vgl. (1.5)). Der durch das Neuron fließende Strom I wird also aufgeteilt in einen kapazitiven Anteil I_C , der die Membran lädt, und in Anteile, die als Ionenströme I_i durch spezielle Kanäle fließen. Dabei werden alle Ströme in μA gemessen. Der Konvention folgend, wird ein Strom I als positiv bzw. negativ definiert, wenn er zellaustrwärts bzw. -einwärts gerichtet ist (vgl. ABBOTT und DAYAN [AD01]). Aus der Beziehung

$$C_m = \frac{Q}{V}$$

(vgl. (1.7)), d.h. aus der Tatsache, dass die Kapazität C_m als Verhältnis der zugeführten Ladungsmenge Q zur entstandenen Spannung V bestimmt wird, folgt durch Differenzieren nach t unter Beachtung von

$$\frac{dQ}{dt} = I_C$$

für den kapazitiven Anteil:

$$I_C = C_m \cdot \frac{dV}{dt}.$$

Dieser Gleichung nach ändert beispielsweise ein Strom von $1\mu A$ das Membranpotential eines Neurons mit einer Kapazität von $1\mu F$ um $1 \frac{mV}{ms}$. Eingesetzt in (1.22) ergibt sich:

$$I = C_m \cdot \frac{dV}{dt} + \sum I_i. \quad (1.23)$$

Ausgehend von (1.23) kann man die Funktionsweise der Voltage-clamp Methode erklären. Das Experiment ist so aufgebaut, dass die Membranspannung V zunächst auf einen Wert eingestellt und anschließend konstant gehalten wird, folglich gilt:

$$\frac{dV}{dt} = 0.$$

Dann folgt mit (1.23):

$$I = \sum I_i,$$

d.h. der Gesamtstrom I setzt sich aus den einzelnen Ionenströmen zusammen, die somit direkt gemessen werden können. Ein Problem, das sich bei der Voltage-clamp Methode ergibt, besteht darin, dass es zu Überlagerungseffekten kommen kann. Erst mit der von NEHER und

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

SAKMANN im Jahr 1976 eingeführten Patch-clamp Technik wurde es möglich, das spannungsabhängige Öffnen und Schließen einzelner Ionenkanäle direkt zu messen. Näheres hierzu in ECKERT [Ec00]. HODGKIN und HUXLEY führten aber bereits im Jahr 1952 Experimente am Riesenaxon des Tintenfischs durch. Die potentielle Nützlichkeit der Riesenaxone, die der britische Zoologe YOUNG 1936 entdeckt hat, für membranphysiologische Untersuchungen liegt in ihren ungewöhnlich großen Durchmessern (bis zu 1mm), der die Einführung dünner Elektrodendrähte in das Axon erlaubt, um so elektrische Signale ableiten zu können. HODGKIN und HUXLEY konnten mit Hilfe der Voltage-clamp Methode drei Ionenströme entdecken: Natrium-, Kalium- und Leckströme. Gleichung (1.23) nimmt daher folgende Gestalt an:

$$I = C_m \cdot \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L, \quad (1.24)$$

wobei für die Summe der Ionenströme I_{Na} , I_K und I_L das Unabhängigkeitsprinzip gilt, d.h. ein Ion passiert in einem Zeitintervall die Membran unabhängig von anderen vorhandenen Ionen. Dabei werden unter dem Leckstrom alle Komponenten zusammengefasst, die zum Gesamtstrom I beitragen, jedoch als relativ konstant gelten. Die meisten Leckströme bestehen überwiegend aus Chloridionen. Es kann sich aber auch um die durch die in Abbildung 1.13 dargestellten Ionenpumpen fließenden Ströme handeln. Außerdem sei an dieser Stelle erwähnt, dass es eine Vereinfachung der Realität darstellt, nur die drei genannten Ionenströme zu berücksichtigen.

Aufgrund der selektiven Permeabilität der Zellmembran können Ionen die Membran nicht ohne Hilfe überwinden. Hierzu müssen sie entweder passiv durch Ionenkanäle entlang ihrer Konzentrationsgradienten diffundieren oder aktiv mit Hilfe von Transportproteinen durch die Membran gepumpt werden (Abb. 1.16, entnommen aus CAMPBELL [Ca03], S. 165). Die Ionenkanäle ermöglichen jeweils bestimmten Ionen den Durchtritt durch die Membran, d.h. sie arbeiten selektiv. Ihre Zahl bestimmt die Leitfähigkeit der Membran für die unterschiedlichen Ionen.

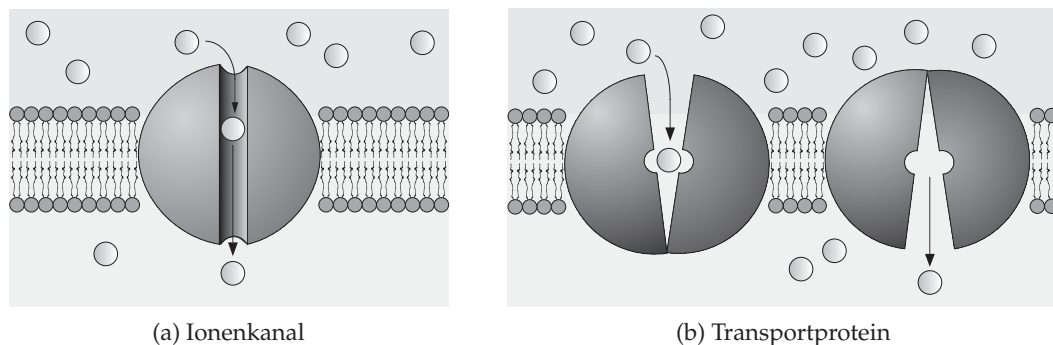


Abbildung 1.16: Ionenkanal und Transportprotein im Vergleich

Der Konzentrationsunterschied und die hohe Permeabilität der Membran für Kalium führen dazu, dass K^+ -Ionen aus der Zelle heraus diffundieren. Durch diesen Strom werden positive Ladungen aus der Zelle in das Außenmilieu transportiert. Weil negative Ladungen in Form großer Anionen (A^-) im Inneren der Zelle fest gehalten werden, wird das Zellinnere

zunehmend negativ im Vergleich zum Außenmilieu, was einen elektrischen Gradienten über der Membran ausbildet. Dieser elektrische Gradient wirkt dem chemischen Gradienten der K^+ -Konzentration entgegen: Die Zunahme der negativen Ladungen in der Zelle zieht positiv geladenes Kalium an, was einen K^+ -Einstrom entlang des elektrischen Gradienten zur Folge hat. Wäre K^+ das einzige Ion, das durch die Membran strömt, nähme die Spannung über der Membran so lange zu, bis der durch den Ausstrom bedingte Konzentrationsgradient von K^+ durch den K^+ -Einstrom entlang des elektrischen Gradienten exakt kompensiert würde. Dies wäre der Punkt, an dem keine Netto-Bewegung von positiven Ladungen durch die Membran stattfände und das Membranpotential einen stabilen Zustand erreicht hätte. Dieser Wert des Membranpotentials wird als das Gleichgewichtspotential für K^+ -Ionen bezeichnet und lässt sich mit der NERNST-Gleichung wie folgt für eine beliebige Ionenart i berechnen:

$$E_i = \frac{RT}{Fz} \cdot \ln \left(\frac{c_2}{c_1} \right), \quad (1.25)$$

wobei $c_1 > 0$ die Ionenkonzentration im intrazellulären Bereich, $c_2 \geq 0$ dagegen die Konzentration im extrazellulären Milieu angibt. Der Proportionalitätsfaktor

$$\frac{RT}{Fz}$$

in (1.25) setzt sich zusammen aus der allgemeinen Gaskonstante $R = 8,3 \text{ J}/(\text{mol K})$, der FARADAY-Konstante $F = 96500 \text{ C/mol}$, der absoluten Temperatur T in Kelvin und der Ladungszahl/Wertigkeit z des betreffenden Ions (Werte entnommen aus ECKERT [Ec00]). Gleichung (1.25) ist allgemeingültig und damit unabhängig von der jeweiligen Ionenart. Es ist unmittelbar einsichtig, dass das Gleichgewichtspotential E_i von den unterschiedlichen Konzentrationen innen (c_1) und außen (c_2) abhängig ist, da der Proportionalitätsfaktor bei einer Temperatur von 20°C , also $293,15^\circ\text{K}$ einen Wert von 25mV annimmt, da

$$\begin{aligned} \frac{RT}{Fz} &= \frac{8,3 \frac{\text{J}}{\text{mol K}} \cdot 293,15^\circ\text{K}}{96500 \frac{\text{C}}{\text{mol}} \cdot 1} \\ &= 0,025 \frac{\text{J}}{\text{C}} \\ &= 0,025\text{V} \\ &= 25\text{mV}. \end{aligned}$$

Unterstellt man für K^+ -Ionen, deren Wertigkeit $z = 1$ beträgt, ein Konzentrationsverhältnis von

$$[K^+]_1 : [K^+]_2 = 20 : 1,$$

das im Wesentlichen durch die Wirkung der Na^+/K^+ -ATPase bestimmt wird (Abb. 1.10), so ergibt sich für das Gleichgewichtspotential E_K mit $\frac{RT}{Fz} = 25\text{mV}$ folgender Wert:

$$E_K = \frac{RT}{Fz} \cdot \ln \left(\frac{[K^+]_2}{[K^+]_1} \right) \approx -77\text{mV}. \quad (1.26)$$

Nimmt man für Na^+ -Ionen, deren Wertigkeit ebenfalls $z = 1$ beträgt, ein Verhältnis von

$$[Na^+]_1 : [Na^+]_2 = 1 : 7$$

an, so erhält man für das Gleichgewichtspotential E_{Na} mit $\frac{RT}{Fz} = 25\text{mV}$ Folgendes:

$$E_{Na} = \frac{RT}{Fz} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_2}{[Na^+]_1} \right) \approx +50\text{mV}. \quad (1.27)$$

Die unterschiedlichen Vorzeichen kommen durch das Argument des Logarithmus zustande. Wie bereits in Abschnitt 1.1 erwähnt, variieren die Werte von E_K und E_{Na} in der Literatur sehr stark, da sie beispielsweise vom Zelltyp und dem untersuchten Organismus abhängen. So findet man für das Kalium-Gleichgewichtspotential E_K Werte zwischen -70 und -90mV , für das Natrium-Gleichgewichtspotentials E_{Na} Werte von 50mV und höher.

K^+ -Ionen sind jedoch nicht die einzigen Ionen, die die Membran passieren können. Zwar ist die Membran für Na^+ -Ionen weit weniger durchlässig als für K^+ -Ionen, aber die Permeabilität für Na^+ -Ionen ist nicht Null. Sowohl der chemische Gradient ($[Na^+]$ ist außerhalb der Zelle höher) als auch der elektrische Gradient (das Zellinnere ist negativ geladen) führen zu einer Bewegung von Na^+ -Ionen in die Zelle hinein. Da die Membran für Na^+ -Ionen nur wenig permeabel ist, resultiert daraus nur ein geringer Einstrom von positiven Na^+ -Ionen in die Zelle. Dies erklärt, warum das Membranpotential im Ruhezustand, d.h. ohne Reizung, bei einem etwas positiveren Wert liegt ($E_r \approx -70\text{mV}$), als dies zu erwarten wäre, wenn die Membran nur für K^+ -Ionen durchlässig wäre. In diesem Fall wäre $E_r = E_K$. Dennoch ist der Konzentrationsgradient der K^+ -Ionen entscheidend für das Ruhepotential, d.h. das Ruhepotential wird vom Gleichgewichtspotential der K^+ -Ionen bestimmt. Im Laufe der Zeit würde der stetige Einstrom von Na^+ -Ionen zu einer kontinuierlichen Zunahme der Na^+ -Konzentration in der Zelle führen. Da das Zellinnere durch den Einstrom von Na^+ -Ionen weniger negativ wird als das Potential, das zur Kompensation des K^+ -Konzentrationsgradienten notwendig ist, hat dies einen Ausstrom von K^+ -Ionen und damit eine Abnahme der internen K^+ -Konzentration zur Folge. Ein Membranprotein, das sich in zahlreichen Kopien in der Membran von Neuronen befindet, verhindert den Prozess, dass die chemischen Gradienten für Na^+ - und K^+ -Ionen stetig abnehmen und schließlich ganz verschwinden würden: Die Natrium-Kalium-Pumpe. Dieses integrale Membranprotein nutzt die Energie von ATP (=Adenosintri-phosphat), um einen aktiven Transport anzutreiben, durch den Na^+ -Ionen sowohl gegen den chemischen als auch gegen den elektrischen Gradienten wieder aus der Zelle heraus transportiert werden. Gleichzeitig befördert die Pumpe K^+ -Ionen in die Zelle hinein und stellt dadurch auch für dieses Ion den chemischen Gradienten wieder her. Die Zelle nutzt also chemische Energie, die in Form von ATP gespeichert ist, um die Ionengradienten über der Membran aufrechtzuerhalten, und hält so das Membranpotential in einem Fließgleichgewicht. Abbildung 1.17 fasst die Transportvorgänge noch einmal zusammen, wobei links die Diffusionsströme der Ionen und rechts die Aktivität der Natrium-Kalium-Pumpe dargestellt sind (Abb. 1.17, entnommen aus CAMPBELL [Ca03], S. 1085).

Wenn positive Ionen in die Zelle einströmen, vermindert sich die elektrische Polarisierung der Membran, und die Membranspannung bewegt sich in Richtung 0mV . Diesen Vorgang nennt man Depolarisation. Der umgekehrte Vorgang, bei dem die elektrische Polarisierung erhöht

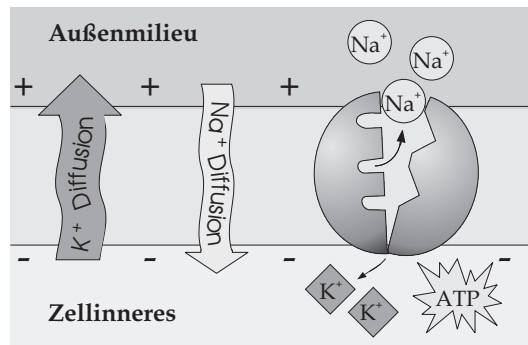


Abbildung 1.17: Transportvorgänge an der Membran eines Neurons

wird, heißt Hyperpolarisation. Wird die Membran de- oder hyperpolarisiert, so breitet sich diese Spannungsänderung zunächst passiv entlang der Membran als sogenannte elektrototische Potentiale aus. Die Zelle reagiert erst aktiv, wenn die Depolarisation den sogenannten Schwellenwert erreicht, und generiert nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip ein Aktionspotential, dessen zeitlicher Verlauf in Abb. 1.18 dargestellt ist.

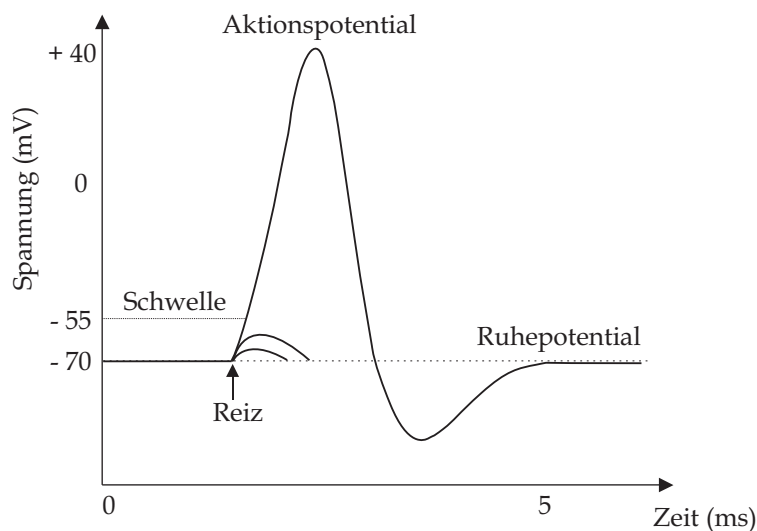


Abbildung 1.18: Zeitlicher Verlauf eines Aktionspotentials

Im Verlauf der depolarisierenden Phase verändert das Membranpotential kurz seine Polarität, und das Zellinnere wird positiver als der Außenraum. Nach dieser Umkehr erfolgt sofort die repolarisierende Phase, in deren Verlauf das Membranpotential wieder auf das Niveau des Ruhepotentials zurückkehrt. Alle diese Ereignisse finden innerhalb weniger Millisekunden statt. Ein Aktionspotential kann deshalb entstehen, weil in der Membran spezielle spannungsgesteuerte Ionenkanäle vorkommen. Diese Kanäle öffnen und schließen sich in Abhängigkeit von Änderungen des Membranpotentials und kontrollieren dadurch den Ein- und Ausstrom der Ionen. Zwei Typen spannungsabhängiger Kanäle, nämlich Natrium- und Kali-

umkanäle, tragen zum Aktionspotential bei. Jeder spannungsgesteuerte Kaliumkanal besitzt ein auf die Spannung reagierendes Tor, das im Ruhezustand geschlossen ist und sich während der Depolarisation langsam öffnet. Im Gegensatz dazu hat jeder spannungsgesteuerte Natriumkanal zwei spannungssensitive Tore: ein Aktivierungstor, das im Ruhezustand geschlossen ist und sich bei Depolarisation schnell öffnet, und ein Inaktivierungstor, das im Ruhezustand offen ist und sich bei Depolarisation der Membran langsam schließt. Folgende Abbildung veranschaulicht diesen Prozess des Aktivierens und Inaktivierens von Ionenkanälen (Abb. 1.19).

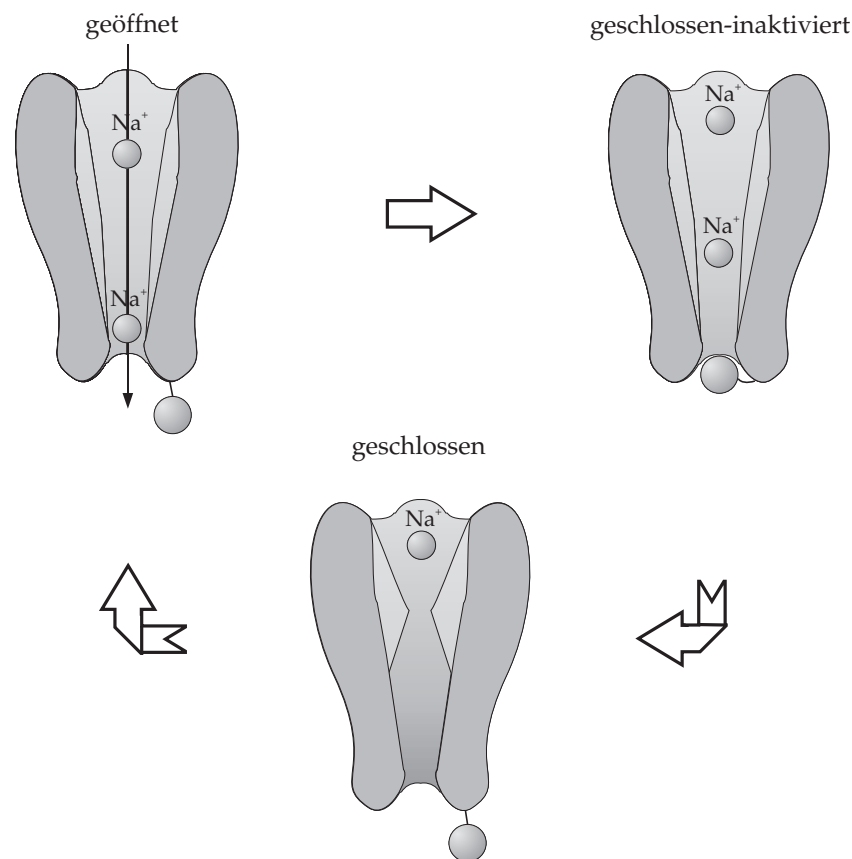


Abbildung 1.19: Aktivierung und Inaktivierung des Natriumkanals

Der Repolarisation, die ebenso schnell wie die Depolarisation verläuft, liegen zwei Faktoren zugrunde, durch die das Membranpotential wieder zum Ruhepotential zurückkehrt. Zum einen hatte das Inaktivierungstor des Na^+ -Kanals, das nur langsam auf eine Veränderung der Spannung reagiert, nun ausreichend Zeit, sich zu schließen und so die Na^+ -Leitfähigkeit wieder auf das geringe Niveau des Ruhepotentials herabzusetzen. Zum anderen werden jetzt die spannungsabhängigen Kaliumkanäle geöffnet, die erst mit einer gewissen Zeitverzögerung auf die Depolarisation reagieren. Als Konsequenz strömen K^+ -Ionen aus der Zelle heraus und tragen dazu bei, das negative Ruhepotential des Neurons wieder herzustellen. Die relativ langsam schaltenden Kanäle bleiben noch für eine gewisse Zeit nach der vollständigen

Repolarisation geöffnet, wodurch K^+ -Ionen weiterhin aus der Zelle strömen können, obwohl das Ruhepotential bereits erreicht ist. Durch diesen anhaltenden Kaliumstrom wird das Membranpotential negativer als das Ruhepotential, d.h. die Membran wird hyperpolarisiert.

1.3 Die Arbeit von HODGKIN und HUXLEY – experimentell und mathematisch

Die Arbeiten von HODGKIN und HUXLEY aus dem Jahr 1952 sind in einer Serie von Artikeln im *Journal of Physiology* erschienen ([HH52a], [HH52b], [HH52c], [HH52d] und [HH52e]), auf die im Folgenden zurückgegriffen wird.

Dabei setzt sich die eigentliche Arbeit aus zwei Teilen zusammen: Auf der einen Seite ist es die Entwicklung und Anwendung der von COLE erfundenen und in Abschnitt 1.2 bereits erwähnten Voltage-clamp Technik, andererseits die Entwicklung eines mathematischen Modells – des unter (1.1) bis (1.4) bereits aufgeführten vierdimensionalen Differentialgleichungssystems $(HH)_I$ – das ihre experimentellen Daten zusammenfassen sollte. Auf dieser Grundlage führten sie im Anschluss noch einige numerische Analysen ihres Modells zur approximativen Berechnung von Lösungen des Differentialgleichungssystems durch. Für Näheres zur experimentellen Vorgehensweise sei auf CRONIN [Cr87] sowie auf [HH52a] und [HH52b] verwiesen.

In diesem Abschnitt soll schwerpunktmäßig die Herleitung des Differentialgleichungssystems, basierend auf den experimentellen Daten, im Vordergrund stehen.

Viele bekannte Differentialgleichungssysteme (z.B. in der Physik) lassen sich aus grundlegenden Gesetzmäßigkeiten (z.B. NEWTON, KIRCHHOFF, usw.) herleiten. Das Problem, das sich bei der Herleitung des Differentialgleichungssystems nach HODGKIN und HUXLEY ergibt, besteht darin, dass man solche Gesetzmäßigkeiten nicht als Ausgangspunkt verwenden kann. In CRONIN [Cr87] wird ein Ansatz zum Aufstellen des Systems vorgestellt, der die Grundlage für die folgenden Unterabschnitte bilden soll. Nach [HH52e] ist bekannt, dass der Ausgangspunkt für das Aufstellen eines Differentialgleichungssystems die Daten aus den Voltage-clamp Experimenten sind. Diese haben nahe gelegt, dass das Membranpotential V und die Na^+ - bzw. K^+ -Leitfähigkeit g_{Na} bzw. g_K die wichtigsten Variablen des gesuchten Differentialgleichungssystems sind. Basierend auf diesen Erkenntnissen findet man in CRONIN [Cr87] folgenden Ansatz, so dass das gesuchte Differentialgleichungssystem von der Form

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= F(V, g_{Na}, g_K), \\ \frac{dg_{Na}}{dt} &= G(V, g_{Na}, g_K), \\ \frac{dg_K}{dt} &= H(V, g_{Na}, g_K)\end{aligned}$$

ist, wobei die Funktionen F , G und H gesucht sind. Diese werden im Folgenden als hinreichend oft differenzierbar vorausgesetzt. Die Bestimmung eines funktionalen Ausdrucks für F , G und H ist Gegenstand der folgenden Unterabschnitte. Am Ende dieses Abschnitts wird

sich allerdings herausstellen, dass man g_{Na} und g_K nicht direkt verwendet, sondern dass für die Funktionen $g_{Na}(t)$ und $g_K(t)$ besondere Ausdrücke hergeleitet werden.

1.3.1 Das Vorgehen zur Bestimmung der Funktion F

Ausgangspunkt zur Bestimmung der Funktion F bildet nach [Cr87] die Gleichung (1.24), d.h.

$$I = C_m \cdot \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L.$$

Mit dem OHM'schen Gesetz lassen sich die Ionenströme I_{Na} und I_K , wie bereits in (1.9) und (1.10) beschrieben, schreiben als

$$I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na}) \quad (1.28)$$

und

$$I_K = g_K(V - E_K) \quad (1.29)$$

mit den aus Abschnitt 1.2 bereits bekannten Gleichgewichtspotentialen E_{Na} und E_K nach (1.26) und (1.27). Da die Leitfähigkeit $G_L > 0$ des Leckstroms I_L als spannungsunabhängig angenommen wird, gilt nach (1.11)

$$I_L = G_L(V - E_L),$$

wobei $E_L < 0$ das Gleichgewichtspotential des Leckstroms darstellt. Dann folgt für (1.24), umgeformt nach $\frac{dV}{dt}$ mit (1.28) und (1.29):

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} \left(I - \boxed{g_{Na}}(V - E_{Na}) - \boxed{g_K}(V - E_K) - G_L(V - E_L) \right). \quad (1.30)$$

Vergleicht man Gleichung (1.30) mit

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} \left(I - \boxed{G_{Na}m^3h}(V - E_{Na}) - \boxed{G_Kn^4}(V - E_K) - G_L(V - E_L) \right),$$

d.h. mit Gleichung (1.1) aus dem Differentialgleichungssystem (HH)_I, dann erkennt man, dass die beiden Gleichungen an den eingerahmten Stellen nicht übereinstimmen. Außerdem ist auch noch die Bestimmung der Funktionen G und H offen, was im folgenden Unterabschnitt geschieht. Es wird sich herausstellen, dass das Vorgehen von HODGKIN und HUXLEY nicht so geradlinig war, wie es in diesem Unterabschnitt vorgestellt wird, da die beiden Wissenschaftler an dieser Stelle neue Variablen eingeführt haben.

1.3.2 Das Vorgehen zur Bestimmung der Funktion H

Da die Bestimmung der Funktion H nach CRONIN [Cr87] von der Idee her der Bestimmung der Funktion G sehr ähnelt, aber von der Ausführung einfacher ist, wird hier nur auf die Bestimmung der Funktion H , wie sie in [Cr87] unter Benutzung von Argumenten aus KEENER und SNEYD [KS98] beschrieben wird, näher eingegangen.

Den Daten der Voltage-clamp Experimente und dem Ansatz von CRONIN aus [Cr87] zufolge genügt die Kalium-Leitfähigkeit g_K folgender Differentialgleichung:

$$\frac{dg_K}{dt} = H(V, g_{Na}, g_K)$$

mit einer noch zu bestimmenden Funktion H . Dazu untersuchten HODGKIN und HUXLEY, wie sich die Leitfähigkeit g_K in Abhängigkeit von der angelegten Spannung V mit der Zeit ändert. In [HH52e] wird das Experiment, das sie durchführten, folgendermaßen beschrieben: Sie erhöhten im Rahmen eines Voltage-clamp Experiments die Spannung V von 0 auf 25mV, hielten sie dann konstant und senkten sie anschließend wieder von 25mV zurück auf 0mV. Dabei beobachteten sie, wie sich die Leitfähigkeit der Kaliumkanäle in Abhängigkeit von der Zeit änderte. Das Ergebnis ist in Abbildung 1.20 in Form einzelner Messpunkte dargestellt (Abbildung entnommen aus [HH52e], S. 506).

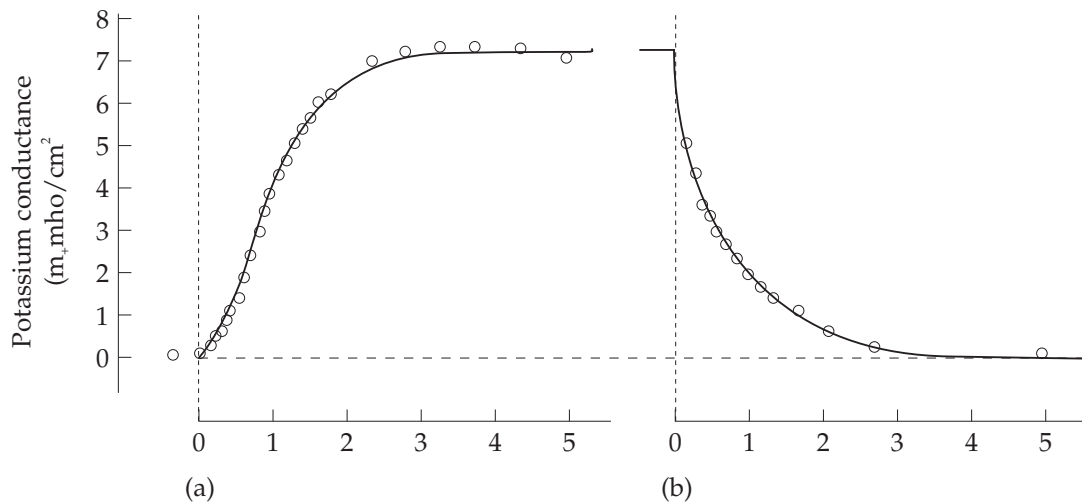


Abbildung 1.20: Die Messpunkte und die daraus resultierende Funktion $g_K(t)$

Es fällt auf, dass eine durch die Messpunkte gelegte Kurve bei Erhöhung der Spannung mit der Zeit einen sigmoiden Verlauf aufweist (Abb. 1.20 (a)), während sie bei Senkung der Spannung exponentiell abfällt (Abb. 1.20 (b)).

Das Ziel von HODGKIN und HUXLEY war es nun, eine Funktion $g_K(t)$ so zu bestimmen, dass sie den experimentell beobachteten Verlauf eines sigmoiden Anstiegs und eines exponentiellen Abfalls genügt. Dazu führten sie eine neue, dimensionslose Variable n ein, die Werte

zwischen 0 und 1 annimmt und einer Differentialgleichung erster Ordnung genügt. Ihr Ansatz lautet nach [HH52e] wie folgt:

$$g_K(t) = G_K n^4(t) \quad (1.31)$$

mit einer spannungsunabhängigen Konstanten $G_K > 0$. Die Einführung der Variablen n , auch Gatingvariable genannt, kann nicht auf einer logischen Basis erklärt werden, da zu Beginn der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts noch nichts über den strukturellen Aufbau von Ionenkanälen bekannt war. Die Wahl der vierten Potenz dieser Variablen geschah von daher nicht aus physiologischen Gründen. Sie lieferte vielmehr die beste Übereinstimmung mit den experimentellen Daten ihrer Versuchsreihen, wie noch gezeigt werden wird.

Im Folgenden soll nun unter Zuhilfenahme der experimentellen Daten von HODGKIN und HUXLEY eine genauere Erklärung für die Wahl der vierten Potenz der Gatingvariablen geliefert werden. Auch sollen das Vorgehen und der obige Ansatz plausibel gemacht werden. Dabei wird die Vorgehensweise in KEENER und SNEYD [KS98] als Grundlage verwendet.

Die Gatingvariable n aus (1.31) kontrolliert das Öffnen und Schließen des Kaliumkanals nach dem Reaktionsschema aus Abbildung 1.2 und genügt nach [KS98] folgender Differentialgleichung:

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n \quad (1.32)$$

mit Funktionen $\tau_n(V)$ und $n_\infty(V)$, die durch die experimentellen Daten in einer Art und Weise festgelegt werden, wie sie im Folgenden beschrieben wird. Gleichung (1.32) wird auch häufig, wie bereits in (1.3) benutzt, in der äquivalenten Form

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

geschrieben mit

$$n_\infty(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \quad \text{und} \quad \tau_n(V) := \frac{1}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}. \quad (1.33)$$

Dabei stellt $n_\infty(V)$ den Sättigungswert, die Funktion $\tau_n(V)$ die Zeitkonstante dar.

Für festes $V \in \mathbb{R}$ ist die Lösung von (1.32) zu einem Anfangswert $n(0)$ gegeben durch:

$$n(t) = n_\infty(V) + (n(0) - n_\infty(V)) \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_n(V)}\right). \quad (1.34)$$

Um nun den Ansatz in (1.31) plausibel zu machen und um außerdem das Vorgehen von HODGKIN und HUXLEY, die Funktionen $n_\infty(V)$ und $\tau_n(V)$ aus (1.33) durch Fitten an die Daten ihrer Messreihen zu bestimmen, erklären zu können, wird [HH52e] und [KS98] folgend in drei Schritten vorgegangen.

Der erste Schritt besteht in der (theoretischen) Durchführung des bereits beschriebenen Experiments. Hierzu sei zunächst angenommen, dass die Spannung V zu einer Zeit $t = 0$ auf einen

konstanten Wert $V_1 \in \mathbb{R}$ gesetzt wird. Nach hinreichend langer Zeit stellt sich ein Gleichgewicht bei $n_\infty(V_1)$ ein. Nun erhöht man die Spannung von V_1 auf einen konstanten Wert $V_2 \in \mathbb{R}$. Mit $n(0) = n_\infty(V_1)$ ergibt sich nach (1.34) als Lösung von (1.32):

$$n(t) = n_\infty(V_2) + (n_\infty(V_1) - n_\infty(V_2)) \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_n(V_2)}\right). \quad (1.35)$$

Der Graph von $n(t)$ aus (1.35) ist wegen $V_1 < V_2$ und $n_\infty(V_1) < n_\infty(V_2)$ monoton steigend mit

$$\lim_{t \rightarrow \infty} n(t) = n_\infty(V_2)$$

und weist somit einen Sättigungsverlauf auf.

Anschließend senkt man die Spannung V wieder von V_2 auf den Ausgangswert V_1 . Mit $n(0) = n_\infty(V_2)$ ergibt sich nach (1.34) als Lösung von (1.32):

$$n(t) = n_\infty(V_1) + (n_\infty(V_2) - n_\infty(V_1)) \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_n(V_1)}\right). \quad (1.36)$$

Der Graph von $n(t)$ aus (1.36) ist nun wegen $V_1 < V_2$ und $n_\infty(V_1) < n_\infty(V_2)$ monoton fallend mit

$$\lim_{t \rightarrow \infty} n(t) = n_\infty(V_1)$$

und zeigt somit einen exponentiellen Abfall.

HODGKIN und HUXLEY erhielten die Ergebnisse aus (1.35) und (1.36) für $V_1 = 0\text{mV}$ und $V_2 = 25\text{mV}$ (vgl. [HH52e]).

In einem zweiten Schritt werden die Funktionen $n_\infty(V)$ und $\tau_n(V)$ aus (1.33) bestimmt. Dazu variierten HODGKIN und HUXLEY im Rahmen weiterer Experimente die Spannung V und erhielten so durch Interpolation der einzelnen Messpunkte die Funktionen $\alpha_n(V)$ und $\beta_n(V)$ und somit auch funktionale Ausdrücke für $n_\infty(V)$ und $\tau_n(V)$.

Der letzte und entscheidende Schritt besteht darin, einen funktionalen Ausdruck für die Funktion $g_K(t)$ herzuleiten, die die Messpunkte aus Abbildung 1.20 am besten wiedergibt. Mit (1.35) und (1.36) und den gefitteten Funktionen $n_\infty(V)$ und $\tau_n(V)$ erhielten HODGKIN und HUXLEY die beste Näherung für die vierte Potenz von n , d.h. die in Abbildung 1.20 eingezeichneten Kurven haben die Form

$$g_K(t) = G_K \left(n_\infty(25) \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_n(25)}\right) \right) \right)^4$$

für Abbildung 1.20 (a) und

$$g_K(t) = G_K \left(n_\infty(25) \exp\left(-\frac{t}{\tau_n(0)}\right) \right)^4$$

für Abbildung 1.20 (b), jeweils für $G_K > 0$ konstant.

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

Insgesamt ergibt sich nach [HH52e]:

$$I_K = g_K(V - E_K) = G_K n^4 (V - E_K)$$

mit

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n$$

nach (1.32). Dabei sind

$$n_\infty(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} \quad \text{und} \quad \tau_n(V) := \frac{1}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}$$

mit

$$\alpha_n(V) = \frac{0,01(V+55)}{1 - e^{-0,1(V+55)}}, \quad \beta_n(V) = 0,125e^{-0,0125(V+65)}.$$

Die konkrete Form der Funktionen $\alpha_n(V)$ und $\beta_n(V)$ ist ABBOTT und DAYAN [AD01] entnommen.

1.4 Numerische Ergebnisse

Ausgehend vom vierdimensionalen System $(HH)_I$ aus (1.1) bis (1.4)

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \frac{1}{C_m} \left(I - G_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - G_K n^4 (V - E_K) - G_L (V - E_L) \right), \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \end{aligned}$$

werden im Folgenden die numerischen Ergebnisse für die beiden Fälle $I = 0$ und $I \neq 0$ vorgestellt. Diese sollen im weiteren Verlauf der Arbeit der Illustration bei der mathematischen Analyse des Systems dienen. Insbesondere sind sie aber auch hilfreich beim Vergleich mit den numerischen Ergebnissen des reduzierten zweidimensionalen Systems in Kapitel 2.

Folgende Notation wird im weiteren Verlauf der Arbeit verwendet: Das vierdimensionale Differentialgleichungssystem wird gewöhnlich mit $(HH)_I$ abgekürzt für $I \in \mathbb{R}$. Auch soll im Folgenden $C_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ gesetzt werden in Anlehnung an ABBOTT und DAYAN [AD01].

1.4.1 Numerische Ergebnisse, $I = 0$

Das System $(HH)_0$ ist gegeben durch:

$$\frac{dV}{dt} = -G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (1.37)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad (1.38)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (1.39)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \quad (1.40)$$

Dieses System soll zunächst auf stationäre Punkte $(V_0; m_0; n_0; h_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1]^3$ und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten untersucht werden. Anschließend soll kurz auf die graphische Darstellung der Lösung des Systems und ihre biologische Interpretation eingegangen werden.

Dabei geht man zur Bestimmung der stationären Punkte wie folgt vor: Aus

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m = 0, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n = 0, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h = 0 \end{aligned}$$

folgt

$$m = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} =: \eta_m(V), \quad (1.41)$$

$$n = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} =: \eta_n(V), \quad (1.42)$$

$$h = \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} =: \eta_h(V). \quad (1.43)$$

Setzt man (1.41), (1.42) und (1.43) in (1.37) ein, so erhält man folgende spannungsabhängige Funktion f , deren Nullstellen graphisch und rechnerisch bestimmt werden können:

$$f(V) := -G_{Na}\eta_m^3(V)\eta_h(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L).$$

Aus $f(V) = 0$ ergibt sich genau eine Nullstelle $V_0 \in \mathbb{R}$ (Abb. 1.21) mit

$$V_0 = -65.$$

Setzt man dieses Ergebnis in (1.41), (1.42) und (1.43) ein, so erhält man:

$$m_0 = 0,05, \quad n_0 = 0,32, \quad h_0 = 0,60,$$

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

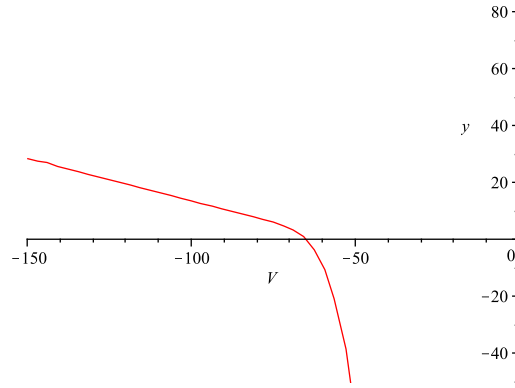


Abbildung 1.21: Graph von $f(V)$

d.h. es existiert genau ein stationärer Punkt

$$(V_0; m_0; n_0; h_0) = (-65; 0,05; 0,32; 0,60)$$

des Systems $(\text{HH})_0$.

Zur Untersuchung dieses Punktes auf Stabilität berechne die Jacobimatrix $A_H \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$ des Systems $(\text{HH})_0$ mit:

$$A_H := \begin{pmatrix} -G_{Na}m^3h - G_Kn^4 - G_L & -3G_{Na}m^2h(V - E_{Na}) & -4G_Kn^3(V - E_K) & -G_{Na}m^3(V - E_{Na}) \\ \alpha'_m(V)(1-m) - \beta'_m(V)m & -\alpha_m(V) - \beta_m(V) & 0 & 0 \\ \alpha'_n(V)(1-n) - \beta'_n(V)n & 0 & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) & 0 \\ \alpha'_h(V)(1-h) - \beta'_h(V)h & 0 & 0 & -\alpha_h(V) - \beta_h(V) \end{pmatrix}.$$

Als Eigenwerte von $A_H|_{(V_0; m_0; n_0; h_0)}$ erhält man:

$$-4,68, \quad -0,20 + 0,38i, \quad -0,20 - 0,38i, \quad -0,12,$$

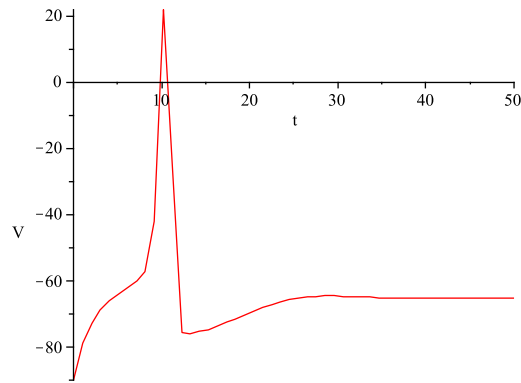
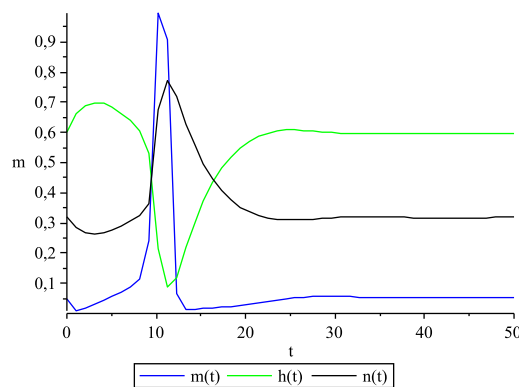
d.h. der stationäre Punkt $(V_0; m_0; n_0; h_0)$ ist wegen des negativen Realteils aller Eigenwerte asymptotisch stabil.

Insgesamt besitzt das System $(\text{HH})_0$ also genau einen stationären Punkt, der asymptotisch stabil ist.

Wählt man die stationären Werte m_0 , n_0 und h_0 als Anfangswerte und lenkt die Spannung vom stationären Wert $V_0 = -65$ aus, d.h. beispielsweise

$$V(0) = -90, \quad m(0) = 0,05, \quad n(0) = 0,32, \quad h(0) = 0,6,$$

dann lässt sich die Lösung $(V(t); m(t); n(t); h(t))$ des Systems $(\text{HH})_0$ wie in den Abbildungen 1.22 und 1.23 darstellen.

Abbildung 1.22: Graph von $V(t)$ für $I = 0$ und $V(0) = -90, (HH)_0$ Abbildung 1.23: Graphen von $m(t), n(t), h(t)$

Der Verlauf des Graphen von $V(t)$ (Abb. 1.22) erinnert an den eines Aktionspotentials bei Überschreiten eines gewissen Schwellenwertes (vgl. Abb. 1.18). Obwohl dieser Schwellenwert in dem hier untersuchten Modell nicht vorkommt, handelt es sich nach [HH52e] bei Abbildung 1.22 dennoch um ein Aktionspotential und bei Abbildung 1.23 um die Dynamik der Gatingvariablen während eines solchen. Eine genauere Begründung erfolgt im Unterabschnitt 1.4.3.

1.4.2 Numerische Ergebnisse, $I \neq 0$

Das System $(HH)_I$ ist für den Fall $I \neq 0$ wie folgt gegeben:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.\end{aligned}$$

Auch dieses System soll zunächst auf stationäre Punkte und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten untersucht werden. Anschließend soll ebenfalls kurz auf die graphische Darstellung der Lösung des Systems und ihre biologische Interpretation eingegangen werden.

Beispielsweise ergibt sich für $I = 40$ bei der Berechnung der stationären Punkte des Differentialgleichungssystems $(HH)_{40}$ analog zum Vorgehen im Unterabschnitt 1.4.1 folgende spannungsabhängige Funktion, deren Nullstellen graphisch und rechnerisch bestimmt werden können:

$$40 + f(V) = 40 - G_{Na}\eta_m^3(V)\eta_h(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L)$$

mit $\eta_m(V)$, $\eta_h(V)$ und $\eta_n(V)$ wie in (1.41) bis (1.43).

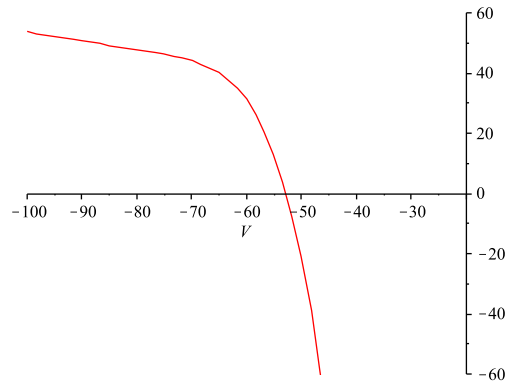


Abbildung 1.24: Graph von $40 + f(V)$

Aus $40 + f(V) = 0$ ergibt sich genau eine Nullstelle $V_0 \in \mathbb{R}$ (Abb. 1.24) mit

$$V_0 = -52,79.$$

Setzt man dieses Ergebnis in (1.41), (1.42) und (1.43) ein, so ergeben sich:

$$m_0 = 0,20, \quad n_0 = 0,51, \quad h_0 = 0,21,$$

d.h. es existiert genau ein stationärer Punkt

$$(V_0; m_0; n_0; h_0) = (-52, 79; 0, 20; 0, 51; 0, 21)$$

des Systems $(\text{HH})_{40}$.

Zur Untersuchung dieses Punktes auf Stabilität betrachte die Jacobimatrix $A_H \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$ aus Unterabschnitt 1.4.1 mit:

$$A_H := \begin{pmatrix} -G_{Na}m^3h - G_Kn^4 - G_L & -3G_{Na}m^2h(V - E_{Na}) & -4G_Kn^3(V - E_K) & -G_{Na}m^3(V - E_{Na}) \\ \alpha'_m(V)(1 - m) - \beta'_m(V)m & -\alpha_m(V) - \beta_m(V) & 0 & 0 \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & 0 & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) & 0 \\ \alpha'_h(V)(1 - h) - \beta'_h(V)h & 0 & 0 & -\alpha_h(V) - \beta_h(V) \end{pmatrix}.$$

Als Eigenwerte von $A_H|_{(V_0; m_0; n_0; h_0)}$ erhält man:

$$-6, 24, \quad 0, 30 + 0, 69i, \quad 0, 30 - 0, 69i, \quad -0, 19,$$

d.h. der stationäre Punkt $(V_0; m_0; n_0; h_0)$ ist wegen

$$\text{Re}(0, 30 + 0, 69i) > 0 \quad \text{und} \quad \text{Re}(0, 30 - 0, 69i) > 0$$

instabil.

Insgesamt besitzt das System $(\text{HH})_{40}$ also genau einen stationären Punkt, der instabil ist.

Allgemein ergibt sich für

$$I + f(V) = I - G_{Na}\eta_m^3(V)\eta_h(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L)$$

mit $I \in \mathbb{R}$, dass das System $(\text{HH})_I$ wegen der strengen Monotonie von f für jeden Wert von I genau einen stationären Punkt besitzt, denn die entsprechenden Graphen der Funktion $I + f(V)$ ergeben sich aus dem der Funktion $40 + f(V)$ aus Abbildung 1.24 durch vertikales Verschieben.

Führt man eine systematischere Untersuchung durch, dann erhält man für verschiedene Stromstärken $I \in \mathbb{R}$ folgende Ergebnisse hinsichtlich des Stabilitätsverhaltens des stationären Punktes:

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

$I [\mu\text{A}]$	$V_0; m_0; n_0; h_0$	Stabilitätsverhalten
-60	-254,39; $0,70 \cdot 10^{-13}$; $0,33 \cdot 10^{-8}$; 1	asymptotisch stabil
-50	-221,05; $0,11 \cdot 10^{-10}$; $0,12 \cdot 10^{-6}$; 0,9999	asymptotisch stabil
-40	-187,72; $0,15 \cdot 10^{-8}$; $0,39 \cdot 10^{-5}$; 0,9999	asymptotisch stabil
-30	-154,39; $0,21 \cdot 10^{-6}$; $0,10 \cdot 10^{-3}$; 0,9999	asymptotisch stabil
-20	-121,05; 0,000027; 0,004; 0,9998	asymptotisch stabil
-10	-87,68; 0,0029; 0,07; 0,98	asymptotisch stabil
0	-65; 0,05; 0,32; 0,60	asymptotisch stabil
10	-59,57; 0,098; 0,40; 0,40	instabil
20	-56,59; 0,13; 0,45; 0,31	instabil
30	-54,46; 0,17; 0,48; 0,25	instabil
40	-52,79; 0,20; 0,51; 0,21	instabil
50	-51,39; 0,22; 0,53; 0,18	instabil
60	-50,19; 0,25; 0,55; 0,16	instabil

Wie diese Ergebnisse zeigen, besitzt das System $(\text{HH})_I$ für alle hier gewählten Stromstärken $I \in \mathbb{R}$ genau einen stationären Punkt. Das Stabilitätsverhalten wechselt dabei bei einem Strom zwischen $I = 0$ und $I = 10$ von asymptotisch stabil zu instabil.

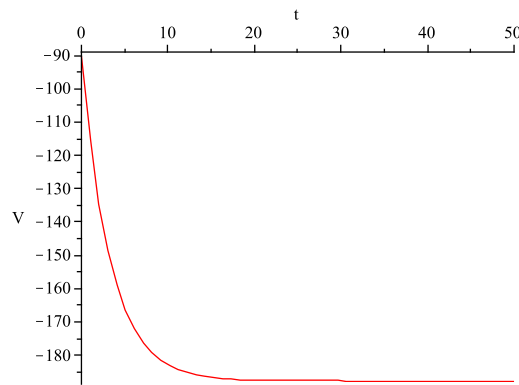
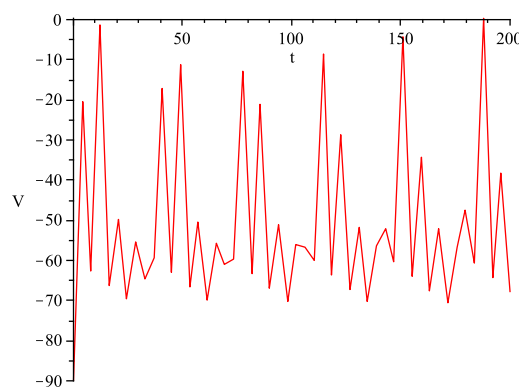
Bei einem Strom von $I = -40$ ist der stationäre Punkt asymptotisch stabil. Wählt man in Analogie zum Vorgehen im Unterabschnitt 1.4.1 die stationären Werte m_0 , n_0 und h_0 als Anfangswerte und lenkt die Spannung vom stationären Wert $V_0 = -187,72$ aus, d.h. beispielsweise

$$V(0) = -90, \quad m(0) = 0,15 \cdot 10^{-8}, \quad n(0) = 0,39 \cdot 10^{-5}, \quad h(0) = 0,9999,$$

dann lässt sich die Lösung $V(t)$ des Systems $(\text{HH})_{-40}$ wie in Abbildung 1.25 darstellen.

Abbildung 1.26 zeigt für $I = 40$, dass beim System $(\text{HH})_{40}$ auch Grenzzyklen auftreten können. Dabei wurden folgende Anfangswerte gewählt:

$$V(0) = -90, \quad m(0) = 0,20, \quad n(0) = 0,51, \quad h(0) = 0,21.$$

Abbildung 1.25: Graph von $V(t)$ für $I = -40$ und $V(0) = -90$, $(HH)_{-40}$ Abbildung 1.26: Graph von $V(t)$ für $I = 40$ und $V(0) = -90$, $(HH)_{40}$

1.4.3 Biologische Interpretation der Ergebnisse

Die in den Unterabschnitten 1.4.1 und 1.4.2 vorgestellten numerischen Ergebnisse für das Differentialgleichungssystem $(HH)_I$ nach HODGKIN und HUXLEY sollen zum Abschluss des Abschnitts 1.4 kurz in einen biologischen Interpretationszusammenhang gebracht werden. Auch wird kurz die in dieser Arbeit modellierte Situation erläutert.

Bei einer Depolarisation der Zellmembran breitet sich die Spannungsänderung, wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, längs des Axons aus. Im Rahmen dieser Arbeit sollen solche räumlichen Effekte vernachlässigt werden. Die Zelle wird hier lediglich als ein 1-Kompartimentssystem aufgefasst, indem man beispielsweise nur eine Zelle und die Spannungsänderung an eben dieser betrachtet, wie von HODGKIN und HUXLEY [HH52e], S. 519-522, vorgeschlagen:

'By a membrane action potential is meant one in which the membrane potential is uniform, at each instant, over the whole of the length of fibre considered.'

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

Diesem Zitat lässt sich entnehmen, dass HODGKIN und HUXLEY bei ihren Untersuchungen ebenfalls räumliche Effekte vernachlässigt haben (*'uniform...over the whole length of fibre considered'*). Andererseits kann man anhand folgenden Zitats aus HODGKIN und HUXLEY [HH52e], S. 522, erklären, was sie unter einem Aktionspotential verstanden, um somit auf die Interpretation der Ergebnisse aus den Unterabschnitten 1.4.1 und 1.4.2 zu kommen.

'If the stimulus is a short shock at $t = 0$, the form of the action potential should be given by solving the equation

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + G_K n^4 (V - E_K) + G_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) + G_L (V - E_L)$$

with $I = 0$ and the initial conditions that $V = V_0$ and m, n and h have their resting steady state values, when $t = 0$.'

Um folglich ein Aktionspotential zu berechnen, versetzen HODGKIN und HUXLEY der Zelle *'a short shock at $t = 0$ '*. Dieser *'shock'* bewirkt, dass der Spannungswert von seinem stationären Wert V_0 auf einen Wert $\bar{V} \neq V_0$ gesetzt wird bei weiterhin stationären Werten für m, n und h bei $I = 0$. Anschließend stellt sich das System wieder auf den stationären Wert V_0 ein. Das Ergebnis dieses Vorgangs ist nach HODGKIN und HUXLEY ein Aktionspotential, wie es beispielsweise in Abbildung 1.22 für den Fall $I = 0$ und in Abbildung 1.25 für den Fall $I = -40$ dargestellt ist.

Im Fall $I = 0$ lässt sich außerdem anhand von Abbildung 1.23 das Verhalten der Gatingvariablen während eines Aktionspotentials kurz beschreiben. Wird die Spannung V , dem Vorgehen von HODGKIN und HUXLEY folgend, vom stationären Wert auf einen Wert von beispielsweise -90mV ausgelenkt, so führt dies einerseits zu einem Anstieg des Spannungswertes auf ca. $+20\text{mV}$ innerhalb der ersten Millisekunden. Andererseits führt das Auslenken der Spannung zu einer Änderung des Wertes der Gatingvariablen m , die für die Aktivierung der Na^+ -Kanäle verantwortlich ist. Wie in Abbildung 1.23 zu sehen, steigt dieser von einem Wert nahe Null auf einen Wert von ca. 1 an. Der Anstieg des Spannungswertes und des Wertes der Gatingvariablen m hat wiederum zwei resultierende Effekte. Einerseits führt die Depolarisation der Membran dazu, dass der Wert der Gatingvariablen h , die für die Inaktivierung der Na^+ -Kanäle zuständig ist, abfällt, genauer ändert er sich von einem Anfangswert von 0,6 auf einen Wert nahe Null. Dies führt dazu, dass der Strom von Na^+ -Ionen durch die Membran zum Erliegen kommt. Andererseits steigt – zeitlich etwas versetzt – der Wert der Gatingvariablen n auf einen Wert von ca. 1. Da diese Variable für das Öffnen der K^+ -Kanäle sorgt, führt ein Anstieg zu einem Strom von K^+ -Ionen durch die Membran, der für die Repolarisation verantwortlich ist.

1.5 Homöostase und verschiedene Modellansätze

Der Begriff der Homöostase wurde im 19. Jahrhundert von dem französischen Physiologen BERNARD⁴ geprägt und bezeichnet den Vorgang, durch den ein Organismus in seinem Inneren die zum Leben erforderlichen konstanten Bedingungen aufrecht erhält. Übergeordnete regulatorische Instanz ist der Hypothalamus. Die Existenz selbstregulierender Funktionen kann den Fortbestand des Organismus sichern, welcher sich sonst zum Beispiel durch ungehemmtes Wachstum, Überstrukturierung und nicht mehr beherrschbare Komplexität überfordern würde. Beispiele homöostatischer Prozesse im menschlichen Körper sind:

- Homöostase des Wasserhaushalts.
- Homöostase der Körpertemperatur.
- Homöostase des Blutzuckerspiegels.
- Homöostase des pH-Wertes im Darm.

Homöostatische Prozesse laufen auf allen Organisationsebenen ab – vom Verhalten bis zur molekularen Ebene. Unter anderem sind auch Neuronen in der Lage, ihre elektrischen Aktivitätsmuster trotz Zellwachstum und variabler extrazellulärer Bedingungen aufrecht zu erhalten. Anders als bei homöostatischen Prozessen auf höherer Ebene, wie beispielsweise der Aufrechterhaltung der Körpertemperatur, gibt es bei Neuronen keine übergeordnete Instanz. Die Regulation erfolgt hier in jeder einzelnen Nervenzelle separat, da die entsprechenden Informationen im Zellkern gespeichert sind. Der Frage, wie Neuronen eine solche stabile elektrische Aktivität gewährleisten können und wie sich ein solcher Prozess modellieren lässt, soll in diesem Abschnitt und schwerpunktmäßig in Kapitel 4 nachgegangen werden. Während HODGKIN und HUXLEY in ihrem Modell die maximalen Leitfähigkeiten G_{Na} und G_K der Natrium- und Kaliumkanäle als fixe Parameter betrachteten, wird in den folgenden (Steuerungs-) Modellen angenommen, dass die maximalen Leitfähigkeiten variabel mit der Zeit sind und ihre Werte von intrazellulären Sensoren reguliert werden. Auf diese Weise können Neuronen eine mit ihrem Aktivitätslevel übereinstimmende Kombination aus Leitfähigkeitswerten selber einstellen. Entfernt sich das Aktivitätslevel des Neurons vom Gleichgewichtszustand, sorgen die Sensoren dafür, dass die Leitfähigkeitswerte dem veränderten Aktivitätslevel angepasst werden, indem beispielsweise die Anzahl der Ionenkanäle verändert wird. So tragen homöostatische Mechanismen zur Aufrechterhaltung stabiler neuronaler Funktionen bei.

Biologisch gesehen entsprechen die maximalen Leitfähigkeiten der Anzahl vorhandener Ionenkanäle bzw. nach ABBOTT et al. [AM94], S. 11308:

'The electrical characteristics of a neuron depend on the density and distribution of its ion channels.'

⁴Claude BERNARD (1813-1878) erhielt 1854 einen Lehrstuhl für Allgemeine Physiologie an der Sorbonne und wurde 1855 Nachfolger von Francois MAGENDIE, dem Vorreiter der modernen Arzneimitteltherapie, am Collège de France.

Da jedoch in den hier diskutierten Modellen nach einer Anmerkung im Unterabschnitt 1.4.3 räumliche Aspekte unberücksichtigt bleiben sollen, werden die maximalen Leitfähigkeiten im Folgenden stets als maximale Anzahl geöffneter Ionenkanäle aufgefasst.

Die ersten Modelle zur Homöostase in Neuronen wurden von ABBOTT und seiner Arbeitsgruppe in [AM93] und [AM94] behandelt. Sie sahen dabei nur einen Sensor vor, der für die Anpassung der Leitfähigkeitswerte an das Aktivitätslevel des Neurons sorgte, während spätere Modelle, die auf ABBOTT et al. [AM98] zurückgreifen, hier eine Anzahl von drei unterschiedlich schnell arbeitenden Sensoren vorsahen. Beide Möglichkeiten sollen in den Unterabschnitten 1.5.2 und 1.5.3 beschrieben werden.

1.5.1 Die Rolle von Calcium in der Zelle

Wie im Unterabschnitt 1.5.2 beschrieben werden wird, übernimmt in den ersten Modellen zur Homöostase in Neuronen die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration ($[Ca^{2+}]$) die Rolle des Sensors, der für die Anpassung der Leitfähigkeitswerte an das Aktivitätslevel des Neurons sorgt. Bevor nun aber in den Unterabschnitten 1.5.2 und 1.5.3 die beiden Ansätze zur Modellierung der Homöostase gegenüber gestellt werden, soll zunächst auf die besondere Rolle des Calciums in der Zelle näher eingegangen werden.

In [Hi92] fasst HILLE die Bedeutung des Calciums für die Regulation neuronaler Funktionen folgendermaßen zusammen:

‘Elektrizität wird für die Steuerung von Kanälen genutzt, und Kanäle werden zur Bildung von Elektrizität genutzt. Trotzdem ist das Nervensystem nicht in erster Linie eine elektrische Konstruktion. Die meisten erregbaren Zellen übersetzen lediglich ihre elektrische Erregung in eine andere Form von Aktivität. Sehr verallgemeinert gesagt, verwandeln erregbare Zellen ihre elektrische Aktivität mit Hilfe von Ca^{2+} -Strömen, die durch spannungssensitive Ca^{2+} -Kanäle geregelt werden. Ca^{2+} -Ionen sind die einzige Verbindung, die Depolarisationen in nichtelektrische Aktivitäten übertragen. Ohne Ca^{2+} -Kanäle hätte unser Nervensystem keine Outputs.’

Die Konzentration an freien Ca^{2+} -Ionen im Cytoplasma einer ruhenden Zelle ist extrem niedrig. Der Wert liegt bei etwa $10^{-7}M$ (Wert entnommen aus KRAUSS [Kr97]), der mehrere Größenordnungen unter der von Na^{+} -, Cl^{-} - oder K^{+} -Ionen liegt. Im extrazellulären Milieu beträgt die Ca^{2+} -Konzentration ca. $10^{-3}M$, woraus insgesamt ein Konzentrationsgradient zwischen dem intrazellulären und extrazellulären Milieu resultiert. Auf diese Weise können Zellen ihre Ca^{2+} -Konzentration sehr schnell erhöhen, indem Calciumkanäle geöffnet werden und Ionen passiv über Diffusion in die Zelle einströmen. Der Nachteil dieses Konzentrationsgradienten ist, dass die Zelle Energie aufwenden muss, um den Gradienten aufrecht zu erhalten. Sie hat folglich Mechanismen entwickelt, um den Ein- und Ausstrom von Ca^{2+} -Ionen zu regulieren.

Wie Abbildung 1.27 zu entnehmen, geschieht der Ausstrom von Ca^{2+} -Ionen aus dem Cytoplasma auf zweierlei Wegen. Die Zellen besitzen leistungsfähige Ca^{2+} -Transportsysteme, mit deren Hilfe eingeströmte Ca^{2+} -Ionen wieder sehr rasch einerseits in den Extrazellulärbereich

und andererseits in die Speicherorganellen, wie beispielsweise das endoplasmatische Retikulum (ER), zurücktransportiert werden können. Am Ausschleusen von Ca^{2+} -Ionen in den Extrazellulärbereich sind vor allem Ca^{2+} -ATPasen beteiligt. Sie führen einen aktiven Transport von Ca^{2+} -Ionen entgegen ihres Konzentrationsgradienten durch, wobei die Hydrolyse von ATP als Energiequelle verwendet wird. Andere Transportproteine der Zellmembran tauschen Na^+ -Ionen gegen Ca^{2+} -Ionen aus. Als Beispiel sei der Na^+ / Ca^{2+} -Antiport angeführt. Dieses Protein transportiert pro Pumpzyklus 3 Na^+ -Ionen gegen 1 Ca^{2+} -Ion. Prinzipiell gibt es zwei Funktionsweisen: Entweder der Na^+ -Gradient wird als Energiequelle zum Transport von Ca^{2+} -Ionen aus der Zelle oder der Ca^{2+} -Gradient wird als Energiequelle für den Transport für Na^+ -Ionen benutzt. Beides kommt vor. Diese Na^+ / Ca^{2+} -Austauschproteine finden sich vor allem in Muskelzellen und Neuronen. Auch in der Membran des ER sind Ca^{2+} -ATPasen lokalisiert, die geleerte Ca^{2+} -Speicher wieder auffüllen können. Daneben findet sich in Zellen auch noch die Möglichkeit der Bindung von Ca^{2+} -Ionen an Calmodulin. Dazu werden die vier Bindungsstellen dieses Ca^{2+} -Rezeptors in positiv kooperativer Weise durch Ca^{2+} -Ionen besetzt. Näheres hierzu und zu weiteren Ca^{2+} -Rezeptoren in KRAUSS [Kr97].

Auch für den Einstrom von Ca^{2+} -Ionen stehen der Zelle zwei Wege zur Verfügung. Die Zellmembran enthält verschiedene membranständige Ca^{2+} -Kanäle, die einen Ca^{2+} -Einstrom aus dem Extrazellulärbereich in das Cytoplasma ermöglichen. Der Öffnungszustand der Ca^{2+} -Kanäle der Zellmembran wird durch unterschiedliche Signale gesteuert, so dass zwischen spannungs-, liganden- und mechanisch-gesteuerten Ca^{2+} -Kanälen unterschieden wird (Abb. 1.27 ohne mechanisch-gesteuerte Kanäle). Daneben finden sich noch solche, die über G-Protein vermittelte Signalübertragungswege gesteuert werden. Der Ausstrom von Ca^{2+} -Ionen aus dem ER wird ebenfalls durch verschiedene membranständige Ca^{2+} -Kanäle ermöglicht. Hier ist vor allem der Inosit-Triphosphat-Rezeptor (kurz: IP_3 -Rezeptor), ein Transmembranprotein mit vier identischen Untereinheiten, zu erwähnen, der im Zuge der Signaltransduktion gezielt geöffnet werden kann. Hier führt die Bindung von Inosit-Triphosphat (kurz: IP_3) zur Öffnung des Rezeptorkanals. Es gibt noch weitere Typen ligandengesteuerter Rezeptoren in der Membran des ER wie beispielsweise den Ryanodin-Rezeptor, der ähnlich wie der IP_3 -Rezeptor aufgebaut ist. Er bezieht seine Bezeichnung aus der Stimulierbarkeit durch das Pflanzenalkaloid Ryanodin. Der Öffnungszustand wird u.a. durch Ca^{2+} -Ionen reguliert, die an den Rezeptor binden und seine Öffnung induzieren. Um eine gewisse Übersichtlichkeit in Abbildung 1.27 zu bewahren, wurde auf die Darstellung dieses Rezeptors verzichtet. In dieser Abbildung sind die Vorgänge des Ein- und Ausstroms von Ca^{2+} -Ionen noch einmal schematisch und auf das Nötigste, für das Verständnis Wesentliche reduziert dargestellt, sie stellt somit eine Vereinfachung einer entsprechenden Abbildung aus SNEYD [Sn05] dar.

Die Autoren der im Folgenden vorgestellten Modelle zur Homöostase konnten ebenfalls durch zahlreiche Experimente die besondere Rolle der Ca^{2+} -Ionen im Prozess der Homöostase auf neuronaler Ebene nachweisen. Wie sich die Modelle mit den in diesem Unterabschnitt beschriebenen zellulären Abläufen decken, wird im Unterabschnitt 1.5.2 und auch später in Kapitel 4 aufgegriffen.

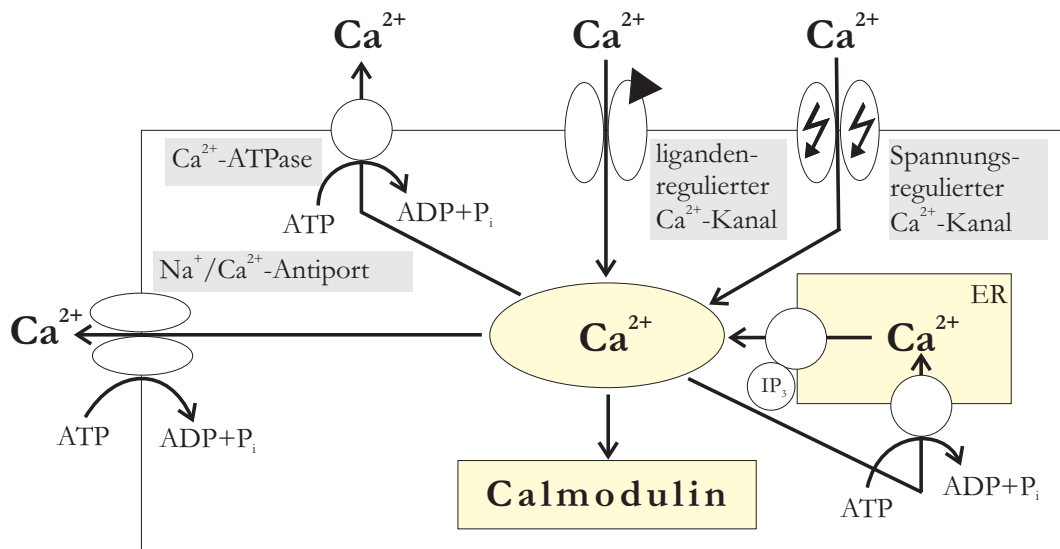


Abbildung 1.27: Transportvorgänge der Ca^{2+} -Ionen

1.5.2 Erste Modelle

Aufbauend auf dem Modell von BUCHHOLTZ, EPSTEIN, GOLOWASCH und MARDER aus dem Jahr 1992 [BEGM], das auf Daten aus Voltage-clamp Experimenten am stomatogastrischen Ganglion der Krabbe beruhte, stellten ABBOTT, LE MASSON und MARDER im Jahr 1993 ein mathematisches Modell auf [AM93], welches die Variabilität der maximalen Leitfähigkeiten der von ihnen betrachteten Ionenströme berücksichtigte. Eine Erweiterung dieses Modells erfolgte im Jahr 1994 durch ABBOTT, MARDER und SIEGEL [AM94]. Die Modellierung beruht dabei auf der Annahme, dass die Eigenschaften eines Neurons durch seine Aktivität bestimmt werden, die sich in der Dichte und Verteilung der jeweiligen Ionenkanäle äußert, und dass die maximalen Leitfähigkeiten variabel mit der Zeit sind. In ABBOTT et al. [AM93], S. 1915, schreiben die Autoren dazu:

'We suggest a model in which the intrinsic properties of a neuron are regulated by its activity. [...] In the model, the maximal conductance of each ionic current is a dynamical variable rather than a fixed parameter.'

Durch Experimente konnte die Arbeitsgruppe um ABBOTT zeigen, dass die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration eng mit dem Muster der elektrischen Aktivität eines Neurons korreliert. Dies war keine neue Erkenntnis, da bereits HILLE, wie in 1.5.1 erwähnt, beschreibt, dass erregbare Zellen ihre elektrische Aktivität mit Hilfe von Ca^{2+} -Strömen verwandeln. Die Autoren schlossen jedoch daraus, dass die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration als Indikator für die elektrische Aktivität eines Neurons und als Feedback-Signal für die Regulation der maximalen Leitfähigkeiten fungieren kann, denn in [AM93], S. 1916, heißt es weiter:

'The intracellular Ca^{2+} concentration correlates closely with the pattern of electrical activity exhibited by the model neuron. [...] Because the intracellular Ca^{2+} concentration is a reliable indicator

of the neuron's electrical activity, it can serve as an activity-dependent feedback signal for the regulation of maximal conductances.'

Es sei jedoch bemerkt, dass dies eine Vereinfachung der Vorgänge in einem Netzwerk von Neuronen darstellt, da auch noch andere intrazelluläre Korrelate an den Reaktionsmechanismen beteiligt sind wie beispielsweise 'second messengers'.

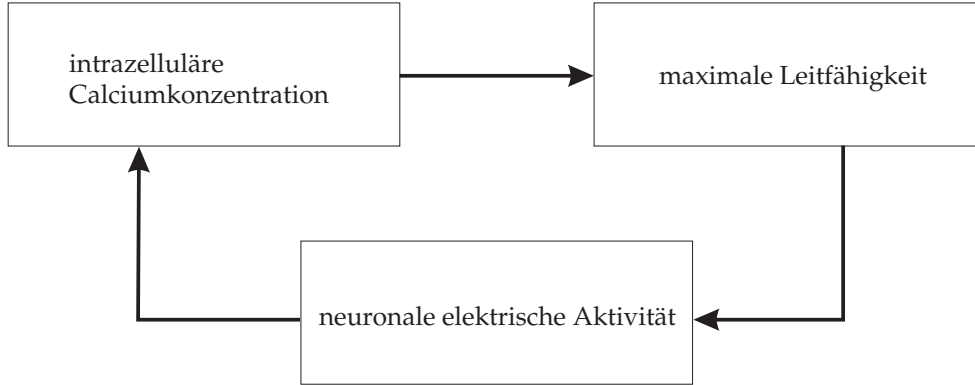


Abbildung 1.28: Regulationsschema nach ABBOTT et al. [AM93]

Das dynamische Regulationsschema (Abb. 1.28) nach ABBOTT et al. [AM93] beschreibt die Stabilisierung der Aktivität eines Neurons. Wenn sich die Werte der maximalen Leitfähigkeit der Ionenströme oder die Werte der extrazellulären Ionenkonzentrationen ändern, werden die maximalen Leitfähigkeiten an das veränderte Verhalten des Neurons angepasst, so dass das ursprüngliche Aktivitätsmuster wiederhergestellt wird. Bei diesem Prozess fungiert die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration als Indikator für die neuronale elektrische Aktivität.

Für einen ersten Ansatz sei das dynamische Verhalten der Leitfähigkeiten G_i der unterschiedlichen Ionenströme nach [AM93] gegeben durch

$$\frac{dG_i}{dt} = \frac{1}{\tau_i} (\kappa_i([Ca^{2+}]) - G_i) \quad (1.44)$$

mit einer Zeitkonstanten $\tau_i > 0$ (nach [AM93]: $\tau_i = 50s$) und sigmoiden Funktionen κ_i der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, die nach [AM93] gegeben sind durch:

$$\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) = \frac{\bar{G}_{Na}}{1 + \exp\left(\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)} \quad \text{und} \quad \kappa_K([Ca^{2+}]) = \frac{\bar{G}_K}{1 + \exp\left(-\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)}. \quad (1.45)$$

Die Werte von $\bar{G}_{Na}$ und $\bar{G}_K$ ergeben sich nach [AM94] zu:

$$\bar{G}_{Na} = 360 \quad \text{und} \quad \bar{G}_K = 108$$

(Angaben jeweils in mS), d.h. die Leitfähigkeiten werden auf den dreifachen Wert der Standardwerte nach HODGKIN und HUXLEY gesetzt. Da im Unterabschnitt 4.1.2 im Rahmen der numerischen Berechnungen ein modifiziertes Modell betrachtet wird, soll im Folgenden

$$\bar{G}_{Na} = 120 \quad \text{und} \quad \bar{G}_K = 36 \quad (1.46)$$

1 Das HODGKIN-HUXLEY-Zellmodell (1952)

(Angaben jeweils in mS) gelten. Bei $C_T > 0$ in (1.45) handelt es sich um die Targetkonzentration von Calcium in der Zelle, welche nach [AM93] durch

$$C_T = 0,2\mu\text{M},$$

nach [AM94] durch

$$C_T = 0,5\mu\text{M},$$

gegeben ist. Bei $\Delta > 0$ in (1.45) dagegen handelt es sich um die Steigung der Funktion κ_i , die nach [AM93] den Wert

$$\Delta = 0,05\mu\text{M},$$

nach [AM94] den Wert

$$\Delta = 0,6\mu\text{M},$$

annimmt. Gleichung (1.44) erreicht für $G_i = \kappa_i([Ca^{2+}])$ einen Gleichgewichtszustand, der nur von der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration abhängig ist.

Um zu gewährleisten, dass für $[Ca^{2+}] = C_T$ die Zelle die Standardwerte der maximalen Leitfähigkeiten aus (1.46) erreicht, werden die Funktionen κ_{Na} und κ_K aus (1.45) modifiziert zu

$$\tilde{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) = \frac{2 \cdot 120}{1 + \exp\left(\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)} \quad \text{und} \quad \tilde{\kappa}_K([Ca^{2+}]) = \frac{2 \cdot 36}{1 + \exp\left(-\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)}.$$

In diesem Fall gilt nämlich:

$$\tilde{\kappa}_{Na}(C_T) = \frac{2 \cdot 120}{1 + 1} = 120$$

und

$$\tilde{\kappa}_K(C_T) = \frac{2 \cdot 36}{1 + 1} = 36.$$

Insgesamt gilt im Unterschied zu (1.46):

$$\overline{G}_{Na} = 240 \quad \text{und} \quad \overline{G}_K = 72$$

(Angaben jeweils in mS).

Eine Modellierung des Calciumstroms I_{Ca} erfolgt als MORRIS-LECAR-Strom, gegeben durch:

$$I_{Ca}(V) = G_{Ca}\psi(V)(V - E_{Ca}) \tag{1.47}$$

mit

$$\psi(V) = 1 + \tanh\left(\frac{V + 50}{10}\right) \tag{1.48}$$

und $E_{Ca} = 150\text{mV}$. Hierbei ist zu beachten, dass die Calcium-Leitfähigkeit G_{Ca} als fix betrachtet wird mit $G_{Ca} = 0,03\text{mS}$ (Werte jeweils nach [AM94]). Varianten dieses Ansatzes werden in Kapitel 4 diskutiert. Schließlich genügt die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration folgender Bilanzgleichung

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\gamma I_{Ca} - k[Ca^{2+}] \quad (1.49)$$

mit einem Umrechnungsfaktor $\gamma > 0$ und einer Abbaurrate $k > 0$ für Calcium. Gleichung (1.49) stellt eine Abwandlung der in [AM94] entsprechend erwähnten Gleichung dar, bei der von einem Mehr-Kompartimentsystem ausgegangen wird, so dass hier noch Diffusionsterme berücksichtigt werden. In dem in dieser Arbeit diskutierten Modell wird jedoch nur ein 1-Kompartimentsystem betrachtet.

Dann nimmt das Differentialgleichungssystem unter der Annahme von vier Ionenströmen und basierend auf dem System $(HH)_I$ aus (1.1) bis (1.4) für $I \in \mathbb{R}$ folgende Gestalt an:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \\ \frac{dG_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \\ \frac{dG_K}{dt} &= \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K), \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} &= -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}] \end{aligned}$$

bzw.

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \\ \frac{dG_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} (\tilde{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \\ \frac{dG_K}{dt} &= \frac{1}{\tau_K} (\tilde{\kappa}_K([Ca^{2+}]) - G_K), \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} &= -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}]. \end{aligned}$$

In Vorwegnahme eines Ergebnisses aus Kapitel 4 sei an dieser Stelle schon erwähnt, dass dieses Modell in beiden Varianten insofern inkonsistent ist, als dass für $[Ca^{2+}] = 0$ und $V > E_{Ca}$ gilt:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} < 0,$$

d.h. trotz fehlender Ca^{2+} -Ionen wird Calcium dennoch abgebaut bzw. die Ca^{2+} -Konzentration wird negativ. Für alle $V < E_{Ca}$ dagegen lässt sich sagen, dass

$$I_{Ca} = G_{Ca} \left(1 + \tanh \left(\frac{V + 50}{10} \right) \right) \cdot (V - E_{Ca}) < 0$$

ist, und dass es sich somit wegen der physikalischen Stromrichtung und der Tatsache, dass das Zellinnere im Ruhezustand gegenüber dem Außenmilieu negativ geladen ist, immer um einen Einwärtsstrom in die Zelle handelt. Dies stellt eine Limitation des Modells dar. Man kann jedoch sagen, dass dieser nach MORRIS-LECAR modellierte Calciumstrom somit alle diejenigen Prozesse zusammenfasst, die, wie unter 1.5.1 beschrieben, zum Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in das Cytoplasma der Zelle beitragen – mit der Einschränkung, dass statt der in Abbildung 1.27 dargestellten drei Typen signalgesteuerter Ca^{2+} -Kanäle in dem hier betrachteten Modell nur die spannungsregulierten Kanäle berücksichtigt werden. Auf der anderen Seite lässt sich der Ausstrom von Ca^{2+} -Ionen aus der Zelle durch die Abbaurate $k > 0$ modellieren. Somit lässt sich ein Zusammenhang zwischen den biologischen Abläufen in der Zelle zum Calciumein- und ausstrom aus dem Unterabschnitt 1.5.1 und dem von ABBOTT, LE MASSON und MARDER aufgestellten Modell in diesem Unterabschnitt herstellen.

1.5.3 Erweiterte Modelle

Als Nachteil des Modells aus 1.5.2 stellte sich laut ABBOTT et al. [AM98], S. 2310, heraus, dass die sigmoiden Funktionen κ_{Na} und κ_K aus (1.45) nur von einer Veränderlichen, der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, abhängen. Dies lässt sich weder biochemisch rechtfertigen noch hat die Zelle so die Möglichkeit, beliebige Kombinationen von Leitfähigkeitswerten, stellvertretend für ein bestimmtes Aktivitätslevel, einzustellen, denn:

'This scheme has the distinct disadvantage that the equilibrium values of all the different maximal conductance parameters are functions of a single variable, $[Ca^{2+}]$, and therefore are highly constrained. [...] As a result, the model is highly restricted when searching for a set of maximal conductances to achieve a particular pattern of activity. Furthermore, it is unlikely that the constraint imposed in these models has any biological counterpart.'

Durch ein Experiment ließ sich zeigen, dass drei verschiedene Aktivitätsmuster eines Neurons ähnliche Durchschnittskonzentrationen an intrazellulärem Calcium aufweisen, daher:

'The approach we take is to make the κ_i functions of three Ca^{2+} sensors with different temporal characteristics.'

Das dynamische Verhalten der Leitfähigkeiten G_i ist nun gegeben durch:

$$\frac{dG_i}{dt} = \frac{1}{\tau_i} (\kappa_i([Ca^{2+}]) \cdot G_i) \quad (1.50)$$

mit einer Zeitkonstanten $\tau_i > 0$ (nach [AM98]: $\tau_i = 50s$). Die sigmoiden Funktionen κ_i sind in diesem Fall gegeben durch:

$$\kappa_i = A_i(\bar{F} - F) + B_i(\bar{S} - S) + C_i(\bar{D} - D), \quad (1.51)$$

wobei F, S und D die drei Ca^{2+} -Sensoren darstellen, die stellvertretend für drei verschiedene Aktivitätslevel eines Neurons stehen. Bei A_i, B_i und C_i handelt es sich um Konstanten mit $A_i, B_i, C_i \in \{-1, 0, 1\}$. Die Werte von $\bar{F}, \bar{S}$ und $\bar{D}$ in (1.51) sind durch feste maximale Leitfähigkeiten gegeben, die für ein gewünschtes Muster an elektrischer Aktivität benötigt werden. Insgesamt nimmt das Regulationsschema aus Unterabschnitt 1.5.1 nun folgende Gestalt an (Abb. 1.29).

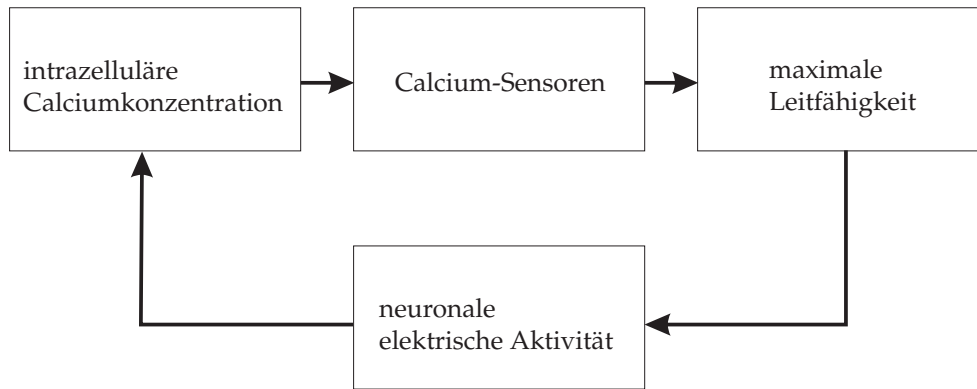


Abbildung 1.29: Regulationsschema nach ABBOTT et al. [AM98]

2 Reduktion auf Dimension 2

Bei mathematischen Modellen ist es wünschenswert, das qualitative Verhalten der Lösungen zu verstehen. Das vierdimensionale Differentialgleichungssystem $(HH)_I$ nach HODGKIN und HUXLEY (1952) ist jedoch recht kompliziert, so dass sich die Durchführung einer solchen qualitativen Analyse als schwierig erweist, zumal Argumente der Phasenebene wie beispielsweise die POINCARÉ-BENDIXSON-Theorie bei der mathematischen Analyse und im Speziellen bei der Untersuchung des Langzeitverhaltens von Lösungen nicht angewendet werden können. Eine Reduktion des vierdimensionalen Systems ist aber vorrangig sinnvoll, die Analyse des Systems in einen einfachen Kontext zu bringen.

2.1 Das Modell von FITZHUGH und NAGUMO

Eine mögliche Reduktion des vierdimensionalen Differentialgleichungssystems $(HH)_I$ auf ein zweidimensionales System wurde zu Beginn der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts von FITZHUGH und NAGUMO unabhängig voneinander vorgenommen. Die Gleichungen sind heute unter dem Namen FITZHUGH-NAGUMO-Modell geläufig. In FITZHUGH [FH61] wird dieses Modell auch als BONHOEFFER-VAN-DER-POL-Oszillator bezeichnet, da es vom VAN-DER-POL-Oszillator motiviert wird.

FITZHUGH beschäftigte sich bereits wenige Jahre nach der Veröffentlichung der Arbeit von HODGKIN und HUXLEY mit der Analyse des Differentialgleichungssystems (vgl. FITZHUGH [FH55]). Mit seinem Ansatz von 1961 verfolgte er das Ziel, die Lösungen des Systems qualitativ beschreiben zu können, was ihn dazu veranlasste, das System in der Dimension zu reduzieren. Über das reduzierte System schreibt er in [FH61]:

'Its solution does not, to be sure, give an accurate fit to curves obtained from many physical oscillators. The equation was intended rather to represent the qualitative properties of a wide class of such oscillators, its algebraic form being chosen to be as simple as possible.'

Bei der Reduktion verwendet er jedoch eine Heuristik ohne eine mathematische oder biologisch abgeleitete Begründung, da er lediglich Zeitskalenargumente benutzt. In [FH60] schreibt er dazu Folgendes:

'The variables are divided into two pairs according to the orders of magnitudes of their time constants [...]. V and m change relatively rapidly, and h and n change relatively slowly. [...] The behaviour of V and m can therefore be studied by arbitrarily setting h and n constant and equal to their resting values [...].'

2 Reduktion auf Dimension 2

Das resultierende zweidimensionale Differentialgleichungssystem ist nach FITZHUGH [FH61] von folgender Gestalt:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} \left(I - G_{Na} m^3 h_\infty(V) (V - E_{Na}) - G_K n_\infty^4(V) (V - E_K) - G_L (V - E_L) \right), \quad (2.1)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad (2.2)$$

wobei es sich bei

$$h_\infty(V) := \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \quad \text{und} \quad n_\infty(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}$$

um die Gleichgewichtswerte der Gatingvariablen h und n handelt. Dieses Differentialgleichungssystem wird im Folgenden mit $(FH)_I$ bezeichnet für $I \in \mathbb{R}$. Es kommt in seiner Herleitung der in Abschnitt 2.2 vorgestellten Heuristik am nächsten. Dazu mehr in Abschnitt 2.6.

Es sollte noch angemerkt werden, dass FITZHUGH in [FH60] statt der stationären Werte $h_\infty(V)$ und $n_\infty(V)$ für h und n die Konstanten $h_\infty(0)$ und $n_\infty(0)$ in das reduzierte System einsetzt. Dies soll hier nicht weiter verfolgt werden, da es offensichtlich zu unterschiedlichen Skalierungen gekommen ist.

ARIMOTO, NAGUMO und YOSHIKAWA verfolgten mit ihrem Ansatz aus dem Jahr 1964 ein anderes Ziel [ANYo]. Das Modell sollte algebraisch möglichst einfach gestaltet sein, die wesentlichen Eigenschaften des ursprünglichen Systems jedoch beibehalten. Es handelte sich jedoch um eine Notlösung, das neue Modell dahingehend aufzustellen, die mathematischen Eigenschaften von Erregbarkeit und Fortleitung von den elektrochemischen Eigenschaften des Natrium- und Kaliumstroms zu trennen. Infolgedessen kommen in diesem Modell die maximalen Leitfähigkeiten G_{Na} , G_K und G_L nicht mehr vor, so dass kein direkter Bezug zum Differentialgleichungssystem $(HH)_I$ mehr besteht. Auch ist eine biologische Interpretation der Ergebnisse nicht mehr möglich. Das resultierende Differentialgleichungssystem ist nach [ANYo] von folgender Gestalt:

$$\frac{dV}{dt} = p(V) - W + I, \quad (2.3)$$

$$\frac{dW}{dt} = a(bV - cW), \quad (2.4)$$

wobei a , b und c positive Konstanten mit $0 < a < 1$ sind. Bei $p(V)$ handelt es sich um ein Polynom dritten Grades. Ferner ist V die Spannung, die über der Zellmembran anliegt, und W übernimmt die Rolle von m , n und h aus dem System $(HH)_I$.

Die fehlende mathematische Begründung in FITZHUGH [FH61] bzw. der Verlust der maximalen Leitfähigkeiten in NAGUMO et al. [ANYo] führt vor dem Hintergrund, dass die maximalen Leitfähigkeiten für die Analyse der Steuerungsprozesse eine wesentliche Rolle spielen (vgl. Kapitel 4), dazu, das Differentialgleichungssystem nach HODGKIN und HUXLEY auf eine andere Art und Weise in der Dimension zu reduzieren bzw. einen anderen Zugang zu wählen. In Abschnitt 2.2 wird ein neuer Reduktionsansatz vorgestellt, basierend auf NÖTHEN [Nö08].

Es handelt sich um eine neue Heuristik, die anders als beim Vorgehen von FITZHUGH mathematisch begründet ist, da sich dieser Schritt im Wesentlichen mit der Existenz einer fast-invarianten Menge begründen lässt. Das resultierende zweidimensionale System wird dann als eine Variante des FITZHUGH-NAGUMO Modells bezeichnet. Die numerischen Ergebnisse dieses neuen Modells werden in Abschnitt 2.3 vorgestellt und mit den Ergebnissen des Systems $(HH)_I$ aus Abschnitt 1.4 und mit denen des Systems $(FH)_I$ verglichen. Eine Übersicht zu den numerischen Ergebnissen findet sich in Abschnitt 2.4. In Abschnitt 2.5 wird für einen biologisch relevanten Spezialfall ein verwandter Reduktionsansatz verwendet, der mit Hilfe des Satzes von TIKHONOV (1952) aus der Singulären Störungstheorie geführt wird. Die Ansätze aus den Abschnitten 2.2 und 2.5 führen auf das gleiche Differentialgleichungssystem, einer reduzierten Form des vierdimensionalen Systems $(HH)_I$ nach HODGKIN und HUXLEY. Sie werden in Abschnitt 2.6 miteinander verglichen und in einen biologischen Interpretationszusammenhang gebracht. Außerdem werden hier die Vorteile beider Ansätze gegenüber dem Vorgehen von FITZHUGH und NAGUMO diskutiert, insbesondere vor dem Hintergrund der in Kapitel 4 zu behandelnden Modellansätze zur Steuerung homöostatischer Prozesse in Neuronen. Damit werden die Kapitel 2 und 4 in einen Zusammenhang gebracht.

2.2 Eine neue Heuristik

Gegeben sei das vierdimensionale Differentialgleichungssystem $(HH)_I$:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.\end{aligned}$$

Ausgehend von diesem System ist das reduzierte zweidimensionale Differentialgleichungssystem, wie sich am Ende dieses Abschnitts herausstellen wird, gegeben durch:

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi_1(V)(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (2.5)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.6)$$

mit

$$\phi_1(V) := \eta_m^3(V)\eta_h(V).$$

Um zu überprüfen, ob eine solche Reduktion der Dimension zulässig ist, wendet man das Kriterium der 'Fast-Invarianz' aus NÖTHEN [Nö08] an. Dieses Kriterium stellt ein heuristisches Instrument zur Untersuchung von Quasi-Stationarität dar. Demnach ist eine Menge M ,

2 Reduktion auf Dimension 2

die durch die Nullstellenmenge einer Funktion Φ gegeben ist, 'fast-invariant', falls das Vektorfeld immer fast-tangential an M ist, d.h. wenn gilt

$$\Phi(x) = 0 \Rightarrow Q := \frac{|L_f(\Phi)(x)|}{\|\text{grad}(\Phi(x))\| \cdot \|f(x)\|} \leq \varepsilon \quad (2.7)$$

für $0 < \varepsilon \ll 1$. Bekanntlich ist eine Menge M invariant, falls gilt:

$$\Phi(x) = 0 \Rightarrow L_f(\Phi)(x) = 0.$$

In beiden Fällen bezeichnet $L_f(\Phi)$ nach KRIEG und WALCHER [SKDy] die LIE-Ableitung von Φ bezüglich f .

In den folgenden Unterabschnitten 2.2.1 und 2.2.2 wird dieses Kriterium auf das vierdimensionale System $(\text{HH})_I$ schrittweise angewendet, d.h. nach einer ersten Reduktion auf Dimension 3 (Unterabschnitt 2.2.1) erfolgt die Reduktion auf Dimension 2 (Unterabschnitt 2.2.2). Bezeichne dabei im Folgenden die Funktion $F(V; m; n; h) \in C^1(\mathbb{R}^4; \mathbb{R}^4)$ die rechten Seiten des Systems $(\text{HH})_I$.

2.2.1 Reduktion auf Dimension 3

Wende (2.7) an mit

$$\Phi_1(V; m; n; h) := \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m$$

und

$$\text{grad}(\Phi_1)(V; m; n; h) = \begin{pmatrix} \alpha'_m(V)(1 - m) - \beta'_m(V)m \\ -\alpha_m(V) - \beta_m(V) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Mit

$$\Phi_1(V; m; n; h) = 0 \Leftrightarrow m = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} =: \eta_m(V)$$

gilt

$$\text{grad}(\Phi_1)(V; m; n; h)|_{\Phi_1=0} = \begin{pmatrix} \alpha'_m(V) - \eta_m(V) (\alpha'_m(V) + \beta'_m(V)) \\ -\alpha_m(V) - \beta_m(V) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

und

$$F(V; m; n; h)|_{\Phi_1=0} = \begin{pmatrix} I - G_{Na}\eta_m^3(V)h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) \\ 0 \\ \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\ \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \end{pmatrix}.$$

Eingesetzt in (2.7) folgt:

$$Q_1 = \frac{\langle \text{grad}(\Phi_1)(V; m; n; h), F(V; m; n; h) \rangle^2}{\langle \text{grad}(\Phi_1)(V; m; n; h), \text{grad}(\Phi_1)(V; m; n; h) \rangle \langle F(V; m; n; h), F(V; m; n; h) \rangle}$$

$$=: \frac{A_1^2 \cdot C_1^2}{(A_1^2 + B_1^2) \cdot (C_1^2 + D_1^2 + E_1^2)}$$

mit

$$A_1 := \alpha'_m(V) - \eta_m(V) (\alpha'_m(V) + \beta'_m(V)),$$

$$B_1 := \alpha_m(V) + \beta_m(V),$$

$$C_1 := I - G_{Na}\eta_m^3(V)h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L),$$

$$D_1 := \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n,$$

$$E_1 := \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.$$

Für $Q_{11} := \frac{A_1^2}{A_1^2 + B_1^2}$ gilt (Abb. 2.1):

$$\max_{V \in \mathbb{R}} Q_{11} = 7 \cdot 10^{-4}.$$

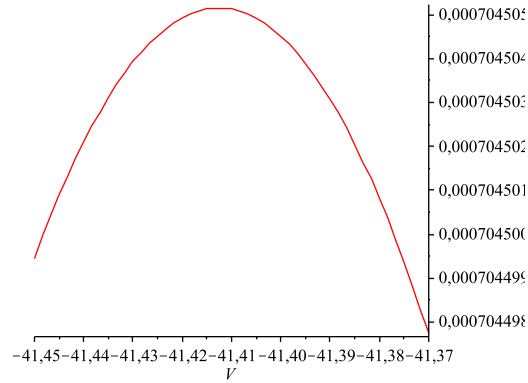


Abbildung 2.1: Graph von Q_{11} bei Reduktion auf Dimension 3

Da mit $Q_{12} := \frac{C_1^2}{C_1^2 + D_1^2 + E_1^2}$ gilt:

$$|Q_{12}| = \left| \frac{C_1^2}{C_1^2 + D_1^2 + E_1^2} \right| < 1$$

2 Reduktion auf Dimension 2

für alle $V \in \mathbb{R}$, folgt insgesamt, dass $|Q_1| = |Q_{11} \cdot Q_{12}|$ klein ist, d.h. insbesondere $Q_1 \ll 1$. Somit ist das Kriterium der 'Fast-Invarianz' für $\Phi_1 = 0$ erfüllt.

2.2.2 Reduktion auf Dimension 2

Wende (2.7) auf das bereits reduzierte dreidimensionale System an mit

$$\Phi_1(V; m; n; h) := \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad \Phi_2(V; m; n; h) := \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (2.8)$$

und

$$\text{grad}(\Phi_2)(V; m; n; h) = \begin{pmatrix} \alpha'_h(V)(1 - h) - \beta'_h(V)h \\ 0 \\ 0 \\ -\alpha_h(V) - \beta_h(V) \end{pmatrix}.$$

Mit

$$\Phi_2(V; m; n; h) = 0 \Leftrightarrow h = \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} =: \eta_h(V)$$

gilt

$$\text{grad}(\Phi_2)(V; m; n; h)|_{\Phi_1=\Phi_2=0} = \begin{pmatrix} \alpha'_h(V) - \eta_h(V) (\alpha'_h(V) + \beta'_h(V)) \\ 0 \\ 0 \\ -\alpha_h(V) - \beta_h(V) \end{pmatrix}$$

und

$$F(V; m; n; h)|_{\Phi_1=\Phi_2=0} = \begin{pmatrix} I - G_{Na}\eta_m^3(V)\eta_h(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) \\ 0 \\ \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Eingesetzt in (2.7) folgt:

$$\begin{aligned} Q_2 &= \frac{\langle \text{grad}(\Phi_2)(V; m; n; h), F(V; m; n; h) \rangle^2}{\langle \text{grad}(\Phi_2)(V; m; n; h), \text{grad}(\Phi_2)(V; m; n; h) \rangle \langle F(V; m; n; h), F(V; m; n; h) \rangle} \\ &=: \frac{A_2^2 \cdot C_2^2}{(A_2^2 + B_2^2) \cdot (C_2^2 + D_2^2)} \end{aligned}$$

mit

$$\begin{aligned} A_2 &:= \alpha'_h(V) - \eta_h(V) (\alpha'_h(V) + \beta'_h(V)), \\ B_2 &:= \alpha_h(V) + \beta_h(V), \\ C_2 &:= I - G_{Na} \eta_m^3(V) \eta_h(V) (V - E_{Na}) - G_K n^4 (V - E_K) - G_L (V - E_L), \\ D_2 &:= \alpha_n(V) (1 - n) - \beta_n(V) n. \end{aligned}$$

Für $Q_{21} := \frac{A_2^2}{A_2^2 + B_2^2}$ gilt (Abb. 2.2):

$$\max_{V \in \mathbb{R}} Q_{21} = 1,3 \cdot 10^{-3}.$$

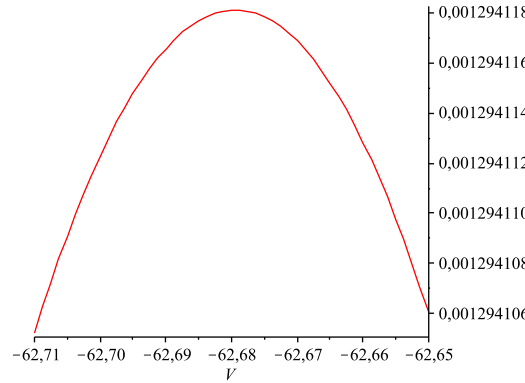


Abbildung 2.2: Graph von Q_{21} bei Reduktion auf Dimension 2

Da mit $Q_{22} := \frac{C_2^2}{C_2^2 + D_2^2 + E_2^2}$ gilt:

$$|Q_{22}| = \left| \frac{C_2^2}{C_2^2 + D_2^2 + E_2^2} \right| < 1$$

für alle $V \in \mathbb{R}$, folgt insgesamt, dass $|Q_2| = |Q_{21} \cdot Q_{22}|$ klein ist, d.h. insbesondere $Q_2 \ll 1$. Somit ist das Kriterium der 'Fast-Invarianz' für $\Phi_1 = \Phi_2 = 0$ erfüllt.

2.2.3 Das neue zweidimensionale Modell (VFN)_I und Varianten

Das resultierende zweidimensionale Differentialgleichungssystem, welches als Variante des Modells von FITZHUGH-NAGUMO gesehen werden kann, ist nach der in den Unterabschnitten 2.2.1 und 2.2.2 durchgeführten Reduktion, d.h. auf der Mannigfaltigkeit $\Phi_1 = \Phi_2 = 0$ mit Φ_1 und Φ_2 wie in (2.8), gegeben durch:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I - G_{Na} \eta_m^3(V) \eta_h(V) (V - E_{Na}) - G_K n^4 (V - E_K) - G_L (V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V) (1 - n) - \beta_n(V) n. \end{aligned}$$

Mit

$$\phi_1(V) := \eta_m^3(V)\eta_h(V) \quad (2.9)$$

nimmt das zweidimensionale Differentialgleichungssystem für $I \in \mathbb{R}$ folgende Gestalt an:

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi_1(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (2.10)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \quad (2.11)$$

Da es sich um eine Variante des FITZHUGH-NAGUMO Modells handelt, soll es im Folgenden mit $(\text{VFN})_I$ abgekürzt werden für $I \in \mathbb{R}$.

Einerseits zur Vereinfachung von Simulationen, andererseits um zu verdeutlichen, wie sensitiv das Modell ist, kann die Funktion $\phi_1(V)$ durch eine rationale Funktion $\phi_{2,\xi}(V)$ approximiert werden mit

$$\phi_{2,\xi}(V) := \frac{1}{\xi(V + 32)^2 + 132} \quad (2.12)$$

und $\xi > 0$. Für jedes ξ gilt dabei, dass das Maximum der Funktion $\phi_{2,\xi}$ bei $V = -32$ liegt und dort den Wert $\frac{1}{132}$ annimmt, d.h. $\phi_{2,\xi}(-32) = \frac{1}{132}$ für alle $\xi > 0$. Damit nimmt das reduzierte System $(\text{VFN})_I$ folgende Gestalt an:

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi_{2,\xi}(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (2.13)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \quad (2.14)$$

Dieses System wird im Folgenden mit $(\text{VFNA})_{I,\xi}$ bezeichnet für $I \in \mathbb{R}$ und einen Wert für $\xi > 0$.

Im Fall $\xi = 0,25$ erhält man folgenden Graphen der Funktion $\phi_{2,0,25}$ (Abb. 2.3), so dass das

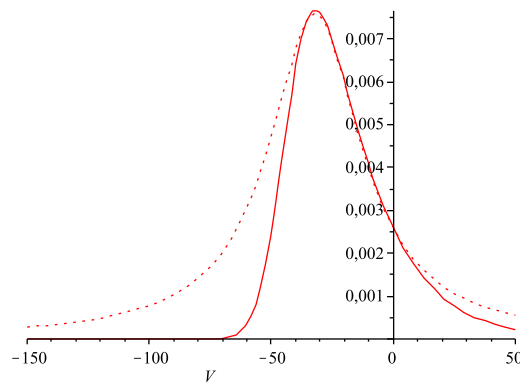


Abbildung 2.3: Approximation von $\phi_1(V)$ durch $\phi_{2,0,25}(V)$ (gestrichelt)

reduzierte System in diesem Fall folgende Gestalt annimmt:

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi_{2;0,25}(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (2.15)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \quad (2.16)$$

Dieses System wird im Folgenden mit $(VFNA)_{I,0,25}$ bezeichnet für $I \in \mathbb{R}$. Es wird in Abschnitt 2.3 vor allem für die Anzahl stationärer Punkte bei variierender Stromstärke I von Bedeutung sein. Außerdem wird sich in Abschnitt 2.3 zeigen, dass der stationäre Wert für die Spannung V bei den Systemen $(VFN)_I$ und $(VFNA)_{I,0,25}$ beispielsweise für $I \in \mathbb{R}$ bei sehr unterschiedlichen Werten liegt, so dass ein Vergleich dieser beiden System sich als schwierig herausstellt, vor allem im Hinblick auf den Vergleich der Dynamik der jeweiligen Lösung. Gesucht ist daher ein Wert für ζ , so dass der stationäre Punkt des entsprechenden Differentialgleichungssystems besser mit dem des Systems $(VFN)_I$ vergleichbar ist. Wie sich im folgenden Abschnitt herausstellen wird, ist dies für $\zeta = 10,5$ der Fall. Hier erhält man folgenden Graphen der Funktion $\phi_{2;10,5}$ (Abb. 2.4), so dass das reduzierte System in diesem Fall folgende

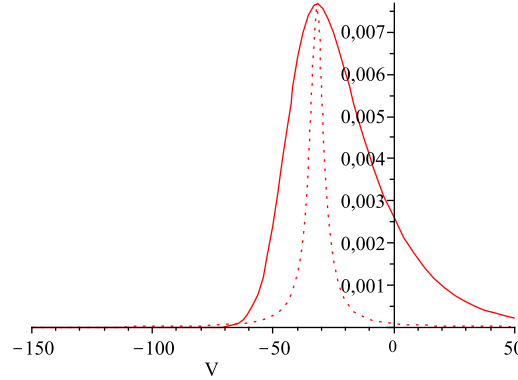


Abbildung 2.4: Approximation von $\phi_1(V)$ durch $\phi_{2;10,5}(V)$ (gestrichelt)

Gestalt annimmt:

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi_{2;10,5}(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (2.17)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \quad (2.18)$$

Dieses System wird im Folgenden mit $(VFNA)_{I,10,5}$ bezeichnet für $I \in \mathbb{R}$.

Die Systeme $(VFN)_I$, $(VFNA)_{I,10,5}$ und $(VFNA)_{I,0,25}$, aber auch das System $(FH)_I$ von FITZ-HUGH aus (2.1) und (2.2), sollen im Folgenden durch numerische Beispiele illustriert und anschließend miteinander verglichen werden. Ein Vergleich mit dem System von NAGUMO aus (2.3) und (2.4) entfällt wegen des fehlenden Bezugs zum System $(HH)_I$.

2.3 Numerische Ergebnisse

Ausgehend vom zweidimensionalen Differentialgleichungssystem $(\text{VFN})_I$ aus (2.10) und (2.11), den Varianten $(\text{VFNA})_{I;10,5}$ aus (2.17) und (2.18) und $(\text{VFNA})_{I;0,25}$ aus (2.15) und (2.16) sowie vom System $(\text{FH})_I$ aus (2.1) und (2.2) werden im Folgenden die numerischen Ergebnisse jeweils für die beiden Fälle $I = 0$ und $I \neq 0$ vorgestellt. Dabei werden zunächst die stationären Punkte des jeweiligen Systems berechnet und das Stabilitätsverhalten bestimmt. Anschließend erfolgt ein Vergleich der Ergebnisse, sowie eine graphische Darstellung der Lösung und ihre biologische Interpretation basierend auf HODGKIN und HUXLEY [HH52e]. Die Ergebnisse sollen im weiteren Verlauf der Arbeit zum Teil der Illustration bei der mathematischen Analyse des jeweiligen Systems dienen. Auch ein Vergleich mit den bereits vorliegenden Ergebnissen des Systems $(\text{HH})_I$ aus Abschnitt 1.4 soll erfolgen.

2.3.1 Numerische Ergebnisse, $I = 0$

Zunächst soll das System $(\text{VFN})_0$ auf stationäre Punkte $(V_0; n_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1]$ und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten untersucht werden.

Das System $(\text{VFN})_0$ ist gegeben durch:

$$\frac{dV}{dt} = -G_{Na}\phi_1(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (2.19)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.20)$$

mit $\phi_1(V)$ wie in (2.9).

Aus

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n = 0$$

folgt

$$n = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} =: \eta_n(V). \quad (2.21)$$

Setzt man (2.21) in (2.19) ein, so erhält man folgende spannungsabhängige Funktion f_1 , deren Nullstellen graphisch und rechnerisch bestimmt werden können:

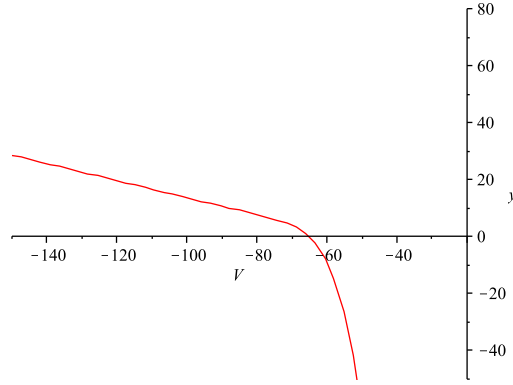
$$f_1(V) := -G_{Na}\phi_1(V)(V - E_{Na}) - G_K \eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L).$$

Aus $f_1(V) = 0$ ergibt sich genau eine Nullstelle $V_0 \in \mathbb{R}$ (Abb. 2.5) mit:

$$V_0 = -65.$$

Setzt man dieses Ergebnis in (2.21) ein, so erhält man:

$$n_0 = 0,32,$$

Abbildung 2.5: Graph von $f_1(V)$

d.h. es existiert genau ein stationärer Punkt $(V_0; n_0) = (-65; 0,32)$ des Systems $(\text{VFN})_0$.

Zur Untersuchung dieses Punktes auf Stabilität berechne die Jacobimatrix $A_1 \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ des Systems $(\text{VFN})_0$ mit:

$$A_1 := \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi_1(V) - G_{Na}\phi_1'(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha_n'(V)(1 - n) - \beta_n'(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}.$$

Als Eigenwerte von $A_1|_{(V_0; n_0)}$ erhält man:

$$-0,25 + 0,39i, \quad -0,25 - 0,39i,$$

d.h. der stationäre Punkt $(V_0; n_0)$ ist wegen des negativen Realteils aller Eigenwerte asymptotisch stabil.

Insgesamt besitzt das System $(\text{VFN})_0$ genau einen stationären Punkt, der asymptotisch stabil ist. Genauer gesagt, handelt es sich wegen der nicht-reellen Eigenwerte um einen stabilen Strudelpunkt.

Bevor die graphische Darstellung der Lösung des Systems und ihre biologische Interpretation diskutiert werden, sollen diesem Ergebnis nun einerseits die Ergebnisse des Systems $(\text{FH})_0$, andererseits die der Systeme $(\text{VFNA})_{0;10,5}$ und $(\text{VFNA})_{0;0,25}$ gegenüber gestellt werden.

Das System $(\text{FH})_0$ ist in Abwandlung zu (2.1) und (2.2) gegeben durch:

$$\frac{dV}{dt} = -G_{Na}m^3\eta_h(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (2.22)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (2.23)$$

mit nun

$$\eta_h(V) := \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \quad \text{und} \quad \eta_n(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}$$

2 Reduktion auf Dimension 2

(in (2.1) und (2.2) wurden die Funktionen mit $h_\infty(V)$ und $n_\infty(V)$ bezeichnet).

Aus

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m = 0$$

folgt

$$m = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} =: \eta_m(V). \quad (2.24)$$

Setzt man (2.24) in (2.22) ein, so erhält man folgende spannungsabhängige Funktion f_h , deren Nullstellen graphisch und rechnerisch bestimmt werden können:

$$f_h(V) := -G_{Na}\eta_m^3(V)\eta_h(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L).$$

Aus $f_h(V) = 0$ ergibt sich genau eine Nullstelle $V_0 \in \mathbb{R}$ (Abb. 2.6) mit:

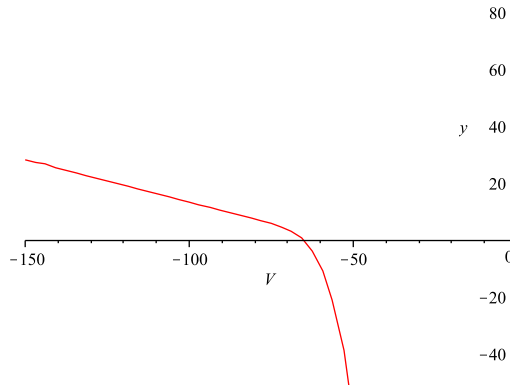


Abbildung 2.6: Graph von $f_h(V)$

$$V_0 = -65.$$

Setzt man dieses Ergebnis in (2.24) ein, so erhält man:

$$m_0 = 0,05,$$

d.h. es existiert genau ein stationärer Punkt $(V_0; m_0) = (-65; 0,05)$ des Systems $(FH)_0$.

Zur Untersuchung dieses Punktes auf Stabilität berechne die Jacobimatrix $A_h \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ des Systems $(FH)_0$ mit:

$$A_h := \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix},$$

wobei für die Matrixeinträge gilt:

$$\begin{aligned} a_{11} &= -G_{Na}m^3\eta'_h(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}m^3\eta_h(V) - 4G_K\eta_n^3(V)\eta'_n(V)(V - E_K) - G_K\eta_n^4(V) - G_L, \\ a_{12} &= -3G_{Na}m^2\eta_h(V)(V - E_{Na}), \\ a_{21} &= \alpha'_m(V)(1 - m) - \beta'_m(V)m, \\ a_{22} &= -\alpha_m(V) - \beta_m(V). \end{aligned}$$

Als Eigenwerte von $A_h|_{(V_0; m_0)}$ erhält man:

$$-1,03, \quad -4,79,$$

d.h. der stationäre Punkt $(V_0; m_0)$ ist wegen der negativen reellen Eigenwerte asymptotisch stabil.

Insgesamt besitzt das System $(FH)_0$ genau einen stationären Punkt, der asymptotisch stabil ist. Genauer gesagt, handelt es sich wegen der reellen Eigenwerte um einen stabilen Knoten.

Zum Schluss sollen noch die Ergebnisse der Systeme $(VFNA)_{0;10,5}$ und $(VFNA)_{0;0,25}$ betrachtet werden. Dabei ist das System $(VFNA)_{0;10,5}$ gegeben durch:

$$\frac{dV}{dt} = -G_{Na}\phi_{2;10,5}(V)(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (2.25)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.26)$$

mit $\phi_{2;10,5}(V)$ wie in (2.12) mit $\xi = 10,5$.

In diesem Fall bestimmt man durch analoges Vorgehen die Nullstellen der Funktion

$$f_{2;10,5}(V) := -G_{Na}\phi_{2;10,5}(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L)$$

mit $\eta_n(V)$ wie in (2.21). Aus $f_{2;10,5}(V) = 0$ ergibt sich genau eine Nullstelle $V_0 \in \mathbb{R}$ (Abb. 2.7)

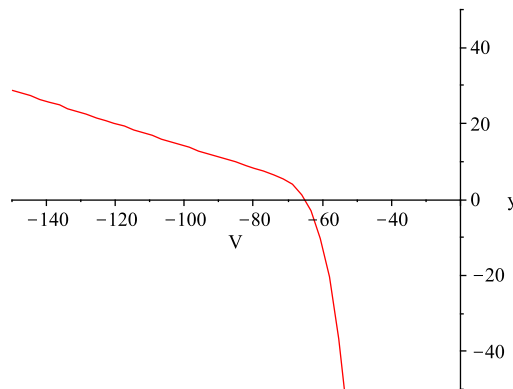


Abbildung 2.7: Graph von $f_{2;10,5}(V)$

2 Reduktion auf Dimension 2

mit:

$$V_0 = -65,02.$$

Setzt man dieses Ergebnis in (2.21) ein, so erhält man:

$$n_0 = 0,32,$$

d.h. es existiert genau ein stationärer Punkt $(V_0; n_0) = (-65,02; 0,32)$ des Systems $(\text{VFNA})_{0;10,5}$. Wie bereits im Abschnitt zuvor erwähnt, stimmt der stationäre Punkt wegen der Wahl von ξ mit dem des Systems $(\text{VFN})_0$ relativ gut überein.

Die Jacobimatrix $A_{2;10,5} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ des Systems $(\text{VFNA})_{0;10,5}$ ist gegeben durch:

$$A_{2;10,5} := \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi_{2;10,5}(V) - G_{Na}\phi'_{2;10,5}(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}.$$

Als Eigenwerte von $A_{2;10,5}|_{(V_0; n_0)}$ erhält man:

$$-0,39 + 0,33i, \quad -0,39 - 0,33i,$$

d.h. der stationäre Punkt $(V_0; n_0)$ ist wegen des negativen Realteils aller Eigenwerte asymptotisch stabil.

Insgesamt besitzt das System $(\text{VFNA})_{0;10,5}$ genau einen stationären Punkt, der asymptotisch stabil ist. Genauer gesagt, handelt es sich wegen der nicht-reellen Eigenwerte um einen stabilen Strudelpunkt.

Nun zum System $(\text{VFNA})_{0;0,25}$, den Eigenwerten der entsprechenden Jacobimatrix und dem Stabilitätsverhalten der stationären Punkte. Das System $(\text{VFNA})_{0;0,25}$ ist gegeben durch:

$$\frac{dV}{dt} = -G_{Na}\phi_{2;0,25}(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (2.27)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.28)$$

mit $\phi_{2;0,25}(V)$ wie in (2.12) mit $\xi = 0,25$.

In diesem Fall bestimmt man die Nullstellen der Funktion

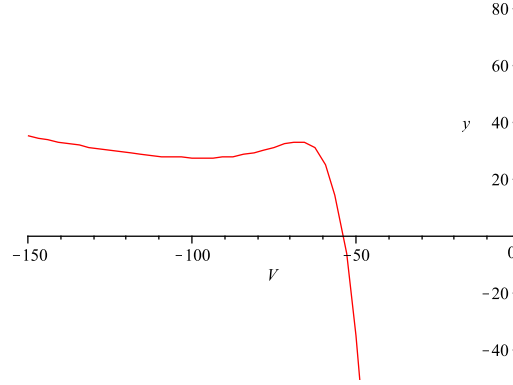
$$f_{2;0,25}(V) := -G_{Na}\phi_{2;0,25}(V)(V - E_{Na}) - G_K \eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L)$$

mit $\eta_n(V)$ wie in (2.21). Aus $f_{2;0,25}(V) = 0$ ergibt sich genau eine Nullstelle $V_0 \in \mathbb{R}$ (Abb. 2.8) mit:

$$V_0 = -53,84.$$

Setzt man dieses Ergebnis in (2.21) ein, so erhält man:

$$n_0 = 0,49,$$

Abbildung 2.8: Graph von $f_{2;0,25}(V)$

d.h. es existiert genau ein stationärer Punkt $(V_0; n_0) = (-53, 84; 0, 49)$ des Systems $(\text{VFNA})_{0;0,25}$.

Die Jacobimatrix $A_{2;0,25} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ des Systems $(\text{VFNA})_{0;0,25}$ ist gegeben durch:

$$A_{2;0,25} := \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi_{2;0,25}(V) - G_{Na}\phi'_{2;0,25}(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}.$$

Als Eigenwerte von $A_{2;0,25}|_{(V_0; n_0)}$ erhält man:

$$-0,49 + 1,12i, \quad -0,49 - 1,12i,$$

d.h. der stationäre Punkt $(V_0; n_0)$ ist wegen des negativen Realteils aller Eigenwerte asymptotisch stabil.

Insgesamt besitzt das System $(\text{VFNA})_{0;0,25}$ genau einen stationären Punkt, der asymptotisch stabil ist. Genauer gesagt, handelt es sich wegen der nicht-reellen Eigenwerte um einen stabilen Strudelpunkt.

Abschließend sollen nun die jeweiligen Lösungen der Systeme $(\text{VFN})_0$, $(\text{FH})_0$, $(\text{VFNA})_{0;10,5}$ und $(\text{VFNA})_{0;0,25}$ graphisch dargestellt und in ihrem biologischen Kontext interpretiert werden.

Die verschiedenen Differentialgleichungssysteme weisen für $I = 0$ folgende stationären Werte auf (dabei wurde das Ergebnis für das System $(\text{HH})_I$ Abschnitt 1.4 entnommen):

System	stationäre Werte
$(\text{HH})_0$	$V_0 = -65,00; \quad m_0 = 0,05; \quad h_0 = 0,6; \quad n_0 = 0,32$
$(\text{VFN})_0$	$V_0 = -65,00; \quad n_0 = 0,32$
$(\text{FH})_0$	$V_0 = -65,00; \quad m_0 = 0,05$
$(\text{VFNA})_{0;10,5}$	$V_0 = -65,02; \quad n_0 = 0,32$
$(\text{VFNA})_{0;0,25}$	$V_0 = -53,84; \quad n_0 = 0,49$

Bei der graphischen Darstellung der jeweiligen Lösung $V(t)$ des Systems soll analog zum Vorgehen nach HODGKIN und HUXLEY, wie im Unterabschnitt 1.4.3 beschrieben, verfahren werden, indem der Wert der Spannung von seinem stationären Wert ausgelenkt wird, wobei gleichzeitig die jeweils betroffenen Gatingvariablen m, n und h auf ihren Gleichgewichtswert gesetzt werden. Stellvertretend sollen hier die Fälle $V(0) = -60$, $V(0) = -70$ und $V(0) = -80$ betrachtet werden. Weitere Graphen zu anderen Anfangswerten finden sich im Anhang. Die Lösung $V(t)$ des Systems $(\text{HH})_0$ ist rot dargestellt, die des Systems $(\text{VFN})_0$ blau, die des Systems $(\text{VFNA})_{0;10,5}$ grün und die des Systems $(\text{FH})_0$ ist schwarz.

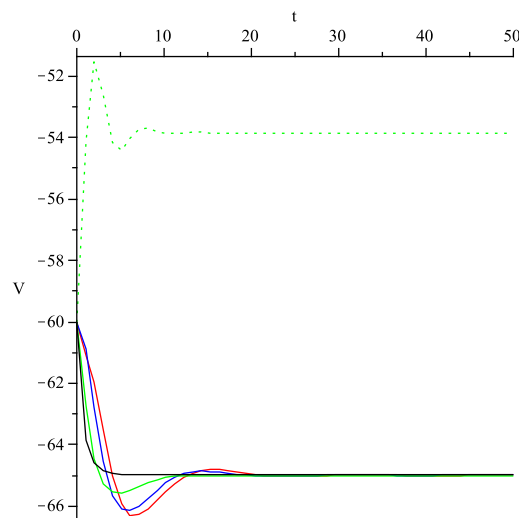
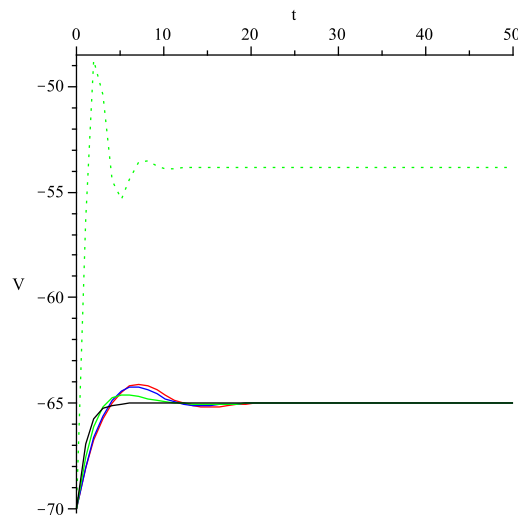
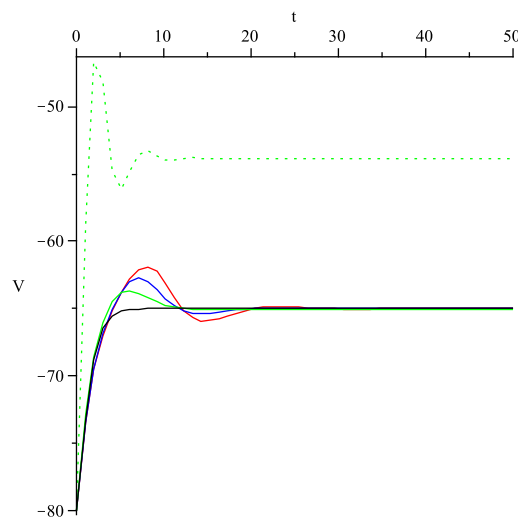


Abbildung 2.9: Graph von $V(t)$ für $I = 0$ und $V(0) = -60$, alle Systeme im Vergleich

Die Lösung des Systems $(\text{VFNA})_{0;0,25}$ ist gepunktet dargestellt und dient nur der Vollständigkeit. Ein Vergleich mit den Lösungen der anderen Differentialgleichungssysteme ist nicht möglich, da dieses System einen anderen stationären Punkt besitzt und die Ergebnisse somit schlecht miteinander verglichen werden können.

In allen drei Fällen fällt auf, dass der Verlauf der Lösung $V(t)$ der Systeme $(\text{VFN})_0$ und $(\text{VFNA})_{0;10,5}$ sowohl quantitativ als auch qualitativ dem Verlauf der Lösung des Systems

Abbildung 2.10: Graph von $V(t)$ für $I = 0$ und $V(0) = -70$, alle Systeme im VergleichAbbildung 2.11: Graph von $V(t)$ für $I = 0$ und $V(0) = -80$, alle Systeme im Vergleich

$(HH)_0$ sehr ähnlich ist. Auch die Lösung des Systems $(FH)_0$ weist Gemeinsamkeiten mit der des Systems $(HH)_0$ auf. Jedoch erkennt man, dass die Lösung des Systems $(FH)_0$ nicht das den anderen Lösungen charakteristische 'Ausschlagen' aufweist, d.h. nach dem Auslenken des Spannungswertes von seinem stationären Wert kehrt dieser sofort wieder auf den stationären Wert zurück. Neben den in Abschnitt 2.1 erwähnten Gründen ist hierin ein weiterer Grund zu sehen, dieses reduzierte System in Kapitel 3 bei der qualitativen Analyse nicht zu verwenden, sondern das neue reduzierte System $(VFN)_0$ bzw. $(VFN)_I$.

2.3.2 Numerische Ergebnisse, $I \neq 0$

Analog zum Vorgehen im Unterabschnitt 2.3.1 werden zunächst die stationären Punkte des zweidimensionalen Differentialgleichungssystems $(VFN)_I$ für den Fall $I \neq 0$ bestimmt, welches wie folgt gegeben ist:

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi_1(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (2.29)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.30)$$

mit $\phi_1(V)$ wie in (2.9). Hierbei interessiert vor allem die Anzahl der stationären Punkte und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten für verschiedene Werte von I im Hinblick auf eine mögliche Bifurkation. Ebenso soll auch ein Vergleich mit den entsprechenden Ergebnissen für das System $(VFNA)_{I,10,5}$ bzw. $(VFNA)_{I,0,25}$ angestrebt werden.

Es ergibt sich für

$$I + f_1(V) = I - G_{Na}\phi_1(V)(V - E_{Na}) - G_K \eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - V_L)$$

mit $I = 40$ folgender Graph (Abb. 2.12):

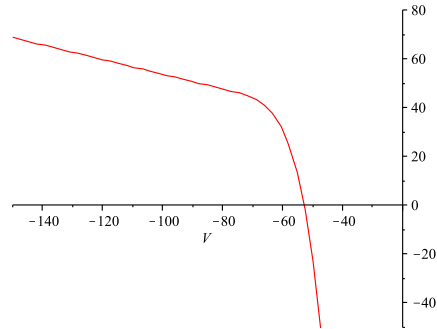


Abbildung 2.12: Graph von $40 + f_1(V)$

Weitere Graphen für andere Stromstärken $I \neq 0$ erhält man aus Abbildung 2.12 durch vertikales Verschieben. Führt man eine systematischere Untersuchung durch, dann erhält man für verschiedene Stromstärken folgende Ergebnisse:

$I [\mu\text{A}]$	$V_0; n_0$	Stabilitätsverhalten	Spur(A_1)
-60	-254,39; $0,33 \cdot 10^{-8}$	asymptotisch stabil	-1,63
-50	-221,05; $0,12 \cdot 10^{-6}$	asymptotisch stabil	-1,18
-40	-187,72; $0,39 \cdot 10^{-5}$	asymptotisch stabil	-0,88
-30	-154,39; $0,10 \cdot 10^{-3}$	asymptotisch stabil	-0,68
-20	-121,05; 0,004	asymptotisch stabil	-0,55
-10	-87,68; 0,07	asymptotisch stabil	-0,48
10	-59,57; 0,40	asymptotisch stabil	-0,28
20	-56,59; 0,45	asymptotisch stabil	-0,04
30	-54,46; 0,48	instabil	0,12
40	-52,79; 0,51	instabil	0,19
50	-51,39; 0,53	instabil	0,17
60	-50,19; 0,55	asymptotisch stabil	0,08

Es fällt auf, dass sich sowohl das Stabilitätsverhalten als auch das Vorzeichen der Spur der Jacobimatrix A_1 aus Unterabschnitt 2.3.1 bei einem Strom zwischen $I = 20$ und $I = 30$ ändert.

Zur genaueren Untersuchung betrachte erneut das Differentialgleichungssystem $(\text{VFN})_I$

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi_1(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n\end{aligned}$$

mit $I \neq 0$ und die dazugehörige Jacobimatrix A_1 aus Unterabschnitt 2.3.1 mit

$$A_1 = \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi_1'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi_1(V) - G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha_n'(V)(1 - n) - \beta_n'(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}.$$

Definition 2.1 Angenommen, das Differentialgleichungssystem $(\text{VFN})_I$ mit der zugehörigen Jacobimatrix $A_1 \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ besitzt bei $I = I_0 \in \mathbb{R}$ einen stationären Punkt $(V_0; n_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1]$ mit rein imaginären Eigenwerten, d.h.

$$\text{Spur}(A_1|_{(V_0; n_0)}) = 0 \quad \text{und} \quad \det(A_1|_{(V_0; n_0)}) > 0.$$

Dann heißt $(V_0; n_0)$ ein **HOPF-Bifurkationspunkt** für das System $(\text{VFN})_I$.

2 Reduktion auf Dimension 2

Bei der in Definition 2.1 genannten Bedingung für das Vorliegen eines HOPF-Bifurkationspunktes handelt es sich um eine notwendige Bedingung. Um also einen Kandidaten für einen solchen Punkt ausmachen zu können, betrachte die Spur der Jacobimatrix A_1 , gegeben durch:

$$\text{Spur}(A_1)(V; n) = -G_{Na}\phi_1'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi_1(V) - G_K n^4 - G_L - \alpha_n(V) - \beta_n(V).$$

Im stationären Punkt $(V_0; n_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1]$ gilt $n_0 = \eta_n(V_0)$ mit $\eta_n(V)$ wie in (2.21), so dass sich die Spur der Jacobimatrix vereinfacht zu

$$\text{Spur}(A_1)(V_0) = -G_{Na}\phi_1'(V_0)(V_0 - E_{Na}) - G_{Na}\phi_1(V_0) - G_K \eta_n^4(V_0) - G_L - \alpha_n(V_0) - \beta_n(V_0).$$

Nach Definition 2.1 sind für das Vorliegen eines HOPF-Bifurkationspunktes die Nullstellen der Spur relevant, d.h. es ist zu zeigen

$$\text{Spur}(A_1)(V_0) = -G_{Na}\phi_1'(V_0)(V_0 - E_{Na}) - G_{Na}\phi_1(V_0) - G_K \eta_n^4(V_0) - G_L - \alpha_n(V_0) - \beta_n(V_0) \stackrel{!}{=} 0.$$

Es folgt:

$$V_0 = -56,05$$

und damit

$$n_0 = 0,46.$$

Mit (2.29) folgt

$$I_0 = 22,27.$$

Vergleicht man diesen Wert mit dem Wert aus der Tabelle – hier lag I_0 zwischen $I = 20$ und $I = 30$ – dann stellt man eine relativ gute Übereinstimmung fest. Eine genauere, d.h. qualitative Analyse ist u.a. ein Ziel von Kapitel 3.

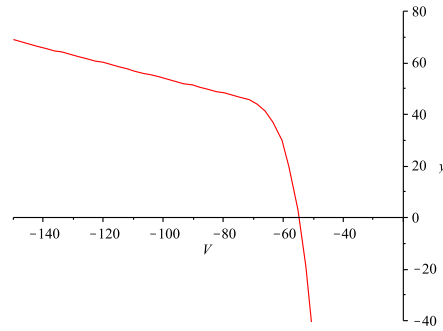
Vergleicht man diese Ergebnisse erneut mit dem System $(VFNA)_{I,10,5}$ für $I \neq 0$, so stellt man einige Unterschiede, vor allem im Hinblick auf den HOPF-Bifurkationspunkt, fest.

Hier ergibt sich für

$$I + f_{2,10,5}(V) = I - G_{Na}\phi_{2,10,5}(V)(V - E_{Na}) - G_K \eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - V_L)$$

mit $I = 40$ der Graph aus Abbildung 2.13.

Führt man eine systematischere Untersuchung durch, dann erhält man für verschiedene Stromstärken folgende Ergebnisse:

Abbildung 2.13: Graph von $40 + f_{2;10,5}(V)$

$I [\mu\text{A}]$	$V_0; n_0$	Stabilitätsverhalten	$\text{Spur}(A_{2;10,5})$
-20	-120,22; 0,004	asymptotisch stabil	-0,55
-10	- 85,89; 0,08	asymptotisch stabil	-0,46
- 5	- 70,49; 0,24	asymptotisch stabil	-0,55
5	- 62,35; 0,36	asymptotisch stabil	-1,01
10	- 60,54; 0,39	asymptotisch stabil	-1,21
20	- 58,02; 0,43	asymptotisch stabil	-1,59
30	- 56,20; 0,46	asymptotisch stabil	-1,93
40	- 54,74; 0,48	asymptotisch stabil	-2,24

Es fällt auf, dass das Vorzeichen der Spur der Jacobimatrix $A_{2;10,5}$ aus Unterabschnitt 2.3.1 bei den hier eingesetzten Stromstärken immer negativ ist, so dass das Differentialgleichungssystem $(\text{VFNA})_{I;10,5}$ keinen HOPF-Bifurkationspunkt besitzt.

Vergleicht man abschließend die Ergebnisse des Systems $(\text{VFN})_I$ mit denen des Systems $(\text{VFNA})_{I;0,25}$ für $I \neq 0$, so stellt man auch hier einige Unterschiede im Hinblick auf den HOPF-Bifurkationspunkt fest.

Hier ergibt sich für

$$I + f_{2;0,25}(V) = I - G_{Na}\phi_{2;0,25}(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - V_L)$$

mit $I = 40$ der Graph aus Abbildung 2.14.

An dieser Stelle erkennt man bereits, dass sich für Stromstärken $I \neq 40$ durch vertikales Verschieben des Graphen von $40 + f_{2;0,25}(V)$ die Anzahl der stationären Punkte des Systems

2 Reduktion auf Dimension 2

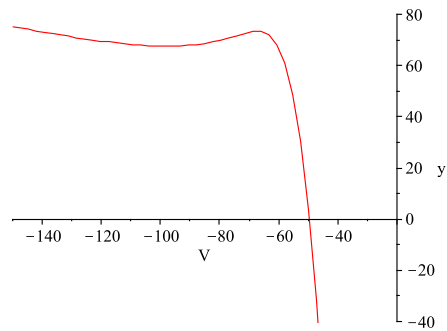


Abbildung 2.14: Graph von $40 + f_{2;0,25}(V)$

$(VFNA)_{I;0,25}$ ändern kann. Führt man eine systematischere Untersuchung durch, dann erhält man für verschiedene Stromstärken folgende Ergebnisse:

$I [\mu A]$	Anzahl	$V_0; n_0$	Stabilitätsverhalten	Spur($A_{2;0,25}$)
-40	1	-169,68; 0,000026	asymptotisch stabil	-25,39
-28	3	-106,59; 0,014	asymptotisch stabil	-0,29
		-89,54; 0,062	Sattelpunkt	-0,08
		-60,55; 0,39	instabil	0,02
-27	1	-60,07; 0,40	asymptotisch stabil	-0,02
-25	1	-59,26; 0,41	asymptotisch stabil	-0,10
-20	1	-57,68; 0,43	asymptotisch stabil	-0,29
-10	1	-55,47; 0,47	asymptotisch stabil	-0,64
10	1	-52,52; 0,51	asymptotisch stabil	-1,29
20	1	-51,40; 0,53	asymptotisch stabil	-1,59
40	1	-49,52; 0,56	asymptotisch stabil	-2,19
80	1	-46,59; 0,60	asymptotisch stabil	-3,34
160	1	-42,30; 0,65	asymptotisch stabil	-5,58
320	1	-36,19; 0,72	asymptotisch stabil	-9,89

Es fällt auf, dass sich einerseits das Stabilitätsverhalten und das Vorzeichen der Spur der Jaco-

bimatrix $A_{2,0,25}$ aus Unterabschnitt 2.3.1 bei einem Strom zwischen $I = -28$ und $I = -27$ ändert. Andererseits ändert sich auch im Unterschied zu den Modellen $(VFN)_I$ und $(VFNA)_{I;10,5}$ die Anzahl der stationären Punkte von genau einem auf drei stationäre Punkte bei einem Strom von $I \approx -28$.

Betrachtet man das Differentialgleichungssystem $(VFNA)_{I;0,25}$

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi_{2,0,25}(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n\end{aligned}$$

zur genaueren Untersuchung des HOPF-Bifurkationspunktes, so führt analoges Vorgehen zu dem Ergebnis

$$I_0 = -27,58.$$

Auch hier stimmt also das Ergebnis mit dem Wert aus der Tabelle gut überein.

Für die Anfangswerte $V(0) = -60$, $V(0) = -70$ und $V(0) = -80$ und für stationäre Werte der Gatingvariablen lässt sich die Lösung $V(t)$ der Systeme $(VFN)_{40}$ und $(VFNA)_{40;10,5}$ und $(HH)_{40}$ jeweils wie folgt darstellen (Abb. 2.15 bis Abb. 2.17). Die Farben stimmen mit denen aus dem Unterabschnitt 2.3.1 überein.

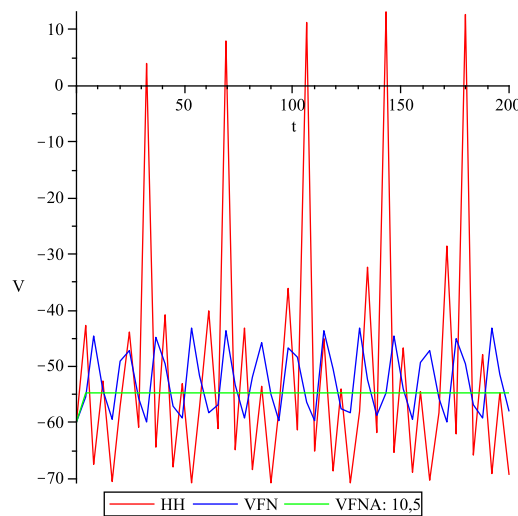


Abbildung 2.15: Graph von $V(t)$ für $I = 40$ und $V(0) = -60$, Systeme im Vergleich

Der Vergleich der Abbildungen 2.15 bis 2.17 zeigt, dass der Verlauf des Graphen von $V(t)$ im Modell $(VFNA)_{40;10,5}$ sich von den anderen beiden Graphen wesentlich unterscheidet. Anders als beim Verlauf der Lösung $V(t)$ im Modell $(VFN)_{40}$ bzw. $(HH)_{40}$ kommt es hier nicht zu oszillatorischen Schwingungen.

Für $I = -40$ erhält man mit $V(0) = -60$ die Graphen aus Abbildung 2.18. Bei diesem Wert für I verhalten sich die drei betrachteten System vollkommen gleich.

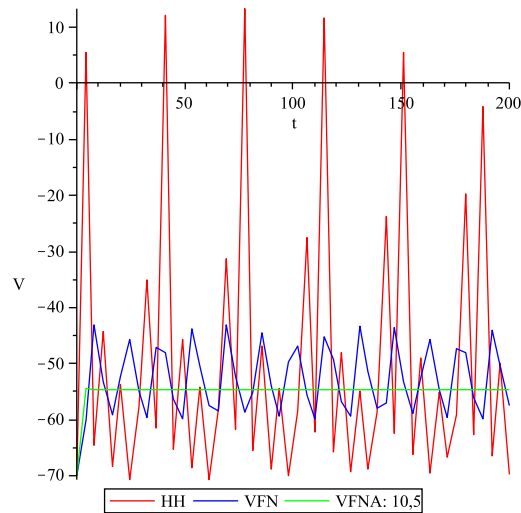


Abbildung 2.16: Graph von $V(t)$ für $I = 40$ und $V(0) = -70$, Systeme im Vergleich

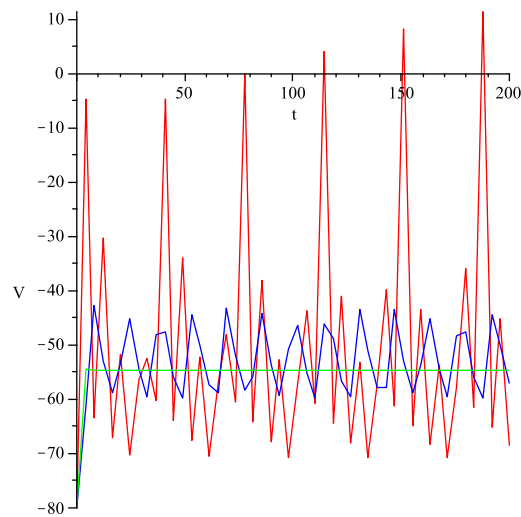


Abbildung 2.17: Graph von $V(t)$ für $I = 40$ und $V(0) = -80$, Systeme im Vergleich

Insgesamt lässt sich aufgrund dieser numerischen Berechnungen sagen, dass das reduzierte System $(VFN)_I$ die Eigenschaften des ursprünglichen Systems $(HH)_I$ am besten wiedergibt.

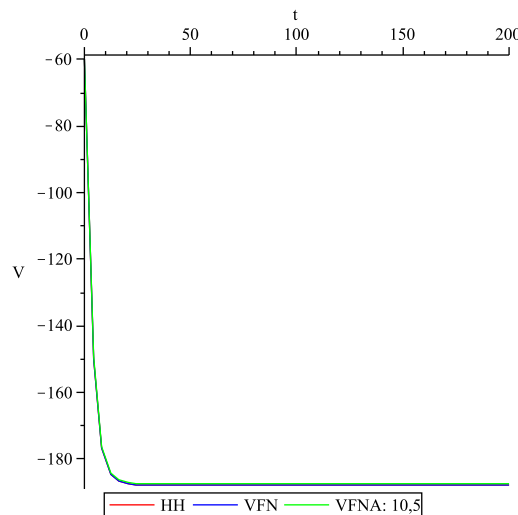


Abbildung 2.18: Graph von $V(t)$ für $I = -40$ und $V(0) = -60$, alle Systeme im Vergleich

2.4 Zusammenfassung der numerischen Ergebnisse

Die numerischen Ergebnisse aus den Kapiteln 1 und 2 lassen sich übersichtlich wie folgt darstellen:

System	$I = 0$	$I \neq 0$
$(HH)_I$	genau ein stationärer Punkt, (asymptotisch stabil)	genau ein stationärer Punkt, Stabilitätswechsel, Grenzzyklus möglich
$(VFN)_I$	genau ein stationärer Punkt, (asymptotisch stabil)	genau ein stationärer Punkt, Stabilitätswechsel, HOPF-Bifurkation ($I_0 = 22, 27$)
$(VFNA)_{I;10,5}$	genau ein stationärer Punkt, (asymptotisch stabil)	genau ein stationärer Punkt, kein Stabilitätswechsel, kein Grenzzyklus möglich
$(VFNA)_{I;0,25}$	genau ein stationärer Punkt, (asymptotisch stabil)	maximal 3 stationäre Punkte, Stabilitätswechsel, HOPF-Bifurkation ($I_0 = -27, 58$)
$(FH)_I$	genau ein stationärer Punkt, (asymptotisch stabil)	nicht weiter untersucht

2.5 Reduktion mit Hilfe Singulärer Störungstheorie

Die in Abschnitt 2.2 verwendete Heuristik zur Reduktion des vierdimensionalen Differentialgleichungssystems $(HH)_I$ liefert mit dem Argument der Existenz einer fast-invarianten Menge das zweidimensionale Differentialgleichungssystem $(VFN)_I$. Diesem Vorgehen soll in

2 Reduktion auf Dimension 2

diesem Abschnitt ein verwandter Ansatz zur Reduktion gegenüber gestellt werden, der auf der Singulären Störungstheorie basiert und für einen biologisch relevanten Spezialfall, was die Dynamik der beteiligten Ionenkanäle angeht, exakt ist.

Hierzu fügt man in das System $(HH)_I$ noch eine Zeitkonstante $\tau > 0$ ein, so dass sich folgendes System $(HH)_{\tau,I}$ als Variante des Systems $(HH)_I$ ergibt:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{1}{\tau} \cdot \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{1}{\tau} \cdot \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.\end{aligned}$$

Für $\tau = 1$ stimmen die Differentialgleichungssysteme $(HH)_I$ und $(HH)_{\tau,I}$ überein, während für $\tau \rightarrow \infty$ das System $(HH)_\infty$ biologisch gesehen dem Fall entspricht, dass die Natriumkanäle, deren Dynamik durch die Gatingvariablen m und h gegeben ist, wesentlich schneller aktiviert und wieder inaktiviert werden als sich die Kaliumkanäle öffnen und schließen. In diesem Fall wird gezeigt werden, dass sich das vierdimensionale System $(HH)_{\tau,I}$ mit Hilfe der Singulären Störungstheorie, basierend auf dem Satz von TIKHONOV (1952) in der Version von VERHULST [Ve05] (vgl. Anhang), in der Dimension auf das bereits bekannte zweidimensionale System $(VFN)_I$ reduzieren lässt.

Satz 2.2 *Das System $(HH)_{\tau,I}$ reduziert sich für $\tau \rightarrow \infty$ auf das System $(VFN)_I$.*

Beweis.

Das Differentialgleichungssystem $(HH)_{\tau,I}$

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{1}{\tau} \cdot \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{1}{\tau} \cdot \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h\end{aligned}$$

mit einer Zeitkonstanten $\tau > 0$ ist eindeutig lösbar mit den Anfangswerten $V(0) = \hat{V}$, $n(0) = \hat{n}$, $m(0) = \hat{m}$ und $h(0) = \hat{h}$, denn die rechte Seite des Systems $(HH)_{\tau,I}$ ist nach Voraussetzung stetig-differenzierbar, so dass sie im Speziellen lokal einer LIPSCHITZ-Bedingung genügt. Daher existiert eine eindeutige Lösung des Systems $(HH)_{\tau,I}$ mit den Anfangswerten $V(0) = \hat{V}$, $n(0) = \hat{n}$, $m(0) = \hat{m}$ und $h(0) = \hat{h}$.

Für $\tau \rightarrow \infty$ erhält man das reduzierte Differentialgleichungssystem (R)

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ 0 &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ 0 &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.\end{aligned}$$

Dieses ist ebenfalls eindeutig lösbar mit den Anfangswerten $V(0) = \hat{V}$ und $n(0) = \hat{n}$, denn ausgehend vom System (r)

$$\begin{aligned}0 &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ 0 &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h\end{aligned}$$

lässt sich die eindeutige Lösung dieses System direkt angeben durch

$$\chi(V) := (\eta_m(V); \eta_h(V)) \in [0; 1]^2$$

mit

$$\eta_m(V) := \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} \quad \text{und} \quad \eta_h(V) := \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)}. \quad (2.31)$$

Setzt man diese in die ersten beiden Gleichungen des Systems (R) ein, so erhält man insgesamt folgendes zweidimensionale System

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\eta_m^3(V)\eta_h(V)(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n.\end{aligned}$$

Hierbei handelt es sich um das bereits bekannte reduzierte Differentialgleichungssystem $(VFN)_I$. Dabei ist die rechte Seite dieses Systems stetig-differenzierbar, so dass sie im Speziellen lokal einer LIPSCHITZ-Bedingung genügt. Daher existiert eine eindeutige Lösung des Systems (R) mit den Anfangswerten $V(0) = \hat{V}$ und $n(0) = \hat{n}$.

Ferner gilt:

- (a) Die Funktion $\chi(V)$ ist stetig.
- (b) Es handelt sich bei $\chi(V)$ um eine isolierte Nullstelle des Systems (r), da sich das System (r) eindeutig nach den Variablen m und h auflösen lässt.
- (c) Die Funktion $\chi(V)$ ist eine asymptotisch stabile Lösung des folgenden Systems $(\star)$ mit Parameter V

$$\begin{aligned}\frac{dm}{ds} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dh}{ds} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h,\end{aligned}$$

denn dieses System ist linear mit Matrix:

$$M := \begin{pmatrix} -\alpha_m(V) - \beta_m(V) & 0 \\ 0 & -\alpha_h(V) - \beta_h(V) \end{pmatrix}.$$

Außerdem erkennt man, dass diese Matrix negative Eigenwerte hat, da alle in der Matrix M vorkommenden Funktionen nichtnegativ sind.

Schließlich ist der Anfangswert $(V(0); n(0))$ im Inneren des Einzugsbereichs E des stationären Punktes $\chi(V)$ von $(\star)$ enthalten, denn der Einzugsbereich des stationären Punktes für die inhomogene lineare Differentialgleichung ist ganz $\mathbb{R}^2$.

Insgesamt folgt mit TIKHONOV in der Version von VERHULST [Ve05] die Behauptung. ■

2.6 Ein Vergleich der Reduktionsansätze

Zu Beginn des Kapitels 2 wurden bereits bekannte Reduktionen des vierdimensionalen Differentialgleichungssystems $(HH)_I$ nach HODGKIN und HUXLEY (1952) vorgestellt, insbesondere das System $(FH)_I$ von FITZHUGH (1961) und das unabhängig davon entstandene System von NAGUMO (1964). Diesen bekannten Reduktionen wurden dann im Folgenden zwei verschiedene neue Reduktionsverfahren gegenübergestellt (Abschnitt 2.2 und Abschnitt 2.5). Ziel dieses letzten Abschnitts soll es sein, das System von FITZHUGH mit den unterschiedlichen Verfahren aus diesem Kapitel zu vergleichen.

Zunächst sei jedoch noch angemerkt, dass das System von NAGUMO in diesem Abschnitt nicht weiter diskutiert und verglichen werden soll, da es zwar eine algebraische Vereinfachung des Systems von HODGKIN und HUXLEY liefert, jedoch die maximalen Leitfähigkeiten nicht mehr enthält und somit weder eine für die Zwecke dieser Arbeit mathematische noch eine konkrete biologische Anwendung ermöglicht.

Das System $(FH)_I$ von FITZHUGH ist, wie bereits in Abschnitt 2.1 beschrieben, für $C_m = 1$ gegeben durch:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}m^3h_\infty(V)(V - E_{Na}) - G_Kn_\infty^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \end{aligned}$$

mit den Gleichgewichtswerten

$$h_\infty(V) := \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \quad \text{und} \quad n_\infty(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}.$$

Auf mathematischer Ebene entspricht diese Reduktion einer Argumentation über verschiedene Zeitskalen, jedoch keiner begründeten Heuristik. Biologisch gesehen läuft bei diesem

System nur ein einziger Prozess ab. Indem FITZHUGH für die Gatingvariablen h und n die Konstanten $h_\infty(0)$ und $n_\infty(0)$ einsetzt, die nicht mehr von der Spannung abhängen, bleibt die Anzahl der geöffneten Kaliumkanäle immer gleich bzw. werden die Natriumkanäle nie inaktiviert. Dadurch kommt es während eines Aktionspotentials lediglich zu einer Aktivierung der Natriumkanäle. Darin ist auch die Ursache für das Verhalten der Lösungen dieses Differentialgleichungssystems zu sehen, wie es in den Abbildungen 2.9, 2.10 und 2.11 für den Fall $I = 0$ zu sehen ist. Nach Auslenkung des Spannungswertes V vom stationären Wert pendelt sich die Lösung sehr schnell ohne das sonst typische Ausschlagen wieder auf diesen ein, während die Lösung des Differentialgleichungssystems $(HH)_0$ nach HODGKIN und HUXLEY bzw. des reduzierten Systems $(VFN)_0$ die Form eines Aktionspotentials aufweist, wie es HODGKIN und HUXLEY in [HH52e] definiert haben. Das System von FITZHUGH verwendet also keine begründete Heuristik und auch die biologische Anwendung ist nur begrenzt möglich bzw. zu einschränkend.

Die in Abschnitt 2.2 vorgestellte, auf NÖTHEN [Nö08] basierende, neue Heuristik zur Reduktion des vierdimensionalen Differentialgleichungssystems nach HODGKIN und HUXLEY auf ein zweidimensionales kommt dem Vorgehen von FITZHUGH am nächsten, da sich auch dieser Reduktionsansatz auf die unterschiedlichen Zeitskalen der Gatingvariablen und der Spannung beruft. Das resultierende System $(VFN)_I$ ist gegeben durch:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi_1(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n.\end{aligned}$$

Allerdings ist der neue Reduktionsansatz im Unterschied zu dem von FITZHUGH mathematisch begründet, da sich der wesentliche Schritt dieses Verfahrens mit der Existenz einer fast-invarianten Menge begründen lässt, die man als mathematisches Kriterium formulieren kann. Mit diesem steht dem Anwender dann ein heuristisches Instrument zur Verfügung.

Der Satz von TIKHONOV (1952) aus Abschnitt 2.5 liefert ein Hilfsmittel aus der Singulären Störungstheorie zur Reduktion des vierdimensionalen Systems auf ein zweidimensionales, indem eine in das vierdimensionale System eingeführte Zeitkonstante $\tau > 0$ den Gatingvariablen m , n und h eine unterschiedliche Dynamik zuordnet. Danach erreichen die Gatingvariablen m und h schneller ihren Gleichgewichtswert als die Gatingvariable n . Somit erfolgt die Aktivierung und Inaktivierung der Natriumkanäle schneller als das Öffnen der Kaliumkanäle. Biologisch gesehen hat man es daher mit Zellen mit 'sehr schnellen' Natriumkanälen zu tun. In Abschnitt 1.1 wurde dies bereits anhand eines Vergleichs der Abbildungen 1.4 und 1.8 angemerkt, in Abschnitt 1.2 im Rahmen der Beschreibung der Abbildungen 1.18 und 1.19. Für diesen biologisch relevanten Fall liefert der Satz von TIKHONOV asymptotisch eine exakte Reduktion des Systems von HODGKIN und HUXLEY, gegeben durch:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\eta_m^3(V)\eta_h(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n\end{aligned}$$

2 Reduktion auf Dimension 2

mit

$$\eta_m(V) := \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} \quad \text{und} \quad \eta_h(V) := \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)}.$$

Die in Abschnitt 2.2 vorgestellte Heuristik führt zum selben reduzierten System für den Spezialfall $\tau = 1$.

Insgesamt haben die in den Abschnitten 2.2 und 2.5 vorgestellten neuen Reduktionsansätze einerseits eine mathematische Grundlage, andererseits lässt sich das mathematische Vorgehen auch in einen biologischen Interpretationszusammenhang bringen. Sie stellen daher auf beiden Ebenen einen Vorteil gegenüber dem Ansatz von FITZHUGH dar.

3 Qualitative Charakterisierung und Analyse des zweidimensionalen Differentialgleichungssystems (VFNG)_I

In diesem Kapitel wird das reduzierte Differentialgleichungssystem (VFNG)_I aus Kapitel 2 in einer qualitativen Version näher untersucht. Diese qualitative Version wird im Folgenden zur besseren Unterscheidung von der numerischen Version immer mit (VFNG)_I abgekürzt für $I \in \mathbb{R}$. Dabei sind die Funktionen wie beispielsweise $\phi(V)$ oder $\alpha_n(V)$ nicht mehr durch konkrete funktionale Ausdrücke gegeben, sondern es werden lediglich Eigenschaften wie Positivität und Monotonie zur qualitativen Charakterisierung und Analyse herangezogen. Die numerischen Ergebnisse aus Abschnitt 2.3 dienen hierbei der Illustration.

Für das reduzierte Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (3.1)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (3.2)$$

mit $I \in \mathbb{R}$ mögen folgende Voraussetzungen gelten:

- (I) $E_K < E_L < 0 < E_{Na}$.
- (II) $V \in \mathbb{R}, n \in [0; 1]$.
- (III) $G_{Na}, G_K, G_L > 0$ konstant.
- (IV) Die Funktion $\alpha_n(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
 - (a) streng monoton steigend auf $\mathbb{R}$.
 - (b) $\alpha_n > 0$ auf $\mathbb{R}$.
 - (c) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \alpha_n(V) \cdot V = 0$ und $\lim_{V \rightarrow \infty} \alpha_n(V) = \infty$.
 - (d) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \alpha'_n(V) = 0$.
 - (e) für $V > 0$ gibt es ein $s > 0$ mit $\alpha'_n(V) \leq s \cdot \alpha_n(V)$.
- (V) Die Funktion $\beta_n(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
 - (a) streng monoton fallend auf $\mathbb{R}$.
 - (b) $\beta_n > 0$ auf $\mathbb{R}$.

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

(c) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \beta_n(V) = \infty$ und $\lim_{V \rightarrow \infty} \beta_n(V) = 0$.

(d) $\lim_{V \rightarrow \infty} \beta'_n(V) = 0$.

(e) für $V < 0$ gibt es ein $s > 0$ mit $|\beta'_n(V)| \leq s \cdot \beta_n(V)$.

(VI) Die Funktion $\phi(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:

(a) streng monoton steigend auf $(-\infty; E_0)$.

(b) streng monoton fallend auf $(E_0; \infty)$.

(c) lokales Maximum bei $(E_0; \phi(E_0))$.

(d) genau zwei Wendepunkte bei $(E_1; \phi(E_1))$ und $(E_2; \phi(E_2))$.

(e) $\phi > 0$ auf $\mathbb{R}$.

(f) $\lim_{V \rightarrow \pm\infty} \phi(V) \cdot V = 0$.

(g) $\lim_{V \rightarrow \pm\infty} \phi'(V) \cdot V = 0$.

(VII) $E_K < E_L < E_1 < E_0 < E_2 < 0 < E_{Na}$.

Aus den Voraussetzungen (IV) und (V) ergibt sich direkt folgendes Lemma:

Lemma 3.1 Für die Funktion

$$\eta_n(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}$$

gelten folgende Aussagen:

(a) $\eta_n(V) > 0$ auf $\mathbb{R}$.

(b) $\eta'_n(V) > 0$ auf $\mathbb{R}$.

(c) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \eta_n(V) = 0$ und $\lim_{V \rightarrow \infty} \eta_n(V) = 1$.

(d) $\lim_{V \rightarrow \pm\infty} \eta'_n(V) = 0$.

Beweis.

(a) Die Behauptung folgt direkt mit den Voraussetzungen (IV) (b) und (V) (b).

(b) Für

$$\eta'_n(V) = \frac{\alpha'_n(V)\beta_n(V) - \alpha_n(V)\beta'_n(V)}{(\alpha_n(V) + \beta_n(V))^2}$$

folgt die Behauptung mit den Voraussetzungen (IV) (a), (b) und (V) (a), (b).

(c) Mit den Grenzwertsätzen und den Voraussetzungen (IV) (c) und (V) (c) folgt direkt:

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} \eta_n(V) = \lim_{V \rightarrow -\infty} \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} = 0$$

und

$$\lim_{V \rightarrow \infty} \eta_n(V) = \lim_{V \rightarrow \infty} \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} = 1.$$

(d) Mit den Grenzwertsätzen und den Voraussetzungen (IV) (c), (d), (e) und (V) (c), (d), (e) folgt direkt:

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} \eta'_n(V) = \lim_{V \rightarrow -\infty} \frac{\alpha'_n(V)\beta_n(V) - \alpha_n(V)\beta'_n(V)}{(\alpha_n(V) + \beta_n(V))^2} = 0$$

und

$$\lim_{V \rightarrow \infty} \eta'_n(V) = \lim_{V \rightarrow \infty} \frac{\alpha'_n(V)\beta_n(V) - \alpha_n(V)\beta'_n(V)}{(\alpha_n(V) + \beta_n(V))^2} = 0.$$

■

Die Funktion $\eta_n(V)$ ist somit nach Lemma 3.1 streng monoton steigend auf $\mathbb{R}$. Um im Folgenden Aussagen über Konkavität bzw. Konvexität der Funktion $\eta_n(V)$ treffen zu können, ist eine weitere Voraussetzung an das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I nötig. Wegen des in Lemma 3.1 beschriebenen Grenz- und Monotonieverhaltens der Funktion $\eta_n(V)$ muss auf $\mathbb{R}$ mindestens ein Wendepunkt existieren. Der Einfachheit halber wird folgende Voraussetzung gemacht:

(VIII) Die Funktion $\eta_n(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ aus Lemma 3.1 hat genau einen Wendepunkt bei $(E_3; \eta_n(E_3))$ mit

$$E_K < E_L < E_3 < E_1 < E_0 < E_2 < 0 < E_{Na}.$$

3.1 Modell und Rechtfertigung

Das System (VFNG)_I ist nach (3.1) und (3.2) gegeben durch:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \end{aligned}$$

mit $I \in \mathbb{R}$ und den Voraussetzungen (I) bis (VIII).

Wie bereits in Kapitel 2 erwähnt, ist eine mathematische Beschreibung und Analyse des qualitativen Verhaltens von Lösungen des vierdimensionalen Differentialgleichungssystems (HH)_I

nach HODGKIN und HUXLEY (1952) zwar wünschenswert, aber recht kompliziert, da Argumente der Phasenebene wie beispielsweise die POINCARÉ-BENDIXSON-Theorie (s. Anhang) bei der mathematischen Analyse und im Speziellen bei der Untersuchung des Langzeitverhaltens von Lösungen nicht angewendet werden können. Zu diesem Thema sei auf CRONIN [Cr87] verwiesen. Auch soll die Analyse in einen einfachen Kontext gebracht werden. Die bereits bekannten reduzierten, zweidimensionalen Differentialgleichungssysteme nach FITZHUGH (1961) bzw. nach FITZHUGH-NAGUMO (1964) aus (2.1) und (2.2) bzw. (2.3) und (2.4) liefern jedoch wegen der fehlenden mathematischen Begründung bzw. des fehlenden Bezugs zum System (HH)_I nach HODGKIN und HUXLEY nicht das Gewünschte, vor allem im Hinblick auf die Analyse der Steuerungsprozesse in Kapitel 4. Das vorliegende zweidimensionale System (VFNG)_I dagegen basiert auf einer begründeten Heuristik bzw. lässt sich asymptotisch exakt über den Satz von TIKHONOV herleiten und enthält die Maximalleitfähigkeiten, welche bei der Steuerung der Homöostase in Neuronen eine entscheidende Rolle spielen.

Wie bereits in Kapitel 1 erwähnt, sind die Funktionen, wie beispielsweise $\alpha_n(V)$ und $\beta_n(V)$, von HODGKIN und HUXLEY durch Anpassung an ihre experimentellen Daten gewählt und beruhen nicht auf einer physiologischen Begründung. Außerdem gibt es Unterschiede in der Literatur, was die konkreten funktionalen Ausdrücke dieser Funktionen angeht, da dies von verschiedenen Daten und Konventionen abhängig ist. Auch hat sich in Kapitel 2 gezeigt, dass die numerischen Ergebnisse für die Systeme (VFN)_I und (VFNA)_{I,ξ} für $\xi = 0,25$ und $\xi = 10,5$ sehr verschieden sind, was das qualitative und quantitative Verhalten angeht. Dies ist auf die Wahl der Funktion $\phi(V)$ zurückzuführen, die im System (VFNA)_{I,ξ} als rationale Funktion approximiert wurde. Letztendlich variieren auch die in den Differentialgleichungssystemen vorkommenden Konstanten, wie beispielsweise G_{Na} oder E_K , in der Literatur sehr stark, da sie abhängig vom betrachteten Organismus und Zelltyp sind.

Daher lässt sich die Reduktion des vierdimensionalen Systems auf ein zweidimensionales und die im Folgenden angeführte mathematische Analyse anhand qualitativer Eigenschaften der Funktionen und Konstanten des Systems begründen und rechtfertigen. Dies bedeutet, dass die vorkommenden Funktionen, wie beispielsweise $\alpha_n(V)$ und $\phi(V)$, nicht mehr durch konkrete funktionale Ausdrücke gegeben sind, sondern durch qualitative Eigenschaften wie Monotonie oder Positivität.

Vorab seien noch generelle Annahmen an das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I gestellt, die im Folgenden immer wieder benutzt, aber nicht ständig wiederholt werden sollen. Sei $f(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ stets die zweimal stetig differenzierbare Funktion, die definiert ist durch

$$f(V) := -G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) \quad (3.3)$$

mit

$$\eta_n(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}$$

aus Lemma 3.1, wobei die Voraussetzungen (I) bis (VIII) gelten. Insbesondere ist dann auch die Funktion

$$I + f(V) := I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) \quad (3.4)$$

mit $I \in \mathbb{R}$ zweimal stetig differenzierbar. Außerdem sei im Folgenden zusätzlich angenommen, dass die Funktion f analytisch ist und nur einfache Nullstellen besitzt, d.h. aus $f(V) = 0$ folgt $f'(V) \neq 0$ für alle $V \in \mathbb{R}$.

3.2 Stationäre Punkte und Stabilität

Bereits in den Unterabschnitten 2.3.1 und 2.3.2 wurden die stationären Punkte des Differentialgleichungssystems $(\text{VFNG})_I$ für die beiden Fälle $I = 0$ und $I \neq 0$ numerisch berechnet und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten angegeben. In diesem Abschnitt sollen nun, basierend auf den Voraussetzungen (I) bis (VIII), die stationären Punkte des Systems $(\text{VFNG})_I$ in einer qualitativen Art und Weise bestimmt werden. Hierbei interessieren vor allem die Anzahl der stationären Punkte und das jeweilige Stabilitätsverhalten.

Die stationären Punkte $(V_0; n_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1]$ des Differentialgleichungssystems $(\text{VFNG})_I$ ergeben sich einerseits aus (3.1) als Nullstellen $V_0 \in \mathbb{R}$ der Funktion

$$I + f(V) = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L)$$

aus (3.4) mit $I \in \mathbb{R}$ und andererseits aus (3.2) und Lemma 3.1 mit

$$n_0 = \eta_n(V_0) = \frac{\alpha_n(V_0)}{\alpha_n(V_0) + \beta_n(V_0)}.$$

Es gilt folgendes

Lemma 3.2 Für das Differentialgleichungssystem $(\text{VFNG})_I$ gelten folgende Aussagen:

- (a) Falls $I = 0$ ist, dann existiert auf $[E_K; E_{Na}] \times [0; 1]$ mindestens ein stationärer Punkt.
- (b) Falls $I \neq 0$ ist, dann existiert auf $\mathbb{R} \times [0; 1]$ mindestens ein stationärer Punkt.

Beweis.

- (a) Wegen der Stetigkeit der Funktion f aus (3.3) auf $[E_K; E_{Na}]$ lässt sich mit Hilfe des Zwischenwertsatzes die Existenz mindestens einer Nullstelle im Intervall $(E_K; E_{Na})$ beweisen. Es folgt unter Verwendung der Voraussetzungen (I), (III) und (VI) (e) und mit Hilfe von Lemma 3.1:

- Für $V = E_K$ ist mit (I), (III) und (VI) (e):

$$f(E_K) = - \underbrace{G_{Na}\phi(E_K)}_{>0} \underbrace{(E_K - E_{Na})}_{<0} - \underbrace{G_L}_{>0} \underbrace{(E_K - E_L)}_{<0} > 0.$$

- Für $V = E_{Na}$ ist mit (I) und (III) und mit Hilfe von Lemma 3.1:

$$f(E_{Na}) = - \underbrace{G_K\eta_n^4(E_{Na})}_{>0} \underbrace{(E_{Na} - E_K)}_{>0} - \underbrace{G_L}_{>0} \underbrace{(E_{Na} - E_L)}_{>0} < 0.$$

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

D.h. die Funktion f besitzt auf $(E_K; E_{Na})$ mindestens eine Nullstelle bzw. das Differentialgleichungssystem (VFNG)₀ besitzt auf $(E_K; E_{Na}) \times (0; 1)$ mindestens einen stationären Punkt $(V_0; n_0) \in (E_K; E_{Na}) \times (0; 1)$.

- (b) Auch in diesem Fall lässt sich unter der Voraussetzung der Stetigkeit der Funktion $I + f$ aus (3.4) auf $\mathbb{R}$ mit $I \neq 0$ und mit Hilfe des Zwischenwertsatzes nachweisen, dass die Funktion $I + f$ auf $\mathbb{R}$ mindestens eine Nullstelle haben muss. Es folgt unter Verwendung der Voraussetzungen (I), (III), (IV) (c) und (VI) (f) und mit Hilfe von Lemma 3.1:

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} I + f(V) = \lim_{V \rightarrow -\infty} \left(I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) \right) = \infty,$$

da

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} -G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) = \lim_{V \rightarrow -\infty} -G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) = 0$$

und

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} -G_L(V - E_L) = \infty.$$

Ebenso gilt unter Verwendung der Voraussetzungen (I), (III), (IV) (c) und (VI) (f) und mit Hilfe von Lemma 3.1:

$$\lim_{V \rightarrow \infty} I + f(V) = \lim_{V \rightarrow \infty} \left(I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) \right) = -\infty,$$

da

$$\lim_{V \rightarrow \infty} -G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) = 0$$

und

$$\lim_{V \rightarrow \infty} -G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) = \lim_{V \rightarrow \infty} -G_L(V - E_L) = -\infty.$$

Damit folgt die Behauptung. ■

Mit Lemma 3.2 ist somit die Existenz stationärer Punkte für das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I für $I \in \mathbb{R}$ garantiert.

Die Funktion $\phi(V)$ wechselt nach Voraussetzung (VI) über $\mathbb{R}$ das Monotonieverhalten im Punkt $(E_0; \phi(E_0))$ mit $E_0 < 0$ nach (VII). Daher müssen zur genaueren Untersuchung der Nullstellen der Funktion $I + f$ bzw. der stationären Punkte des Differentialgleichungssystems (VFNG)_I und deren Stabilitätsverhalten die Teilintervalle $[E_K; E_0] \subseteq [E_K; E_{Na}]$ bzw. $[E_0; E_{Na}] \subseteq [E_K; E_{Na}]$ separat betrachtet werden. Ansonsten lässt sich keine direkte Aussage über das Vorzeichen von $\phi'(V)$ treffen. Das Intervall $[E_0; E_{Na}]$ wird in folgendem Lemma behandelt, das

Intervall $[E_K; E_0]$ dagegen ist Inhalt der nachfolgenden Lemmata. Als Grundvoraussetzung gelte in beiden Fällen die Voraussetzung (VIII), d.h.

$$E_K < E_L < E_3 < E_1 < E_0 < E_2 < 0 < E_{Na}$$

mit E_0, E_1, E_2 wie in Voraussetzung (VI) (c), (d) und E_3 wie in Voraussetzung (VIII).

Zunächst das Resultat für das Intervall $[E_0; E_{Na}]$:

Lemma 3.3 Für das Differentialgleichungssystem $(VFNG)_I$ gelten folgende Aussagen:

- (a) Die Funktion f ist auf $[E_0; E_{Na}]$ streng monoton fallend.
- (b) Für $I + f(E_{Na}) < 0$ und $I + f(E_0) > 0$ existiert auf $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$ genau ein stationärer Punkt. Dieser ist asymptotisch stabil.
- (c) Für $I + f(E_{Na}) > 0$ oder $I + f(E_0) < 0$ existiert auf $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$ kein stationärer Punkt.

Beweis. Sei $V \in [E_0; E_{Na}]$.

- (a) Es gilt für die Funktion f aus (3.3) unter Verwendung der Voraussetzungen (I), (III), (VI) (b) und (VII) und mit Hilfe von Lemma 3.1:

$$f'(V) = - \underbrace{G_{Na}}_{>0} \left(\underbrace{\phi'(V)}_{<0} \underbrace{(V - E_{Na})}_{<0} + \underbrace{\phi(V)}_{>0} \right) - \underbrace{G_K}_{>0} \underbrace{\eta_n^3(V)}_{>0} \left(4 \underbrace{\eta'_n(V)}_{>0} \underbrace{(V - E_K)}_{>0} + \underbrace{\eta_n(V)}_{>0} \right) - \underbrace{G_L}_{>0} < 0,$$

d.h. die Funktion f ist auf dem Intervall $[E_0; E_{Na}]$ streng monoton fallend. Insbesondere ist dann auch die Funktion $I + f(V)$ mit $I \in \mathbb{R}$ auf dem Intervall $[E_0; E_{Na}]$ streng monoton fallend.

- (b) Nach Voraussetzung ist $I + f(E_{Na}) < 0$ und $I + f(E_0) > 0$. Dann folgt wegen der Stetigkeit und strengen Monotonie von $I + f$ auf $[E_0; E_{Na}]$, dass die Funktion $I + f$ nach dem Zwischenwertsatz auf $(E_0; E_{Na})$ genau eine Nullstelle $V_0 \in (E_0; E_{Na})$ bzw. das Differentialgleichungssystem $(VFNG)_I$ auf $(E_0; E_{Na}) \times (0; 1)$ genau einen stationären Punkt $(V_0; n_0) \in (E_0; E_{Na}) \times (0; 1)$ hat.

Zur Stabilität von $(V_0; n_0) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$:

Berechne hierzu die Jacobimatrix $A \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ des Systems $(VFNG)_I$ und untersuche ihre Spur und Determinante. Sie lautet:

$$A := \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}. \quad (3.5)$$

Die lineare Stabilität eines stationären Punktes ist immer durch die Eigenwerte $\lambda \in \mathbb{C}$ der Jacobimatrix A bestimmt mit

$$\det(A - \lambda E) = 0 \Rightarrow \lambda^2 - \text{Spur}(A)\lambda + \det(A) = 0,$$

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

wobei für A gilt:

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}.$$

Notwendige und hinreichende Bedingungen für die Stabilität eines stationären Punktes sind daher:

$$\text{Spur}(A) = a_{11} + a_{22} < 0 \quad \text{und} \quad \det(A) = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} > 0,$$

ausgewertet jeweils im stationären Punkt. Mit den Voraussetzungen (I) bis (VIII) ergeben sich für die Matrixeinträge im stationären Punkt $(V_0; n_0) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$ des Differentialgleichungssystems (VFNG)_I folgende Vorzeichen:

$$A|_{(V_0; n_0)} = \begin{pmatrix} - & - \\ + & - \end{pmatrix}.$$

Daraus folgt:

$$\text{Spur}(A|_{(V_0; n_0)}) = a_{11} + a_{22} < 0$$

und

$$\det(A|_{(V_0; n_0)}) = a_{11} \cdot a_{22} - a_{12} \cdot a_{21} > 0,$$

d.h. der stationäre Punkt $(V_0; n_0) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$ ist asymptotisch stabil.

- (c) Nach Voraussetzung ist $I + f(E_{Na}) > 0$ oder $I + f(E_0) < 0$. In beiden Fällen folgt wegen der Stetigkeit und der strengen Monotonie der Funktion $I + f$ auf dem Intervall $[E_0; E_{Na}]$, dass die Funktion $I + f$ auf diesem Intervall keine Nullstelle bzw. das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I auf $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$ keinen stationären Punkt hat.

■

Wegen $\phi'(V) < 0$ für alle $V > E_0$ nach (VI) (b) lässt sich mit Lemma 3.3 eine Aussage über die Anzahl stationärer Punkte auf $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$ und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten treffen. Bei der Untersuchung des Intervalls $[E_K; E_0]$ muss dagegen eine weitere Fallunterscheidung hinsichtlich des Vorzeichens von $I + f(E_1)$ mit $E_1 \in (E_K; E_0)$ vorgenommen werden. Bevor jedoch das Resultat für das Teilintervall $[E_1; E_0] \subset [E_K; E_0]$ in Lemma 3.5 festgehalten werden kann, müssen die Voraussetzungen an das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I erweitert werden.

(IX) Die Funktion

$$I_K(V) := -G_K \eta_n^4(V)(V - E_K)$$

ist auf dem Intervall $[E_1; E_0]$ strikt konkav.

Bemerkung 3.4 Diese Voraussetzung ist für den numerischen Fall, d.h. für das Differentialgleichungssystem $(VFN)_I$ mit $I \in \mathbb{R}$, erfüllt.

Mit Voraussetzung (IX) gilt nun folgendes

Lemma 3.5 Für das Differentialgleichungssystem $(VFNG)_I$ gelten folgende Aussagen:

- (a) Die Funktion f ist auf $[E_1; E_0]$ strikt konkav.
- (b) Auf $[E_1; E_0] \times [0; 1]$ existieren höchstens zwei stationäre Punkte.

Beweis. Sei $V \in [E_1; E_0]$.

- (a) Für die Funktion f aus (3.3) mit

$$f(V) = \underbrace{-G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na})}_{=:I_{Na}(V)} \underbrace{-G_K\eta_n^4(V)(V - E_K)}_{=:I_K(V)} \underbrace{-G_L(V - E_L)}_{=:I_L(V)}$$

und

$$I_L''(V) = 0$$

gilt unter Verwendung der Voraussetzungen (I) bis (IX):

$$\begin{aligned} f''(V) &= I_{Na}''(V) + I_K''(V) \\ &= \underbrace{(-G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}))''}_{<0} + \underbrace{(-G_K\eta_n^4(V)(V - E_K))''}_{<0} \\ &< 0, \end{aligned}$$

da die Funktion

$$I_{Na}(V) = -G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na})$$

mit den Voraussetzungen (I), (II), (III) und (VI) auf dem Intervall $[E_1; E_0]$ strikt konkav ist, die Funktion

$$I_K(V) = -G_K\eta_n^4(V)(V - E_K)$$

mit Voraussetzung (IX). Das bedeutet insgesamt, dass die Funktion f auf dem Intervall $[E_1; E_0]$ strikt konkav ist. Insbesondere ist dann auch die Funktion $I + f(V)$ mit $I \in \mathbb{R}$ auf dem Intervall $[E_1; E_0]$ strikt konkav.

- (b) Bekanntlich besitzt eine strikt konkave Funktion höchstens zwei Nullstellen. ■

Im Unterschied zu Lemma 3.3 lassen sich in Lemma 3.5 für den Fall $V \in [E_1; E_0]$ nur Aussagen über die Anzahl stationärer Punkte auf $[E_1; E_0] \times [0; 1]$ treffen, jedoch keine zum Stabilitätsverhalten. Mehr dazu in Bemerkung 3.7. Auf dem Intervall $[E_K; E_1]$ erweist es sich sogar als

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

schwierig, Aussagen über die Existenz von stationären Punkten des Differentialgleichungssystems (VFNG)_I zu treffen. Weder Eigenschaften wie Monotonie noch Konkavität bzw. Konvexität von $I + f$ lassen sich aus den Voraussetzungen (I) bis (IX) herleiten. Hierzu sind erneut weitere Voraussetzungen an das System (VFNG)_I nötig. Mehr dazu am Ende dieses Abschnitts.

Als Folgerung aus den vorangegangenen Lemmata lässt sich nur folgendes Ergebnis für das Intervall $[E_K; E_1]$ festhalten:

Bemerkungen 3.6 Für das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I gelten unter der Annahme, dass alle Nullstellen der Funktion $I + f(V)$ mit $I \in \mathbb{R}$ einfach sind, folgende Aussagen:

- (a) Für $I + f(E_1) > 0$ existiert auf $[E_K; E_1] \times [0; 1]$ eine gerade Anzahl stationärer Punkte.
- (b) Für $I + f(E_1) < 0$ existiert auf $[E_K; E_1] \times [0; 1]$ eine ungerade Anzahl stationärer Punkte.

Zur Stabilität auftretender stationärer Punkte lässt sich gemäß Lemma 3.3 (b) eine generelle Aussage nur für den Fall $V > E_0$ treffen. Die Schwierigkeit, die sich im Fall $V < E_0$ ergibt, lässt sich anhand der Jacobimatrix $A \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ des Differentialgleichungssystems (VFNG)_I am einfachsten erläutern. Diese ist nach (3.5) gegeben durch:

$$A = \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}.$$

Dann gilt mit Hilfe der Voraussetzungen (I) bis (VIII), dass A , ausgewertet im stationären Punkt $(V_0; n_0)$ mit $V_0 < E_0$, folgende Gestalt bezüglich der Vorzeichen der einzelnen Matrixeinträge aufweist:

$$A|_{(V_0; n_0)} = \begin{pmatrix} a_{11} & - \\ + & - \end{pmatrix}.$$

Im Fall $V_0 < E_0$ gilt mit $n_0 = \eta_n(V_0)$ und $\eta_n(V)$ wie in Lemma 3.1:

$$a_{11} = \underbrace{-G_{Na}\phi'(V_0)(V_0 - E_{Na})}_{>0} \underbrace{-G_{Na}\phi(V_0)}_{<0} \underbrace{-G_K\eta_n^4(V_0)}_{<0} - \underbrace{G_L}_{<0}. \quad (3.6)$$

Die Vorzeichen der einzelnen Terme ergeben sich aus den Voraussetzungen (I), (III) und (VI) (a), (e) und mit Hilfe von Lemma 3.1. Anhand der Vorzeichenverteilung der einzelnen Terme erkennt man, dass sich mit den Voraussetzungen (I) bis (VIII) und ohne weiteres Wissen um Größenverhältnisse der einzelnen Terme keine Aussage über das Vorzeichen von a_{11} für den Fall $V_0 < E_0$ treffen lässt. Somit sind Aussagen zur Stabilität eines stationären Punktes $(V_0; n_0) \in (-\infty; E_0] \times [0; 1]$ des Systems (VFNG)_I beispielsweise abhängig von der Größe von $\phi'(V_0)$, d.h. von der Steilheit der Funktion $\phi(V)$ im Punkt $(V_0; \phi(V_0))$.

Dass beide Vorzeichen für den Eintrag a_{11} der Jacobimatrix A mit

$$a_{11} = -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K n^4 - G_L \quad (3.7)$$

möglich sind, lässt sich anhand des Systems $(VFNA)_{I,0,25}$ aus Kapitel 2 verdeutlichen. Dieses ist nach (2.15) und (2.16) gegeben durch:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi_{2,0,25}(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \end{aligned}$$

mit $I \in \mathbb{R}$ und

$$\phi_{2,0,25}(V) := \frac{1}{0,25(V + 32)^2 + 132}.$$

Für $I = 0$ ergibt sich als stationärer Punkt des Systems $(VFNA)_{0,0,25}$:

$$(V_0; n_0) = (-53,84; 0,49)$$

mit $V_0 = -53,84 < -32 = E_0$. Dann folgt mit (3.7):

$$a_{11} = -0,76 < 0$$

und

$$\text{Spur}(A|_{(V_0;n_0)}) = -0,97 < 0$$

bzw.

$$\det(A|_{(V_0;n_0)}) = 1,49 > 0.$$

Außerdem gilt:

$$\phi'(V_0) \approx 0,00017.$$

Wegen $\text{Spur}(A|_{(V_0;n_0)}) < 0$ und $\det(A|_{(V_0;n_0)}) > 0$ ist $(V_0; n_0) = (-53,84; 0,49)$ ein asymptotisch stabiler stationärer Punkt des Systems $(VFNA)_{0,0,25}$.

Für $I = -30$ erhält man dagegen als stationären Punkt des Systems $(VFNA)_{-30,0,25}$:

$$(V_0; n_0) = (-61,71; 0,37)$$

mit $V_0 = -61,71 < -32 = E_0$. Dann folgt mit (3.7):

$$a_{11} = 0,29 > 0$$

und

$$\text{Spur}(A|_{(V_0;n_0)}) = 0,10 > 0.$$

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

Außerdem gilt:

$$\phi'(V_0) \approx 0,00012.$$

Wegen $\text{Spur}(A_{|(V_0; n_0)}) > 0$ ist $(V_0; n_0) = (-61,71; 0,37)$ ein instabiler stationärer Punkt des Systems (VFNA)_{-30;0,25}.

Es gilt folgende allgemeine Bemerkung über die Eigenschaft von zweidimensionalen Differentialgleichungssystemen:

Bemerkung 3.7 Gegeben sei die Jacobimatrix $A \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ des Differentialgleichungssystems (VFNG)_I aus (3.5). Besitzt dieses System einen stationären Punkt $(V_0; n_0) \in [E_K; E_0] \times [0; 1]$, dann gilt:

- (a) Für $\text{Spur}(A_{|(V_0; n_0)}) < 0$ und
 - $\det(A_{|(V_0; n_0)}) < 0$ liegt an der Stelle $(V_0; n_0)$ ein Sattelpunkt vor.
 - $\det(A_{|(V_0; n_0)}) > 0$ ist $(V_0; n_0)$ asymptotisch stabil.
- (b) Für $\text{Spur}(A_{|(V_0; n_0)}) > 0$ ist $(V_0; n_0)$ instabil.

Zum Schluss dieses Abschnitts soll versucht werden, durch Hinzufügen weiterer Voraussetzungen an das System (VFNG)_I Aussagen über die Anzahl stationärer Punkte auf $[E_K; E_1] \times [0; 1]$ (Lemma 3.8) bzw. auf $(-\infty; E_1] \times [0; 1]$ (Lemma 3.9) und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten treffen zu können.

Nach Voraussetzung (VI) (f), (g) ist

$$\lim_{V \rightarrow \pm\infty} \phi(V) \cdot V = 0 \quad \text{und} \quad \lim_{V \rightarrow \pm\infty} \phi'(V) \cdot V = 0.$$

Deshalb existiert zu jedem $\delta > 0$ mit

$$\delta < \alpha \cdot \frac{G_L}{G_{Na}}$$

und $\alpha \in (0; \frac{1}{2})$ ein $\rho > 0$ mit

$$\left| (\phi(V)(V - E_{Na}))' \right| < \alpha \cdot \frac{G_L}{G_{Na}} \tag{3.8}$$

für alle $V < E_1 - \rho$ bzw. für alle $V > E_2 + \rho$ mit $E_1, E_2 < 0$ wie in (VI) (d). Da $E_2 > E_0$ nach (VII) ist, wird im Folgenden nur der Fall $V < E_1 - \rho$ weiter betrachtet.

Lemma 3.8 Sei $\rho > 0$. Für das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I gelten unter der Voraussetzung (3.8) folgende Aussagen:

- (a) Die Funktion f ist auf $[E_K; E_1 - \rho]$ streng monoton fallend, falls $[E_K; E_1 - \rho] \neq \emptyset$.
- (b) Für $I + f(E_K) > 0$ und $I + f(E_1 - \rho) < 0$ existiert auf $[E_K; E_1 - \rho] \times [0; 1]$ genau ein stationärer Punkt. Dieser ist asymptotisch stabil.
- (c) Für $I + f(E_K) < 0$ oder $I + f(E_1 - \rho) > 0$ existiert auf $[E_K; E_1 - \rho] \times [0; 1]$ kein stationärer Punkt.

Beweis. Seien $V \in [E_K; E_1 - \rho]$ und $\rho > 0$.

- (a) Für die Funktion f aus (3.3) gilt mit (3.8), den Voraussetzungen (I) und (III) und mit Hilfe von Lemma 3.1:

$$\begin{aligned} f'(V) &= -G_{Na} (\phi(V)(V - E_{Na}))' - 4G_K \eta_n^3(V) \eta_n'(V)(V - E_K) - G_K \eta_n^4(V) - G_L \\ &\leq G_{Na} \left| (\phi(V)(V - E_{Na}))' \right| - G_K \eta_n^3(V) (4\eta_n'(V)(V - E_K) + \eta_n(V)) - G_L \\ &\stackrel{(3.8)}{<} \underbrace{(\alpha - 1)}_{<0} \underbrace{G_L}_{>0} - \underbrace{G_K \eta_n^3(V)}_{>0} \left(\underbrace{4\eta_n'(V)}_{>0} \underbrace{(V - E_K)}_{>0} + \underbrace{\eta_n(V)}_{>0} \right) \\ &< 0, \end{aligned}$$

d.h. die Funktion f ist auf dem Intervall $[E_K; E_1 - \rho]$ mit $\rho > 0$ streng monoton fallend. Insbesondere ist dann auch die Funktion $I + f(V)$ mit $I \in \mathbb{R}$ auf diesem Intervall streng monoton fallend.

- (b) Nach Voraussetzung sind $I + f(E_K) > 0$ und $I + f(E_1 - \rho) < 0$. Dann folgt wegen der Stetigkeit und der strengen Monotonie von $I + f$ auf $[E_K; E_1 - \rho]$, dass die Funktion $I + f$ nach dem Zwischenwertsatz auf $(E_K; E_1 - \rho)$ genau eine Nullstelle $V_0 \in (E_K; E_1 - \rho)$ bzw. das Differentialgleichungssystem (VFNG) $_I$ auf $(E_K; E_1 - \rho) \times (0; 1)$ genau einen stationären Punkt $(V_0; n_0) \in (E_K; E_1 - \rho) \times (0; 1)$ hat.

Zur Stabilität von $(V_0; n_0) \in [E_K; E_1 - \rho] \times [0; 1]$:

Betrachte hierzu die Jacobimatrix $A \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ des Systems (VFNG) $_I$ aus (3.5). Für die Matrixeinträge, ausgewertet im stationären Punkt $(V_0; n_0)$, ergeben sich mit den Voraussetzungen (I) bis (VIII) folgende Vorzeichen:

$$A|_{(V_0; n_0)} = \begin{pmatrix} a_{11} & - \\ + & - \end{pmatrix}$$

mit

$$a_{11} = -G_{Na} (\phi(V)(V - E_{Na}))' - G_K n^4 - G_L.$$

Mit (3.8) und $n \in [0; 1]$ folgt:

$$\begin{aligned} a_{11} &= -G_{Na} (\phi(V)(V - E_{Na}))' - G_K n^4 - G_L \\ &\leq G_{Na} \left| (\phi(V)(V - E_{Na}))' \right| - G_K n^4 - G_L \\ &\stackrel{(3.8)}{<} (\alpha - 1) G_L - G_K n^4 \\ &\stackrel{n \in [0; 1]}{\leq} \underbrace{(\alpha - 1)}_{<0} \underbrace{G_L}_{>0} \\ &< 0. \end{aligned}$$

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

Dann folgt:

$$\text{Spur}(A|_{(V_0; n_0)}) < 0 \text{ und } \det(A|_{(V_0; n_0)}) > 0,$$

d.h. der stationäre Punkt $(V_0; n_0) \in [E_K; E_1 - \rho] \times [0; 1]$ mit $\rho > 0$ ist asymptotisch stabil.

- (c) Nach Voraussetzung ist $I + f(E_K) < 0$ oder $I + f(E_1 - \rho) > 0$. In beiden Fällen folgt wegen der Stetigkeit und der strengen Monotonie der Funktion $I + f$ auf dem Intervall $[E_K; E_1 - \rho]$, dass die Funktion $I + f$ auf diesem Intervall keine Nullstelle bzw. das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I auf $[E_K; E_1 - \rho] \times [0; 1]$ keinen stationären Punkt hat.

■

Um das Intervall, auf dem die Funktion f streng monoton fallend ist, zu vergrößern, ist eine weitere Voraussetzung nötig. Weiterhin existiert zu jedem $\delta > 0$ mit

$$\delta < \alpha \cdot \frac{G_L}{G_{Na}} \quad (3.9)$$

bzw.

$$\delta < \alpha \cdot \frac{G_L}{G_K} \quad (3.10)$$

und $\alpha \in (0; \frac{1}{2})$ ein $\rho > 0$ mit

$$\left| (\phi(V)(V - E_{Na}))' \right| < \alpha \cdot \frac{G_L}{G_{Na}} \quad (3.11)$$

bzw.

$$\left| (\eta_n^4(V)(V - E_K))' \right| < \alpha \cdot \frac{G_L}{G_K} \quad (3.12)$$

für alle $V < E_1 - \rho$.

Lemma 3.9 Sei $\rho > 0$. Für das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I gelten unter den Voraussetzungen (3.11) und (3.12) folgende Aussagen:

- (a) Die Funktion f ist auf $(-\infty; E_1 - \rho]$ streng monoton fallend.
- (b) Falls $I + f(E_1 - \rho) < 0$, dann existiert auf $(-\infty; E_1 - \rho] \times [0; 1]$ genau ein stationärer Punkt. Dieser ist asymptotisch stabil.
- (c) Falls $I + f(E_1 - \rho) > 0$, dann existiert auf $(-\infty; E_1 - \rho] \times [0; 1]$ kein stationärer Punkt.

Beweis. Seien $V \in (-\infty; E_1 - \rho]$ und $\rho > 0$.

(a) Für die Funktion f aus (3.3) gilt mit (3.11) und (3.12) und der Voraussetzung (III):

$$\begin{aligned}
 f'(V) &= -G_{Na} (\phi(V)(V - E_{Na}))' - G_K \left(\eta_n^4(V)(V - E_K) \right)' - G_L \\
 &\leq G_{Na} \left| (\phi(V)(V - E_{Na}))' \right| + G_K \left| \left(\eta_n^4(V)(V - E_K) \right)' \right| - G_L \\
 &\stackrel{(3.11), (3.12)}{<} \underbrace{(2\alpha - 1)}_{<0} \underbrace{G_L}_{>0} \\
 &< 0,
 \end{aligned}$$

d.h. die Funktion f ist für $V \leq E_1 - \rho$ mit $\rho > 0$ streng monoton fallend. Insbesondere ist dann auch die Funktion $I + f(V)$ mit $I \in \mathbb{R}$ für $V \leq E_1 - \rho$ streng monoton fallend.

(b) Nach Voraussetzung ist $I + f(E_1 - \rho) < 0$. Wegen

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} I + f(V) = \infty,$$

der Stetigkeit und der strengen Monotonie von $I + f(V)$ auf $(-\infty; E_1 - \rho]$ folgt, dass die Funktion $I + f$ nach dem Zwischenwertsatz auf $(-\infty; E_1 - \rho)$ genau eine Nullstelle $V_0 \in (-\infty; E_1 - \rho)$ bzw. das Differentialgleichungssystem $(VFNG)_I$ auf $(-\infty; E_1 - \rho) \times (0; 1)$ genau einen stationären Punkt $(V_0; n_0) \in (-\infty; E_1 - \rho) \times (0; 1)$ hat. Die Stabilität lässt sich analog zu Lemma 3.8 beweisen.

(c) Nach Voraussetzung ist $I + f(E_1 - \rho) > 0$. Wegen

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} I + f(V) = \infty,$$

der Stetigkeit und der strengen Monotonie von $I + f(V)$ auf $(-\infty; E_1 - \rho]$ folgt, dass die Funktion $I + f$ auf diesem Intervall keine Nullstelle bzw. das Differentialgleichungssystem $(VFNG)_I$ auf $(-\infty; E_1 - \rho] \times [0; 1]$ keinen stationären Punkt hat.

■

In diesem Abschnitt konnten, aufbauend auf den Voraussetzungen (I) bis (IX) an das System $(VFNG)_I$, Bedingungen für das Vorliegen von Monotonie bzw. Konkavität der Funktion f aus (3.3) auf verschiedenen Intervallen in $\mathbb{R}$ gefunden werden. Mit Hilfe dieser Bedingungen konnten dann weiter Aussagen über die Existenz und die Anzahl stationärer Punkte des Differentialgleichungssystems $(VFNG)_I$ und das jeweilige Stabilitätsverhalten getroffen werden.

Dieser Abschnitt hat außerdem gezeigt, dass strenge Monotonie der Funktion f nicht immer automatisch gegeben sein muss. Nur auf dem Intervall $[E_0; E_{Na}]$ kann man mit Hilfe der Voraussetzungen (I) bis (VIII) die strenge Monotonie der Funktion f zeigen (Lemma 3.3). Jedoch haben Lemma 3.8 und Lemma 3.9 deutlich gemacht, dass man für den Beweis der Monotonie auf dem Intervall $[E_K; E_1 - \rho]$ bzw. $(-\infty; E_1 - \rho]$ mit $\rho > 0$ weitere Voraussetzungen an das Differentialgleichungssystem $(VFNG)_I$ stellen muss.

Auch in der Literatur zeigen numerische Beispiele, dass die Funktion f nicht immer streng monoton verläuft. An dieser Stelle sei vor allem auf die Arbeiten von FITZHUGH [FH55],

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

[FH60], [FH61], aber auch auf die Darstellung seiner Arbeiten in MURRAY [Mu02] verwiesen. In diesem Fall verläuft die entsprechende Funktion in der Weise, dass für $I \neq 0$ u.U. auch drei stationäre Punkte möglich sind. Dieses Verhalten zeigt beispielsweise auch die Funktion $f_{2,0,25}$ aus dem Unterabschnitt 2.3.2 für den Fall $I = -30$ (Abb. 3.1).

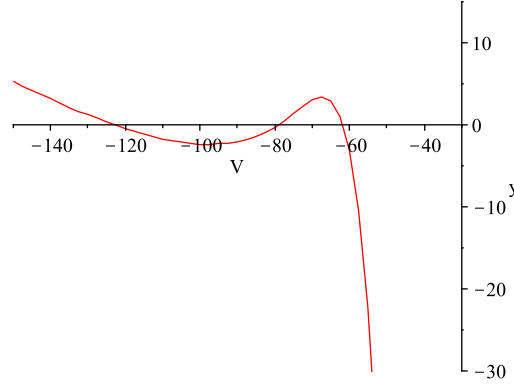


Abbildung 3.1: Graph von $f_{2,0,25}(V)$ für $I = -30$ mit drei Nullstellen

3.3 Globales Verhalten

Seien im Folgenden die rechten Seiten des Differentialgleichungssystems (VFNG)_I zusammengefasst zu

$$F(V; n) := \begin{pmatrix} I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) \\ \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \end{pmatrix}$$

mit $I \in \mathbb{R}$. Dann lässt sich über Positivität und Existenz von Lösungen folgendes Lemma festhalten:

Lemma 3.10 (a) Es gibt $V_*, V^* \in \mathbb{R}$ mit $V_* \leq E_K$ und $V^* \geq E_{Na}$, so dass gilt:
Das Rechteck

$$R := [V_*, V^*] \times [0; 1] \subset \mathbb{R}^2$$

ist positiv invariant für das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I.

(b) Jede Lösung, die in $\mathbb{R} \times [0; 1]$ startet, existiert für alle $t > 0$ und ihre ω -Limesmenge liegt in R .

Beweis.

(a) Mit den Voraussetzungen (IV) (b) und (V) (b) folgt:

– Für $\Phi_1(V; n) := n$ ist:

$$\begin{aligned} L_F(\Phi_1)(V; n) &= D\Phi_1(V; n) \cdot F(V; n) \\ &= (0, 1) \cdot \begin{pmatrix} I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) \\ \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \end{pmatrix} \\ &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \end{aligned}$$

Mit $n = 0$ und $V \in \mathbb{R}$ gilt

$$L_F(\Phi_1)(V; 0) = \alpha_n(V) \stackrel{(IV)(b)}{>} 0.$$

– Für $\Phi_2(V; n) := n - 1$ ist:

$$\begin{aligned} L_F(\Phi_2)(V; n) &= D\Phi_2(V; n) \cdot F(V; n) \\ &= (0, 1) \cdot \begin{pmatrix} I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) \\ \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \end{pmatrix} \\ &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \end{aligned}$$

Mit $n = 1$ und $V \in \mathbb{R}$ gilt

$$L_F(\Phi_2)(V; 1) = -\beta_n(V) \stackrel{(V)(b)}{<} 0.$$

An dieser Stelle kann man für spätere Zwecke schon einmal festhalten, dass der Streifen $\mathbb{R} \times [0; 1]$ positiv invariant für das Differentialgleichungssystem $(VFNG)_I$ ist.

Es gilt ferner mit den Voraussetzungen (I), (II), (III) und (VI) und $V_1, V_2 \in \mathbb{R}$:

– Für $\Phi_3(V; n) := V - V_1$ mit $V_1 \in \mathbb{R}$ ist

$$\begin{aligned} L_F(\Phi_3)(V; n) &= D\Phi_3(V; n) \cdot F(V; n) \\ &= (1, 0) \cdot \begin{pmatrix} I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) \\ \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \end{pmatrix} \\ &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L). \end{aligned}$$

Wegen der Voraussetzungen (I), (II), (III), (VI) (f) und der Beschränktheit von n^4 mit $0 \leq n \leq 1$ folgt

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} L_F(\Phi_3)(V; n) = \infty.$$

Also gibt es ein $V_* < 0$, so dass $L_F(\Phi_3)(V; n) > 0$ für alle $V \leq V_* \leq E_K$.

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

– Für $\Phi_4(V; n) := V - V_2$ mit $V_2 \in \mathbb{R}$ ist

$$\begin{aligned} L_F(\Phi_4)(V; n) &= D\Phi_4(V; n) \cdot F(V; n) \\ &= (1, 0) \cdot \begin{pmatrix} I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) \\ \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \end{pmatrix} \\ &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L). \end{aligned}$$

Wegen der Voraussetzungen (I), (II), (III), (VI) (f) und der Beschränktheit von n^4 mit $0 \leq n \leq 1$ folgt

$$\lim_{V \rightarrow \infty} L_F(\Phi_4)(V; n) = -\infty.$$

Also gibt es ein $V^* > 0$, so dass $L_F(\Phi_4)(V; n) < 0$ für alle $V \geq V^* \geq E_{Na}$.

Dabei bezeichnet $L_F(\Phi_i)$ für $i \in \{1, \dots, 4\}$ die LIE-Ableitung von Φ_i bezüglich F .

Insgesamt folgt, dass das Rechteck $R := [V_*; V^*] \times [0; 1]$ nach KRIEG und WALCHER [SKDy] positiv invariant für das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I ist.

- (b) Wegen $V_* \leq E_K$ und $V^* \geq E_{Na}$ beliebig wähle $V_*, V^* \in \mathbb{R}$ so, dass der Anfangswert des Differentialgleichungssystems (VFNG)_I im Inneren des resultierenden Rechtecks R als Teilmenge von $\mathbb{R} \times [0; 1]$ liegt. Da Lösungen autonomer Gleichungen, die für $t > 0$ in Kompakta eingesperrt sind, auf $[0; \infty)$ existieren, folgt die Existenz von Lösungen für alle $t > 0$.

Seien $U_1 := (-\infty; V_*] \times [0; 1] \subset \mathbb{R}^2$ und $\Phi(V; n) := V$. Dann gilt für alle $(V; n) \in U_1$ mit den Voraussetzungen (I), (II), (III) und (VI) (e) und der Wahl von $V_* \leq E_K < 0$:

$$\begin{aligned} L_F(\Phi)(V; n) &= I - \underbrace{G_{Na}}_{>0} \underbrace{\phi(V)}_{>0} \underbrace{(V - E_{Na})}_{<0} - \underbrace{G_K n^4}_{>0} \underbrace{(V - E_K)}_{<0} - \underbrace{G_L}_{>0} \underbrace{(V - E_L)}_{<0} \\ &> 0. \end{aligned}$$

Angenommen, es gibt eine Lösung des Differentialgleichungssystems (VFNG)_I, die in U_1 startet, U_1 nicht verlässt und deren ω -Limesmenge ebenfalls in U_1 liegt. Dann folgt mit dem Prinzip von LA SALLE, dass die LIE-Ableitung auf der Limesmenge identisch Null sein muss; Widerspruch zu $L_F(\Phi)(V; n) > 0$ für alle $(V; n) \in U_1$. Die Lösung muss folglich U_1 verlassen und läuft in die positiv invariante Menge R , die sie nicht mehr verlassen kann.

Analog folgt für alle $(V; n) \in U_2 := [V^*; \infty) \times [0; 1] \subset \mathbb{R}^2$ und $\Phi(V; n) := V$ mit den Voraussetzungen (I), (II), (III) und (VI) (e) und der Wahl von $V^* \geq E_{Na} > 0$:

$$\begin{aligned} L_F(\Phi)(V; n) &= I - \underbrace{G_{Na}}_{>0} \underbrace{\phi(V)}_{>0} \underbrace{(V - E_{Na})}_{>0} - \underbrace{G_K n^4}_{>0} \underbrace{(V - E_K)}_{>0} - \underbrace{G_L}_{>0} \underbrace{(V - E_L)}_{>0} \\ &< 0. \end{aligned}$$

Dann erhält man auch hier mit dem Prinzip von LA SALLE einen Widerspruch.

Insgesamt folgt also, dass die ω -Limesmenge in R liegt.

■

Bemerkung 3.11 Für den Fall $I = 0$ ist $V_* = E_K$ und $V^* = E_{Na}$, d.h. das Rechteck

$$R' := [E_K; E_{Na}] \times [0; 1] \subset \mathbb{R}^2$$

ist positiv invariant für das Differentialgleichungssystem $(VFNG)_0$.

Satz 3.12 In $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$ existiert keine geschlossene Lösungsbahn.

Beweis.

Mit den Voraussetzungen (I), (II), (III), (IV) (b), (V) (b), (VI) (b), (e) und (3.5) folgt mit dem negativen Kriterium von BENDIXSON aus

$$\begin{aligned} \text{Spur}(A) = & - \underbrace{G_{Na}}_{>0} \underbrace{\phi'(V)}_{<0} \underbrace{(V - E_{Na})}_{<0} - \underbrace{G_{Na}}_{>0} \underbrace{\phi(V)}_{>0} - \underbrace{G_K}_{>0} \underbrace{n^4}_{>0} - \underbrace{G_L}_{>0} - \underbrace{(\alpha_n(V) + \beta_n(V))}_{>0} \\ < & 0 \end{aligned}$$

für alle $(V; n) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$, dass in diesem Rechteck keine periodische Lösung existiert.

■

Satz 3.13 Gegeben sei die Jacobimatrix $A \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ des Differentialgleichungssystems $(VFNG)_I$ aus (3.5). Besitzt dieses System in $[E_K; E_0] \times [0; 1]$ genau einen instabilen stationären Punkt $(V_0; n_0)$, dann existiert in $[E_K; E_0] \times [0; 1]$ eine geschlossene Lösungsbahn.

Beweis.

Da in $[E_K; E_0] \times [0; 1]$ nur ein instabiler stationärer Punkt existiert und nach Lemma 3.10 $R = [V_*; V^*] \times [0; 1]$ positiv invariant für das System $(VFNG)_I$ ist, muss nach dem Satz von POINCARÉ-BENDIXSON (s. Anhang) in $[E_K; E_0] \times [0; 1] \subset [V_*; V^*] \times [0; 1]$ eine geschlossene Lösungsbahn existieren. Denn der Satz von POINCARÉ-BENDIXSON besagt, dass, wenn ein Differentialgleichungssystem nur einen stationären Punkt besitzt, dann ist die Limesmenge entweder identisch diesem stationären Punkt oder identisch einer geschlossenen Lösungsbahn.

■

3.4 Bifurkationen bezüglich des Parameters I

Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem $(VFNG)_I$ ist nach (3.1) und (3.2) gegeben durch:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4 (V - E_K) - G_L (V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \end{aligned}$$

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

Die numerischen Ergebnisse aus dem Unterabschnitt 2.3.2 lassen vermuten, dass es für $(V; n) \in \mathbb{R} \times [0; 1]$ und $I \in \mathbb{R}$ einen HOPF-Bifurkationspunkt des Systems (VFNG)_I gibt. So ergibt sich für das Differentialgleichungssystem (VFNG)₃₀ genau ein stationärer Punkt, der instabil ist. Eine Änderung der Stromstärke auf $I = 20$ führt zu einem Stabilitätswechsel. Diese Beobachtung soll nun unter allgemeinen Voraussetzungen, d.h. anhand des Systems (VFNG)_I, untersucht werden.

Die stationären Punkte des Differentialgleichungssystems (VFNG)_I ergeben sich als Nullstellen der Funktion $I + f(V)$ aus (3.4), d.h.

$$I + f(V) = 0$$

führt zu einer Nullstelle $(I_0; V_0) \in \mathbb{R}^2$. Der Wert von n_0 ergibt sich aus der Beziehung

$$n_0 = \eta_n(V_0) = \frac{\alpha_n(V_0)}{\alpha_n(V_0) + \beta_n(V_0)}$$

mit $\eta_n(V)$ wie in Lemma 3.1. Wähle $V_0 \in \mathbb{R}$ so, dass

$$(I + f(V))'|_{(I_0; V_0)} = f'(V_0) \neq 0$$

gilt. Dann kann man die Gleichung $I + f(V) = 0$ mit Hilfe des Satzes über die Umkehrfunktion nach KRIEG [SKAn] in einer Umgebung von $(I_0; V_0)$ eindeutig nach V auflösen mit

$$V : I \mapsto f^{-1}(-I), \quad (3.13)$$

wobei mit f^{-1} die Umkehrfunktion von f bezeichnet werden soll. Lokal ist also $V = V(I)$.

Lemma 3.14 *Das Differentialgleichungssystem (VFNG)_I habe bei $I = I_0 \in \mathbb{R}$ einen stationären Punkt $(V_0; n_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1]$. Für $E_1 < V_0 < E_0$ gilt:*

$$\frac{d}{dI} \text{Spur}(A)(V(I))|_{I=I_0} > 0,$$

d.h. es kommt zu einem Stabilitätswechsel und $(V_0; n_0)$ ist ein HOPF-Bifurkationspunkt, falls

$$\text{Spur}(A)(V(I))|_{I=I_0} = 0$$

ist.

Beweis.

Damit $(V_0; n_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1]$ bei $I = I_0$ die Voraussetzungen der Definition 2.1 erfüllt, ist zu zeigen, dass

$$\frac{d}{dI} \text{Spur}(A)|_{I=I_0} \neq 0 \text{ mit } I_0 = I_0(V_0)$$

gilt. Aus der Jacobimatrix A des Systems (VFNG)_I mit

$$A = \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}$$

nach (3.5) folgt:

$$\text{Spur}(A)(V; n) = -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K n^4 - G_L - \alpha_n(V) - \beta_n(V),$$

d.h. der Strom I kommt in der Spur der Matrix nicht explizit vor. Im stationären Punkt $(V_0; n_0)$ gilt wegen $n_0^4 = \eta_n^4(V_0)$:

$$\text{Spur}(A)(V_0) = -G_{Na}\phi'(V_0)(V_0 - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V_0) - G_K\eta_n^4(V_0) - G_L - \alpha_n(V_0) - \beta_n(V_0).$$

Stört man nun lokal bei I_0 , dann verschiebt sich auch V_0 . Mit (3.13) gilt dann:

$$\text{Spur}(A)(V(I)) = -G_{Na}\phi'(V(I))(V(I) - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V(I)) - G_K\eta_n^4(V(I)) - G_L - \alpha_n(V(I)) - \beta_n(V(I)).$$

Wie sich die Spur bei einer solchen Störung ändert, beschreibt

$$\begin{aligned} \frac{d}{dI}\text{Spur}(A)(V(I)) &= -G_{Na}\phi''(V(I))\frac{d}{dI}V(I)(V(I) - E_{Na}) - G_{Na}\phi'(V(I))\frac{d}{dI}V(I) \\ &\quad - G_{Na}\phi'(V(I))\frac{d}{dI}V(I) - 4G_K\eta_n^3(V(I))\frac{d}{dI}V(I) \\ &\quad - \alpha'_n(V(I))\frac{d}{dI}V(I) - \beta'_n(V(I))\frac{d}{dI}V(I). \end{aligned}$$

Zusammenfassen ergibt:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dI}\text{Spur}(A)(V(I)) &= -\frac{d}{dI}V(I)(G_{Na}\phi''(V(I))(V(I) - E_{Na}) + 2G_{Na}\phi'(V(I)) \\ &\quad + 4G_K\eta_n^3(V(I)) + \alpha'_n(V(I)) + \beta'_n(V(I))). \end{aligned}$$

Es gilt mit den Voraussetzungen (I) bis (VI), falls $E_1 < V < E_0$:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dI}\text{Spur}(A)(V(I)) &> 0, \quad \text{falls} \quad \frac{d}{dI}V(I) < 0, \\ \frac{d}{dI}\text{Spur}(A)(V(I)) &< 0, \quad \text{falls} \quad \frac{d}{dI}V(I) > 0 \end{aligned}$$

und damit die Behauptung. ■

3.5 Der Einfluss der maximalen Leitfähigkeiten

Wie bereits in Abschnitt 1.5 erwähnt, sind Neuronen in der Lage, ihre elektrischen Aktivitätsmuster trotz Zellwachstum und variabler extrazellulärer Bedingungen aufrecht zu erhalten. Während HODGKIN und HUXLEY in ihrem Modell die Leitfähigkeiten der Ionenströme als fixe Parameter betrachteten, wird bei der Untersuchung der Steuerungsprozesse in Kapitel 4 angenommen, dass die Leitfähigkeiten variabel sind mit der Zeit und ihre Werte von intrazellulären Sensoren reguliert werden.

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

Ziel dieses Abschnitts ist es, den Einfluss der maximalen Leitfähigkeiten auf die Eigenschaften der Funktion $I + f$ aus (3.4) mit

$$I + f(V) = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L)$$

zu untersuchen. Dazu wird die Funktion f in einzelne Funktionen zerlegt, die den Ionenströmen jeweils entsprechen. Diese sind im Einzelnen von der Form:

$$I_{Na}(V) := -G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}),$$

$$I_K(V) := -G_K\eta_n^4(V)(V - E_K),$$

$$I_L(V) := -G_L(V - E_L)$$

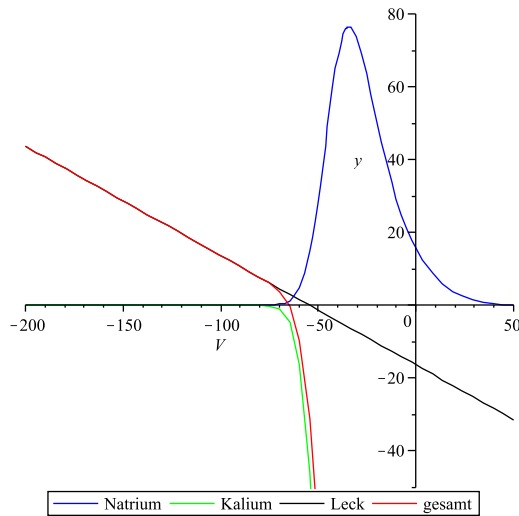
mit $f(V) = I_{Na}(V) + I_K(V) + I_L(V)$.

Zunächst sollen numerische Ergebnisse der Illustration dienen. Anschließend wird die Funktion f qualitativ untersucht.

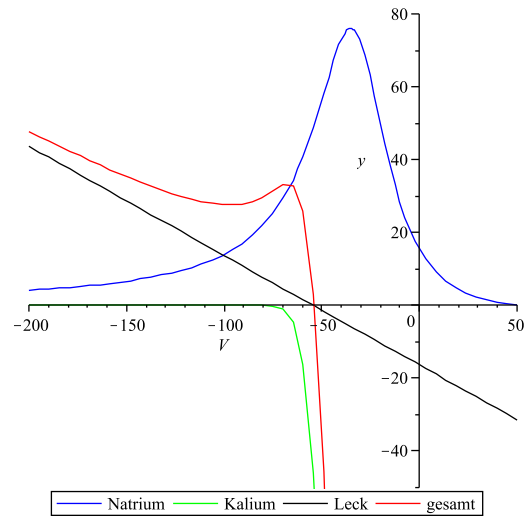
Unter Standardbedingungen mit $I = 0$, d.h. mit

$$G_{Na} = 120, \quad G_K = 36, \quad G_L = 0,3$$

(Angaben in mS) nach HODGKIN und HUXLEY erhält man für das System (VFN)₀ und (VFNA)_{0;0,25} folgende Kurvenverläufe (Abb. 3.2a und 3.2b) für die einzelnen Ionenströme bzw. für die Funktion f .



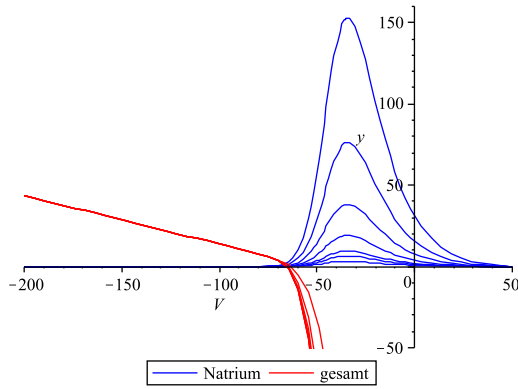
(a) Graphen unter Standardbedingungen für (VFN)₀



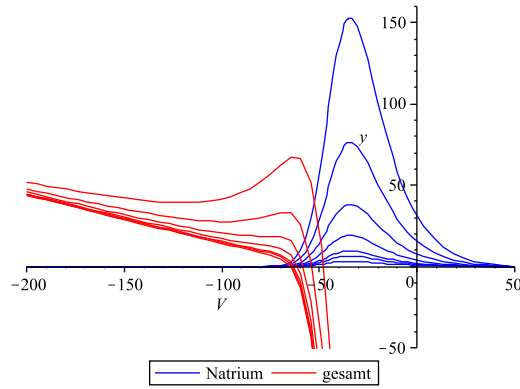
(b) Graphen unter Standardbedingungen für (VFNA)_{0;0,25}

Abbildung 3.2: Vergleich der Systeme (VFN)₀ und (VFNA)_{0;0,25}

Nun kann man die Werte der maximalen Leitfähigkeiten variieren, um deren Einfluss auf die Eigenschaften der Funktion f zu verdeutlichen. Dabei werden folgende Veränderungen für die einzelnen Leitfähigkeiten vorgenommen:

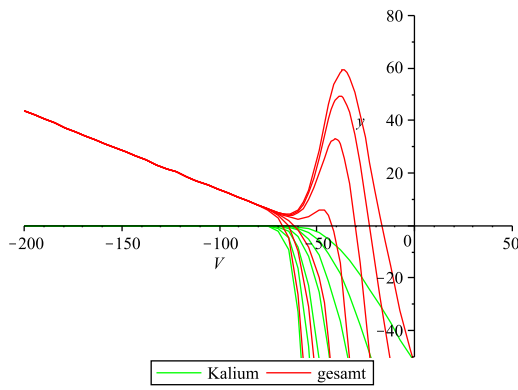


(a) Veränderung von G_{Na} für $(VFN)_0$

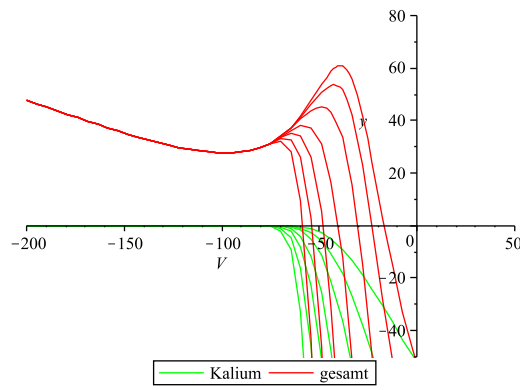


(b) Veränderung von G_{Na} für $(VFNA)_{0,0,25}$

Abbildung 3.3: Vergleich der Systeme $(VFN)_0$ und $(VFNA)_{0,0,25}$ für variierendes G_{Na}



(a) Veränderung von G_K für $(VFN)_0$



(b) Veränderung von G_K für $(VFNA)_{0,0,25}$

Abbildung 3.4: Vergleich der Systeme $(VFN)_0$ und $(VFNA)_{0,0,25}$ für variierendes G_K

(1) Natrium-Leitfähigkeit $G_{Na} \in \{5, 10, 15, 30, 60, 120, 240\}$ (Abb. 3.3).

(2) Kalium-Leitfähigkeit $G_K \in \{1, 2, 4, 9, 18, 36, 72\}$ (Abb. 3.4).

Ein Vergleich der Abbildungen 3.3a und 3.3b zeigt, dass im System $(VFN)_0$ die Veränderung der Leitfähigkeit für Natrium kaum einen Effekt auf den Verlauf der Funktion f hat, währenddessen sich der Verlauf der Funktion f bei Variation der Natrium-Leitfähigkeit im System $(VFNA)_{0,0,25}$ ändert.

Es fällt auf, dass der Graph der Funktion f , der unter Standardbedingungen für das System $(VFN)_0$ streng monoton fallend ist, bei gewissen Leitfähigkeitskombinationen die strenge Monotonie verliert. Wie in Abbildung 3.4 zu sehen, ist dies der Fall, wenn die Natrium-Leitfähigkeit im Vergleich zur Kalium-Leitfähigkeit hoch ist. Für diese Leitfähigkeiten besitzt das System $(VFN)_0$ drei stationäre Punkte.

Zunächst soll der Spezialfall $G_{Na} = 0$ näher betrachtet werden. Das Differentialgleichungs-

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

system (VFNG)_I nimmt in diesem Fall folgende Gestalt an:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_K n^4 (V - E_K) - G_L (V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n\end{aligned}$$

mit $I \in \mathbb{R}$ und den Voraussetzungen (I) bis (IX). Dieses System soll für die folgende Betrachtung mit (VFNG)_{I;G_{Na}} bezeichnet werden. Der Grund für die Betrachtung dieses Spezialfalls kann am einfachsten anhand der Jacobimatrix $A \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ des Systems (VFNG)_I verdeutlicht werden. Diese ist nach (3.5) gegeben durch:

$$A = \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}.$$

Auch wurde bereits in (3.6) darauf hingewiesen, dass das Vorzeichen des Eintrags a_{11} der Matrix A für $V < E_0$ aufgrund fehlender Kenntnisse um die Größenverhältnisse der einzelnen Terme nicht näher zu bestimmen ist, ohne weitere Voraussetzungen an das Differentialgleichungssystem zu stellen. Mathematisch gesehen lässt sich daher die Betrachtung des Spezialfalls $G_{Na} = 0$ damit begründen, dass sich die Jacobimatrix $\tilde{A}$ des Differentialgleichungssystems (VFNG)_{I;G_{Na}} vereinfacht zu

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} -G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}. \quad (3.14)$$

Mit den Voraussetzungen (II) und (III) gilt für alle $(V; n) \in \mathbb{R} \times [0; 1]$:

$$\tilde{a}_{11} < 0$$

mit

$$\tilde{a}_{11} = -G_K n^4 - G_L,$$

so dass es für $G_{Na} = 0$ keine Probleme bei der Bestimmung des Vorzeichens von $\tilde{a}_{11}$ gibt.

Biologisch gesehen bedeutet die Betrachtung dieses Spezialfalls, dass die Natriumkanäle vollkommen ausgeschaltet sind, die Na^+ -Ionen folglich also auch nicht zum Entstehen eines Aktionspotentials beitragen können.

Für $G_{Na} = 0$ vereinfacht sich die Funktion f aus (3.3) ebenfalls zu

$$\tilde{f}(V) := -G_K n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L). \quad (3.15)$$

Lemma 3.15 Für das Differentialgleichungssystem (VFNG)_{0;G_{Na}} gelten folgende Aussagen:

- (a) Die Funktion $\tilde{f}$ ist für $V \geq E_K$ streng monoton fallend.
- (b) Für $V \geq E_K$ existiert auf $[E_K; \infty) \times [0; 1]$ genau ein stationärer Punkt. Dieser ist asymptotisch stabil.
- (c) Falls für alle $V < E_K$ gilt:

$$|\eta_n^3(V) (4\eta'_n(V)(V - E_K) + \eta_n(V))| < \frac{G_L}{G_K}, \quad (3.16)$$

dann ist $\tilde{f}$ streng monoton fallend für $V < E_K$.

Beweis.

- (a) Sei $V \geq E_K$. Dann gilt für die Funktion $\tilde{f}$ aus (3.15) und mit den Voraussetzungen (I) bis (III) und Lemma 3.1

$$\begin{aligned} \tilde{f}'(V) &= - \underbrace{G_K \eta_n^3(V)}_{>0} \left(\underbrace{4\eta'_n(V)}_{>0} \underbrace{(V - E_K)}_{>0} + \underbrace{\eta_n(V)}_{>0} \right) - \underbrace{G_L}_{>0} \\ &< 0, \end{aligned}$$

d.h. die Funktion $\tilde{f}$ ist für $V \geq E_K$ streng monoton fallend.

- (b) Es gilt mit den Voraussetzungen (I) und (III)

$$\tilde{f}(E_K) = -G_L(E_K - E_L) > 0$$

und mit den Voraussetzungen (I) bis (III) und Lemma 3.1

$$\lim_{V \rightarrow \infty} \tilde{f}(V) = \lim_{V \rightarrow \infty} \left(-G_K \eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) \right) = \infty.$$

Dann folgt mit der Stetigkeit und der strengen Monotonie von $\tilde{f}$ für $V \geq E_K$, dass die Funktion $\tilde{f}$ nach dem Zwischenwertsatz auf $(E_K; \infty)$ genau eine Nullstelle $V_0 > E_K$ bzw. das Differentialgleichungssystem $(VFNG)_{0;G_{Na}}$ auf $(E_K; \infty) \times (0; 1)$ genau einen stationären Punkt $(V_0; n_0)$ hat.

Zur Stabilität von $(V_0; n_0) \in [E_K; \infty) \times [0; 1]$:

Nach (3.14) nimmt die Jacobimatrix folgende Gestalt an:

$$\tilde{A} = \begin{pmatrix} -G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}.$$

Ausgewertet im stationären Punkt $(V_0; n_0) \in [E_K; \infty) \times [0; 1]$, erhält man als Vorzeichen für die einzelnen Matrixeinträge:

$$\tilde{A}|_{(V_0; n_0)} = \begin{pmatrix} - & - \\ + & - \end{pmatrix}.$$

3 Das zweidimensionale Differentialgleichungssystem (VFNG)_I

Daraus folgt:

$$\text{Spur}(\tilde{A}|_{(V_0; n_0)}) < 0 \quad \text{und} \quad \det(\tilde{A}|_{(V_0; n_0)}) > 0,$$

d.h. der stationäre Punkt $(V_0; n_0) \in [E_K; \infty) \times [0; 1]$ ist asymptotisch stabil.

- (c) Sei $V < E_K$. Dann gilt für die Funktion $\tilde{f}$ aus (3.15) mit den Voraussetzungen (I) bis (III), (IX), Lemma 3.1 und (3.16):

$$\begin{aligned} \tilde{f}'(V) &= -G_K \eta_n^3(V) (4\eta_n'(V)(V - E_K) + \eta_n(V)) - G_L \\ &\leq G_K |\eta_n^3(V) (4\eta_n'(V)(V - E_K) + \eta_n(V))| - G_L \\ &\stackrel{(3.16)}{<} G_L - G_L \\ &= 0, \end{aligned}$$

d.h. die Funktion $\tilde{f}$ ist für $V < E_K$ streng monoton fallend.

■

Bemerkung 3.16 Mit Lemma 3.15 (a) und (c) folgt die strenge Monotonie der Funktion $\tilde{f}$ auf $\mathbb{R}$, falls (3.16) erfüllt ist.

Lemma 3.17 Das Differentialgleichungssystem $(VFNG)_{I; G_{Na}}$ besitzt keine geschlossenen Lösungsbahnen.

Beweis.

Aus (3.14) folgt:

$$\text{Spur}(\tilde{A}) < 0$$

für alle $(V; n) \in \mathbb{R} \times [0; 1]$. Dann folgt die Behauptung mit dem negativen Kriterium von BENDIXSON.

■

Variiert man nun die maximale Leitfähigkeit für Natrium bei konstantem Wert für Kalium ($G_K = 36$) und $I = 0$, dann führt diese systematische Untersuchung des Systems $(VFN)_0$ auf folgende Ergebnisse:

3.5 Der Einfluss der maximalen Leitfähigkeiten

G_{Na} [mS]	$V_0; n_0$	Stabilitätsverhalten	Spur(A)
0	-65,87; 0,30	asymptotisch stabil	-0,79
10	-65,81; 0,31	asymptotisch stabil	-0,77
20	-65,74; 0,31	asymptotisch stabil	-0,75
40	-65,61; 0,31	asymptotisch stabil	-0,71
80	-65,32; 0,31	asymptotisch stabil	-0,61
160	-64,62; 0,32	asymptotisch stabil	-0,37
200	-64,17; 0,33	asymptotisch stabil	-0,20
220	-63,91; 0,33	asymptotisch stabil	-0,096
236	-63,68; 0,34	asymptotisch stabil	-0,004
236,5	-63,67; 0,34	asymptotisch stabil	-0,0007
237	-63,67; 0,34	instabil	0,002

Es fällt auf, dass sich sowohl das Stabilitätsverhalten als auch das Vorzeichen der Spur der Jacobimatrix A bei einer Natrium-Leitfähigkeit zwischen $G_{Na} = 236,5$ und $G_{Na} = 237$ ändert.

Analog kann man auch für die Variation der Kalium-Leitfähigkeit bei konstantem Wert für die Natrium-Leitfähigkeit ($G_{Na} = 120$) und $I = 0$ vorgehen. Man erhält:

G_K [mS]	$V_0; n_0$	Stabilitätsverhalten	Spur(A)
0	-0,63; 0,91	asymptotisch stabil	-1,97
5	-32,78; 0,75	asymptotisch stabil	-2,81
7	-37,37; 0,71	asymptotisch stabil	-0,83
8	-39,60; 0,68	instabil	0,26
10	-44,72; 0,62	instabil	2,61

Es ist ersichtlich, dass sich sowohl das Stabilitätsverhalten als auch das Vorzeichen der Spur der Jacobimatrix A bei einer Kalium-Leitfähigkeit zwischen $G_K = 7$ und $G_K = 8$ ändert.

3.6 Bifurkationen bezüglich des Parameters G_{Na}

Ähnlich wie in Abschnitt 3.4 lässt sich auch die maximale Leitfähigkeit G_{Na} als Parameter auffassen, und das System (VFNG)_I lässt sich auf eine mögliche HOPF-Bifurkation untersuchen. Bereits in Abschnitt 3.5 wurden dazu numerische Beispiele für den Fall $I = 0$ und den Spezialfall $G_{Na} = 0$ geliefert.

Lemma 3.18 Sei $(V_0; n_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1]$ ein stationärer Punkt des Systems (VFNG)_I bei einem Wert der maximalen Leitfähigkeit von $\tilde{G}_{Na} > 0$. Dann existiert für $E_0 < V_0 < E_{Na}$ keine HOPF-Bifurkation.

Beweis.

Nach Definition 2.1 sind die Bedingungen für das Vorliegen einer HOPF-Bifurkation:

1. $\det(A|_{(V_0; n_0)}) > 0$,
2. $\text{Spur}(A|_{(V_0; n_0)}) = 0$,

wobei es sich bei $A \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ um die Jacobimatrix des Systems (VFNG)_I handelt. Diese ist nach (3.5) gegeben durch:

$$A = \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}.$$

Nachrechnen der Bedingungen 1. und 2. ergibt:

1. Wenn $E_0 < V_0 < E_{Na}$, dann gilt

$$\begin{aligned} \det(A|_{(V_0; n_0)}) &= \underbrace{\left(\alpha_n(V_0) + \beta_n(V_0) \right)}_{>0} \underbrace{\left(\underbrace{G_{Na}\phi(V_0)}_{>0} + \underbrace{G_{Na}\phi'(V_0)(V_0 - E_{Na})}_{<0} + \underbrace{G_K n_0^4}_{>0} + \underbrace{G_L}_{>0} \right)}_{>0} \\ &\quad + \underbrace{\left(4G_K n_0^3(V_0 - E_K) \right)}_{>0} \underbrace{\left(\underbrace{\alpha'_n(V_0)(1 - n_0)}_{>0} - \underbrace{\beta'_n(V_0)n_0}_{<0} \right)}_{>0} \\ &> 0 \end{aligned}$$

mit den Voraussetzungen (I) bis (VI).

2. Außerdem erhält man:

$$\begin{aligned} \text{Spur}(A|_{(V_0; n_0)}) &= -G_{Na}\phi(V_0) - G_{Na}\phi'(V_0)(V_0 - E_{Na}) - G_K n_0^4 - G_L - \alpha_n(V_0) - \beta_n(V_0) = 0 \\ &\Leftrightarrow G_{Na} = \frac{G_K n_0^4 + G_L + \alpha_n(V_0) + \beta_n(V_0)}{\phi'(V_0)(E_{Na} - V_0) - \phi(V_0)}. \end{aligned}$$

Für $E_0 < V_0 < E_{Na}$ ist $G_{Na} < 0$ nach den Voraussetzungen (I) bis (VI).

Insgesamt folgt, dass das System $(VFNG)_I$ für $E_0 < V_0 < E_{Na}$ keine HOPF-Bifurkation besitzt.

■

Der in Lemma 3.18 betrachtete Bereich für die Spannung ist für die qualitative Untersuchung nicht sehr interessant (vgl. Ergebnisse aus Abschnitt 3.2). Sei also im Folgenden $(V_0; n_0) \in (-\infty; E_0) \times [0; 1]$ ein stationärer Punkt des Systems $(VFNG)_I$. Mit dieser Bedingung folgt sofort:

$$\phi'(V_0) > 0 \text{ und } V_0 - E_{Na} < 0.$$

Jedoch lässt sich dem Term

$$\underbrace{\phi'(V_0)}_{>0} \underbrace{(E_{Na} - V_0)}_{>0} - \underbrace{\phi(V_0)}_{>0} \quad (3.17)$$

aus dem Beweis von Lemma 3.18 im Fall $V_0 < E_0$ ohne weitere Kenntnisse um Größenverhältnisse der einzelnen Terme kein eindeutiges Vorzeichen zuordnen. So hängt das Vorzeichen in (3.17) beispielsweise von der Steilheit der Funktion ϕ im Punkt $(V_0; \phi(V_0))$ ab. Daher folgende

Bemerkung 3.19 Falls $\phi'(V_0)$ hinreichend klein ist, dann kann für $E_K < V_0 < E_0$ eine HOPF-Bifurkation auftreten.

(Bemerkung 3.19 lässt sich ähnlich begründen wie in Abschnitt 3.5.)

Eine entsprechende Untersuchung, den Parameter G_K im Hinblick auf Bifurkationen zu variieren, soll an dieser Stelle nicht weiter verfolgt werden.

4 Steuerungsmodelle

Die Grundlage für die Steuerungsmodelle in diesem Kapitel bildet einerseits, vor allem für numerische Berechnungen, das reduzierte, zweidimensionale Differentialgleichungssystem $(VFN)_I$ aus Kapitel 2, andererseits, vor allem für die qualitative Analyse, das System $(VFNG)_I$ aus Kapitel 3, welches nach (3.1) und (3.2) gegeben ist durch

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n\end{aligned}$$

mit $I \in \mathbb{R}$. Die Voraussetzungen (I) bis (IX) aus Kapitel 3 an die Funktionen und Konstanten aus dem Differentialgleichungssystem $(VFNG)_I$ bleiben bestehen, werden nur ggf. angepasst. Auch die Ergebnisse zur qualitativen Charakterisierung und mathematischen Analyse werden im Folgenden benutzt.

Ausgehend von diesem Differentialgleichungssystem, einer reduzierten Variante des vierdimensionalen Systems $(HH)_I$ nach HODGKIN und HUXLEY aus dem Jahr 1952, und unter Benutzung der Ergebnisse von BUCHHOLTZ, EPSTEIN, GOLOWASCH und MARDER aus dem Jahr 1992 [BEGM] bzw. den darauf aufbauenden Ergebnissen von ABBOTT, LE MASSON und MARDER aus dem Jahr 1993 [AM93] und denen von ABBOTT, MARDER und SIEGEL aus dem Jahr 1994 [AM94] soll in Abschnitt 4.1 das Modell von ABBOTT und MARDER aus dem Jahr 1994 bzw. eine Modifikation hiervon zunächst beschrieben, dann numerisch und anschließend qualitativ auf stationäre Punkte und deren jeweiliges Stabilitätsverhalten untersucht werden. In weiteren Unterabschnitten sollen dann die Untersuchung globaler Eigenschaften des Differentialgleichungssystems und eine Reduktion des Systems mit Mitteln der Singulären Störungstheorie, insbesondere mit Hilfe des Satzes von TIKHONOV (1952), im Vordergrund der Betrachtungen stehen. Daran schließt sich die Herleitung eines alternativen Modells in Abschnitt 4.2 an, welches ebenfalls numerisch und qualitativ untersucht werden soll. Die Begründung für das Aufstellen eines Alternativmodells liegt in Inkonsistenzen des Modells aus dem Jahr 1994, die ebenfalls diskutiert werden. In Abschnitt 4.3 werden die beiden Steuerungsmodelle hinsichtlich ihrer numerischen und qualitativen Ergebnisse miteinander verglichen. Das Kapitel 4 schließt mit Abschnitt 4.4, in dem die Ergebnisse des Kapitels in einen Zusammenhang mit den Ergebnissen der Abschnitte 3.5 und 3.6 gebracht werden. Insbesondere wird an dieser Stelle das Vorgehen in den genannten Abschnitten des Kapitels 3 nachträglich noch rechtfertigt.

4.1 Das Steuerungsmodell nach ABBOTT und MARDER (1994)

Die Steuerung homöostatischer Prozesse auf neuronaler Ebene beschäftigt sich, wie bereits in Abschnitt 1.5 beschrieben, mit dem Problem, wie Neuronen es trotz variabler extrazellulärer Bedingungen schaffen, eine stabile elektrische Aktivität gewährleisten zu können. Zur Klärung dieser Frage trug u.a. ABBOTT bei. Er und seine Gruppe konnten durch Experimente belegen, dass die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration als Indikator für die elektrische Aktivität eines Neurons und als Feedback-Signal für die Regulation der maximalen Leitfähigkeiten fungiert (vgl. ABBOTT et al. [AM93]). Dies bedeutet für die mathematische Modellierung, dass die konstanten maximalen Natrium- und Kalium-Leitfähigkeiten des Modells $(VF_N)_I$ aus Kapitel 2 bzw. die des Modells $(VF_N)_I$ aus Kapitel 3 durch variable Größen ersetzt werden. Die Änderung dieser Größen mit der Zeit geschieht nach Abbildung 1.28 in Reaktion auf Änderungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und wird nach (1.44) durch folgende Gleichungen beschrieben:

$$\begin{aligned}\frac{dG_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \\ \frac{dG_K}{dt} &= \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K)\end{aligned}$$

mit $\tau_{Na} = \tau_K = 50s$ nach ABBOTT et al. [AM93]. Die Funktionen κ_{Na} und κ_K haben auf $\mathbb{R}$ einen sigmoiden Kurvenverlauf (Abb. 4.1, nur für $0 \leq [Ca^{2+}] \leq 10$) und sind nach (1.45) definiert durch:

$$\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) := \frac{\bar{G}_{Na}}{1 + \exp\left(\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)}, \quad (4.1)$$

$$\kappa_K([Ca^{2+}]) := \frac{\bar{G}_K}{1 + \exp\left(-\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)} \quad (4.2)$$

mit

$$\bar{G}_{Na} = 120 \quad \text{und} \quad \bar{G}_K = 36 \quad (4.3)$$

(Angaben jeweils in mS) nach [AM94] bzw. nach (1.46). Diese Werte entsprechen den Standardwerten der maximalen Leitfähigkeiten nach HODGKIN und HUXLEY [HH52e].

Die Konstanten C_T und Δ in (4.1) und (4.2) sind nach ABBOTT et al. [AM94] gegeben durch:

$$C_T = 0,5 \quad \text{und} \quad \Delta = 0,6$$

(Angaben jeweils in μM). Bei C_T handelt es sich um eine erwünschte Ca^{2+} -Konzentration, einen 'Targetwert', wohingegen Δ die Steigung der Funktionen κ_{Na} bzw. κ_K bestimmt:

'[...] where C_T is a target concentration and Δ is a parameter that determines the slope of the sigmoid.'

4.1 Das Steuerungsmodell nach ABBOTT und MARDER (1994)

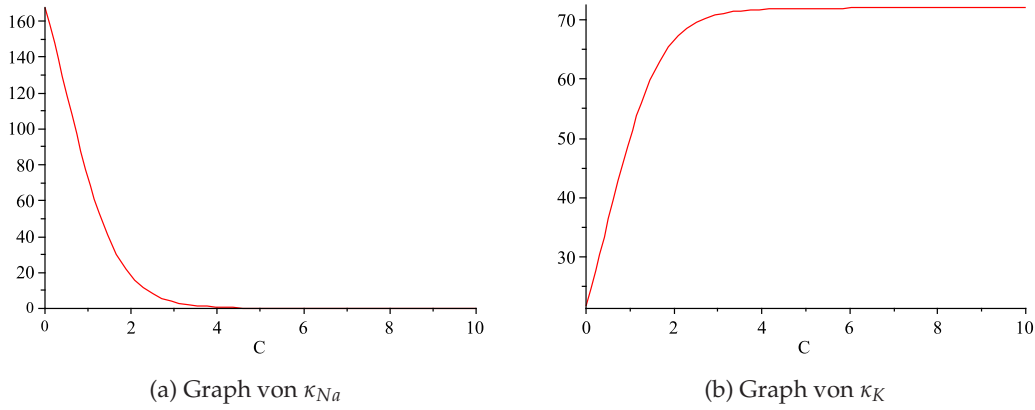


Abbildung 4.1: Graphen von $\kappa_{Na}([Ca^{2+}])$ und $\kappa_K([Ca^{2+}])$ im Vergleich

(Textauszug nach ABBOTT et al. [AM93]). Nach MORRIS-LECAR (vgl. (1.47) und (1.48)) ist der zu berücksichtigende Calciumstrom spannungsabhängig und gegeben durch:

$$I_{Ca}(V) := G_{Ca}\psi(V)(V - E_{Ca}) \quad (4.4)$$

mit

$$\psi(V) := 1 + \tanh\left(\frac{V + 50}{10}\right) \quad (4.5)$$

nach (1.48) (Abb.4.2).

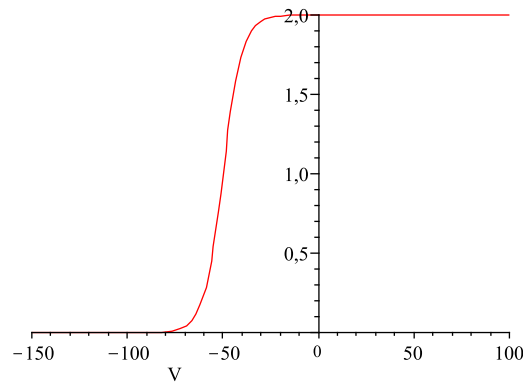


Abbildung 4.2: Graph von $\psi(V)$

In (4.4) beschreibt die Konstante G_{Ca} die Maximalleitfähigkeit der Calciumkanäle mit $G_{Ca} = 0,03\text{mS}$, während es sich bei der Konstanten E_{Ca} um das NERNST-Potential $E_{Ca} = 150\text{mV}$ für Calcium handelt. Die Angabe beider Werte schwankt in der Literatur aus den bereits in Abschnitt 1.1 erwähnten Gründen. Die hier verwendeten Werte sind ABBOTT und DAYAN [AD01] entnommen.

Die Änderung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration wird nach (1.49) modelliert durch eine

4 Steuerungsmodelle

Bilanzgleichung der Form

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\gamma I_{Ca} - k[Ca^{2+}] \quad (4.6)$$

mit Konstanten $\gamma, k > 0$. Nach ABBOTT et al. [AM93] handelt es sich bei k um die Abbaurrate der intrazellulären Ca^{2+} -Ionen, welche durch

$$k = \frac{1}{600}$$

(Angabe in $(ms)^{-1}$) gegeben ist. Weiter gibt γ den Umrechnungsfaktor von der Größe 'Strom' auf die Größe 'Konzentration' an. Weder in ABBOTT et al. [AM93] noch in ABBOTT et al. [AM94] findet sich hierzu ein konkreter Wert bzw. eine Einheit für den Faktor γ , sondern nur die Anmerkung

'[...] where γ converts from current to Ca^{2+} concentration [...].'

(Textauszug nach ABBOTT et al. [AM94], S. 11309). Da ein konkreter Wert für γ mit Angabe zur Größeneinheit für numerische Berechnungen im Unterabschnitt 4.1.2 benötigt wird, soll im Folgenden plausibel gemacht werden, was der Parameter γ bewirkt und in welcher Einheit er folglich gemessen werden muss. Von daher folgende

Bemerkung 4.1 Es gilt für den Umrechnungsfaktor γ aus (4.6):

$$\gamma \approx 10^7 \cdot \frac{1}{d^3}$$

(Angabe in $\frac{\mu mol}{\mu A \cdot ms \cdot l}$), wobei $d > 0$ (Angabe in μm) den Zelldurchmesser beschreibt.

Denn: Betrachte die Ladungsänderung ΔQ pro Zeiteinheit Δt , d.h.

$$\Delta Q = I \cdot \Delta t. \quad (4.7)$$

Außerdem gilt:

$$\Delta Q = 2e \cdot \Delta N, \quad (4.8)$$

da Ca^{2+} -Ionen 2-fach positiv geladen sind. In Gleichung (4.8) handelt es sich bei e um die Elementarladung mit

$$e = 1,6 \cdot 10^{-19} C. \quad (4.9)$$

Für die Teilchenzahl N in (4.8) gilt:

$$\Delta N = N_A \cdot \Delta n \quad (4.10)$$

mit der AVOGADRO-Konstanten

$$N_A = 6 \cdot 10^{23} \frac{1}{mol} \quad (4.11)$$

und der Stoffmenge n (dimensionslos). Gleichsetzen von (4.7) und (4.8) führt unter Verwendung von (4.10) auf folgende Gleichung:

$$\begin{aligned} I \cdot \Delta t &= 2e \cdot N_A \cdot \Delta n \\ \Leftrightarrow \frac{\Delta n}{\Delta t} &= \frac{I}{2e \cdot N_A}. \end{aligned}$$

Bezieht man das Zellvolumen Vol noch mit ein, dann ergibt sich für die Konzentration:

$$\frac{\Delta n}{\Delta t \cdot Vol} = \underbrace{\frac{1}{2e \cdot N_A \cdot Vol}}_{=: \gamma} I. \quad (4.12)$$

Unter der Annahme, dass die Zelle annähernd kugelförmig ist, lässt sich das Volumen Vol für einen Durchmesser $d > 0$ der Zelle aus

$$Vol = \frac{1}{6} \pi \cdot d^3 (\mu\text{m})^3 \approx \frac{1}{2} d^3 (\mu\text{m})^3 \quad (4.13)$$

berechnen. Einsetzen von (4.13) in (4.12) ergibt mit (4.9) und (4.11):

$$\begin{aligned} \gamma &= \frac{1}{2e \cdot N_A \cdot Vol} \\ &= \frac{1 \text{ mol}}{2 \cdot 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ C} \cdot 6 \cdot 10^{23} \cdot \frac{1}{2} d^3 (\mu\text{m})^3} \\ &\approx \frac{10^6 \mu\text{mol}}{10 \cdot 10^{-19} \cdot 10^6 \mu\text{A} \cdot 10^3 \text{ ms} \cdot 10^{23} d^3 \cdot 10^{-15} \text{ l}} \\ &\approx 10^7 \cdot \frac{1}{d^3} \frac{\mu\text{mol}}{\mu\text{A} \cdot \text{ms} \cdot \text{l}}. \end{aligned}$$

Es gilt folglich, wie bereits in Bemerkung 4.1 aufgeführt:

$$\gamma \approx 10^7 \cdot \frac{1}{d^3} \quad (4.14)$$

(Angabe in $\frac{\mu\text{mol}}{\mu\text{A} \cdot \text{ms} \cdot \text{l}}$) für einen Durchmesser $d > 0$ (Angabe in μm). Mit dieser Angabe des Parameters γ wird nun erreicht, dass γ in (4.6) gemäß dem Zitat aus ABBOTT et al. [AM94] von der Größe 'Strom' auf die Größe 'Konzentration' umrechnet.

Aus (4.14) ergeben sich für verschiedene Zelldurchmesser $d > 0$ folgende Näherungswerte für γ :

4 Steuerungsmodelle

$d [\mu\text{m}]$	$\gamma \left[\frac{\mu\text{mol}}{\mu\text{A}\cdot\text{ms}\cdot\text{l}} \right]$
1	10^7
10	10^4
20	10^3
50	10^2
100	10^1
200	10^0
500	10^{-1}
1000	10^{-2}

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, erhält man kleine Werte für γ nur für relativ große, um nicht zu sagen unrealistische Werte für den Zelldurchmesser des Neurons, was vor allem im Rahmen der numerischen Berechnungen im Unterabschnitt 4.1.2 noch einmal eine Rolle spielen wird. An dieser Stelle wird auf das Problem, für den Parameter γ einen geeigneten Wert angeben zu können, erneut eingegangen.

Insgesamt ergibt sich folgendes fünfdimensionale Differentialgleichungssystem nach ABBOTT et al. [AM94]

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \quad (4.15)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (4.16)$$

$$\frac{dG_{Na}}{dt} = \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \quad (4.17)$$

$$\frac{dG_K}{dt} = \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K), \quad (4.18)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}] \quad (4.19)$$

mit $I \in \mathbb{R}$, dem Calciumstrom

$$I_{Ca}(V) := G_{Ca} \left(1 + \tanh \left(\frac{V + 50}{10} \right) \right) (V - E_{Ca})$$

aus (4.4) und (4.5) und $\tau_{Na} = \tau_K = 50\text{s}$. Dieses System wird im Folgenden mit $(\text{STM})_{50;I}$ abgekürzt bzw. allgemein mit $(\text{STM})_{\tau;I}$ für $\tau_{Na}, \tau_K > 0$ beliebig.

4.1.1 Biologischer Hintergrund

Jede Zelle hat ihr individuelles Aktivitätsmuster, das sie durch homöostatische Prozesse aufrecht erhalten muss, denn

'Moreover, neurons that are described by identical sets of equations can develop different properties in response to different patterns of presynaptic activity.'

(Textauszug nach ABBOTT et al. [AM93], S. 1915). Da diese homöostatischen Steuerungsprozesse durch das Differentialgleichungssystem $(STM)_{\tau,I}$ aus (4.15) bis (4.19) modelliert werden können, jede einzelne Zelle jedoch über unterschiedliche Mechanismen zur Homöostase verfügt, stellt sich die Frage, welcher Parameter für die Individualität der Zellen in diesem Differentialgleichungssystem verantwortlich ist.

Im Unterabschnitt 1.5.1 wurde bereits auf die Rolle der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration in der Zelle näher eingegangen. Dabei wurde auch beschrieben, dass eine Zelle grundsätzlich über zwei Wege verfügt, Ca^{2+} -Ionen aus dem Cytoplasma zu entfernen. Diese Prozesse werden, wie bereits im Unterabschnitt 1.5.2 erwähnt, im Differentialgleichungssystem $(STM)_{\tau,I}$ durch die Abbaurate $k > 0$ modelliert. Dieser Parameter reguliert somit die cytosolische Ca^{2+} -Konzentration und kann daher von Zelle zu Zelle verschieden sein. Man kann also annehmen, dass durch die Abbaurate k , die bei gleichmäßiger Verteilung der Ca^{2+} -Ionen im Cytoplasma proportional zur vorhandenen Konzentration ist, die Individualität einer Zelle im Rahmen homöostatischer Prozesse gegeben ist.

Daher werden im Rahmen der numerischen Berechnungen im Unterabschnitt 4.1.2 die stationären Punkte des Systems $(STM)_{\tau,I}$ und deren Stabilitätsverhalten für verschiedene Werte von k bestimmt, miteinander verglichen und interpretiert.

4.1.2 Numerische Ergebnisse

Ausgehend vom Differentialgleichungssystem $(STM)_{50,I}$ aus (4.15) bis (4.19) werden im Folgenden die numerischen Ergebnisse für den Fall $I = 0$ vorgestellt. Die Ergebnisse sollen im weiteren Verlauf der Arbeit der Illustration bei der mathematischen Analyse des Systems im Unterabschnitt 4.1.3. dienen.

Um jedoch numerische Berechnungen durchführen zu können, muss zunächst das bereits zu Beginn des Abschnitts 4.1 beschriebene Problem, einen Wert für den Umrechnungsfaktor γ in (4.19) angeben zu können, so dass der Zelldurchmesser d und der Gleichgewichtswert der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration realistische Werte liefern, gelöst werden. Durch Anwendung von Bemerkung 4.1 ergibt sich für das System $(STM)_{50,0}$ in Ergänzung der Tabelle aus Abschnitt 4.1 mit $C_T = 0,5\mu\text{M}$, $\Delta = 0,6\mu\text{M}$ und $k = \frac{1}{600\text{ms}}$ (Werte jeweils nach ABBOTT et al. [AM94]):

$d [\mu\text{m}]$	$\gamma \left[\frac{\mu\text{mol}}{\mu\text{A}\cdot\text{ms}\cdot\text{l}} \right]$	$[Ca^{2+}]_0 [\mu\text{M}]$
1	10^7	$0,34 \cdot 10^7$
10	10^4	$0,34 \cdot 10^4$
20	10^3	$0,34 \cdot 10^3$
50	10^2	$0,34 \cdot 10^2$
100	10^1	$0,34 \cdot 10^1$
200	10^0	$0,34 \cdot 10^0$
500	10^{-1}	$0,34 \cdot 10^{-1}$
1000	10^{-2}	$0,34 \cdot 10^{-2}$

Die Tabelle zeigt, dass der Gleichgewichtswert $[Ca^{2+}]_0$ der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration mit einem für Neuronen realistischen Zelldurchmesser d mit $d \approx 10 - 20 \mu\text{m}$ einen für jede Zelle toxischen Wert liefert. Erst eine Vergrößerung des Zelldurchmessers auf unrealistische Werte führt dazu, dass sich für die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration im Gleichgewicht 'normale' Verhältnisse einstellen. Es ist also schwierig, beiden Anforderungen, realistische Werte für den Durchmesser d der Zelle als auch für die Konzentration der intrazellulären Ca^{2+} -Ionen im Gleichgewicht zu erreichen, gleichermaßen gerecht zu werden. Ein Grund ist darin zu sehen, dass das von ABBOTT et al. aufgestellte Modell $(STM)_{50,I}$ einen schwach begründeten Ansatz für den Calciumstrom $I_{Ca}(V)$ in (4.19) verwendet, der hier nach (1.47) als MORRIS-LECAR-Strom modelliert wird. Da für die Steuerung homöostatischer Prozesse die Ca^{2+} -Konzentration im Cytosol von entscheidender Bedeutung ist, wird bei den folgenden numerischen Berechnungen

$$\gamma := 10^{-3}$$

(Angabe in $\frac{\mu\text{mol}}{\mu\text{A}\cdot\text{ms}\cdot\text{l}}$) gesetzt, da man in diesem Fall die besten Ergebnisse hinsichtlich des stationären Wertes für die Ca^{2+} -Konzentration erzielen kann, auch wenn man dabei annehmen muss, dass der Zelldurchmesser d nach Bemerkung 4.1 einen Wert von $d \approx 2154,43 \mu\text{m}$ annimmt.

Die numerischen Ergebnisse aus obiger Tabelle zeigen weiter, dass sich im Differentialgleichungssystem $(STM)_{50,0}$ der Gleichgewichtswert der Ca^{2+} -Konzentration im Cytosol trotz der Bemerkung

'[...] where C_T is a target Ca^{2+} concentration [...].'

(Textauszug nach ABBOTT et al. [AM93], S. 1916) für keinen Wert von γ bzw. d auf den erwünschten Wert $C_T = 0,5 \mu\text{M}$ einstellt. Dies war von den Autoren so auch nicht verlangt. Ein

Modell zu finden, das im Gleichgewicht diesen Targetwert erreicht, ist Gegenstand von Abschnitt 4.2. Um an dieser Stelle jedoch schon zu gewährleisten, dass für $[Ca^{2+}] = C_T$ die Zelle die Standardwerte der maximalen Leitfähigkeiten nach HODGKIN und HUXLEY [HH52e] aus (1.46) erreicht, werden die Funktionen κ_{Na} und κ_K aus (4.1) und (4.2), wie bereits schon in 1.5 erwähnt, modifiziert zu

$$\tilde{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) := \frac{2 \cdot 120}{1 + \exp\left(\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)} \quad \text{bzw.} \quad \tilde{\kappa}_K([Ca^{2+}]) := \frac{2 \cdot 36}{1 + \exp\left(-\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)}. \quad (4.20)$$

In diesem Fall gilt nämlich für $[Ca^{2+}] = C_T$:

$$\tilde{\kappa}_{Na}(C_T) = \frac{2 \cdot 120}{1 + 1} = 120$$

und

$$\tilde{\kappa}_K(C_T) = \frac{2 \cdot 36}{1 + 1} = 36.$$

Insgesamt gilt im Unterschied zu (4.3):

$$\overline{G}_{Na} = 240 \quad \text{und} \quad \overline{G}_K = 72$$

(Angaben jeweils in mS). Insgesamt ergibt sich in diesem Fall folgendes fünfdimensionale Differentialgleichungssystem, eine Modifikation des Modells von ABBOTT et al. aus (4.15) bis (4.19)

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \quad (4.21)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (4.22)$$

$$\frac{dG_{Na}}{dt} = \frac{1}{\tau_{Na}} (\tilde{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \quad (4.23)$$

$$\frac{dG_K}{dt} = \frac{1}{\tau_K} (\tilde{\kappa}_K([Ca^{2+}]) - G_K), \quad (4.24)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}] \quad (4.25)$$

mit $I \in \mathbb{R}$, dem Calciumstrom

$$I_{Ca}(V) := G_{Ca} \left(1 + \tanh\left(\frac{V + 50}{10}\right) \right) (V - E_{Ca})$$

aus (4.4) und (4.5) und $\tau_{Na} = \tau_K = 50$ s. Dieses System wird im Folgenden mit $(2STM)_{50;I}$ abgekürzt bzw. mit $(2STM)_{\tau;I}$ für $\tau_{Na}, \tau_K > 0$ beliebig und $I \in \mathbb{R}$. Aus beschriebenen Gründen soll im Folgenden, d.h. im Verlauf dieses Unterabschnitts, aber auch im Rahmen der qualitativen Untersuchung des Systems im Unterabschnitt 4.1.3, dieses Differentialgleichungssystem dem System $(STM)_{50;I}$ bzw. $(STM)_{\tau;I}$ vorgezogen und näher untersucht werden.

Da nach Unterabschnitt 4.1.1 die Abbaurate $k > 0$ für Ca^{2+} -Ionen die Individualität der einzelnen Zellen im Prozess der Homöostase ausmacht, werden im Folgenden die stationären

4 Steuerungsmodelle

Punkte für variierendes k bei festen Werten für C_T und Δ bei $I = 0$ berechnet und miteinander verglichen. Dabei gilt nach ABBOTT et al. [AM94]

$$C_T = 0,5 \quad \text{und} \quad \Delta = 0,6 \quad (4.26)$$

(Angaben jeweils in μM). Die stationären Punkte

$$(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$$

des Systems $(2\text{STM})_{50,0}$ ergeben sich nach (4.21) bis (4.25) als Nullstellen der rechten Seiten, d.h. nach (4.21) einerseits als Nullstellen $V_0 \in \mathbb{R}$ der Funktion

$$g_1(V) := -G_{Na}^0(V)\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K^0(V)\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V)$$

mit

$$G_{Na}^0(V) := \tilde{\kappa}_{Na} \left(-\frac{\gamma}{k} I_{Ca}(V) \right) = \frac{2 \cdot 120}{1 + \exp \left(\frac{C(V) - C_T}{\Delta} \right)}, \quad (4.27)$$

$$G_K^0(V) := \tilde{\kappa}_K \left(-\frac{\gamma}{k} I_{Ca}(V) \right) = \frac{2 \cdot 36}{1 + \exp \left(-\frac{C(V) - C_T}{\Delta} \right)} \quad (4.28)$$

und

$$I_{Ca}(V) := G_{Ca} \left(1 + \tanh \left(\frac{V + 50}{10} \right) \right) (V - E_{Ca})$$

nach (4.4) und (4.5). Aus

$$C(V) := -\frac{\gamma}{k} I_{Ca}(V) \quad (4.29)$$

ergibt sich der Gleichgewichtswert $[Ca^{2+}]_0$ der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration nach (4.25) durch Einsetzen von $V = V_0$ in (4.29). Auf die gleiche Weise ergeben sich nach (4.23) und (4.24) die Leitfähigkeiten G_{Na}^0 und G_K^0 im Gleichgewicht durch Einsetzen von $V = V_0$ in (4.27) und (4.28), d.h.

$$\begin{aligned} G_{Na}^0 &= G_{Na}^0(V_0) = \tilde{\kappa}_{Na} \left(-\frac{\gamma}{k} I_{Ca}(V_0) \right) \\ G_K^0 &= G_K^0(V_0) = \tilde{\kappa}_K \left(-\frac{\gamma}{k} I_{Ca}(V_0) \right). \end{aligned}$$

Ferner ist $\eta_n(V)$ gegeben durch

$$\eta_n(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)},$$

so dass nach (4.22) gilt:

$$n_0 = \eta_n(V_0).$$

In folgender Tabelle sind die stationären Punkte und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten für den Fall $I = 0$ und für verschiedene Werte von k festgehalten:

4.1 Das Steuerungsmodell nach ABBOTT und MARDER (1994)

$k \left[\frac{1}{\text{ms}} \right]$	$V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0$	Stabilitätsverhalten
$\frac{1}{900}$	-64,77; 0,32; 112,56; 38,23; 0,57	asymptotisch stabil
$\frac{1}{800}$	-64,58; 0,32; 117,06; 36,88; 0,53	asymptotisch stabil
$\frac{1}{700}$	-64,36; 0,33; 121,75; 35,48; 0,48	asymptotisch stabil
$\frac{1}{600}$	-64,10; 0,33; 126,66; 34,00; 0,43	asymptotisch stabil
$\frac{1}{500}$	-63,81; 0,34; 131,84; 32,45; 0,38	asymptotisch stabil
$\frac{1}{400}$	-63,45; 0,34; 137,33; 30,80; 0,33	asymptotisch stabil
$\frac{1}{300}$	-63,01; 0,35; 143,23; 29,03; 0,26	asymptotisch stabil
$\frac{1}{200}$	-62,41; 0,36; 149,72; 27,08; 0,20	instabil
$\frac{1}{100}$	-61,51; 0,37; 157,18; 24,84; 0,12	instabil
$\frac{1}{10}$	-59,75; 0,40; 165,96; 22,21; 0,02	instabil

Am auffälligsten an obiger Tabelle ist der Wechsel des Stabilitätsverhaltens bei $k \approx \frac{1}{200}$. So ist für $k = \frac{1}{10}$, $k = \frac{1}{100}$ und für $k = \frac{1}{200}$ der stationäre Punkt instabil (Abb. 4.3, nur für $k = \frac{1}{100}$ und $k = \frac{1}{200}$). In beiden Fällen zeigt der Graph von $V(t)$ ein oszillatorisches Verhalten. Da jedoch kein Strom fließt ($I = 0$), ist dieses Verhalten biologisch unerwartet. Der Grund ist darin zu sehen, dass die Werte für k biologisch insofern unrealistisch sind, als dass die Abbaurrate zu hoch ist, d.h. zu viele Ca^{2+} -Ionen werden aus dem Cytoplasma ausgeschleust.

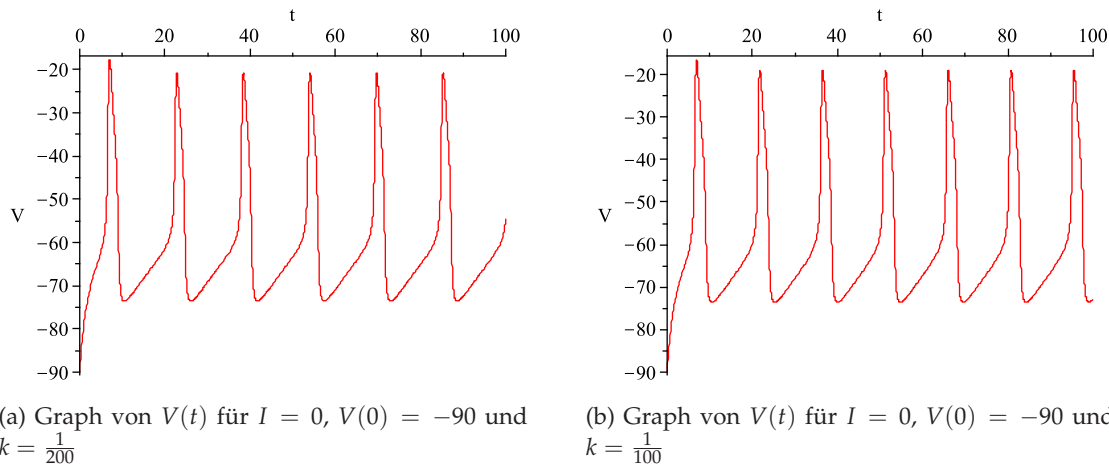


Abbildung 4.3: Graphen von $V(t)$ im Vergleich

Beispielsweise in den beiden Fällen $k = \frac{1}{300}$ und $k = \frac{1}{600}$ ist der stationäre Punkt asympto-

4 Steuerungsmodelle

tisch stabil. Sieht man sich auch hier die Dynamik der Lösung $V(t)$ des Systems $(2STM)_{50;0}$ jeweils an (Abb. 4.4), so stellt man ein unterschiedliches Verhalten fest. Während der Graph

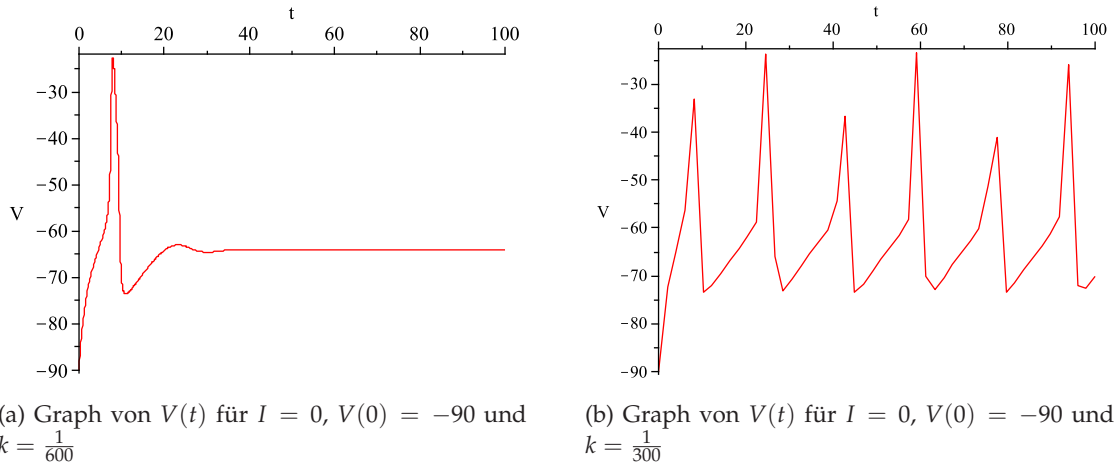


Abbildung 4.4: Graphen von $V(t)$ im Vergleich

von $V(t)$ für $k = \frac{1}{600}$ (Abb. 4.4a) ein für ein Aktionspotential nach HODGKIN und HUXLEY typisches Ausschlagen und anschließendes Einpendeln des Spannungswertes aufweist, unterliegt der entsprechende Graph für $k = \frac{1}{300}$ (Abb. 4.4b) zunächst periodischen Oszillationen, bevor die ausgelenkte Spannung wieder auf den Gleichgewichtswert zurückkommt.

Die Graphen der Abbildungen 4.3 und 4.4 wurden in Analogie zum Vorgehen in den Abschnitten 1.4 und 2.3 erzeugt, indem die Werte n , G_{Na} , G_K und $[Ca^{2+}]$ jeweils auf ihrem Gleichgewichtswert belassen werden, während die Spannung V von ihrem Gleichgewichtswert ausgelenkt wird. In den Abbildungen 4.3 und 4.4 wurde hierzu $V(0) = -90$ gewählt.

Für obige Ergebnisse wurden die Werte von C_T und Δ konstant gehalten. Jedoch reagiert das System $(2STM)_{50;I}$ sehr empfindlich auf Änderungen der Werte von C_T bzw. Δ :

'The model is sensitive to the values of C_T and, to a lesser extent, Δ .'

(Textauszug nach ABBOTT et al. [AM93], S. 1916). Nimmt man statt den in (4.26) aufgeführten Werten, welche ABBOTT et al. [AM94] entnommen sind, die Werte aus ABBOTT et al. [AM93], d.h.

$$C_T = 0,2 \quad \text{und} \quad \Delta = 0,05$$

(Angaben jeweils in μM), so ändern sich für den Fall $I = 0$ bei Variation der Abbaurate k sowohl die Lage der stationären Punkte als auch ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten, wie folgender Tabelle zu entnehmen ist:

$k \left[\frac{1}{\text{ms}} \right]$	$V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0$	Stabilitätsverhalten
$\frac{1}{900}$	-67,29; 0,28; 9,71; 69,09; 0,36	asymptotisch stabil
$\frac{1}{800}$	-67,16; 0,29; 17,78; 66,67; 0,33	asymptotisch stabil
$\frac{1}{700}$	-66,95; 0,29; 30,15; 62,96; 0,30	asymptotisch stabil
$\frac{1}{600}$	-66,63; 0,29; 47,14; 57,86; 0,27	asymptotisch stabil
$\frac{1}{500}$	-66,16; 0,30; 68,32; 51,51; 0,25	asymptotisch stabil
$\frac{1}{400}$	-65,49; 0,31; 92,63; 44,21; 0,22	asymptotisch stabil
$\frac{1}{300}$	-64,51; 0,33; 118,61; 36,42; 0,20	asymptotisch stabil
$\frac{1}{200}$	-62,92; 0,35; 144,33; 28,70; 0,18	asymptotisch stabil
$\frac{1}{100}$	-59,66; 0,40; 166,31; 22,11; 0,16	instabil
$\frac{1}{10}$	-32,52; 0,75; 208,07; 9,58; 0,11	instabil

Am auffälligsten an den Werten aus der Tabelle ist im Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen der spätere Wechsel des Stabilitätsverhaltens bei nun $k \approx \frac{1}{100}$. Hier ist der stationäre Punkt instabil (Abb. 4.5). Ähnlich wie in Abbildung 4.3 zeigt der Graph von $V(t)$ auch hier ein oszillatorisches Verhalten, was aus bereits erwähnten Gründen biologisch gesehen unerwartet ist.

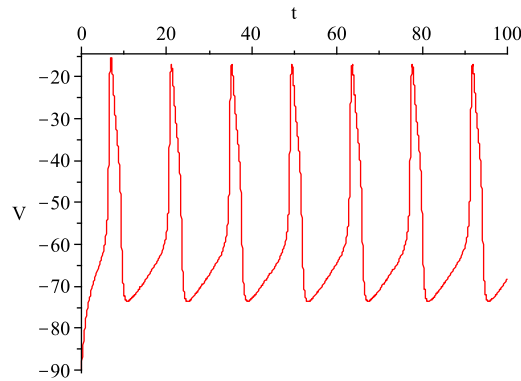


Abbildung 4.5: Graph von $V(t)$ für $I = 0$, $V(0) = -90$ und $k = \frac{1}{100}$

Auch differieren beispielsweise für $k = \frac{1}{600}$ die stationären Punkte voneinander. Lagen diese für $C_T = 0,5 \mu\text{M}$ und $\Delta = 0,6 \mu\text{M}$ zunächst bei

$$(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) = (-64,10; 0,33; 126,66; 34,00; 0,43),$$

4 Steuerungsmodelle

so nehmen sie für $C_T = 0,2\mu\text{M}$ und $\Delta = 0,05\mu\text{M}$ folgende Werte an:

$$(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) = (-66,63; 0,29; 47,14; 57,86; 0,27),$$

d.h. vor allem die Gleichgewichtswerte der Leitfähigkeiten und der Ca^{2+} -Konzentration weichen voneinander ab.

Analog zu obigem Vorgehen kann man auch hier die Dynamik der Lösung $V(t)$ des Systems $(2STM)_{50;0}$ im Falle eines asymptotisch stabilen stationären Punktes am Beispiel von $k = \frac{1}{300}$ und $k = \frac{1}{600}$ näher untersuchen und vergleichen (Abb. 4.6). Beide Graphen von $V(t)$ weisen

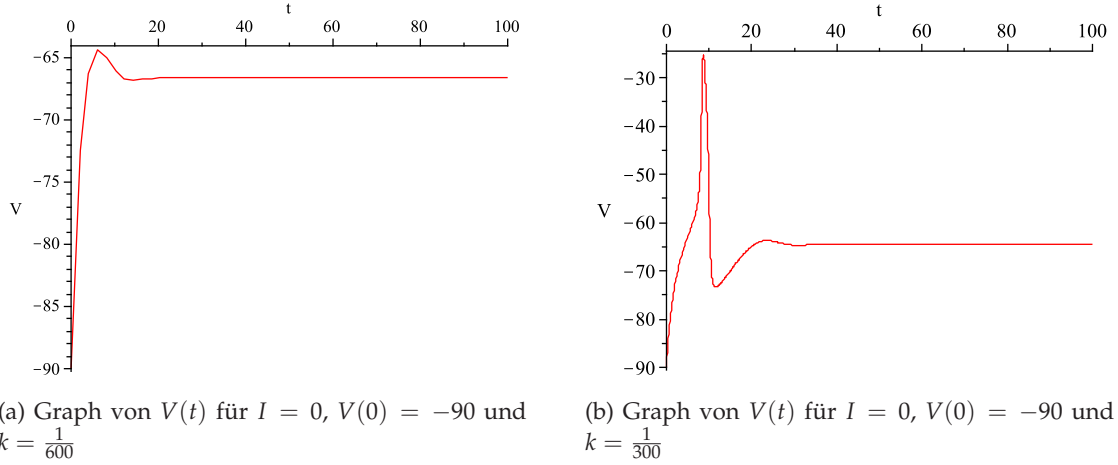


Abbildung 4.6: Graphen von $V(t)$ im Vergleich

nun die Form eines nach HODGKIN und HUXLEY definierten Aktionspotentials mit $V(0) = -90$ auf, auch wenn die Amplitude für $k = \frac{1}{300}$ größer ist als die für $k = \frac{1}{600}$. Der Vergleich der Abbildungen 4.6a und 4.4a zeigt, dass die Änderung der Werte von C_T und Δ im Fall von $k = \frac{1}{600}$ zu einer Verkleinerung der Amplitude geführt hat. Im Fall $k = \frac{1}{300}$ fällt beim Vergleich der Abbildungen 4.6b und 4.4b auf, dass sich das Verhalten der Lösung $V(t)$ vollkommen geändert hat. Wies sie zuvor periodische Oszillationen auf, so zeigt sie nun den Verlauf eines Aktionspotentials.

Der Grund für diese abweichenden Ergebnisse ist darin zu sehen, dass C_T und Δ nach (4.20) als Parameter in einem Exponentialterm vorkommen, so dass bereits kleinste Änderungen große Auswirkungen haben.

4.1.3 Qualitative Charakterisierung und Analyse des Systems $(2STMG)_{\tau;I}$

In diesem Unterabschnitt wird das Differentialgleichungssystem $(2STM)_{\tau;I}$ aus (4.21) bis (4.25) mit $\tau_{Na}, \tau_K > 0$ und einer beliebigen Stromstärke $I \in \mathbb{R}$ in einer qualitativen Version näher auf stationäre Punkte, Stabilität und globale Eigenschaften untersucht. Diese qualitative Version wird im Folgenden zur besseren Unterscheidung von der numerischen Version immer mit $(2STMG)_{\tau;I}$ abgekürzt für $\tau_{Na}, \tau_K > 0$ und $I \in \mathbb{R}$. Wie schon in Kapitel 3 sind die Funktionen wie beispielsweise $\phi(V)$ oder $\alpha_n(V)$ nicht mehr durch konkrete funktionale Ausdrücke

gegeben, sondern es werden lediglich Eigenschaften wie Positivität und Monotonie zur qualitativen Charakterisierung und Analyse herangezogen. Die numerischen Ergebnisse aus dem Unterabschnitt 4.1.2 dienen hierbei der Illustration.

Wie bereits in der Einleitung zu Kapitel 4 erwähnt, bleiben die Voraussetzungen (I) bis (IX) an die Funktionen und Konstanten des Differentialgleichungssystems (VFNG)_I in diesem Unterabschnitt bestehen, da das System (VFNG)_I die Grundlage für das Steuerungsmodell (2STMG)_{τ;I} darstellt. Sie werden jedoch um einige weitere Voraussetzungen ergänzt, so dass sich die ursprüngliche Nummerierung aus Kapitel 3 ändern wird.

Für das Differentialgleichungssystem (2STMG)_{τ;I}

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \quad (4.30)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (4.31)$$

$$\frac{dG_{Na}}{dt} = \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \quad (4.32)$$

$$\frac{dG_K}{dt} = \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K), \quad (4.33)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}] \quad (4.34)$$

mit $I \in \mathbb{R}$ und einem spannungsabhängigen Calciumstrom I_{Ca} mit

$$I_{Ca}(V) := G_{Ca}\psi(V)(V - E_{Ca}) \quad (4.35)$$

mögen folgende Voraussetzungen gelten:

- (I) $E_K < E_L < 0 < E_{Na} < E_{Ca}$.
- (II) $V \in \mathbb{R}; n \in [0; 1]; G_{Na}, G_K \geq 0; [Ca^{2+}] \geq 0$.
- (III) $G_L, G_{Ca} > 0$ konstant.
- (IV) $k, \gamma > 0$ und $\tau_{Na}, \tau_K > 0$.
- (V) Die Funktion $\alpha_n(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
 - (a) streng monoton steigend auf $\mathbb{R}$.
 - (b) $\alpha_n > 0$ auf $\mathbb{R}$.
 - (c) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \alpha_n(V) \cdot V = 0$ und $\lim_{V \rightarrow \infty} \alpha_n(V) = \infty$.
 - (d) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \alpha'_n(V) = 0$.
 - (e) für $V > 0$ gibt es ein $s > 0$ mit $\alpha'_n(V) \leq s \cdot \alpha_n(V)$.
- (VI) Die Funktion $\beta_n(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
 - (a) streng monoton fallend auf $\mathbb{R}$.
 - (b) $\beta_n > 0$ auf $\mathbb{R}$.

4 Steuerungsmodelle

- (c) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \beta_n(V) = \infty$ und $\lim_{V \rightarrow \infty} \beta_n(V) = 0$.
 - (d) $\lim_{V \rightarrow \infty} \beta'_n(V) = 0$.
 - (e) für $V < 0$ gibt es ein $s > 0$ mit $|\beta'_n(V)| \leq s \cdot \beta_n(V)$.
- (VII) Die Funktion $\phi(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
- (a) streng monoton steigend auf $(-\infty; E_0)$.
 - (b) streng monoton fallend auf $(E_0; \infty)$.
 - (c) lokales Maximum bei $(E_0; \phi(E_0))$.
 - (d) genau zwei Wendepunkte bei $(E_1; \phi(E_1))$ und $(E_2; \phi(E_2))$.
 - (e) $\phi > 0$ auf $\mathbb{R}$.
 - (f) $\lim_{V \rightarrow \pm\infty} \phi(V) \cdot V = 0$.
 - (g) $\lim_{V \rightarrow \pm\infty} \phi'(V) \cdot V = 0$.
- (VIII) Die Funktion $\eta_n(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat genau einen Wendepunkt bei $(E_3; \eta_n(E_3))$.
- (IX) Die Funktion $\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) \in C^2(\mathbb{R}_0^+; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
- (a) streng monoton fallend auf $\mathbb{R}_0^+$.
 - (b) $\kappa_{Na} > 0$ auf $\mathbb{R}_0^+$.
 - (c) $\lim_{[Ca^{2+}] \rightarrow \infty} \kappa_{Na}([Ca^{2+}]) = 0$ und $\kappa_{Na}(0) > 0$.
- (X) Die Funktion $\kappa_K([Ca^{2+}]) \in C^2(\mathbb{R}_0^+; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
- (a) streng monoton steigend auf $\mathbb{R}_0^+$.
 - (b) $\kappa_K > 0$ auf $\mathbb{R}_0^+$.
 - (c) $\lim_{[Ca^{2+}] \rightarrow \infty} \kappa_K([Ca^{2+}]) > 0$ und $\kappa_K(0) > 0$.
 - (d) $\lim_{V \rightarrow \infty} \kappa_K([Ca^{2+}]) \cdot V = 0$.
- (XI) Die Funktion $\psi(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
- (a) streng monoton steigend auf $\mathbb{R}$.
 - (b) $\psi > 0$ auf $\mathbb{R}$.
 - (c) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \psi(V) = 0$ und $\lim_{V \rightarrow \infty} \psi(V) > 0$.
 - (d) genau einen Wendepunkt bei $(E_4; \psi(E_4))$.
- (XII) Die Funktion $I_{Ca}(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
- (a) streng monoton fallend auf $(-\infty; E_5)$.
 - (b) streng monoton steigend auf $(E_5; \infty)$.
 - (c) lokales Minimum bei $(E_5; I_{Ca}(E_5))$.

- (d) $I_{Ca}(V) < 0$ für alle $V < E_{Ca}$ und $I_{Ca}(E_{Ca}) = 0$.
- (e) $\lim_{V \rightarrow -\infty} I_{Ca}(V) = 0$ und $\lim_{V \rightarrow \infty} I_{Ca}(V) = \infty$.
- (f) genau einen Wendepunkt bei $(E_6; I_{Ca}(E_6))$.

$$(XIII) \ E_K < E_3 < E_L < E_6 < E_1 < E_5 < E_0 < E_2 < 0 < E_{Na} < E_{Ca}.$$

Vorab seien noch generelle Annahmen an das Differentialgleichungssystem $(2STMG)_{\tau, I}$ gestellt, die im Folgenden immer wieder benutzt, aber nicht ständig wiederholt werden sollen. Sei $g_1(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ stets die zweimal stetig differenzierbare Funktion, die definiert ist durch

$$g_1(V) := -G_{Na}^0(V)\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K^0(V)\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V) \quad (4.36)$$

mit

$$G_{Na}^0(V) := \kappa_{Na} \left(-\frac{\gamma}{k} I_{Ca}(V) \right) \quad (4.37)$$

und

$$G_K^0(V) := \kappa_K \left(-\frac{\gamma}{k} I_{Ca}(V) \right). \quad (4.38)$$

Außerdem ist

$$\eta_n(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}.$$

Für die qualitative Analyse der Funktion g_1 gelten die Voraussetzungen (I) bis (XIII). Insbesondere ist wegen der Differenzierbarkeit von g_1 auch die Funktion

$$I + g_1(V) := I - G_{Na}^0(V)\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K^0(V)\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V) \quad (4.39)$$

mit $I \in \mathbb{R}$ zweimal stetig differenzierbar. Außerdem sei im Folgenden zusätzlich angenommen, dass die Funktion g_1 analytisch ist und nur einfache Nullstellen besitzt, d.h. aus $g_1(V) = 0$ folgt $g'_1(V) \neq 0$ für alle $V \in \mathbb{R}$.

4.1.3.1 Stationäre Punkte und Stabilität

Bereits im Unterabschnitt 4.1.2 wurden die stationären Punkte des Differentialgleichungssystems $(2STM)_{50,0}$ mit

$$C_T = 0,5 \quad \text{und} \quad \Delta = 0,6$$

bzw.

$$C_T = 0,2 \quad \text{und} \quad \Delta = 0,05$$

(Angaben jeweils in μM) jeweils für verschiedene Werte von $k > 0$ numerisch berechnet und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten angegeben. In diesem Paragraphen sollen nun, basierend

auf den Voraussetzungen (I) bis (XIII), die stationären Punkte des Systems $(2\text{STMG})_{\tau;I}$ in einer qualitativen Art und Weise bestimmt werden. Hierbei interessieren vor allem die Anzahl der stationären Punkte und das jeweilige Stabilitätsverhalten. Dabei wird im Folgenden in Analogie zu Kapitel 3 vorgegangen.

Die stationären Punkte

$$(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$$

des Differentialgleichungssystems $(2\text{STMG})_{\tau;I}$ aus (4.30) bis (4.34) ergeben sich einerseits aus (4.30) als Nullstellen $V_0 \in \mathbb{R}$ der Funktion

$$I + g_1(V) = I - G_{Na}^0(V)\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K^0(V)\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V)$$

mit $I \in \mathbb{R}$ und andererseits aus (4.31) bis (4.34) mit

$$\begin{aligned} n_0 &= \eta_n(V_0) = \frac{\alpha_n(V_0)}{\alpha_n(V_0) + \beta_n(V_0)}, \\ G_{Na}^0 &= G_{Na}^0(V_0) = \kappa_{Na}([Ca^{2+}]_0), \\ G_K^0 &= G_K^0(V_0) = \kappa_K([Ca^{2+}]_0), \\ [Ca^{2+}]_0 &= -\frac{\gamma}{k}I_{Ca}(V_0). \end{aligned}$$

In Analogie zu Lemma 3.2 lässt sich für das System $(2\text{STMG})_{\tau;I}$ folgendes Lemma festhalten:

Lemma 4.2 *Für das Differentialgleichungssystem $(2\text{STMG})_{\tau;I}$ gelten folgende Aussagen:*

- (a) *Falls $I = 0$ ist, dann existiert auf $[E_K; E_{Ca}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ mindestens ein stationärer Punkt.*
- (b) *Falls $I \neq 0$ ist, dann existiert auf $\mathbb{R} \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ mindestens ein stationärer Punkt.*

Beweis.

- (a) Wegen der Stetigkeit der Funktion g_1 aus (4.36) auf $[E_K; E_{Ca}]$ lässt sich mit Hilfe des Zwischenwertsatzes die Existenz mindestens einer Nullstelle im Intervall $(E_K; E_{Ca})$ beweisen. Es folgt unter Verwendung der Voraussetzungen (III), (IV), (VII) (e), (IX) (b), (X) (b), (c), (XII) (d), (XIII) und mit Hilfe von Lemma 3.1 :

- Für $V = E_K$ ist mit (4.37) und (4.38):

$$\begin{aligned} g_1(E_K) &= -G_{Na}^0(E_K)\phi(E_K)(E_K - E_{Na}) - G_L(E_K - E_L) - I_{Ca}(E_K) \\ &= -\kappa_{Na} \underbrace{\left(-\frac{\gamma}{k} \underbrace{I_{Ca}(E_K)}_{<0} \right)}_{>0} \underbrace{\phi(E_K)}_{>0} \underbrace{(E_K - E_{Na})}_{<0} - \underbrace{G_L}_{>0} \underbrace{(E_K - E_L)}_{<0} - \underbrace{I_{Ca}(E_K)}_{<0} \\ &> 0. \end{aligned}$$

– Für $V = E_{Ca}$ ist wegen $I_{Ca}(E_{Ca}) = 0$ nach (XII) (d) und mit (4.37) und (4.38):

$$\begin{aligned} g_1(E_{Ca}) &= -G_{Na}^0(E_{Ca})\phi(E_{Ca})(E_{Ca} - E_{Na}) - G_K^0(E_{Ca})\eta_n^4(E_{Ca})(E_{Ca} - E_K) - G_L(E_{Ca} - E_L) \\ &= -\underbrace{\kappa_{Na}(0)}_{>0} \underbrace{\phi(E_{Ca})}_{>0} \underbrace{(E_{Ca} - E_{Na})}_{>0} - \underbrace{\kappa_K(0)}_{>0} \underbrace{\eta_n^4(E_{Ca})}_{>0} \underbrace{(E_{Ca} - E_K)}_{>0} - \underbrace{G_L}_{>0} \underbrace{(E_{Ca} - E_L)}_{>0} \\ &< 0. \end{aligned}$$

Dann folgt die Behauptung mit dem Zwischenwertsatz.

(b) Auch in diesem Fall lässt sich unter der Voraussetzung der Stetigkeit der Funktion $I + g_1$ aus (4.39) auf $\mathbb{R}$ mit $I \neq 0$ und mit Hilfe des Zwischenwertsatzes nachweisen, dass die Funktion $I + g_1$ auf $\mathbb{R}$ mindestens eine Nullstelle haben muss. Es folgt unter Verwendung der Voraussetzungen (II), (III), (IV), (VII) (f), (IX) (c), (X) (c), (d), (XII) (e), (XIII) und mit Hilfe von Lemma 3.1:

$$\lim_{V \rightarrow \infty} I + g_1(V) = -\infty,$$

da

$$\lim_{V \rightarrow \infty} -G_{Na}^0(V)\phi(V)(V - E_{Na}) = \lim_{V \rightarrow \infty} -G_K^0(V)\eta_n^4(V)(V - E_K) = 0$$

und

$$\lim_{V \rightarrow \infty} -G_L(V - E_L) = \lim_{V \rightarrow \infty} -I_{Ca}(V) = -\infty.$$

Ebenso gilt unter Verwendung der Voraussetzungen (II), (III), (IV), (VII) (f), (IX) (c), (X) (c), (XII) (e), (XIII) und mit Hilfe von Lemma 3.1:

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} I + g_1(V) = \infty,$$

da

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} -G_{Na}^0(V)\phi(V)(V - E_{Na}) = \lim_{V \rightarrow -\infty} -G_K^0(V)\eta_n^4(V)(V - E_K) = \lim_{V \rightarrow -\infty} -I_{Ca}(V) = 0$$

und

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} -G_L(V - E_L) = \infty.$$

Dann folgt die Behauptung mit dem Zwischenwertsatz.

■

Mit Lemma 4.2 ist somit die Existenz stationärer Punkte für das Differentialgleichungssystem $(2\text{STMG})_{\tau, I}$ für $I \in \mathbb{R}$ garantiert.

4 Steuerungsmodelle

Um in Analogie zu Lemma 3.3 eine Aussage über die Monotonie der Funktion g_1 aus (4.36) treffen zu können, ist eine kurze Vorüberlegung notwendig. Für die Funktion g_1 gilt:

$$\begin{aligned} g'_1(V) = & -G_{Na}^0(V)\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K^0(V)\eta_n^4(V)(V - E_K) \\ & - G_{Na}^0(V)(\phi'(V)(V - E_{Na}) + \phi(V)) - G_K^0(V)(4\eta_n^3(V)\eta_n'(V)(V - E_K) + \eta_n^4(V)) \\ & - G_L - I'_{Ca}(V). \end{aligned}$$

Setze

$$g'_{1_1}(V) := -G_{Na}^0(V)\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K^0(V)\eta_n^4(V)(V - E_K)$$

und

$$g'_{1_2}(V) := -G_{Na}^0(V)(\phi'(V)(V - E_{Na}) + \phi(V)) - G_K^0(V)(4\eta_n^3(V)\eta_n'(V)(V - E_K) + \eta_n^4(V)) - G_L - I'_{Ca}(V),$$

so dass

$$g'_1(V) = g'_{1_1}(V) + g'_{1_2}(V) \quad (4.40)$$

gilt. Mit den Voraussetzungen (IV), (VII) (e), (IX) (a), (X) (a), (XII) (b), (d), (XIII) und mit Hilfe von Lemma 3.1 ergibt sich:

$$g'_{1_1}(V) > 0 \text{ und } g'_{1_2}(V) < 0$$

für alle $V \in [E_0; E_{Na}]$. Daher lässt sich ohne weitere Voraussetzungen an das System $(2\text{STMG})_{\tau, I}$ keine Aussage über das Vorzeichen von g'_1 treffen.

Einerseits erhält man mit (4.37) und (4.38):

$$g'_{1_1}(V) = \gamma \left(\kappa'_{Na} \left(-\frac{\gamma}{k} I_{Ca}(V) \right) \frac{I'_{Ca}(V)}{k} \phi(V)(V - E_{Na}) + \kappa'_K \left(-\frac{\gamma}{k} I_{Ca}(V) \right) \frac{I'_{Ca}(V)}{k} \eta_n^4(V)(V - E_K) \right).$$

Da die Funktionen κ_{Na} und κ_K nach (IX) und (X) auf $[E_0; E_{Na}]$ beschränkt sind, gilt wegen $g'_{1_1}(V) > 0$ für alle $V \in [E_0; E_{Na}]$:

$$|g'_{1_1}(V)| \leq \gamma \cdot M \quad (4.41)$$

für alle $V \in [E_0; E_{Na}]$ für ein $M > 0$.

Andererseits gilt wegen $g'_{1_2}(V) < 0$ für alle $V \in [E_0; E_{Na}]$:

$$g'_{1_2}(V) \leq -G_L \quad (4.42)$$

für alle $V \in [E_0; E_{Na}]$.

Falls

$$\gamma \cdot M < G_L, \quad (4.43)$$

dann ist

$$g'_1(V) < 0$$

für alle $V \in [E_0; E_{Na}]$.

In Analogie zu Lemma 3.3 lässt sich nun für das System $(2\text{STMG})_{\tau, I}$ folgendes Lemma festhalten:

Lemma 4.3 Für das Differentialgleichungssystem $(2STMG)_\tau$ gelten für hinreichend kleines $\gamma > 0$ folgende Aussagen:

- (a) Die Funktion g_1 ist unter der Voraussetzung (4.43) auf $[E_0; E_{Na}]$ streng monoton fallend.
- (b) Für $I + g_1(E_{Na}) < 0$ und $I + g_1(E_0) > 0$ existiert auf $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ genau ein stationärer Punkt. Dieser ist asymptotisch stabil.
- (c) Für $I + g_1(E_{Na}) > 0$ oder $I + g_1(E_0) < 0$ existiert auf $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ kein stationärer Punkt.

Beweis. Sei $V \in [E_0; E_{Na}]$.

- (a) Die Funktion g_1 aus (4.36) ist auf dem Intervall $[E_0; E_{Na}]$ unter der Voraussetzung (4.43) streng monoton fallend, denn:

$$\begin{aligned} g'_1(V) &\stackrel{(4.40)}{=} g'_{1_1}(V) + g'_{1_2}(V) \stackrel{(4.41)}{\leq} \gamma M + g'_{1_2}(V) \\ &\stackrel{(4.42)}{\leq} \gamma M - G_L \stackrel{(4.43)}{<} 0. \end{aligned}$$

Insbesondere ist dann auch die Funktion $I + g_1(V)$ mit $I \in \mathbb{R}$ auf dem Intervall $[E_0; E_{Na}]$ streng monoton fallend.

- (b) Nach Voraussetzung ist $I + g_1(E_{Na}) < 0$ und $I + g_1(E_0) > 0$. Dann folgt wegen der Stetigkeit und strengen Monotonie von $I + g_1$ auf $[E_0; E_{Na}]$, dass die Funktion $I + g_1$ nach dem Zwischenwertsatz auf $(E_0; E_{Na})$ genau eine Nullstelle $V_0 \in (E_0; E_{Na})$ bzw. das Differentialgleichungssystem $(2STMG)_{\tau;I}$ auf $(E_0; E_{Na}) \times (0; 1) \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ genau einen stationären Punkt $(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0)$ hat.

Zur Stabilität von $(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$:

Berechne hierzu die Jacobimatrix $B \in \mathbb{R}^{5 \times 5}$ des Systems $(2STMG)_{\tau;I}$. Sie lautet:

$$B := \left(\begin{array}{cc|ccc} & & & -\phi(V)(V - E_{Na}) & -n^4(V - E_K) & 0 \\ & B_1 & & 0 & 0 & 0 \\ \hline & 0 & 0 & & & \\ & 0 & 0 & & B_2 & \\ & -\gamma I'_{Ca}(V) & 0 & & & \end{array} \right)$$

mit

$$B_1 := \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K n^4 - G_L - I'_{Ca}(V) & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix} \quad (4.44)$$

und

$$B_2 := \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau_{Na}} & 0 & \frac{1}{\tau_{Na}} \kappa'_{Na}([Ca^{2+}]) \\ 0 & -\frac{1}{\tau_K} & \frac{1}{\tau_K} \kappa'_K([Ca^{2+}]) \\ 0 & 0 & -k \end{pmatrix}. \quad (4.45)$$

Für $\gamma = 0$ nimmt die Jacobimatrix B folgende Gestalt an:

$$\tilde{B} := \left(\begin{array}{c|ccc} B_1 & -\phi(V)(V - E_{Na}) & -n^4(V - E_K) & 0 \\ & 0 & 0 & 0 \\ \hline 0 & 0 & & \\ 0 & 0 & B_2 & \\ 0 & 0 & & \end{array} \right)$$

mit B_1 und B_2 wie in (4.44) und (4.45). Aus

$$B_2 = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau_{Na}} & 0 & \frac{1}{\tau_{Na}} \kappa'_{Na}([Ca^{2+}]) \\ 0 & -\frac{1}{\tau_K} & \frac{1}{\tau_K} \kappa'_K([Ca^{2+}]) \\ 0 & 0 & -k \end{pmatrix}$$

lassen sich die Eigenwerte unabhängig vom stationären Punkt direkt ablesen. Wegen $\tau_{Na}, \tau_K, k > 0$ nach (IV) sind diese reell und negativ. Ebenso ergeben sich aus

$$B_1 = \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K n^4 - G_L - I'_{Ca}(V) & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}$$

mit den Voraussetzungen (II), (III), (V) (a), (b), (VI) (a), (b), (VII) (b), (e), (XII) (b) und (XIII) für die Matrixeinträge im stationären Punkt folgende Vorzeichen:

$$B_{1|(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0)} = \begin{pmatrix} - & - \\ + & - \end{pmatrix}.$$

Auch für die Matrix B_1 gilt somit wegen

$$\text{Spur}(B_{1|(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0)}) < 0 \quad \text{und} \quad \det(B_{1|(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0)}) > 0,$$

dass alle Eigenwerte von B_1 einen negativen Realteil haben. Insgesamt folgt damit, dass wegen der Blockdiagonalgestalt der Matrix $\tilde{B}$ diese nur Eigenwerte mit negativem Realteil besitzt, so dass für $\gamma = 0$ der stationäre Punkt $(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ asymptotisch stabil ist.

Mit dem Satz von ROUTH-HURWITZ (s. Anhang) gilt daher mit $\Delta_i = \Delta_i(\gamma)$:

$$\Delta_1(0) > 0, \Delta_2(0) > 0, \Delta_3(0) > 0, \Delta_4(0) > 0 \text{ und } \Delta_5(0) > 0.$$

Da $\Delta_i, i \in \{1, \dots, 5\}$, stetig von γ abhängen, gibt es ein $\gamma^* > 0$, so dass

$$\Delta_i(\gamma) > 0$$

gilt für alle $0 < \gamma \leq \gamma^*$ und alle $i \in \{1, \dots, 5\}$. Dann folgt erneut mit dem Satz von ROUTH-HURWITZ, dass alle Eigenwerte der Matrix B für $0 < \gamma \leq \gamma^*$ negativen Realteil haben, so dass der stationäre Punkt $(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ auch in diesem Fall asymptotisch stabil ist.

- (c) Nach Voraussetzung ist $I + g_1(E_{Na}) > 0$ oder $I + g_1(E_0) < 0$. In beiden Fällen folgt wegen der Stetigkeit und der strengen Monotonie der Funktion $I + g_1$ auf dem Intervall $[E_0; E_{Na}]$, dass die Funktion $I + g_1$ auf diesem Intervall keine Nullstelle bzw. das Differentialgleichungssystem $(2\text{STMG})_{\tau, I}$ auf $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ keinen stationären Punkt hat.

■

Bemerkung 4.4 Der Argumentationsschritt aus dem Beweis zu Lemma 4.3, dass der Wert von γ hinreichend klein sein muss, lässt sich mit Gleichung (4.14) bzw. den numerischen Berechnungen aus Abschnitt 4.1.2 begründen.

Mit Lemma 4.3 lässt sich somit unter der Voraussetzung (4.43) eine Aussage über die Anzahl stationärer Punkte auf $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten treffen.

Für das Differentialgleichungssystem $(2\text{STMG})_{\tau, I}$ lässt sich jedoch kein Lemma in Analogie zu Lemma 3.5 formulieren, da es mit den Voraussetzungen (I) bis (XIII) nicht möglich ist, die Konkavität der Funktion g_1 auf $[E_1; E_0]$ oder auf einem anderen Intervall zu beweisen, denn

mit

$$\begin{aligned}
 g_1''(V) = & -G_{Na}''^0(V) \underbrace{\phi(V)}_{>0} \underbrace{(V - E_{Na})}_{<0} - G_K''^0(V) \underbrace{\eta_n^4(V)}_{>0} \underbrace{(V - E_K)}_{>0} \\
 & - 2 \underbrace{G_{Na}^0(V)}_{<0} \left(\underbrace{\phi'(V)}_{>0} \underbrace{(V - E_{Na})}_{<0} + \underbrace{\phi(V)}_{>0} \right) \\
 & - 2 \underbrace{G_K^0(V)}_{>0} \left(4 \underbrace{\eta_n^3(V)}_{>0} \underbrace{\eta_n'(V)}_{>0} \underbrace{(V - E_K)}_{>0} + \underbrace{\eta_n^4(V)}_{>0} \right) \\
 & - \underbrace{G_{Na}^0(V)}_{>0} \left(\underbrace{\phi''(V)}_{<0} \underbrace{(V - E_{Na})}_{<0} + 2 \underbrace{\phi'(V)}_{>0} \right) \\
 & - 4 \underbrace{G_K^0(V)}_{>0} \left(3 \underbrace{(\eta_n(V) \eta_n'(V))^2}_{>0} \underbrace{(V - E_K)}_{>0} + \underbrace{\eta_n^3(V)}_{>0} \underbrace{\eta_n''(V)}_{<0} \underbrace{(V - E_K)}_{>0} + 2 \underbrace{\eta_n^3(V)}_{>0} \underbrace{\eta_n'(V)}_{>0} \right) \\
 & - \underbrace{I_{Ca}''(V)}_{>0}
 \end{aligned}$$

folgt mit $G_{Na}^0(V)$ und $G_K^0(V)$ wie in (4.37) und (4.38), dass die Voraussetzungen (I) bis (XIII) keine Aussage über das Vorzeichen der Funktion $g_1''(V)$ für $V \in [E_1; E_0]$ ermöglichen. Im Speziellen erlauben sie noch nicht einmal eine Aussage über das Vorzeichen der Terme $G_{Na}''^0(V)$ und $G_K''^0(V)$, da die Funktion $I_{Ca}(V)$ in diesem Intervall das Monotonieverhalten wechselt. Insgesamt wären also weitere Voraussetzungen an das System $(2STMG)_{\tau;I}$ nötig, auf die jedoch an dieser Stelle verzichtet werden soll. Auch eine weitere Untersuchung der Funktion g_1 , wie es in Kapitel 3 mit der entsprechenden Funktion f gemacht wurde, soll hier nicht weiter verfolgt werden.

Es bleibt somit festzuhalten, dass stationäre Punkte für die beiden Fälle $I = 0$ und $I \neq 0$ nach Lemma 4.2 garantiert sind. Über Stabilität lässt sich dagegen nach Lemma 4.3 wegen der dort nachgewiesenen strengen Monotonie der Funktion g_1 unter der Voraussetzung (4.43) nur eine Aussage für $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ treffen.

4.1.3.2 Reduktion mit Hilfe Singulärer Störungstheorie

Wie bereits in Kapitel 2 wird der Satz von TIKHONOV (1952) in der Version von VERHULST [Ve05] benutzt.

Satz 4.5 Sei $t^* = \frac{1}{\tau} \cdot t$ mit $\tau > 0$. Das fünfdimensionale System $(2STMG)_{\tau;I}$ lässt sich für $\tau \rightarrow \infty$ auf folgendes zweidimensionale System reduzieren

$$\begin{aligned}
 \frac{dG_{Na}}{dt^*} &= \kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}, \\
 \frac{dG_K}{dt^*} &= \kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K.
 \end{aligned}$$

Beweis.

Das Differentialgleichungssystem $(2\text{STMG})_{\tau,I}$ aus (4.30) bis (4.34) ist nach der Umskalierung mit $t^* = \frac{1}{\tau} \cdot t$ und $\tau = \tau_{Na} = \tau_K$ von der Form

$$\frac{1}{\tau} \cdot \frac{dV}{dt^*} = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \quad (4.46)$$

$$\frac{1}{\tau} \cdot \frac{dn}{dt^*} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (4.47)$$

$$\frac{dG_{Na}}{dt^*} = \kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}, \quad (4.48)$$

$$\frac{dG_K}{dt^*} = \kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K, \quad (4.49)$$

$$\frac{1}{\tau} \cdot \frac{d[Ca^{2+}]}{dt^*} = -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}]. \quad (4.50)$$

Dieses System ist eindeutig lösbar mit den Anfangswerten $V(0) = \hat{V}$, $n(0) = \hat{n}$, $G_{Na}(0) = \hat{G}_{Na}$, $G_K(0) = \hat{G}_K$ und $[Ca^{2+}](0) = \hat{C}$, denn die rechte Seite ist nach Voraussetzung stetig-differenzierbar, so dass sie im Speziellen lokal einer LIPSCHITZ-Bedingung genügt. Daher existiert eine eindeutige Lösung des Systems $(2\text{STMG})_{\tau,I}$ mit den Anfangswerten $V(0) = \hat{V}$, $n(0) = \hat{n}$, $G_{Na}(0) = \hat{G}_{Na}$, $G_K(0) = \hat{G}_K$ und $[Ca^{2+}](0) = \hat{C}$.

Für $\tau \rightarrow \infty$ erhält man folgendes reduzierte Differentialgleichungssystem (R)

$$\begin{aligned} \frac{dG_{Na}}{dt^*} &= \kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}, \\ \frac{dG_K}{dt^*} &= \kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K, \\ 0 &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \\ 0 &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ 0 &= -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}]. \end{aligned}$$

Dieses ist ebenfalls eindeutig lösbar mit den Anfangswerten $G_{Na}(0) = \hat{G}_{Na}$ und $G_K(0) = \hat{G}_K$, denn ausgehend vom System (r)

$$0 = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \quad (4.51)$$

$$0 = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (4.52)$$

$$0 = -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}] \quad (4.53)$$

lässt sich eine Lösung dieses Systems folgendermaßen direkt angeben:

Aus (4.53) folgt:

$$[Ca^{2+}] = -\frac{\gamma}{k} I_{Ca}(V) =: C(V). \quad (4.54)$$

Ebenso folgt aus (4.52):

$$n = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} =: \eta_n(V). \quad (4.55)$$

4 Steuerungsmodelle

Schließlich erhält man aus (4.51) mit (4.54) und (4.55) eine spannungsabhängige Funktion:

$$I + g_1(V) = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V),$$

deren Nullstellen $V_0 \in \mathbb{R}$ zu bestimmen sind. Eine Lösung des Systems (r) ist folglich mit (4.54) und (4.55) gegeben durch $(V_0; \eta_n(V_0); C(V_0)) \in \mathbb{R} \times [0; 1] \times \mathbb{R}_0^+$.

Setzt man diese in die ersten beiden Gleichungen des Systems (R) ein, so erhält man insgesamt folgendes zweidimensionale System

$$\begin{aligned}\frac{dG_{Na}}{dt^*} &= \kappa_{Na}(C(V_0)) - G_{Na}, \\ \frac{dG_K}{dt^*} &= \kappa_K(C(V_0)) - G_K.\end{aligned}$$

Dabei ist die rechte Seite dieses Systems stetig-differenzierbar, so dass sie im Speziellen lokal einer LIPSCHITZ-Bedingung genügt. Daher existiert eine eindeutige Lösung des Systems (R) mit den Anfangswerten $G_{Na}(0) = \hat{G}_{Na}$ und $G_K(0) = \hat{G}_K$.

Es bleibt zu zeigen, dass die Lösung $(V_0; \eta_n(V_0); C(V_0))$ des Systems (r) eine asymptotisch stabile Lösung des folgenden Systems $(\star)$

$$\begin{aligned}\frac{dV}{ds} &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \\ \frac{dn}{ds} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{ds} &= -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}]\end{aligned}$$

ist. Betrachtet man einen stationären Punkt $(V_0; \eta_n(V_0); C(V_0)) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times \mathbb{R}_0^+$ des Systems (r) und die zugehörige Jacobimatrix $P_1 \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ mit

$$P_1 = \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K\eta_n^4 - G_L - I'_{Ca}(V) & -4G_K\eta_n^3(V - E_K) & 0 \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) & 0 \\ -\gamma I'_{Ca}(V) & 0 & -k \end{pmatrix}$$

bzw.

$$P_{1|(V_0; \eta_n(V_0); C(V_0))} = \begin{pmatrix} - & - & 0 \\ + & - & 0 \\ - & 0 & - \end{pmatrix},$$

dann folgt die asymptotische Stabilität von $(V_0; \eta_n(V_0); C(V_0)) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times \mathbb{R}_0^+$ mit dem gleichen Argument (Satz von ROTH-HURWITZ) wie im Beweis zu Lemma 4.3 (b).

Die Einschränkung von $\mathbb{R}$ auf $[E_0; E_{Na}]$ für den Wert von V_0 erfolgt aus dem Grund, bereits vorliegende Ergebnisse über stationäre Punkte und Stabilität aus Kapitel 3 bei der Vorzeichenverteilung von P_1 und der Stabilitätsanalyse von $(V_0; \eta_n(V_0); C(V_0))$ nutzen zu können. Nach TIKHONOV stellt dies jedoch keine Einschränkung des Ergebnisses dar.

Schließlich ist der Anfangswert $(G_{Na}(0), G_K(0))$ im Inneren des Einzugsbereiches E des stationären Punktes $(V_0; \eta_n(V_0); C(V_0))$ von $(\star)$ enthalten. Setze hierzu $\hat{G}_{Na}$ und $\hat{G}_K$ in das System $(\star)$ ein, dann erhält man

$$\begin{aligned}\frac{dV}{ds} &= I - \hat{G}_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - \hat{G}_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \\ \frac{dn}{ds} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{ds} &= -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}].\end{aligned}$$

Insgesamt folgt mit TIKHONOV in der Version von VERHULST [Ve05] die Behauptung. ■

Bemerkung 4.6 Die asymptotische Stabilität von $(V_0; \eta_n(V_0); C(V_0)) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times \mathbb{R}_0^+$ aus dem Beweis zu Satz 4.5 lässt sich auch unter Ausnutzung der Blockdiagonalgestalt der Jacobimatrix P_1 und deren Vorzeichenverteilung, ausgewertet im stationären Punkt, beweisen. Hierbei können dann ebenfalls Ergebnisse aus Kapitel 3 herangezogen werden.

Mathematisch bedeutet die Einführung der Zeitkonstanten $\tau > 0$, dass (4.46), (4.47) und (4.50) schneller einen Gleichgewichtszustand erreichen als (4.48) und (4.49). Auch biologisch lässt sich die Zeitkonstante begründen: Die maximalen Leitfähigkeiten G_{Na} und G_K passen sich nach Abbildung 1.28 nur langsam der veränderten Ca^{2+} -Konzentration an, nach MARDER und PRINZ [MP02] bedingt durch den Abbau und die Synthese von Kanälen, denn

'[...] the change in conductance density must occur slowly relative to the firing properties of the neuron. In other words, the change in channel density should be occurring on a time scale of minutes or hours rather than the milliseconds or seconds involved in neuronal signalling [...]'

(Textauszug nach MARDER und PRINZ [MP02], S. 1149).

4.1.3.3 Positive Invarianz

Für das Differentialgleichungssystem $(2STMG)_{\tau,0}$ lässt sich über Positivität von Lösungen folgendes Lemma festhalten.

Lemma 4.7 Die Menge

$$M_1 := [E_K; E_{Ca}] \times [0; 1] \times [0; 2N_{Max}] \times [0; 2K_{Max}] \times \left[0; -\frac{2\gamma}{k}I_{Ca}(E_5)\right] \subset \mathbb{R}^5$$

ist positiv invariant für das Differentialgleichungssystem $(2STMG)_{\tau,0}$ mit

$$N_{Max} := \kappa_{Na}(0) \text{ und } K_{Max} := \kappa_K \left(-\frac{2\gamma}{k}I_{Ca}(E_5)\right).$$

4 Steuerungsmodelle

Beweis.

Das Differentialgleichungssystem $(2\text{STMG})_{\tau,0}$ ist nach (4.30) bis (4.34) mit $I = 0$ gegeben durch

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= -G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dG_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \\ \frac{dG_K}{dt} &= \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K), \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} &= -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}].\end{aligned}$$

Aus

$$\frac{dV}{dt} = -G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V)$$

folgt einerseits für $V = E_K$ mit den Voraussetzungen (II), (III), (VII) (e), (XII) (d) und (XIII):

$$\frac{dV}{dt} \Big|_{V=E_K} = - \underbrace{G_{Na}\phi(E_K)(E_K - E_{Na})}_{<0} - \underbrace{G_L(E_K - E_L)}_{<0} - \underbrace{I_{Ca}(E_K)}_{<0} > 0.$$

Andererseits folgt für $V = E_{Ca}$ mit den Voraussetzungen (II), (VII) (e) und (XIII), speziell wegen $I_{Ca}(E_{Ca}) = 0$ nach (XII) (d):

$$\frac{dV}{dt} \Big|_{V=E_{Ca}} = - \underbrace{G_{Na}\phi(E_{Ca})(E_{Ca} - E_{Na})}_{>0} - \underbrace{G_K n^4(E_{Ca} - E_K)}_{>0} - \underbrace{G_L(E_{Ca} - E_L)}_{>0} < 0.$$

Insgesamt folgt also, dass $E_K \leq V \leq E_{Ca}$ positiv invariant ist bei beliebigen Werten der anderen Variablen. Aus

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

folgt einerseits für $n = 0$ mit (V) (b):

$$\frac{dn}{dt} \Big|_{n=0} = \alpha_n(V) > 0.$$

Andererseits folgt für $n = 1$ mit (VI) (b):

$$\frac{dn}{dt} \Big|_{n=1} = -\beta_n(V) < 0.$$

Insgesamt folgt dann, dass

$$E_K \leq V \leq E_{Ca} \text{ und } 0 \leq n \leq 1$$

positiv invariant ist bei beliebigen Werten der anderen Variablen. Aus

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}]$$

folgt einerseits mit $[Ca^{2+}] = 0$:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} \Big|_{[Ca^{2+}]=0} = -\gamma I_{Ca}(V).$$

Da $[E_K; E_{Ca}] \times \mathbb{R}^4 \subset \mathbb{R}^5$ positiv invariant ist, gilt nach (IV) und (XII) (d)

$$-\gamma I_{Ca}(V) > 0,$$

d.h.

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} \Big|_{[Ca^{2+}]=0} > 0.$$

Andererseits folgt mit $[Ca^{2+}] = -\frac{2\gamma}{k} I_{Ca}(E_5)$ und speziell mit (XII) (c):

$$\begin{aligned} \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} \Big|_{[Ca^{2+}]=-\frac{2\gamma}{k} I_{Ca}(E_5)} &= -\gamma I_{Ca}(V) + 2\gamma I_{Ca}(E_5) \\ &\leq -\gamma I_{Ca}(E_5) + 2\gamma I_{Ca}(E_5) \\ &= \gamma I_{Ca}(E_5) \\ &< 0. \end{aligned}$$

Insgesamt folgt, dass

$$E_K \leq V \leq E_{Ca}, \quad 0 \leq n \leq 1 \quad \text{und} \quad 0 \leq [Ca^{2+}] \leq -\frac{2\gamma}{k} I_{Ca}(E_5)$$

positiv invariant ist bei beliebigen Werten der anderen Variablen. Aus

$$\frac{dG_{Na}}{dt} = \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}) \quad (4.56)$$

folgt einerseits mit der positiven Invarianz von $[E_K; E_{Ca}] \times [0; 1] \times \mathbb{R}^2 \times \left[0; -\frac{2\gamma}{k} I_{Ca}(E_5)\right]$, der strengen Monotonie von κ_{Na} auf $\mathbb{R}_0^+$ nach (IX) (a) und $[Ca^{2+}] \geq 0$:

$$\frac{dG_{Na}}{dt} \leq \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}(0) - G_{Na}) \quad (4.57)$$

bzw. andererseits mit $[Ca^{2+}] \leq -\frac{2\gamma}{k} I_{Ca}(E_5)$:

$$\frac{dG_{Na}}{dt} \geq \frac{1}{\tau_{Na}} \left(\kappa_{Na} \left(-\frac{2\gamma}{k} I_{Ca}(E_5) \right) - G_{Na} \right). \quad (4.58)$$

Setze $\kappa_{Na}(0) =: N_{max}$. Es handelt sich bei (4.57) und (4.58) jeweils um lineare Differentialgleichungen zum Anfangswert $G_{Na}(0) =: G_{Na}^*$. Dabei gilt:

$$\text{Lösung von (4.58)} \leq \text{Lösung von (4.56)} \leq \text{Lösung von (4.57)}.$$

4 Steuerungsmodelle

Mit (4.57) folgt

$$G_{Na}^* \leq 2N_{max}.$$

Daraus folgt, dass die Lösung von (4.57) stets einen kleineren Wert als N_{max} annimmt für alle $t > 0$. Damit folgt, dass

$$E_K \leq V \leq E_{Ca}, \quad 0 \leq n \leq 1, \quad 0 \leq [Ca^{2+}] \leq -\frac{2\gamma}{k} I_{Ca}(E_5) \quad \text{und} \quad 0 \leq G_{Na} \leq 2N_{max}$$

positiv invariant ist bei einem beliebigen Wert für G_K . Analog folgt wegen der strengen Monotonie von κ_K auf $\mathbb{R}_0^+$ nach (X) (a) für

$$\frac{dG_K}{dt} = \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K),$$

dass insgesamt

$$E_K \leq V \leq E_{Ca}, \quad 0 \leq n \leq 1, \quad 0 \leq [Ca^{2+}] \leq -\frac{2\gamma}{k} I_{Ca}(E_5), \quad 0 \leq G_{Na} \leq 2N_{max} \quad \text{und} \quad 0 \leq G_K \leq 2K_{max}$$

positiv invariant ist mit $N_{max} := \kappa_{Na}(0)$ und $K_{max} := \kappa_K\left(-\frac{2\gamma}{k} I_{Ca}(E_5)\right)$. Und damit folgt die Behauptung. ■

Im Unterschied zu Abschnitt 3.3 lässt sich die positiv invariante Menge M_1 nicht auf $[V_*; V^*] \times [0; 1] \times [0; 2N_{Max}] \times [0; 2K_{Max}] \times \left[0; -\frac{2\gamma}{k} I_{Ca}(E_5)\right]$ mit $V_* \leq E_K$ und $V^* \geq E_{Ca}$ ausweiten, da nach einer Anmerkung im Unterabschnitt 1.5.2 bereits darauf hingewiesen wurde, dass für $V > E_{Ca}$ und $[Ca^{2+}] = 0$ für (4.34) folgen würde

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} < 0.$$

Folglich kann, wie in Lemma 4.7 geschehen, eine positiv invariante Menge für das Differentialgleichungssystem $(2STMG)_{\tau, I}$ nur für den Fall $I = 0$ angegeben werden.

4.2 Ein alternatives Steuerungsmodell

Bereits im Unterabschnitt 1.5.2 wurde vorweggenommen, dass das von ABBOTT et al. [AM94] aufgestellte und im Rahmen dieser Arbeit modifizierte Modell $(2STM)_{50; I}$ einerseits insofern inkonsistent ist, als dass mit (4.25) für $[Ca^{2+}] = 0$ und $V > E_{Ca}$ folgt:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} < 0,$$

d.h. trotz fehlender Ca^{2+} -Ionen findet dennoch ein Abbau von Calcium statt bzw. die Ca^{2+} -Konzentration wird negativ. Andererseits haben die numerischen Ergebnisse im Unterabschnitt 4.1.2 gezeigt, dass die Ca^{2+} -Konzentration im Gleichgewicht nicht den C_T -Wert erreicht, obwohl dieser Wert als 'Targetwert' laut ABBOTT et al. [AM93] bezeichnet wurde. Dies

lässt sich damit versuchen zu erklären, dass bereits in ABBOTT und LE MASSON [AL93] nachzulesen ist, dass das Erreichen des C_T -Wertes von den Autoren nicht explizit gefordert wurde:

'The parameter C_T plays the role of a target calcium concentration. If $[Ca]$ is well below C_T , activity will increase [...] This will bring $[Ca]$ up closer to the target value C_T . If $[Ca]$ is well above C_T , there will be an opposite effect [...] and $[Ca]$ will drop toward C_T .'

(Textauszug nach ABBOTT und LE MASSON [AL93], S. 828). Auch ergeben sich im Rahmen numerischer Berechnungen Probleme bei der Bestimmung des Umrechnungsfaktors γ , da sich, wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, durch Einsetzen eines realistischen Zelldurchmessers $d > 0$ in (4.14) unrealistische Werte für die stationären Punkte des Differentialgleichungssystems $(2STM)_{50;0}$, speziell für die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration, ergeben und umgekehrt. So wurden die numerischen Berechnungen im Unterabschnitt 4.1.2 mit $\gamma = 10^{-3}$ durchgeführt. Dies lieferte zwar realistische Werte für den stationären Wert der Ca^{2+} -Konzentration, setzte aber nach Bemerkung 4.1 einen Zelldurchmesser von $d = 2154,43 \mu m$ voraus.

Ziel dieses Abschnitts soll es nun sein, ein alternatives Modell aufzustellen, das den C_T -Wert im Gleichgewicht erreicht, die wesentlichen Eigenschaften des Modells von ABBOTT und MARDER beibehält, jedoch die erwähnten Nachteile behebt.

Nach den obigen Ausführungen handelt es sich hierbei um

- (1) Für $[Ca^{2+}] = 0$ und $V > E_{Ca}$ folgt:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} < 0.$$

- (2) Der C_T -Wert wurde von den Autoren als 'Targetwert' für Calcium definiert, im Gleichgewicht jedoch nicht erreicht.
- (3) Um realistische Werte für die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration im Gleichgewicht zu erhalten, führt die Berechnung von γ auf das Vorhandensein von Zellen mit großen Durchmessern.

Zu dem in (1) beschriebenen Problem kann man festhalten, dass der Fall $V > E_{Ca}$ zumindest biologisch gesehen nicht auftritt, da sich die Spannung nie über das NERNST-Potential für Natrium, d.h. über $E_{Na} = 50mV$, hinaus verändert. Da das Modell im Unterabschnitt 4.2.3 jedoch qualitativ untersucht werden soll, muss über einen alternativen Ansatz der Bilanzgleichung (4.25) für Calcium nachgedacht werden. Damit der C_T -Wert im Gleichgewicht erreicht wird bzw. damit das Problem (1), dass sich bei einer Spannung $V > E_{Ca}$ eine negative Ca^{2+} -Konzentration einstellt, behoben werden kann, wird die Änderung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration daher anders als in (4.25) modelliert durch:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V), \quad (4.59)$$

wobei

$$q^*([Ca^{2+}], V) < 0$$

für alle $([Ca^{2+}], V) \in \mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}$ gilt, insbesondere also

$$q^*(C_T, V) \neq 0$$

für alle $V \in \mathbb{R}$. Ferner wird angenommen, dass die Funktion q^* hinreichend oft differenzierbar ist. Genauere Voraussetzungen an die Funktion q^* und eine Herleitung schließen sich im Unterabschnitt 4.2.1 an.

Man kann daher an dieser Stelle bereits sagen, dass das Problem (3) aus obiger Liste in dem noch herzuleitenden Alternativmodell nicht auftaucht, da in der Bilanzgleichung (4.59) für Calcium der Parameter γ nicht vorkommt.

Mit der Modellierung in (4.59) wird nun erreicht, dass die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration im Gleichgewicht dem C_T -Wert entspricht, da wegen $q^*(C_T, V) \neq 0$ für alle $V \in \mathbb{R}$ gilt:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = 0 \Leftrightarrow [Ca^{2+}] = C_T.$$

Somit sind die Probleme (1) und (2) aus obiger Liste behoben, da ferner für $[Ca^{2+}] = 0$ und $V > E_{Ca}$ mit $C_T > 0$ und $q^*([Ca^{2+}], V) < 0$ für alle $([Ca^{2+}], V) \in \mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}$ gilt:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} \Big|_{[Ca^{2+}]=0} = -C_T \cdot q^*(0, V) > 0.$$

Es reicht jedoch nicht aus, das Modell von ABBOTT und MARDER aus Abschnitt 4.1 nur dahingehend zu ändern, dass der C_T -Wert im Gleichgewicht auch tatsächlich angenommen wird bzw. dass die Probleme (1) und (2) behoben werden. Nach (4.1) bzw. (4.2) sind die calciumabhängigen Funktionen κ_{Na} bzw. κ_K gegeben durch

$$\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) = \frac{\overline{G}_{Na}}{1 + \exp\left(\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)} \quad \text{und} \quad \kappa_K([Ca^{2+}]) = \frac{\overline{G}_K}{1 + \exp\left(-\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)}$$

mit

$$\overline{G}_{Na} = 120 \quad \text{und} \quad \overline{G}_K = 36$$

(Angaben jeweils in mS) nach (1.46). Im Fall von $[Ca^{2+}] = C_T$, d.h. im Gleichgewicht, nehmen die Funktionen κ_{Na} und κ_K mit (1.46) folgende Werte an:

$$\kappa_{Na}(C_T) = \frac{1}{2} \overline{G}_{Na} = 60 \quad \text{und} \quad \kappa_K(C_T) = \frac{1}{2} \overline{G}_K = 18,$$

d.h. wegen $G_{Na}^0 = \kappa_{Na}([Ca^{2+}]_0)$ und $G_K^0 = \kappa_K([Ca^{2+}]_0)$ ist der Gleichgewichtswert der Leitfähigkeiten konstant. Somit wäre ein stationärer Punkt $(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0)$ des alternativen Modells immer von der Gestalt:

$$(\star; \star; 60; 18; C_T).$$

Dies widerspricht aber der grundsätzlichen Annahme der Steuerungsmodelle, dass die Leitfähigkeiten nach Abbildung 1.28 dem Aktivitätslevel der Zelle angepasst werden und somit variabel sind. Um dies zu verhindern, wird ein neuer Ansatz für die Funktionen κ_{Na} und κ_K gewählt, indem ein Normwert $C^* \in \mathbb{R}_0^+$ eingeführt wird mit $C^* = 0,5\mu\text{M}$. Dieser Ansatz lautet wie folgt:

$$\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) = \frac{\bar{G}_{Na}}{1 + \exp\left(\frac{[Ca^{2+}] - C^*}{\Delta}\right)} \quad \text{und} \quad \kappa_K([Ca^{2+}]) = \frac{\bar{G}_K}{1 + \exp\left(-\frac{[Ca^{2+}] - C^*}{\Delta}\right)}$$

mit

$$\bar{G}_{Na} = 120 \quad \text{und} \quad \bar{G}_K = 36$$

(Angaben jeweils in mS) nach (1.46). Um außerdem, ähnlich wie im Unterabschnitt 4.1.2, zu gewährleisten, dass die Standardwerte der maximalen Leitfähigkeiten für Natrium und Kalium nach HODGKIN und HUXLEY für eine gegebene Ca^{2+} -Konzentration auch angenommen werden, werden die Funktionen κ_{Na} und κ_K auch in diesem Abschnitt weiter modifiziert, und zwar zu

$$\bar{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) = \frac{2 \cdot 120}{1 + \exp\left(\frac{[Ca^{2+}] - C^*}{\Delta}\right)} \quad \text{und} \quad \bar{\kappa}_K([Ca^{2+}]) = \frac{2 \cdot 36}{1 + \exp\left(-\frac{[Ca^{2+}] - C^*}{\Delta}\right)},$$

d.h. es gilt:

$$\bar{G}_{Na} = 240 \quad \text{und} \quad \bar{G}_K = 72$$

(Angaben jeweils in mS). Im Fall $C_T = C^*$, d.h. für $[Ca^{2+}]_0 = C^*$ gilt

$$\bar{\kappa}_{Na}(C^*) = 120 \quad \text{und} \quad \bar{\kappa}_K(C^*) = 36.$$

Unter dieser Annahme nimmt das fünfdimensionale Differentialgleichungssystem $(2STM)_{\tau,I}$ folgende Gestalt an:

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V), \quad (4.60)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (4.61)$$

$$\frac{dG_{Na}}{dt} = \frac{1}{\tau_{Na}} (\bar{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \quad (4.62)$$

$$\frac{dG_K}{dt} = \frac{1}{\tau_K} (\bar{\kappa}_K([Ca^{2+}]) - G_K), \quad (4.63)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V) \quad (4.64)$$

mit $I \in \mathbb{R}$ und $\tau_{Na} = \tau_K = 50\text{s}$. Dieses soll im Folgenden mit $(v2STM)_{50,I}$ bzw. mit $(v2STM)_{\tau,I}$ für $\tau_{Na}, \tau_K > 0$ beliebig bezeichnet werden.

Für die numerischen Berechnungen im Unterabschnitt 4.2.2 soll der Einfachheit halber der Fall

$$q^*([Ca^{2+}], V) := -\alpha \in \mathbb{R}$$

mit $\alpha = 0,0017$ (Angabe in $\frac{\text{mA}}{\mu\text{M}}$) näher untersucht werden. Die Wahl von α lässt sich aus der Numerik des Modells (2STM)_{50;0} von ABBOTT und MARDER aus Abschnitt 4.1 herleiten. Im Fall $k = \frac{1}{600}$ war dies der betragsmäßig größte reelle Eigenwert der Jacobimatrix B des Differentialgleichungssystems (2STM)_{50;0}.

Anschließend wird dann der allgemeine Fall qualitativ diskutiert, d.h. mit $q^* \in C^{k-1}(\mathbb{R}^2; \mathbb{R})$ und $k \geq 1$ (vgl. Unterabschnitt 4.2.1).

4.2.1 Hintergrund

Aus den in Abschnitt 4.2 erwähnten Gründen wird die Änderung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration nach (4.59) modelliert durch:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V),$$

wobei für die Funktion q^* bestimmte Voraussetzungen gelten sollen. Dieser Ansatz soll nun in diesem Unterabschnitt erklärt werden. Außerdem sollen die nötigen Voraussetzungen an die Funktion q^* näher bestimmt werden.

ABBOTT und MARDER wählten in ihrem Modell (STM) _{$\tau;I$} aus dem Jahr 1994 für die Änderung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration nach (4.19) den Ansatz

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}] \quad (4.65)$$

mit

$$I_{Ca}(V) = G_{Ca}\psi(V)(V - E_{Ca})$$

nach (4.4), wobei die Funktion $\psi(V)$ nach (4.5) als MORRIS-LECAR-Strom modelliert wurde. An diesem Ansatz ist erkennbar, dass einerseits der Calciumstrom I_{Ca} spannungsabhängig und von der typischen HODGKIN-HUXLEY-Gestalt ist. Die Gesamtmodellierung der Änderung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration lässt jedoch andererseits wegen des Abbautermes in (4.65) keinen HODGKIN-HUXLEY-Ansatz erkennen. Dies kann als Rechtfertigung dafür genommen werden, dass auch der neue Ansatz diese typische Gestalt nicht aufweisen wird.

Dieser geht davon aus, dass die rechte Seite der Differentialgleichung eine sowohl von der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration als auch von der Spannung abhängige Funktion $q \in C^k(\mathbb{R}^2, \mathbb{R})$ mit $k \geq 1$ ist, so dass gilt:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = q([Ca^{2+}], V). \quad (4.66)$$

Falls für $C_T > 0$ konstant $q(C_T, V) = 0$ für alle $V \in \mathbb{R}$ gilt, dann gibt es nach FORSTER [Fo84] eine C^{k-1} -Funktion $q^* : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ mit

$$q([Ca^{2+}], V) = ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V) \quad (4.67)$$

mit $q^*(C_T, V) \neq 0$ für alle $V \in \mathbb{R}$. Die Begründung für (4.67) liegt im Wesentlichen in einem Argument über parameterabhängige Integrale. Mit (4.67) erhält man so durch Einsetzen in (4.66) die bereits zu Beginn dieses Abschnitts erwähnte Modellierung für die Änderung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, d.h.

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V).$$

Mit dieser neuen Modellierung wird nun erreicht, dass die zu Beginn des Abschnitts 4.2 beschriebenen Probleme (1) und (2) nun behoben sind, allerdings mit dem Nachteil, dass sich im Unterschied zur Modellierung bei ABBOTT und MARDER aus Abschnitt 4.1 die hier gewählte Funktion q^* biologisch gesehen nicht mehr interpretieren lässt. Von daher lässt sich auch, im Unterschied zu dem Differentialgleichungssystem $(2STM)_{\tau, I}$ aus Abschnitt 4.1, kein biologischer Hintergrund zu diesem Alternativmodell angeben. Man kann lediglich sagen, dass man sich vorstellen kann, dass der C_T -Wert in jeder Zelle einen individuellen Wert aufweist, so dass die Individualität der einzelnen Zelle im Prozess der Homöostase in diesem Fall durch diesen Targetwert gegeben ist. Aus diesem Grund werden im Rahmen der numerischen Berechnungen im Unterabschnitt 4.2.2 die stationären Punkte des Differentialgleichungssystems $(v2STM)_{\tau, I}$ und deren Stabilitätsverhalten für verschiedene Werte von C_T bestimmt, miteinander verglichen und interpretiert.

4.2.2 Numerische Ergebnisse

Da nach Unterabschnitt 4.2.1 der Wert von $C_T > 0$ die Individualität der einzelnen Zelle im Prozess der Homöostase ausmacht, werden die stationären Punkte und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten für den Fall $I = 0$ und variierendes C_T bei festem Wert für Δ betrachtet und miteinander verglichen. Dabei gilt nach ABBOTT et al. [AM94]

$$\Delta = 0,6 \mu M.$$

Die stationären Punkte

$$(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$$

des Systems $(v2STM)_{50,0}$ mit $q^*([Ca^{2+}], V) = -0,0017$ ergeben sich nach (4.60) einerseits als Nullstellen $V_0 \in \mathbb{R}$ der Funktion

$$g_2(V) := -G_{Na}^0 \phi(V)(V - E_{Na}) - G_K^0 \eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L),$$

wobei nach (4.62) und (4.63) die Leitfähigkeiten im Gleichgewicht durch

$$G_{Na}^0 = \frac{2 \cdot 120}{1 + \exp\left(\frac{[Ca^{2+}]_0 - C^*}{\Delta}\right)} \quad \text{und} \quad G_K^0 = \frac{2 \cdot 36}{1 + \exp\left(-\frac{[Ca^{2+}]_0 - C^*}{\Delta}\right)}$$

4 Steuerungsmodelle

gegeben sind mit

$$[Ca^{2+}]_0 = C_T$$

nach (4.64). Im Unterschied zu (4.27) und (4.28) aus Abschnitt 4.1 sind G_{Na}^0 und G_K^0 spannungsunabhängig und nur abhängig vom Wert C_T . Ferner ist $\eta_n(V)$ gegeben durch

$$\eta_n(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)},$$

so dass nach (4.61) gilt:

$$n_0 = \eta_n(V_0).$$

In folgender Tabelle sind die stationären Punkte und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten im Fall $I = 0$ für verschiedene Werte von C_T festgehalten:

C_T [μM]	$V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0$	Stabilitätsverhalten
0,05	-62,10; 0,36; 163,00; 23,10; 0,05	instabil
0,1	-62,60; 0,35; 158,58; 24,43; 0,1	asymptotisch stabil
0,2	-63,41; 0,34; 149,39; 27,18; 0,2	asymptotisch stabil
0,3	-64,04; 0,33; 139,82; 30,05; 0,3	asymptotisch stabil
0,4	-64,56; 0,32; 129,98; 33,01; 0,4	asymptotisch stabil
0,5	-65,00; 0,32; 120,00; 36,00; 0,5	asymptotisch stabil
0,6	-65,37; 0,31; 110,02; 38,99; 0,6	asymptotisch stabil
0,7	-65,69; 0,31; 100,18; 41,95; 0,7	asymptotisch stabil
0,8	-65,96; 0,30; 90,61; 44,82; 0,8	asymptotisch stabil
0,9	-66,20; 0,30; 81,42; 47,57; 0,9	asymptotisch stabil

Am auffälligsten an obiger Tabelle ist der Stabilitätswechsel bei $C_T \approx 0,05$, d.h. der stationäre Punkt ist für kleine Werte von C_T instabil. Die Dynamik der Lösung $V(t)$ zum Anfangswert $V(0) = -90$ ist in Abbildung 4.7 dargestellt.

Beispielsweise in den beiden Fällen $C_T = 0,3$ und $C_T = 0,5$ ist der stationäre Punkt asymptotisch stabil. Die Dynamik der Lösung $V(t)$ des Systems $(v2STM)_{50,0}$ ergibt sich aus Abbildung 4.8.

Auch wenn die Amplitude in 4.8a größer ist als in 4.8b, so zeigen beide Kurvenverläufe eine Auslenkung der Spannung und ein anschließendes Einpendeln auf den stationären Wert, d.h. den typischen Verlauf eines Aktionspotentials nach HODGKIN und HUXLEY. In Analogie zum Vorgehen im Unterabschnitt 4.1.2 wurden auch hier die Graphen mit $V(0) = -90$ erzeugt.

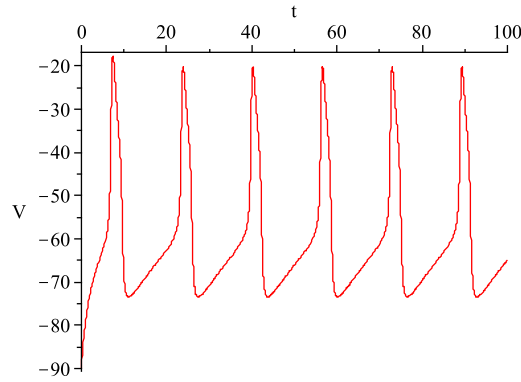
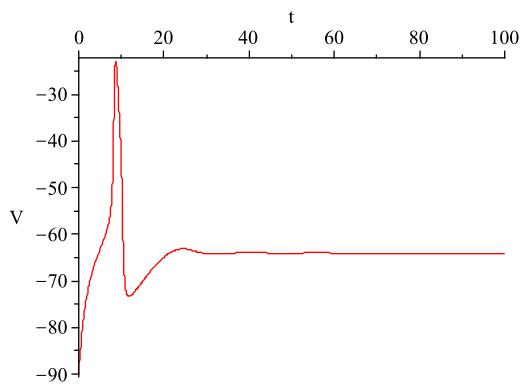
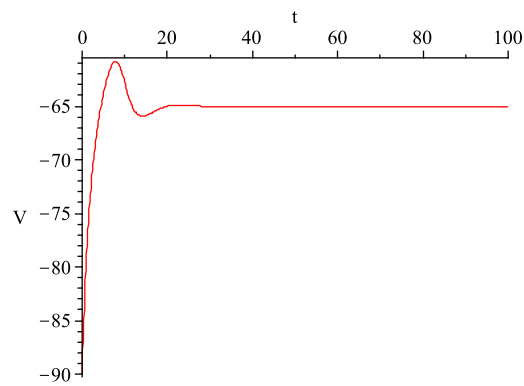

 Abbildung 4.7: Graph von $V(t)$ für $I = 0$, $V(0) = -90$ und $C_T = 0,05$

 (a) Graph von $V(t)$ für $I = 0$, $V(0) = -90$ und $C_T = 0,3$

 (b) Graph von $V(t)$ für $I = 0$, $V(0) = -90$ und $C_T = 0,5$

 Abbildung 4.8: Graphen von $V(t)$ im Vergleich

4.2.3 Qualitative Charakterisierung und Analyse des Systems $(v2STMG)_{\tau;I}$

In diesem Unterabschnitt wird das Differentialgleichungssystem $(v2STM)_{\tau;I}$ aus (4.60) bis (4.64) in einer qualitativen Version näher auf stationäre Punkte, Stabilität und globale Eigenschaften untersucht. Diese qualitative Version wird im Folgenden zur besseren Unterscheidung von der numerischen Version immer mit $(v2STMG)_{\tau;I}$ abgekürzt für $\tau_{Na}, \tau_K > 0$ und $I \in \mathbb{R}$. Die Voraussetzungen (I) bis (XIII) aus Unterabschnitt 4.1.3 werden dem Differentialgleichungssystem $(v2STMG)_{\tau;I}$ angepasst, und die numerischen Ergebnisse aus Unterabschnitt 4.2.2 dienen der Illustration.

4 Steuerungsmodelle

Für das Differentialgleichungssystem $(v2STMG)_{\tau,I}$

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V), \quad (4.68)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (4.69)$$

$$\frac{dG_{Na}}{dt} = \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \quad (4.70)$$

$$\frac{dG_K}{dt} = \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K), \quad (4.71)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V) \quad (4.72)$$

mit $I \in \mathbb{R}$ mögen folgende Voraussetzungen gelten:

- (I) $E_K < E_L < 0 < E_{Na}$.
- (II) $V \in \mathbb{R}; n \in [0; 1]; G_{Na}, G_K \geq 0; [Ca^{2+}] \geq 0$.
- (III) $G_L > 0$ konstant.
- (IV) $\tau_{Na}, \tau_K > 0$ und $C_T \geq 0$.
- (V) Die Funktion $\alpha_n(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
 - (a) streng monoton steigend auf $\mathbb{R}$.
 - (b) $\alpha_n > 0$ auf $\mathbb{R}$.
 - (c) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \alpha_n(V) \cdot V = 0$ und $\lim_{V \rightarrow \infty} \alpha_n(V) = \infty$.
 - (d) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \alpha'_n(V) = 0$.
 - (e) für $V > 0$ gibt es ein $s > 0$ mit $\alpha'_n(V) \leq s \cdot \alpha_n(V)$.
- (VI) Die Funktion $\beta_n(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
 - (a) streng monoton fallend auf $\mathbb{R}$.
 - (b) $\beta_n > 0$ auf $\mathbb{R}$.
 - (c) $\lim_{V \rightarrow -\infty} \beta_n(V) = \infty$ und $\lim_{V \rightarrow \infty} \beta_n(V) = 0$.
 - (d) $\lim_{V \rightarrow \infty} \beta'_n(V) = 0$.
 - (e) für $V < 0$ gibt es ein $s > 0$ mit $|\beta'_n(V)| \leq s \cdot \beta_n(V)$.
- (VII) Die Funktion $\phi(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:
 - (a) streng monoton steigend auf $(-\infty; E_0)$.
 - (b) streng monoton fallend auf $(E_0; \infty)$.
 - (c) lokales Maximum bei $(E_0; \phi(E_0))$.

(d) genau zwei Wendepunkte bei $(E_1; \phi(E_1))$ und $(E_2; \phi(E_2))$.

(e) $\phi > 0$ auf $\mathbb{R}$.

(f) $\lim_{V \rightarrow \pm\infty} \phi(V) \cdot V = 0$.

(g) $\lim_{V \rightarrow \pm\infty} \phi'(V) \cdot V = 0$.

(VIII) Die Funktion $\eta_n(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat genau einen Wendepunkt bei $(E_3; \eta_n(E_3))$.

(IX) Die Funktion $\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) \in C^2(\mathbb{R}_0^+; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:

(a) streng monoton fallend auf $\mathbb{R}_0^+$.

(b) $\kappa_{Na} > 0$ auf $\mathbb{R}_0^+$.

(c) $\lim_{[Ca^{2+}] \rightarrow \infty} \kappa_{Na}([Ca^{2+}]) = 0$ und $\kappa_{Na}(0) > 0$.

(X) Die Funktion $\kappa_K([Ca^{2+}]) \in C^2(\mathbb{R}_0^+; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:

(a) streng monoton steigend auf $\mathbb{R}_0^+$.

(b) $\kappa_K > 0$ auf $\mathbb{R}_0^+$.

(c) $\lim_{[Ca^{2+}] \rightarrow \infty} \kappa_K([Ca^{2+}]) > 0$ und $\kappa_K(0) > 0$.

(d) $\lim_{V \rightarrow \infty} \kappa_K([Ca^{2+}]_0) \cdot V = 0$.

(XI) Die Funktion $q^*([Ca^{2+}], V) \in C^2(\mathbb{R}_0^+ \times \mathbb{R}; \mathbb{R})$ hat folgende Eigenschaften:

(a) $q^*(C_T, V) \neq 0$ für alle $V \in \mathbb{R}$.

(b) $q^* < 0$ auf $\mathbb{R}$.

(XII) $E_K < E_3 < E_L < E_1 < E_0 < E_2 < 0 < E_{Na}$.

Vorab seien noch generelle Annahmen an das Differentialgleichungssystem $(v2STMG)_{\tau, I}$ gestellt, die im Folgenden immer wieder benutzt, aber nicht ständig wiederholt werden sollen. Sei $g_2(V) \in C^2(\mathbb{R}; \mathbb{R})$ stets die zweimal stetig differenzierbare Funktion, die definiert ist durch

$$g_2(V) := -G_{Na}^0 \phi(V)(V - E_{Na}) - G_K^0 \eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L), \quad (4.73)$$

wobei die Voraussetzungen (I) bis (XII) gelten. Insbesondere ist dann auch die Funktion

$$I + g_2(V) := I - G_{Na}^0 \phi(V)(V - E_{Na}) - G_K^0 \eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) \quad (4.74)$$

mit $I \in \mathbb{R}$ zweimal stetig differenzierbar. Außerdem sei im Folgenden zusätzlich angenommen, dass die Funktion g_2 analytisch ist und nur einfache Nullstellen besitzt, d.h. aus $g_2(V) = 0$ folgt $g_2'(V) \neq 0$ für alle $V \in \mathbb{R}$.

4.2.3.1 Stationäre Punkte und Stabilität

Bereits im Unterabschnitt 4.2.2 wurden die stationären Punkte des Differentialgleichungssystems $(v2STM)_{50;0}$ mit

$$\Delta = 0,6\mu M$$

jeweils für verschiedene Werte von $C_T > 0$ numerisch bestimmt und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten angegeben. In diesem Paragraphen sollen nun, basierend auf den Voraussetzungen (I) bis (XII), die stationären Punkte des Systems $(v2STMG)_{\tau;I}$ in einer qualitativen Art und Weise bestimmt werden. Hierbei interessieren vor allem die Anzahl der stationären Punkte und das jeweilige Stabilitätsverhalten.

Die stationären Punkte

$$(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) \in \mathbb{R} \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$$

des Differentialgleichungssystems $(v2STMG)_{\tau;I}$ ergeben sich einerseits aus (4.68) als Nullstellen $V_0 \in \mathbb{R}$ der Funktion

$$I + g_2(V) = I - G_{Na}^0 \phi(V)(V - E_{Na}) - G_K^0 \eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L)$$

mit $I \in \mathbb{R}$ und andererseits aus (4.69) bis (4.72) mit

$$\begin{aligned} n_0 &= \eta_n(V_0) = \frac{\alpha_n(V_0)}{\alpha_n(V_0) + \beta_n(V_0)}, \\ G_{Na}^0 &= \kappa_{Na}([Ca^{2+}]_0) = \kappa_{Na}(C_T), \\ G_K^0 &= \kappa_K([Ca^{2+}]_0) = \kappa_K(C_T), \\ [Ca^{2+}]_0 &= C_T. \end{aligned}$$

Die Eigenschaften der Funktion g_2 aus (4.73) bzw. die stationären Punkte des Systems $(v2STMG)_{\tau;I}$ und deren Stabilitätsverhalten folgen in Analogie zu Kapitel 3. Denn einerseits erhält man für die bereits erwähnte 'Normzelle', d.h. für $C_T = C^*$:

$$G_{Na}^0 = \kappa_{Na}(C^*) = 120 \text{ und } G_K^0 = \kappa_K(C^*) = 36,$$

so dass gilt:

$$I + g_2(V) = -120\phi(V)(V - E_{Na}) - 36\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) = I + f(V)$$

mit $f(V)$ aus Abschnitt 2.3 für $G_{Na} = 120$ und $G_K = 36$. Für den Fall der Normzelle folgen somit Lage und Anzahl stationärer Punkte und das entsprechende Stabilitätsverhalten direkt aus den Ergebnissen von Kapitel 2. Andererseits erhält man für $C_T \neq C^*$:

$$G_{Na}^0 = \kappa_{Na}(C_T) \text{ bzw. } G_K^0 = \kappa_K(C_T)$$

mit $\kappa_{Na}(C_T), \kappa_K(C_T)$ konstant. In diesem Fall gilt:

$$I + g_2(V) = I - \kappa_{Na}(C_T)\phi(V)(V - E_{Na}) - \kappa_K(C_T)\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L) = I + f(V)$$

mit $f(V)$ wie in (3.3) für $G_{Na} = \kappa_{Na}(C_T)$ und $G_K = \kappa_K(C_T)$, so dass hier auf die bereits vorliegenden Ergebnisse aus Kapitel 3 zurückgegriffen werden kann.

4.2.3.2 Reduktion mit Hilfe Singulärer Störungstheorie

Wie bereits in Kapitel 2 wird der Satz von TIKHONOV (1952) in der Version von VERHULST [Ve05] benutzt.

Satz 4.8 Sei $t^* = \frac{1}{\tau} \cdot t$. Das fünfdimensionale System $(v2STMG)_{\tau;I}$ lässt sich für $q^*([Ca^{2+}], V) = -\alpha \in \mathbb{R}$ mit $\alpha > 0$ und $\tau \rightarrow \infty$ auf folgendes zweidimensionale System reduzieren

$$\begin{aligned}\frac{dG_{Na}}{dt^*} &= \kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}, \\ \frac{dG_K}{dt^*} &= \kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K.\end{aligned}$$

Beweis.

Das Differentialgleichungssystem $(v2STMG)_{\tau;I}$ aus (4.68) bis (4.72) mit $q^* = -\alpha < 0$ ist nach der Umskalierung mit $t^* = \frac{1}{\tau} \cdot t$ und $\tau = \tau_{Na} = \tau_K$ von der Form

$$\frac{1}{\tau} \cdot \frac{dV}{dt^*} = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - \alpha([Ca^{2+}] - C_T), \quad (4.75)$$

$$\frac{1}{\tau} \cdot \frac{dn}{dt^*} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (4.76)$$

$$\frac{dG_{Na}}{dt^*} = \kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}, \quad (4.77)$$

$$\frac{dG_K}{dt^*} = \kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K, \quad (4.78)$$

$$\frac{1}{\tau} \cdot \frac{d[Ca^{2+}]}{dt^*} = -\alpha([Ca^{2+}] - C_T). \quad (4.79)$$

Dieses System ist eindeutig lösbar mit den Anfangswerten $V(0) = \hat{V}$, $n(0) = \hat{n}$, $G_{Na}(0) = \hat{G}_{Na}$, $G_K(0) = \hat{G}_K$ und $[Ca^{2+}](0) = \hat{C}$, denn die rechte Seite ist nach Voraussetzung stetig-differenzierbar, so dass sie im Speziellen lokal einer LIPSCHITZ-Bedingung genügt. Daher existiert eine eindeutige Lösung des Systems $(v2STMG)_{\tau;I}$ mit den Anfangswerten $V(0) = \hat{V}$, $n(0) = \hat{n}$, $G_{Na}(0) = \hat{G}_{Na}$, $G_K(0) = \hat{G}_K$ und $[Ca^{2+}](0) = \hat{C}$.

Für $\tau \rightarrow \infty$ erhält man folgendes reduzierte Differentialgleichungssystem (R)

$$\begin{aligned}\frac{dG_{Na}}{dt^*} &= \kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}, \\ \frac{dG_K}{dt^*} &= \kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K, \\ 0 &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - \alpha([Ca^{2+}] - C_T), \\ 0 &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ 0 &= -\alpha([Ca^{2+}] - C_T).\end{aligned}$$

4 Steuerungsmodelle

Dieses ist ebenfalls eindeutig lösbar mit den Anfangswerten $G_{Na}(0) = \hat{G}_{Na}$ und $G_K(0) = \hat{G}_K$, denn ausgehend vom System (r)

$$0 = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - \alpha([Ca^{2+}] - C_T), \quad (4.80)$$

$$0 = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (4.81)$$

$$0 = -\alpha([Ca^{2+}] - C_T) \quad (4.82)$$

lässt sich eine Lösung dieses Systems folgendermaßen direkt angeben:

Aus (4.82) folgt:

$$[Ca^{2+}] = C_T. \quad (4.83)$$

Ebenso folgt aus (4.81):

$$n = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} =: \eta_n(V). \quad (4.84)$$

Schließlich erhält man aus (4.80) mit (4.83) und (4.84) eine spannungsabhängige Funktion:

$$I + g_2(V) = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K\eta_n^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L),$$

deren Nullstellen $V_0 \in \mathbb{R}$ zu bestimmen sind. Eine Lösung des Systems (r) ist folglich mit (4.83) und (4.84) gegeben durch $(V_0; \eta_n(V_0); C_T) \in \mathbb{R} \times [0; 1] \times \mathbb{R}_0^+$.

Setzt man diese in die ersten beiden Gleichungen des Systems (R) ein, so erhält man insgesamt folgendes zweidimensionale System

$$\begin{aligned} \frac{dG_{Na}}{dt^*} &= \kappa_{Na}(C_T) - G_{Na}, \\ \frac{dG_K}{dt^*} &= \kappa_K(C_T) - G_K. \end{aligned}$$

Dabei ist die rechte Seite dieses Systems stetig-differenzierbar, so dass sie im Speziellen lokal einer LIPSCHITZ-Bedingung genügt. Daher existiert eine eindeutige Lösung des Systems (R) mit den Anfangswerten $G_{Na}(0) = \hat{G}_{Na}$ und $G_K(0) = \hat{G}_K$.

Es bleibt zu zeigen, dass die Lösung $(V_0; \eta_n(V_0); C_T)$ des Systems (r) eine asymptotisch stabile Lösung des folgenden Systems $(\star)$

$$\begin{aligned} \frac{dV}{ds} &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - \alpha([Ca^{2+}] - C_T), \\ \frac{dn}{ds} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{ds} &= -\alpha([Ca^{2+}] - C_T) \end{aligned}$$

ist. Aus der Betrachtung des Systems $(VFNG)_I$ aus Kapitel 3 ist bekannt, dass für $I \in \mathbb{R}$ ein stationärer Punkt $(V_0; n_0) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$ asymptotisch stabil ist, da für die Jacobimatrix

A aus (3.5) mit

$$A = \begin{pmatrix} -G_{Na}\phi'(V)(V - E_{Na}) - G_{Na}\phi(V) - G_K n^4 - G_L & -4G_K n^3(V - E_K) \\ \alpha'_n(V)(1 - n) - \beta'_n(V)n & -\alpha_n(V) - \beta_n(V) \end{pmatrix}$$

bzw.

$$A|_{(V_0; n_0)} = \begin{pmatrix} - & - \\ + & - \end{pmatrix}$$

gilt $\text{Spur}(A|_{(V_0; n_0)}) < 0$ und $\det(A|_{(V_0; n_0)}) > 0$.

Betrachtet man nun einen stationären Punkt $(V_0; \eta_n(V_0); C_T) \in [E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times \mathbb{R}^+$ des Systems (r) und die zugehörige Jacobimatrix $P_2 \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ mit

$$P_2 = \left(\begin{array}{cc|c} & & -\alpha \\ & A & 0 \\ \hline 0 & 0 & -\alpha \end{array} \right)$$

bzw.

$$P_{2|(V_0; n_0; C_T)} = \begin{pmatrix} - & - & - \\ + & - & 0 \\ 0 & 0 & - \end{pmatrix},$$

dann lässt sich der dritte Eigenwert wegen der Blockdiagonalgestalt von P_2 direkt ablesen. Somit ist der stationäre Punkt $(V_0; \eta_n(V_0); C_T) \in \mathbb{R} \times [0; 1] \times \mathbb{R}_0^+$ asymptotisch stabil.

Schließlich ist der Anfangswert $(G_{Na}(0), G_K(0))$ im Inneren des Einzugsbereiches E des stationären Punktes $(V_0; n_0; C_T)$ von $(\star)$ enthalten. Setze hierzu $\hat{G}_{Na}$ und $\hat{G}_K$ in das System $(\star)$ ein, dann erhält man

$$\begin{aligned} \frac{dV}{ds} &= I - \hat{G}_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - \hat{G}_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - \alpha([Ca^{2+}] - C_T), \\ \frac{dn}{ds} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{ds} &= -\alpha([Ca^{2+}] - C_T). \end{aligned}$$

Insgesamt folgt mit TIKHONOV in der Version von VERHULST [Ve05] die Behauptung. ■

Mathematisch bedeutet die Einführung der Zeitkonstanten $\tau > 0$ auch hier, dass (4.75), (4.76) und (4.79) schneller einen Gleichgewichtszustand erreichen als (4.77) und (4.78).

4.2.3.3 Positive Invarianz

Für das Differentialgleichungssystem $(v2STMG)_{\tau;I}$ mit

$$q^*([Ca^{2+}], V) = -\alpha \in \mathbb{R}$$

und $\alpha > 0$ lässt sich über Positivität und Existenz von Lösungen im Fall $I \in \mathbb{R}$ folgendes Lemma festhalten.

Lemma 4.9 Es gibt $V_*, V^* \in \mathbb{R}$ mit $V_* \leq E_K$ und $V^* \geq E_{Na}$, so dass die Menge

$$M_2 := [V_*; V^*] \times [0; 1] \times [0; 2N_{max}] \times [0; 2K_{max}] \times [0; 2C_T] \subset \mathbb{R}^5$$

positiv invariant ist für das Differentialgleichungssystem $(v2STMG)_{\tau;I}$ mit

$$N_{max} := \kappa_{Na}(0) \text{ und } K_{max} := \kappa_K(2C_T).$$

Beweis.

Das Differentialgleichungssystem $(v2STMG)_{\tau;I}$ ist nach (4.68) bis (4.72) mit $q^*([Ca^{2+}], V) = -\alpha \in \mathbb{R}$ gegeben durch:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - \alpha([Ca^{2+}] - C_T), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dG_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \\ \frac{dG_K}{dt} &= \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K), \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} &= -\alpha([Ca^{2+}] - C_T). \end{aligned}$$

Aus

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\alpha([Ca^{2+}] - C_T)$$

folgt einerseits für $[Ca^{2+}] = 0$ mit (IV):

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} \Big|_{[Ca^{2+}]=0} = \alpha \cdot C_T > 0.$$

Andererseits folgt erneut mit (IV) für $[Ca^{2+}] = 2C_T$:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} \Big|_{[Ca^{2+}]=2C_T} = -\alpha \cdot C_T < 0.$$

Insgesamt folgt, dass $0 \leq [Ca^{2+}] \leq 2C_T$ positiv invariant ist bei beliebigen Werten der anderen Variablen. Aus

$$\frac{dG_{Na}}{dt} = \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}) \tag{4.85}$$

folgt einerseits mit der positiven Invarianz von $\mathbb{R}^4 \times [0; 2C_T] \subset \mathbb{R}^5$, der strengen Monotonie von κ_{Na} auf $\mathbb{R}_0^+$ nach (IX) (a) und $[Ca^{2+}] \geq 0$:

$$\frac{dG_{Na}}{dt} \leq \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}(0) - G_{Na}) \quad (4.86)$$

bzw. andererseits mit $[Ca^{2+}] \leq 2C_T$:

$$\frac{dG_{Na}}{dt} \geq \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}(2C_T) - G_{Na}). \quad (4.87)$$

Setze $\kappa_{Na}(0) =: N_{max}$. Es handelt sich bei (4.86) und (4.87) jeweils um lineare Differentialgleichungen zum Anfangswert $G_{Na}(0) =: G_{Na}^*$. Es gilt:

$$\text{Lösung von (4.87)} \leq \text{Lösung von (4.85)} \leq \text{Lösung von (4.86)}.$$

Mit (4.86) folgt:

$$G_{Na}^* \leq 2N_{max}.$$

Damit gilt, dass die Lösung von (4.86) stets einen kleineren Wert als N_{max} annimmt für alle $t > 0$. Damit folgt, dass

$$0 \leq [Ca^{2+}] \leq 2C_T \quad \text{und} \quad 0 \leq G_{Na} \leq 2N_{Max}$$

positiv invariant ist bei beliebigen Werten der anderen Variablen. Analog folgt wegen der strengen Monotonie von κ_K auf $\mathbb{R}_0^+$ nach (X) (a) für

$$\frac{dG_K}{dt} = \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K),$$

dass insgesamt

$$0 \leq [Ca^{2+}] \leq 2C_T, \quad 0 \leq G_{Na} \leq 2N_{max} \quad \text{und} \quad 0 \leq G_K \leq 2K_{max}$$

positiv invariant ist bei beliebigen Werten der anderen Variablen mit

$$N_{max} := \kappa_{Na}(0) \quad \text{und} \quad K_{max} := \kappa_K(2C_T).$$

Aus

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

folgt einerseits für $n = 0$ und (V) (b):

$$\left. \frac{dn}{dt} \right|_{n=0} = \alpha_n(V) > 0.$$

Andererseits folgt für $n = 1$ und (VI) (b):

$$\left. \frac{dn}{dt} \right|_{n=1} = -\beta_n(V) < 0.$$

4 Steuerungsmodelle

Insgesamt folgt dann, dass

$$0 \leq [Ca^{2+}] \leq 2C_T, \quad 0 \leq G_{Na} \leq 2N_{max}, \quad 0 \leq G_K \leq 2K_{max} \quad \text{und} \quad 0 \leq n \leq 1$$

positiv invariant ist bei einem beliebigen Wert für V . Schließlich folgt aus

$$\frac{dV}{dt} = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - \alpha ([Ca^{2+}] - C_T)$$

mit $V = V_*$, $V_* \leq E_K$:

$$\frac{dV}{dt} \Big|_{V=V_*} = I - \underbrace{G_{Na}\phi(V_*)}_{>0} \underbrace{(V_* - E_{Na})}_{<0} - \underbrace{G_K n^4}_{>0} \underbrace{(V_* - E_K)}_{<0} - G_L(V_* - E_L) - \alpha ([Ca^{2+}] - C_T). \quad (4.88)$$

Wegen der positiven Invarianz von $\mathbb{R}^4 \times [0; 2C_T] \subset \mathbb{R}^5$ ist der Term $\alpha ([Ca^{2+}] - C_T)$ in (4.88) beschränkt. Außerdem gilt für den Leckstrom:

$$\lim_{V \rightarrow -\infty} G_L(V - E_L) = -\infty.$$

Mit den Vorzeichen in (4.88) folgt dann insgesamt für $I \in \mathbb{R}$:

$$\frac{dV}{dt} \Big|_{V=V_*} > 0.$$

Mit $V = V^*$, $V^* \geq E_{Na}$ folgt andererseits

$$\frac{dV}{dt} \Big|_{V=V^*} = I - \underbrace{G_{Na}\phi(V^*)}_{>0} \underbrace{(V^* - E_{Na})}_{>0} - \underbrace{G_K n^4}_{>0} \underbrace{(V^* - E_K)}_{>0} - G_L(V^* - E_L) - \alpha ([Ca^{2+}] - C_T). \quad (4.89)$$

Wegen der Beschränktheit von $\alpha ([Ca^{2+}] - C_T)$ in (4.89) und wegen

$$\lim_{V \rightarrow \infty} G_L(V - E_L) = \infty$$

folgt dann insgesamt mit den Vorzeichen in (4.89) für $I \in \mathbb{R}$:

$$\frac{dV}{dt} \Big|_{V=V^*} < 0.$$

Insgesamt folgt dann die Behauptung. ■

4.3 Beide Steuerungsmodelle im Vergleich

Im Unterabschnitt 4.1.2 wurde das Steuerungsmodell $(2STM)_{50;0}$ nach ABBOTT und MARDER aus dem Jahr 1994, welches nach (4.21) bis (4.25) gegeben ist durch

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= -G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dG_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} (\bar{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \\ \frac{dG_K}{dt} &= \frac{1}{\tau_K} (\bar{\kappa}_K([Ca^{2+}]) - G_K), \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} &= -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}],\end{aligned}$$

numerisch auf stationäre Punkte und deren Stabilitätsverhalten untersucht.

Analog wurde im Unterabschnitt 4.2.2 das Alternativmodell $(v2STM)_{50;0}$, welches nach (4.60) bis (4.64) gegeben ist durch

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= -G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dG_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} (\bar{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \\ \frac{dG_K}{dt} &= \frac{1}{\tau_K} (\bar{\kappa}_K([Ca^{2+}]) - G_K), \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} &= ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V)\end{aligned}$$

ebenfalls numerisch auf stationäre Punkte und deren Stabilitätsverhalten untersucht.

Wie die numerischen Ergebnisse aus dem Unterabschnitten 4.1.2 und 4.2.2 zeigen, lassen sich bei beiden Modellen ähnliche Phänomene beobachten. Auch wenn ein direkter Vergleich nicht möglich ist, da beim Modell $(2STM)_{50;0}$ der Parameter k , beim Modell $(v2STM)_{50;0}$ dagegen der Parameter C_T variiert, so lassen sich für den Fall $k = \frac{1}{600}$ für das Modell $(2STM)_{50;0}$ bzw. $C_T = 0,5$ für das Modell $(v2STM)_{50;0}$ die stationären Punkte und ihr Stabilitätsverhalten miteinander vergleichen. Das Modell $(2STM)_{50;0}$ hat für $k = \frac{1}{600}$ und $\Delta = 0,6$ den stationären Punkt

$$(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) = (-64, 10; 0, 33; 126, 66; 34, 00; 0, 43),$$

der asymptotisch stabil ist. Der stationäre Punkt des Modells $(v2STM)_{50;0}$ dagegen hat seinen stationären Punkt für $C_T = 0,5$ und $C^* = 0,5$ bei

$$(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) = (-65, 00; 0, 32; 120, 00; 36, 00; 0, 5),$$

der ebenfalls asymptotisch stabil ist. Die Werte verhalten sich demnach ähnlich bzw. die Abweichungen sind nur gering.

Auch die Dynamik der Lösung $V(t)$ beider Systeme verhält sich ähnlich, wie aus dem Vergleich der Abbildungen 4.4a und 4.8b offensichtlich wird. Auch wenn die Amplitude in 4.4a größer ist als in 4.8b, so zeigen beide Kurvenverläufe eine Auslenkung der Spannung und ein anschließendes Einpendeln auf den stationären Wert und somit der Definition von HODGKIN und HUXLEY folgend ein Aktionspotential zum Anfangswert $V(0) = -90$.

Auch wenn die numerischen Berechnungen für die oben erwähnte Wahl der Parameter k und C_T zu ähnlichen Phänomenen geführt haben, so muss man dennoch anmerken, dass damit der biologische Hintergrund beider Modelle, falls man wie im Fall des alternativen Steuerungsmodells aus Abschnitt 4.2 überhaupt davon sprechen kann, verschieden ist. Während im Modell von ABBOTT und MARDER aus dem Jahr 1994 der Parameter $k > 0$ als Abbaurate der intrazellulären Ca^{2+} -Ionen für die Individualität der einzelnen Zelle im Prozess der Homöostase verantwortlich ist, so ist dies im alternativen Modell wegen der anderen Modellierung der Bilanzgleichung für die cytosolische Ca^{2+} -Konzentration der Parameter C_T , der als Targetwert für die Konzentration von Ca^{2+} -Ionen im Cytoplasma definiert wurde. Fallen somit im Fall von ABBOTT und MARDER im Parameter k alle im Unterabschnitt 1.5.1 beschriebenen Möglichkeiten zusammen, die der Zelle beim Ausschleusen von Ca^{2+} -Ionen zur Verfügung stehen, so ist dies im alternativen Modell ein im Zellkern abgespeicherter Wert.

Im Rahmen der qualitativen Untersuchung beider Steuerungsmodelle lassen sich ähnlich wie im numerischen Fall ähnliche Phänomene ausmachen. Dies lässt sich allein schon an den Voraussetzungen (I) bis (XIII) im Unterabschnitt 4.1.3 für das Modell von ABBOTT und MARDER und den Voraussetzungen (I) bis (XII) im Unterabschnitt 4.2.3 für das Alternativmodell ablesen, da die Voraussetzungen in beiden Fällen jeweils auf den Voraussetzungen (I) bis (IX) aus Kapitel 3 aufbauen und auch vom Inhalt nur geringfügig voneinander abweichen. Allerdings im weiteren Verlauf der qualitativen Untersuchung zeigen sich Grenzen beim Modell von ABBOTT und MARDER auf, die es beim Alternativmodell wegen des Verweises auf die entsprechenden Ergebnisse zur Existenz und Anzahl stationärer Punkte sowie zum Stabilitätsverhalten aus Kapitel 3 nicht gibt. Im Speziellen folgen die Ergebnisse zum Alternativmodell aus den Aussagen der Lemmata 3.2 bis 3.5. Im Fall des ABBOTT-Modells dagegen lässt sich aus den Voraussetzungen (I) bis (XIII) gemäß Lemma 4.2 nur die Existenz stationärer Punkte für $I \in \mathbb{R}$ direkt beweisen. Schon bei einer genaueren Aussage zur Anzahl stationärer Punkte bzw. zum Stabilitätsverhalten stationärer Punkte auf $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ kann man ohne die zusätzliche Voraussetzung (4.43) keine generelle Aussage treffen. Geht man noch einen Schritt weiter und versucht in Analogie zu Lemma 3.5 aus Kapitel 3 die Konkavität der Funktion g_1 aus (4.36) mit Hilfe der Voraussetzungen (I) bis (XIII) abzuleiten, so stößt man an die Grenzen des Modells. An dieser Stelle müsste man über eine Erweiterung der Voraussetzungen nachdenken. Weichen die beiden Modelle also bei der qualitativen Untersuchung auf stationäre Punkte sowohl hinsichtlich des Vorgehens als auch hinsichtlich der erzielbaren Ergebnisse doch erheblich voneinander ab, so lassen sich bei der Untersuchung globaler Eigenschaften erneut Gemeinsamkeiten und ähnliche Phänomene feststellen. Mit dem Satz von TIKHONOV (1952) lassen sich beide Differentialgleichungssysteme nach einer Umskalierung der Zeit auf ein zweidimensionales System reduzieren. In beiden Fällen lässt sich die

Reduktion auch biologisch anhand eines Zitats aus MARDER und PRINZ [MP02] begründen. Erst bei der Angabe einer positiv invarianten Menge für das entsprechende Differentialgleichungssystem stößt das Modell von ABBOTT und MARDER erneut an eine Grenze, die sich darin äußert, dass sich eine positiv invariante Menge nur für den Spezialfall $I = 0$ angeben lässt. Der Grund ist in dem in Abschnitt 4.2 genannten Problem (1) zu suchen, das eine Ausweitung des Intervalls $[E_K; E_{Ca}]$ aus Lemma 4.7 auf $[V_\star; V^\star]$ mit $V_\star \leq E_K$ und $V^\star \geq E_{Ca}$ nicht ermöglicht. Trotz dieses Unterschieds erfolgt der Nachweis der positiven Invarianz doch ähnlich.

4.4 Zusammenhang mit 3.5 und 3.6

In diesem Abschnitt soll zum Abschluss des Kapitels 4 ein Zusammenhang mit den Ergebnissen aus den Abschnitten 3.5 und 3.6 hergestellt werden. In diesen beiden Abschnitten wurde das Stabilitätsverhalten der stationären Punkte des zweidimensionalen Differentialgleichungssystems $(VFNG)_I$ bei Variation der Werte der maximalen Leitfähigkeiten G_{Na} und G_K untersucht. Außerdem wurde das System auf eine mögliche HOPF-Bifurkation hin getestet.

Dabei soll der Vergleich am Beispiel des Alternativmodells $(v2STMG)_{\tau;I}$ erfolgen. Die Argumentation lässt sich jedoch auf das Modell $(2STMG)_{\tau;I}$ von ABBOTT und MARDER übertragen.

Das alternative Steuerungsmodell $(v2STMG)_{\tau;I}$ aus (4.68) bis (4.72) ist nach Umskalierung mit $t^\star = \frac{1}{\tau} \cdot t$ und $\tau = \tau_{Na} = \tau_K$ gegeben durch:

$$\frac{1}{\tau} \cdot \frac{dV}{dt^\star} = I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^\star([Ca^{2+}], V), \quad (4.90)$$

$$\frac{1}{\tau} \cdot \frac{dn}{dt^\star} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (4.91)$$

$$\frac{dG_{Na}}{dt^\star} = \kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}, \quad (4.92)$$

$$\frac{dG_K}{dt^\star} = \kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K, \quad (4.93)$$

$$\frac{1}{\tau} \cdot \frac{d[Ca^{2+}]}{dt^\star} = ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^\star([Ca^{2+}], V). \quad (4.94)$$

Wie im Paragraphen 4.2.3.2 erwähnt, bedeutet die Einführung dieser Zeitkonstanten $\tau > 0$, dass (4.90), (4.91) und (4.94) schneller einen Gleichgewichtszustand erreichen als (4.92) und (4.93), bedingt durch die langsame Anpassung der Leitfähigkeitswerte G_{Na} , G_K an die veränderte Ca^{2+} -Konzentration (vgl. MARDER und PRINZ [MP02]).

Aus (4.94) folgt, dass $[Ca^{2+}] = C_T$ eine positiv invariante Menge ist. Aus (4.92) und (4.93) erhält man daher durch Einsetzen von $[Ca^{2+}] = C_T$ für die Leitfähigkeiten G_{Na} und G_K im Gleichgewicht:

$$G_{Na}^0 = \kappa(C_T) \text{ und } G_K^0 = \kappa(C_T), \quad (4.95)$$

d.h. G_{Na}^0 und G_K^0 sind zunächst konstant. Nach [MP02] liegt die Zeitskala im Bereich von Minuten oder Stunden, bis sich die Leitfähigkeitswerte auf ein Gleichgewicht eingestellt haben – im Unterschied zu den Variablen V , n und $[Ca^{2+}]$, die ihr Gleichgewicht bereits nach wenigen Millisekunden erreicht haben. Auch Abbildung 1.18 zum Verlauf eines Aktionspotentials macht deutlich, dass der zeitliche Ablauf eines Aktionspotentials im Bereich von maximal 5ms liegt. Von daher lässt sich das fünfdimensionale Differentialgleichungssystem in ein Kurz- und ein Langzeitverhalten unterteilen. Der Graph der Lösung $V(t)$ des Systems in der Version von (4.90) bis (4.94) bzw. des Systems bestehend aus den Gleichungen (4.90), (4.91) und (4.94), die für das Kurzzeitverhalten des Systems bei konstanten Leitfähigkeitswerten stehen, zeigt daher dieselben dynamischen Eigenschaften wie der Graph der Lösung $V(t)$ des zweidimensionalen Systems (VFNG)_I mit festen Leitfähigkeiten. Das Langzeitverhalten des Steuerungsprozesses, modelliert durch die Gleichungen (4.92) und (4.93), ist an einem Aktionspotential somit nicht sichtbar.

Wählt man beispielsweise $[Ca^{2+}] = C_T = 0,5$, dann ergibt sich nach (4.95)

$$G_{Na}^0 = 60 \text{ und } G_K^0 = 18.$$

Das zweidimensionale System für $I = 0$ lautet mit $G_{Na} = G_{Na}^0 = 60$ und $G_K = G_K^0 = 18$:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -60\phi(V)(V - E_{Na}) - 18n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \end{aligned}$$

Die Lösung $V(t)$ dieses Systems zum Anfangswert $V(0) = -90$ ist in Abbildung 4.9 dargestellt.

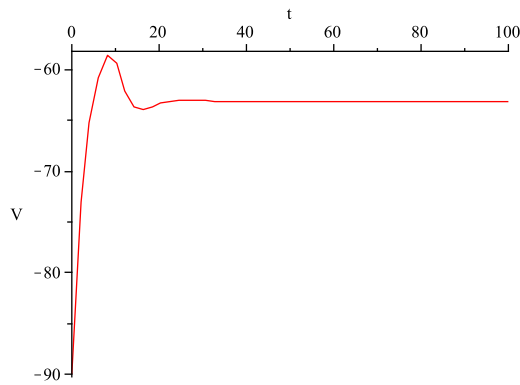


Abbildung 4.9: Graph von $V(t)$ für $I = 0$, $V(0) = -90$, $G_{Na} = 60$ und $G_K = 18$

Für die Lösung $V(t)$ des Kurzzeitverhaltens des Steuerungsmodells, welches für $I = 0$, $G_{Na}^0 =$

60, $G_K^0 = 18$ und $C_T = 0,5$ durch

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= -60\phi(V)(V - E_{Na}) - 18n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - ([Ca^{2+}] - 0,5) \cdot q^*([Ca^{2+}], V), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} &= ([Ca^{2+}] - 0,5) \cdot q^*([Ca^{2+}], V)\end{aligned}$$

gegeben ist, ist das Aktionspotential identisch zu dem in Abbildung 4.9.

Das zweidimensionale System $(VFNG)_I$ aus Kapitel 3 gibt somit für feste Leitfähigkeitswerte – wie in den Abschnitten 3.5 und 3.6 – Auskunft über das Verhalten des fünfdimensionalen Systems $(v2STMG)_{\tau;I}$ auf lange Zeit. Somit lässt sich die Untersuchung des zweidimensionalen Systems auf Bifurkationen hinsichtlich des Parameters G_{Na} bzw. G_K im Nachhinein noch rechtfertigen. Außerdem lassen sich so die Ergebnisse der Kapitel 3 und 4 in einen Zusammenhang bringen.

5 Diskussion

Den Ausgangspunkt dieser Arbeit bildet das vierdimensionale Differentialgleichungssystem $(HH)_I$ nach HODGKIN und HUXLEY, das die beiden Wissenschaftler auf der Basis experimenteller Daten aus Voltage-clamp Experimenten am Riesenaxon des Tintenfischs im Jahr 1952 aufgestellt haben. Dieses Modell einer Nervenzelle beschreibt die Änderungen der Ionen-Leitfähigkeiten, die für die Entstehung und den Ablauf eines Aktionspotentials, wie in Abbildung 1.18 dargestellt, verantwortlich sind. Nach (1.1) bis (1.4) ist das System für $I \in \mathbb{R}$ und $C_m = 1$ von der Gestalt:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - G_Kn^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.\end{aligned}$$

Auf der Basis dieses Systems wurden in dieser Arbeit verschiedene Steuerungsmodelle zur Homöostase in Neuronen sowohl numerisch als auch qualitativ untersucht und in einen biologischen Interpretationszusammenhang gebracht. Zuvor wurden drei wesentliche Zwischenschritte durchlaufen, die jeweils von eigenständigem Interesse waren:

5.1 Reduktion auf Dimension 2

5.2 Qualitative Analyse des zweidimensionalen Systems

5.3 Variation der maximalen Leitfähigkeiten als Parameter

Diese Schritte sind in den folgenden Abschnitten noch einmal kurz zusammengefasst, bevor in Abschnitt 5.4 die Steuerungsmodelle abschließend diskutiert werden.

5.1 Reduktion auf Dimension 2

Bei mathematischen Modellen ist es neben der Frage der Anwendbarkeit der numerischen Ergebnisse auf die Realität ebenso wünschenswert, das qualitative Verhalten der Lösungen zu verstehen. Die Durchführung einer solchen qualitativen Analyse erweist sich für das vierdimensionale System $(HH)_I$ jedoch als schwierig, da Argumente der Phasenebene wie beispielsweise die POINCARÉ-BENDIXSON-Theorie bei der mathematischen Analyse und im Speziellen bei der Untersuchung des Langzeitverhaltens von Lösungen nicht verwendet werden

können. Zu diesem Thema sei auf CRONIN [Cr87] verwiesen. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, das vierdimensionale System nach HODGKIN und HUXLEY in seiner Dimension zu reduzieren, genauer gesagt auf Dimension 2.

'Its solution does not, to be sure, give an accurate fit to curves obtained from many physical oscillators. The equation was intended rather to represent the qualitative properties of a wide class of such oscillators, its algebraic form being chosen to be as simple as possible.'

Mit diesem Zitat aus [FH61] begründete FITZHUGH seinen Ansatz von 1961 zur Reduktion des vierdimensionalen Systems $(HH)_I$. Dieses mit $(FH)_I$ bezeichnete Modell ist nach (2.1) und (2.2) für $I \in \mathbb{R}$ und $C_m = 1$ von der Gestalt:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}m^3h_\infty(V)(V - E_{Na}) - G_Kn_\infty^4(V)(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m,\end{aligned}$$

wobei es sich bei

$$h_\infty(V) := \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \quad \text{und} \quad n_\infty(V) := \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}$$

um die Gleichgewichtswerte der Gatingvariablen h und n handelt. Dass FITZHUGH diese zwei Variablen auswählte, begründet er in [FH60] mit

'The variables are divided into two pairs according to the orders of magnitudes of their time constants [...]. V and m change relatively rapidly, and h and n change relatively slowly. [...] The behaviour of V and m can therefore be studied by arbitrarily setting h and n constant and equal to their resting values [...].'

Aus mathematischer Sicht entspricht sein Reduktionsansatz einer Argumentation über verschiedene Zeitskalen, jedoch keiner begründeten Heuristik. Auch die biologische Interpretation der durch das Differentialgleichungssystem $(FH)_I$ modellierten zellulären Abläufe gestaltet sich als schwierig bzw. wird durch die Modellierung zu stark eingeschränkt. Indem FITZHUGH die Gatingvariablen n und h jeweils auf ihren Gleichgewichtswert $n_\infty(V)$ und $h_\infty(V)$ setzt, läuft biologisch gesehen nur ein einziger Prozess ab. Da die Anzahl der geöffneten Kaliumkanäle konstant ist, kommt es während eines Aktionspotentials nur zur Aktivierung der Natriumkanäle, die anschließend nicht mehr inaktiviert werden. Die für den zeitlichen Verlauf eines Aktionspotentials daraus resultierende ungewohnte Form ist in den Abbildungen 2.9, 2.10 und 2.11 für den Fall $I = 0$ zu sehen. Nach Auslenken des Spannungswertes V von seinem stationären Wert pendelt sich die Lösung $V(t)$ ohne das sonst typische Ausschwingen bereits sehr schnell auf den Gleichgewichtswert ein. Das System von FITZHUGH verwendet also keine begründete Heuristik und auch die biologische Anwendung ist nur begrenzt möglich bzw. zu einschränkend.

Eine andere bekannte Reduktion des vierdimensionalen Differentialgleichungssystems $(HH)_I$ auf ein zweidimensionales System ist durch das Modell von NAGUMO aus dem Jahr 1963

gegeben, basierend auf NAGUMO et al. [ANYo]. Dieses stellt zwar eine algebraische Vereinfachung des Systems $(HH)_I$ unter gleichzeitiger Beibehaltung aller wesentlichen Eigenschaften des ursprünglichen Systems dar, jedoch konnte es sich nur um eine Notlösung statt um einen brauchbaren Reduktionsansatz handeln. Nach (2.3) und (2.4) ist es von der Gestalt:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= p(V) - W + I, \\ \frac{dW}{dt} &= a(bV - cW),\end{aligned}$$

wobei a , b und c positive Konstanten mit $0 < a < 1$ sind. Bei $p(V)$ handelt es sich um ein Polynom dritten Grades. Ferner ist V die Spannung, die über der Zellmembran anliegt, und W übernimmt die Rolle von m, n und h aus dem System $(HH)_I$. Die fehlende biologische Interpretierbarkeit der in dem System von NAGUMO vorkommenden Funktionen und Konstanten, aber vor allem der Verlust der maximalen Leitfähigkeiten, und somit der fehlende Bezug zum vierdimensionalen System $(HH)_I$, macht das System nach NAGUMO im Hinblick auf die Untersuchung der Steuerungsprozesse unbrauchbar.

Ein letzter, in dieser Arbeit angesprochener und diskutierter Ansatz zur Reduktion ist der von MURRAY, der sich zwischen den Ansätzen von FITZHUGH und NAGUMO ansiedeln lässt. In [Mu02] schreibt MURRAY dazu:

'The timescales for m , n and h are not all of the same order. The timescale for m is much faster than the others, so it is reasonable to assume it is sufficiently fast that it relaxes immediately to its value determined by setting $\frac{dm}{dt} = 0$.'

Wie bereits FITZHUGH benutzt auch MURRAY das Argument der unterschiedlichen Zeitskalen, geht jedoch im Unterschied zu FITZHUGH noch einen Schritt weiter in Richtung Vereinfachung des Systems $(HH)_I$:

'If we also set $h = h_0$, a constant, the system still retains many of the features experimentally observed.'

Das Modell, das MURRAY schließlich erhält, ist vom Aufbau dem von NAGUMO sehr ähnlich, so dass sich auch dieses Modell im Hinblick auf die Modellierung und Untersuchung der Steuerungsprozesse wegen der fehlenden maximalen Leitfähigkeiten als ungeeignet herausstellt.

Die fehlende mathematische Begründung in FITZHUGH [FH61] und der Verlust der maximalen Leitfähigkeiten in NAGUMO et al. [ANYo] bzw. in MURRAY [Mu02] machte daher einen neuen Reduktionsansatz erforderlich. Dieser sollte im Unterschied zu den drei vorgestellten und diskutierten Ansätzen

- (1) mathematisch begründet sein,
- (2) die maximalen Leitfähigkeiten G_{Na} , G_K und G_L beibehalten und

(3) eine biologische Interpretation des resultierenden Systems ermöglichen,

um so die numerischen Ergebnisse mit den entsprechenden Ergebnissen des Systems $(HH)_I$ vergleichen und darauf aufbauend ein Modell zur Steuerung der Homöostase aufstellen zu können.

Der in Abschnitt 2.2 vorgestellte neue Reduktionsansatz basiert auf NÖTHEN [Nö08] und beruht im Wesentlichen auf dem Kriterium der Fast-Invarianz. Das resultierende zweidimensionale System $(VFN)_I$ mit $I \in \mathbb{R}$ ist nach (2.10) und (2.11) von der Gestalt:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi_1(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n\end{aligned}$$

mit

$$\phi_1(V) := \eta_m^3(V)\eta_h(V). \quad (5.1)$$

Dieses reduzierte System enthält die maximalen Leitfähigkeiten G_{Na} , G_K und G_L und erfüllt somit Bedingung (2). Insgesamt kommt der neue Ansatz dem Vorgehen von FITZHUGH am nächsten, da auch hier die Reduktion auf einem Argument unterschiedlicher Zeitskalen der Gatingvariablen basiert. Dieses Argument ist jedoch im Unterschied zu FITZHUGH in Form eines Kriteriums mathematisch gefasst. Somit erfüllt der neue Reduktionsansatz auch Bedingung (1). Anders als bei FITZHUGH sind es statt der Gatingvariablen n und h nun die Variablen m und h , die sich schneller auf ihren Gleichgewichtswert $\eta_m(V)$ und $\eta_h(V)$ einstellen. Dadurch lassen sich die numerischen Ergebnisse biologisch interpretieren, so dass auch die dritte, an das neue System gestellte Bedingung erfüllt ist. Auch können die Ergebnisse mit den entsprechenden Ergebnissen des HODGKIN-HUXLEY-Modells verglichen werden. Die Abbildungen 2.9, 2.10 und 2.11 zeigen für $I = 0$ eine gute Übereinstimmung des dynamischen Verhaltens der Lösung $V(t)$ beider Systeme für Anfangswerte von $V(0) = -60$ bis $V(0) = -80$, während für andere Anfangswerte die Übereinstimmung schlechter ist (vgl. Anhang). Verglichen mit der Lösung $V(t)$ des Systems $(FH)_0$ zeigt die des Systems $(VFN)_0$ jedoch das für ein Aktionspotential typische Ausschwingen.

Ein verwandter Reduktionsansatz, basierend auf der Singulären Störungstheorie bzw. auf dem Satz von TIKHONOV in der Version von VERHULST [Ve05], wurde in Abschnitt 2.5 vorgestellt und ist für einen biologisch relevanten Spezialfall, was die Dynamik der beteiligten Ionenkanäle angeht, exakt. Auch dieser Ansatz beruft sich, ähnlich wie der heuristische Ansatz, auf die unterschiedlichen Zeitskalen der Gatingvariablen. Durch Einfügen einer Zeitkonstanten $\tau > 0$ in das System $(HH)_I$, welches im Folgenden dann mit $(HH)_{\tau,I}$ bezeichnet wurde, wird den Gatingvariablen eine unterschiedliche Dynamik zugeordnet. Danach erreichen die Variablen m und h schneller ihren Gleichgewichtswert als n . Somit erfolgt die Aktivierung und Inaktivierung der Natriumkanäle schneller als das Öffnen der Kaliumkanäle. Biologisch gesehen hat man es daher für $\tau \rightarrow \infty$ mit einer Zelle mit 'sehr schnellen' Natriumkanälen zu tun. Mit TIKHONOV erhält man auf mathematischer Ebene ebenfalls das System $(VFN)_I$.

Sowohl die neue Heuristik als auch der Satz von TIKHONOV lieferten somit eine mathematisch begründete Reduktion des vierdimensionalen Differentialgleichungssystems $(HH)_I$ auf

das zweidimensionale System $(\text{VFN})_I$, das die maximalen Leitfähigkeiten enthält und auch eine biologische Interpretation ermöglicht – Kriterien, die sowohl bei der Reduktion nach FITZHUGH als auch bei der nach NAGUMO bzw. MURRAY in jeweils unterschiedlicher Weise nicht erfüllt, für die qualitative Untersuchung des reduzierten Systems in Kapitel 3 als auch für die Beschreibung und Modellierung homöostatischer Steuerungsprozesse in Kapitel 4 jedoch erforderlich waren.

5.2 Qualitative Analyse des zweidimensionalen Systems

Die numerischen Ergebnisse des Systems $(\text{VFN})_I$ erfüllen vor allem den Zweck der Illustration und Interpretation der biologischen Abläufe während eines Aktionspotentials. Auch können so die Ergebnisse der Abschnitte 1.4 und 2.3 in einen Zusammenhang gebracht und miteinander verglichen werden. Wie jedoch bereits in Kapitel 1 erwähnt, sind die Funktionen, wie beispielsweise $\alpha_n(V)$ oder $\beta_n(V)$, von HODGKIN und HUXLEY durch Anpassung an die Daten ihrer Messreihen aus Voltage-clamp Experimenten gewählt und beruhen nicht auf einer physiologischen Begründung. Außerdem gibt es Unterschiede in der Literatur, was die konkreten funktionalen Ausdrücke dieser Funktionen angeht, da dies von verschiedenen Daten und Konventionen abhängig ist. Auch hat sich in Kapitel 2 gezeigt, dass die numerischen Ergebnisse für die Systeme $(\text{VFN})_I$ und $(\text{VFNA})_{I,\xi}$ für $\xi = 0,25$ und $\xi = 10,5$ im qualitativen und quantitativen Verhalten sehr verschieden sind. Dies ist auf die Wahl der Funktion $\phi_1(V)$ aus (5.1) zurückzuführen, die im System $(\text{VFNA})_{I,\xi}$ als rationale Funktion approximiert wurde, und zeigt die Sensitivität der numerischen Modelle bezüglich der Wahl der Funktionen. Auch die in den Differentialgleichungssystemen vorkommenden Konstanten, wie beispielsweise G_{Na} oder E_{Na} , variieren in der Literatur sehr stark, da sie vom betrachteten Organismus und Zelltyp abhängig sind.

Mit diesen Argumenten ließ sich die mathematische Analyse des Systems $(\text{VFN})_I$ bzw. des Systems $(\text{VFNG})_I$ in Kapitel 3 anhand qualitativer Eigenschaften der Funktionen und Konstanten begründen und rechtfertigen, d.h. Funktionen wie beispielsweise $\phi(V)$ sind nicht mehr über ihre konkreten funktionalen Ausdrücke definiert, sondern über qualitative Eigenschaften wie Monotonie oder Positivität, die in den Voraussetzungen (I) bis (IX) formuliert sind. Eine solche qualitative Analyse führt auch MURRAY an dem von ihm aufgestellten reduzierten Differentialgleichungssystem durch. Aus bereits erwähnten Gründen ist jedoch das reduzierte System $(\text{VFN})_I$ bzw. $(\text{VFNG})_I$ dem Ansatz von MURRAY vorzuziehen, nicht nur im Rahmen numerischer Berechnungen, sondern auch im Rahmen einer qualitativen Analyse.

Mit Hilfe der Voraussetzungen (I) bis (IX) war es möglich, generelle Aussagen über die Existenz und die Anzahl stationärer Punkte des Differentialgleichungssystems $(\text{VFNG})_I$ und das jeweilige Stabilitätsverhalten zu treffen. In Lemma 3.2 wurde mit Hilfe des Zwischenwertsatzes eine Existenzaussage zu stationären Punkten getroffen. Hiernach existiert für $I \in \mathbb{R}$ auf $\mathbb{R} \times [0; 1]$ immer mindestens ein stationärer Punkt. In Lemma 3.3 konnte dann die strenge Monotonie der Funktion f aus (3.3) und darauf aufbauend die Existenz höchstens eines stationären Punktes in $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1]$ bewiesen werden, der, falls er existiert, asymptotisch stabil ist. Auch über die in Lemma 3.5 nachgewiesene Konkavität von f konnten auf $[E_1; E_0] \times [0; 1]$

höchstens zwei stationäre Punkte garantiert werden, über deren Stabilitätsverhalten mit Hilfe der Voraussetzungen (I) bis (IX) jedoch nichts ausgesagt werden konnte. Auf $[E_K; E_1] \times [0; 1]$ erwies es sich sogar als schwierig, Aussagen über die Existenz stationärer Punkte des zu treffen. Weder Eigenschaften wie Monotonie noch Konkavität bzw. Konvexität der Funktion f ließen sich aus den Voraussetzungen (I) bis (IX) herleiten. Hier waren weitere Voraussetzungen an das System $(VFNG)_I$ nötig. Der Abschnitt 3.2 hat daher insbesondere gezeigt, dass die strenge Monotonie der Funktion f aus (3.3) nicht immer automatisch, d.h. aus den Voraussetzungen (I) bis (IX), gegeben sein muss. Nur auf dem Intervall $[E_0; E_{Na}]$ konnte in Lemma 3.3 die strenge Monotonie von f bewiesen werden. Die Lemmata 3.8 und 3.9 haben jedoch deutlich gemacht, dass man für den Nachweis der Monotonie auf dem Intervall $[E_K; E_1 - \rho]$ bzw. $(-\infty; E_1 - \rho]$ mit $\rho > 0$ weitere Voraussetzungen an das System $(VFNG)_I$ stellen muss. Diese Voraussetzungen beinhalteten, dass gewisse, am System beteiligte Funktionen außerhalb eines bestimmten Intervalls schnell genug abklingen müssen. An dieser Stelle ließ sich ein Zusammenhang zu den numerischen Beispielen aus der Literatur herstellen. So zeigen die Arbeiten von FITZHUGH [FH55], [FH60], [FH61], aber auch die Darstellung seiner Ergebnisse in MURRAY [Mu02], dass die Funktion f nicht immer streng monoton verläuft. Für $I \neq 0$ kann man Beispiele konstruieren, so dass das entsprechende Differentialgleichungssystem dadurch drei stationäre Punkte hat. Dieses Verhalten zeigte auch die Funktion $f_{2,0,25}$ aus dem Unterabschnitt 2.3.2 im Fall $I = -30$, wie in Abbildung 3.1 dargestellt.

Die Voraussetzungen (I) bis (IX) erlaubten auch Aussagen zu globalen Eigenschaften des Systems $(VFNG)_I$, wie sie im Anschluss in Abschnitt 3.3 vorgestellt wurden. Hier erwies sich die POINCARÉ-BENDIXSON-Theorie als ein wesentliches Hilfsmittel beim Beweisen.

Ähnlich wie in MURRAY [Mu02] wurde das System $(VFNG)_I$ mit I als Parameter qualitativ untersucht. Unter den Voraussetzungen von Lemma 3.9 ließ sich eine HOPF-Bifurkation feststellen.

5.3 Variation der maximalen Leitfähigkeiten als Parameter

Die maximalen Leitfähigkeiten G_{Na} und G_K spielen im Rahmen der Steuerungsprozesse eine entscheidende Rolle, da sie bei der Modellierung anders als bei HODGKIN und HUXLEY als variabel angenommen werden. Im Hinblick auf das Vorgehen in Kapitel 4 wurde im Abschnitt 3.5 zunächst numerisch ihr Einfluss auf die Differentialgleichungssysteme $(VFN)_0$ und $(VFNA)_{0,0,25}$ näher untersucht. Dazu wurde beispielsweise für den Fall der Natrium-Leitfähigkeit der Versuch unternommen, beginnend mit $G_{Na} = 0$ bei konstanter Kalium-Leitfähigkeit von $G_K = 36$, den Wert von G_{Na} langsam zu erhöhen und dabei die qualitativen Veränderungen des jeweiligen Systems im Hinblick auf die Anzahl stationärer Punkte und ihr jeweiliges Stabilitätsverhalten zu untersuchen. Es stellte sich heraus, dass es bei Erhöhung der Werte von G_{Na} zu einem Wechsel des Stabilitätsverhaltens bei $G_{Na} = 237$ kommt. Ähnliche Ergebnisse konnten für den Fall gefunden werden, wenn man die Kalium-Leitfähigkeit, beginnend mit $G_K = 0$ bei konstanter Natrium-Leitfähigkeit von $G_{Na} = 120$, langsam erhöhte. Hier zeigte sich bei $G_K = 8$ ein Wechsel von asymptotisch stabil zu instabil. In beiden

Fällen ging der Wechsel des Stabilitätsverhaltens mit einem Vorzeichenwechsel der jeweiligen Jacobimatrix einher.

Vor allem der Sonderfall $G_{Na} = 0$ bei konstantem Wert von G_K und $I = 0$ wurde näher untersucht, d.h. der Fall, dass in der Zelle keine Natriumkanäle vorhanden sind. Hier ergab sich, dass die Funktion $\tilde{f}$ aus (3.15) unter gewissen Voraussetzungen auf $\mathbb{R}$ streng monoton fallend ist, so dass das entsprechende Differentialgleichungssystem $(VFNG)_{I;G_{Na}}$ immer genau einen stationären Punkt besitzt, der asymptotisch stabil ist.

Wie Abschnitt 4.4 gezeigt hat, lässt sich das System $(VFN)_I$ aus Kapitel 2 bzw. $(VFNG)_I$ aus Kapitel 3 auch für Aussagen über die Steuerungsmodelle in Kapitel 4 heranziehen, da einerseits bei der qualitativen Untersuchung dieser Modelle teilweise auf die bereits vorliegenden Ergebnisse aus Kapitel 3 zurückgegriffen werden konnte. Andererseits hat sich gezeigt, dass das zweidimensionale System für feste Leitfähigkeitswerte Auskunft über das Verhalten der fünfdimensionalen Steuerungsmodelle auf lange Zeit geben kann. Diese Erkenntnis lieferte zum Schluss des Kapitels 4 noch eine Rechtfertigung für die Untersuchung des Systems $(VFNG)_I$ auf Bifurkationen hinsichtlich des Parameters G_{Na} in den Abschnitten 3.5 und 3.6.

5.4 Modelle zur Steuerung der Homöostase in Neuronen

Ausgangspunkt zur numerischen bzw. qualitativen Untersuchung der Steuerung der Homöostase auf zellulärer Ebene bildete das zweidimensionale System $(VFN)_I$ aus Kapitel 2 bzw. das System $(VFNG)_I$ aus Kapitel 3. Auf dieser reduzierten Variante des vierdimensionalen Systems $(HH)_I$ nach HODGKIN und HUXLEY aufbauend wurde zunächst in Abschnitt 4.1 das Steuerungsmodell nach ABBOTT und MARDER aus dem Jahr 1994 beschrieben und anschließend sowohl numerisch als auch qualitativ untersucht.

Der Frage nachgehend, wie Neuronen es trotz variabler extrazellulärer Bedingungen schaffen, eine stabile elektrische Aktivität gewährleisten zu können, konnte ABBOTT zunächst experimentell belegen, dass die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration als Indikator für die elektrische Aktivität eines Neurons und als Feedback-Signal für die Regulation der maximalen Leitfähigkeiten fungiert. Für die mathematische Modellierung hieß das, dass die bisher als Konstanten aufgefassten Leitfähigkeiten für Natrium und Kalium nun durch variable Größen ersetzt wurden. Die Änderung dieser Größen mit der Zeit geschah nach ABBOTT et al. [AM93] als Reaktion auf Änderungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, wie in Abbildung 1.28 schematisch zu sehen bzw. wie in (1.44) mathematisch beschrieben durch

$$\frac{dG_{Na}}{dt} = \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na})$$

und

$$\frac{dG_K}{dt} = \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K),$$

5 Diskussion

wobei die sigmoiden Funktionen κ_{Na} und κ_K durch

$$\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) = \frac{\bar{G}_{Na}}{1 + \exp\left(\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)} \quad \text{und} \quad \kappa_K([Ca^{2+}]) = \frac{\bar{G}_K}{1 + \exp\left(-\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)}$$

gegeben sind. ABBOTT legte dabei die Variable $C_T > 0$ als einen 'Targetwert' der Ca^{2+} -Konzentration fest. Der im Rahmen der Steuerungsprozesse ebenfalls zu modellierende Calciumstrom I_{Ca} wurde nach (1.47) und (1.48) als MORRIS-LECAR-Strom mit

$$I_{Ca}(V) = G_{Ca} \left(1 + \tanh\left(\frac{V + 50}{10}\right) \right) (V - E_{Ca})$$

dargestellt, die Änderung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration nach (1.49) als Bilanzgleichung der Form

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\gamma I_{Ca}(V) - k \cdot [Ca^{2+}], \quad (5.2)$$

wobei $\gamma > 0$ ein Umrechnungsfaktor von der Größe 'Strom' auf die Größe 'Konzentration' und $k > 0$ die Abbaurate der intrazellulären Ca^{2+} -Ionen sind.

Das Steuerungsmodell (STM) $_{\tau;I}$ nach ABBOTT und MARDER ist nach (4.15) bis (4.19) für $I \in \mathbb{R}$ und $\tau_{Na}, \tau_K > 0$ von der Form:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dG_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} (\kappa_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \\ \frac{dG_K}{dt} &= \frac{1}{\tau_K} (\kappa_K([Ca^{2+}]) - G_K), \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} &= -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}] \end{aligned}$$

bzw. die modifizierte Variante (2STM) $_{\tau;I}$ nach (4.21) bis (4.25):

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - I_{Ca}(V), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dG_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} (\tilde{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \\ \frac{dG_K}{dt} &= \frac{1}{\tau_K} (\tilde{\kappa}_K([Ca^{2+}]) - G_K), \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} &= -\gamma I_{Ca}(V) - k[Ca^{2+}] \end{aligned}$$

mit

$$\tilde{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) = \frac{2 \cdot 120}{1 + \exp\left(\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)} \quad \text{und} \quad \tilde{\kappa}_K([Ca^{2+}]) = \frac{2 \cdot 36}{1 + \exp\left(-\frac{[Ca^{2+}] - C_T}{\Delta}\right)}.$$

Diese Modifikation des Modells $(STM)_{\tau;I}$ war erforderlich, damit für $[Ca^{2+}] = C_T$ die Zelle die Standardwerte der maximalen Leitfähigkeiten nach HODGKIN und HUXLEY [HH52e] aus (1.46) erreichte.

Da jede Zelle ihr individuelles Aktivitätsmuster hat, das sie durch homöostatische Prozesse aufrecht erhalten muss, stellte sich im Unterabschnitt 4.1.1 die Frage nach dem biologischen Hintergrund dieses Modells bzw. die Frage, welcher Parameter im System $(2STM)_{\tau;I}$ die Individualität der Zelle im Prozess der Homöostase ausmacht. Mit dem Wissen aus 1.5.1 zur Rolle des Calciums in der Zelle konnte hier die Abbaurate k für die individuelle Regulation verantwortlich gemacht werden, da in diesem Parameter alle Vorgänge zusammenfallen, die für das Ausschleusen von Ca^{2+} -Ionen aus dem Cytoplasma und somit für die Aufrechterhaltung eines bestimmten Calciumlevels in der Zelle verantwortlich sind.

Beide Modelle stießen jedoch sowohl im Rahmen numerischer Berechnungen im Unterabschnitt 4.1.2 als auch im Rahmen qualitativer Untersuchungen an ihre Grenzen. Diese lassen sich wie folgt angeben:

- (1) Für $[Ca^{2+}] = 0$ und $V > E_{Ca}$ folgt:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} < 0.$$

- (2) Der C_T -Wert wurde von den Autoren als 'Targetwert' für Calcium definiert, im Gleichgewicht jedoch nicht erreicht.
- (3) Um realistische Werte für die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration im Gleichgewicht zu erhalten, führt die Berechnung von γ zu unrealistisch großen Zelldurchmessern.

Der Punkt (3) stellte bei der Modellierung des Alternativmodells kein Problem mehr dar, so dass er nur als Nebenbemerkung an dieser Stelle angeführt ist. Es handelt sich um ein Problem, das im Rahmen numerischer Berechnungen auftrat. So konnte weder in ABBOTT et al. [AM93] noch in [AM94] ein Wert für den Umrechnungsfaktor γ noch eine Einheit gefunden werden. Für die numerische Untersuchung war dies aber zwingend nötig, so dass zunächst eine Formel zur Berechnung von γ in Abhängigkeit vom Zelldurchmesser d hergeleitet wurde (s. (4.14)). Durch Einsetzen realistischer Zelldurchmesser in diese Formel ergaben sich unrealistische Werte für die stationären Punkte des Differentialgleichungssystem $(2STM)_{50;0}$, speziell für die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration, und umgekehrt. Somit stellte der in Unterabschnitt 4.1.2 schließlich verwendete Wert von $\gamma = 10^{-3}$ nur einen Kompromiss dar.

Für den in (1) erwähnten Nachteil des Modells nach ABBOTT und MARDER konnte die Modellierung der Änderung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration in (5.2) bzw. die Modellierung des Calciumstroms I_{Ca} als MORRIS-LECAR-Strom verantwortlich gemacht werden.

5 Diskussion

Dass die Ca^{2+} -Konzentration im Gleichgewicht im Rahmen der numerischen Berechnungen im Unterabschnitt 4.1.2 nicht den C_T -Wert erreichte, konnte dahingehend erklärt werden, dass das Erreichen dieses Targetwertes von den Autoren auch nicht explizit verlangt wurde, wie sich in ABBOTT und LE MASSON [AL93] nachlesen lässt:

'The parameter C_T plays the role of a target calcium concentration. If $[Ca]$ is well below C_T , activity will increase [...] This will bring $[Ca]$ up closer to the target value C_T . If $[Ca]$ is well above C_T , there will be an opposite effect [...] and $[Ca]$ will drop toward C_T .'

Nicht nur die Numerik bereitete jedoch aufgrund der oben erwähnten Punkte Probleme, auch im Rahmen der qualitativen Untersuchungen des Systems $(2STMG)_{\tau,I}$ im Unterabschnitt 4.1.3 stieß das Modell an seine Grenzen. Aus den Voraussetzungen (I) bis (XIII) ließ sich gemäß Lemma 4.2 nur eine Aussage über die Existenz stationärer Punkte für $I \in \mathbb{R}$ direkt beweisen. Schon bei genaueren Aussagen zur Anzahl stationärer Punkte bzw. zum Stabilitätsverhalten stationärer Punkte auf $[E_0; E_{Na}] \times [0; 1] \times (\mathbb{R}_0^+)^3$ konnte man ohne die zusätzliche Voraussetzung (4.43) keine generelle Aussage treffen. Ging man noch einen Schritt weiter und versuchte in Analogie zu Lemma 3.5 die Konkavität der Funktion g_1 aus (4.36) zu beweisen, so blieb dies ohne weitere Voraussetzungen ergebnislos. Die qualitative Untersuchung des Modells steht somit vor dem Problem, dass es allein mit den Voraussetzungen (I) bis (XIII) schwierig ist, generelle Aussagen ableiten zu können. Hier wäre zu überlegen, weitere Voraussetzungen an das Modell zu formulieren.

Das Ziel war es nun, ein Modell zu finden, das im Gleichgewicht den C_T -Wert erreicht und somit auch die Probleme (1) und (2) löst. So musste vor allem über einen zu (5.2) alternativen Ansatz zur Modellierung der Bilanzgleichung für Calcium nachgedacht werden. Nach (4.59) nimmt der alternative Ansatz folgende Gestalt an:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V). \quad (5.3)$$

Wegen

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} > 0$$

für $[Ca^{2+}] = 0$ und $V > E_{Ca}$ bzw. wegen

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = 0 \Leftrightarrow [Ca^{2+}] = C_T$$

und der Tatsache, dass der Umrechnungsfaktor γ in (5.3) nicht vorkommt, löste dieser Ansatz die bei ABBOTT und MARDER beobachteten Probleme (1) bis (3). Dies reichte jedoch für die Modellierung eines Alternativmodells nicht aus, da noch eine Modifikation der Funktionen κ_{Na} und κ_K erforderlich wurde. Andernfalls hätte ein stationärer Punkt des neuen Systems immer die Gestalt

$$(V_0; n_0; G_{Na}^0; G_K^0; [Ca^{2+}]_0) = (\star; \star; 60; 18; C_T),$$

im Widerspruch zur Grundannahme der Steuerungsmodelle, dass die Leitfähigkeiten dem Aktivitätslevel der Zelle angepasst werden und somit variabel sind. Das resultierende, als Alternative zu ABBOTT und MARDER aufgestellte Modell $(v2STM)_{\tau,I}$ aus (4.60) bis (4.64) hat für $I \in \mathbb{R}$ und $\tau_{Na}, \tau_K > 0$ folgende Gestalt:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= I - G_{Na}\phi(V)(V - E_{Na}) - G_K n^4(V - E_K) - G_L(V - E_L) - ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V), \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dG_{Na}}{dt} &= \frac{1}{\tau_{Na}} (\bar{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}]) - G_{Na}), \\ \frac{dG_K}{dt} &= \frac{1}{\tau_K} (\bar{\kappa}_K([Ca^{2+}]) - G_K), \\ \frac{d[Ca^{2+}]}{dt} &= ([Ca^{2+}] - C_T) \cdot q^*([Ca^{2+}], V).\end{aligned}$$

Auch bei diesem Modell stellte sich die Frage nach dem biologischen Hintergrund dieses Modells bzw. die Frage, welcher Parameter im System $(v2STM)_{\tau,I}$ die Individualität der Zelle im Prozess der Homöostase ausmacht. Während der Parameter C_T für die individuelle Regulation bei der Homöostase sorgt, war es schwierig, die Bilanzgleichung (5.3) in einen biologischen Interpretationszusammenhang zu bringen. Konnten die Parameter in (5.2), so beispielsweise die Abbaurate k , mit der in der Zelle tatsächlich ablaufenden Vorgängen in Verbindung gebracht und verglichen werden, so ist dies in Abschnitt 4.2 nicht mehr der Fall. An dieser Stelle wäre über eine Kombination beider Steuerungsmodelle nachzudenken.

Numerisch gesehen, konnten bei dem System $(v2STM)_{\tau,I}$ ähnliche Phänomene beobachtet werden. Im Rahmen der qualitativen Untersuchungen dagegen war man bei diesem Modell in der Lage, durch Zurückgreifen auf bereits vorliegende Ergebnisse aus Kapitel 3, weiterreichende Aussagen mit Hilfe der Voraussetzungen (I) bis (XII) zu treffen als noch beim ABBOTT-Modell im entsprechenden Unterabschnitt 4.1.3.

Das alternative Modell kann als Grundlage für weitere Untersuchungen verwendet werden, da es einen Beitrag zu einer schlüssigen Modellierung der Homöostase in Neuronen liefert. Wie bereits angesprochen wäre auch über eine Kombination aus ABBOTT-Modell und dem alternativen Steuerungsmodell nachzudenken, um auf diese Weise die fehlende biologische Interpretierbarkeit des Modellansatzes im Alternativmodell zu beseitigen.

6 Anhang

6.1 Der Satz von TIKHONOV

Der Satz von TIKHONOV (1952) in der Version von VERHULST [Ve05] lautet wie folgt:

Betrachte das Anfangswertproblem

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, y, t) + \varepsilon \dots, \quad x(0) = x_0, \quad x \in D \subset \mathbb{R}^n, t \geq 0, \\ \varepsilon \dot{y} &= g(x, y, t) + \varepsilon \dots, \quad y(0) = y_0, \quad y \in G \subset \mathbb{R}^m.\end{aligned}$$

Dabei sind f und g hinreichend glatte Vektorfunktionen in x, y und t ; die Punkte stehen für (glatte) Terme höherer Ordnung in ε .

- a. Es wird angenommen, dass eine eindeutige Lösung des Anfangswertproblems existiert und dies auch für das reduzierte Problem gültig bleibt

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, y, t), \quad x(0) = x_0, \\ 0 &= g(x, y, t),\end{aligned}$$

mit Lösungen $\bar{x}(t), \bar{y}(t)$.

- b. Angenommen, die Gleichung $0 = g(x, y, t)$ hat eine Lösung $\bar{y} = \phi(x, t)$, wobei es sich bei $\phi(x, t)$ um eine stetige Funktion und isolierte Nullstelle handelt. Sei ferner angenommen, dass $\bar{y} = \phi(x, t)$ eine asymptotisch stabile Lösung der Gleichung

$$\frac{dy}{ds} = g(x, y, t)$$

ist, die gleichmäßig in den Parametern $x \in D$ und $t \in \mathbb{R}^+$ ist.

- c. $y(0)$ ist für $x = x(0), t = 0$ im Inneren des Einzugsbereiches von $\bar{y} = \phi(x, t)$ enthalten.

Dann gilt:

$$\begin{aligned}\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} x_\varepsilon(t) &= \bar{x}(t), \quad 0 \leq t \leq L, \\ \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} y_\varepsilon(t) &= \bar{y}(t), \quad 0 < d \leq t \leq L,\end{aligned}$$

wobei d und L von ε unabhängige Konstanten sind.

6.2 Der Satz von POINCARÉ-BENDIXSON

Der Satz von POINCARÉ-BENDIXSON in der Version von KRIEG und WALCHER [SKDy] lautet wie folgt:

Gegeben sei $\dot{x} = f(x)$ auf $U \subset \mathbb{R}^2$, und $y \in U$ sei so, dass $S(t, y)$ für alle $t > 0$ existiert.

- (a) Ist $z \in \omega(y)$, so ist entweder $\omega(z) = \emptyset$, oder jeder Punkt von $\omega(z)$ ist stationär, oder die Lösungsbahn Δ durch z ist geschlossen mit $\omega(y) = \Delta$.
- (b) Wenn $\{S(t, y) : t \in [0, \infty)\}$ in einem Kompaktum $K \subset U$ enthalten ist, und $\omega(y)$ keinen stationären Punkt enthält, dann ist $\omega(y)$ eine geschlossene Lösungsbahn.

6.3 Der Satz von ROUTH-HURWITZ

Gegeben sei ein reelles Polynom

$$p(t) = a_0 t^n + a_1 t^{n-1} + \dots + a_{n-1} t + a_n$$

mit $a_0 \neq 0$.

Definiere

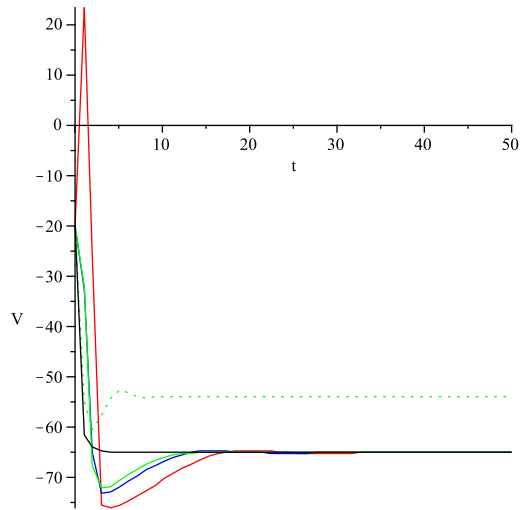
$$\Delta_1 = a_1, \quad \Delta_2 = \det \begin{pmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{pmatrix}, \quad \Delta_3 = \det \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ a_0 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{pmatrix}, \dots, \quad \Delta_n = \det \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & \dots & a_{2n-1} \\ a_0 & a_2 & \dots & a_{2n-2} \\ 0 & a_1 & \dots & a_{2n-3} \\ 0 & a_0 & \dots & a_{2n-4} \\ 0 & 0 & \dots & a_{2n-5} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & a_n \end{pmatrix}.$$

Falls $a_0 > 0$ ist, dann gilt:

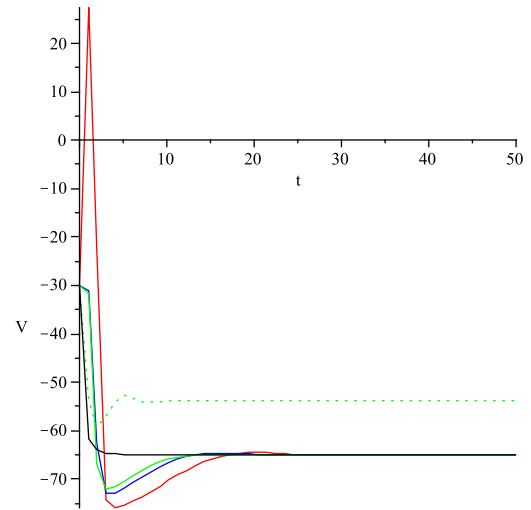
Alle Nullstellen von p haben Realteil $< 0 \Leftrightarrow \Delta_1 > 0, \Delta_2 > 0, \Delta_3 > 0, \dots, \Delta_n > 0$.

6.4 Weitere Graphen zu 2.3

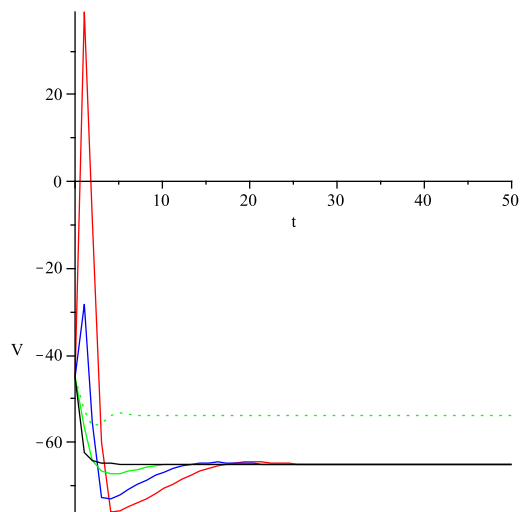
Ergänzend zu den Beispielen aus Abschnitt 2.3.1 sind hier einige weitere Graphen aufgelistet. Die Zuordnung der einzelnen Kurven zu den entsprechenden Differentialgleichungssystemen ist analog wie im Unterabschnitt 2.3.1. In allen Fällen gilt $I = 0$.



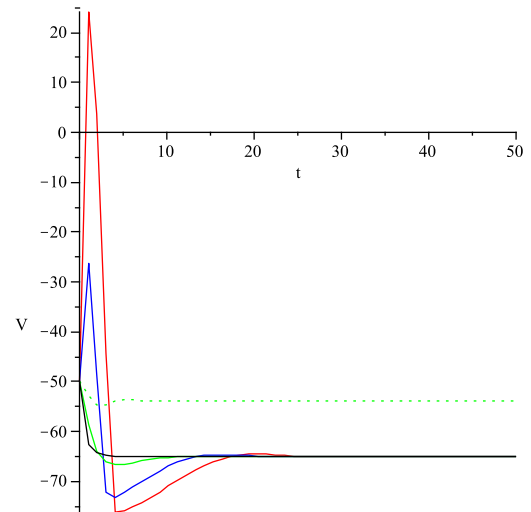
(a) Graph von $V(t)$ für $V(0) = -20$



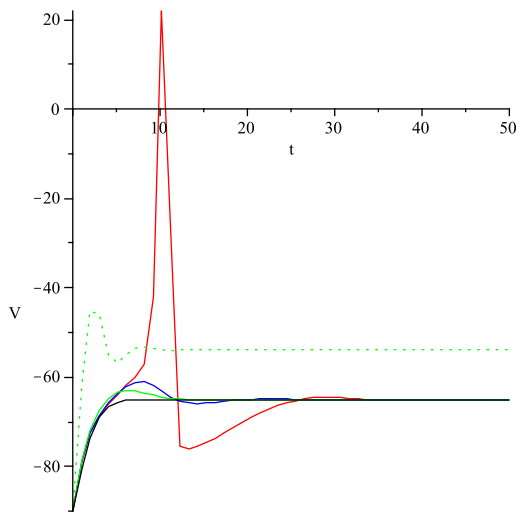
(b) Graph von $V(t)$ für $V(0) = -30$



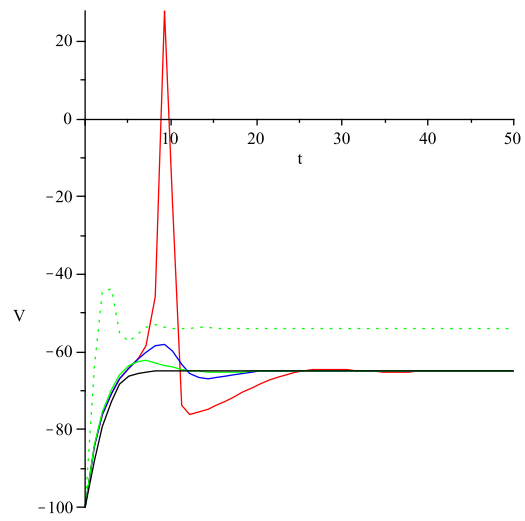
(a) Graph von $V(t)$ für $V(0) = -45$



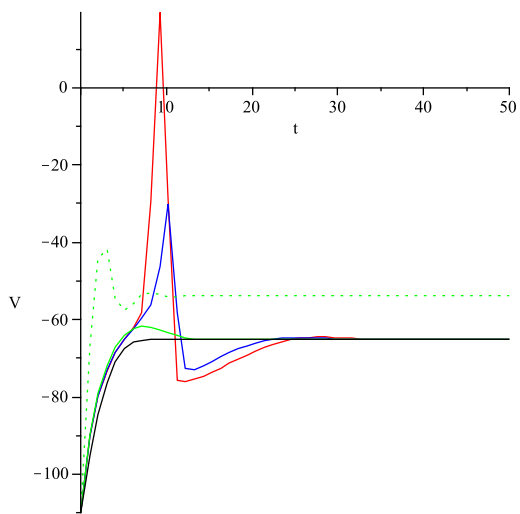
(b) Graph von $V(t)$ für $V(0) = -50$



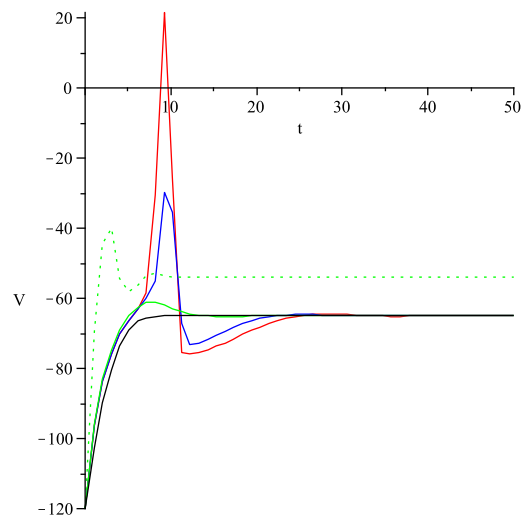
(a) Graph von $V(t)$ für $V(0) = -90$



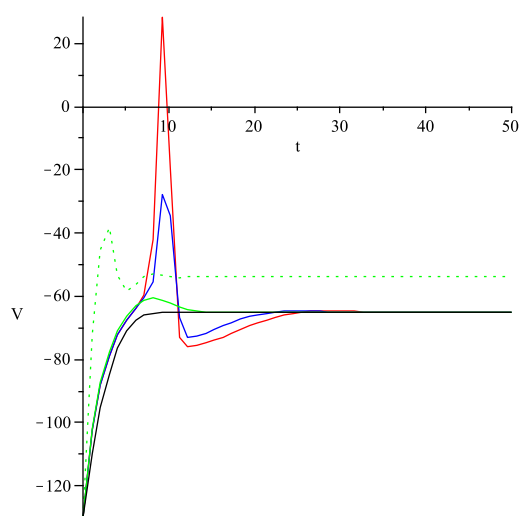
(b) Graph von $V(t)$ für $V(0) = -100$



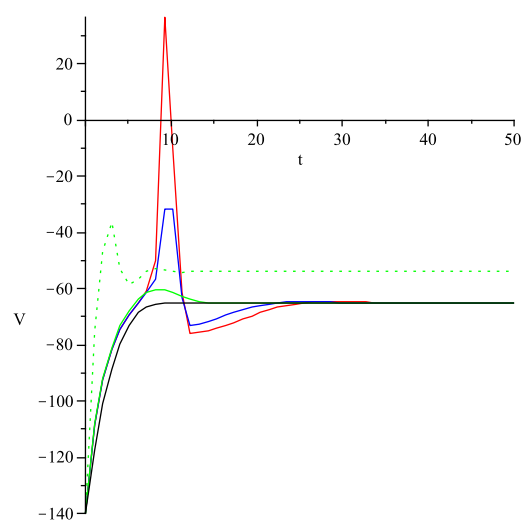
(a) Graph von $V(t)$ für $V(0) = -110$



(b) Graph von $V(t)$ für $V(0) = -120$



(a) Graph von $V(t)$ für $V(0) = -130$



(b) Graph von $V(t)$ für $V(0) = -140$

Abbildungsverzeichnis

1.1	A. L. HODGKIN (* 1914, † 1998) und A. F. HUXLEY (* 1917)	11
1.2	Öffnungs- und Schließrate des Kaliumkanals	14
1.3	Graphen von $\alpha_n(V)$ und $\beta_n(V)$ im Vergleich	14
1.4	Graphen von $\eta_n(V)$ und $\eta_n^4(V)$ (gestrichelt)	15
1.5	Graphen von $\alpha_m(V)$ und $\beta_m(V)$ im Vergleich	17
1.6	Graphen von $\alpha_h(V)$ und $\beta_h(V)$ im Vergleich	17
1.7	Graphen von $\eta_m(V)$ und $\eta_h(V)$ im Vergleich	19
1.8	Graph von $\phi_1(V)$	19
1.9	(Vereinfachter) Aufbau eines Neurons bei Vertebraten	21
1.10	(Vereinfachter schematischer) Aufbau einer Zellmembran	22
1.11	Zellmembran als Plattenkondensator und das zugehörige Schaltbildsymbol	22
1.12	Ionenkanal als Widerstand und das zugehörige Schaltbildsymbol	23
1.13	Ionenpumpen als Stromquelle und das zugehörige Schaltbildsymbol	23
1.14	Elektrischer Schaltkreis als Modell einer Zellmembran	23
1.15	Aufbau eines Voltage-clamp-Experimentes	24
1.16	Ionenkanal und Transportprotein im Vergleich	26
1.17	Transportvorgänge an der Membran eines Neurons	29
1.18	Zeitlicher Verlauf eines Aktionspotentials	29
1.19	Aktivierung und Inaktivierung des Natriumkanals	30
1.20	Die Messpunkte und die daraus resultierende Funktion $g_K(t)$	33
1.21	Graph von $f(V)$	38
1.22	Graph von $V(t)$ für $I = 0$ und $V(0) = -90, (HH)_0$	39
1.23	Graphen von $m(t), n(t), h(t)$	39
1.24	Graph von $40 + f(V)$	40
1.25	Graph von $V(t)$ für $I = -40$ und $V(0) = -90, (HH)_{-40}$	43
1.26	Graph von $V(t)$ für $I = 40$ und $V(0) = -90, (HH)_{40}$	43
1.27	Transportvorgänge der Ca^{2+} -Ionen	48
1.28	Regulationsschema nach ABBOTT et al. [AM93]	49
1.29	Regulationsschema nach ABBOTT et al. [AM98]	53
2.1	Graph von Q_{11} bei Reduktion auf Dimension 3	59
2.2	Graph von Q_{21} bei Reduktion auf Dimension 2	61
2.3	Approximation von $\phi_1(V)$ durch $\phi_{2,0,25}(V)$ (gestrichelt)	62
2.4	Approximation von $\phi_1(V)$ durch $\phi_{2,10,5}(V)$ (gestrichelt)	63
2.5	Graph von $f_1(V)$	65

2.6	Graph von $f_h(V)$	66
2.7	Graph von $f_{2;10,5}(V)$	67
2.8	Graph von $f_{2;0,25}(V)$	69
2.9	Graph von $V(t)$ für $I = 0$ und $V(0) = -60$, alle Systeme im Vergleich	70
2.10	Graph von $V(t)$ für $I = 0$ und $V(0) = -70$, alle Systeme im Vergleich	71
2.11	Graph von $V(t)$ für $I = 0$ und $V(0) = -80$, alle Systeme im Vergleich	71
2.12	Graph von $40 + f_1(V)$	72
2.13	Graph von $40 + f_{2;10,5}(V)$	75
2.14	Graph von $40 + f_{2;0,25}(V)$	76
2.15	Graph von $V(t)$ für $I = 40$ und $V(0) = -60$, Systeme im Vergleich	77
2.16	Graph von $V(t)$ für $I = 40$ und $V(0) = -70$, Systeme im Vergleich	78
2.17	Graph von $V(t)$ für $I = 40$ und $V(0) = -80$, Systeme im Vergleich	78
2.18	Graph von $V(t)$ für $I = -40$ und $V(0) = -60$, alle Systeme im Vergleich	79
3.1	Graph von $f_{2;0,25}(V)$ für $I = -30$ mit drei Nullstellen	100
3.2	Vergleich der Systeme $(\text{VFN})_0$ und $(\text{VFNA})_{0;0,25}$	106
3.3	Vergleich der Systeme $(\text{VFN})_0$ und $(\text{VFNA})_{0;0,25}$ für variierendes G_{Na}	107
3.4	Vergleich der Systeme $(\text{VFN})_0$ und $(\text{VFNA})_{0;0,25}$ für variierendes G_K	107
4.1	Graphen von $\kappa_{Na}([Ca^{2+}])$ und $\kappa_K([Ca^{2+}])$ im Vergleich	117
4.2	Graph von $\psi(V)$	117
4.3	Graphen von $V(t)$ im Vergleich	125
4.4	Graphen von $V(t)$ im Vergleich	126
4.5	Graph von $V(t)$ für $I = 0$, $V(0) = -90$ und $k = \frac{1}{100}$	127
4.6	Graphen von $V(t)$ im Vergleich	128
4.7	Graph von $V(t)$ für $I = 0$, $V(0) = -90$ und $C_T = 0,05$	151
4.8	Graphen von $V(t)$ im Vergleich	151
4.9	Graph von $V(t)$ für $I = 0$, $V(0) = -90$, $G_{Na} = 60$ und $G_K = 18$	164

Symbolverzeichnis

$(2STM)_{50;0}$	modifiziertes fünfdimensionales Differentialgleichungssystem nach ABBOTT und MARDER mit $I = 0$ und $\tau_{Na} = \tau_K = 50s$ zur Steuerung der Homöostase, Seite 124
$(2STM)_{50;I}$	modifiziertes fünfdimensionales Differentialgleichungssystem nach ABBOTT und MARDER mit $I \in \mathbb{R}$ und $\tau_{Na} = \tau_K = 50s$ zur Steuerung der Homöostase, Seite 123
$(2STM)_{\tau;I}$	modifiziertes fünfdimensionales Differentialgleichungssystem nach ABBOTT und MARDER mit $I \in \mathbb{R}$ und τ_{Na}, τ_K beliebig zur Steuerung der Homöostase, Seite 123
$(2STMG)_{\tau;I}$	fünfdimensionales Differentialgleichungssystem nach ABBOTT und MARDER mit $I \in \mathbb{R}$ und τ_{Na}, τ_K beliebig zur Steuerung der Homöostase in einer generellen Form, Seite 128
$(FH)_0$	zweidimensionales Differentialgleichungssystem nach FITZHUGH (1961) mit $I = 0$, Seite 65
$(FH)_I$	zweidimensionales Differentialgleichungssystem nach FITZHUGH (1961) mit $I \in \mathbb{R}$, Seite 56
$(HH)_0$	vierdimensionales Differentialgleichungssystem nach HODGKIN und HUXLEY (1952) mit $I = 0$, Seite 37
$(HH)_I$	vierdimensionales Differentialgleichungssystem nach HODGKIN und HUXLEY (1952) mit $I \in \mathbb{R}$, Seite 11
$(HH)_{-40}$	vierdimensionales Differentialgleichungssystem nach HODGKIN und HUXLEY (1952) mit $I = -40$, Seite 42
$(HH)_{40}$	vierdimensionales Differentialgleichungssystem nach HODGKIN und HUXLEY (1952) mit $I = 40$, Seite 40
$(HH)_{\tau;I}$	vierdimensionales Differentialgleichungssystem nach HODGKIN und HUXLEY (1952) mit $I \in \mathbb{R}$ und $\tau > 0$, Seite 80

SYMBOLVERZEICHNIS

(STM) _{50;0}	fünfdimensionales Differentialgleichungssystem nach ABBOTT und MARDER mit $I = 0$ und $\tau_{Na} = \tau_K = 50s$ zur Steuerung der Homöostase, Seite 122
(STM) _{50;I}	fünfdimensionales Differentialgleichungssystem nach ABBOTT und MARDER mit $I \in \mathbb{R}$ und $\tau_{Na} = \tau_K = 50s$ zur Steuerung der Homöostase, Seite 120
(STM) _{τ;I}	fünfdimensionales Differentialgleichungssystem nach ABBOTT und MARDER mit $I \in \mathbb{R}$ und τ_{Na}, τ_K beliebig zur Steuerung der Homöostase, Seite 120
(VFN) ₀	reduziertes Differentialgleichungssystem mit $I = 0$, Seite 64
(VFN) _I	reduziertes Differentialgleichungssystem mit $I \in \mathbb{R}$, Seite 62
(VFN) ₃₀	reduziertes Differentialgleichungssystem mit $I = 30$, Seite 104
(VFNA) _{0;0,25}	reduziertes Differentialgleichungssystem mit approximierter rationaler Funktion $\phi_{2;0,25}(V)$ und $I = 0$, Seite 68
(VFNA) _{0;10,5}	reduziertes Differentialgleichungssystem mit approximierter rationaler Funktion $\phi_{2;10,5}(V)$ und $I = 0$, Seite 67
(VFNA) _{I;0,25}	reduziertes Differentialgleichungssystem mit approximierter rationaler Funktion $\phi_{2;0,25}(V)$ und $I \in \mathbb{R}$, Seite 63
(VFNA) _{I;10,5}	reduziertes Differentialgleichungssystem mit approximierter rationaler Funktion $\phi_{2;10,5}(V)$ und $I \in \mathbb{R}$, Seite 63
(VFNA) _{I;ξ}	reduziertes Differentialgleichungssystem mit approximierter rationaler Funktion $\phi_{2;\xi}(V)$ und $I \in \mathbb{R}$, Seite 62
(VFNG) ₀	reduziertes Differentialgleichungssystem mit $I = 0$ in einer generellen Form, Seite 90
(VFNG) _I	reduziertes Differentialgleichungssystem mit $I \in \mathbb{R}$ in einer generellen Form, Seite 85
(VFNG) _{0;G_{Na}}	reduziertes Differentialgleichungssystem mit $I = 0$ und $G_{Na} = 0$ in einer generellen Form, Seite 108
(VFNG) _{I;G_{Na}}	reduziertes Differentialgleichungssystem mit $I \in \mathbb{R}$ und $G_{Na} = 0$ in einer generellen Form, Seite 108
(v2STM) _{50;I}	fünfdimensionales Differentialgleichungssystem in einer alternativen Variante mit $I \in \mathbb{R}$ und $\tau_{Na} = \tau_K = 50s$ zur Steuerung der Homöostase, Seite 147
(v2STM) _{τ;I}	fünfdimensionales Differentialgleichungssystem in einer alternativen Variante mit $I \in \mathbb{R}$ und τ_{Na}, τ_K beliebig zur Steuerung der Homöostase, Seite 147

$(v2\text{STMG})_{\tau,I}$	fünfdimensionales Differentialgleichungssystem in einer alternativen Variante mit $I \in \mathbb{R}$ und τ_{Na}, τ_K beliebig zur Steuerung der Homöostase in einer generellen Form, Seite 151
A	Jacobimatrix des Systems $(\text{VFNG})_I$ für $I \in \mathbb{R}$, Seite 91
A_1	Jacobimatrix des Systems $(\text{VFN})_I$ für $I \in \mathbb{R}$, Seite 65
A_H	Jacobimatrix des Systems $(\text{HH})_I$ für $I \in \mathbb{R}$, Seite 38
A_h	Jacobimatrix des Systems $(\text{FH})_I$ für $I \in \mathbb{R}$, Seite 66
$A_{2;0,25}$	Jacobimatrix des Systems $(\text{VFNA})_{I;0,25}$ für $I \in \mathbb{R}$, Seite 69
$A_{2;10,5}$	Jacobimatrix des Systems $(\text{VFNA})_{I;10,5}$ für $I \in \mathbb{R}$, Seite 68
A^-	Bezeichnung für weitere Anionen wie Proteine, Aminosäuren, Sulfate, Phosphate, Carbonsäure-Anionen und andere negativ geladene Ionen, Seite 24
$\tilde{A}$	Jacobimatrix des Systems $(\text{VFNG})_{I;G_{Na}}$ für $I \in \mathbb{R}$, Seite 108
ATP	Adenosintriphosphat, Seite 28
a	positive Konstante im System von NAGUMO, Seite 56
$\alpha_h(V)$	Öffnungsrate zur Inaktivierung des Natriumkanals, Seite 16
$\alpha_m(V)$	Öffnungsrate zur Aktivierung des Natriumkanals, Seite 16
$\alpha_n(V)$	Öffnungsrate des Kaliumkanals, Seite 14
B	Jacobimatrix des Systems $(2\text{STMG})_{\tau,I}$, Seite 135
B_1	Teilmatrix der Jacobimatrix des Systems $(2\text{STMG})_{\tau,I}$, Seite 136
B_2	Teilmatrix der Jacobimatrix des Systems $(2\text{STMG})_{\tau,I}$, Seite 136
$\tilde{B}$	Jacobimatrix des Systems $(2\text{STMG})_{\tau,I}$ für $\gamma = 0$, Seite 136
b	positive Konstante im System von NAGUMO, Seite 56
$\beta_h(V)$	Schließrate zur Inaktivierung des Natriumkanals, Seite 16
$\beta_m(V)$	Schließrate zur Aktivierung des Natriumkanals, Seite 16
$\beta_n(V)$	Schließrate des Kaliumkanals, Seite 14
C_m	Kapazität der Zellmembran, aufgefasst als Plattenkondensator, Seite 12

SYMBOLVERZEICHNIS

C_T	Targetkonzentration für Calcium, Seite 50
$[Ca^{2+}]$	intrazelluläre Calciumkonzentration, Seite 46
$[Ca^{2+}]_0$	intrazelluläre Calciumkonzentration im Gleichgewicht, Seite 124
$C(V)$	intrazelluläre Calciumkonzentration im Gleichgewicht, abhängig von der Spannung V , Seite 124
Ca^{2+}	Calciumionen, Seite 46
Cl^-	Chloridionen, Seite 24
c	positive Konstante im System von NAGUMO, Seite 56
c_m	spezifische Kapazität der Zellmembran, aufgefasst als Plattenkondensator, Seite 22
γ	Umrechnungsfaktor, Seite 51
γ^*	obere Schranke für γ , Seite 137
d	Zelldurchmesser, Seite 118
Δ	Steigung der Funktionen $\kappa_i([Ca^{2+}])$, Seite 50
E_0	lokale Maximumstelle der Funktion $\phi(V)$, Seite 86
E_1	erste Wendestelle der Funktion $\phi(V)$, Seite 86
E_2	zweite Wendestelle der Funktion $\phi(V)$, Seite 86
E_3	Wendestelle der Funktion $\eta_n(V)$, Seite 87
E_4	Wendestelle der Funktion $\psi(V)$, Seite 130
E_5	lokale Minimalstelle der Funktion $I_{Ca}(V)$, Seite 130
E_6	Wendestelle der Funktion $I_{Ca}(V)$, Seite 131
E_i	Gleichgewichts- bzw. NERNST-Potential für einen beliebigen Ionenstrom, Seite 27
E_K	Gleichgewichts- bzw. NERNST-Potential für den Kaliumstrom, Seite 12
E_L	Gleichgewichts- bzw. NERNST-Potential für den Leckstrom, Seite 12
E_r	Ruhepotential, Seite 24

E_{Ca}	Gleichgewichts- bzw. NERNST-Potential für den Calciumstrom, Seite 117
E_{Na}	Gleichgewichts- bzw. NERNST-Potential für den Natriumstrom, Seite 12
ER	endoplasmatisches Retikulum, Seite 47
e	Elementarladung, Seite 118
F	FARADAY-Konstante, Seite 27
$f_1(V)$	reelle Funktion zur Berechnung des stationären Wertes von V des Systems (VFN) ₀ , Seite 64
$f_h(V)$	reelle Funktion zur Berechnung des stationären Wertes von V des Systems (FH) ₀ , Seite 66
$f_{2,0,25}(V)$	reelle Funktion zur Berechnung des stationären Wertes von V des Systems (VFNA) _{0,0,25} , Seite 68
$f_{2,10,5}(V)$	reelle Funktion zur Berechnung des stationären Wertes von V des Systems (VFNA) _{0,10,5} , Seite 67
$f^{-1}(V)$	Umkehrfunktion der Funktion f , Seite 104
$f(V)$	reelle Funktion zur Berechnung des stationären Wertes von V des Systems (VFNG) _I , Seite 88
$\tilde{f}(V)$	reelle Funktion zur Berechnung des stationären Wertes von V des Systems (VFNG) _{0,G_{Na}} , Seite 108
G_K	Maximalleitfähigkeit des Kaliumkanals, Seite 13
G_L	Maximalleitfähigkeit des Leckkanals, Seite 12
G_{Ca}	Maximalleitfähigkeit des Calciumkanals, Seite 51
G_{Na}	Maximalleitfähigkeit des Natriumkanals, Seite 13
G_K^0	Leitfähigkeit des Kaliumkanals im Gleichgewicht, Seite 124
$G_K^0(V)$	Leitfähigkeit des Kaliumkanals im Gleichgewicht, abhängig von der Spannung V , Seite 124
G_{Na}^0	Leitfähigkeit des Natriumkanals im Gleichgewicht, Seite 124
$G_{Na}^0(V)$	Leitfähigkeit des Natriumkanals im Gleichgewicht, abhängig von der Spannung V , Seite 124

SYMBOLVERZEICHNIS

$g_1(V)$	reelle Funktion zur Berechnung des stationären Wertes von V des Systems (2STMG) $_{\tau;I}$, Seite 131
$g_2(V)$	reelle Funktion zur Berechnung des stationären Wertes von V des Systems (v2STMG) $_{\tau;I}$, Seite 153
g_K	spannungsabhängige Leitfähigkeit des Kaliumkanals, Seite 13
g_{Na}	spannungsabhängige Leitfähigkeit des Natriumkanals, Seite 13
h	Gatingvariable, die für die Inaktivierung des Natriumkanals verantwortlich ist, Seite 16
h_0	stationärer Wert für die Gatingvariable h , Seite 38
$h_\infty(V)$	Gatingvariable h im Gleichgewicht, Version nach FITZHUGH [FH60], Seite 56
$\eta_h(V)$	Gatingvariable h im Gleichgewicht, Seite 18
$\eta_m(V)$	Gatingvariable m im Gleichgewicht, Seite 18
$\eta_n(V)$	Gatingvariable n im Gleichgewicht, Seite 15
I	Gesamtstrom, der durch die Membran des Neurons fließt, Seite 12
I_C	kapazitiver Strom, Seite 12
I_i	beliebiger Ionenstrom, Seite 12
I_K	Strom aus K^+ -Ionen, Seite 12
I_L	Leckstrom, überwiegend bestehend aus Chloridionen, Seite 12
I_{Ca}	Strom aus Ca^{2+} -Ionen, Seite 50
I_{Na}	Strom aus Na^+ -Ionen, Seite 12
IP_3	Inosit-Triphosphat, Seite 47
K^+	Kaliumionen, Seite 24
k	Abbaurate für Calcium, Seite 51
$\kappa_K([Ca^{2+}])$	sigmoide Funktion der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zur Modellierung des dynamischen Verhaltens der Leitfähigkeit G_K im Steuerungsmodell von ABBOTT und MARDER, Seite 49

$\kappa_{Na}([Ca^{2+}])$	sigmoide Funktion der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zur Modellierung des dynamischen Verhaltens der Leitfähigkeit G_{Na} im Steuerungsmodell von ABBOTT und MARDER, Seite 49
$\kappa_K([Ca^{2+}])$	sigmoide Funktion der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zur Modellierung des dynamischen Verhaltens der Leitfähigkeit G_K im alternativen Steuerungsmodell, Seite 146
$\kappa_{Na}([Ca^{2+}])$	sigmoide Funktion der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zur Modellierung des dynamischen Verhaltens der Leitfähigkeit G_{Na} im alternativen Steuerungsmodell, Seite 146
$\bar{\kappa}_K([Ca^{2+}])$	sigmoide Funktion der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zur Modellierung des dynamischen Verhaltens der Leitfähigkeit G_K im alternativen Steuerungsmodell in einer modifizierten Form, Seite 147
$\bar{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}])$	sigmoide Funktion der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zur Modellierung des dynamischen Verhaltens der Leitfähigkeit G_{Na} im alternativen Steuerungsmodell in einer modifizierten Form, Seite 147
$\tilde{\kappa}_K([Ca^{2+}])$	sigmoide Funktion der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zur Modellierung des dynamischen Verhaltens der Leitfähigkeit G_K im Steuerungsmodell von ABBOTT und MARDER in einer modifizierten Form, Seite 50
$\tilde{\kappa}_{Na}([Ca^{2+}])$	sigmoide Funktion der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zur Modellierung des dynamischen Verhaltens der Leitfähigkeit G_{Na} im Steuerungsmodell von ABBOTT und MARDER in einer modifizierten Form, Seite 50
$L_f(\Phi)$	LIE-Ableitung von Φ bezüglich f , Seite 58
m	Gatingvariable, die für die Aktivierung des Natriumkanals verantwortlich ist, Seite 16
m_0	stationärer Wert für die Gatingvariable m , Seite 38
N	Teilchenzahl, Seite 118
Na^+	Natriumionen, Seite 24
n	Gatingvariable, die für das Öffnen des Kaliumkanals verantwortlich ist, Seite 13
n	Stoffmenge, Seite 119
n_0	stationärer Wert für die Gatingvariable n , Seite 38
N_A	AVOGADRO-Konstante, Seite 118

SYMBOLVERZEICHNIS

$n_{\infty}(V)$	Gatingvariable n im Gleichgewicht, Version nach FITZHUGH [FH60], Seite 56
$n_{\infty}(V)$	Gatingvariable n im Gleichgewicht, Version nach KEENER und SNEYD [KS98], Seite 34
P_K	Wahrscheinlichkeit, dass der Kaliumkanal geöffnet ist, Seite 13
P_{Na}	Wahrscheinlichkeit, dass der Natriumkanal geöffnet ist, Seite 13
$p(V)$	Polynom dritten Grades im System von NAGUMO, Seite 56
$\phi(V)$	Funktion, die sich bei Reduktion auf Dimension 2 ergibt im allgemeinen Fall, Seite 86
$\phi_1(V)$	Funktion, die bei der Reduktion auf Dimension 2 entsteht, Seite 18
$\phi_{2;0,25}(V)$	rationale Approximation der Funktion $\phi_1(V)$ durch $\phi_{2;\xi}(V)$ für $\xi = 0,25$, Seite 62
$\phi_{2;10,5}(V)$	rationale Approximation der Funktion $\phi_1(V)$ durch $\phi_{2;\xi}(V)$ für $\xi = 10,5$, Seite 63
$\phi_{2;\xi}(V)$	rationale Approximation der Funktion $\phi_1(V)$, Seite 62
$\psi(V)$	Funktion zur Darstellung von $I_{Ca}(V)$ als MORRIS-LECAR-Strom, Seite 50
Q	Ladung, Seite 12
$q^*([Ca^{2+}], V)$	Funktion zur Modellierung der Bilanzgleichung für Calcium im alternativen Steuerungsmodell, Seite 146
$q([Ca^{2+}], V)$	Funktion zur Modellierung der Bilanzgleichung für Calcium im alternativen Steuerungsmodell, Seite 148
R	allgemeine Gaskonstante, Seite 27
R	elektrischer Widerstand, Seite 22
R	positiv invariante Menge für das System $(VFNG)_I$, Seite 100
R'	positiv invariante Menge für das System $(VFNG)_0$, Seite 103
T	absolute Temperatur, Seite 27
τ	Zeitkonstante bei der Reduktion des Systems $(2STMG)_{\tau,I}$ mit TIKHONOV, Seite 138
τ	Zeitkonstante bei der Reduktion des Systems $(v2STMG)_{\tau,I}$ mit TIKHONOV, Seite 155

τ	Zeitkonstante für Gatingvariablen m und h bei der Reduktion des Systems $(HH)_I$ mit TIKHONOV, Seite 80
τ_i	Zeitkonstante für eine beliebige Ionen-Leitfähigkeit, Seite 49
τ_K	Zeitkonstante für die Kalium-Leitfähigkeit, Seite 120
$\tau_n(V)$	Zeitkonstante für den Kaliumkanal, Seite 34
τ_{Na}	Zeitkonstante für die Natrium-Leitfähigkeit, Seite 120
U_1	Teilmenge des $\mathbb{R}^2$, Seite 102
U_2	Teilmenge des $\mathbb{R}^2$, Seite 102
V	Spannung, die über der Membran des Neurons abfällt, Seite 12
V_0	stationärer Wert für die Spannung V , Seite 38
$V_\star$	Spannungswert mit $V_\star \leq E_K$, Seite 100
$V^\star$	Spannungswert mit $V^\star \geq E_{Na}$, Seite 100
$V(t)$	Lösung des Differentialgleichungssystems, Seite 38
W	neue Variable im System von NAGUMO, Seite 56
ζ	Parameter zur Approximation der Funktion $\phi_1(V)$, Seite 62
z	Ladungszahl/ Wertigkeit eines Ions, Seite 27

Literaturverzeichnis

- [AD01] L. ABBOTT, P. DAYAN: Theoretical Neuroscience, Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems. The MIT Press, 2001.
- [AM98] L. ABBOTT, J. GOLOWASCH, Z. LIU, E. MARDER: A model neuron with activity-dependent conductances regulated by multiple calcium sensors. J Neurosci 1998; 18: 2309-2320.
- [AL93] L. ABBOTT, G. LE MASSON: Analysis of Neuron Models with Dynamically Regulated Conductances. Neural Computation 1993; 5: 823-842.
- [AM93] L. ABBOTT, G. LE MASSON, E. MARDER: Activity-dependent regulation of conductances in model neurons. Science 1993; 259: 1915-1917.
- [AM94] L. ABBOTT, E. MARDER, M. SIEGEL: Activity-dependent current distributions in model neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. 1994; 91: 11308-11312.
- [ANYo] S. ARIMOTO, J. NAGUMO, S. YOSHIKAWA: An active pulse transmission line simulating nerve axon. Proc IRE. 1962; 50:2061-2070.
- [BEGM] F. BUCHHOLTZ, I. EPSTEIN, J. GOLOWASCH, E. MARDER: Mathematical Model of an Identified Stomatogastric Ganglion Neuron. Journal of Neurophysiology 1992; 67: 332-340.
- [Ca03] N. CAMPBELL: Biologie. Spektrum Verlag. 6. Auflage 2003.
- [Cr87] J. CRONIN: Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory. Cambridge University Press. 1. Auflage 1987.
- [Ec00] R. ECKERT: Tierphysiologie. Thieme Verlag. 3. Auflage 2000.
- [FH55] R. FITZHUGH: Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. Bull. Math. Biophysics. 1955; 17:257-278.
- [FH60] R. FITZHUGH: Thresholds and Plateaus in the Hodgkin-Huxley Nerve Equations. Journal of General Physiology 1960; : 43:867-896.
- [FH61] R. FITZHUGH: Theoretical models of nerve membrane. Biophys. J. 1961; : 445-466.
- [Fo84] O. FORSTER: Analysis 3, Integralrechnung im $\mathbb{R}^n$ mit Anwendungen. Vieweg. 3. Auflage 1984.
- [GW95] W. GEHRING, R. WEHNER: Zoologie. Thieme Verlag. 23. Auflage 1995.

- [Hi92] B. HILLE: Ionic Channels of Excitable Membranes. Sinauer Associates Inc., U.S., 1992.
- [HH52a] A. HODGKIN, A. HUXLEY: Measurement of Current-Voltage Relations in the Membrane of the Giant Axon of Loligo. J. Physiol. 1952(a); 117: 424-448.
- [HH52b] A. HODGKIN, A. HUXLEY: Currents Carried by Sodium and Potassium Ions Through the Membrane of the Giant Axon of Loligo. J. Physiol. 1952(b); 117: 449-472.
- [HH52c] A. HODGKIN, A. HUXLEY: The Components of Membrane Conductance in the Giant Axon of Loligo. J. Physiol. 1952(c); 117: 473-496.
- [HH52d] A. HODGKIN, A. HUXLEY: The Dual Effect of Membrane Potential on Sodium Conductance in the Giant Axon of Loligo. J. Physiol. 1952(d); 117: 497-506.
- [HH52e] A. HODGKIN, A. HUXLEY: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol. 1952(e); 117: 500-544.
- [KS96] E. KANDEL, J. SCHWARTZ: Neurowissenschaften. Spektrum Verlag, 1996.
- [KS98] J. KEENER, J. SNEYD: Mathematical Physiology. Springer, 1998.
- [Kr97] G. KRAUSS: Biochemie der Regulation und Signaltransduktion. Wiley-VCH, 1997.
- [SKAn] A. KRIEG: Skript zur Analysis II, Lehrstuhl A für Mathematik, RWTH Aachen, 2004.
- [SKDy] A. KRIEG, S. WALCHER: Skript zu Dynamischen Systemen, Lehrstuhl A für Mathematik, RWTH Aachen, 2007.
- [MP02] E. MARDER, A. PRINZ: Modeling stability in neuron and network function: the role of activity in homeostasis. BioEssays 2002; 24: 1145-1154.
- [Mu02] J. MURRAY: Mathematical Biology. Springer, 2002.
- [Nö08] L. NÖTHEN: Dissertation, Lehrstuhl A für Mathematik, RWTH Aachen, 2008.
- [Sn05] J. SNEYD: Tutorials in Mathematical Biosciences 2: Mathematical Modeling of Calcium Dynamics and Signal Transduction: v. 2. Springer, Berlin. 1. Auflage, 2005.
- [Ve05] F. VERHULST: Methods and Applications of Singular Perturbations. Boundary Layers and Multiple Timescale Dynamics. Springer, Berlin. 1. Auflage, 2005.

Curriculum Vitae

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Daniela Monika Dossing
Geburtsdatum	18. September 1978
Geburtsort	Bardenberg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

AUSBILDUNG

02/05-09/08	RWTH AACHEN 03/08-09/08: Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Lehrstuhl A für Mathematik 03/05-03/08: Promotionsstipendiatin des Graduiertenkollegs 775 ‘Hierarchie und Symmetrie in mathematischen Modellen’ (DFG) 02/05-03/05: Wissenschaftliche Hilfskraft am Lehrstuhl A für Mathematik
02/03-01/05	STUDIENSEMINAR FÜR LEHRÄMTER AN SCHULEN, AACHEN Seminar für das Lehramt an Gymnasien und Gesamtschulen Ausbildungsschule: Städtisches Gymnasium der Stadt Würselen
10/98-11/02	RWTH AACHEN Studium der Mathematik und Biologie für das Lehramt der Sekundarstufe II 18.11.2002: Erstes Staatsexamen für die Lehramter für die Sek. II und I
01/95-06/98	KAISER-KARLS-GYMNASIUM DER STADT AACHEN 20.06.1998: Allgemeine Hochschulreife
08/89-12/94	STÄDTISCHES GYMNASIUM HERZOGENRATH
08/85-07/89	KATHOLISCHE GRUNDSCHULE HERZOGENRATH-MITTE

CURRICULUM VITAE

TÄTIGKEITEN

04/04-01/05	RWTH AACHEN Wissenschaftliche Hilfskraft am Lehrstuhl A für Mathematik
11/02-01/03	RWTH AACHEN Wissenschaftliche Hilfskraft am Lehrstuhl A für Mathematik
08/01-10/06	RWTH AACHEN Übungsgruppenleiterin im Rahmen des Studienvorkurses Mathematik
10/99-12/01	RWTH AACHEN Studentische Hilfskraft an den mathematischen und biologischen Instituten der RWTH Aachen

Daniela Dossing

Aachen, den 25. Juli 2008