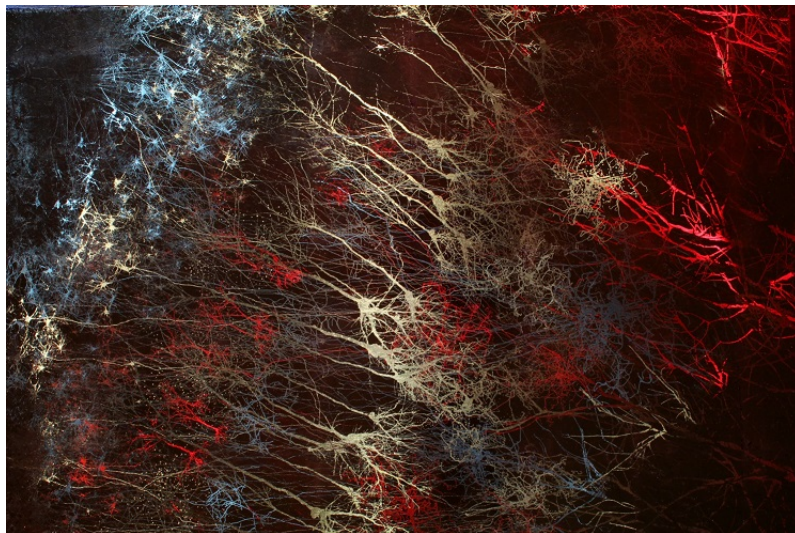


Δυναμικά Συστήματα με Εφαρμογές στο Μοντέλο Hodgkin - Huxley

Διπλωματική Εργασία

Γιαννοπούλου Ουρανία



Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών
Τομέας Μαθηματικών
Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
Νοέμβριος 2014



Επιβλέπων: Δ. Τζανετής, Ομ. Καθηγητής

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα Δυναμικά συστήματα με Εφαρμογές στο Μοντέλο Hodgkin - Huxley, εκπονήθηκε στα πλαίσια της απόκτησης διπλώματος από την σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών του ΕΜΠ.

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω κατά κύριο λόγο θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή Δημήτριο Ε. Τζανετή, ο οποίος έδειξε εμπιστοσύνη, δίνοντάς μου τη δυνατότητα να εκπονήσω την πτυχιακή μου εργασία στο συγκεκριμένο επιστημονικό θέμα. Τον ευχαριστώ επίσης για τις πολύτιμες γνώσεις και συμβουλές που μου παρείχε καθόλη τη διάρκεια της εργασίας.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Κο Α. Χαραλαμπίδου, την Καθηγήτρια Κα Κ. Κυριάκη και τον Επίκουρο Καθηγητή Κο Ι. Καραφύλλη που δέχτηκαν να είναι στην τριμελή εξεταστική επιτροπή μου.

Επιβλέπων Καθηγητής:

Ομ. Καθηγητής Δ. Τζανετής

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Αν. Καθηγητής Α. Χαραλαμπίδου

Καθηγήτρια Κα Κ. Κυριάκη

Επ. Καθηγητής Ι. Καραφύλλης

Περίληψη

Η ποιοτική μελέτη των διαφορικών εξισώσεων αποτέλεσε την σημαντικότερη προσέγγιση σε προβλήματα εφαρμοσμένων μαθηματικών. Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει σκοπό να περιγράψει τα δυναμικά συστήματα των μοντέλων νευρώνων.

Στο πρώτο κεφάλαιο, γίνεται αναφορά στην θεωρία ευστάθειας γραμμικών και μη γραμμικών συστημάτων. Παρουσιάζονται οι αρχές γύρω από την θεωρία ευστάθειας των δυναμικών συστημάτων που περιλαμβάνουν την εύρεση του τύπου ισορροπίας και των τύπων διακλάδωσης.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, αναφέρονται τα απαραίτητα εισαγωγικά στοιχεία από την θεωρία της μαθηματικής βιολογίας, με σκοπό να υποστηρίξουν την παρουσίαση των σχετικών μοντέλων.

Στο τρίτο κεφάλαιο, γίνεται διερεύνηση των δυναμικών συστημάτων που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν μαθηματικά μοντέλα για την ανάπτυξη των δυναμικών δράσης. Στον πυρήνα αυτών βρίσκεται το μοντέλο Hodgkin - Huxley και αφορά μία από τις πιο βασικές διαδικασίες των ανώτερων οργανισμών: την διάδοση των ηλεκτρικών σημάτων κατά μήκος των νευρωνικών αξόνων και δενδριτών.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, υπάρχει η σύνοψη που περιλαμβάνει την ανασκόπηση των μοντέλων που παρουσιάστηκαν καθώς και θέματα για περαιτέρω μελέτη συνοδευόμενα από προτεινόμενη βιβλιογραφία.

Abstract

Qualitative study of differential equations was the most important problems in applied mathematics. This thesis aims to describe the dynamical systems of neuronal activity. The first chapter, refers to the stability theory of linear and nonlinear systems. Featured are around the stability theory of dynamical systems which include finding the equilibrium points and bifurcation types.

The second chapter, includes the necessary theory of mathematical biology, in order to support the presentation of the models. The third chapter, is an investigation of dynamical systems used to describe mathematical models for the development of action potentials. At the core of these, is the model Hodgkin - Huxley which concerns one of the most basic processes of higher organisms: the propagation of electrical signals along the neuronal axons and dendrites.

The fourth chapter, presents the summary of this thesis and includes a review of the models presented as well as subjects for further study followed by recommended bibliography.

Περιεχόμενα

1	Εισαγωγή στα Δυναμικά Συστήματα	6
1.1	Ύπαρξη και Μοναδικότητα Λύσεων	6
1.2	Αυτόνομα Συστήματα	7
1.3	Γραμμικά συστήματα	10
1.3.1	Πίνακες Jordan	10
1.3.2	Τύποι κόμβων και ιδιοτιμές	11
1.4	Μη Γραμμικά Συστήματα	14
1.4.1	Γραμμικοποίηση Συστημάτων	14
1.4.2	Οριακά Σημεία και Οριακοί Κύκλοι	15
1.5	Διακλαδώσεις	17
1.5.1	Διακλάδωση Hopf	17
2	Βασικά στοιχεία της Βιολογίας Νευρώνων	21
2.1	Νευρώνες	22
2.2	Κυτταρική Μεμβράνη	23
2.3	Το Δυναμικό Δράσης	24
2.4	Το Δυναμικό Μεμβράνης	25
2.5	Το Δυναμικό Nernst	26
3	Εφαρμογές	27
3.1	Hodgkin - Huxley	28
3.1.1	Δυναμικό Μεμβράνης	29
3.1.2	Κανάλια και πύλες	30
3.1.3	Επίλυση	34
3.1.4	Διακλαδώσεις	37
3.1.5	Ανάλυση Ευστάθειας	38
3.1.6	Συμπέρασμα	44
3.2	Fitzhugh - Nagumo	46

3.2.1	Επίπεδο φάσεων	47
3.2.2	Διακλαδώσεις	50
3.2.3	Συμπέρασμα	53
3.3	Morris - Lecar	54
3.3.1	Ύπαρξη οριακών κύκλων	56
3.3.2	Διακλαδώσεις	59
3.3.3	Συμπέρασμα	62
4	Σύνοψη	63
4.1	Ανασκόπηση	63
4.2	Θέματα Για Περαιτέρω Μελέτη	66

1

Εισαγωγή στα Δυναμικά Συστήματα

1.1 Ύπαρξη και Μοναδικότητα Λύσεων

Πηγή για αυτή την παράγραφο αποτελεί το σύγγραμμα [1].

Ορισμός 1.1.1 (Ύπαρξη Λύσης) Έστω $f(t, x)$ μία συνάρτηση που λαμβάνει πραγματικές τιμές, με $t, x \in \mathbb{R}$ και πεδίο ορισμού το $D \subseteq \mathbb{R}^2$. Μια συνάρτηση $x(t)$, με t να ανήκει στο διάστημα $I \subseteq \mathbb{R}$, που ικανοποιεί την:

$$\dot{x} = \frac{dx}{dt} = f(t, x(t)), \text{ για κάθε } t \in I \quad (1.1)$$

καλείται λύση της διαφορικής εξίσωσης (1.1).

Μια απαραίτητη συνθήκη για να είναι η $x(t)$ λύση είναι η $(t, x(t)) \in D$ για κάθε $t \in I$, έτσι ώστε το D να περιορίζει το πεδίο ορισμού και το σύνολο τιμών της $x(t)$.

Πρόταση 1.1.1 Αν οι $f, \frac{\partial f}{\partial x}$ είναι συνεχείς σε ένα ανοικτό διάστημα $D' \subseteq D$, τότε δοθέντος ενός τυχαίου $(t_0, x_0) \in D'$ υπάρχει μία μοναδική λύση $x(t)$ του $\dot{x} = f(t, x)$ τέτοια ώστε $x(t_0) = x_0$.

1.2 Αυτόνομα Συστήματα

Πηγή για αυτή την παράγραφο αποτελεί το σύγγραμμα [1].

Ορισμός 1.2.1 (Αυτόνομη εξίσωση) Μια διαφορική εξίσωση της μορφής

$$\dot{x} = f(x), \text{ όπου } x \in S \subseteq \mathbb{R} \text{ με } D = \mathbb{R} \times S \quad (1.2)$$

καλείται αυτόνομη, επειδή το \dot{x} εξαρτάται μόνο από το x .

Ορισμός 1.2.2 (Αυτόνομο Σύστημα) Μια διαφορική εξίσωση της μορφής

$$\dot{\mathbf{x}} \equiv \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (1.3)$$

όπου $\mathbf{x} = (x_1, x_2)$ είναι διάνυσμα του \mathbb{R}^2 , καλείται αυτόνομο σύστημα. Η εξίσωση είναι ισοδύναμη με το σύστημα εξισώσεων

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2) \end{aligned} \quad (1.4)$$

όπου $\mathbf{f}(x_1, x_2) = (f_1(x_1, x_2), f_2(x_1, x_2))$ επειδή $\dot{x} = (\dot{x}_1, \dot{x}_2)$. Μία λύση της (1.3) είναι ένα ζεύγος συναρτήσεων $(x_1(t), x_2(t)), t \in I \subseteq \mathbb{R}$, που ικανοποιεί την (1.4).

Ορισμός 1.2.3 (Σημείο Ισορροπίας) Ένα σημείο \mathbf{x}_0 του \mathbb{R}^2 καλείται σημείο ισορροπίας (ή στάσιμο/κρίσιμο σημείο), του συστήματος, αν ισχύει $\mathbf{f}(\mathbf{x}_0) = \mathbf{x}_0$.

Έστω το σημείο $\mathbf{x}_0 = (x_1(0), x_2(0))$. Κάθε λύση του συστήματος (1.3) που διέρχεται από αυτό το σημείο παριστάνει μία καμπύλη στο επίπεδο Ox_1x_2 . Η λύση συμβολίζεται με $\mathbf{x}(t) = \phi(t, x_0) = (x_1(t), x_2(t))$. Οι καμπύλες των λύσεων ονομάζονται τροχιές και ο χώρος \mathbb{R}^2 ονομάζεται πεδίο φάσης.

Ένας χρήσιμος ιδιαίτερα ορισμός είναι αυτός της στάσιμης λύσης (nullcline). Στα συστήματα δύο διαστάσεων που θα δούμε ο ορισμός έχει ως εξής:

Ορισμός 1.2.4 Οι στάσιμες λύσεις ενός συστήματος

$$\dot{x} = \begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_1(x_1, x_2) \\ f_2(x_1, x_2) \end{pmatrix} = f(x) \quad (1.5)$$

όπου $x \in \mathbb{R}^2$, $f : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$ και $f \in C^\infty(\mathbb{R}^2)$, είναι οι λύσεις του συστήματος

$$\begin{aligned} f_1(x_1, x_2) &= 0 \\ f_2(x_1, x_2) &= 0 \end{aligned} \quad (1.6)$$

Οι τομές των στάσιμων λύσεων καλούνται και στάσιμα σημεία του συστήματος και το γράφημα των f_1 και f_2 είναι ακριβώς το πεδίο φάσεων που ορίστηκε παραπάνω.

Εστω $x_0 \in \mathbb{R}^2$ να είναι ένα στάσιμο σημείο του συστήματος (1.5), τότε ορίζεται ένα νέο διάνυσμα $z \in \mathbb{R}^2$ ως εξής

$$z := x - x_0. \quad (1.7)$$

Άρα

$$\dot{z} = \dot{x} = f(x). \quad (1.8)$$

Το ανάπτυγμα Taylor πρώτης τάξης γύρω από το σημείο x_0 είναι

$$f(x) = f(x_0) + \mathbf{J}(f(x_0))z + o(|z|). \quad (1.9)$$

Αφού το σημείο x_0 είναι στάσιμο σημείο, $f(x_0) = \mathbf{0}$. Θέτοντας $o(|z|) = \mathbf{0}$, προκύπτει

$$f(x) = \mathbf{J}(f(x_0))z, \quad (1.10)$$

όπου $\mathbf{J}(f(x_0))$ είναι ο ιακωβιανός πίνακας της f , στο σημείο x_0 .

Η συμπεριφορά του συστήματος στα στάσιμα σημεία δίνεται από τις ιδιοτιμές του $\mathbf{J}(f(x_0))$. Αυτές είναι

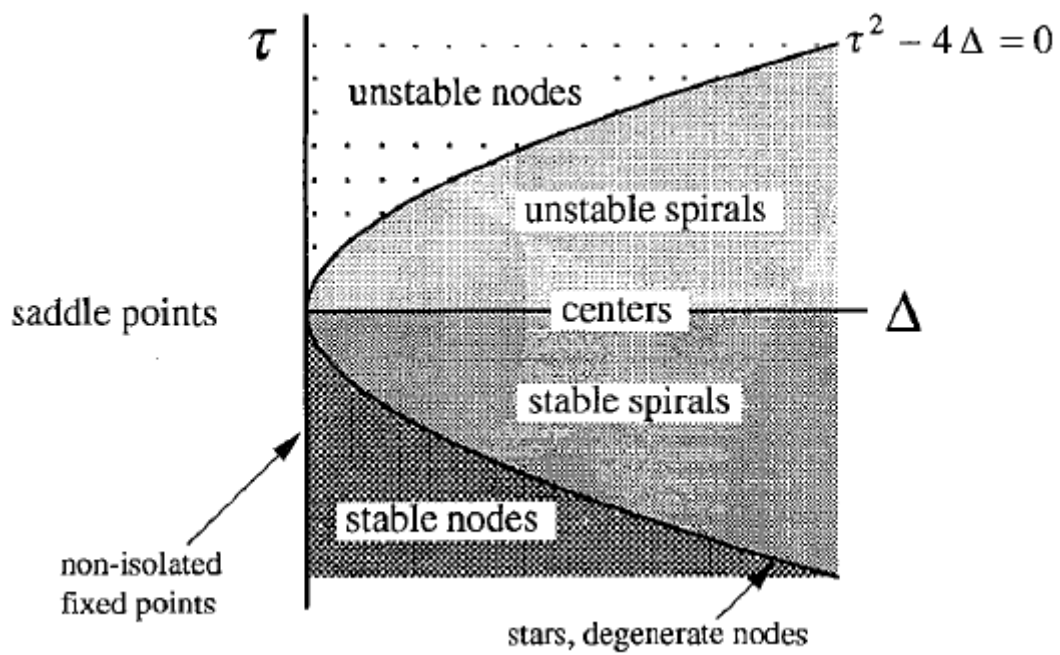
$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{Tr}(\mathbf{J}(f(x_0))) \pm \sqrt{\text{Tr}(\mathbf{J}(f(x_0)))^2 - 4\text{Det}(\mathbf{J}(f(x_0)))}}{2}, \quad (1.11)$$

όπου Tr είναι ο τελεστής ίχνους και Det είναι η διακρίνουσα του $\mathbf{J}(f(x_0))$.

Η ευστάθεια και το είδος του στάσιμου σημείου x_0 είναι:

- $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$, ευσταθής κόμβος.
- $\lambda_1 > \lambda_2 > 0$, ασταθής κόμβος.
- $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$, υπερβολικό στάσιμο σημείο.
- $\lambda_{1,2} = -\alpha \pm i\beta$, ευσταθής εστία/σπείρα.
- $\lambda_{1,2} = \alpha \pm i\beta$, ασταθής εστία/σπείρα.

Στο σχήμα, όπου τ είναι το ίχνος και Δ η διακρίνουσα του ιακωβιανού πίνακα, φαίνεται μία σχηματική αναπαράσταση των τύπων διαφόρων στάσιμων σημείων.



Σχήμα 1.1: Ευστάθεια στάσιμων σημείων, [3].

1.3 Γραμμικά συστήματα

Πηγή για αυτή την παράγραφο αποτελεί το σύγγραμμα [1].

Το σχήμα είναι από το σύγγραμμα [7].

Ένα σύστημα $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, όπου $x \in \mathbb{R}^n$, καλείται γραμμικό σύστημα διάστασης n , αν η απεικόνιση $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ είναι γραμμική. Αν η απεικόνιση $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, όπου $\mathbb{R}^n = \{(x_1, \dots, x_n) \mid x_i \in \mathbb{R}, i = 1, \dots, n\}$, είναι γραμμική, τότε μπορεί να γραφεί στην εξής μορφή πίνακα

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} f_1(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ f_n(x_1, \dots, x_n) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{1,1} & \dots & a_{1,n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m,1} & \dots & a_{m,n} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} \quad (1.12)$$

επομένως το σύστημα $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ γράφεται πλέον στην μορφή

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) = \mathbf{A}\mathbf{x} \quad (1.13)$$

όπου \mathbf{A} είναι ο πίνακας συντελεστών του συστήματος. Αν υποβληθεί το σύστημα (1.13) σε μία γραμμική αλλαγή μεταβλητής της μορφής

$$\mathbf{x} = \sum_{i=1}^n y_i \mathbf{m}_i \quad (1.14)$$

όπου y_i , με $i = 1, 2, \dots, n$ είναι οι συντεταγμένες του \mathbf{x} ως προς την βάση $\{\mathbf{m}_i\}_{i=1}^n$ προκύπτει ότι:

- $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{M}\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{A}\mathbf{M}\mathbf{y}$
- $\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{B}\mathbf{y}$
- $\mathbf{B} = \mathbf{M}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{M}$ (δηλαδή ο \mathbf{B} να είναι όμοιος ως προς τον \mathbf{A}).

Ορισμός 1.3.1 (Όμοιοι πίνακες) Δύο $n \times n$ πίνακες \mathbf{A} , \mathbf{B} είναι όμοιοι αν υπάρχει αντιστρέψιμος \mathbf{P} τέτοιος ώστε $\mathbf{A} = \mathbf{P}\mathbf{B}\mathbf{P}^{-1}$.

1.3.1 Πίνακες Jordan

Πρόταση 1.3.1 Έστω ένας 2×2 πίνακας \mathbf{A} με πραγματικά στοιχεία. Τότε υπάρχει πίνακας \mathbf{M} , με $\det(\mathbf{M}) \neq 0$, τέτοιος ώστε $\mathbf{J} = \mathbf{M}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{M}$, όπου ο \mathbf{J} θα έχει μια από της παρακάτω μορφές:

$$\begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix}, \lambda_1 > \lambda_2, \quad \begin{pmatrix} \lambda_0 & 0 \\ 0 & \lambda_0 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} \lambda_0 & 1 \\ 0 & \lambda_0 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} \alpha & -\beta \\ \beta & \alpha \end{pmatrix}, \beta > 0, \quad (1.15)$$

όπου $\lambda_0, \lambda_1, \lambda_2, \alpha, \beta$ πραγματικοί αριθμοί και $\lambda_1 \neq \lambda_2$.

Χρησιμοποιώντας την μορφή Jordan το αρχικό σύστημα, μέσω του $\mathbf{x} = \mathbf{M}\mathbf{y}$ μετασχηματίζεται στο κανονικό σύστημα $\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{J}\mathbf{y}$, όπου $\mathbf{J} = \mathbf{M}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{M}$ του οποίου η μελέτη, οδηγεί στην επίλυση του αρχικού συστήματος (1.13).

Ορισμός 1.3.2 (Απλό σύστημα) Το γραμμικό σύστημα (1.13) λέγεται **απλό**, αν $\det(\mathbf{A}) \neq 0$ και ο \mathbf{A} έχει μη μηδενικές ιδιοτιμές. Σε αυτήν την περίπτωση η μοναδική λύση του συστήματος

$$\mathbf{Ax} = \mathbf{0}, \quad (1.16)$$

είναι η $\mathbf{x} = \mathbf{0}$ και το μόνο σημείο ισορροπίας είναι το $\mathbf{x} = \mathbf{0}$.

1.3.2 Τύποι κόμβων και ιδιοτιμές

Με βάση την παραπάνω πρόταση, λαμβάνουμε τις ακόλουθες περιπτώσεις από την επίλυση του συστήματος $\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{Jy}$.

1. Ιδιοτιμές πραγματικές και άνισες: $\lambda_1 > \lambda_2$.

Το σύστημα $\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{Jy}$ έχει τη μορφή

$$\dot{y}_1 = \lambda_1 y_1 \text{ και } \dot{y}_2 = \lambda_2 y_2, \quad (1.17)$$

με λύσεις:

$$y_1(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} \text{ και } y_2(t) = c_2 e^{\lambda_2 t} \text{ όπου } c_1, c_2 \in \mathbb{R}, \quad (1.18)$$

επομένως διακρίνουμε τις παρακάτω περιπτώσεις:

- (α') Αν $\lambda_1 \lambda_2 > 0$, τότε η αρχή $(0, 0)$ ονομάζεται **κόμβος** και είναι ασυμπτωτικά ευσταθής για $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$ και ασταθής για $\lambda_1 > \lambda_2 > 0$.
- (β') Αν $\lambda_1 \lambda_2 < 0$, τότε η αρχή $(0, 0)$ ονομάζεται **σημείο σέλας** ή **σάγματος** και είναι ασταθής.
- (γ') Αν $\lambda_1 = 0, \lambda_2 > 0$, τότε το σύστημα έχει λύσεις:

$$y_1(t) = c_1 \text{ και } y_2(t) = c_2 e^{\lambda_2 t}, \quad (1.19)$$

για $c_2 = 0$ έχουμε απειρία σταθερών λύσεων, δηλαδή στάσιμων σημείων. Όλα τα σημεία της ευθείας $y_2 = 0$ είναι στάσιμα.

- (δ') Αν $\lambda_1 = 0, \lambda_2 < 0$, τότε ισχύει η ανάλογη περίπτωση με το γ.
- (ε') Αν $\lambda_1 > 0, \lambda_2 = 0$, τότε ισχύει η αντίστροφη περίπτωση με το γ.
- (ς') Αν $\lambda_1 < 0, \lambda_2 = 0$, τότε ισχύει η αντίστροφη περίπτωση με το α.

2. Ίσες ιδιοτιμές: $\lambda_0 = \lambda_1 = \lambda_2$.

- (α') Ο \mathbf{J} είναι διαγώνιος: οι λύσεις είναι

$$y_1(t) = c_1 e^{\lambda_0 t} \text{ και } y_2(t) = c_2 e^{\lambda_0 t} \text{ όπου } c_1, c_2 \in \mathbb{R}, \quad (1.20)$$

και ο πίνακας \mathbf{J} είναι διαγώνιος της μορφής:

$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \lambda_0 & 0 \\ 0 & \lambda_0 \end{pmatrix}$, και αντιστοιχεί σε έναν κόμβο ο οποίος ονομάζεται **άστρο**, το οποίο είναι ασυμπτωτικά ευσταθές για $\lambda_0 < 0$ και ασταθές για $\lambda_0 > 0$, ενώ για $\lambda_0 = 0$ όλα τα σημεία του επιπέδου είναι κρίσιμα.

(β') Ο \mathbf{J} δεν είναι διαγώνιος: οι λύσεις είναι

$$y_1(t) = (c_1 + c_2)e^{\lambda_0 t} \text{ και } y_2(t) = c_2 e^{\lambda_0 t}, \quad (1.21)$$

και αντιστοιχούν σε ένα **νόθο κόμβο**, ο οποίος είναι ασυμπτωτικά ευσταθής για $\lambda_0 < 0$ και ασταθής για $\lambda_0 > 0$, ενώ για $\lambda_0 = 0$ τότε $y_1 = c_1 + c_2 t$ και $y_2 = c_2$.

3. Μιγαδικές ιδιοτιμές: $\lambda_{1,2} = \alpha \pm i\beta$.

Το σύστημα έχει την μορφή

$$\dot{y}_1 = \alpha y_1 - \beta y_2 \text{ και } \dot{y}_2 = \alpha y_1 + \beta y_2. \quad (1.22)$$

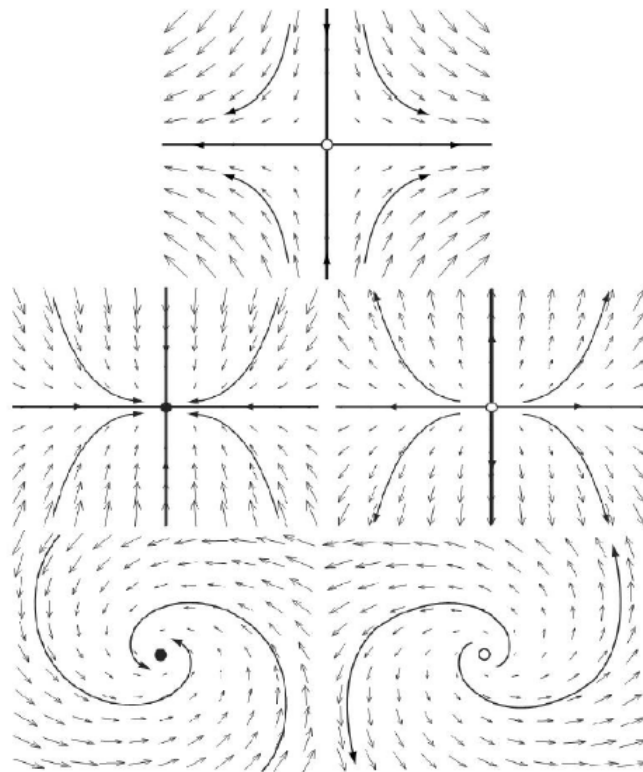
Μετασχηματίζοντας σε πολικές συντεταγμένες $\dot{r} = \alpha r$ και $\dot{\theta} = \beta$ με λύσεις

$$r(t) = r_0 e^{\alpha t} \text{ και } \theta(t) = \beta t + \theta_0, \quad (1.23)$$

προκύπτει ότι:

(α') Αν $\alpha \neq 0$, τότε η αρχή είναι **εστία** ή **σπειροειδές σημείο**, το οποίο είναι ασυμπτωτικά ευσταθές για $\alpha < 0$ και ασταθές για $\alpha > 0$. Το β καθορίζει την γωνιακή ταχύτητα διαγραφής του σπειροειδούς.

(β') Αν $\alpha = 0$, τότε η αρχή είναι **κέντρο** κι επειδή $\dot{r} = 0$, οι τροχιές είναι ομόκεντροι κύκλοι. Αυτή η περίπτωση αποτελεί την μοναδική μη τετριμμένη περιοδική συμπεριφορά, που συναντάται στα γραμμικά συστήματα. Συγκεκριμένα κάθε σημείο εκτός της αρχής, συναντάται ξανά άπειρες φορές με περίοδο $T = \frac{2\pi}{\beta}$.



Σχήμα 1.2: Πεδία φάσης για συγκεκριμένους τύπους σημείων ισορροπίας, σε δυναμικά συστήματα δύο διαστάσεων. Η αρχή $(0, 0)$ είναι ένα στάσιμο σημείο συγκεκριμένα, στο επάνω μέρος, ένα σημείο σέλας, στο μέσο, δύο κόμβοι αριστερά με ευσταθή και δεξιά με ασταθή ισορροπία και στο κάτω μέρος, δύο εστίες, αριστερά με ευσταθή και δεξιά με ασταθή ισορροπία. Τα βέλη αναπαριστούν την συνισταμένη μεταβολή της κατάστασης του συστήματος στο χρόνο, ενώ απεικονίζονται κάποιες τροχιές, [7].

1.4 Μη Γραμμικά Συστήματα

Πηγές για αυτή την παράγραφο αποτελούν τα συγγράμματα [1], [6].

1.4.1 Γραμμικοποίηση Συστημάτων

Ορισμός 1.4.1 (Γραμμικοποίηση) Έστω ότι το σύστημα

$$\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{f}(\mathbf{y}), \quad (1.24)$$

γράφεται στη μορφή

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= ay_1 + by_2 + g_1(y_1, y_2) \\ \dot{y}_2 &= cy_1 + dy_2 + g_2(y_1, y_2) \end{aligned} \quad (1.25)$$

όπου $\frac{g_i(y_1, y_2)}{r} \rightarrow 0$ καθώς $r = (y_1^2 + y_2^2)^{1/2} \rightarrow 0$. Το γραμμικό σύστημα

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= ay_1 + by_2 \\ \dot{y}_2 &= cy_1 + dy_2 \end{aligned} \quad (1.26)$$

καλείται **γραμμικοποίηση** του συστήματος γύρω από την αρχή.

Σε σημεία εκτός του $(0, 0)$, γίνεται η αλλαγή μεταβλητής από ένα σημείο ισορροπίας (ξ, η) του μη γραμμικού συστήματος $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ στο

$$y_1 = x_1 - \xi \text{ και } y_2 = x_2 - \eta \quad (1.27)$$

και έτσι μετατίθεται το σημείο πάλι στην αρχή.

Ορισμός 1.4.2 (Απλό σημείο ισορροπίας) Ένα σημείο ισορροπίας του μη γραμμικού συστήματος $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ καλείται **απλό**, αν το γραμμικοποιημένο σύστημα που του αντιστοιχεί είναι απλό.

Ο ορισμός αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν το σημείο ισορροπίας δεν είναι στην αρχή, εισάγοντας τοπικές συντεταγμένες. Τα συστήματα που έχουν μη απλά σημεία ισορροπίας είναι εκείνα που αντίστοιχα το γραμμικοποιημένο σύστημά τους είναι μη απλό. Αυτά τα συστήματα περιέχουν στο πεδίο φάσης γραμμές ή ακόμη και ολόκληρο πεδίο από σημεία ισορροπίας. Η συμπεριφορά τους αλλάζει δραστικά με την αλλαγή των μη γραμμικών όρων στις συναρτήσεις g_1, g_2 και υπάρχουν άπειροι διαφορετικοί τύποι φασικών πεδίων.

Για την περαιτέρω ανάλυση της ευστάθειας των μη γραμμικών συστημάτων, επειδή αυτή γίνεται σε τοπικό επίπεδο είναι απαραίτητο να αναφερθούν τα επόμενα ώστε να είναι κατανοητό το θεώρημα Γραμμικοποίησης.

Ορισμός 1.4.3 (Περιοχή/Γειτονιά) Μια περιοχή N ενός σημείου $x_0 \in \mathbb{R}^2$ είναι ένα ανοικτό υποσύνολο του \mathbb{R}^2 που περιέχει το σύνολο (δίσκο) $\{x : |x - x_0| < r\}$ για κάποιο $r > 0$.

Ορισμός 1.4.4 (Περιορισμός) Το μέρος του πεδίου φάσης που βρίσκεται μέσα σε μια γειτονιά N του x_0 καλείται **περιορισμός** του πεδίου φάσης στο N .

Ο περιορισμός σε μία περιοχή γύρω από το x_0 στο πεδίο φάσης, χρησιμοποιείται για να υπάρχει η ελευθερία της μελέτης της ευστάθειας οσοδήποτε κοντά στο ζητούμενο σημείο ισορροπίας.

Ορισμός 1.4.5 (Ποιοτικά Ισοδύναμα Συστήματα) Δύο συστήματα λέγονται **ποιοτικά ισοδύναμα** όταν υπάρχει αμφι-συνάρτηση γραμμική ως προς όλες τις μεταβλητές που διατηρεί των προσανατολισμό των τροχιών στα επίπεδα φάσεων.

Θεώρημα 1.4.1 (Θεώρημα Γραμμικοποίησης) Έστω το μη γραμμικό σύστημα

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (1.28)$$

με απλό σημείο ισορροπίας περί την αρχή. Τότε, σε μία περιοχή της αρχής, το πεδίο φάσης του συστήματος και της γραμμικοποίησής του είναι ποιοτικά ισοδύναμα, αν το γραμμικοποιημένο σύστημα δεν είναι κέντρο.

Σημαντικό είναι να παρατηρήσουμε ότι το θεώρημα δεν απορρέει άμεσα από τον ορισμό της γραμμικοποίησης συστήματος. Το νόημα του θεωρήματος συμπυκνώνεται στο ότι η αρχή των αξόνων είναι η μόνη εξαίρεση. Δηλαδή αν οι ιδιοτιμές του γραμμικοποιημένου συστήματος έχουν μη μηδενικό πραγματικό μέρος, τότε τα πεδία φάσης του μη γραμμικού συστήματος και της γραμμικοποίησής του είναι ποιοτικά ισοδύναμα σε μία περιοχή του σημείου ισορροπίας. Αυτά τα σημεία καλούνται **υπερβολικά**.

1.4.2 Οριακά Σημεία και Οριακοί Κύκλοι

Έστω \mathbf{x} ένα σημείο στο πεδίο φάσης της ροής ϕ_t . Το α -οριακό σύνολο, $L_\alpha(\mathbf{x})$ (αντ. ω -οριακό σύνολο, $L_\omega(\mathbf{x})$), του \mathbf{x} περιέχει τα σημεία που προσεγγίζονται από την τροχιά μέσω του \mathbf{x} , καθώς $t \rightarrow -\infty$ (αντ. $+\infty$). Αυτά τα οριακά σημεία του \mathbf{x} προσδιορίζονται ως εξής:

Ορισμός 1.4.6 (α -οριακό σημείο και ω -οριακό σημείο) Ένα σημείο \mathbf{y} καλείται

- α -οριακό σημείο του \mathbf{x} αν υπάρχει ακολουθία $\{t_n\}_{n=1}^\infty \rightarrow -\infty$ καθώς $n \rightarrow \infty$, τέτοια ώστε $\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_{t_n}(\mathbf{x}) = \mathbf{y}$.
- ω -οριακό σημείο του \mathbf{x} αν υπάρχει ακολουθία $\{t_n\}_{n=1}^\infty \rightarrow +\infty$ καθώς $n \rightarrow \infty$, τέτοια ώστε $\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_{t_n}(\mathbf{x}) = \mathbf{y}$.

Γενικά, το οριακό σύνολο $L(\mathbf{x})$ είναι το σύνολο όλων των οριακών σημείων $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$. Αν το \mathbf{x} είναι ασυμπτωτικά ευσταθές, τότε το $L(\mathbf{x})$ αποτελείται μόνο από ένα σημείο. Μια κλειστή τροχιά είναι το οριακό σύνολο κάθε σημείου σε αυτό. Π.χ. αν αν μια κλειστή τροχιά γ είναι οριακός κύκλος, τότε $\gamma \subset L_\alpha(\mathbf{x})$ και $\gamma \subset L_\omega(\mathbf{x})$.

Ορισμός 1.4.7 (Συνεκτικό σύνολο) Ένα σύνολο S καλείται **συνεκτικό** αν κάθε δύο σημεία αυτού, μπορούν να ενωθούν από ένα πεπερασμένο αριθμό ευθύγραμμων τμημάτων τα οποία ανήκουν στο S .

Ορισμός 1.4.8 (Οριακός κύκλος) Μια κλειστή τροχιά C καλείται οριακός κύκλος αν το C είναι υποσύνολο του $L_\alpha(\mathbf{x})$ ή του $L_\omega(\mathbf{x})$, για κάποιο \mathbf{x} που δεν ανήκει στο C .

Για παράδειγμα, σε πολικές συντεταγμένες (r, θ) το σύστημα που χαρακτηρίζεται από μια ασταθή εστία περί την αρχή

$$\begin{aligned}\dot{r} &= ar(1-r) \\ \dot{\theta} &= 1\end{aligned}\tag{1.29}$$

έχει το $|r| = 1$ σαν οριακό κύκλο. Όλες οι μη μηδενικές αρχικές συνθήκες τείνουν στο $|r| = 1$, αλλά δεν συγκλίνουν σε αυτό. Στο εν λόγω παράδειγμα φαίνεται ότι το σύστημα έχει την ιδιότητα οι τροχιές εσωτερικά και εξωτερικά του κύκλου, εκτός από το $\mathbf{x} = \mathbf{0}$, να έλκονται από τον οριακό κύκλο. Αυτό το σύνολο ονομάζεται ελκυστής.

Το σύστημα (1.29) παρουσιάζει ευσταθή οριακό κύκλο και αυτό συνδέεται με την ύπαρξη ενός σημείου ισορροπίας που είναι ελκυστής.

Μέχρι τώρα παρουσιάστηκαν τρόποι με τους οποίους μπορεί κανείς να βρει τα οριακά σύνολα όταν σε αυτά περιέχονται σημεία ισορροπίας ή κλειστές τροχιές. Το επόμενο θεώρημα ύπαρξης καλύπτει την περίπτωση όπου δεν είναι δυνατός ο εντοπισμός του συνόλου.

Θεώρημα 1.4.2 (Poincaré - Bendikson) Ένα μη κενό συμπαγές οριακό σύνολο μιας ροής φάσης στο επίπεδο, το οποίο δεν περιέχει σταθερά σημεία, είναι κλειστή (περιοδική) τροχιά.

Το παραπάνω θεώρημα είναι χρήσιμο για να διαπιστώσει κανείς την ύπαρξη οριακών σημείων (ελκυστών ή απωθητών) και οριακών κύκλων με την προϋπόθεση ότι υπάρχει μια φραγμένη περιοχή του πεδίου φάσης που περιέχει ένα οριακό σύνολο, αλλά όχι ένα σημείο ισορροπίας. Ένα στάσιμο σημείο ενός συστήματος καλείται **υπερβολικό** αν όλες οι ιδιοτιμές του βρίσκονται πάνω στον φανταστικό άξονα.

Το θεώρημα Hartman - Grobman, δηλώνει ότι το τοπικό επίπεδο φάσης κοντά σε ένα υπερβολικό στάσιμο σημείο είναι τοπολογικά ισοδύναμο με το επίπεδο φάσης του γραμμικοποιημένου συστήματος. Ο όρος τοπολογικά ισοδύναμο, σημαίνει ότι υπάρχει ομοιομορφισμός που αναπαριστά ένα τοπικό επίπεδο φάσης σε ένα άλλο, έτσι ώστε οι τροχιές να αναπαριστώνται σε τροχιές, διατηρώντας την παραμετροποίηση του χρόνου (δηλαδή την διεύθυνση των βέλων).

Θεώρημα 1.4.3 (Hartman - Grobman) Έστω το σύστημα $\mathbf{x}' = f(\mathbf{x})$ όπου το $\mathbf{x} = \mathbf{0}$ είναι υπερβολικό σημείο και το γραμμικοποιημένο σύστημα $\mathbf{x}' = \mathbf{A}\mathbf{x}$, όπου $\mathbf{A} = \mathbf{J}(f(\mathbf{0}))$, ο Ιακωβιανός πίνακας στο σημείο $\mathbf{0}$. Αν το $\mathbf{x} = \mathbf{0}$ είναι υπερβολικό στάσιμο σημείο του $\mathbf{x}' = f(\mathbf{x})$ και του $\mathbf{x}' = \mathbf{A}\mathbf{x}$, τότε υπάρχει ομοιομορφισμός H ενός ανοικτού υποσυνόλου U , $\mathbf{0} \in U$, στο ανοικτό σύνολο V , $\mathbf{0} \in V$, τέτοιος ώστε για κάθε $\mathbf{x}_0 \in U$, υπάρχει ένα ανοικτό διάστημα $I_0 \subset \mathbb{R}^n$, τέτοιο ώστε για κάθε $t \in I_0$ να ισχύει:

$$H \circ \phi_t(\mathbf{x}_0) = e^{\mathbf{A}t} H(\mathbf{x}_0).\tag{1.30}$$

1.5 Διακλαδώσεις

Πηγές για αυτή την παράγραφο αποτελούν τα συγγράμματα [2], [12]. Τα σχήματα είναι από τα συγγράμματα [4], [5].

Ως διακλάδωση σε ένα δυναμικό σύστημα θεωρείται η ποιοτική αλλαγή στην δυναμική του, από την αλλαγή στις παραμέτρους του. Έστω το σύστημα

$$\dot{x} = \begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_1(x_1, x_2) \\ f_2(x_1, x_2) \end{pmatrix} = f(x, \alpha), \quad (1.31)$$

όπου η α είναι μία παράμετρος μέσω της οποίας διαφοροποιείται η συμπεριφορά των λύσεων του συστήματος. Ένα στάσιμο σημείο μπορεί να χάσει την ευστάθειά του και να γίνει ασταθές ή να εμφανιστούν περιοδικοί κύκλοι (ευστάθειας/αστάθειας) γύρω από αυτό.

Είναι χρήσιμο να αναπαρίσταται η εξέλιξη του σημείου αυτού, συναρτήσει της παραμέτρου.

Ορισμός 1.5.1 Έστω ένα σύστημα της μορφής $\dot{x} = f(x, \alpha)$, το α καλείται **παράμετρος διακλάδωσης** του συστήματος, αν όταν αλλάζει η μεταβλητή τότε αλλάζει και η τοπολογική μορφή του συστήματος.

1.5.1 Διακλάδωση Hopf

Το χαρακτηριστικό αυτής της διακλάδωσης είναι η αλλαγή στην ευστάθεια του σημείου ισορροπίας με τη δημιουργία ενός οριακού κύκλου.

Έστω το n -διάστατο δυναμικό σύστημα με $k+1$ πλήθος παραμέτρων, $\alpha = (\nu, a_1, a_2, \dots, a_k) \in R^{k+1}$

$$\mathbf{x}' = f(\mathbf{x}, \alpha), \quad R^n \times R^{k+1} \rightarrow R^n, \quad (1.32)$$

$\mathbf{x} \in R^n$) και $f \in C^\infty(R^n)$. Αν $x = x_0$ είναι ένα σημείο ισορροπίας του συστήματος για μία συγκεκριμένη παράμετρο a , τότε η ευστάθεια του σημείου αυτού καθορίζεται από τις ιδιοτιμές τους Ιακωβιανού πίνακα της γραμμικοποιημένης εξίσωσης γύρω από το σημείο. Συνεχής αλλαγή της τιμής της παραμέτρου ν προκαλεί συνεχή αλλαγή στις ιδιοτιμές του πίνακα. Αν υποθεθεί ότι ο πίνακας έχει ένα ζεύγος μιγαδικών ιδιοτιμών $\lambda(\nu) = \sigma(\nu) \pm i\omega(\nu)$ στο σημείο ν , τότε αν στο σημείο όπου $\nu = \nu_0$ ικανοποιούνται οι επόμενες συνθήκες, υπάρχει διακλάδωση τύπου *Hopf*:

- Το πραγματικό μέρος της $\lambda(\nu)$ αλλάζει πρόσημο στο $\nu = \nu_0$.

$$\sigma(\nu_0) = 0, \quad \omega(\nu_0) \neq 0.$$

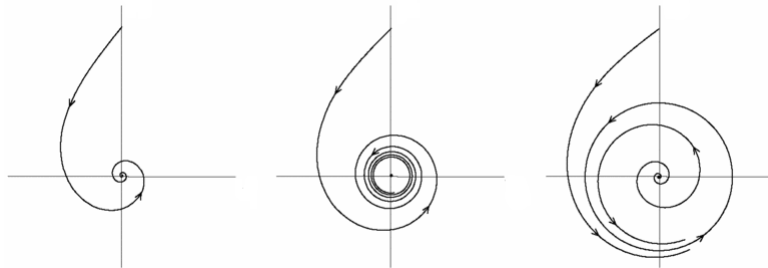
- Για την αλλαγή του πρόσημου ισχύει ότι:

$$\left. \frac{\partial \sigma(\nu)}{\partial \nu} \right|_{\nu=\nu_0} \neq 0.$$

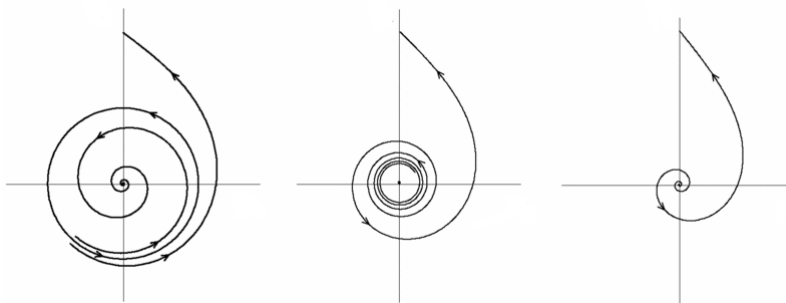
Σε αυτήν την περίπτωση, η ευστάθεια του σημείου ισορροπίας $\mathbf{x} = \mathbf{x}_0$ αλλάζει, και υπάρχει μόνο μία περιοδική λύση με πλάτος y που ικανοποιεί την $\nu = \mu_2 y^2 + \mu_4 y^4 + \dots$

- $\mu_2 \neq 0$.

Η ευστάθεια της περιοδικής λύσης εξαρτάται από το πρόσημο του μ_2 . Αν $\mu_2 < 0$, η περιοδική λύση που προέρχεται από διακλάδωση *Hopf* είναι ευσταθής και η διακλάδωση καλείται υπερκρίσιμη (δημιουργία ευσταθούς οριακού κύκλου). Διαφορετικά, αν $\mu_2 > 0$, η περιοδική λύση είναι ασταθής και η διακλάδωση καλείται υποκρίσιμη (δημιουργία ασταθούς οριακού κύκλου).



Σχήμα 1.3: Υπερκρίσιμη διακλάδωση *Hopf*, [4].



Σχήμα 1.4: Υποκρίσιμη διακλάδωση *Hopf*, [4].

Σε ότι αφορά τα συστήματα ανώτερης τάξης και συγκεκριμένα τεσσάρων διαστάσεων όπως θα μας χρειαστεί και στις εφαρμογές, για την εξασφάλιση ύπαρξης διακλάδωσης τύπου *Hopf* χρησιμοποιείται το κριτήριο Routh - Hurwitz.

Κριτήριο Routh - Hurwitz:

Έστω το πολυώνυμο της μορφής:

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n, \quad (1.33)$$

όπου οι συντελεστές a_i είναι πραγματικές σταθερές, $i = 1, \dots, n$, και προσδιορίζουν τους n πίνακες Hurwitz χρησιμοποιώντας ως συντελεστές τα a_i του χαρακτηριστικού πολυωνύμου:

$$\mathbf{H}_1 = (a_1), \quad \mathbf{H}_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{H}_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}, \quad (1.34)$$

και

$$\mathbf{H}_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{pmatrix}, \quad (1.35)$$

όπου $a_j > 0$, αν $j > n$. Όλες οι ρίζες του $P(\lambda)$ είναι αρνητικές ή έχουν αρνητικό πραγματικό μέρος αν και μόνο αν οι ορίζουσες όλων των πινάκων Hurwitz είναι θετικές:

$$\det \mathbf{H}_j > 0, \quad j = 1, 2, \dots, n \quad (1.36)$$

Για πολυώνυμο τετάρτου βαθμού το κριτήριο Routh - Hurwitz είναι:

$$a_1 > 0, \quad a_3 > 0, \quad a_4 > 0 \quad \text{και} \quad a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4 \quad (1.37)$$

Σημειώνεται ότι:

- $\det \mathbf{H}_{n+1} = a_1 \det \mathbf{H}_n$, άρα είναι απαραίτητο να ισχύει $a_1 > 0$. Διαφορετικά, αν $a_1 = 0$, τότε υπάρχει μία μηδενική ιδιοτιμή και έχουμε διακλάδωση κόμβου σέλας.
- Αν $\det \mathbf{H}_n = 0$, $a_1 > 0$ και $\det \mathbf{H}_j > 0$, για $j < n$, τότε υπάρχουν φανταστικές ρίζες και έχουμε διακλάδωση Hopf.

Ένα σημαντικό εργαλείο στην απόδειξη ύπαρξης οριακών κύκλων είναι το θεώρημα διακλάδωσης Hopf. Το αποτέλεσμα του είναι τοπικό με την έννοια ότι ισχύει μόνο για τιμές κοντά στην παράμετρο διακλάδωσης και ότι ο οριακός κύκλος είναι κοντά στην σταθερή κατάσταση (έχει μικρή διάμετρο).

Θεώρημα 1.5.1 (Θεώρημα διακλάδωσης Hopf) Έστω το σύστημα

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x, y, \mu) \\ \dot{y} &= g(x, y, \mu) \end{aligned} \quad (1.38)$$

όπου μ είναι μία παράμετρος. Έστω ότι έχει στάσιμο σημείο που χωρίς βλάβη της γενικότητας είναι το $(0, 0)$. Έστω οι ιδιοτιμές του γραμμικοποιημένου συστήματος γύρω από το στάσιμο σημείο να είναι $\lambda_{1,2}(\mu) = \alpha(\mu) \pm i\beta(\mu)$. Έστω επιπλέον, ότι για κάποια τιμή του μ (έστω $\mu = 0$), ικανοποιούνται οι παρακάτω συνθήκες:

- $\alpha(0) = 0, \beta(0) = \omega \neq 0$, όπου $\text{sgn}(\omega) = \text{sgn} \left(\left. \frac{\partial g}{\partial x} \right|_{\mu=0} (0, 0) \right)$.
- $\left. \frac{d\alpha(\mu)}{d\mu} \right|_{\mu=0} = d \neq 0$.
- $a \neq 0$, όπου $a = \frac{1}{16}(f_{xxx} + f_{xyy} + g_{xxy} + g_{yyx}) + \frac{1}{16}(f_{xy}(f_{xx} + f_{yy}) - g_{xy}(g_{xx} + g_{yy}) - f_{xx}g_{xx} + f_{yy}g_{yy})$, υπολογισμένο στο σημείο $(0, 0)$ για $\mu = 0$.

Τότε υπάρχει μοναδικός οριακός που διακλαδώνεται από την αρχή στην περιοχή $\mu > 0$ για $ad < 0$ ή στην $\mu < 0$ για $ad > 0$. Η αρχή είναι ευσταθής για $\mu > 0$ (αντ. $\mu < 0$) και ασταθής για $\mu < 0$ (αντ. $\mu > 0$) αν $d < 0$ (αντ. $d > 0$), ενώ ο οριακός κύκλος είναι ευσταθής (αντ. ασταθής) αν η αρχή είναι ασταθής (αντ. ευσταθής) στην πλευρά του $\mu = 0$ στην οποία βρίσκεται ο οριακός κύκλος. Το πλάτος του αυξάνεται κατά $\sqrt{|\mu|}$ και η περίοδος του τείνει στο $\frac{2\pi}{|\omega|}$ καθώς $|\mu|$ τείνει στο άπειρο.

2

Βασικά στοιχεία της Βιολογίας Νευρώνων

Ο πυρήνας του μαθηματικού πλαισίου για τη σύγχρονη μοντελοποίηση των βιολογικών νευρώνων αναπτύχθηκε μισό αιώνα πριν από τον Alan Hodgkin και τον Andrew Huxley. Διεξήγαγαν μια σειρά από ηλεκτροφυσιολογικά πειράματα στον άξονα ενός καλαμαριού ο οποίος έχει διάμετρο $\sim 0.5mm$. Το μεγάλο μέγεθος του άξονα χρησιμεύει στην άμεση επαγωγή των δυναμικών δράσης που ενεργοποιούν την σύσπαση του μανδύα όταν προσπαθεί να αποφύγει τον θηρευτή του.

Το σύστημα που θα μελετηθεί παρακάτω, αναπαρίσταται από ένα δυναμικό σύστημα τεσσάρων διαστάσεων. Παρέχει μία βάση για την ποιοτική ερμηνεία των δυναμικών δράσης στο άξονα του καλαμαριού. Περαιτέρω, η κατασκευή του είναι πρότυπη ουσιαστικά για όλα τα μοντέλα που αφορούν την διεγέρσιμη συμπεριφορά μιας μεμβράνης.

2.1 Νευρώνες

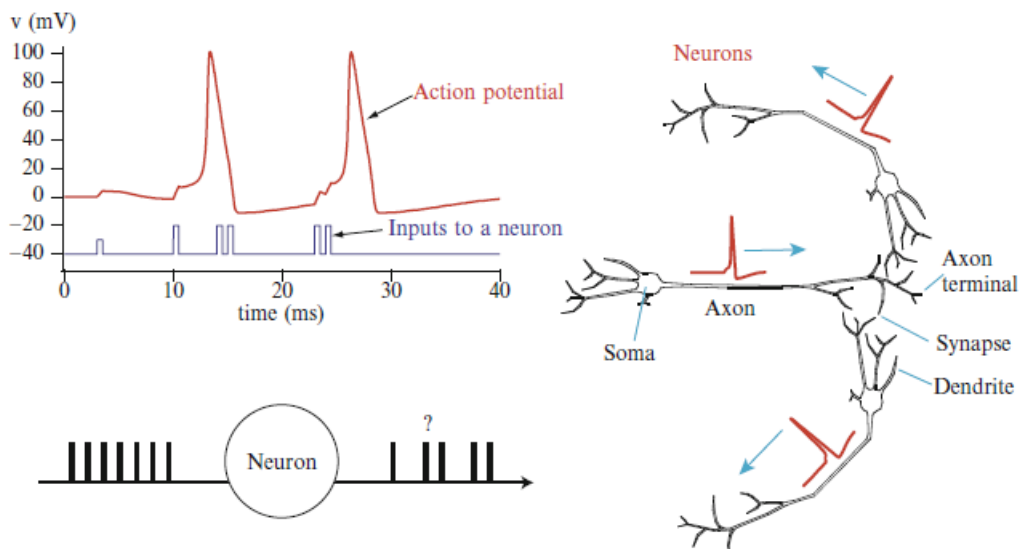
Πηγή για αυτή την παράγραφο αποτελεί το σύγγραμμα [11].

Το σχήμα είναι από το σύγγραμμα [11].

Εφόσον θα ασχοληθούμε με νευρώνες είναι σκόπιμο να αναφερθούν κάποια βασικά στοιχεία. Η διάμετρος του νευρώνα ποικίλει από 10 έως 20 μm .

Τα βασικά στοιχεία που συνθέτουν τον νευρώνα είναι τα εξής:

- Το κυτταρικό σώμα όπου βρίσκεται ο πυρήνας και τους δενδρίτες που αναπαριστούν τις ρίζες ενός δέντρου που λαμβάνει σήματα από άλλους νευρώνες.
- Ο νευράξονας που μεταφέρει τα νευρωνικά σήματα που καλούνται δυναμικά δράσης ή ηλεκτρικοί παλμοί (spikes) τα οποία θεωρούμε ως ηλεκτρικά σήματα.
- Η μεμβράνη δυναμικού που βρίσκεται κατά μήκος του νευράξονα και μεταφέρει τα ηλεκτρικά σήματα μέσω της ανταλλαγής καλίου και νατρίου.



Σχήμα 2.1: Δίκτυο τριών νευρώνων που ανταλλάσσει ηλεκτρικά σήματα, τα δυναμικά δράσης (Δεξιά). Κυματοσυνάρτηση δυναμικών δράσης (Πάνω αριστερά). Ο νευρώνας σαν μηχανισμός που μετατρέπει τα ρεύματα εισόδου σε ρεύματα εξόδου (Κάτω αριστερά), [11].

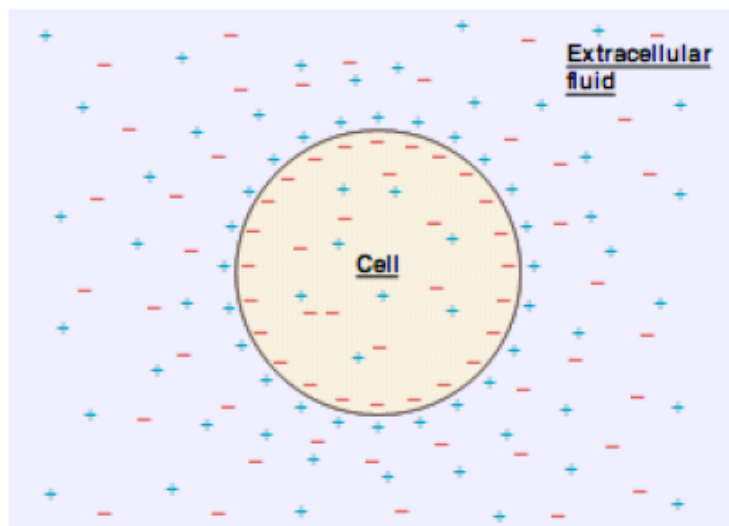
Τυπικά οι νευρώνες ενεργοποιούνται με δυναμικό από $-70mV$ μέχρι $-50mV$ έως και $-30mV$ μέχρι $-20mV$. Οποιαδήποτε μικρότερη απόκλιση δεν οδηγεί σε διέγερση. Το κατώφλι στο οποίο ενεργοποιείται ο νευρώνας μέσω ενός δυναμικού δράσης περιγράφεται από μία αριθμητική τιμή για το μεμβρανικό δυναμικό. Όμως θα δούμε μια διαφορετική αναπαράσταση αυτού στο πεδίο φάσης του μοντέλου της νευρωνικής διαβίβασης που χρησιμοποιεί δυναμικά συστήματα για να περιγράψει τα δυναμικά δράσης.

2.2 Κυτταρική Μεμβράνη

Πηγή για αυτή την παράγραφο αποτελεί το σύγγραμμα [10].

Το σχήμα είναι από το σύγγραμμα [10].

Αυτό που φτιάχνει τα κυτταρικά διαμερίσματα είναι η κυτταρική μεμβράνη. Η σημαντικότερη μεταξύ άλλων λειτουργία αυτής είναι το ότι διαχωρίζει το ενδοκυτταρικό από το εξωκυτταρικό υγρό. Τα κύρια χημικά στοιχεία της μεμβράνης στο εξωκυτταρικό υγρό είναι τα ιόντα χλωρίου και νατρίου, ενώ το ενδοκυτταρικό περιέχει ιόντα καλίου και ιονισμένα μόρια, που δεν μπορούν εύκολα να διαπεράσουν την μεμβράνη. Η μεμβράνη αποτελείται από ένα στρώμα μορίων που είναι αρκετό ώστε να είναι αδιαπέραστη από τα φορτισμένα μόρια. Έτσι, έχει την λειτουργία ενός πυκνωτή.



Σχήμα 2.2: Τα φορτία που μεταφέρονται από τα μόρια και τα ιόντα, χωρίζονται από την κυτταρική μεμβράνη από τα φορτία στο εξωκυτταρικό υγρό, [10].

Με σύμβαση θεωρείται ότι το δυναμικό στο εξωκυτταρικό υγρό είναι μηδενικό. Όταν ο νευρώνας είναι σε ηρεμία το αρνητικό του φορτίο προκαλεί το δυναμικό μέσα στην κυτταρική μεμβράνη να είναι επίσης αρνητικό σε σχέση με το εξωτερικό. Αυτή η θεώρηση για το εσωτερικό δυναμικό σε ότι αφορά το εξωτερικό καλείται μεμβρανικό δυναμικό. Είναι ουσιαστικά ένα σημείο ισορροπίας όπου η ροή των ιόντων προς το εσωτερικό είναι ίση με αυτήν στο εξωτερικό. Το δυναμικό αυτό αλλάζει ανάλογα με το αν αυτή η ισορροπία επηρεάζεται από το άνοιγμα ή το κλείσιμο των ιοντικών καναλιών. Το μεμβρανικό δυναμικό των νευρώνων μπορεί να έχει εύρος από -90 έως $+50$ mV .

2.3 Το Δυναμικό Δράσης

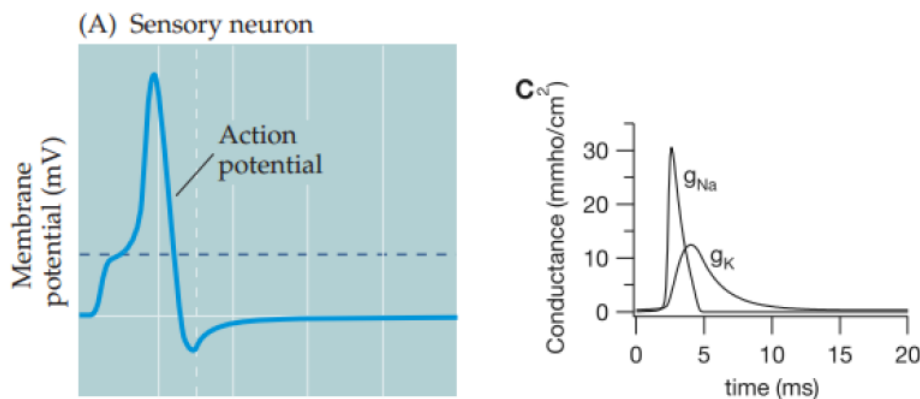
Πηγή για αυτή την παράγραφο αποτελεί το σύγγραμμα [10].

Το σχήμα είναι από το σύγγραμμα [10].

Το δυναμικό δράσης είναι ουσιαστικά μία συγκεκριμένη αλλαγή στο δυναμικό μεμβράνης. Η αλλαγή αυτή συμβαίνει ραγδαία, προκαλώντας μεγάλες διαφορές στο δυναμικό μεμβράνης που μπορεί να εκπολωθεί έως και 100 mV , από -70 έως $+30\text{ mV}$ και μετά να επαναπολωθεί στο δυναμικό ηρεμίας, δηλαδή στο δυναμικό μεμβράνης. Η διάδοση των δυναμικών δράσης, είναι ο μηχανισμός που χρησιμοποιεί το νευρικό σύστημα για να μεταδίδει τα ηλεκτρικά σήματα μεταξύ μεγάλων αποστάσεων και αυτό τον καθιστά θεμελιώδους σημασίας για την λειτουργία των οργανισμών.

Το δυναμικό δράσης εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις ιόντων και την διαπερατότητα της μεμβράνης σε αυτά, ειδικότερα του νατρίου και του καλίου.

Στην κατάσταση ηρεμίας, τα ανοικτά κανάλια της μεμβράνης είναι διαπερατά κυρίως σε ιόντα καλίου. Τα κανάλια ιόντων νατρίου που είναι ανοικτά είναι λίγα, με αποτέλεσμα το μεμβρανικό δυναμικό να είναι κοντά στο 70 mV . Όμως, κατά την διάρκεια ενός δυναμικού δράσης η διαπερατότητα της μεμβράνης για τα ιόντα αλλάζει δραματικά, όπως φαίνεται στο σχήμα.



Σχήμα 2.3: Αριστερά φαίνεται η δημιουργία του δυναμικού δράσης από το δυναμικό μεμβράνης. Δεξιά φαίνονται τα ιοντικά ρεύματα του νατρίου και του καλίου που συνοδεύουν την δημιουργία του δυναμικού δράσης, [10].

Η κατάσταση εκπόλωσης του δυναμικού δράσης που ακολουθεί οφείλεται στο άνοιγμα των καναλιών νατρίου που αυξάνει την διαπερατότητα της μεμβράνης στα ιόντα νατρίου. Επομένως, εισέρχεται περισσότερο θετικό φορτίο με μορφή ιόντων νατρίου από ό,τι εξέρχεται με μορφή ιόντων καλίου και η μεμβράνη εκπολώνεται. Γίνεται ακόμα και θετική εσωτερικά και αρνητική εξωτερικά. Σε αυτή την φάση, που αντιστοιχεί στην κορυφή του σχήματος, το μεμβρανικό δυναμικό πλησιάζει, αλλά δεν φτάνει στο δυναμικό ισορροπίας του νατρίου.

Το δυναμικό αφού φτάσει σε αυτή την κορυφή, επαναπολώνεται γρήγορα πάλι στο δυναμικό ηρεμίας. Κατά την επαναπόλωση, τα κανάλια νατρίου που άνοιξαν κατά την εκπόλωση απενεργοποιούνται κοντά στην κορυφή του δυναμικού δράσης και κλείνουν, ενώ τα κανάλια ιόντων καλίου, που ανοίγουν πιο αργά, τώρα ανοίγουν λόγω της εκπόλωσης. Έτσι, το κάλιο εξέρχεται από το κύτταρο συμβάλλοντας στο να γίνει το εσωτερικό περισσότερο αρνητικά φορτισμένο σε σχέση με το εξωτερικό.

2.4 Το Δυναμικό Μembrάνης

Πηγή για αυτή την παράγραφο αποτελεί το σύγγραμμα [11].
Το σχήμα είναι από το σύγγραμμα [11].

Επειδή μία κυτταρική μεμβράνη συμπεριφέρεται σαν ένας πυκνωτής, η εξαγωγή όλων των μοντέλων που βασίζονται σε ιόντα που μετακινούνται κατά μήκος της μεμβράνης, ξεκινά με τον γενικό ορισμό για την χωρητικότητα

$$C = \frac{Q(\mathbf{r}, t)}{V(\mathbf{r}, t)}, \quad (2.1)$$

με

$$\mathbf{r} = \mathbf{r}(x, y, z), \quad (2.2)$$

όπου C είναι η χωρητικότητα της μεμβράνης, \mathbf{r} είναι η χωρική συντεταγμένη, $Q(\mathbf{r}, t)$ είναι το ηλεκτρικό φορτίο και $V(\mathbf{r}, t)$ είναι το ηλεκτρικό δυναμικό. Για μία κυτταρική μεμβράνη, αν η χωρητικότητα C_m παραμένει σταθερή και το ηλεκτρικό ρεύμα είναι ο ρυθμός μεταβολής του φορτίου σε σχέση με το χρόνο, τότε οι νόμοι διατήρησης απαιτούν ότι το ρεύμα $I(V, \mathbf{r}, t)$ θα είναι

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = C_m \frac{\partial V}{\partial t} = I(V, \mathbf{r}, t) = -\nabla \mathbf{J}(\mathbf{r}) + I_{ion}(V, t), \quad (2.3)$$

όπου $I_{ion}(V, t)$ είναι το ρεύμα κυτταρικής μεμβράνης και $\mathbf{J}(\mathbf{r})$ είναι το διάνυσμα του χωροεξαρτώμενου ρεύματος. Άρα ειδικότερα η εξίσωση (2.3) γράφεται

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = -\nabla \mathbf{J}(\mathbf{r}) + I_{ion}(V, t). \quad (2.4)$$

Όμως, με την καθήλωση δυναμικού, το δυναμικό κατά μήκος της μεμβράνης θα είναι ομοιόμορφο, άρα η εξάρτηση από τον χώρο δεν υφίσταται, οπότε

$$\nabla \mathbf{J}(\mathbf{r}) = \mathbf{0}, \quad (2.5)$$

και επομένως η εξίσωση (2.3) ελαττώνεται στη μορφή

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion}(V, t) = \mathbf{0}, \quad (2.6)$$

η οποία είναι πολύ σημαντική, διότι το μόνο που χρειάζεται να προσδιοριστεί για να προκύψει το μοντέλο που θα μελετηθεί, είναι το εφαρμοζόμενο I .

2.5 Το Δυναμικό Nernst

Πηγή για αυτή την παράγραφο αποτελεί το σύγγραμμα [10].

Η ηλεκτροδιάχυση (electrodifusion), αφορά την κίνηση των ιόντων στην οποία παρουσιάζονται και το δυναμικό και η συγκέντρωση. Η συνολική ροή ενός ιόντος X , J_X είναι

$$J_X = -D_X \left(\frac{d[X]}{dx} + \frac{zF}{RT} [X] \frac{dV}{dx} \right) \quad (2.7)$$

και είναι η εξίσωση Nernst-Planck, όπου R είναι η παγκόσμια σταθερά αερίου, T η θερμοκρασία, F η σταθερά του Faraday και z είναι ο αριθμός των μορίων των ηλεκτρονίων που μεταφέρονται στην αντίδραση των κυττάρων.

Υποθέστε ότι η διάχυση γίνεται σε μία διάσταση, ξεκινώντας από το $x = 0$ και φθάνοντας μέχρι το $x = X$. Αν δεν υπάρχει ροή ρεύματος η ροή είναι μηδέν και έτσι, προκύπτει από την εξίσωση (2.7)

$$\frac{1}{[X]} \frac{d[X]}{dx} = -\frac{zF}{RT} \frac{dV}{dx}. \quad (2.8)$$

Ολοκληρώνοντας,

$$\int_{V_m}^0 -dV = \int_{[X]_{in}}^{[X]_{out}} \frac{RT}{zF[X]} d[X]. \quad (2.9)$$

Υπολογίζοντας τα ολοκληρώματα προκύπτει

$$V_X = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[X]_{out}}{[X]_{in}} \right), \quad (2.10)$$

για ένα ιόν X με εξωτερική συγκέντρωση X_{out} και εσωτερική X_{in} . Αυτή είναι η εξίσωση του δυναμικού Nernst.

Το ηλεκτρικό δυναμικό που δημιουργείται στην μεμβράνη όταν αυτή βρίσκεται σε ηρεμία, δηλαδή το δυναμικό ισορροπίας, μπορεί να προσδιοριστεί από την εξίσωση Nernst. Αυτή δίνει μια συνάρτηση για ένα ιόν, η οποία συσχετίζει τις αριθμητικές τιμές μεταξύ της βαθμίδας συγκέντρωσης και της ηλεκτρικής βαθμίδας που το εξισορροπεί.

Για παράδειγμα, έστω το δυναμικό ηρεμίας του K . Υποθέτουμε ότι η ενδοκυτταρική και εξωκυτταρική συγκέντρωση είναι όμοια με αυτήν που είχαν οι Hodgkin - Huxley δηλαδή, $400mM$ και $20mM$ αντίστοιχα και η θερμοκρασία είναι $279.3K$. Αντικαθιστώντας αυτές τις τιμές στην εξίσωση Nernst

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_{out}}{K_{in}^+} = \frac{(8.314)(279.3)}{(+1)(9.648 \times 10^4)} \ln \frac{20}{400} = -72.1mV. \quad (2.11)$$

3

Εφαρμογές

Μια ενδιαφέρουσα εφαρμογή των μη γραμμικών δυναμικών συστημάτων είναι η μοντελοποίηση των εγκεφαλικών κυττάρων (νευρώνων) του νευρικού συστήματος και της ηλεκτροχημικής επικοινωνίας που αυτά επιτρέπουν. Εδώ θα μελετηθεί το μοντέλο Hodgkin-Huxley .

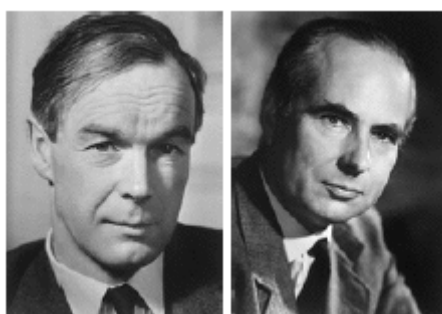
Στα μοντέλα νευρωνικής διαβίβασης, το ενδιαφέρον βρίσκεται στην δημιουργία των δυναμικών δράσης που είναι αποτέλεσμα κατάλληλου διεγέρτη (όπως το διοχετευόμενο ρεύμα) που από την σκοπιά των δυναμικών συστημάτων είναι μία παράμετρος διακλάδωσης. Το εν λόγω μοντέλο είναι το Hodgkin-Huxley αποτελούμενο από τέσσερις μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις που συμφωνούν ποσοτικά με τα πειραματικά δεδομένα και σαν αποτέλεσμα αυτού, αποτελεί και το βασικό μοντέλο στην περιγραφή της νευρωνικής διέγερσης.

3.1 Hodgkin - Huxley

Πηγές για αυτή την παράγραφο αποτελούν τα συγγράμματα [8], [9], [13].

Τα σχήματα είναι από τα συγγράμματα [9], [10], [13], [11].

Οι Hodgkin και Huxley ¹ συστηματικά, έδειξαν πως τα μακροσκοπικά ρεύματα ιόντων πάνω στον άξονα, μπορούν να κατανοηθούν ως αλλαγές στην αγωγιμότητα του Na και του K . Το εμπειρικό αυτό έργο οδήγησε στην ανάπτυξη ενός ζεύγους διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν την ιοντική βάση του δυναμικού δράσης. Για το μοντέλο αυτό βραβεύτηκαν με βραβείο Νόμπελ στην κατηγορία της φυσιολογίας και ιατρικής το 1963.



Σχήμα 3.1: Οι εφευρέτες του μοντέλου Hodgkin (αριστερά) και Huxley (δεξιά).

Είδαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο ότι για το δυναμικό μεμβράνης ενός απλού συστήματος ισχύει η εξίσωση

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion}(V, t) = 0, \quad (3.1)$$

ή συμπεριλαμβάνοντας ένα εφαρμοζόμενο ρεύμα

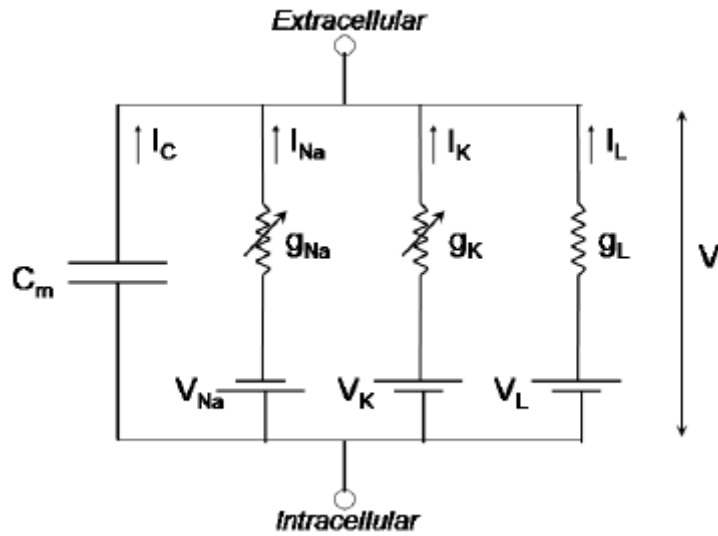
$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{ion}(V, t) + I. \quad (3.2)$$

Στην μοντελοποίηση των βιολογικών νευρώνων, οι ηλεκτρικές ιδιότητες ενός νευρώνα παρουσιάζονται σαν ένα ισοδύναμο ηλεκτρικού κυκλώματος όπου:

- Οι πυκνωτές αναπαριστούν την δυνατότητα αποθήκευσης φορτίου της κυτταρικής μεμβράνης.
- Οι αντιστάσεις χρησιμοποιούνται ως ανάλογο των διαφόρων τύπων καναλιών ιόντων της μεμβράνης.
- Οι μπαταρίες είναι τα ηλεκτροχημικά δυναμικά που δημιουργούνται από διαφορετικές εσωτερικές και εξωτερικές συγκεντρώσεις ιόντων.

Για το συγκεκριμένο μοντέλο, το κύκλωμα είναι το παρακάτω:

¹ *A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve*, A.L. Hodgkin & A.F. Huxley, *Journal of Physiology*, vol. 177, 500-544, 1952.



Σχήμα 3.2: Τυπικό κύκλωμα μεμβράνης για το Hodgkin - Huxley με ενεργά κανάλια Na και K , ένα κανάλι διαρροής L και το μεμβρανικό δυναμικό V , [9].

Αν υποθεθεί ότι είναι ένα κύκλωμα σε σειρά, τότε προκύπτει όπως θα φανεί και στην επόμενη παράγραφο, ότι:

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + g_K n^4 (V - V_K) + g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + g_L (V - V_L). \quad (3.3)$$

3.1.1 Δυναμικό Μεμβράνης

Υποθέτουμε μια ομοιογενής περιοχή της μεμβράνης πάνω στον άξονα. Αυτό πειραματικά επιτυγχάνεται έχοντας ένα καλώδιο στην μέση του άξονα που διατηρεί μία σταθερή διαφορά δυναμικού με το εξωτερικό.

Το συνολικό ρεύμα είναι το άθροισμα των ρευμάτων ιόντων που διαρρέουν την μεμβράνη I_k και η συνεισφορά από την διαφορά χρόνου στο διαμεμβρανικό δυναμικό, που είναι η συνεισφορά από την χωρητικότητα της μεμβράνης $I_c = C_m \frac{dV}{dt}$:

$$I(t) = I_c + \sum_k i_{m,k}. \quad (3.4)$$

Χρησιμοποιώντας τον νόμο του Kirchoff για το ρεύμα, το καθαρό ρεύμα στο βρόχο ενός ηλεκτρικού κυκλώματος πρέπει να είναι μηδέν, επομένως $I(t) = 0$.

Τα ιοντικά ρεύματα αναπαριστώνται χρησιμοποιώντας τον νόμο του Ohm $i_{m,k} = g_k (V - V_k)$, όπου g_k είναι η ιοντική αγωγιμότητα για το ιόν k μέσα στη μεμβράνη. V_k είναι το δυναμικό ισορροπίας Nernst για το ιόν k . Από τα παραπάνω προκύπτει η εξίσωση δυναμικού μεμβράνης:

$$C_m \frac{dV}{dt} = - \sum_k g_k (V - V_k). \quad (3.5)$$

Βασίζόμενοι στην πειραματική παρατήρηση οι Hodgkin και Huxley :

$$\begin{aligned} \sum_k i_{i,k} &= I_{Na} + I_K + I_L \\ &= \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_L (V - V_L) \end{aligned} \quad (3.6)$$

όπου:

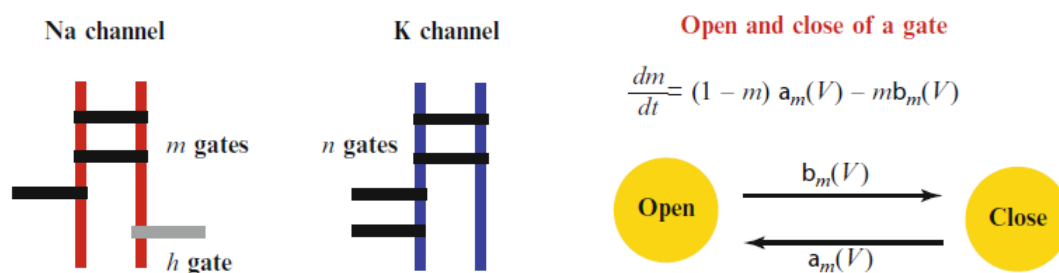
- I_{Na} , ρεύμα νατρίου.
- I_K , ρεύμα καλίου.
- I_L , ρεύμα διαρροής (είναι η συμβολή από όλα τα άλλα ιόντα που ίσως συνεισφέρουν στο συνολικό ρεύμα).
- n , πιθανότητα ενεργοποίησης του καναλιού καλίου.
- m , πιθανότητα ενεργοποίησης του καναλιού νατρίου.
- h , πιθανότητα απενεργοποίησης του καναλιού νατρίου.

3.1.2 Κανάλια και πύλες

Η νευρική μεμβράνη περιέχει τρεις τύπους ιοντικών καναλιών-ρευμάτων. Υπάρχει ακριβώς ένα σύνολο καναλιών εξαρτώμενων από την τάση που διαπερνάται από ιόντα νατρίου και ακόμη ένα που διαπερνάται από ιόντα καλίου.

Κάθε κανάλι ιόντων εξαρτώμενο της τάσης μπορεί να γίνει αντιληπτό ως να περιέχει μία ή περισσότερες φυσικές πύλες που ρυθμίζουν την ροή των ιόντων δια μέσω του καναλιού. Μια πύλη μπορεί να βρίσκεται σε δύο καταστάσεις: επιτρεπτή ή μη-επιτρεπτή. Όταν όλες οι πύλες για ένα κανάλι είναι στην επιτρεπτή κατάσταση, τα ιόντα μπορούν να διαπεράσουν το κανάλι και το κανάλι είναι ανοικτό. Αν οποιαδήποτε από τις πύλες είναι σε μη-επιτρεπτή κατάσταση, τα ιόντα δεν μπορούν να διαρρεύσουν το κανάλι και τότε είναι κλειστό.

Συγκεκριμένα οι πύλες σε επιτρεπτή κατάσταση έχουν πιθανότητα που αυξάνεται με την εκπόλωση, ενώ οι πύλες σε μη-επιτρεπτή κατάσταση έχουν πιθανότητα που μειώνεται με την εκπόλωση.



Σχήμα 3.3: Επεξηγηματικό διάγραμμα για την δυναμική των πυλών και των καναλιών, [11].

Υποθέτοντας πύλες ενός συγκεκριμένου τύπου i , μπορούμε να ορίσουμε την πιθανότητα p_i που αναπαριστά την πιθανότητα μιας πύλης να είναι σε επιτρεπτή ή μη-επιτρεπτή κατάσταση. Αν υποθεθεί ένας μεγάλος αριθμός καναλιών μπορούμε επίσης να ορίσουμε την p_i ως το κλάσμα πυλών σε αυτό το πλήθος που είναι στην επιτρεπτή κατάσταση.

Σε κάποιο τυχαίο χρόνο t , έστω ότι η $p(t_i)$ αναπαριστά το κλάσμα πυλών που είναι στην επιτρεπτή κατάσταση. Συνεπώς η $1 - p(t_i)$ αναπαριστά εκείνες που είναι στην μη-επιτρεπτή. Ο ρυθμός με τον οποίο μεταβαίνουν οι πύλες από την μη-επιτρεπτή στην επιτρεπτή κατάσταση συμβολίζεται με $a_i(V)$. Ο ρυθμός μετάβασης από την επιτρεπτή στην μη-επιτρεπτή

κατάσταση είναι $\beta_i(V)$. Τα $\alpha_i(V)$ και $\beta_i(V)$ καλούνται σταθερές ρυθμού μετάβασης και έχουν μονάδα μέτρησης sec^{-1} .

Οι μεταβάσεις αυτές υπακούουν στην πρωτοτάξια εξίσωση κίνησης:

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - p_i) - \beta_i(V)p_i. \quad (3.7)$$

Αν η τάση της μεμβράνης V_m σταθεροποιηθεί σε ένα δυναμικό V , τότε το κλάσμα των πυλών στην επιτρεπτή κατάσταση θα φτάσει σε μία σταθερή τιμή, δηλαδή για $\frac{dp_i}{dt} = 0$:

$$p_{i,t \rightarrow \infty} = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}. \quad (3.8)$$

Η χρονική πορεία για να φθάσει σε αυτήν την τιμή ισορροπίας περιγράφεται από ένα απλό εκθετικό με σταθερά χρόνου:

$$\tau_i(V) = \frac{1}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}. \quad (3.9)$$

Η πιθανότητα p_i για $i = n, m, h$ στην περίπτωση για παράδειγμα του καλίου υπολογίζεται ως εξής. Αν υποθέσουμε ότι κάθε κανάλι καλίου έχει 4 ίδιες πύλες, τότε η πιθανότητα να είναι το κανάλι ανοικτό θα είναι n^4 , διότι θα πρέπει να είναι και οι 4 στην επιτρεπτή κατάσταση. Ανάλογα ισχύει και για τις πύλες m και h του καναλιού νατρίου μόνο που σε αυτήν την περίπτωση είναι 3 m πύλες ενεργοποίησης και 1 h πύλη απενεργοποίησης. Οπότε η πιθανότητα να είναι ανοικτό το κανάλι νατρίου είναι m^3h . Η επιλογή των συγκεκριμένων τιμών για το πλήθος πυλών έγινε σε πειραματική βάση.

Όταν ένα κανάλι είναι ανοικτό, συμβάλλει κατά μία σταθερή τιμή στην συνολική αγωγιμότητα και μηδενικά διαφορετικά. Επομένως, η μακροσκοπική αγωγιμότητα για ένα μεγάλο πληθυσμό είναι ανάλογη με τον αριθμό των καναλιών στην ανοικτή κατάσταση, που είναι με τη σειρά του ανάλογος με την πιθανότητα οι σχετιζόμενες με αυτό πύλες να είναι στην επιτρεπτή κατάσταση. Έτσι, η μακροσκοπική αγωγιμότητα g_k λόγω των καναλιών τύπου k , αποτελούμενα από πύλες τύπου i , είναι ανάλογη του γινομένου των ατομικών πιθανοτήτων πύλης p_i :

$$g_k = \bar{g}_k \prod_i p_i \quad (3.10)$$

όπου \bar{g}_k είναι η σταθερά κανονικοποίησης που προσδιορίζει την μέγιστη τιμή αγωγιμότητας όταν όλα τα κανάλια είναι ανοικτά.

Επομένως για την αγωγιμότητα νατρίου ισχύει:

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} p_m^3 p_h = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad (3.11)$$

ενώ για το κανάλι καλίου:

$$g_K = \bar{g}_K p_n^4 = \bar{g}_K n^4. \quad (3.12)$$

Συνοψίζοντας όπως διατυπώθηκε και στην αρχή, για το συνολικό ρεύμα ιόντων ισχύει:

$$\begin{aligned} I_{ion} &= \sum_k i_{i,k} = I_{Na} + I_K + I_L \\ &= \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_L (V - V_L). \end{aligned} \quad (3.13)$$

Για τις πιθανότητες n, m, h ισχύει:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (3.14)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (3.15)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \quad (3.16)$$

Υπενθυμίζεται ότι το πείραμα των Hodgkin - Huxley έγινε με την μέθοδο καθήλωσης δυναμικού. Ξεκινώντας από ένα μηδενικό δυναμικό της μεμβράνης, δηλαδή στην κατάσταση ισορροπίας της όπου $V_m = 0$ και μετά αυξάνοντάς το απότομα σε ένα δυναμικό V_c .

Έστω η διαφορική εξίσωση που αφορά την μεταβλητή n (3.14).

Αρχικά, με $V_m = 0$, η μεταβλητή κατάστασης n έχει μία τιμή στην σταθερή κατάσταση, δηλαδή όταν $\frac{dn}{dt} = 0$ που δίνεται από την εξίσωση (3.7)

$$n_\infty = \frac{\alpha_n(0)}{\alpha_n(0) + \beta_n(0)}. \quad (3.17)$$

Όταν το δυναμικό V_m σταθεροποιηθεί σε μία νέα τιμή V_c , η μεταβλητή προσπέλασης n , θα πάρει μία νέα τιμή σε αυτή την σταθερή κατάσταση που θα είναι ίση με:

$$n_\infty(V_c) = \frac{\alpha_n(V_c)}{\alpha_n(V_c) + \beta_n(V_c)}. \quad (3.18)$$

Η λύση της εξίσωσης (3.14) με αυτές τις συνοριακές συνθήκες είναι:

$$n(t) = n_\infty(V_c) - (n_\infty(V_c) - n_\infty(0)) e^{-\frac{t}{\tau_n(V_c)}}. \quad (3.19)$$

Δοθείσης της εξίσωσης αυτής, που περιγράφει την χρονική πορεία της μεταβλητής n στην ανταπόκριση μιας βηματικής αλλαγής του δυναμικού δράσης, μπορεί κανείς να δοκιμάσει να προσαρμόσει καμπύλες αυτής της μορφής στα δεδομένα αγωγιμότητας. Η διαδικασία αυτή ουσιαστικά αφορά την εύρεση τιμών για τα $n_\infty(V_c)$, $n_\infty(0)$ και $\tau_n(V_c)$ που ταιριάζουν στα δεδομένα για κάθε τιμή του V_c . Η προσαρμογή οδηγεί² στο ότι οι τελικές μορφές για τις συναρτήσεις g για την αγωγιμότητα θα είναι της μορφής $g_K = \bar{g}_K n^4$.

Η στρατηγική που ακολουθείτε για την εύρεση της συνάρτησης που αφορά την αγωγιμότητα του νατρίου είναι ίδια με αυτήν που περιγράφηκε παραπάνω, απλά έχει μία πιο περίπλοκη συμπεριφορά. Συγκεκριμένα, σε μία βηματική αλλαγή τη τάσης, η αγωγιμότητα του νατρίου παρουσιάζει μία παροδική απόκριση, ενώ η αγωγιμότητα του καλίου παρουσιάζει μία παρατεταμένη συμπεριφορά. Τα κανάλια νατρίου απενεργοποιούνται ενώ αυτά του καλίου όχι. Αυτή η συμπεριφορά οδήγησε τους Hodgkin - Huxley στο να διαπιστώσουν ότι τα κανάλια νατρίου έχουν δύο τύπους πυλών, μία ενεργοποίησης και μία απενεργοποίησης, δηλαδή την m για την ενεργοποίηση και την h για την απενεργοποίηση.

Χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες συνοριακές συνθήκες για τις μεταβλητές m, h , ισχύουν οι ανάλογες με την n λύσεις:

$$m(t) = m_\infty(V_c) - (m_\infty(V_c) - m_\infty(0)) e^{-\frac{t}{\tau_m(V_c)}} \quad (3.20)$$

$$h(t) = h_\infty(V_c) - (h_\infty(V_c) - h_\infty(0)) e^{-\frac{t}{\tau_h(V_c)}}. \quad (3.21)$$

²Για αναλυτική παρουσίαση της διαδικασίας προσαρμογής των καμπυλών προτείνεται η πρωτότυπη δημοσίευση των Hodgkin - Huxley . Άλλες νεότερες προσεγγίσεις γίνονται με το NeuroFit και άλλα προγράμματα που ειδικεύονται στις περιοχές των νευροεπιστημών.

Με την διαδικασία προσαρμογής των δεδομένων που αναφέρθηκε και πριν εξάγεται η μορφή για την αγωγιμότητα του νατρίου $g_{Na} = \bar{g}_{Na}m^3h$.

Ο υπολογισμός των συναρτήσεων $\alpha_n(V)$ και $\beta_n(V)$ γίνεται χρησιμοποιώντας τους τύπους των $p_{i,\infty}$ και $\tau_i(V)$. Για παράδειγμα για το κανάλι n του καλίου είναι:

$$\alpha_n(V) = \frac{n_\infty(V)}{\tau_n(V)} \quad (3.22)$$

$$\beta_n(V) = \frac{1 - n_\infty(V)}{\tau_n(V)}. \quad (3.23)$$

Οι παραπάνω σχέσεις κάνουν και εμφανή την εξάρτηση των καναλιών από την τάση. Η πρώτη σχέση αναπαριστά την εξάρτηση μεταξύ της τάσης και των σταθερών ρυθμού μετάβασης, δηλαδή το πηλίκο $\frac{\alpha}{\beta}$, ενώ η δεύτερη την εξάρτηση τάσης μεταξύ της αγωγιμότητας στην σταθερή κατάσταση και της σταθεράς ρυθμού μετάβασης, δηλαδή το πηλίκο $\frac{n_\infty}{\tau}$.

Για την εύρεση της ακριβούς μορφής των συναρτήσεων για τα $\alpha_n(V)$ και $\beta_n(V)$ οι Hodgkin - Huxley χρησιμοποίησαν εμπειρικά δεδομένα, διεξάγοντας το πείραμα καθήλωσης δυναμικού. Δηλαδή υποβάλλοντας την μεμβράνη σε ένα συγκεκριμένο δυναμικό V_c υπολόγισαν διάφορες τιμές για τα $n_\infty(V_c)$ και $\tau_n(V_c)$, τις οποίες προσάρμοσαν σε κατάλληλες καμπύλες. Το αποτέλεσμα ήταν να προκύψουν οι επόμενες εκτιμήσεις για τις συναρτήσεις των $\alpha_n(V)$ και $\beta_n(V)$:

$$\alpha_n(V) = \frac{1}{10} \left[\frac{\frac{1}{10}(V+10)}{e^{\frac{1}{10}(V+10)} - 1} \right] \quad (3.24)$$

$$\beta_n(V) = \frac{1}{8} e^{\frac{V}{80}}. \quad (3.25)$$

Ανάλογα προκύπτουν και οι συναρτήσεις για τα m, h . Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω το μοντέλο Hodgkin - Huxley περιγράφεται πλήρως από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_L (V - V_L) \quad (3.26)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n \quad (3.27)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m \quad (3.28)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h \quad (3.29)$$

$$\alpha_n(V) = \frac{1}{10} \left[\frac{\frac{1}{10}(V+10)}{e^{\frac{1}{10}(V+10)} - 1} \right] \quad (3.30)$$

$$\beta_n(V) = \frac{1}{8} e^{\frac{V}{80}} \quad (3.31)$$

$$\alpha_m(V) = \frac{1}{10} \left[\frac{V+25}{e^{\frac{1}{10}(V+25)} - 1} \right] \quad (3.32)$$

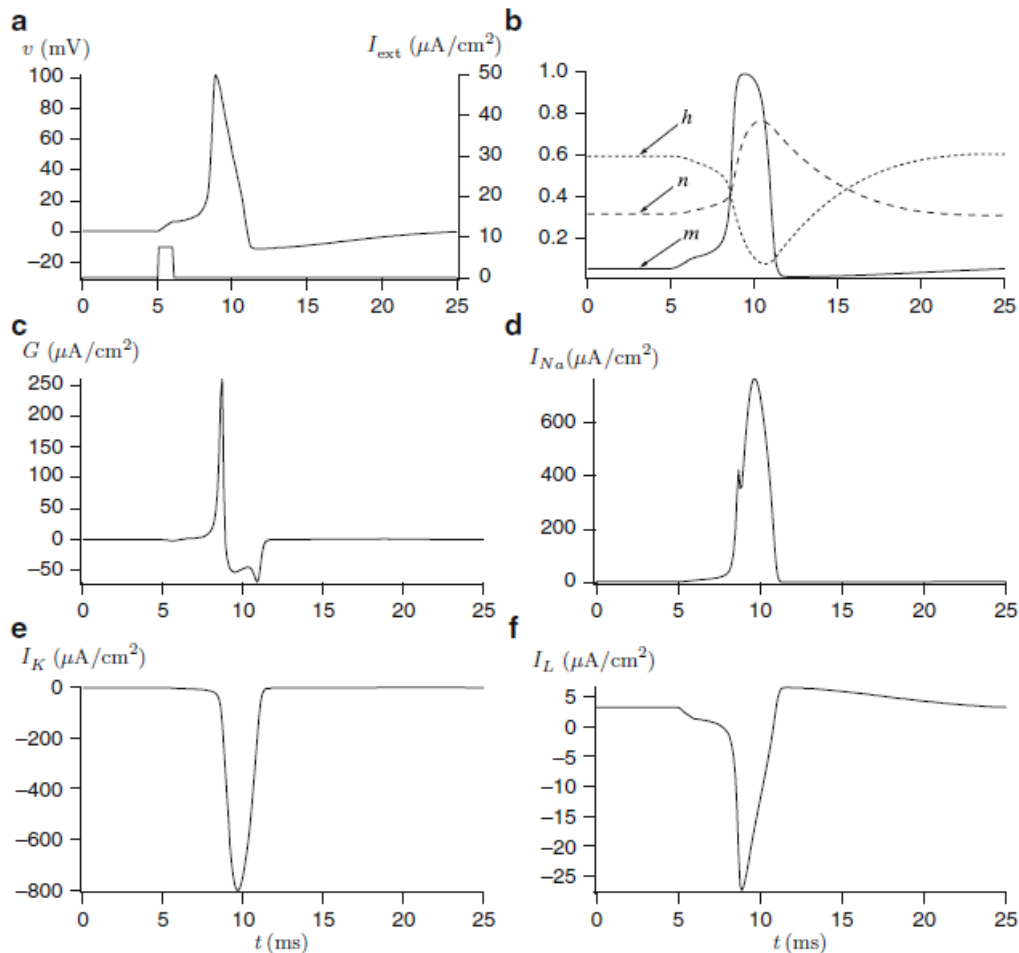
$$\beta_m(V) = 4e^{\frac{V}{18}} \quad (3.33)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{\frac{V}{20}} \quad (3.34)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{e^{\frac{V+30}{10}} + 1}. \quad (3.35)$$

3.1.3 Επίλυση

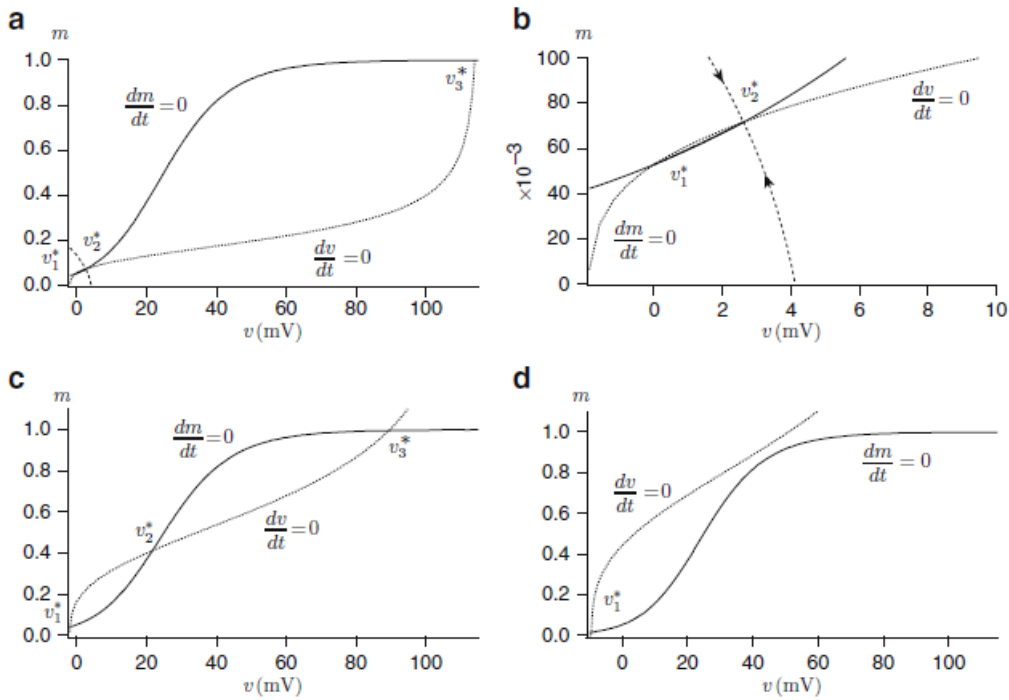
Το σύστημα (3.26) - (3.29) επιλύεται με αριθμητικές μεθόδους, για να βρεθούν διαδοχικές τιμές για τα V, n, m, h και μετά σχεδιάζεται το γράφημα των $V - m$.



Σχήμα 3.4: Λύσεις για το σύστημα Hodgkin - Huxley (3.26) - (3.29), [11].

Το σχήμα 3.4, είναι ένα παράδειγμα αριθμητικής λύσης του μοντέλου Hodgkin - Huxley, με το σύστημα (3.26) - (3.29).

Στο *a*, είναι η κυματοσυνάρτηση του μεμβρανικού δυναμικού. Ένας παλμός εισερχόμενου ρεύματος που εφαρμόζεται σε χρόνο $t = 5ms$, προκαλεί ένα δυναμικό δράσης. Στο *b*, είναι οι κυματοσυναρτήσεις των μεταβλητών m, n, h . Στα *c* - *f*, φαίνονται οι παραστάσεις του συνολικού ρεύματος της μεμβράνης, το ρεύμα Na , το ρεύμα K και το ρεύμα L , αντίστοιχα.



Σχήμα 3.5: Πεδίο φάσης του υποσυστήματος $V - m$ για το σύστημα Hodgkin - Huxley των (3.26) και (3.28), [11].

Στο σύστημα $V - m$, στο σχήμα *a* βλέπουμε το πεδίο φάσης όταν τα h, m έχουν τις τιμές για τις οποίες το Hodgkin - Huxley βρίσκεται σε ισορροπία. Οι στάσιμες λύσεις τέμνονται σε τρία σημεία V_1^*, V_2^*, V_3^* που είναι σημεία ισορροπίας του συστήματος $V - m$.

Στο σχήμα *b* φαίνεται η μεγέθυνση της αριστερής περιοχής του *b*. Το V_1^* αντιστοιχεί σε ένα ευσταθές σημείο (δηλαδή κατάσταση ηρεμίας), το V_2^* είναι σημείο σέλας του οποίου η διακεκομμένη (που τείνει προς το V_2^* είναι το κατώφλι ανάμεσα στη διεγέρσιμη και μη διεγέρσιμη κατάσταση. Αν εφαρμοστεί μεγάλο I όταν το σύστημα είναι στο V_1^* τότε αυτό κινείται προς τα πάνω ξεπερνώντας το V_2^* και πάει προς το σημείο V_3^* που αντιστοιχεί στην εκπολωμένη κατάσταση του νευρώνα.

Στο σχήμα *c* φαίνεται το πεδίο φάσης για μικρότερη τιμή του h . Στο υποσύστημα $V - m$, η στάσιμη λύση του V εξαρτάται από τα n, h , ενώ του m όχι.

Η στάσιμη λύση του V είναι

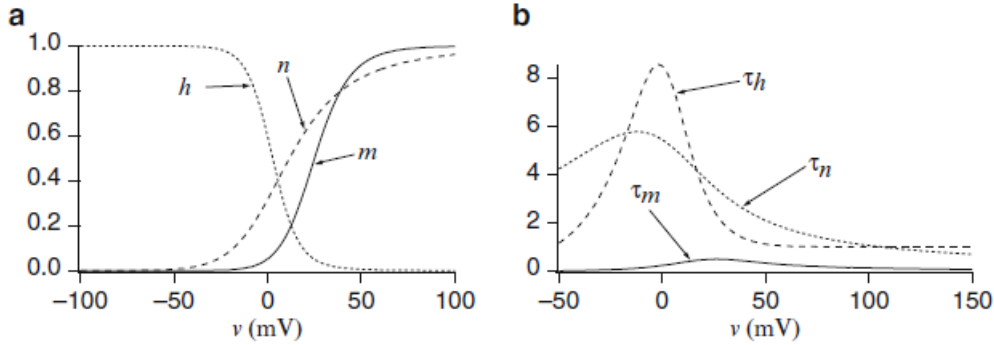
$$m^3 = \frac{\bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_L (V - V_L)}{\bar{g}_{Na} h (V_{Na} - V)} \quad (3.36)$$

από την οποία βλέπουμε ότι η μείωση του h την μετακινεί προς τα πάνω. Τώρα τα τρία σημεία τομής του $V - m$ φαίνονται καλύτερα. Όπως φαίνεται στο σχήμα *b* στην κατάσταση εκπόλωσης (δηλαδή για μεγάλη τάση) του V , το τ_n είναι λίγο μεγαλύτερο του τ_h . Έτσι, το n αυξάνεται καθώς το h μειώνεται (πρακτικά αυτό συμβαίνει ταυτόχρονα) αφού η n_∞ είναι αύξουσα συνάρτηση του V .

Στο σχήμα *d* φαίνεται η περίπτωση όπου το n αυξάνεται και το h μειώνεται. Όπως φαίνεται από την (3.36) η περαιτέρω αύξηση του n , μετακινεί στην στάσιμη λύση προς τα πάνω. Τότε τα σημεία ισορροπίας V_2^*, V_3^* , εξαφανίζονται και μένει μόνο το σημείο V_1^* σαν σημείο ισορροπίας. Σαν αποτέλεσμα αυτού η σταθερή κατάσταση κοντά στο σημείο ισορροπίας V_3^* (εκπόλωση) δεν μπορεί να μείνει εκεί και επιστρέφει στο V_1^* (κατάσταση ηρεμίας). Μετά

από αυτή τη διαδικασία το h αυξάνεται και το n μειώνεται και επιστρέφουν στην κατάσταση του σχήματος a .

Οι εξισώσεις (3.26) - (3.29) είναι μη γραμμικές και η αναλυτική επίλυσή τους καθίσταται περίπλοκη. Παρόλα αυτά οι εξισώσεις (3.27), (3.28), (3.29) μοιράζονται μία κοινή δομή.



Σχήμα 3.6: Μεταβλητές πύλης (Αριστερά): η $h_\infty(V)$ ελαττώνεται καθώς το V αυξάνεται, που αντιστοιχεί στην απενεργοποίηση του καναλιού Na καθώς αυξάνεται το μεμβρανικό δυναμικό. Σταθερές χρόνου (Δεξιά): η $\tau_m(V)$ είναι πολύ μικρότερη από τις σταθερές χρόνου για τα h, n . Αυτό δείχνει ότι οι αλλαγές στην ενεργοποίηση του Na συμβαίνουν ταχύτερα από την απενεργοποίηση του Na ή τη ενεργοποίηση του K , [11].

Οι συναρτήσεις $\tau_x(V)$ και $x_\infty(V)$, όπου $x = n, m, h$, εξαρτώνται από το μεμβρανικό δυναμικό. Αν υποθεθεί ότι δεν εξαρτώνται από το V , δηλαδή $\tau_x(V) \equiv \tau_x$ και $x_\infty(V) \equiv x_\infty$, τότε οι εξισώσεις (3.27), (3.28), (3.29), περιορίζονται στην γραμμική διαφορική εξίσωση

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{\tau_x}(x_\infty - x) \text{ όπου } x = m, n, h \quad (3.37)$$

η οποία έχει αναλυτική λύση

$$x(t) = e^{-\frac{t}{\tau_x}}(x_0 - x_\infty) + x_\infty. \quad (3.38)$$

Η μεταβλητή $x(t)$ πλησιάζει την x_∞ με ταχύτητα που εξαρτάται από την σταθερά χρόνου τ_x . Στις εξισώσεις (3.27), (3.28), (3.29) παρόλο που είναι συναρτήσεις του V και δεν μπορεί να επιλυθεί η εξίσωση αναλυτικά, η τ_x διατηρεί τον ρόλο της σταθεράς χρόνου και η x_∞ είναι η συνάρτηση σταθερής κατάστασης στην οποία πλησιάζει ασυμπτωτικά η μεταβλητή x σε μία σταθερή κατάσταση.

Στο σχήμα 3.6 (αριστερά) φαίνονται οι m, n, h που είναι σιγμοειδείς συναρτήσεις. Οι m_∞ και n_∞ είναι αύξουσες και άρα οι μεταβλητές m, n είναι μεταβλητές ενεργοποίησης, ενώ η h_∞ είναι φθίνουσα και αντιστοιχεί σε μία μεταβλητή απενεργοποίησης h .

Στο σχήμα 3.6 (δεξιά) φαίνονται οι συναρτήσεις $\tau_\infty, x = n, m, h$ που μεταβάλλονται ανάλογα με το V . Όμως, η συνάρτηση τ_m εξαρτάται λιγότερο από το V . Τα επιχειρήματα αυτά θα χρησιμεύσουν αργότερα για να προκύψει ένα άλλο μοντέλο που θα μελετηθεί το Fitzhugh - Nagumo.

3.1.4 Διακλαδώσεις

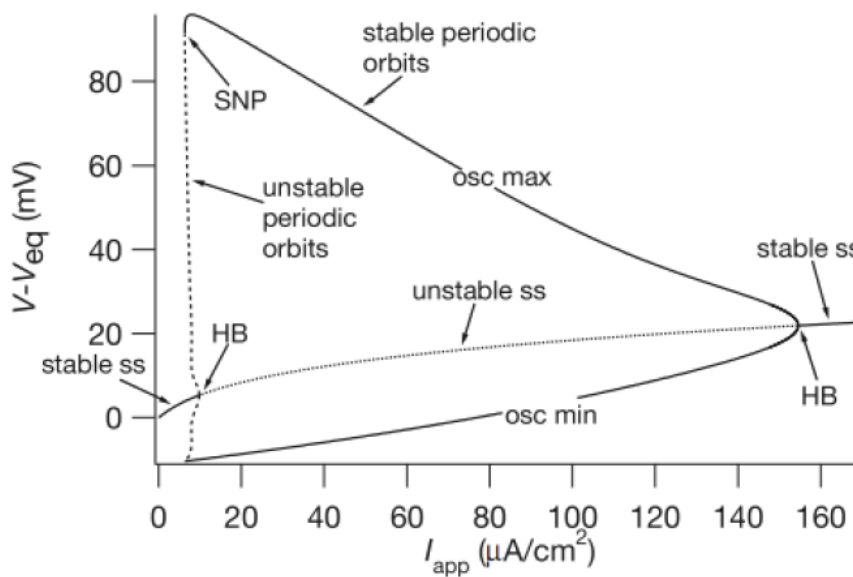
Σε αυτήν την παράγραφο θα εξηγηθούν κάποια χαρακτηριστικά της δυναμικής του μοντέλου, βάση της παραμέτρου διακλάδωσης I .

Αν $I = 0$, το σύστημα (3.26) - (3.29) είναι γραμμικά ευσταθές, αλλά διεγέρσιμο. Αυτό σημαίνει ότι αν η διαταραχή από την σταθερή κατάσταση είναι αρκετά μεγάλη τότε υπάρχει μία αρκετά μεγάλη διαδρομή που θα κάνουν οι μεταβλητές στο πεδίο φάσης μέχρι να ξαναγυρίσουν στην σταθερή κατάσταση.

Αν $I \neq 0$, υπάρχει ένα εύρος τιμών όπου συμβαίνει συχνά επαναλαμβανόμενη πυροδότηση, δηλαδή το σύστημα παρουσιάζει οριακούς κύκλους. Αυτά τα δύο σημεία θυμίζουν της έννοιες του δυναμικού κατωφλίου και του δυναμικού δράσης όπως αυτά συζητήθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο. Και τα δύο φαινόμενα έχουν διαπιστωθεί πειραματικά και αυτό αποδεικνύει και κατά πόσο το εν λόγω μοντέλο Hodgkin - Huxley είναι κατάλληλο για να περιγράψει την διαδικασία που συμβαίνει κατά της διάρκεια ενός δυναμικού δράσης.

Καθώς το I αυξάνεται, η συμπεριφορά των περιοδικών τροχιών μπορεί να φανεί σε ένα διάγραμμα διακλαδώσεων στο σχήμα 3.7. Για κάθε τιμή του I σχεδιάζεται η τιμή του V στην κατάσταση ηρεμίας και η μέγιστη και ελάχιστη τιμή του V κατά την σχετιζόμενη περιοδική τροχιά.

Η σημασία εδώ έγκειται στο να παρατηρηθεί ότι το μοντέλο Hodgkin - Huxley όντως δίνει λύσεις με την επιθυμητή συμπεριφορά και ότι καθώς το ρεύμα αυξάνεται παρουσιάζονται ταλαντώσεις. Η περαιτέρω διερεύνηση των διακλαδώσεων χρειάζεται περαιτέρω χρόνο και για αυτό δεν θα αναλυθεί περισσότερο εδώ.



Σχήμα 3.7: Διακλαδώσεις στο μοντέλο Hodgkin - Huxley με παράμετρο διακλάδωσης το εφαρμοζόμενο ρεύμα. HB είναι η διακλάδωση τύπου $Hopf$, SNP είναι διακλάδωση κόμβου σέλας (περιοδική), $osc\ max$ και $osc\ min$ είναι η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή αντίστοιχα μίας ταλάντωσης και SS είναι μία σταθερή κατάσταση. Οι συμπαγείς γραμμές συμβολίζουν τις περιοχές ευστάθειας, ενώ οι διακεκομμένες περιοχές αστάθειας, [10].

Παραπάνω φαίνονται οι διακλαδώσεις του μοντέλου με το εφαρμοζόμενο ρεύμα I , να είναι η παράμετρος διακλάδωσης. Τα σημεία αναγράφονται στο σχήμα, ενώ οι συμπαγείς γραμμές είναι ευσταθείς περιοχές και οι διακεκομμένες είναι ασταθείς.

Παρατηρείται από το σχήμα ότι το σύστημα έχει ένα μοναδικό σημείο ισορροπίας, για κάθε εφαρμοζόμενο ρεύμα, όπως ισχύει και στα νευρικά κύτταρα, δηλαδή το σύστημα είναι μονο-

ευσταθές.

3.1.5 Ανάλυση Ευστάθειας

Η ευστάθεια του μοντέλου παρέχει χρήσιμες πληροφορίες. Αν αυτό είναι ευσταθές, θα υπάρχει μία κατάσταση ηρεμίας, διαφορετικά θα παρουσιαστούν περιοδικά ή χασοτικά φαινόμενα. Έστω το μοντέλο που δείξαμε πριν:

$$\begin{aligned}
 I &= C_m \frac{dV}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_L (V - V_L), \\
 \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\
 \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \\
 \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n.
 \end{aligned} \tag{3.39}$$

Στην παρούσα ανάλυση θα χρησιμοποιηθεί το μοντέλο, με εφαρμοζόμενο ρεύμα $I = 0$ και με $C_m = 1\mu F/cm^2$ για ευκολία, ενώ οι τιμές για τις αγωγιμότητες θα είναι (σύμφωνα με τις πειραματικές): $\bar{g}_{Na} = 120mS/cm^2$, $\bar{g}_K = 36mS/cm^2$ και $\bar{g}_L = 0.3mS/cm^2$.

Έστω (V^*, m^*, h^*, n^*) να είναι τα σημεία ισορροπίας του μοντέλου. Τότε:

$$\begin{aligned}
 I - \bar{g}_{Na} m^{*3} h^* (V^* - V_{Na}) - \bar{g}_K n^{*4} (V^* - V_K) - \bar{g}_L (V^* - V_L) &= 0, \\
 \alpha_m(V^*)(1 - m^*) - \beta_m(V^*)m^* &= 0, \\
 \alpha_h(V^*)(1 - h) - \beta_h(V^*)h^* &= 0, \\
 \alpha_n(V^*)(1 - n) - \beta_n(V^*)n^* &= 0.
 \end{aligned} \tag{3.40}$$

Έτσι, η γραμμικοποίηση γύρω από την ισορροπία, προκύπτει από:

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= \mathbf{J}_{11}V + \mathbf{J}_{12}m + \mathbf{J}_{13}h + \mathbf{J}_{14}n, \\
 \frac{dm}{dt} &= \mathbf{J}_{21}V + \mathbf{J}_{22}m, \\
 \frac{dh}{dt} &= \mathbf{J}_{31}V + \mathbf{J}_{22}h, \\
 \frac{dn}{dt} &= \mathbf{J}_{41}V + \mathbf{J}_{44}n.
 \end{aligned} \tag{3.41}$$

Έτσι παίρνουμε τον πίνακα ιδιοτιμών:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \mathbf{J}_{11} & \mathbf{J}_{12} & \mathbf{J}_{13} & \mathbf{J}_{14} \\ \mathbf{J}_{21} & \mathbf{J}_{22} & 0 & 0 \\ \mathbf{J}_{31} & 0 & \mathbf{J}_{33} & 0 \\ \mathbf{J}_{41} & 0 & 0 & \mathbf{J}_{44} \end{pmatrix} \tag{3.42}$$

$$\begin{pmatrix} -(\bar{g}_{Na}m^{*3}h^* + \bar{g}n^{*4} + \bar{g}_L) & -3\bar{g}_{Na}m^{*2}h(V^* - V_{Na}) & -\bar{g}_{Na}m^{*3}(V^* - V_{Na}) & -4\bar{g}_K n^{*3}(V^* - V_K) \\ \frac{d\alpha_m}{dV^*} - m^* \left(\frac{d\alpha_m}{dV^*} + \frac{d\beta_m}{dV^*} \right) & -(\alpha_m + \beta_m) & 0 & 0 \\ \frac{d\alpha_h}{dV^*} - h^* \left(\frac{d\alpha_h}{dV^*} + \frac{d\beta_h}{dV^*} \right) & 0 & -(\alpha_h + \beta_h) & 0 \\ \frac{d\alpha_n}{dV^*} - n^* \left(\frac{d\alpha_n}{dV^*} + \frac{d\beta_n}{dV^*} \right) & 0 & 0 & -(\alpha_n + \beta_n) \end{pmatrix}$$

και το χαρακτηριστικό πολυώνυμο είναι:

$$\lambda^4 + a\lambda^3 + b\lambda^2 + c\lambda + d = 0, \quad (3.43)$$

όπου:

$$a = -(\mathbf{J}_{11} + \mathbf{J}_{22} + \mathbf{J}_{33} + \mathbf{J}_{44}), \quad (3.44)$$

$$b = \mathbf{J}_{11}(\mathbf{J}_{22} + \mathbf{J}_{33} + \mathbf{J}_{44}) + \mathbf{J}_{22}(\mathbf{J}_{33} + \mathbf{J}_{44}) + \mathbf{J}_{33} + \mathbf{J}_{44} - \mathbf{J}_{12}\mathbf{J}_{21} - \mathbf{J}_{13}\mathbf{J}_{31} - \mathbf{J}_{14}\mathbf{J}_{41}, \quad (3.45)$$

$$c = \mathbf{J}_{12}\mathbf{J}_{21}(\mathbf{J}_{33} + \mathbf{J}_{44}) + \mathbf{J}_{13}\mathbf{J}_{31}(\mathbf{J}_{22} + \mathbf{J}_{44}) + \mathbf{J}_{14}\mathbf{J}_{41}(\mathbf{J}_{22} + \mathbf{J}_{33}) - \mathbf{J}_{11}\mathbf{J}_{22}(\mathbf{J}_{33} + \mathbf{J}_{44}) - (\mathbf{J}_{11} + \mathbf{J}_{22})\mathbf{J}_{33}\mathbf{J}_{44}, \quad (3.46)$$

$$d = \mathbf{J}_{11}\mathbf{J}_{22}\mathbf{J}_{33}\mathbf{J}_{44} - \mathbf{J}_{12}\mathbf{J}_{21}\mathbf{J}_{33}\mathbf{J}_{44} - \mathbf{J}_{13}\mathbf{J}_{22}\mathbf{J}_{31}\mathbf{J}_{44} - \mathbf{J}_{14}\mathbf{J}_{22}\mathbf{J}_{33}\mathbf{J}_{41}. \quad (3.47)$$

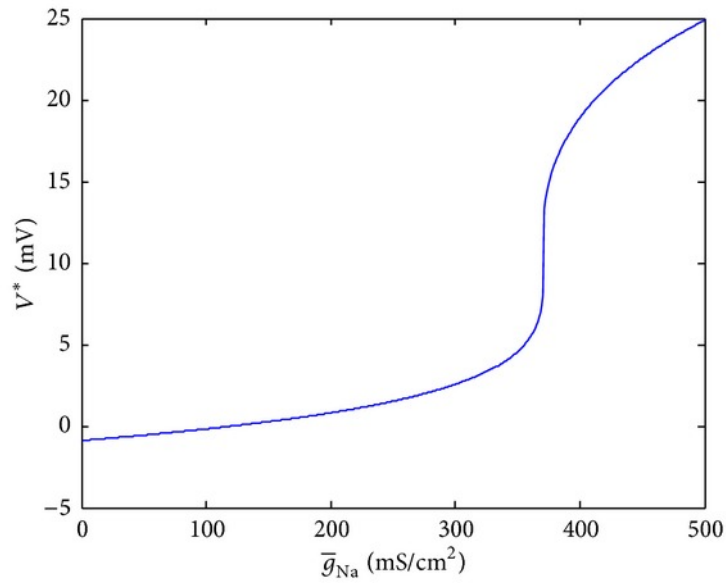
Σύμφωνα με το κριτήριο Routh - Hurwitz , αν:

$$a > 0, ab > c, d > 0 \text{ και } abc > c^2 + a^2d,$$

τότε τα πραγματικά μέρη όλων των ριζών, είναι αρνητικά, διαφορετικά είναι μη αρνητικά.

Επίδραση του \bar{g}_{Na} .

Θεωρείται ότι το \bar{g}_{Na} είναι μεταβλητό, ενώ όλες οι άλλες παράμετροι είναι με σταθερές τιμές και ότι $\bar{g}_{Na} \in [0, 500]$.



Σχήμα 3.8: Σχέση μεταξύ V^* και \bar{g}_{Na} , [13].

Από το σχήμα φαίνεται ότι το V^* αλλάζει αργά όταν $\bar{g}_{Na} \in [0, 300]$ και γρήγορα όταν $\bar{g}_{Na} \in [350, 500]$. Άρα τα σημεία ισορροπίας είναι ευαίσθητα στις αλλαγές στο $[350, 500]$ και μία μικρή αλλαγή θα επιφέρει διαφορετική κατάσταση.

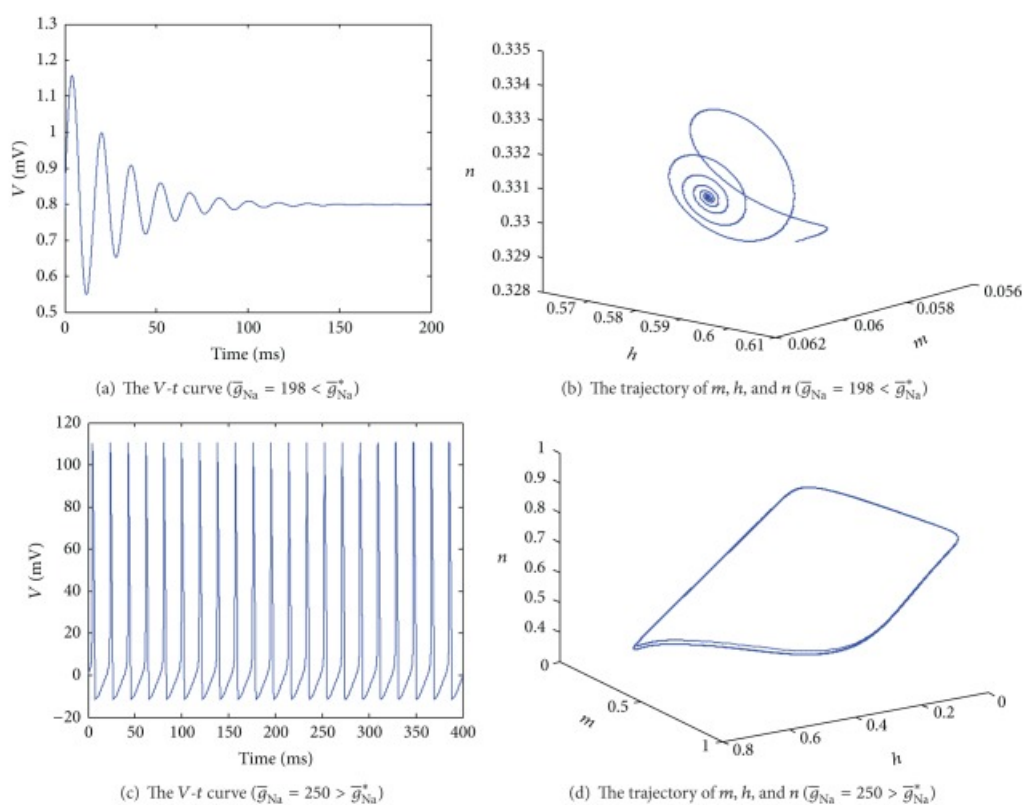
Με χρήση του *Matlab*, προκύπτει ότι ένα σημείο διακλάδωσης είναι το: $\bar{g}_{Na}^* = 212.648720656$. Οπότε αντικαθιστώντας αυτή την τιμή του \bar{g}_{Na} στο σύστημα (3.39) βρίσκεται το V^* και αντικαθιστώντας τις δύο αυτές τιμές στον πίνακα \mathbf{J} προκύπτει:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= -4.9711711484, \\
 \lambda_2 &= -0.1259717148, \\
 \lambda_3 &= 1.9 \times 10^{-16} - 0.3798402483i \simeq -0.3798402483i, \\
 \lambda_4 &= 1.9 \times 10^{-16} + 0.3798402483i \simeq +0.3798402483i.
 \end{aligned} \tag{3.48}$$

Προκύπτει ότι:

- Τα πραγματικά μέρη των λ_i είναι αρνητικά για $\bar{g}_{Na} < \bar{g}_{Na}^*$ και θετικά για $\bar{g}_{Na} > \bar{g}_{Na}^*$,
- το σύστημα είναι ευσταθές γύρω από το σημείο ισορροπίας όταν $\bar{g}_{Na} \in [0, \bar{g}_{Na}^*)$ και ασταθές όταν $\bar{g}_{Na} \in (\bar{g}_{Na}^*, 500]$.

Άρα στο σημείο $\bar{g}_{Na} = \bar{g}_{Na}^*$ υπάρχει μία διακλάδωση τύπου *Hopf*.

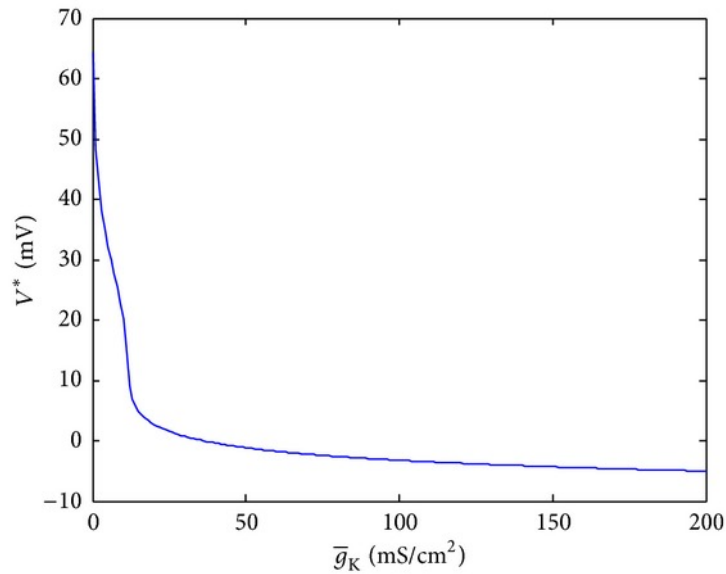


Σχήμα 3.9: Σχέση μεταξύ \bar{g}_{Na} και $V, m, n, h,$ [13].

Από το παραπάνω σχήμα φαίνεται ότι όταν $\bar{g}_{Na} = 198 < \bar{g}_{Na}^*$, το σύστημα είναι ευσταθές. Το σχήμα *a* δείχνει ότι το δυναμικό δράσης V γίνεται σταθερό όσο περνά ο χρόνος. Το σχήμα *b* δείχνει ότι οι μεταβλητές m, n, h φτάνουν σε ισορροπία. Επίσης, φαίνεται ότι όταν $\bar{g}_{Na} = 250 > \bar{g}_{Na}^*$, το σύστημα είναι ασταθές και η δραστηριότητα βρίσκεται σε μία περιοδική κατάσταση. Το σχήμα *c* δείχνει ότι το δυναμικό δράσης αλλάζει περιοδικά σε σχέση με το χρόνο. Το σχήμα *d* δείχνει ότι οι μεταβλητές m, n, h καταλήγουν σε μία κυκλική τροχιά.

Επίδραση του \bar{g}_K .

Θεωρείται ότι το \bar{g}_K είναι μεταβλητό, ενώ όλες οι άλλες παράμετροι είναι με τις σταθερές τους τιμές και ότι $\bar{g}_K \in [0, 200]$.



Σχήμα 3.10: Σχέση μεταξύ V^* και \bar{g}_K , [13].

Από το σχήμα φαίνεται ότι το V^* αλλάζει γρήγορα όταν $\bar{g}_K \in [0, 20]$ και μειώνεται αργά όταν $\bar{g}_K \in [30, 200]$. Άρα τα σημεία ισορροπίας είναι ευαίσθητα στις αλλαγές στο $[0, 20]$ και μία μικρή αλλαγή θα επιφέρει πολύ διαφορετική κατάσταση.

Με χρήση πάλι του *Matlab*, προκύπτει ότι υπάρχουν δύο σημεία διακλάδωσης είναι το: $\bar{g}_{K_1}^* = 3.843499029$ και $\bar{g}_{K_2}^* = 19.762260771$.

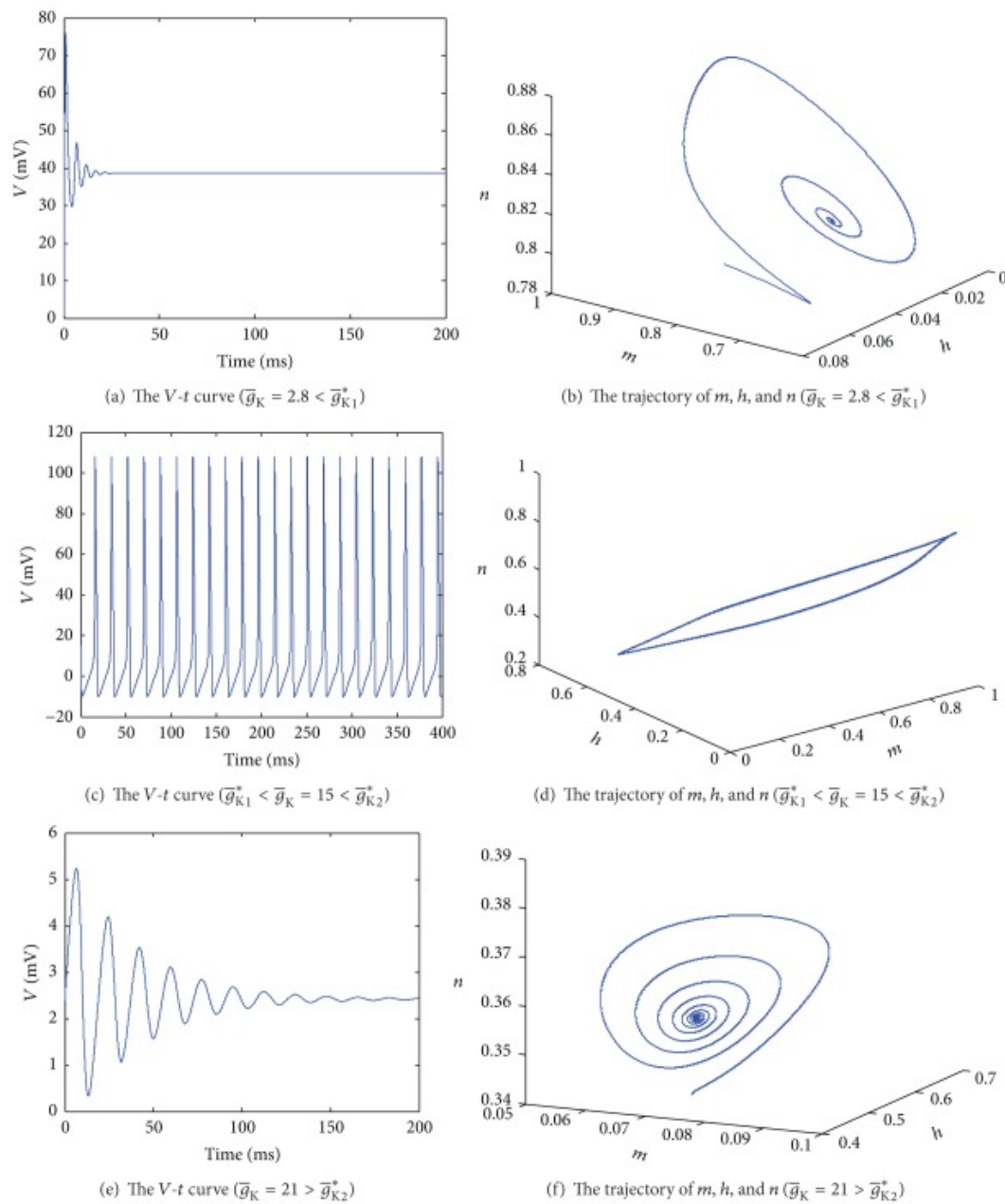
Οπότε αντικαθιστώντας διαδοχικά αυτές τις τιμές του \bar{g}_K στο σύστημα (3.39) βρίσκεται το V^* και αντικαθιστώντας διαδοχικά τα δύο ζεύγη τιμών στον πίνακα \mathbf{J} προκύπτει:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1^1 &= -5.3218099843, \\
 \lambda_2^1 &= -0.4223840650, \\
 \lambda_3^1 &= 3.2 \times 10^{-16} - 1.1305093754i \simeq -1.1305093754i, \\
 \lambda_4^1 &= 1.9 \times 10^{-16} + 1.1305093754i \simeq +1.1305093754i, \\
 \lambda_1^2 &= -4.5370272278, \\
 \lambda_2^2 &= -0.1319002182, \\
 \lambda_3^2 &= 4.2 \times 10^{-16} - 0.3436440068i \simeq -0.3436440068i, \\
 \lambda_4^2 &= 1.9 \times 10^{-16} + 0.3436440068i \simeq +0.3436440068i.
 \end{aligned} \tag{3.49}$$

Προκύπτει ότι:

- Τα πραγματικά μέρη των $\lambda_{1,2}^i$ είναι αρνητικά για $\bar{g}_K \in [0, \bar{g}_{K_1}^*]$ και $\bar{g}_K \in (\bar{g}_{K_2}^*, 200]$ και μη αρνητικά για $\bar{g}_K \in (\bar{g}_{K_1}^*, \bar{g}_{K_2}^*)$,
- το σύστημα είναι ευσταθές γύρω από το σημείο ισορροπίας όταν $\bar{g}_K \in [0, \bar{g}_{K_1}^*)$ και $\bar{g}_K \in (\bar{g}_{K_2}^*, 200]$ και ασταθές όταν $\bar{g}_K \in (\bar{g}_{K_1}^*, \bar{g}_{K_2}^*)$.

Άρα στα σημεία $\bar{g}_K = \bar{g}_{K_1}^*$ και $\bar{g}_K = \bar{g}_{K_2}^*$ υπάρχει μία διακλάδωση τύπου *Hopf*, αφού όπως φαίνεται ο σύστημα μεταβαίνει από μία τοπικά ευσταθή κατάσταση σε μία ασταθή και μετά πάλι ευσταθή.



Σχήμα 3.11: [13]

Από το παραπάνω σχήμα φαίνεται ότι όταν $\bar{g}_K = 2.8 < \bar{g}_{K_1}^*$, το σύστημα είναι ευσταθές. Το σχήμα *a* δείχνει ότι το δυναμικό δράσης V γίνεται σταθερό όσο περνά ο χρόνος. Το σχήμα *b* δείχνει ότι οι μεταβλητές m, n, h φτάνουν σε ισορροπία. Επίσης, φαίνεται ότι όταν $\bar{g}_{K_1}^* < \bar{g}_K = 15 < \bar{g}_{K_2}^*$, το σύστημα είναι ασταθές και η δραστηριότητα βρίσκεται σε μία περιοδική κατάσταση. Το σχήμα *c* δείχνει ότι το δυναμικό δράσης αλλάζει περιοδικά σε σχέση με το χρόνο. Το σχήμα *d* δείχνει ότι οι μεταβλητές m, n, h καταλήγουν σε μία κυκλική τροχιά. Τέλος, φαίνεται και πάλι μία ευσταθής κατάσταση όταν $\bar{g}_K = 21 > \bar{g}_{K_2}^*$. Το σχήμα *e* δείχνει ότι το δυναμικό δράσης φτάνει σε μία κατάσταση ηρεμίας σε αυτήν την περίπτωση. Το σχήμα *f* δείχνει ότι η τροχιά των m, n, h και για τις τρεις μεταβλητές φτάνει σε ένα

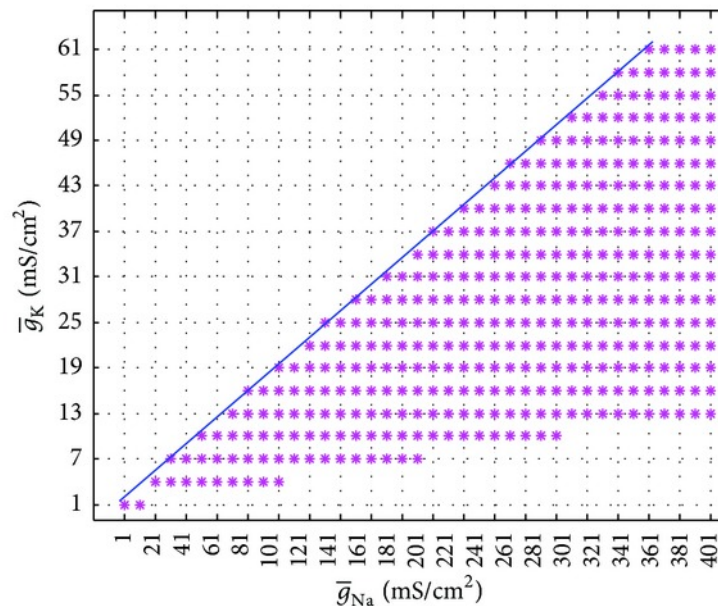
σταθερό σημείο.

Επίδραση του \bar{g}_{Na} και του \bar{g}_K .

Σε αυτήν την περίπτωση, θεωρείται ότι τα \bar{g}_{Na} και \bar{g}_K είναι μεταβλητά, ενώ όλες οι άλλες παράμετροι είναι με τις σταθερές τους τιμές και ότι $\bar{g}_{Na} \in [0, 400]$ και $\bar{g}_K \in [0, 60]$.

Με την χρήση και πάλι του προγράμματος *Matlab* και τα ίδια βήματα με τις δύο προηγούμενες περιπτώσεις, καταλήγουμε στο ότι:

Όλα τα πραγματικά μέρη του πίνακα J είναι αρνητικά όταν τα \bar{g}_{Na} και \bar{g}_K βρίσκονται στην μοβ περιοχή, ενώ είναι θετικά στην λευκή περιοχή. Στην περιοχή του συνόρου αυτών των δύο γραμμών το σύστημα υφίσταται διακλαδώσεις.



Σχήμα 3.12: [13]

3.1.6 Συμπέρασμα

Το μοντέλο είναι αποτελεσματικό στον τρόπο με τον οποίο συμπεριφέρεται για την παραγωγή δυναμικών δράσης, βάση της παραμέτρου I , δηλαδή του εφαρμοζόμενου ρεύματος.

Στο μοντέλο Hodgkin - Huxley, οι μεταβολές των παραμέτρων \bar{g}_{Na} και \bar{g}_K επηρεάζουν την ευστάθεια του συστήματος και οδηγούν σε διακλαδώσεις.

Όταν η \bar{g}_{Na} αυξάνεται μέχρι μία κρίσιμη τιμή, το σύστημα διέρχεται από μια διακλάδωση που σημαίνει ότι θα είναι ευσταθές όταν το \bar{g}_{Na} είναι μικρότερο από αυτήν την τιμή και το κύτταρο θα έχει συνεχή παραγωγή δυναμικών δράσης όταν το \bar{g}_{Na} ξεπεράσει αυτή την κρίσιμη τιμή.

Όταν η τιμή του \bar{g}_K , που έχει δύο κρίσιμες τιμές, είναι μικρότερη από την χαμηλή κρίσιμη τιμή, το σύστημα είναι ευσταθές, ενώ όταν την ξεπεράσει και συγχρόνως είναι μικρότερη από την υψηλή κρίσιμη τιμή, θα έχει περιοδικές λύσεις. Το σύστημα θα είναι και πάλι ευσταθές όταν το \bar{g}_K ξεπεράσει την υψηλή κρίσιμη τιμή.

Όταν μεταβάλλονται συγχρόνως οι \bar{g}_{Na} και \bar{g}_K , τότε υπάρχει μία κρίσιμη ευθεία, στο άνω

μέρος της οποίας το σύστημα είναι ευσταθές και στο κάτω θα έχει περιοδικές λύσεις.

Οι ευσταθείς καταστάσεις υποδηλώνουν ότι η ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα του κυττάρου θα φτάσει σε μία κατάσταση ηρεμίας τελικά, ενώ τα περιοδικά φαινόμενα υποδεικνύουν παθολογική κυτταρική δραστηριότητα.

Στην επόμενη παράγραφο θα σχολιαστεί η δυναμική απλοποιημένου συστήματος που επίσης παράγει δυναμικά δράσης. Τέτοια συστήματα βοηθούν στην ευκολότερη διερεύνηση της δυναμικής και έτσι μπορούν να προκύψουν χρήσιμα συμπεράσματα από την ανάλυσή τους.

3.2 Fitzhugh - Nagumo

Πηγές για αυτήν την παράγραφο είναι τα συγγράμματα, [7].

Τα σχήματα είναι από το σύγγραμμα [10].

Το μοντέλο Fitzhugh - Nagumo, είναι μια απλοποίηση του Hodgkin - Huxley που αναπτύχθηκε με σκοπό να γίνει κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο δημιουργούνται οι ηλεκτρικοί παλμοί.

Τα σημεία στα οποία βασίστηκαν οι Fitzhugh και Nagumo, για να απλοποιήσουν το μοντέλο είναι:

- Οι μεταβολές της μεταβλητής m είναι πολύ ταχύτερες σε σχέση με των υπόλοιπων μεταβλητών. Κατά συνέπεια, μπορεί να προσεγγιστεί με την ασυμπτωτική σχέση $m(t) = m_\infty(V(t))$.
- Οι μεταβολές της μεταβλητής V είναι ταχύτερες σε σχέση με τις μεταβολές των h και n , οι οποίες έχουν παραπλήσια χρονική σταθερά $\tau_n(V) \simeq \tau_h(V)$.
- Οι $n_\infty(V)$ και $1 - h_\infty(V)$ μεταβάλλονται με όμοιο τρόπο. Επομένως, οι μεταβλητές h και n μπορούν να προσεγγιστούν γραμμικά από μία μεταβλητή $w = 1 - h \simeq an$.

Άρα το μοντέλο προσεγγίζεται από τις εξισώσεις:

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= g_{Na} m_\infty^3 (1 - w) (V_{Na} - V) + g_K \frac{w^4}{a} (V_K - V) + g_L (V_L - V) + I \\ \frac{dw}{dt} &= \frac{w_\infty - w(t)}{\tau_w} \end{aligned} \quad (3.50)$$

που είναι της αδιάστατης μορφής:

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= \frac{1}{\tau_v} (f(v, w) + RI) \\ \frac{dw}{dt} &= \frac{1}{\tau_w} g(v, w) \end{aligned} \quad (3.51)$$

όπου $R = g_L^{-1}$ και $\tau_v = RC_m$ και θα πρέπει να οριστούν οι συναρτήσεις $f(v, w)$ και $g(v, w)$ [7].

Το μοντέλο βασίζεται στην εξίσωση του ταλαντωτή van der Pol :

$$\frac{d^2v}{dt^2} - k(1 - v^2) \frac{dv}{dt} + v = 0 \quad (3.52)$$

που με το μετασχηματισμό Lienard :

$$w = v - v^3 - \frac{1}{k} \frac{dv}{dt}, \quad (3.53)$$

γράφεται στη μορφή:

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= k \left(v - \frac{1}{3} v^3 - w \right) \\ \frac{dw}{dt} &= \frac{v}{k}. \end{aligned} \quad (3.54)$$

Γενικεύοντας αυτές της εξισώσεις με προσθήκη συντελεστών και προσθέτοντας το ρεύμα I στην πρώτη και τον όρο w στην δεύτερη προκύπτει το αδιάστατο σύστημα:

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= v(\alpha - v)(v - 1) - w + I \\ \frac{dw}{dt} &= \epsilon(v - \gamma w)\frac{v}{k}.\end{aligned}\tag{3.55}$$

Παρατηρώντας το μοντέλο, αυτό προσεγγίζει τις παραπάνω μορφές, αν:

$$\begin{aligned}f(v, w) &= \tau_v(v(\alpha - v)(v - 1) - w) \\ g(v, w) &= v - \gamma w \\ t_w &= \frac{1}{\epsilon}.\end{aligned}\tag{3.56}$$

Άρα το σύστημα που έχουμε τελικά θα είναι το

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= v(\alpha - v)(v - 1) - w + I \\ \frac{dw}{dt} &= \epsilon(v - \gamma w).\end{aligned}\tag{3.57}$$

Το μοντέλο Fitzhugh - Nagumo παρόλο που δεν στηρίζεται πλήρως σε νευροφυσιολογικά δεδομένα, διατηρεί παρόλα ταύτα χαρακτηριστικά του Hodgkin - Huxley, όπως την ύπαρξη ενός ευσταθούς σημείου ισορροπίας, την διεγερσιμότητα και δεν υπάρχει σαφώς καθορισμένο κατώφλι δυναμικού, όπως θα δούμε παρακάτω.

3.2.1 Επίπεδο φάσεων

Στο μοντέλο Fitzhugh - Nagumo, η μεταβλητή $v(t)$ που αντιστοιχεί στο δυναμικό της μεμβράνης V του μοντέλου Hodgkin - Huxley, είναι η μεταβλητή διέγερσης και μεταβάλλεται σύμφωνα με την μη γραμμική διαφορική εξίσωση:

$$\frac{dv}{dt} = v(\alpha - v)(v - 1) - w + I,\tag{3.58}$$

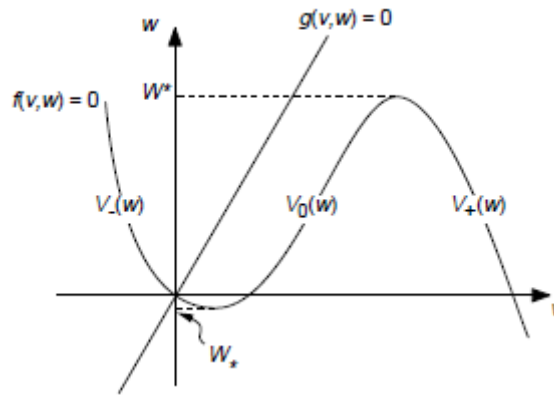
ενώ η μεταβλητή $w(t)$ αντιστοιχεί στις μεταβλητές h και n , είναι η μεταβλητή επαναφοράς και μεταβάλλεται σύμφωνα με την γραμμική διαφορική εξίσωση:

$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(v - \gamma w).\tag{3.59}$$

Οι παραπάνω εξισώσεις είναι αδιάστατες. Για τις παραμέτρους ισχύει ότι:

- Η μεταβλητή α , με $0 < \alpha < 1$, καθορίζει το κατώφλι δυναμικού,
- $\gamma > 0$,
- η μεταβλητή $\epsilon \ll 1$, καθορίζει την διαφορά της χρονικής κλίμακας μεταξύ των δύο μεταβλητών,
- το I αντιστοιχεί στο εφαρμοζόμενο στη μεμβράνη ρεύμα.

Είναι δηλαδή ένα συνεχές δυναμικό σύστημα, δύο διαστάσεων.



Σχήμα 3.13: Διάγραμμα του πεδίου φάσης για το Fitzhugh - Nagumo. Τα V_- , V_+ είναι ευσταθείς περιοχές και το V_0 είναι ασταθής. W_* είναι η ελάχιστη τιμή του w για την οποία υπάρχει $V_-(w)$ και W^* η μέγιστη τιμή του w για την οποία υπάρχει το $V_+(w)$. Η f επιλέγεται πάντα να είναι κυβική συνάρτηση και η g ευθεία και να έχουν πάντα ένα μόνο σημείο ισορροπίας στο μηδέν έτσι ώστε να είναι σε σύμβαση με το πεδίο φάσης $v - m$ του μοντέλου Hodgkin - Huxley, [10].

Στο παραπάνω σχήμα 3.13 βλέπουμε ότι όταν η ισορροπία (το $(0, 0)$ ή διαφορετικά η τομή των στάσιμων λύσεων), βρίσκεται στο V_- και όχι μακριά από το W_* , το σύστημα είναι διεγέρσιμο δηλαδή, μια μεγάλη αλλαγή από το $(0, 0)$ κάνει το σύστημα να κινηθεί σε τροχιά μακριά από το $(0, 0)$ πριν γυρίσει πάλι στην ηρεμία. Μια τέτοια τροχιά, πάει στην δεξιά μεριά V_+ . Όταν φτάσει στο μέγιστο W^* , κινείται στο V_- και μετά επιστρέφει στην ηρεμία.

Καθώς το I αυξάνεται, το μοντέλο παράγει οριακούς κύκλους. Η \dot{v} μετακινείται προς τα πάνω καθώς το I αυξάνεται. Έτσι όταν το I πάρει κάποιες συγκεκριμένες τιμές (όχι πολύ μεγάλες διότι τότε θα επιστρέψει πάλι στο V_+ και μετά στο $(0, 0)$), η κατάσταση βρίσκεται στο μέρος V_0 και είναι ασταθής. Αντί να επιστρέφει σε ηρεμία μετά από ένα δυναμικό δράσης, η τροχιά εναλλάσσεται περιοδικά μεταξύ του δεξιού και αριστερού μέρους.

Η συμπεριφορά των περιοδικών τροχιών καθώς το I αυξάνεται φαίνεται στο διάγραμμα διακλάδωσης 3.16.

Για κάθε τιμή του I εμφανίζονται περιοδικές τροχιές μέσω μίας διακλάδωσης *Hopf*, στο $I = 0.1$ και εξαφανίζονται πάλι μέσω μίας διακλάδωσης *Hopf* στο $I = 1.24$. Μεταξύ των δύο σημείων υπάρχει κομμάτι όπου οι τροχιές είναι ευσταθείς.

Παρακάτω δοκιμάζουμε να προβλέψουμε τις παραπάνω συμπεριφορές. Στο τέλος παραθέτονται τα σχήματα.

Για $I \neq 0$ έχουμε τα εξής:

Το πρώτο βήμα στη μελέτη του επιπέδου φάσεων είναι ο υπολογισμός των στάσιμων λύσεων:

$$\frac{dw}{dt} = 0 \Rightarrow v - \gamma w = 0 \Rightarrow w = \frac{v}{\gamma}, \quad (3.60)$$

που στο επίπεδο $v - w$ αντιστοιχεί σε μία ευθεία που διέρχεται από το $(0, 0)$.

$$\frac{dv}{dt} = 0 \Rightarrow v(\alpha - v)(v - 1) - w + I = 0 \Rightarrow w = v(\alpha - v)(v - 1) + I, \quad (3.61)$$

που στο επίπεδο $v - m$ αντιστοιχεί σε μία κυβική καμπύλη με τρία σκέλη: ένα αριστερό με φορά προς τα κάτω, ένα μεσαίο προς τα πάνω και ένα δεξιό προς τα κάτω.

Το τοπικά ακρότατα της καμπύλης είναι:

$$\begin{aligned} v_{min} &= \frac{1}{3}(1 + \alpha - \sqrt{1 - \alpha + \alpha^2}), \text{ τοπικό ελάχιστο,} \\ v_{max} &= \frac{1}{3}(1 + \alpha + \sqrt{1 - \alpha + \alpha^2}), \text{ τοπικό μέγιστο.} \end{aligned} \quad (3.62)$$

Για $I = 0$ απλοποιείται η στάσιμη λύση για το v , οπότε από την (3.61) προκύπτει:

$$w = v(\alpha - v)(v - 1), \quad (3.63)$$

και ο άξονας της v τέμνεται στα σημεία:

- $v = 0$,
- $v = \alpha$,
- $v = 1$.

Στην γενική περίπτωση, οι δύο καμπύλες τέμνονται στα σημεία που:

$$\begin{aligned} \frac{v}{\gamma} &= v(\alpha - v)(v - 1) \\ \Rightarrow v^3 - (1 + \alpha)v^2 + \left(\alpha + \frac{1}{\gamma}\right)v &= 0 \\ \Rightarrow v(v - v_1)(v - v_2) &= 0. \end{aligned}$$

Οι λύσεις είναι:

$$v_{1,2} = \frac{1}{2} \left(1 + \alpha \pm \sqrt{(1 - \alpha)^2 - \frac{4}{\gamma}} \right). \quad (3.64)$$

Διακρίνοντας περιπτώσεις, το σύστημα έχει 3 σημεία ισορροπίας:
Για $(1 - \alpha)^2 > \frac{4}{\gamma}$:

- $v_0^* = (0, 0)$ ασυμπτωτικά ευσταθές,
- $v_1^* = (v_1, \frac{v_1}{\gamma})$ ασταθές,
- $v_2^* = (v_2, \frac{v_2}{\gamma})$ ασυμπτωτικά ευσταθές.

Στο κλασσικό μοντέλο Fitzhugh - Nagumo η παράμετρος γ επιλέγεται έτσι ώστε οι δύο γραμμές να τέμνονται μόνο στο σημείο ισορροπίας $(0, 0)$, δηλαδή $(1 - \alpha)^2 < \frac{4}{\gamma}$ και το σύστημα να είναι μονοσταθές, όπως ισχύει στα νευρικά κύτταρα.

Στο σημείο $(0, 0)$, ο Ιακωβιανός πίνακας είναι:

$$\mathbf{J}(0, 0) = \begin{pmatrix} -\alpha & -1 \\ \epsilon & -\epsilon\gamma \end{pmatrix}, \quad (3.65)$$

με

$$tr(\mathbf{J}) = -\alpha - \epsilon\gamma < 0,$$

και

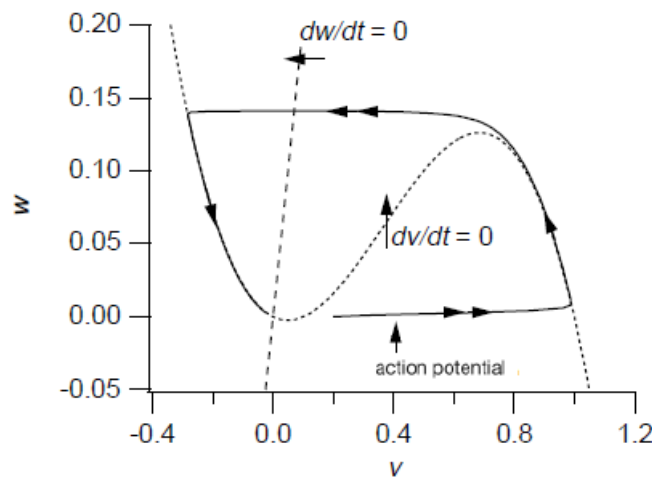
$$\det(\mathbf{J}) = \alpha\epsilon\gamma + \epsilon > 0,$$

άρα πρόκειται για ασυμπτωτικά ευσταθές σημείο ισορροπίας, με πεδίο έλξης όλο το επίπεδο και επειδή

$$(tr(\mathbf{J}))^2 - 4\det(\mathbf{J}) = \alpha + 2\alpha\epsilon\gamma + \epsilon^2\gamma^2 - 4\alpha\epsilon\gamma - 4\epsilon = (\alpha - \epsilon\gamma)^2 - 4\epsilon,$$

για $(\alpha - \epsilon\gamma)^2 - 4\epsilon > 0$, θα είναι κόμβος, ενώ για $(\alpha - \epsilon\gamma)^2 - 4\epsilon < 0$, θα είναι εστία (ελικοειδής).

Άρα το $(0, 0)$ είναι ασυμπτωτικά ευσταθές. Παράδειγμα για αυτό είναι το επόμενο σχήμα.



Σχήμα 3.14: Πεδίο φάσεων για το Fitzhugh - Nagumo , με $f(v, w) = v(v - 0.1)(1 - v) - w$, $g(v, w) = v - 0.5w$, $\epsilon = 0.01$ και $I = 0$. Για αυτές τις τιμές παραμέτρων, το μοντέλο έχει μοναδικό σημείο ευστάθειας στην κατάσταση ηρεμίας, αλλά είναι διεγέρσιμο, [10].

Αφού για $I = 0$ το στάσιμο σημείο είναι ευσταθές, περιμένουμε να εμφανιστεί η αστάθεια όταν θα αυξάνεται το I και μετά πάλι μία επαναφορά στην ισορροπία για κάποια ακόμη μεγαλύτερη τιμή του I .

3.2.2 Διακλαδώσεις

Σε αυτό το σημείο θα παρουσιαστεί η ανάλυση για τις διακλαδώσεις. Το σημείο διακλάδωσης όπως θα δειχθεί τελικά στη γενική περίπτωση είναι το $\alpha_0 = -\epsilon\gamma$ με την δημιουργία ενός οριακού κύκλου για $\alpha < 0$.

Στο σημείο $(0, 0)$, ο Ιακωβιανός πίνακας είναι

$$\mathbf{J}(0, 0) = \begin{pmatrix} -\alpha & -1 \\ \epsilon & -\epsilon\gamma \end{pmatrix}, \quad (3.66)$$

άρα

$$tr(\mathbf{J}) = -(\alpha + \epsilon\gamma) \text{ και } \det(\mathbf{J}) = \epsilon(\alpha\gamma + 1).$$

Οι ιδιοτιμές δίνονται από τη σχέση

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(\alpha + \epsilon\gamma) \pm \sqrt{(\alpha + \epsilon\gamma)^2 - 4\epsilon(\alpha\gamma + 1)}}{2}, \quad (3.67)$$

και η συνθήκη για να είναι οι ιδιοτιμές μιγαδικές είναι

$$\epsilon\gamma - 2\epsilon^{1/2} < \alpha < \epsilon\gamma + 2\epsilon^{1/2}. \quad (3.68)$$

Στο σημείο $\alpha = -\epsilon\gamma$, οι ιδιοτιμές είναι της μορφής $\lambda = \pm i\eta$, όπου $\eta = \sqrt{\epsilon(1 - \epsilon\gamma^2)}$. Τα αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα είναι

$$\begin{pmatrix} 1 \\ \epsilon\gamma - i\eta \end{pmatrix} \text{ και } \begin{pmatrix} 1 \\ \epsilon\gamma + i\eta \end{pmatrix}. \quad (3.69)$$

Οι εξισώσεις του μοντέλου μπορούν να πάρουν μία βολική μορφή, χρησιμοποιώντας τον μετασχηματισμό

$$T = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ \epsilon\gamma & \eta \end{pmatrix}, \quad \mu\epsilon T^{-1} = \frac{1}{\eta} \begin{pmatrix} \eta & 0 \\ -\epsilon\gamma & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.70)$$

Θέτοντας,

$$\begin{pmatrix} v \\ w \end{pmatrix} = T \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}, \quad (3.71)$$

προκύπτει

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu & -\eta \\ \frac{-\epsilon\gamma\mu}{\eta} + \eta & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} (1 - (\mu + \epsilon\gamma)x^2 - x^3) \\ \frac{-\epsilon\gamma(1 - (\mu + \epsilon\gamma)x^2 + \epsilon\gamma x^3)}{\eta} \end{pmatrix}, \quad (3.72)$$

όπου $\mu = -(\alpha + \epsilon\gamma)$.

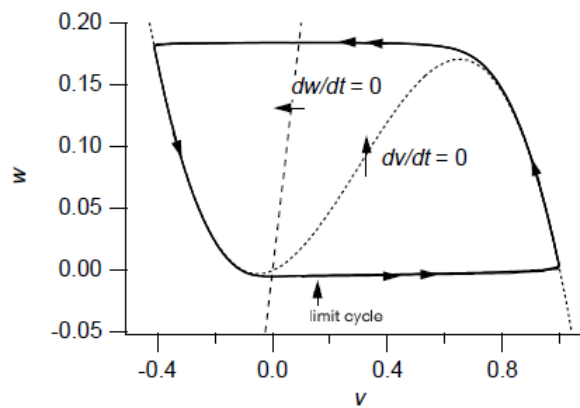
Η παραπάνω μορφή είναι η κατάλληλη για να εφαρμοστεί το θεώρημα διακλάδωσης Hopf. Έτσι, είναι

$$d = \frac{d}{d\mu} \operatorname{Re}(\lambda) \Big|_{\alpha=\epsilon\gamma} = \frac{1}{2} > 0. \quad (3.73)$$

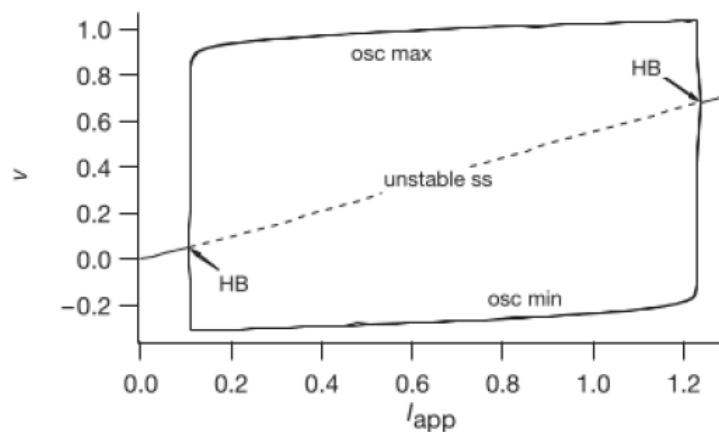
Επίσης θέτοντας τους μη γραμμικούς όρους του συστήματος (3.72) ως $f(x, y)$ και $g(x, y)$, τότε

$$\alpha = \frac{1}{16} f_{xxx} + \frac{1}{16\eta} (-f_{xx}g_{xx}) \Big|_{(0,0,-\epsilon\gamma)} \rightarrow \alpha = -\frac{3}{8} + \frac{\gamma(1 - \epsilon\gamma)^2}{4(1 - \epsilon\gamma^2)}. \quad (3.74)$$

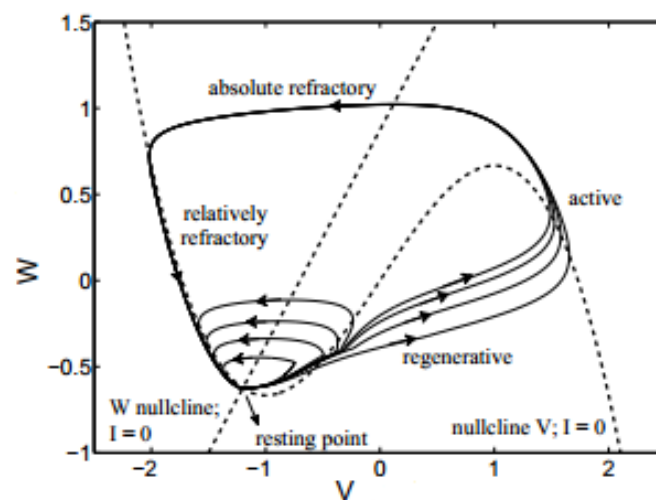
Επομένως, συμπεραίνει κανείς ότι παρουσιάζεται ένας οριακός κύκλος για $\mu > 0$ δηλαδή για $\alpha < -\epsilon\gamma$.



Σχήμα 3.15: Πεδίο φάσεων για το Fitzhugh - Nagumo, με $f(v, w) = v(v - 0.1)(1 - v) - w$, $g(v, w) = v - 0.5w$, $\epsilon = 0.01$ και $I = 0.5$. Για αυτές τις τιμές παραμέτρων, η κατάσταση ηρεμίας είναι ασταθής και υπάρχει περιοδική τροχιά, [10].



Σχήμα 3.16: Διάγραμμα διακλαδώσεων για το μοντέλο Fitzhugh - Nagumo, με $f(v, w) = v(v - 0.1)(1 - v) - w$, $g(v, w) = v - 0.5w$, $\epsilon = 0.01$ και I να είναι η παράμετρος διακλάδωσης, όπου SS είναι η λύση σταθερής κατάστασης, $osc\ min$ είναι το ελάχιστο V για το οποίο υπάρχει ταλάντωση, $osc\ max$ είναι το μέγιστο V για το οποίο υπάρχει ταλάντωση και HB είναι η διακλάδωση *Hopf*, [10].



Σχήμα 3.17: Πεδίο φάσης για το Fitzhugh - Nagumo και οι σχετικές του φυσιολογικές καταστάσεις. Οι διακεκομμένες είναι οι στάσιμες λύσεις και οι συνεχείς γραμμές είναι οι λύσεις του συστήματος για μεταβαλλόμενο ρεύμα I , [10].

3.2.3 Συμπέρασμα

Το μοντέλο μοιράζεται κοινά χαρακτηριστικά με αυτό των Hodgkin - Huxley. Βοηθά στην κατανόηση της δυναμικής του Hodgkin - Huxley λίγο περισσότερο και είναι πιο εύκολο να μελετηθεί. Παρά το γεγονός ότι στερεί την βιολογική ερμηνεία των μεταβλητών αλλά αυτές είναι εμφανής στο μοντέλο Hodgkin - Huxley. Το σύστημα των εξισώσεων του Fitzhugh, είναι θεμελιώδες για πολλά άλλα μοντέλα σε αυτήν την περιοχή.

3.3 Morris - Lecar

Πηγές για αυτή την παράγραφο αποτελούν τα συγγράμματα [14], [17]. Τα σχήματα είναι από τα [15], [16].

Το βιολογικό σύστημα που μελετάται είναι απλοποιημένο ως προς το μοντέλο Hodgkin - Huxley. Δημιουργήθηκε ένα σύστημα κατώτερης τάξης, που παράγει τα ίδια αποτελέσματα στις περισσότερες των περιπτώσεων.

Το 1981, οι Morris - Lecar, πρότειναν την ομώνυμη εξίσωσή τους, που αποτελεί μία ακριβή περιγραφή, με βάση τις αγωγιμότητες. Συγκεκριμένα, ξεκίνησαν με ένα ήδη κατώτερης τάξης μοντέλο χρησιμοποιώντας αποτελέσματα που πρότειναν ότι οι σχετιζόμενες μεταβλητές κατάστασης είναι το μεμβρανικό δυναμικό και η ποσότητα της τάσης που αφορά το Ca^{+} και το K ως κανάλια ιόντων, ανοικτά σε ένα δοθέν χρόνο, (που σημαίνει ότι θεώρησαν την αγωγιμότητα του Na^{+} μη σημαντική):

$$\begin{aligned} I &= C\dot{V} + g_L(V - V_L) + g_{Ca}m(V - V_{Ca}) + g_Kn(V - V_K), \\ \dot{m} &= \lambda_m(V)(m_\infty(V) - m), \\ \dot{n} &= \lambda_n(V)(n_\infty(V) - n), \end{aligned} \quad (3.75)$$

όπου οι μεταβλητές περιγράφονται από τις συναρτήσεις:

$$\begin{aligned} m_\infty(V) &= \frac{1}{2} \left(1 + \tanh \frac{V - V_1}{V_2} \right), \\ \lambda_m &= \bar{\lambda}_m \left(1 + \cosh \frac{V - V_1}{V_2} \right), \\ n_\infty(V) &= \frac{1}{2} \left(1 + \tanh \frac{V - V_3}{V_4} \right), \\ \lambda_n &= \bar{\lambda}_n \cosh \frac{V - V_3}{2V_4}. \end{aligned} \quad (3.76)$$

ή εναλλακτικά για τις τιμές m_∞ και n_∞ οι συναρτήσεις μπορούν να πάρουν την μορφή:

$$\begin{aligned} m_\infty(V) &= \frac{1}{1 + e^{-2\frac{V-V_1}{V_2}}}, \\ n_\infty(V) &= \frac{1}{1 + e^{-2\frac{V-V_3}{V_4}}} \end{aligned} \quad (3.77)$$

όπου:

- V , δυναμικό μεμβράνης,
- n , πιθανότητα να είναι ανοικτό το κανάλι K ,
- $I = 0$, εφαρμοζόμενο ρεύμα,
- C , χωρητικότητα μεμβράνης,
- g_L, g_{Ca}, g_K , οι αγωγιμότητες της ρεύματος διαρροής, ασβεστίου και καλίου,
- V_L, V_{Ca}, V_K , δυναμικά ισορροπίας για τα αντίστοιχα κανάλια ιόντων,

- V_1, V_2, V_3, V_4 , παράμετροι συγχρονισμού για την σταθερή κατάσταση και την σταθερά χρόνου.

Από εδώ και έπειτα γίνονται κάποιες υποθέσεις για την ανεξαρτησία των καναλιών Ca και K και κάποιες υποθέσεις για την σχετική ανάκαμψή τους, για να μειωθούν ακόμη περισσότερο οι διαστάσεις του μοντέλου, ενώ διατηρείται ο ουσιαστικός χαρακτήρας του που είναι η μακροχρόνια συμπεριφορά του συστήματος.

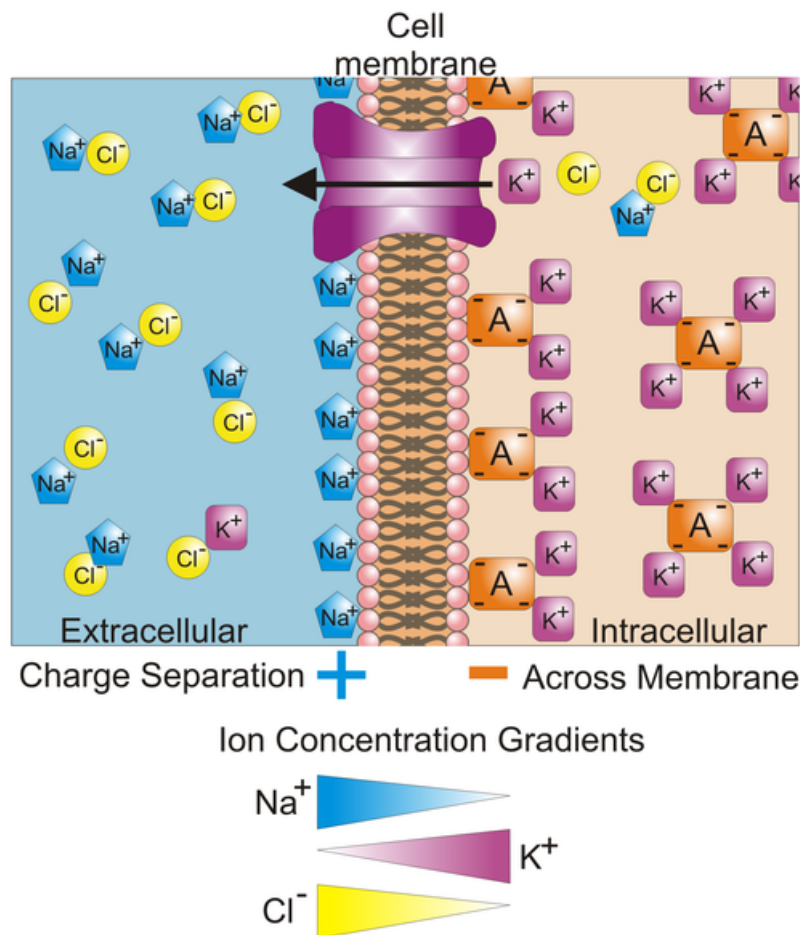
Ενώ στο σύστημα αυτό παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία στην συμπεριφορά του, δεν παρουσιάζει όλη την συμπεριφορά των διεγερσιμων συστημάτων, όπως οι εκρήξεις και το χάος.

Παρατηρώντας το σύστημα (3.75), μπορεί να δει κανείς τον τρόπο με τον οποίο αντιπροσωπεύει ένα μοντέλο δυναμικού με εξαρτώμενο το κανάλι ιόντος.

Όταν το V είναι σταθερό, η δεύτερη εξίσωση του (3.75), για $m > m_\infty(V)$, οδηγεί στο ότι $\dot{m} < 0$ και άρα η λύση $m(t)$ είναι φθίνουσα.

Από την άλλη, για $m < m_\infty(V)$, οδηγεί στο ότι $\dot{m} > 0$, και έτσι η λύση $m(t)$ είναι αύξουσα. Επομένως, $m = m_\infty$ είναι ένα σημείο ευσταθούς ισορροπίας.

Με παρόμοιο τρόπο, προκύπτει ότι $n = n_\infty$, συμπεραίνοντας ότι αν δεν υπάρχει κάποια διακύμανση στην τάση, ο αριθμός των ιοντικών καναλιών των Ca και K τείνει σε μία σταθερά που καθορίζεται από την κατανομή Boltzmann (m_∞, n_∞) για το δυναμικό.



Σχήμα 3.18: Αναπαράσταση των ιόντων της μεμβράνης στο Morris - Lecar, [10].

Στην περίπτωση που $V \neq 0$, καταρχήν σύμφωνα με την προηγούμενα μπορεί να ειπωθεί ότι τα n, m , ακολουθούν το μεταβλητό V . Όμως, αφού το V εξαρτάται από τα n, m , η διαφορική περιγράφει μία διαδικασία επανάληψης όπου η κλίση του V αυξάνεται όταν τα n, m μειώνονται, ενώ ένα αυξανόμενο V αναγκάζει περισσότερα κανάλια να ανοίξουν και παράγει περισσότερο I που με τη σειρά του ελαττώνει το V όταν γίνει μεγαλύτερο από αυτό του V_{Ca} ή V_K δημιουργώντας μια επαναληπτική διαδικασία.

Αυτή η διαδικασία εξαρτάται από τα g_{Ca} και g_K . Αυτό σε συνδυασμό με το ότι τα Ca και K έχουν αντίθετο πρόσημο (εισερχόμενο και εξερχόμενο ρεύμα) σημαίνει ότι για $g_{Ca} \gg g_K$ προκύπτουν ταλαντώσεις κάτι που αποδεικνύεται και στα επόμενα με την ύπαρξη οριακού κύκλου.

Εξάρτηση μόνο από το K .

Σε αυτήν την περίπτωση, απουσίας του ασβεστίου το σύστημα γράφεται στη μορφή:

$$\begin{aligned} I &= C\dot{V} + g_L(V - V_L) + g_K n(V - V_K) \\ \dot{n} &= \lambda_n(V)(n_\infty(V) - n). \end{aligned} \quad (3.78)$$

Το σύστημα έχει μόνο ένα στάσιμο σημείο το οποίο είναι πάντα ελκυστής.

Εξάρτηση μόνο από το Ca .

Από την επίδραση μόνο του ασβεστίου το σύστημα είναι:

$$\begin{aligned} I &= C\dot{V} + g_L(V - V_L) + g_{Ca} n(V - V_{Ca}) \\ \dot{n} &= \lambda_n(V)(n_\infty(V) - n). \end{aligned} \quad (3.79)$$

Εδώ παρουσιάζεται πέραν του ελκυστή και ακόμη ένα στάσιμο σημείο που μπορεί να είναι σημείο σέλας.

Εξίσωση Morris - Lecar.

Η βασική ιδέα για να μειωθούν οι εξισώσεις (3.75) βασίζεται στο ότι η ανάκαμψη του Ca είναι πολύ πιο γρήγορη σε σχέση με αυτή του K , δηλαδή $m(t) = m_\infty(V(t))$ ³. Συνεπώς οι εξισώσεις (3.75) συμπύσσονται στην μορφή

$$\begin{aligned} I &= C\dot{V} + g_L(V - V_L) + g_{Ca} m_\infty(V)(V - V_{Ca}) + g_K n(V - V_K) \\ \dot{n} &= \lambda_n(V)(n_\infty(V) - n). \end{aligned} \quad (3.80)$$

3.3.1 Ύπαρξη οριακών κύκλων

Οι Morris - Lecar απέδειξαν την ύπαρξη ενός οριακού κύκλου για κάποιες τιμές του I και των g_{Ca}, g_K κατασκευάζοντας μία περιοχή παγίδευσης που δεν περιέχει στάσιμα σημεία και μετά εφαρμόζοντας το θεώρημα Poincaré-Bendikson. Η διαδικασία είναι η ακόλουθη.

Βήμα 1^ο.

Το θεώρημα Poincaré-Bendikson δηλώνει ότι, αν μια τροχιά του πεδίου φάσης παραμένει σε έναν πεπερασμένο χώρο του πεδίου φάσης για όλο τον χρόνο, χωρίς να πλησιάζει στα σημεία ισορροπίας, τότε η τροχιά είναι περιοδική ή πλησιάζει μια περιοδική τροχιά, δηλαδή έναν οριακό κύκλο. Για να δείξουμε ότι οι λύσεις του (3.80) παραμένουν μέσα σε πεπερασμένο χώρο του πεδίου φάσης των V, n παρατηρείται ότι και για τις δύο εξισώσεις, οι παράγωγοι

³Μία μαθηματική απόδειξη για αυτό γίνεται με το θεώρημα Tiknonov για τα δυναμικά συστήματα.

αλλάζουν πρόσημο όταν η τροχιά πλησιάζει τα σύνορα ενός ορθογωνίου που καθορίζεται από τα φυσικά όρια των μεταβλητών V, n . Επειδή πρόκειται για φυσικό σύστημα, πρέπει να έχει πεπερασμένη ενέργεια για να είναι φραγμένο. Παρατηρείται καταρχήν από την στάσιμη λύση $\dot{n} = 0$ ότι $n \in [0, 1]$. Ομοίως, δοθέντος ενός σταθερού ρεύματος I , το σύστημα δεν θα πρέπει να ξεπερνά την συνολική ενέργεια μέσα σε αυτό. Οπότε από την στάσιμη λύση $\dot{V} = 0$, το V είναι φραγμένο από

$$V_{min} = \frac{g_L V_L + g_K V_K + I}{g_L + g_K} < V < \frac{g_L V_L + g_{Ca} V_{Ca} + I}{g_L + g_{Ca}}, \quad (3.81)$$

και άρα πρέπει να φράσσεται από αυτά τα δύο οριακά δυναμικά. Άρα οποιαδήποτε τροχιά μέσα στο ορθογώνιο

$$T = \left[\frac{g_L V_L + g_K V_K + I}{g_L + g_K}, \frac{g_L V_L + g_{Ca} V_{Ca} + I}{g_L + g_{Ca}} \right] \times [0, 1], \quad (3.82)$$

πρέπει να παραμένει μέσα στο T . Αφού οι τροχιές είναι περιορισμένες σε αυτό, είναι επαρκές να βρεθεί ένα ασταθές στάσιμο σημείο στην περιοχή για να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη του οριακού κύκλου.

Βήμα 2^ο.

Γραμμικοποίηση του συστήματος (3.80):

Οι στάσιμες λύσεις του συστήματος είναι

$$\left. \begin{array}{l} \dot{V} = 0 \\ \dot{n} = 0 \end{array} \right\} \Rightarrow \begin{array}{l} I - g_L(V - V_L) - g_{Ca} m_\infty(V)(V - V_{Ca}) - g_K n(V - V_K) = 0 \\ n_\infty(V) = n. \end{array}$$

Το στάσιμο σημείο βρίσκεται στο σημείο τομής των στάσιμων λύσεων και έστω ότι είναι το $S = (V^*, n^*)$, τότε

$$n^* = n_\infty(V^*) = \frac{I - g_L(V^* - V_L) - g_{Ca} m_\infty(V^*)(V^* - V_{Ca})}{g_K n(V^* - V_K)}. \quad (3.83)$$

Αυτό είναι ένα σύστημα της μορφής

$$\dot{V} = f_1(V, n), \quad \dot{n} = f_2(V, n), \quad (3.84)$$

που η ευστάθειά του καθορίζεται από της ιδιοτιμές του γραμμικοποιημένου συστήματος γύρω από το σημείο $S = (V^*, n^*)$.

Εύρεση των ιδιοτιμών του Ιακωβιανού πίνακα:

$$(\lambda I - J(V^*, n^*)) = \begin{pmatrix} \lambda - \frac{\partial f_1}{\partial V} & -\frac{\partial f_1}{\partial n} \\ -\frac{\partial f_2}{\partial V} & \lambda - \frac{\partial f_2}{\partial n} \end{pmatrix} \quad (3.85)$$

$$= \begin{pmatrix} \lambda - (-g_L - g_K n^* - g_{Ca} m_\infty(V^*) + (V_{Ca} - V^*) g_{Ca} m'_\infty(V^*)) & g_K(V^* - V_K) \\ n'_\infty(V^*) & \lambda - 1 \end{pmatrix}. \quad (3.86)$$

Το χαρακτηριστικό πολυώνυμο είναι:

$$\lambda^2 - \left(\left(\frac{\partial f_1}{\partial V} + \frac{\partial f_2}{\partial n} \right) (V^*, n^*) \right) \lambda + \left(\frac{\partial f_1}{\partial V} \frac{\partial f_2}{\partial n} + \frac{\partial f_2}{\partial V} \frac{\partial f_1}{\partial n} \right) (V^*, n^*) = 0. \quad (3.87)$$

Για να υπάρχει ευσταθής οριακός κύκλος πρέπει οι ρίζες όλες αν είναι πραγματικές να είναι θετικές ή αν είναι μιγαδικές να έχουν θετικό πραγματικό μέρος. Έτσι μπορεί να εφαρμοστεί το θεώρημα Hartman - Grobman και να συμπεράνει κανείς ότι η εξίσωση Morris - Lecar είναι συζυγής (έστω h) στην ασταθή γραμμικοποίηση. Έτσι, αν η (3.80) είναι συζυγής σε μια περιοχή ϵ του σημείου ισορροπίας, τότε κάθε αρχική συνθήκη για το γραμμικό σύστημα στην κλειστή καμπύλη

$$B = \left\{ (x, y) : x^2 + y^2 = \left(\frac{\epsilon}{2} \right)^2 \right\}, \quad (3.88)$$

δεν ανήκει στην περιοχή

$$R = \left\{ (x, y) : x^2 + y^2 < \left(\frac{\epsilon}{2} \right)^2 \right\}. \quad (3.89)$$

Άρα το $h(B)$ είναι το εσωτερικό σύνορο της περιοχής παγίδευσης για την (3.80) και έτσι δημιουργείται η περιοχή παγίδευσης που δεν περιέχει καθόλου σταθερά σημεία. Άρα από το θεώρημα Poincaré - Bendikson συνεπάγεται ότι οι τροχιές σε αυτήν την περιοχή πλησιάζουν μια περιοδική τροχιά.

Επειδή ο όρος του λ είναι ίσος με το άθροισμα των ριζών και ο δεύτερος είναι το γινόμενο τους, οι συνθήκες για ρίζες με θετικά πραγματικά μέρη των μιγαδικών ιδιοτιμών είναι

$$\left(\frac{\partial f_1}{\partial V} + \frac{\partial f_2}{\partial n} \right) (V^*, n^*) > 0 \text{ (τουλάχιστον μία θετική)}, \quad (3.90)$$

$$\left(\frac{\partial f_1}{\partial V} \frac{\partial f_2}{\partial n} + \frac{\partial f_2}{\partial V} \frac{\partial f_1}{\partial n} \right) (V^*, n^*) > 0 \text{ (το ίδιο πρόσημο και στις δύο)}. \quad (3.91)$$

Αντικαθιστώντας τις εξισώσεις του συστήματος (3.80) στις (3.90) και (3.91) προκύπτει

$$g_{Ca} \frac{\partial m_\infty}{\partial V} (V_{Ca} - V^*) > g_L + g_K n^* + g_{Ca} m_\infty (V^*) + C \lambda_n (V^*), \quad (3.92)$$

$$g_{Ca} \frac{\partial m_\infty}{\partial V} (V_{Ca} - V^*) < g_L + g_K n^* + g_{Ca} m_\infty (V^*) + g_K \frac{\partial n_\infty}{\partial V} (V^* - V_K), \quad (3.93)$$

που είναι επαρκείς συνθήκες και καθορίζουν ένα παραμετρικό χώρο σε ό,τι αφορά της αγωγιμότητες, όπου υπάρχει ευσταθής οριακός κύκλος. Οι ανισώσεις αυτές έχουν το φυσικό νόημα ότι ο όρος αριστερά είναι ανάλογος της αρνητικής δυναμικής της αγωγιμότητας του εισερχόμενου ρεύματος C_a και ότι στα δεξιά περιέχεται ο όρος

$$\bar{g} = g_L + g_K n + g_{Ca} m, \quad (3.94)$$

που είναι η αγωγιμότητα στο λειτουργικό σημείο του συστήματος.

Άρα οι συνθήκες (3.92) - (3.93) γράφονται

$$(\bar{g} + C\lambda_n)_s < \left(g_{Ca} \frac{\partial m_\infty}{\partial V} (V_{Ca} - V) \right)_s < \left(\bar{g} + g_K \frac{\partial n_\infty}{\partial V} (V - V_K) \right)_s, \quad (3.95)$$

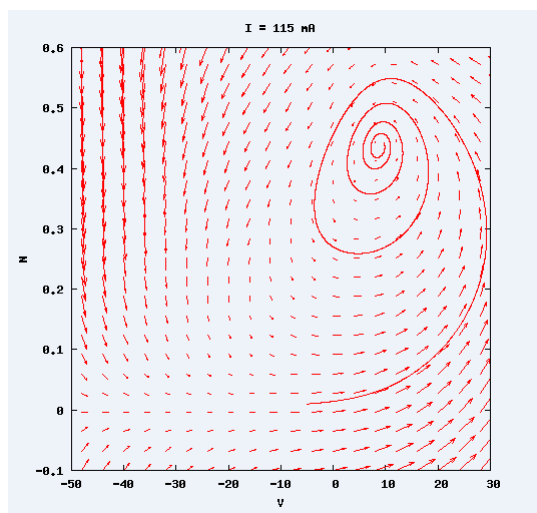
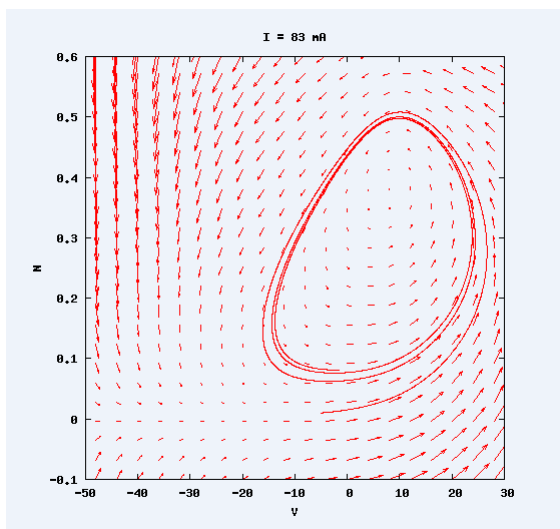
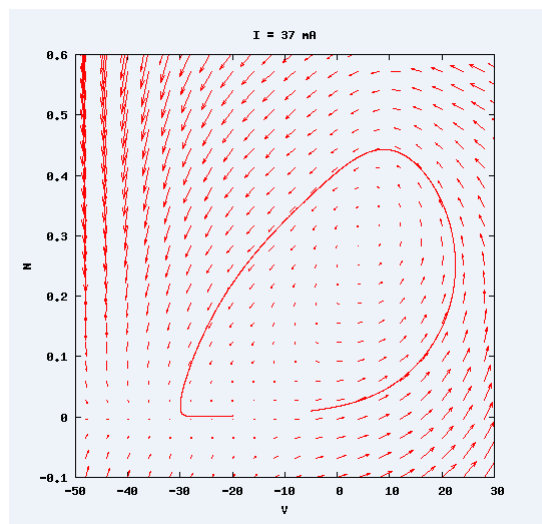
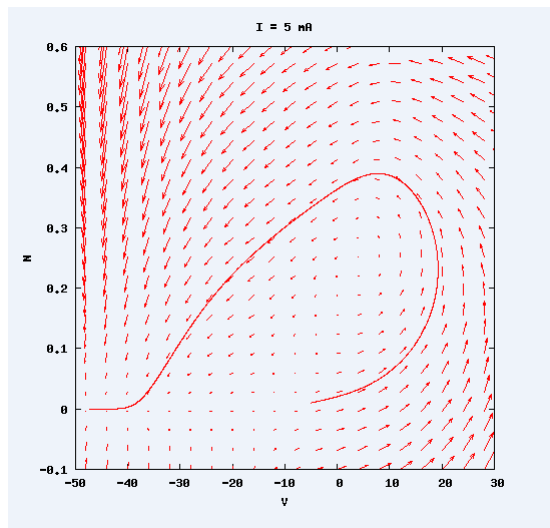
που σημαίνει ότι το σύστημα θα παρουσιάσει οριακό κύκλο αν η αρνητική αντίσταση του Ca ξεπεράσει τις απώλειες και αν υπάρχει αρκετή αποκαταστατική αγωγιμότητα K , ώστε το σύστημα να μην οδηγηθεί μόνο από το Ca .

Επομένως, η κατάσταση ταλάντωσης είναι μία ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ του συστήματος με επίδραση μόνο από το Ca ή μόνο από το K , όπως είδαμε πριν. Για να υπάρξει ταλάντωση πρέπει να υπάρχει μία ισορροπία ανάμεσα στα I_{Ca} και I_K , που θα δημιουργήσει ένα στάσιμο σημείο εκεί που ήταν το σημείο σέλας που δημιουργούνταν μόνο από το Ca . Αφού για τις τιμές του I που ικανοποιούν την σχέση (3.95), το σημείο αυτό θα είναι ασταθές, έχουμε οριακό κύκλο.

3.3.2 Διακλαδώσεις

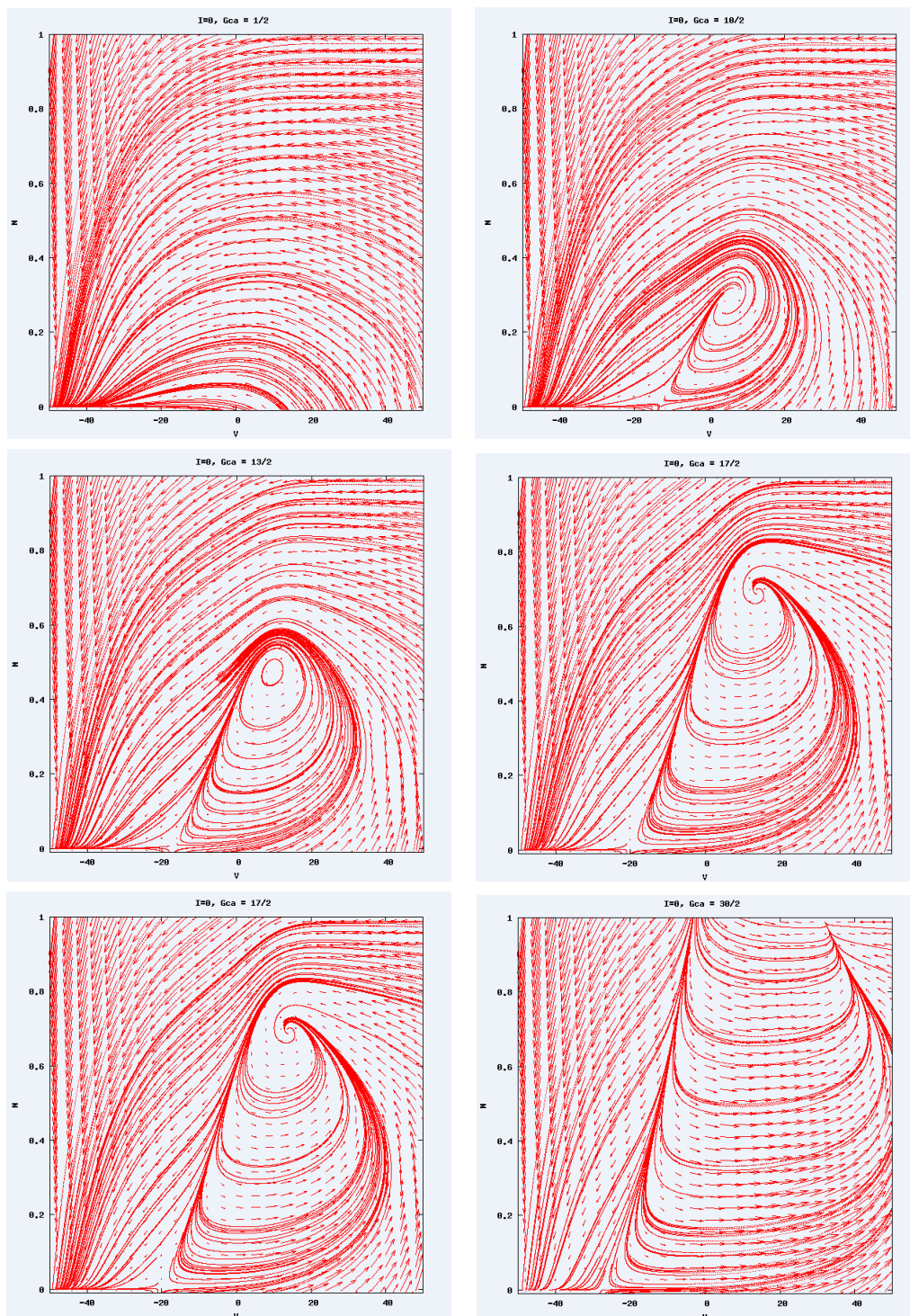
Για σταθερά g_{Ca}, g_K , καθώς η εφαρμοζόμενη τάση ξεπερνά κάποιο κατώφλι, οι εξισώσεις Morris - Lecar παρουσιάζουν διακλαδώσεις οι οποίες εμφανίζονται σε όλο το φάσμα τους την μελέτη της προηγούμενης παραγράφου.

Ξεκινώντας από ρεύμα $I = 0$ και αυξάνοντας μέχρι κάποιο σημείο $I = 110\text{mA}$, το σύστημα υπόκειται σε διακλάδωση κόμβου - σέλας και Hopf, όπως φαίνεται προοδευτικά στα επόμενα σχήματα.



[15]

Για $I = 0$ και αυξανόμενο g_{Ca} , στο επόμενο σχήμα παρατηρείται η προοδευτική μετάβαση από τον ευσταθή κόμβο σε ένα διευσταθές σημείο σέλας. Παρατηρείται ότι καθώς το g_{Ca} αυξάνεται μετά από το σημείο διακλάδωσης, που είναι το σημείο $g_K = 8$, εμφανίζονται δύο ευσταθή σημεία ισορροπίας, καθένα από τα οποία έχει περιοχή που έχει σύνορο την διαχωριστική που σχηματίζεται από την ευσταθή πολλαπλότητα του σημείου ισορροπίας σέλας.



3.3.3 Συμπέρασμα

Το μοντέλο Morris - Lecar, για τα διεγέρσιμα συστήματα, είναι μία απλοποιημένη μορφή του Hodgkin - Huxley, που περιγράφει ικανοποιητικά την συμπεριφορά αυτού του συστήματος. Ελαττώνοντας το σύστημα σε ένα άλλο με δύο μεταβλητές κατάστασης, η ανάλυση γίνεται ευκολότερη και η θεωρία διακλαδώσεων στο επίπεδο εφαρμόζεται αποτελεσματικά καταλήγοντας στην ύπαρξη οριακών κύκλων, τροχιών ευστάθειας και διευστάθειας και κάποιων ταλαντώσεων σε ορισμένες περιπτώσεις.

4

Σύνοψη

4.1 Ανασκόπηση

Σε αυτή τη διπλωματική εργασία διερευνήθηκε το πρόβλημα της εύρεσης μαθηματικών μοντέλων για την περιγραφή του βιολογικού φαινομένου της δημιουργίας δυναμικών δράσης. Μετά από μία σύντομη εισαγωγή στην σχετική βιολογία ακολούθησε η μαθηματική διατύπωση των βασικών ιδιοτήτων και των διαδικασιών των νευρώνων. Για αυτό το λόγο παρουσιάστηκε αρχικά η θεμελιώδης εξίσωση κυκλώματος:

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{ion}(V, t) + I. \quad (4.1)$$

Στη συνέχεια υποθέτοντας ότι το ρεύμα ιόντων αποτελείται μόνο από νάτριο, κάλιο και ένα ρεύμα διαρροής κατασκευάστηκε η σχέση:

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + g_K(V - V_K) + g_{Na}(V - V_{Na}) + g_L(V - V_L). \quad (4.2)$$

Μετά από αυτό, λήφθηκαν υπόψιν οι ιοντικές αγωγιμότητες, που μοντελοποιήθηκαν με μία απλή εξίσωση κίνησης, και προσαρμόστηκαν οι καμπύλες των αποτελεσμάτων στα δεδομένα των Hodgkin - Huxley.

Τελικά προέκυψε το μοντέλο τεσσάρων διαστάσεων:

$$\begin{aligned}
I &= C_m \frac{dV}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_L (V - V_L), \\
\frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\
\frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\
\frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \\
\alpha_n(V) &= \frac{1}{10} \left[\frac{\frac{1}{10}(V + 10)}{e^{\frac{1}{10}(V+10)} - 1} \right], \\
\beta_n(V) &= \frac{1}{8} e^{\frac{V}{80}}, \\
\alpha_m(V) &= \frac{1}{10} \left[\frac{V + 25}{e^{\frac{1}{10}(V+25)} - 1} \right], \\
\beta_m(V) &= 4e^{\frac{V}{18}}, \\
\alpha_h(V) &= 0.07e^{\frac{V}{20}}, \\
\beta_h(V) &= \frac{1}{e^{\frac{V+30}{10}} + 1}.
\end{aligned} \tag{4.3}$$

Το παραπάνω I αφορά το εφαρμοζόμενο ρεύμα. Αυτό το μοντέλο έδειξε θετικά αποτελέσματα στην παραγωγή των δυναμικών δράσης.

Από αυτό το σημείο και μετά, η διερεύνηση κινείται σε δύο κατευθύνσεις. Η μία προσπαθεί να κάνει το μοντέλο πιο ρεαλιστικό, λαμβάνοντας υπόψιν περισσότερα ιοντικά κανάλια ή άλλα φαινόμενα όπως οι συνάψεις. Η άλλη κατεύθυνση αφορά την απλοποίηση του μοντέλου, με τέτοιο τρόπο ώστε να κατανοηθεί ο τρόπος με τον οποίο δημιουργείται το ερέθισμα (spike). Το πιο σημαντικό μοντέλο για αυτήν την απλοποίηση είναι το Fitzhugh - Nagumo . Όσον αφορά το μοντέλο αυτό, η αρχή έγινε από δύο υποθέσεις, με την μία να αφορά τις σταθερές χρόνου (η m έχει ταχεία αλλαγή) και η άλλη να αφορά την εμφανή ομοιότητα μεταξύ των h και n . Αυτό κατέληξε σε ένα fast - slow μοντέλο:

$$\begin{aligned}
I &= C_m \frac{dV}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 (V - V_{Na}) + \bar{g}_L (V - V_L), \\
\frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\
\alpha_n(V) &= \frac{1}{10} \left[\frac{\frac{1}{10}(V + 10)}{e^{\frac{1}{10}(V+10)} - 1} \right], \\
\beta_n(V) &= \frac{1}{8} e^{\frac{V}{80}}.
\end{aligned} \tag{4.4}$$

Μετά την μείωση των διαστάσεων του μοντέλου από τέσσερις σε δύο διαστάσεις, έγινε πάλι μείωση ώστε να προκύψει το μοντέλο Fitzhugh - Nagumo που είναι μια απλούστερη αναπαράσταση της δυναμικής των fast - slow μοντέλων και περιγράφεται από το σύστημα:

$$\begin{aligned}
\frac{dv}{dt} &= v(\alpha - v)(v - 1) - w + I \\
\frac{dw}{dt} &= \epsilon(v - \gamma w).
\end{aligned} \tag{4.5}$$

Αυτό το σύστημα φαίνεται να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο με τα ίδια ποιοτικά χαρακτηριστικά του μοντέλου Hodgkin - Huxley και για αυτό αποτελεί ένα αντιπροσωπευτικό μοντέλο στο θέμα της μαθηματικής βιολογίας.

Τέλος, μελετήθηκε ακόμη ένα μοντέλο, το Morris Lecar με την μορφή:

$$\begin{aligned} I &= C\dot{V} + g_L(V_L) + g_{Ca}m_\infty(V)(V - V_{Ca}) + g_Kn(V - V_K) \\ \dot{n} &= \lambda_n(V)(n_\infty(V) - n). \end{aligned} \quad (4.6)$$

το οποίο χρησιμοποιεί διαφορετικά ιόντα και αποτελεί μία διαφορετική προσέγγιση στο θέμα της νευρωνικής διαβίβασης. Το μοντέλο είναι απλοποιημένο με την έννοια του ότι υπάρχει μόνο μία μεταβλητή πύλης.

Για κάποιες σταθερές τιμές του I είναι ένα διεγέρσιμο μοντέλο διότι όταν το V παρουσιάζει μεγάλες αλλαγές δημιουργείται ένα δυναμικό δράσης, ενώ σε μικρές αλλαγές από την ηρεμία το V επιστρέφει πάλι στην κατάσταση ηρεμίας. Σε αυτή την περίπτωση, παρουσιάζεται ένα ευσταθές σημείο ισορροπίας και ένας οριακός κύκλος.

Από την άλλη για κάποιες άλλες τιμές του I , δημιουργείται μια σειρά από δυναμικά δράσης. Υπάρχει δηλαδή περιοδική λύση που σημαίνει ότι το σύστημα παρουσιάζει ταλαντώσεις. Έτσι διαπιστώνεται και το σημείο ύπαρξης διακλάδωσης.

4.2 Θέματα Για Περαιτέρω Μελέτη

Το επόμενο βήμα στην μελέτη αυτού του θέματος, είναι η κυματική διάδοση των δυναμικών δράσης. Για αυτό, ο αναγνώστης παραπέμπεται στο σύγγραμμα των Keener & Sneyd. Εκεί θα βρει λεπτομερή περιγραφή γύρω από θέματα ύπαρξης λύσης (η οποία είναι εξασφαλισμένη στην περίπτωση του μοντέλου Fitzhugh - Nagumo) σε παράλληλη παρουσίαση με το υπόβαθρο μαθηματικής βιολογίας που απαιτείται για την διερεύνηση προβλημάτων βιολογικών νευρώνων. Παρακάτω, παρατίθενται κάποια άλλα ενδιαφέροντα προβλήματα προς ανάγνωση καθώς και η σχετική βιβλιογραφία.

Υποθέτοντας ένα δίκτυο διεγερμένων νευρώνων, οι νευρώνες μπορούν να συγχρονιστούν και να παρουσιάσουν συλλογική συμπεριφορά η οποία διαφέρει από την εγγενή συμπεριφορά τους. Για παράδειγμα ο μερικός συγχρονισμός σε κάποια δίκτυα νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού μπορεί να οδηγήσει στην δημιουργία διαφόρων εγκεφαλικών διεγέρσεων με αποτέλεσμα την παραγωγή ΗΕΓ ρυθμών άλφα και γάμμα. Για περισσότερα προτείνεται το βιβλίο του Izhikevich.

Χωρίς υπερβολή, μπορεί να πει κανείς ότι η θεωρία της νευρωνικής διέγερσης και διάδοσης των δυναμικών δράσης στους νευρώνες, βρίσκεται ανάμεσα στα πιο ενδιαφέροντα θέματα μαθηματικής βιολογίας. Το περιεχόμενο αυτής της εργασίας είναι σχεδόν η κορυφή του παγόβουνου, παρόλα ταύτα αρκούν για να κεντρίσουν το ενδιαφέρον του αναγνώστη με σκοπό την περαιτέρω ενασχόλησή του με το παρόν θέμα.



Βιβλιογραφία

- [1] *Dynamical Systems: Differential Equations, Maps and Chaotic Behaviour*, D.K. Arrowsmith & C.M. Place, Chapman & Hall, 1992.
- [2] *Invitation to Dynamical Systems*, Edward R. Scheinerman, Prentice Hall College Div, 1995.
- [3] *Nonlinear Dynamics and Chaos with Applications to Physics, Biology, Chemistry and Engineering*, S. H. Strogatz, Perseus Books Publishing, L.L.C, 1994.
- [4] <http://www.scholarpedia.org/article/Andronov-Hopf-bifurcation>.
- [5] <http://www.scholarpedia.org/article/Saddle-node-bifurcation>.
- [6] *Differential Equations, Dynamical Systems, and Linear Algebra*, M.W. Hirsch & S. Smale, Academic Press INC., 1974.
- [7] *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*, E.M. Izhikevich, The MIT Press, 2007.
- [8] *Analysis of Neural Excitability and Oscillations*, J. Rinzel & B. Ermentrout, in *Neuronal Modelling*, C. Koch & I. Segev, 2nd ed. 1998.
- [9] *Electrophysiological Models*, M.E. Nelson, Wiley, New York, 2004.
- [10] *Mathematical Physiology*, J. Keener & J. Sneyd, Springer, New York, 1998.
- [11] *Computational Electrophysiology*, D. Shinji & I. Junko, Springer, New York, 2010.
- [12] *Solving Ordinary Differential Equations I: Nonstiff Problems*, E. Hairer & S.P. Norsett & G. Wanner, 2nd ed, Springer, 2008.
- [13] *Effects of Maximal Sodium and Potassium Conductance on the Stability of Hodgkin - Huxley Model*, Y. Zhang & K. Wang & Y. Yuan & D. Sui & H. Zhang, in *Computational Math Methods Med.*, 2014.
- [14] *Essential Mathematical Biology*, N. Britton, Springer, 2003.
- [15] <https://mathbio.col.edu/index.php/Image:Lecar2>.
- [16] <https://mathbio.col.edu/index.php/Image:Lecar4>.

-
- [17] *Voltage Oscillations in the Barnacle Giant Muscle Fiber*, C. Morris and H. Lecar, in *Biophys. J.*, vol.35, 1981.