

Biologische Oszillatoren und Schalter - Teil 2

Raphael Backes



11. Dezember 2012

J.D. Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition, Springer

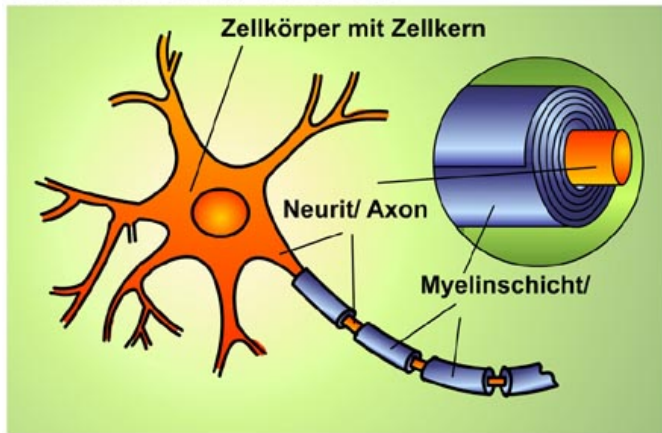
Brouwer, J. (2007): Das FitzHugh- Nagumo Modell einer Nervenzelle

- 1 Hodgkin-Huxley-Modell
Biologische Grundlagen
Mathematisches Modell
- 2 FitzHugh-Nagumo-Modell
- 3 Modellierung von Testosteronausschüttung
Biologische Grundlagen
Mathematisches Modell
- 4 Fazit

Neuron:

- Zelle, die auf das Leiten elektrischer Impulse spezialisiert ist
- Informationsverarbeitung durch Empfangen und Weiterleiten solcher Impulse
- Aufbau: Zellkern, Dendriten, Axon

Nervenzelle/ Neuron



Bildquelle: <http://effektives-antiaging.de/Fettsauren/nervenzelle.jpg>

Entstehung der elektrischen Impulse:

- Nervenmembran für bestimmte Ionen bevorzugt durchlässig
- Permeabilität auch von gegenwärtigem Strom und Potential abhängig
- Hauptelemente im System: positiv geladene Kalium- und Natriumionen
- Annahme: räumlich homogene Dynamik der Membran

$$I(t) = C \frac{dv}{dt} + I_i$$

- $I_i = I_{Na} + I_K + I_L$
- $I_{Na,K,L}$ hängen von Leitfähigkeiten $g_{Na,K,L}$ ab
- v : Membranpotential, C : Kapazität (konstant)

Experimentell ermittelt:

- $I_{Na} = g_{Na} m^3 h^3 (V - V_{Na})$
- $I_K = g_K n^4 (V - V_K)$
- $I_L = g_L (V - V_L)$

$$I(t) = C \frac{dv}{dt} + I_i$$

- $I_i = I_{Na} + I_K + I_L$
- $I_{Na,K,L}$ hängen von Leitfähigkeiten $g_{Na,K,L}$ ab
- v : Membranpotential, C : Kapazität (konstant)

Experimentell ermittelt:

- $I_{Na} = g_{Na} m^3 h^3 (V - V_{Na})$
- $I_K = g_K n^4 (V - V_K)$
- $I_L = g_L (V - V_L)$

Somit ergibt sich:

$$I(t) = C \frac{dv}{dt} + g_{Na} m^3 h^3 (V - V_{Na}) + g_K n^4 (V - V_K) + g_L (V - V_L)$$

- V : Potential
- $V_{Na,K,L}$: jeweiliges Gleichgewichtspotential

Experimentell ermittelt:

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

α und β sind Funktionen von V

Experimentell ermittelt:

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

α und β sind Funktionen von V

- Spannung extern an Axon legen ($\Rightarrow I_a$)
- Nach $C \frac{dv}{dt}$ auflösen:

$$C \frac{dv}{dt} = -g_{Na} m^3 h^3 (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_a$$

Eigenschaften:

- 4 Variablen
- $I_a = 0 \Rightarrow$ Nullpunkt des Systems ist stabiler anregbarer Fixpunkt
- kleine Störung des Punktes vom Fixpunkt \Rightarrow kehrt sofort wieder zurück solange Störung unter gewissem Schwellenwert
- Störung $>$ Schwellenwert \Rightarrow Punkt durchläuft große Bahn mit starker Abweichung vom Nullpunkt im Phasenraum, bevor er wieder zurückkehrt

$\Rightarrow \exists$ Bereich mit periodischer Lösung

Ansatz:

- sehr verschiedene Größenordnungen von m, n und h
- Zeitskala von m wesentlich kürzer als die der anderen Variablen

Ansatz:

- sehr verschiedene Größenordnungen von m, n und h
- Zeitskala von m wesentlich kürzer als die der anderen Variablen

⇒ vereinfacht: m kehrt in jedem beliebig kleinen Zeitraum wieder zum Ausgangspunkt zurück

$$\Rightarrow \frac{dm}{dt} = 0 \Rightarrow m = \text{const}$$

Ansatz:

- sehr verschiedene Größenordnungen von m, n und h
- Zeitskala von m wesentlich kürzer als die der anderen Variablen

⇒ vereinfacht: m kehrt in jedem beliebig kleinen Zeitraum wieder zum Ausgangspunkt zurück

$$\Rightarrow \frac{dm}{dt} = 0 \Rightarrow m = \text{const}$$

- Setzt man auch $h = h_0 = \text{const} \Rightarrow$ Modell hat nur noch 2 Variablen:

Ansatz:

- sehr verschiedene Größenordnungen von m, n und h
- Zeitskala von m wesentlich kürzer als die der anderen Variablen

⇒ vereinfacht: m kehrt in jedem beliebig kleinen Zeitraum wieder zum Ausgangspunkt zurück

$$\Rightarrow \frac{dm}{dt} = 0 \Rightarrow m = \text{const}$$

- Setzt man auch $h = h_0 = \text{const} \Rightarrow$ Modell hat nur noch 2 Variablen:

$$C \frac{dv}{dt} = -g_{Na} c_1 (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_a$$

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

Approximation:

$$\frac{dv}{dt} = f(v) - w + I_a,$$

$$\frac{dw}{dt} = bv - \gamma w,$$

$$f(v) = v(a - v)(v - 1),$$

Approximation:

$$\frac{dv}{dt} = f(v) - w + I_a,$$

$$\frac{dw}{dt} = bv - \gamma w,$$

$$f(v) = v(a - v)(v - 1),$$

wobei:

- $0 < a < 1$
- $b, \gamma = \text{const} > 0$
- v entspricht dem Membranpotential V
- w spielt die Rolle der Variablen m, n und h

Nullklinen:

- $f(v) + I_a$
- $\frac{bv}{\gamma}$

v -Nullkline

w -Nullkline

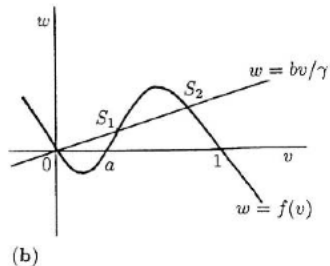
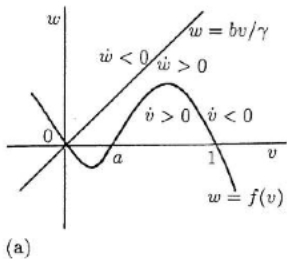
Nullklinen:

- $f(v) + I_a$
- $\frac{bv}{\gamma}$

v -Nullkline

w -Nullkline

$I_a = 0$:

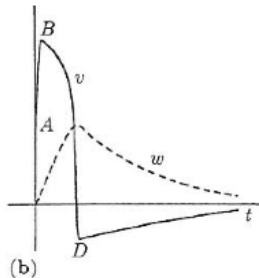
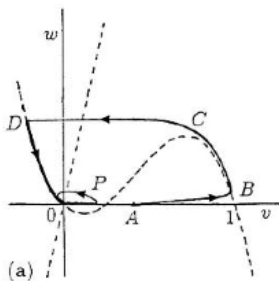


$I_a = 0$:

- ebenes 2-Variablen-System (immer bei $I_a = \text{const}$)
- je nach Wert der Parameter a, b und γ : 1 oder 3 stationäre Punkte möglich
- Nullpunkt ist stabiler anregbarer Fixpunkt

$I_a = 0$:

- ebenes 2-Variablen-System (immer bei $I_a = const$)
- je nach Wert der Parameter a, b und γ : 1 oder 3 stationäre Punkte möglich
- Nullpunkt ist stabiler anregbarer Fixpunkt



Bildquelle: J. D. Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition, Springer

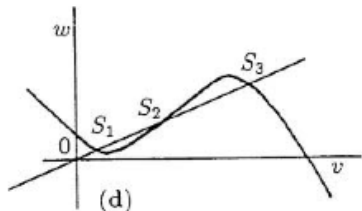
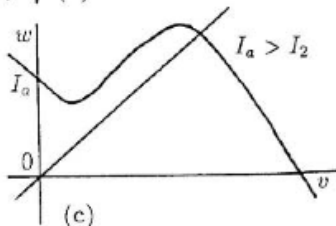
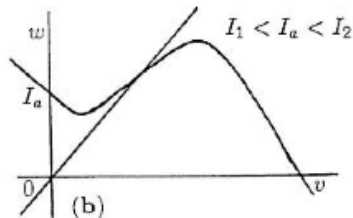
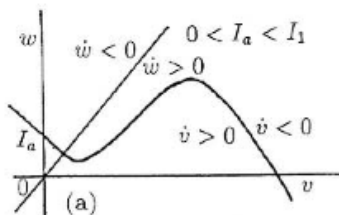
- keine periodischen Lösungen möglich

$I_a > 0$:

- Verschiebung der v -Nullkline auf der w -Achse
- bestimmte Wahl der Parameter (1 stationärer Punkt)
- andernfalls: 2 stabile Punkte mit Schaltereigenschaften

$I_a > 0$:

- Verschiebung der v -Nullkline auf der w -Achse
- bestimmte Wahl der Parameter (1 stationärer Punkt)
- andernfalls: 2 stabile Punkte mit Schaltereigenschaften



Eigenschaften:

- Nullpunkt ist stabiler anregbarer Fixpunkt
- \exists Bereich, in dem Grenzzyklusoszillationen auftreten (periodische Lösungen)
- Dieser liegt in einem bestimmten Bereich von angelegten Strömen I_1 und I_2

Eigenschaften:

- Nullpunkt ist stabiler anregbarer Fixpunkt
- \exists Bereich, in dem Grenzzyklusoszillationen auftreten (periodische Lösungen)
- Dieser liegt in einem bestimmten Bereich von angelegten Strömen I_1 und I_2

\Rightarrow FritzHugh-Nagumo-Modell genügt den Bedingungen des Hodgkin-Huxley-Modells

Eigenschaften:

- Nullpunkt ist stabiler anregbarer Fixpunkt
- \exists Bereich, in dem Grenzyklusoszillationen auftreten (periodische Lösungen)
- Dieser liegt in einem bestimmten Bereich von angelegten Strömen I_1 und I_2

\Rightarrow FritzHugh-Nagumo-Modell genügt den Bedingungen des Hodgkin-Huxley-Modells

\Rightarrow neues Modell, das sich wieder vereinfachen lässt (Bedingungen beachten)

- stückweise lineare Approximation der v -Nullkline
- Beibehaltung der lokalen Extrema (v_1, w_1) und (v_2, w_2) :

$$v_2, v_1 = \frac{1}{3}[a + 1 \pm ((a + 1)^2 - 3a)^{\frac{1}{2}}]$$

$$w_i = -v_i(a - v_i)(1 - v_i) + I_a, \quad i = 1, 2$$

- $I_a = 0 \Rightarrow$ Nullstellen bei $v = 0, a, 1$
- Strecke zwischen (v_1, w_1) und (v_2, w_2) schneidet $v = a$, wenn $a = \frac{1}{2}$

- Winkel zwischen v -Nullkline und der v -Achse:

$$\theta = \tan^{-1}\left(\frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1}\right)$$

- einfache Bedingung für Grenzzyklusoszillation:

Steigung der v -Nullkline $<$ Steigung der w -Nullkline

$$\Rightarrow \tan(\theta) = \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} < \frac{b}{\gamma}$$

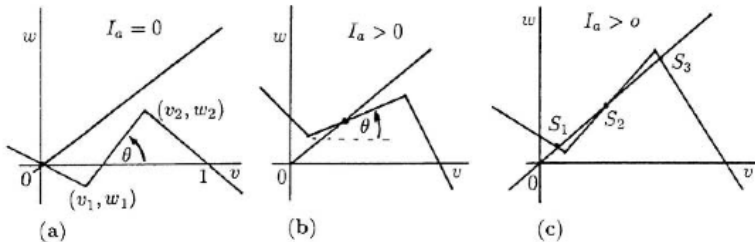
- Winkel zwischen v -Nullkline und der v -Achse:

$$\theta = \tan^{-1}\left(\frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1}\right)$$

- einfache Bedingung für Grenzzyklusoszillation:

Steigung der v -Nullkline $<$ Steigung der w -Nullkline

$$\Rightarrow \tan(\theta) = \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} < \frac{b}{\gamma}$$



Modellierung von Testosteronausschüttung

Biologische Grundlagen

Testosteron:

- in sehr kleinen Mengen im Blut vorhanden
- große Auswirkungen durch kleine Abweichungen vom regulären Pegel
- periodisches Schwanken des Pegels
- reduzierter Pegel \Rightarrow Tendenz zu weniger energischem und dominanten Verhalten
- erhöhter Pegel \Rightarrow Tendenz zu energischerem und dominanterem Verhalten
- 90 Prozent der Produktion in den Hoden

Modellierung von Testosteronausschüttung

Biologische Grundlagen

Grundlegende Physiologie:

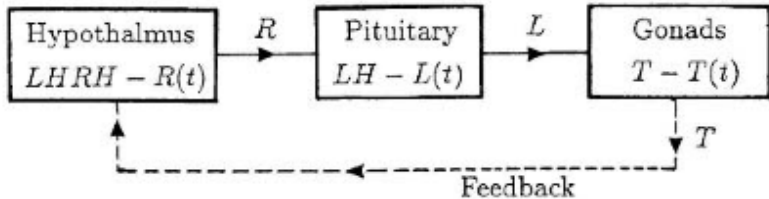
- Anregung der Testosteronausschüttung aus den Gonaden durch das Luteinisierende Hormon (LH)
- Anregung der Ausschüttung des LH durch Gonadoliberin (LHRH)
- Ausschüttung von LHRH aus dem Hypothalamus
- Transport von LHRH über Blut zur Hypophyse
- Rückwirkung von Testosteron auf LH- und LHRH-Ausschüttung

Modellierung von Testosteronausschüttung

Biologische Grundlagen

Grundlegende Physiologie:

- Anregung der Testosteronausschüttung aus den Gonaden durch das Luteinisierende Hormon (LH)
- Anregung der Ausschüttung des LH durch Gonadoliberin (LHRH)
- Ausschüttung von LHRH aus dem Hypothalamus
- Transport von LHRH über Blut zur Hypophyse
- Rückwirkung von Testosteron auf LH- und LHRH-Ausschüttung



Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

$$\frac{dR}{dt} = f(T) - b_1 R,$$

$$\frac{dL}{dt} = g_1 R - b_2 L,$$

$$\frac{dT}{dt} = g_2 L - b_3 T,$$

wobei:

- $R(t)$: Gehalt an LHRH
- $L(t)$: Gehalt an LH
- $T(t)$: Gehalt an T
- $f(T)$: negative Rückwirkungsfunktion von T (positiv, monoton fallend)
- b_1, b_2, b_3, g_1 und g_2 : positive Parameter

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

Zu berücksichtigen:

- periodische Schwankungen
- \exists positiver stationärer Zustand R_0, L_0, T_0
- $f(T)$ so ändern, dass periodische Lösung existiert, bzw. Hill-Koeffizient $m \geq 8$ setzen
- Annahme: $f(T)$ so, dass stationärer Zustand immer stabil
- Verzögerung zwischen Produktion des Hormons und anschließender Wirkung auf die Produktion der anderen Hormone

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

$$\frac{dR}{dt} = f(T) - b_1 R,$$

$$\frac{dL}{dt} = g_1 R - b_2 L,$$

$$\frac{dT}{dt} = g_2 L(t - \tau) - b_3 T,$$

wobei:

- τ : Verzögerung, verbunden mit Blutzirkulationszeit

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

$$\frac{dR}{dt} = f(T) - b_1 R,$$

$$\frac{dL}{dt} = g_1 R - b_2 L,$$

$$\frac{dT}{dt} = g_2 L(t - \tau) - b_3 T,$$

wobei:

- τ : Verzögerung, verbunden mit Blutzirkulationszeit

Stationärer Zustand (R_0, L_0, T_0) bestimmt durch:

$$L_0 = \frac{b_3 T_0}{g_2}, \quad R_0 = \frac{b_3 b_2 T_0}{g_1 g_2}, \quad f(T_0) - \frac{b_1 b_2 b_3 T_0}{g_1 g_2} = 0,$$

immer existent, wenn $f(0) > 0$ und $f(T)$ monoton fallend

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

Untersuchung der Stabilität des stationären Zustands:

Wir setzen: $x = R - R_0$, $y = L - L_0$, $z = T - T_0$

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

Untersuchung der Stabilität des stationären Zustands:

Wir setzen: $x = R - R_0$, $y = L - L_0$, $z = T - T_0$

Wir erhalten das lineare System:

$$\frac{dx}{dt} = f'(T_0)z - b_1x,$$

$$\frac{dy}{dt} = g_1x - b_2y,$$

$$\frac{dz}{dt} = g_2y(t - \tau) - b_3z,$$

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

gesucht: Lösungen der Form

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \vec{A} \exp[\lambda t]$$

- \vec{A} : konstanter Vektor

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

gesucht: Lösungen der Form

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \vec{A} \exp[\lambda t]$$

- \vec{A} : konstanter Vektor

Wir erhalten:

$$\lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c + de^{-\lambda\tau} = 0$$

mit

$$\begin{aligned} a &= b_1 + b_2 + b_3, & b &= b_1 b_2 + b_2 b_3 + b_3 b_1, \\ c &= b_1 b_2 b_3, & d &= -f'(T_0) g_1 g_2 > 0 \end{aligned}$$

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

gesucht: Bedingungen, sodass der stationäre Punkt linear
unstabil ist

⇒ Bedingungen für a, b, c, d und τ , so dass \exists Lösungen mit
 $\operatorname{Re} \lambda > 0$

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

gesucht: Bedingungen, sodass der stationäre Punkt linear
unstabil ist

⇒ Bedingungen für a, b, c, d und τ , so dass \exists Lösungen mit
 $\operatorname{Re} \lambda > 0$

Wir wissen:

- $\tau = 0 \Rightarrow$ stationärer Zustand (R_0, L_0, T_0) stabil $\Rightarrow \operatorname{Re} \lambda < 0$
- Zeitverzögerung kann destabilisieren

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

gesucht: Bedingungen, sodass der stationäre Punkt linear
unstabil ist

⇒ Bedingungen für a, b, c, d und τ , so dass \exists Lösungen mit
 $\operatorname{Re} \lambda > 0$

Wir wissen:

- $\tau = 0 \Rightarrow$ stationärer Zustand (R_0, L_0, T_0) stabil $\Rightarrow \operatorname{Re} \lambda < 0$
- Zeitverzögerung kann destabilisieren

Also:

- Routh-Hurwitz-Bedingungen mit
 $\tau = 0 \Rightarrow a > 0, c + d > 0, ab - c - d > 0$
- Bestimmung der kritischen Verzögerung τ_c , sodass eine
Lösung mit $\operatorname{Re} \lambda > 0$ existiert für $\lambda > \lambda_c$

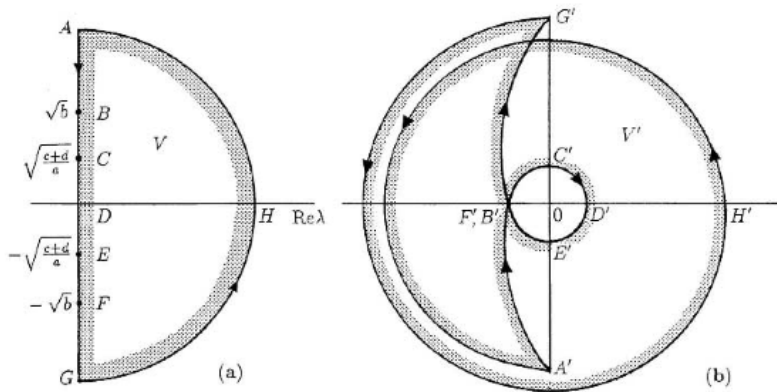
Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

- τ_c , wenn $\operatorname{Re} \lambda = 0$: Grenze zwischen stabil und unstabil
- Transformation von λ - in w -Ebene:
$$w = \lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c + de^{-\lambda\tau}, \quad \tau > 0$$
- $\lambda = \mu + i\nu$
$$\Rightarrow w = [\mu^3 - 3\mu\nu^2 + a(\mu^2 - \nu^2) + b\mu + c + de^{-\mu\tau} \cos(\nu\tau)] + i[-\nu^3 + 3\mu^2\nu + 2a\mu\nu + b\nu - de^{-\mu\tau} \sin(\nu\tau)]$$
- gewünscht: Bedingungen für a, b, c, d und τ , sodass $w = 0$ Lösungen $\mu > 0$ hat
- Grenzfall: $\mu = 0$
- $\mu = 0, \tau = 0 \Rightarrow w = [(c - a\nu^2) + d] + i[b\nu - \nu^3]$

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell



Bildquelle: J. D. Murray: Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition, Springer

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

Betrachten wir nun $\tau > 0$ (steigend)

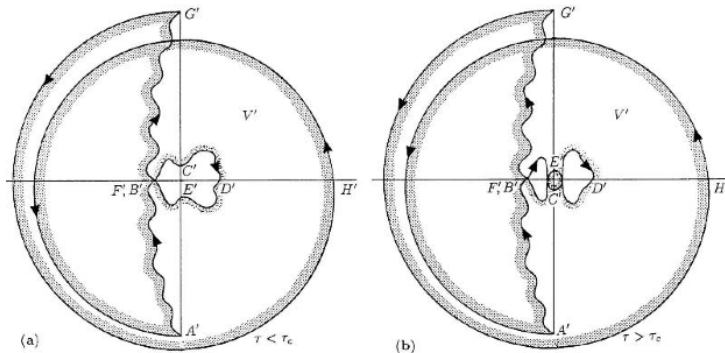
- $\mu = 0 \Rightarrow w = [(c - a\nu^2) + d \cos(\nu\tau)] + i[b\nu - \nu^3 - d \sin(\nu\tau)]$

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

Betrachten wir nun $\tau > 0$ (steigend)

- $\mu = 0 \Rightarrow w = [(c - a\nu^2) + d \cos(\nu\tau)] + i[b\nu - \nu^3 - d \sin(\nu\tau)]$



Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

Nun verlangt: $w = 0$

$$\Rightarrow \operatorname{Re} w = 0 = \operatorname{Im} w$$

Also:

$$c - a\nu^2 + d \cos(\nu\tau) = 0 = b\nu - \nu^3 - d \sin(\nu\tau)$$

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

Nun verlangt: $w = 0$

$$\Rightarrow \operatorname{Re} w = 0 = \operatorname{Im} w$$

Also:

$$c - a\nu^2 + d \cos(\nu\tau) = 0 = b\nu - \nu^3 - d \sin(\nu\tau)$$

Wir erhalten:

$$\cot(\nu\tau) = \frac{a\nu^2 - c}{\nu(b - \nu^2)}$$

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

Nun verlangt: $w = 0$

$$\Rightarrow \operatorname{Re} w = 0 = \operatorname{Im} w$$

Also:

$$c - a\nu^2 + d \cos(\nu\tau) = 0 = b\nu - \nu^3 - d \sin(\nu\tau)$$

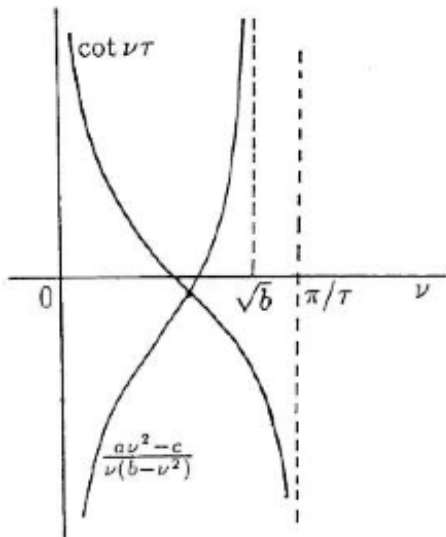
Wir erhalten:

$$\cot(\nu\tau) = \frac{a\nu^2 - c}{\nu(b - \nu^2)} \Rightarrow \nu = \nu(\tau)$$

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

Beide Seiten als Funktion von ν plotten:



Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

- $\sqrt{b} < \frac{\pi}{\tau}$
- $0 < \nu(\tau) < \frac{\pi}{\tau}$, $0 < \nu(\tau) < \sqrt{b}$
- $\nu(\tau_1) < \nu(\tau_2)$, wenn $\tau_1 > \tau_2$
- $\sqrt{b} > \frac{\pi}{\tau} \Rightarrow$ auch lösbar, jedoch \exists dann noch weitere Lösung mit $0 < \nu(\tau) < \sqrt{b}$
- Kombination der Bedingungen $\Rightarrow d = \frac{[b - \nu^2(\tau)]\nu(\tau)}{\sin(\nu(\tau)\tau)}$

Modellierung von Testosteronausschüttung

Mathematisches Modell

- Für ausreichend kleine τ \nexists Lösung mit $\text{Re } \lambda > 0$
- $\exists \tau > \tau_c > 0$ mit Lösung λ , sodass $\text{Re } \lambda > 0$, wenn $d > c$
- Gezeigt:
 \exists kritische Verzögerung τ_c , sodass stationärer Zustand (R_0, L_0, T_0) linear instabil mit wachsenden Oszillationen

\Rightarrow periodische Lösungen gefunden, da das Modell begrenzt ist und Grenzzyklen auftreten

Fazit:

- Modelle einerseits notwendig, um beobachtete Phänomene zu beschreiben und zu analysieren
- Modelle andererseits auch nützlich, um physiologische Vorgänge zu erforschen und Phänomene zu entdecken (auf Experimenten gestützt)
- Die Vereinfachung komplexer Modelle ist möglich, jedoch sind viele Nebenbedingungen zu beachten, um die benötigten Eigenschaften zu erhalten
- besprochene Modelle sehr bedeutend in der medizinischen Anwendung
- Jedoch sind die besprochenen Gebiete noch nicht vollständig erforscht