

Carl von Ossietzky
Universität Oldenburg

M.Ed. Biologie, Mathematik

Masterarbeit

Das FitzHugh-Nagumo-Modell zur
Beschreibung des Verhaltens von
Neuronen

vorgelegt von

Ina Lammers

Betreuender Gutachter Dr. Peter Harmand

Zweiter Gutachter Prof. Dr. Hannes Uecker

Oldenburg, 31.08.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Biologische Grundlagen	10
2.1	Der Aufbau von Neuronen	10
2.2	Das Membranpotenzial von Neuronen	12
2.3	Das Erzeugen eines Aktionspotenzials und seine Weiterleitung entlang eines Axons	14
3	Andere Neuronenmodelle	19
3.1	Beispiel: Die McCulloch-Pitts-Zelle	19
3.2	Beispiel: Das Integrate-and-Fire-Neuron	20
3.3	Beispiel: Das Hodgkin-Huxley-Modell	24
4	Das FitzHugh-Nagumo-Modell	31
4.1	Vorausgehende Bemerkungen zum FitzHugh-Nagumo-Modell . .	31
4.2	Beschreibung des FitzHugh-Nagumo-Modells	32
4.3	Qualitative Analyse und Interpretation des FitzHugh-Nagumo- Modells	34
4.3.1	Modellierung des Ruhezustands eines Neurons	34
4.3.2	Modellierung eines Aktionspotenzials	46
4.3.3	Exkurs: Das Poincaré-Bendixson-Theorem	59
4.3.4	Modellierung von „repetitive firing“	73
4.4	Leistung und Grenzen des FitzHugh-Nagumo-Modells	82
5	Neuronenmodelle in der Schule	84
6	Literaturverzeichnis	88

Abbildungsverzeichnis

1.1	Ein Modellierungskreislauf (in Anlehnung an Schupp [23], S. 11, und Engel [6], S. 7, 12)	8
2.1	Schematische Darstellung eines Neurons (Markl et al. [15], S. 1051)	11
2.2	Vereinfachte Darstellung eines Kanalproteins	11
2.3	Messung des Membranpotenzials mithilfe eines Elektrodenpaars (Markl et al. [15], S. 1053)	12
2.4	Das Ruhepotenzial hängt maßgeblich von Kaliumionenkanälen ab (Markl et al. [15], S. 1054)	13
2.5	Verlauf eines Aktionspotenzials (Markl et al. [15], S. 1057)	16
3.1	Schaltskizze eines elektrischen Stromkreises als Modell für ein Neuron (Harmand [11])	21
3.2	Eine Parallelschaltung von einem Widerstand und einem Kondensator (Harmand [11])	21
3.3	Ein Schaltkreis als Grundlage für das Hodgkin-Huxley-Modell (in Anlehnung an Harmand [11])	25
3.4	Die spannungsabhängigen Funktionen, die m beeinflussen.	27
3.5	Lösungen der Differenzialgleichung 3.12 mit verschiedenen Anfangsbedingungen	29
4.1	Die Nullklinen des FitzHugh-Nagumo-Modells mit $a = 0,7$, $b = 0,8$ und $z = 0$	38
4.2	Die Nullklinen des FitzHugh-Nagumo-Modells mit zwei oder drei Schnittpunkten	39
4.3	Die Nullklinen und einige Orbits des Systems	43
4.4	Deutlich unterschiedliche Orbits bei gleichen Anfangsbedingungen und unterschiedlichem a	45
4.5	Der stationäre Zustand als Entsprechung zum Ruhepotenzial	46
4.6	Die horizontale Gerade beschreibt den Phasenraum des auf x reduzierten Systems durch den Punkt P	47
4.7	Die stabilen stationären Punkte R und P sowie der instabile stationäre Punkt Q des x -reduzierten Systems	48
4.8	Ändert sich y bei festem x , wird die horizontale Gerade nach oben verschoben	48

4.9	Ein Orbit des Systems	49
4.10	Die Separatrix des Systems für $z = 0$ und einige Orbits	50
4.11	Für ausreichend genau gewählte Anfangsbedingungen verlaufen die Lösungskurven beliebig nahe an der Separatrix	51
4.12	Die QTP-Separatrix als Entsprechung zum Schwellenpotenzial	51
4.13	FitzHugh's Benennung verschiedener Bereiche des Phasenraums (FitzHugh [8], S. 448)	53
4.14	Benennung verschiedener Bereiche des Phasenraums (in Anlehnung an FitzHugh [8], S. 448)	53
4.15	x in Abhängigkeit von t für eine überschwellige Lösung des FitzHugh-Nagumo-Modells	54
4.16	Orbits mit weiter Auslenkung als Entsprechung zum Aktionspotenzial	55
4.17	Ein Rechteckimpuls mit $z < 0$ kann zu Beginn einen weiten Orbit auslösen	56
4.18	Ein Rechteckimpuls mit $z > 0$ kann am Ende einen weiten Orbit auslösen	58
4.19	Ein transversaler Schnitt V	60
4.20	Ein transversales Segment S als offenes Intervall in einer Geraden L (Amann [1], S. 358)	60
4.21	Eine auf einem Orbit wachsende Folge	61
4.22	Eine auf einer Geraden L wachsende Folge	61
4.23	T und δ bilden eine Jordankurve (nach Amann [1], S. 359)	63
4.24	Das transversale Segment S besteht aus I_0 , T und I_1 (nach Amann [1], S. 359)	64
4.25	Wir wählen einen Punkt $\phi(\epsilon, y_{k+1})$, der mit I_1 stetig verbunden werden kann (nach Amann [1], S. 359)	65
4.26	Jedes y aus der Umgebung U trifft auf V (Amann [1], S. 346)	66
4.27	Jeder Orbit durch ein z aus der Umgebung U_i trifft $U_i \cap S$	68
4.28	Ein Ringbereich A , der einen periodischen Orbit enthält (Edelstein-Keshet [5], S. 329)	73
4.29	Das Vektorfeld des FitzHugh-Nagumo-Modells für verschiedene z	75
4.30	Wir suchen im Phasenraum eine ringförmige Menge A , aus der kein Vektorpfeil hinauszeigt	76
4.31	Eine ringförmige Menge A eingezeichnet in ein System mit kubischer Nullkline (Edelstein-Keshet [5], S. 332)	77
4.32	Das Geradenstück g als lineare Approximation des mittleren Teils der x -Nullkline	78
4.33	Das Verhalten des Systems für einen Rechteckimpuls mit $z = -0,5$	80

4.34 x in Abhängigkeit von t für einen konstanten negativen Impuls z mit hinreichend großem Betrag	81
4.35 Ein periodischer Grenzzyklus als Entsprechung zu „repetitive firing“	81

1 Einleitung

Sehen wir etwas, z. B. die Gleichung

$$2x = 6,$$

wird diese Information von den Sinneszellen in unseren Augen aufgenommen und an das Gehirn weitergeleitet: Wir nehmen die Gleichung wahr. Im Gehirn kann die Gleichung durch Verarbeitungsprozesse gelöst werden. Anschließend kann unser Gehirn Befehle an die Muskeln in Unterarm und Hand senden und uns die Lösung schreiben lassen:

$$x = 3.$$

Die Informationsübertragung von den Augen zum Gehirn, die Verarbeitung innerhalb des Gehirns und die Weiterleitung zu Muskeln - oder ganz allgemein die Informationsübertragung durch unseren Körper - wird von Nervenzellen übernommen. Wie genau ein Signal entlang einer Nervenzelle transportiert wird, ist ein komplexer Mechanismus, der ohne geeignete Modellannahmen kaum darstellbar ist.

An dieser Stelle schwenken wir von der Biologie zur Mathematik: Die Mathematik bietet Mittel und Möglichkeiten, Eigenschaften von Nervenzellen nachzustellen. Mithilfe mathematischer Neuronenmodelle werden neue Erkenntnisse gewonnen und ganze Nervensysteme simuliert. Sowohl in der Hirnforschung als auch bei der Entwicklung künstlicher Intelligenz spielen Neuronenmodelle eine Rolle - heute und in Zukunft.

Wir untersuchen neben einer kurzen Betrachtung anderer Modelle (Abschnitt 3) vornehmlich das FitzHugh-Nagumo-Modell, das die wichtigsten Verhaltensweisen einer Nervenzelle abbildet (Abschnitt 4). Um die Schwerpunkte dieser Arbeit zu veranschaulichen, werfen wir einen Blick auf den Modellierungskreislauf in Abbildung 1.1. Als reale Situation betrachten wir das Verhalten einer Nervenzelle. Dieses wird durch das FitzHugh-Nagumo-Modell, einem mathematischen Modell, dargestellt. Der Weg des Mathematisierens beinhaltet zunächst ein ausführliches Verständnis der realen Situation, welches wir in Abschnitt 2 schaffen. Der tatsächliche Schritt von der biologischen Situation zu einem mathematischen System spielt hier allerdings eine untergeordnete Rolle: Wir übernehmen das mathematische Modell von FitzHugh und entwickeln es nicht selbst. Zusätzliche Bedingungen an das Modell, die eben-

falls wichtige Gedankengänge bezüglich des Mathematisierens darstellen, werden wiederum genauestens untersucht. Hauptsächlich beschäftigen wir uns mit Überlegungen innerhalb des blauen Felds „Mathematik“ und finden durch Verarbeitungsprozesse mathematische Resultate. Im Unterschied zu vielen als Literatur angegebenen Texten bemühen wir uns, das FitzHugh-Nagumo-Modell sehr ausführlich zu verstehen. Dazu nehmen wir eine besonders kleinschrittige Untersuchung vor. Auf dem Stichpunkt „Untersuchen“ im Modellierungskreislauf liegt also ein großes Augenmerk. In Abschnitt 4.3 wird neben der Mathematik immer wieder auch der Bogen zur Biologie geschlagen. Gefundene mathematische Ergebnisse werden direkt auf die reale Nervenzelle übertragen, also interpretiert. Zusammengefasst zeigen sich in dieser Arbeit alle drei wichtigen Prozesse angewandter Mathematik aus Abbildung 1.1: Mathematisieren, Untersuchen und Interpretieren.

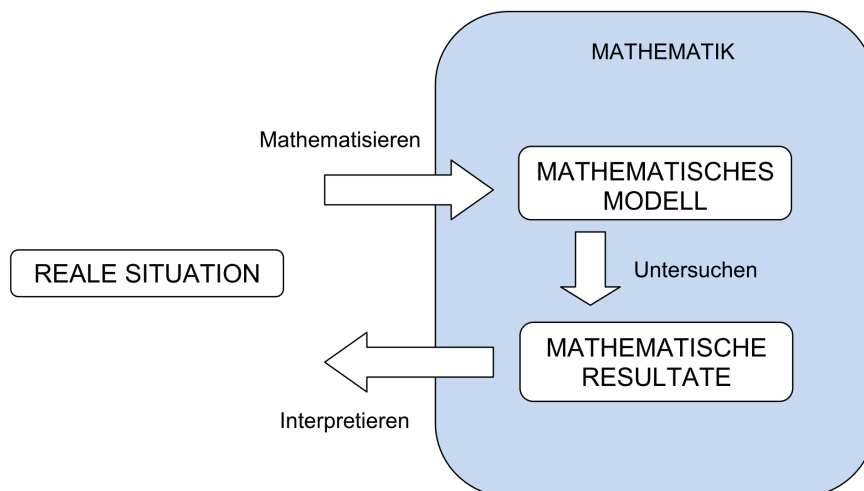


Abbildung 1.1: Ein Modellierungskreislauf (in Anlehnung an Schupp [23], S. 11, und Engel [6], S. 7, 12)

In Abschnitt 4.3.4 begegnet uns eine Situation, in der das mathematische Modell Oszillation zeigt. Um sie klar identifizieren zu können, wird zuvor in Abschnitt 4.3.3 das Poincaré-Bendixson-Theorem vorgestellt und bewiesen. Dieser Teil besteht aus „reiner Mathematik“ und kann auch unabhängig von anderen Abschnitten und damit unabhängig von der Modellierung neuronaler Prozesse gelesen werden.

Da auch in der Schule das Modellieren eine wichtige Rolle spielt, machen wir uns am Ende einige Gedanken dazu, ob und wie Neuronenmodelle einen Beitrag zum Schulunterricht leisten können. Die didaktischen Überlegungen bleiben hier zwar unerprobte Theorie, können aber vielleicht dem ein oder anderen als Anregung für eine praktische Umsetzung dienen.

In dieser Arbeit wird kein genauere Blick auf die tatsächliche Bedeutung des FitzHugh-Nagumo-Modells für Forschung und Entwicklung geworfen. Auch wie Neuronenmodelle zu Modellen neuronaler Netze verknüpft werden, betrachten wir nicht. Die Arbeit vermittelt allerdings ein Grundlagenwissen über Neuronenmodelle und ein Gefühl für die Modellierung von Nervenzellen durch Mathematik. Beides ist als Basis für weitere Lektüre sicher hilfreich.

2 Biologische Grundlagen

Unser Nervensystem versetzt uns in die Lage, die Umwelt wahrzunehmen und auf Reize zu reagieren. Allein durch das Vorhandensein eines Nervensystems können wir Filme sehen, Fußball spielen oder Mathematik betreiben. Die Informationsübertragung entlang von Nervenzellen, den zentralen Einheiten des Nervensystems, spielt dabei eine entscheidende Rolle. Diese Weiterleitung von Informationen bildet die Basis dieser Arbeit. Sie ist die „reale Situation“ des Modellierungskreislaufs in Abbildung 1.1 und liegt den mathematischen Überlegungen der folgenden Abschnitte zugrunde.

Hier wollen wir die wichtigsten biologischen Strukturen und Phänomene kurz zusammenfassen. Nachzulesen sind sie bei Markl et al. [16], S. 1248-1273. Zusätzlich verwendete Literatur wird an entsprechender Stelle angegeben.

2.1 Der Aufbau von Neuronen

Nervenzellen oder Neuronen bilden die funktionellen Einheiten unseres Nervensystems. Sie generieren elektrische Signale und leiten diese weiter. So ist es möglich, Reize aufzunehmen, von Zelle zu Zelle weiterzugeben und schließlich auf diese Reize zu reagieren. Obwohl sich verschiedene Typen von Neuronen je nach Funktion im Aussehen stark unterscheiden, zeigen sie meist einen typischen Grundaufbau: Sie bestehen wie in Abbildung 2.1 dargestellt aus Dendriten, einem Zellkörper, einem Axon und synaptischen Endigungen.

Die Dendriten sind verzweigte Auswüchse der Zelle, die Informationen von anderen Zellen empfangen. Diese Signale werden dann an den Zellkörper - auch Soma genannt - weitergegeben und dort aufsummiert oder „zusammengeschaltet“. Der Axonhügel bezeichnet die Region, in der das Soma in einen langen Fortsatz, dem Axon, übergeht. Erreichen die Signale diesen Bereich, generiert die Zelle unter bestimmten Umständen einen Nervenimpuls - ein sogenanntes Aktionspotenzial. Dieses wird über das Axon zu einer Zielzelle weitergeleitet. Die Länge des Axons variiert beim Menschen zwischen weniger als einem Millimeter bis über einen Meter, die Informationen können so also teilweise über weite Strecken transportiert werden. An der Zielzelle verzweigt sich das Axon in mehrere kleine, am Ende oft verdickte Nervenenden, den synaptischen Endigungen. Sie liegen nahe an der Plasmamembran der Zielzelle und bilden mit dieser eine Synapse. Die meisten Synapsen beim Menschen sind chemisch. In diesem Fall sind die Zellen dort durch einen synaptischen Spalt getrennt, durch

den die Informationen mithilfe von Neurotransmittern übertragen werden.

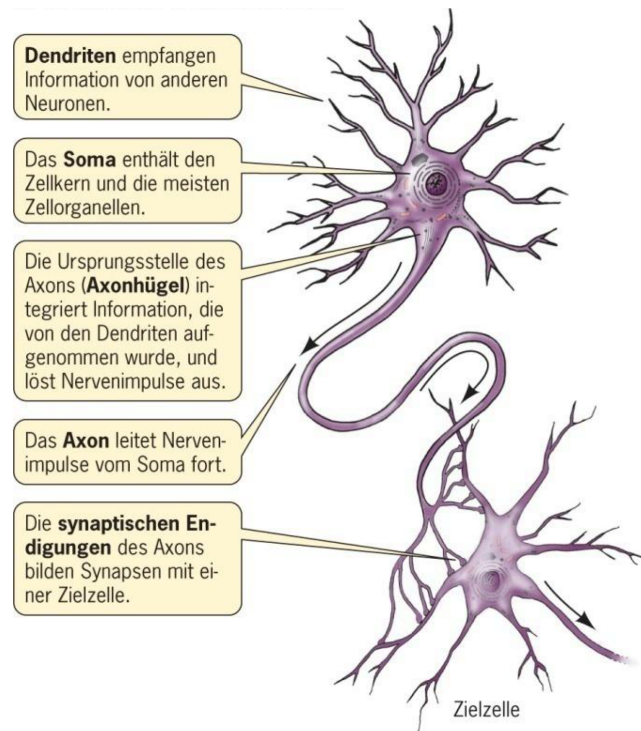


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung eines Neurons (Markl et al. [15], S. 1051)

Wie jede Zelle ist auch eine Nervenzelle komplett von einer Biomembran umgeben. Diese Trennschicht ist für die meisten Moleküle sowie für Ionen undurchlässig. Allerdings können auch diese Teilchen durch die Membran gelangen, nämlich durch spezialisierte Transport- oder Kanalproteine. Abbildung 2.2 stellt ein Kanalprotein sehr vereinfacht dar. Die Biomembran inklusive ihrer

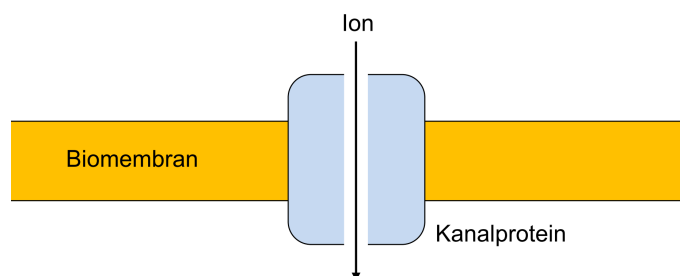


Abbildung 2.2: Vereinfachte Darstellung eines Kanalproteins

Kanalproteine ist maßgeblich für die Signalweiterleitung entlang eines Neurons verantwortlich. Genauerer zu Biomembranen lässt sich bei Markl [16], S. 138 ff., nachlesen.

2.2 Das Membranpotenzial von Neuronen

Wie alle menschlichen Zellen enthalten Neuronen im Inneren mehr Kaliumionen (K^+) und im Außenmilieu mehr Natriumionen (Na^+). Negative Ladungen gleichen die Ladung dieser positiven Ionen allerdings aus, sodass das Zellinnere sowie das Außenmilieu elektrisch neutral sind. Und dennoch: Nahe der Plasmamembran herrscht eine Ladungsdifferenz. Das Zellinnere ist dort gegenüber der Außenseite negativ geladen. Insbesondere über einer Neuronenmembran herrscht also eine elektrische Spannung. Sie wird Membranpotenzial genannt. Misst man dieses Potenzial mithilfe von Elektroden, ergeben sich für ein nicht angeregtes Neuron meist Werte zwischen -60 mV und -70 mV (s. Abbildung 2.3). Diese Spannung heißt Ruhepotenzial.

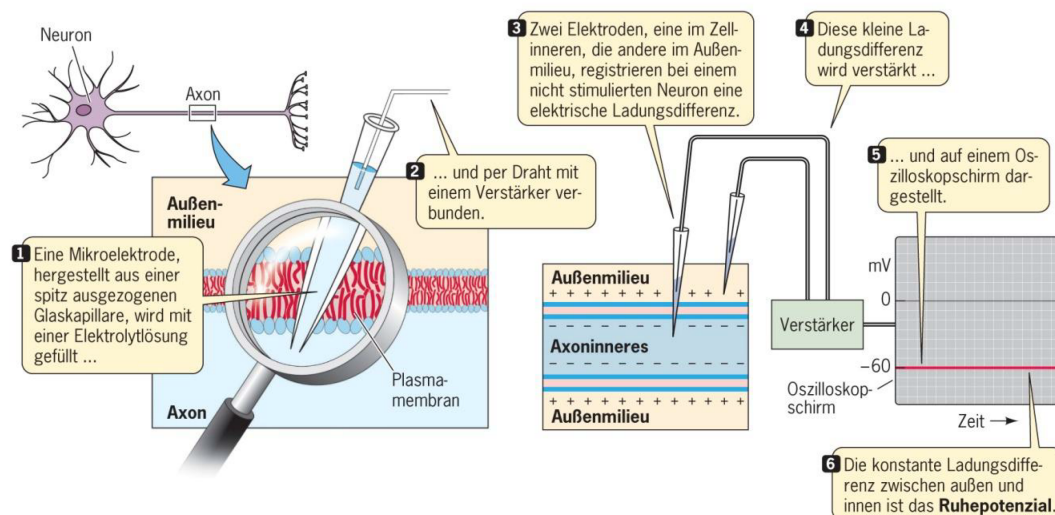


Abbildung 2.3: Messung des Membranpotenzials mithilfe eines Elektrodenpaares (Markl et al. [15], S. 1053)

Wodurch entsteht das Ruhepotenzial? Wie bereits beschrieben ist die Membran von Neuronen wie andere Biomembranen für Ionen undurchlässig. Erst Transport- oder Kanalproteine ermöglichen aktiven oder passiven Ionenstrom. Passiv nennt man einen Transport durch die Membran, wenn er „von selbst“ ohne Energiezufuhr vonstatten geht. Aktiv ist er, wenn er Energie verbraucht.

Der für das Membranpotenzial wichtigste Ionentransporter, der Ionen auch gegen ihr Konzentrationsgefälle transportieren kann, ist die Natrium-Kalium-Pumpe. Unter Energieverbrauch befördert sie Natriumionen vom Zellinneren hinaus und gleichzeitig K^+ in die entgegengesetzte Richtung von außen ins Zellinnere. Sie ist für die höhere K^+ -Konzentration im Inneren und die höhere Na^+ -Konzentration außerhalb der Zelle verantwortlich.

Ionenkanäle sind selektiv und erlauben jeweils nur die Diffusion eines bestimmten Ions. So gibt es Kalium-, Natrium- und Chloridkanäle. Im Allgemeinen ermöglichen sie den Transport der Ionen in beide Richtungen durch die Membran, allerdings nur passive Diffusion. In welche Richtung der passive Nettotransport ausfällt, ist dabei von zwei Kräften abhängig: dem Konzentrationsgradienten und der Spannung über der Membran. Gibt es im Zellinneren beispielsweise mehr K^+ , diffundieren die Kaliumionen entsprechend des Konzentrationsgefälles aus der Zelle heraus. Um die andere Kraft zu verstehen, rufen wir uns einfache physikalische Grundlagen ins Gedächtnis: Elektrische Spannung oder elektrische Potenzialdifferenz veranlasst Teilchen dazu, sich in eine bestimmte Richtung zu bewegen. Verbindet man beispielsweise die Pole einer Batterie durch einen Draht, veranlasst die elektrische Spannung negativ geladene Elektronen, vom negativen zum positiven Pol zu fließen. Das Fließen dieser Elektronen nennt man elektrischen Strom. In diesem Fall geht es nicht um den Fluss von Elektronen, sondern Ionen. Ist das Zellinnere gegenüber dem Außenmedium negativ geladen, zieht dieser Ladungsgradient die positiv geladenen Kaliumionen in die Zelle. Zusammengefasst spricht man vom elektrochemischen Gradienten als Triebkraft für den Ionentransport. Ionenkanäle können auch zeitweise oder dauerhaft geschlossen sein, sodass trotz entsprechender Triebkräfte keine Diffusion durch die Membran möglich ist.

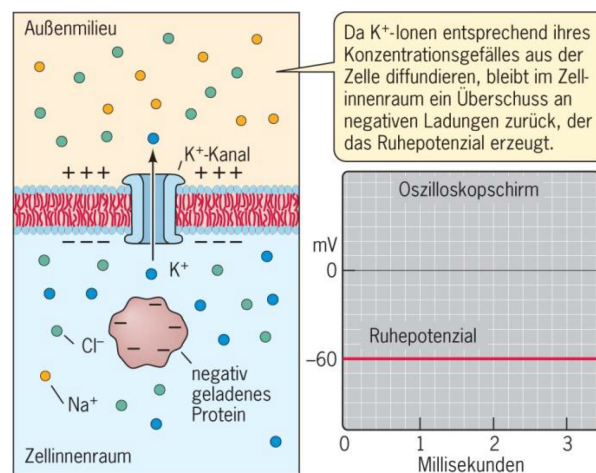


Abbildung 2.4: Das Ruhepotenzial hängt maßgeblich von Kaliumionenkanälen ab (Markl et al. [15], S. 1054)

Befindet sich ein Neuron im Ruhezustand, sind viele Kaliumkanäle geöffnet. Da die Kalium-Natrium-Pumpe die Konzentration an K^+ im Inneren der Zelle höher hält, strömt K^+ durch die offenen Ionenkanäle nach außen. Die Kaliumionen lassen unkompensierte negative Ladung in der Zelle zurück, die an größere Moleküle wie Proteine gekoppelt ist und die Zelle nicht verlassen kann. Dieser Ladungsgradient zieht die Kaliumionen wie bei einem elektri-

schen Strom wieder in die Zelle zurück oder hält sie in der Zelle. Es bildet sich ein Gleichgewicht zwischen dem Konzentrationsgradienten und dem elektrischen Potenzial. Als Ergebnis ergibt sich eine elektrische Spannung über der Membran - das Kalium-Gleichgewichtspotenzial (s. Abbildung 2.4). Gemessene Ruhepotenziale entsprechen jedoch nicht genau dem Kalium-Gleichgewichtspotenzial. Grund dafür ist, dass es noch andere Ionenströme wie den Strom von Na^+ und Cl^- durch die Membran gibt. Wegen der hohen Permeabilität der Membran für K^+ hat Kalium allerdings den größten Einfluss.

2.3 Das Erzeugen eines Aktionspotenzials und seine Weiterleitung entlang eines Axons

Neuronen sind in der Lage, ihr Membranpotenzial durch das Öffnen und Schließen von Ionenkanälen zu verändern. Einige Ionenkanäle sind beispielsweise spannungsgesteuert. Durch eine Spannungsänderung öffnen oder schließen sie sich und beeinflussen damit das Ruhepotenzial. Öffnen sich die Natriumkanäle in der Membran, strömt Na^+ entsprechend seines elektrochemischen Gradienten in die Zelle. Die Zellinnenseite wird weniger negativ, das Membranpotenzial nimmt also zu. Man spricht von einer Depolarisation. Öffnen sich spannungsgesteuerte Kaliumkanäle, passiert das Gegenteil: K^+ strömt aus der Zelle und das Membranpotenzial wird noch negativer als zuvor. Die Membran wird hyperpolarisiert. Diese Mechanismen sind für die Signalweiterleitung entlang eines Neurons wesentlich.

Wie funktioniert diese Signalweiterleitung im einzelnen? Ein Neuron bekommt Signale - etwa von anderen Nervenzellen, mit denen es durch Synapsen verbunden ist. Diese Nervenzellen heißen dann präsynaptisch, das Neuron, welches die Signale empfängt, postsynaptisch. Die Signale können erregend oder hemmend auf das Membranpotenzial an den Dendriten und am Zellkörper des postsynaptischen Neurons einwirken. Man spricht von erregenden und hemmenden (oder inhibitorischen) Synapsen. Abhängig davon, wie die Summe dieser Signale ausfällt, kommt es eventuell zu einer Depolarisation der Neuronenmembran. Dieses aus der Summe verschiedener Inputsignale entstehende Membranpotenzial breitet sich durch Ionenströme auf benachbarte Regionen aus, nimmt jedoch mit wachsender Entfernung rasch ab und kann schließlich ganz verschwinden. Ist das Signal jedoch so stark, dass es den Axonhügel mit einer bestimmten Amplitude erreicht, generiert die Zelle ein Aktionspotenzial.

Unter einem Aktionspotenzial versteht man einen diskreten Nervenimpuls, der mit wachsender Entfernung nicht abnimmt und ein Signal so über das

oft lange Axon transportieren kann. Bei einem Aktionspotenzial wird die Potenzialdifferenz über einem Teil der Membran ein bis zwei Millisekunden lang umgekehrt. Sie steigt vorübergehend von -60 mV auf etwa $+50$ mV. Man spricht auch von einem Spike. Wie ein Aktionspotenzial entsteht, zeigt Abbildung 2.5: Breitet sich eine Depolarisation der Membran durch lokalen Ionenfluss so stark aus, dass sie den Axonhügel eines Neurons erreicht, werden dort spannungsgesteuerte Natriumkanäle geöffnet. Diese verstärken die Depolarisation. Man spricht von positivem Feedback. Wenn die Depolarisation dadurch einen bestimmten Schwellenwert überschreitet, öffnet sich zusätzlich sprunghaft eine große Anzahl Natriumkanäle. Das Membranpotenzial erreicht innerhalb kürzester Zeit einen positiven Wert. Man sagt: Das Neuron feuert; es generiert ein Aktionspotenzial. Den Zustand des Neurons nach Erreichen des Schwellenwerts bezeichnet man als Er- oder auch Anregung. Die Zeit während der extremen Depolarisation nennt man Depolarisations- oder auch aktive Phase.

Schon nach einer bis zwei Millisekunden endet die Depolarisation und das Membranpotenzial sinkt wieder. Ein Grund dafür ist, dass sich die spannungsgesteuerten Natriumkanäle schließen. Zum anderen öffnen sich jetzt die langsameren spannungsgesteuerten Kaliumkanäle. K^+ strömt wegen des positiven Ladungsüberschusses aus der Zelle. Das Membranpotenzial kehrt auf einen negativen Wert zurück und wird meist für kurze Zeit sogar noch negativer als das ursprüngliche Ruhepotenzial. Wie oben schon erwähnt, spricht man von Hyperpolarisation. In diesem Zusammenhang nennt man die Rückkehr zu einem negativen Potenzial auch Repolarisation. Letztendlich schließen sich auch die spannungsgesteuerten K^+ -Kanäle und die Zelle kehrt endgültig in den Ruhezustand zurück. Das Ungleichgewicht zwischen Na^+ und K^+ im inneren und äußeren Bereich der Zelle wird durch die Natrium-Kalium-Pumpe behoben.

Nachdem sich die spannungsgesteuerten Natriumkanäle nach der Depolarisation geschlossen haben, werden sie für ein bis zwei Millisekunden inaktiviert. Sie können sich in dieser Zeit nicht erneut öffnen. Dies und die Tatsache, dass es nach Aktionspotenzialen häufig zu einer Hyperpolarisation kommt, verursacht eine Refraktärzeit, in der kein erneutes Aktionspotenzial ausgelöst werden kann. Die Refraktärzeit sorgt dafür, dass Aktionspotenziale diskret und unidirektional sind, also nur in eine Richtung weitergeleitet werden können. Zudem legt sie die maximale Feuerfrequenz des Neurons fest. Man unterscheidet die absolute Refraktärzeit direkt nach einem Aktionspotenzial und die relative Refraktärzeit, die sich unmittelbar daran anschließt. Während der absoluten Refraktärzeit ist unabhängig von der Reizintensität eine erneute Anregung unmöglich. Während der relativen Refraktärzeit kann durch besonders starke

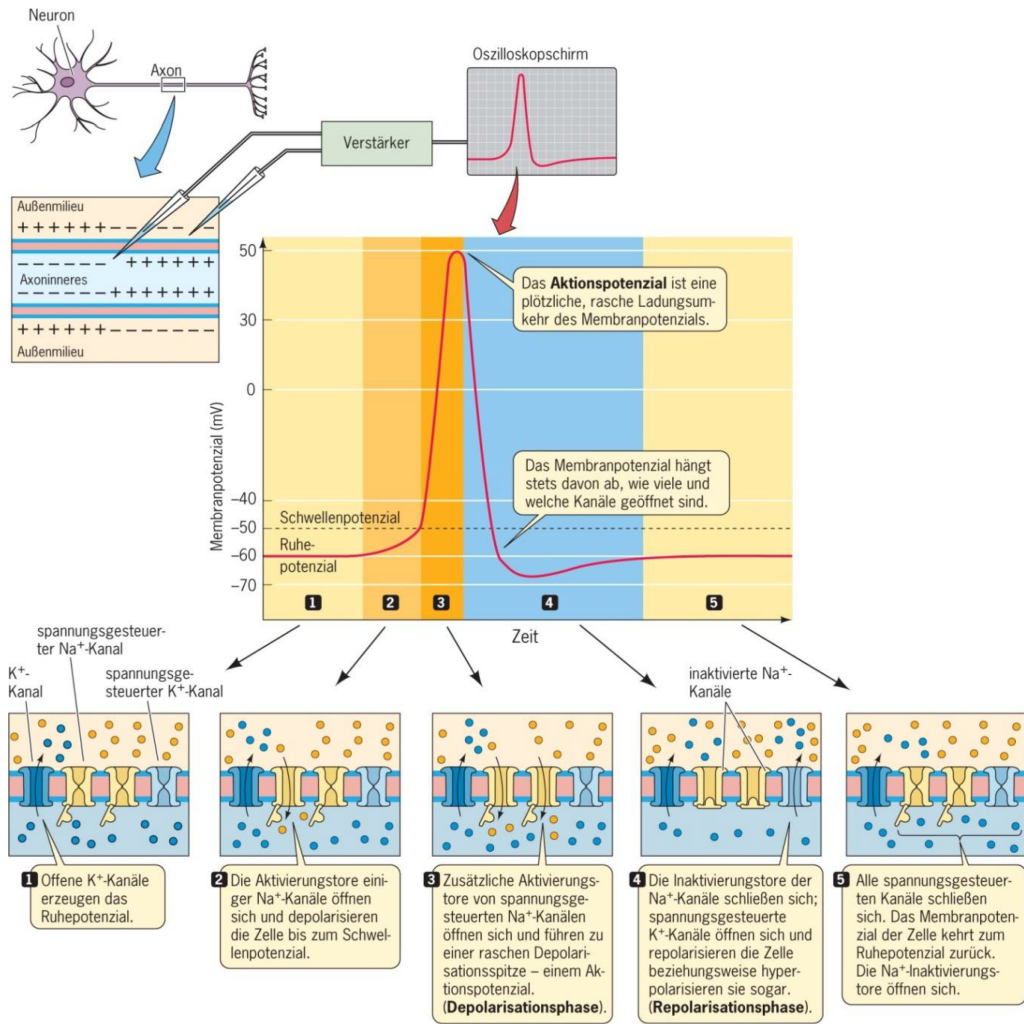


Abbildung 2.5: Verlauf eines Aktionspotenzials (Markl et al. [15], S. 1057)

Reize - stärker als normalerweise notwendig - ein Aktionspotenzial ausgelöst werden (vgl. Kandel [14], S. 176).

Das Generieren von Aktionspotenzialen wiederholt sich entlang des Axons, sodass eine räumliche Leitung des Spikes über der Länge des Axons entsteht. Mathematisch könnte man die Aktionspotenziale als laufende Welle („traveling wave“) bezeichnen (vgl. Edelstein-Keshet [5], S. 317).

Aktionspotenziale generieren sich selbst nach einem Alles-oder-nichts-Prinzip, d. h. die Amplitude des Nervenimpulses bleibt entlang eines Axons gleich und wird nicht schwächer. Das resultiert aus der Wechselwirkung zwischen spannungsgesteuerten Kanälen und Membranpotenzial. Erreicht das Membranpotenzial durch positive Rückkopplung zwischen spannungsgesteuerten Natriumkanälen einen Schwellenwert, steigt es stets auf den Maximalwert und wird zum Aktionspotenzial. Dieses breitet sich durch lokalen Ionenstrom auf benachbarte Regionen aus, die daraufhin ebenfalls ein maximales Aktionspotenzial auslösen.

Durch Anlegen eines Stroms mithilfe einer Reizelektrode lässt sich eine Axonmembran auch künstlich so depolarisieren, dass sie den Schwellenwert erreicht und Spikes feuert. Wie natürliche durch Verschaltung von Stimuli am Axonhügel generierte Aktionspotenziale werden sie in eine Richtung weitergeleitet. Bei lang andauernder Reizung heißt die geringste Stromstärke, bei der ein Axon Spikes generiert, Rheobase (vgl. FitzHugh [8], S. 453).

Wie Neuronen die als Aktionspotenzial kodierte Information schließlich an weitere Neuronen oder Effektoren wie Muskelzellen weiterleiten, soll hier nicht betrachtet werden. Ein Stichwort ist die Signaltransmission an chemischen Synapsen. Informationen dazu findet man bei Markl et al. [16], S. 1264 ff.

Die für die folgenden mathematischen Überlegungen besonders relevanten Phänomene in Bezug auf Aktionspotenziale seien noch einmal in Stichpunkten zusammengefasst:

- **Ruhepotenzial:** Über der Membran eines nicht angeregten Neurons liegt eine Spannung.
- **Integration von Inputsignalen:** Das Membranpotenzial resultiert meist aus verschiedenen aufsummierten erregenden und hemmenden Inputsignalen.
- **Erregbarkeit:** Neuronen sind erregbar, d. h. sie feuern Aktionspotenziale nach Erreichen eines bestimmten Schwellenwerts.
- **Alles-oder-nichts-Prinzip:** Erreicht die Axonmembran das Schwellenpotenzial, generiert das Neuron Aktionspotenziale mit immer gleicher

Amplitude. Sonst feuert es nicht.

- **Absolute Refraktärzeit:** Unmittelbar nach einem Aktionspotenzial ist eine erneute Depolarisation unmöglich.
- **Relative Refraktärzeit:** In dieser Zeit kann zwar ein erneutes Aktionspotenzial generiert werden, jedoch ist eine höhere Reizintensität dafür nötig.

3 Andere Neuronenmodelle

Mittlerweile sind die Mechanismen in Neuronen gut verstanden und können akkurat in Modellen abgebildet werden. Sie kommen in Neurowissenschaften zur systematischen Untersuchung von Gehirnfunktionen zum Einsatz und werden in der Informatik und der Robotertechnik verwendet. Um Simulationen zu beschleunigen oder Berechnungen zu vereinfachen, arbeiten solche Modelle trotz des weitreichenden Kenntnisstands der Wissenschaft mit Vereinfachungen. Sie beschreiben etwa nur zeitdiskrete Änderungen des Membranpotenzials oder beschränken sich auf Kenngrößen wie die Feuerfrequenz eines Neurons. Für die jeweilige Situation weniger wichtige Faktoren und Mechanismen werden vereinfacht dargestellt oder ignoriert (vgl. Dyan und Abbott [4], S. 11).

Neuronenmodelle unterscheiden sich stark in ihrer Abstraktion: Manche Modelle bilden die physiologischen Mechanismen relativ genau ab, andere reduzieren die Vorgänge z. B. auf die Existenz oder Nichtexistenz eines Aktionspotenzials. Davon abhängig sind sie in ihrer Komplexität sehr verschieden.

In Abschnitt 3.3 betrachten wir das Hodgkin-Huxley-Modell, das aus vier gekoppelten Differenzialgleichungen besteht. Im Hauptteil dieser Arbeit (Abschnitt 4) geht es um das abstraktere, dafür mathematisch weniger komplexe FitzHugh-Nagumo-Modell. Wir möchten mit zwei mathematisch deutlich simpleren Neuronenmodellen starten, um ein Gefühl für die Modellierung von Nervenzellen durch Mathematik zu bekommen.

3.1 Beispiel: Die McCulloch-Pitts-Zelle

Feuerratenmodelle von Neuronen betrachten die Frequenz von Aktionspotenzialen als dynamische Variable. Sie berücksichtigen also nur, ob das Neuron feuert. Das konkrete Membranpotenzial wird nicht mit einbezogen.

Das einfachste dieser Modelle wurde 1943 entwickelt und heißt McCulloch-Pitts-Neuron. Dabei nimmt man an, Neuronen seien synchrone Einheiten mit einer festen Zeitverzögerung für die Signaltransmission von Zelle zu Zelle - also der Zeitspanne, die zwischen dem Feuern einer vorherigen (postsynaptischen) Zelle und dem Feuern der präsynaptischen Zelle liegt. Damit ist das Modell zeitdiskret. Das Alles-oder-nichts-Prinzip von Aktionspotenzialen wird hier durch binäre Variablen umgesetzt: eine 0 bedeutet, dass kein Signal weitergegeben wird, eine 1 steht für das Generieren eines Signals. Weitere Werte gibt es nicht. Die Dauer eines Aktionspotenzials sei dabei signifikant kleiner

als die Zeitverzögerung zwischen Transmissionssignalen. Wir können uns einen Spike beinahe punktuell vorstellen. Weiter nehmen wir für das Modell an, dass jede Synapse zwischen zwei Zellen eine Gewichtung besitzt - im Englischen „synaptic weight“. Diese reelle Zahl zeigt an, ob die synaptische Verbindung erregend oder hemmend ist und wie viel Einfluss sie auf das Generieren eines Aktionspotenzials in der postsynaptischen Zelle hat. Jede Nervenzelle i kann nämlich nur dann ein Aktionspotenzial generieren, wenn die gewichtete Summe aller auf sie einwirkenden synaptischen Verbindungen eine wohldefinierte Schwelle $\theta_i \in \mathbb{R}$ übersteigt.

Kurz gesagt: Eine McCulloch-Pitts-Zelle addiert alle Eingangssignale und vergleicht diese Summe mit einer zugehörigen Schwelle. Ist sie größer als die Schwelle, gibt das Neuronenmodell eine 1 aus, ansonsten eine 0. Mathematisch können wir das wie folgt ausdrücken:

$$u(i, t + 1) = \begin{cases} 1 & \text{für } \sum_{j=1}^N M_{ij}u(j, t) > \theta_i, \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases}$$

$u(i, t + 1)$ ist dabei das Signal des Neurons i zur Zeit $t + 1$. Es hängt von den Inputsignalen $u(j, t) \in \{0, 1\}$ ab, die jeweils durch die Gewichtung $M_{ij} \in \mathbb{R}$ moduliert werden und zur Zeit t auf das Neuron i einwirken. M_{ij} reguliert für die synaptische Verbindung zwischen Neuron j und i ihre Effizienz; bei $M_{ij} = 0$ gibt es keine Verbindung zwischen den Neuronen, bei $M_{ij} > 0$ wirkt die Synapse erregend auf das Neuron i ein, bei $M_{ij} < 0$ ist sie inhibitorisch. N beschreibt die Anzahl aller betrachteten Neuronen (vgl. Mizraji & Lin [17] S. 376 f.).

Oft findet man das Modell leicht abgewandelt: Gibt es ein hemmendes Inputsignal, sendet die Zelle sofort eine 0. Die McCulloch-Pitts-Zelle kann so durch eine einzige inhibitorische Leitung inaktiviert werden. In dem Fall lautet die Gleichung für das Signal

$$u(i, t + 1) = \begin{cases} 1 & \text{für } \sum_{j=1}^N M_{ij}u(j, t) > \theta_i \text{ und } M_{ij} \geq 0 \forall j \in \{1, \dots, N\}, \\ 0 & \text{sonst} \end{cases}$$

(vgl. Cowan [3], S. 73).

3.2 Beispiel: Das Integrate-and-Fire-Neuron

Das Integrate-and-Fire-Neuron ist ein einfaches Neuronenmodell, das wie die McCulloch-Pitts-Zelle das Generieren von Aktionspotenzialen beschreibt, jedoch zusätzlich den Zeitverlauf des Membranpotenzials einer Nervenzelle bis

zum Auslösen eines Spikes betrachtet. Das Modell umgeht eine tatsächliche biophysikalische Beschreibung des Aktionspotenzials dadurch, dass nur unter-schwelliges Membranpotenzial abgebildet wird und Aktionspotenziale lediglich durch Erreichen einer bestimmten Potenzialschwelle modelliert werden. Als Literatur zu diesem Abschnitt dienen Gerstner & Kistler [9], S. 93 ff., sowie Dyan & Abbott [4], Kap. 5, S. 10 ff.

Das einfachste Integrate-and-Fire-Modell ist das „Leaky“-Integrate-and-Fire-Neuron. Die Leitfähigkeit der Membran wird dabei approximativ zu einem „leakage term“ $1/R$ zusammengefasst und für alle unter-schwelligen Membranpotenziale als konstant angenommen. Auf diese Weise verhält sich das Membranpotenzial bis zum Feuern eines Aktionspotenzials wie die Spannung im elektrischen Stromkreis in Abbildung 3.1.

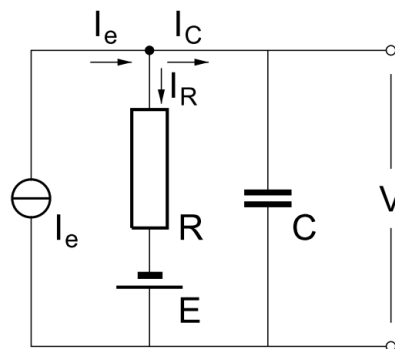


Abbildung 3.1: Schaltskizze eines elektrischen Stromkreises als Modell für ein Neuron (Harmand [11])

Für eine kurze Herleitung des Modells betrachten wir einige physikalische Grundlagen. In einer einfachen Parallelschaltung eines Widerstands R und

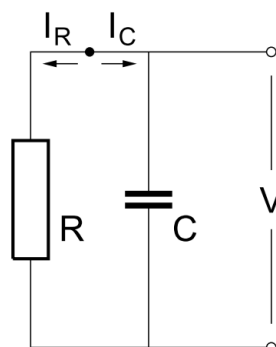


Abbildung 3.2: Eine Parallelschaltung von einem Widerstand und einem Kondensator (Harmand [11])

eines Kondensators wie in Abbildung 3.2 gilt zwischen der Spannung V , dem

Widerstand R und der Stromstärke I nach dem Ohmschen Gesetz folgender Zusammenhang:

$$V = R \cdot I. \quad (3.1)$$

Die Kapazität eines Kondensators wird als Proportionalitätsfaktor C zwischen der Ladung Q und der Spannung V definiert:

$$Q = C \cdot V.$$

Differenzieren dieser Gleichung führt zu

$$\frac{dQ}{dt} = C \frac{dV}{dt}.$$

Da die Stromstärke I als Ladungsänderung definiert ist, können wir auch schreiben:

$$I = C \frac{dV}{dt}. \quad (3.2)$$

Jetzt verwenden wir das 1. Kirchhoffsche Gesetz: In einem Knotenpunkt eines elektrischen Netzwerks ist die Summe der zufließenden Ströme gleich die Summe der abfließenden Ströme. In dem Knoten in Abbildung 3.2 gilt demnach

$$-I_C = I_R.$$

Zusammen mit den Gleichungen 3.1 und 3.2 finden wir

$$-C \frac{dV}{dt} = \frac{V}{R}.$$

Multiplizieren mit $-\frac{1}{C}$ ergibt

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -\frac{1}{RC} V \\ &= -\frac{1}{\tau} V, \end{aligned}$$

wobei $\tau := RC$ Zeitkonstante genannt wird.

Im Schaltkreis in Abbildung 3.1 gibt es zusätzlich eine externe Stromquelle I_e - einen Inputstrom. Außerdem haben wir in Reihe zum Widerstand R eine Spannung E , die das Ruhepotenzial modelliert. In diesem Widerstandszweig ergibt sich für die Spannung

$$V = R \cdot I_R + E.$$

Für die Stromstärke gilt also

$$\begin{aligned} I_R &= (V - E)/R \\ &= -(E - V)/R. \end{aligned} \quad (3.3)$$

Das 1. Kirchhoffsche Gesetz ergibt am eingezeichneten Knoten

$$\begin{aligned} I_e &= I_C + I_R \\ \Leftrightarrow I_C &= -I_R + I_e. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Durch Einsetzen der Gleichungen 3.2 und 3.3 in 3.4 bekommen wir

$$C \frac{dV}{dt} = \frac{E - V}{R} + I_e.$$

Multipliziert mit dem spezifischen Membranwiderstand R und mit Einsetzen der Zeitkonstanten $\tau = CR$ ergibt sich die grundlegende Gleichung des Leaky-Integrate-and-Fire-Modells:

$$\tau \frac{dV}{dt} = E - V + RI_e. \quad (3.5)$$

Diese Gleichung gilt allerdings nur für unterschwellige Membranpotenziale V . Sobald V einen Schwellenwert θ erreicht, wird ein Aktionspotenzial generiert. Das Modell reagiert, indem das Potenzial V auf das Ruhepotenzial E zurückgesetzt wird. Zusammengefasst besteht das Modell also aus zwei Phasen:

1. **„Integrate“**: (Synaptische) Inputströme werden verschaltet. Sie bewirken entsprechend der Gleichung 3.5 eine Veränderung des Membranpotenzials, solange V unterhalb eines Schwellenpotenzials θ liegt.
2. **„Fire“**: Erreicht das Membranpotenzial V einen Schwellenwert θ , generiert das Neuron ein Aktionspotenzial. Die Zelle feuert. In diesem Fall setzt das Modell das Potenzial V auf ein unterschwelliges Ruhepotenzial E zurück.

(vgl. Dayan und Abbott [4], Kap. 5, S. 10 ff.)

Eine deutliche Vereinfachung bei Integrate-and-Fire-Neuronen bezüglich der tatsächlichen physiologischen Mechanismen besteht darin, dass die Form eines Aktionspotenzials nicht explizit beschrieben wird. Spikes werden einzig durch ihre „Feuerzeit“ $t^{(f)}$ mit $V(t^{(f)}) = \theta$ charakterisiert. Ist $V(t^{(f)}) = \theta$ und wird dann V auf das Ruhepotenzial E zurückgesetzt, gilt für $t > t^{(f)}$ erneut die Gleichung 3.5, bis wieder das Schwellenpotenzial θ erreicht wird.

Ein großer Vorteil des Modells ist, dass die Differenzialgleichung 3.5 für viele Eingangssignale I_e explizit lösbar ist, z. B. wenn I_e als konstant angenommen wird. Netzwerke aus Integrate-and-Fire-Neuronen werden häufig zur Modellierung herangezogen, wenn die Zeitstruktur der Signalverarbeitung eine vorrangige Rolle spielt.

3.3 Beispiel: Das Hodgkin-Huxley-Modell

Die britischen Neurophysiologen Alan L. Hodgkin und Andrew F. Huxley untersuchten zusammen mit Bernard Katz in den 1940er und 1950er Jahren die elektrischen Eigenschaften von Neuronen. Um mit den damals verfügbaren Techniken entsprechende Messungen durchzuführen, war ein Neuron mit besonders dickem Axon notwendig, wie man es bei Tintenfischen findet. Da die elektrischen Signale in Neuronen immer ähnlich sind, lassen sich die Beobachtungen am Riesentintenfischaxon ohne Weiteres auf andere Nervenzellen, insbesondere die des Menschen, übertragen.

Hodgkin und Huxley maßen mithilfe von Elektroden die Spannung über der Axonmembran, veränderten aktiv die Ionenkonzentrationen und beobachteten die Auswirkungen von angelegtem elektrischem Strom auf das Membranpotenzial. Dies geschah mit sogenannte Voltage-clamp-Experimenten, bei denen das Axon aus der Zelle entfernt, eine Spannung daran angelegt und das Aktionspotenzial beobachtet wird. Für ihre Ergebnisse - wir verdanken ihnen viele der in Abschnitt 2 beschriebenen Erkenntnisse über die elektrischen Eigenschaften von Axonen - erhielten sie 1963 den Nobelpreis (vgl. Markl [16], S. 1257 f. und Kandel et al. [14], S. 169 ff.). Treffend spricht man in der Literatur von einem Schlüsselmodell im Bereich neuronaler Kommunikation. Die Modellierung von neuronaler Erregung und der Ausbreitung von Aktionspotenzialen sei einer der größten Erfolge der mathematischen Biologie (vgl. Murray [18], S. 239).

Die folgende Darstellung ihrer Ergebnisse lässt sich in ähnlicher Form bei Edelstein-Keshet [5], S. 318 ff., nachlesen. Kompakter findet man die Herleitung des Hodgkin-Huxley-Modells bei Murray [18], S. 239 ff.

Wir haben bereits beim Integrate-and-Fire-Modell gesehen, dass sich das Membranpotenzial eines Axons mit der Spannung entlang eines Stromkreises modellieren lässt. Auch bei Hodgkin und Huxley ist ein solcher Stromkreis Grundlage des Modells. In diesem Fall beinhaltet er nicht nur einen, sondern drei parallel geschaltete Widerstände. Jeder Widerstand modelliert dabei den Einfluss der Bewegung bestimmter Ionen - den Einfluss von Natrium-, Kalium- und anderen Ionen. Wir betrachten als Grundlage also einen Schaltkreis wie in Abbildung 3.3.

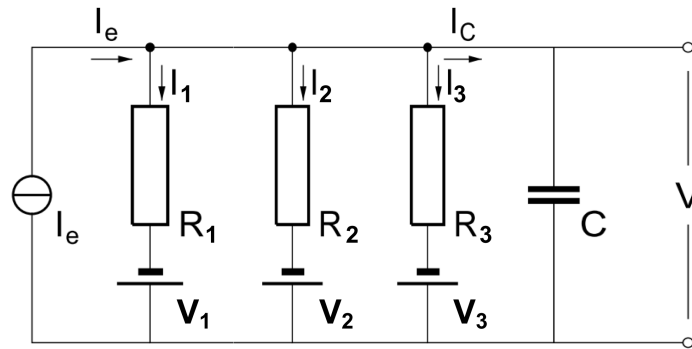


Abbildung 3.3: Ein Schaltkreis als Grundlage für das Hodgkin-Huxley-Modell (in Anlehnung an Harmand [11])

Die wichtigsten Gesetzmäßigkeiten wurden bereits beim Integrate-and-Fire-Neuron im vorangegangenen Abschnitt besprochen. Für die Änderung der Spannung V finden wir entsprechend der Gleichung 3.2

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C} I_C.$$

Außerdem gilt hier nach dem 1. Kirchhoffschen Gesetz:

$$\begin{aligned} I_e &= I_C + I_1 + I_2 + I_3 \\ \Leftrightarrow I_C &= -(I_1 + I_2 + I_3 - I_e). \end{aligned}$$

Beides zusammen ergibt

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C} (I_1 + I_2 + I_3 - I_e). \quad (3.6)$$

Für die Stromstärke I_i entlang eines Widerstands R_i gilt entsprechend der Gleichung 3.1

$$I_i = \frac{V - V_i}{R_i}.$$

Der elektrische Leitwert g entlang eines Widerstands R ist definiert durch $g = 1/R$. Damit können wir schreiben:

$$I_i = g_i (V - V_i).$$

Aus Gleichung 3.6 wird dann

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C} [g_1 (V - V_1) + g_2 (V - V_2) + g_3 (V - V_3) - I_e].$$

Wir haben bereits oben erwähnt, dass die einzelnen Widerstände bzw. die Leitwerte Modelle für den Einfluss von Natrium-, Kalium- und anderen Ionenkanälen sind. Daher verändern wir die Indizes:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C}[g_{Na}(V - V_{Na}) + g_K(V - V_K) + g_L(V - V_L) - I_e]. \quad (3.7)$$

Es sei jetzt also g_{Na} der Leitwert für Natrium, g_K der Leitwert für Kalium und g_L der Leitwert für alle übrigen Ionen. V_{Na} ist der Anteil des Ruhepotenzials, der durch den Einfluss von Natriumionenkanälen entsteht. Entsprechend sind V_K und V_L die Anteile am Ruhepotenzial, die durch Kalium und andere Ionen entstehen.

An dieser Stelle weichen Hodgkin, Huxley und Katz von der Arbeit mit reinen physikalischen Gesetzmäßigkeiten ab und gehen zu Spekulationen über, wie die Leitfähigkeiten g_{Na} und g_K durch die Spannung beeinflusst werden. Für den Wert g_L wird angenommen, dass er unabhängig von V und damit konstant ist. Durch Herumprobieren entwickeln sie die drei Variablen n , m und h für die Dynamik der Kalium- und Natriumionenkanäle. Diese hypothetischen Größen können vielleicht als Proteinkonzentrationen interpretiert werden, die das Öffnen und Schließen der Kanäle beeinflussen. Allerdings stammen sie nicht tatsächlich aus biologischen Überlegungen und fundamentalem Wissen über molekulare Mechanismen. Vielmehr werden sie gewählt, um die Daten anzupassen. Wir definieren wie Hodgkin, Huxley und Katz:

$$g_{Na} = \overline{g_{Na}}m^3h \quad (3.8)$$

$$g_K = \overline{g_K}n^4. \quad (3.9)$$

$\overline{g_{Na}}$ und $\overline{g_K}$ sind Konstanten. Setzen wir 3.8 und 3.9 in die Gleichung 3.7 ein, ergibt das die erste Differenzialgleichung des Hodgkin-Huxley-Modells:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C}[\overline{g_{Na}}m^3h(V - V_{Na}) + \overline{g_K}n^4(V - V_K) + g_L(V - V_L)]. \quad (3.10)$$

In den drei übrigen Differenzialgleichungen des Modells wird beschrieben, wie n , m und h jeweils von V abhängen:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (3.11)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (3.12)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h. \quad (3.13)$$

$\alpha_n, \alpha_m, \alpha_h, \beta_n, \beta_m, \beta_h$ sind dabei von V (in mV) abhängige Funktionen:

$$\alpha_n(V) = 0,01(V + 10)(e^{\frac{V+10}{10}} - 1)^{-1}$$

$$\alpha_m(V) = 0,1(V + 25)(e^{\frac{V+25}{10}} - 1)^{-1}$$

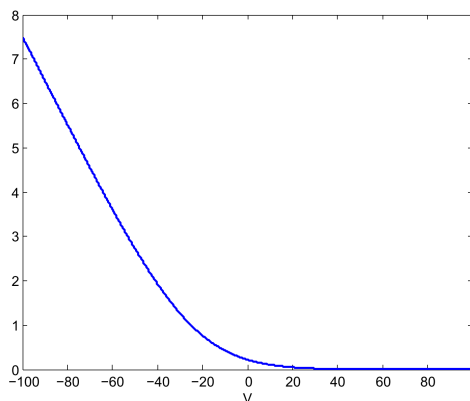
$$\alpha_h(V) = 0,07e^{\frac{V}{20}}$$

$$\beta_n(V) = 0,125e^{\frac{V}{80}}$$

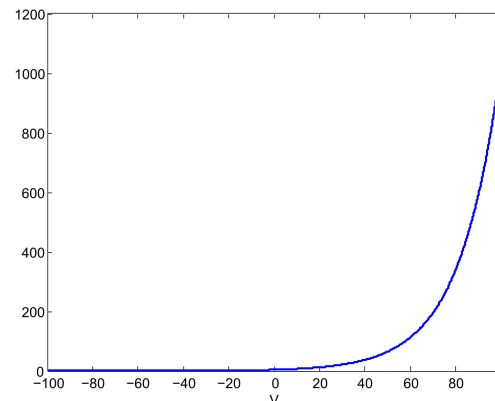
$$\beta_m(V) = 4e^{\frac{V}{18}}$$

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

In den nächsten Absätzen gehen wir über die angegebene Literatur hinaus und möchten exemplarisch die Differenzialgleichung 3.12 genauer untersuchen. Dazu werfen wir zunächst einen Blick auf die spannungsabhängigen Funktionen α_m und β_m . In den Abbildungen 3.4(a) und 3.4(b) sind sie dargestellt. Wir sehen: Beide Funktionen sind für alle V positiv. Außerdem ist α_m monoton fallend und konvergiert für $V \rightarrow \infty$ gegen 0. β_m ist monoton steigend und konvergiert für $V \rightarrow -\infty$ gegen 0.



(a) Der Graph der Funktion α_m



(b) Der Graph der Funktion β_m

Abbildung 3.4: Die spannungsabhängigen Funktionen, die \dot{m} beeinflussen.

Mit diesem Wissen betrachten wir jetzt die Differenzialgleichung 3.12. Zu gunsten der Lesbarkeit und Ästhetik im folgenden Fließtext ersetzen wir dabei $\frac{dm}{dt}$ durch \dot{m} :

$$\dot{m} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m.$$

Denken wir uns α_m und β_m konstant, handelt es sich um eine inhomogene lineare Differenzialgleichung. Mit $\dot{m} = 0$ ermitteln wir den stationären Zustand:

$$\begin{aligned} \dot{m} &= 0 \\ \Leftrightarrow \alpha_m(1 - m) - \beta_m m &= 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&\Leftrightarrow \alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m = 0 \\
&\Leftrightarrow (\alpha_m + \beta_m)m = \alpha_m \\
&\Leftrightarrow m = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}.
\end{aligned}$$

Mit $f(m) := \alpha_m - (\alpha_m + \beta_m)m$ ist
 $f'(m) = -(\alpha_m + \beta_m)$.

Da $-(\alpha_m + \beta_m)$ mit $\alpha_m > 0$ und $\beta_m > 0$ negativ ist, ist der stationäre Zustand $\frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$ asymptotisch stabil (s. Satz 4.6 auf Seite 40). m konvergiert also gegen einen stationären Zustand. Denken wir uns jetzt α_m und β_m wieder variabel, erkennen wir, dass diese positiven Funktionen sowohl den stationären Zustand als auch die „Geschwindigkeit der Konvergenz“ beeinflussen.

Wir können das Verhalten von m noch auf andere Weise untersuchen. Wenn man m als Proteinkonzentration interpretiert, sind Werte zwischen 0 und 1 interessant. Wir betrachten als Anfangsbedingung zunächst $m = 1$ und denken uns außerdem V sehr klein. Was passiert? Aus $m = 1$ folgt:

$$\begin{aligned}
\dot{m} &= \alpha_m(1 - 1) - \beta_m \cdot 1 \\
&= -\beta_m.
\end{aligned}$$

Da für eine negative Spannung V β_m positiv und sehr klein ist, folgt: Die zeitliche Änderung von m ist negativ und sehr klein.

Was passiert bei anderen Anfangsbedingungen? Für eine negative Spannung ist β_m sehr klein. Der Einfluss des Terms $\beta_m m$ ist damit nahezu unbedeutend. Wie wir aus Abbildung 3.4(a) entnehmen können, ist α_m für eine sehr kleine Spannung relativ groß. Machen wir m kleiner als 1, wird $1 - m$ größer. Es folgt: Auch $\alpha_m(1 - m)$ wird größer. Je kleiner der Anfangswert, desto größer ist zu Beginn also die Änderung \dot{m} . Wird jetzt durch die positive Änderung m mit der Zeit größer, sinkt die Änderung \dot{m} , bis sie in der Nähe von $m = 1$ nahezu 0 ist. m konvergiert gegen einen stationären Zustand. Abbildung 3.5 spiegelt die Gedankengänge in den schwarzen Kurven wieder. Für größere Spannungen V können ähnliche Überlegungen angestellt werden. Die Lösungen dazu sind in der Abbildung andersfarbig gestaltet.

Für eine sinnvolle Interpretation dieser Ergebnisse in Bezug auf die Aktivität von Natriumkanälen müssten wir entsprechend der Gleichung 3.8 auch die Differenzialgleichung 3.13 genauer untersuchen. Für eine umfassende Analyse des Systems sollte zusätzlich Gleichung 3.11 betrachtet werden. Das führt an dieser Stelle zu weit, sodass wir es bei der vorgenommenen exemplarischen

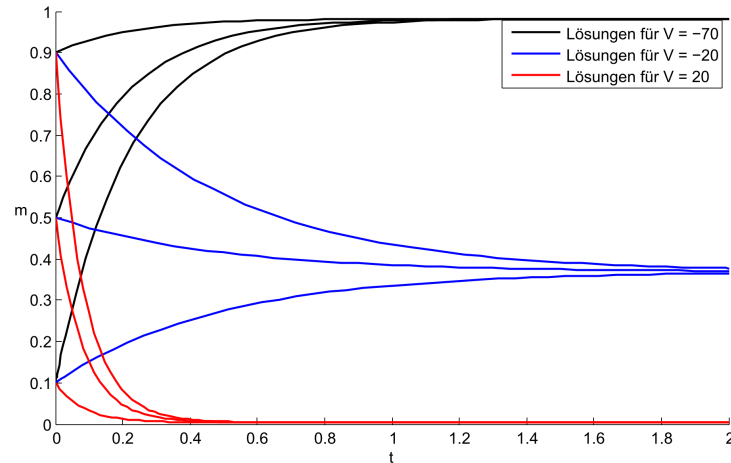


Abbildung 3.5: Lösungen der Differenzialgleichung 3.12 mit verschiedenen Anfangsbedingungen

Betrachtung belassen. Möglicherweise kann sie dem ein oder anderen als Anreiz für weitere selbstständige Untersuchungen dienen.

Um das Modell zu vervollständigen, erwerben Hodgkin, Huxley und Katz aus Messungen Werte für die Konstanten:

$$\overline{g_{Na}} = 120 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-2}$$

$$\overline{g_K} = 36 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-2}$$

$$g_L = 0,3 \text{ mS} \cdot \text{cm}^{-2}$$

$$V_{Na} = -115 \text{ mV}$$

$$V_K = 12 \text{ mV}$$

$$V_L = -10,5989 \text{ mV}.$$

Hadeler [12] ergänzt $C = 1$ und bemerkt, dass diese Größen die Vorgänge bei einer Temperatur von $6,3 \text{ }^\circ\text{C}$ beschreiben. Bei anderen Temperaturen ergeben sich teilweise weitere Faktoren (vgl. Hadeler [12], S. 156).

Wir sehen, dass die Gleichungen und Konstanten im Hodgkin-Huxley-Modell größtenteils der mathematischen Modellierung dienen und nicht direkt aus biologischen Beobachtungen resultieren. Einzig die Gleichung 3.10 entstammt tatsächlich beobachtbaren Phänomenen. Insbesondere hängen m , n und h nicht deutlich mit irgendwelchen molekularen Mechanismen zusammen, obgleich sie als solche interpretiert werden können.

Ein großer Erfolg des Modells liegt in der Möglichkeit, viele Ergebnisse von Beobachtungen vorauszusagen, die nicht zur Formulierung der Gleichungen benutzt wurden. Gleichzeitig ist es sehr schwer, das aus vier gekoppelten gewöhnlichen Differenzialgleichungen bestehende Modell mathematisch-

analytisch zu verstehen. Ein mathematisch einfacheres System, das die wesentlichen Eigenschaften behält, erscheint daher sehr sinnvoll. Ein solches ist das FitzHugh-Nagumo-Modell.

4 Das FitzHugh-Nagumo-Modell

4.1 Vorausgehende Bemerkungen zum FitzHugh-Nagumo-Modell

1960 setzte sich Richard FitzHugh in seiner Arbeit „Threshold and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations“ [7] mit dem Hodgkin-Huxley-Modell auseinander und versuchte, es mithilfe von Phasenraumbetrachtungen mathematisch zu verstehen. Dabei reduzierte er das vierdimensionale Modell auf zweidimensionale Untersysteme, indem er jeweils zwei der vier Variablen V , m , n und h als konstant betrachtete. Diese Untersysteme waren in der Ebene darstell- und interpretierbar. Die Analyse erschien FitzHugh jedoch umständlich und unvollständig: Da immer nur eine Projektion des vollständigen Systems betrachtet werden könne, zeige sich nicht jede Eigenschaft des Modells. Insbesondere sei die Analyse in Bezug auf „repetitive firing“ dürftig, da hier die Interaktion aller vier Variablen eine Rolle spiele. Eine andere Herangehensweise zur Analyse des Hodgkin-Huxley-Modells mithilfe eines mathematisch leichter handhabbaren Modells sei nützlich (vgl. FitzHugh [8], S. 445).

FitzHugh betrachtete in seiner Folgearbeit „Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane“ [8] also nicht mehr das vierdimensionale Hodgkin-Huxley-Modell, sondern ein zweidimensionales „Ersatzsystem“ mit ähnlichen Eigenschaften. Dabei orientierte er sich an einem Modell von K. F. Bonhoeffer sowie den Van-der-Pol-Gleichungen und nannte dieses neue System „Bonhoeffer-van-der-Pol-Modell“, kurz BVP-Modell. Es wurde 1962 von J. Nagumo et al. in der Arbeit „An active pulse transmission line simulating nerve axon“ [19] aufgegriffen und durch einen elektrischen Stromkreis simuliert. Wir finden das System daher heute unter dem Namen „FitzHugh-Nagumo-Modell“.

Bereits an dieser Stelle sei bemerkt, dass das FitzHugh-Nagumo-Modell nicht exakt quantitative Eigenschaften von Impulsen in Axonen darstellt. Die Variablen in den Gleichungen haben nur ungenaue biologische Bedeutungen und ihr Zusammenspiel entspricht nicht strikt den physiologischen Fakten. Insbesondere ist das System von den elektrochemischen Eigenschaften der speziellen Ionenflüsse isoliert, die im Hodgkin-Huxley-Modell eine maßgebliche Rolle spielen. Vielmehr ist das System als ein Muster zu verstehen, das wichtige Eigenschaften von Neuronen und die dazu führenden Interaktionen zwischen

Variablen qualitativ darstellt.

Zunächst werden wir das FitzHugh-Nagumo-Modell vorstellen, bevor wir es in den anschließenden Abschnitten analysieren und interpretieren. Dabei orientieren wir uns an der bereits oben erwähnten Arbeit „Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane“ [8] von FitzHugh. Bei Edelstein-Keshet [5], S. 323 ff., finden sich viele der Überlegungen ebenfalls wieder.

4.2 Beschreibung des FitzHugh-Nagumo-Modells

Die für die Modellierung wichtigen Merkmale des Hodgkin-Huxley-Modells sind Anregbarkeit und Oszillation. FitzHugh fasst das Modell als Beispiel einer ganzen Klasse von nichtlinearen Systemen auf, die diese Eigenschaften zeigen. Als Prototyp dieser Klasse nennt er ein anderes, einfacheres Modell: das Van-der-Pol-System. Van der Pol nutzte es erstmals 1927, um einen elektrischen Stromkreis mit einem nichtlinearen Element zu beschreiben. Er realisierte dabei die Parallelität zwischen dem Stromkreis und bestimmten biologischen Oszillatoren wie z. B. dem Herzschlag (vgl. Edelstein-Keshet [5], S. 333).

Das Van-der-Pol-System wird durch folgende Differentialgleichung zweiter Ordnung beschrieben:

$$\ddot{x} + c(x^2 - 1)\dot{x} + x = 0. \quad (4.1)$$

Die Punkte bedeuten dabei das Differenzieren nach der Zeit t und c sei eine positive Konstante. Dies ist eine Liénardsche Gleichung

$$\begin{aligned} \ddot{x} + f(x)\dot{x} + g(x) = 0 \quad \text{mit } f(x) &:= c(x^2 - 1) \\ g(x) &:= x. \end{aligned}$$

Definieren wir $y := \frac{1}{c} [\dot{x} + F(x)]$ mit $F(x) = \int_0^x f(\xi)d\xi$, so ist das folgende zweidimensionale sogenannte Liénardsche System äquivalent zu Gleichung 4.1:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= cy - F(x) \\ \dot{y} &= \frac{-g(x)}{c}. \end{aligned}$$

In unserem Fall gilt:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= c \left(y + x - \frac{x^3}{3} \right) \\ \dot{y} &= \frac{-x}{c}. \end{aligned}$$

Diese Liénardsche Transformation bleibt hier unbewiesen. Sie findet sich beispielsweise auch bei Amann [1], S. 376.

Durch Hinzufügen einiger Summanden erhalten wir das Neuronenmodell:

$$\dot{x} = c \left[y + x - \frac{x^3}{3} + z \right] \quad (4.2)$$

$$\dot{y} = -\frac{x - a + by}{c}. \quad (4.3)$$

a und b seien dabei Konstanten mit folgenden Bedingungen, welche wir erst später begründen:

$$1 - \frac{2b}{3} < a, \quad (4.4)$$

$$a < 1, \quad (4.5)$$

$$0 < b < 1, \quad (4.6)$$

$$b > c^2. \quad (4.7)$$

z sei eine von der Zeit t abhängige Funktion.

Obwohl die Variablen in diesem Modell nicht genauen physiologisch gemessenen Größen entsprechen, gibt es Übereinstimmungen: x übernimmt die Rolle der Anregbarkeit des Systems bzw. des Membranpotenzials des Axons. y lässt sich als „Erholungsvariable“ bezeichnen, die als Zusammenspiel verschiedener Kräfte für die Rückkehr der Axonmembran zum Ruhezustand verantwortlich ist. z steht für einen angelegten Stimulus wie einem Strominput, der zu Anregung führt. Typischerweise spezifizieren wir z durch eine konstante, eine Stufen- oder eine Rechteckfunktion. Durch die (zeitweilige) Konstanz kann z manchmal als von t unabhängiger Parameter behandelt werden. Im folgenden Abschnitt entwickeln wir noch ein genaueres Verständnis der einzelnen Größen.

In der Sekundärliteratur finden wir das Modell auch in anderer Form, beispielsweise bei Murray [18], S. 241:

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

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

$$\text{mit } f(v) = v(a - v)(v - 1).$$

Dabei sind a , b und γ Konstanten mit:

$$0 < a < 1,$$

$$b > 0,$$

$$\gamma > 0.$$

v steht für das Membranpotenzial und w spielt die Rolle von m , n und h im Hodgkin-Huxley-Modell. Wir betrachten in dieser Arbeit ausschließlich die Gleichungen 4.2 und 4.3. Untersucht man jedoch zusätzlich das System nach Murray, stellt man die qualitative Ähnlichkeit fest.

4.3 Qualitative Analyse und Interpretation des FitzHugh-Nagumo-Modells

Wir möchten das FitzHugh-Nagumo-Modell näher untersuchen und seine qualitativen Eigenschaften erschließen und interpretieren. Erforderliche Definitionen und Sätze für diese Analyse werden jeweils an entsprechender Stelle angegeben. Abgesehen vom Poincaré-Bendixson-Theorem (Abschnitt 4.3.3) bleiben die Sätze unbewiesen. Beweise und weitere Informationen können in der angegebenen Literatur nachgeschlagen werden.

4.3.1 Modellierung des Ruhezustands eines Neurons

Um das Differenzialgleichungssystem (4.2, 4.3) zu verstehen, möchten wir den zugehörigen Phasenraum skizzieren. Dazu ist es sinnvoll, Nullklinen und stationäre Punkte zu ermitteln. Zunächst nennen wir einige grundlegende Definitionen.

Definition 4.1. *Es sei $X \subset \mathbb{R}^n$ und für jedes $x \in X$ sei $J(x) := (t^-(x), t^+(x))$ ein offenes Intervall in \mathbb{R} mit $0 \in J(x)$. Es sei außerdem $\Omega := \{(t, x) \in \mathbb{R} \times X \mid t \in J(x)\}$. Dann heißt eine Abbildung*

$$\phi : \Omega \rightarrow X$$

Fluss auf X , wenn folgende Eigenschaften erfüllt sind:

1. Ω ist offen in $\mathbb{R} \times X$,
2. $\phi : \Omega \rightarrow X$ ist stetig,
3. $\phi(0, \cdot) = id_X$,

4. für $x \in X$, $s \in J(x)$ und $t \in J(\phi(s, x))$ ist $s + t \in J(x)$ und es gilt $\phi(t, \phi(s, x)) = \phi(s + t, x)$.

$t^-(x)$ und $t^+(x)$ heißen negative und positive Fluchtzeit von x .

Bemerkung 4.2. Betrachten wir ein Differenzialgleichungssystem $\dot{x} = f(x)$ mit einer einmal stetig differenzierbaren Funktion $f : X \rightarrow \mathbb{R}^n$ und einer Anfangsbedingung $x(0) = \xi$, so stellt die Lösung

$$\phi : \Omega(f) \rightarrow X$$

des Anfangswertproblems

$$\dot{x} = f(x), \quad x(0) = \xi$$

einen Fluss auf X dar, den von f erzeugten Fluss. $\Omega(f)$ sei dabei die Menge $\{(t, x) \in \mathbb{R} \times X \mid t \in J(x)\}$.

(vgl. Amann [1], S. 137 f.)

In unserem Fall untersuchen wir ein zweidimensionales Differenzialgleichungssystem der Form

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f_1(x, y) \\ \dot{y} &= f_2(x, y). \end{aligned}$$

Es gilt $X \subset \mathbb{R}^2$. Den von $f := \begin{bmatrix} f_1(x, y) \\ f_2(x, y) \end{bmatrix}$ erzeugten Fluss auf X können wir uns bildlich vorstellen: An jedem Ort (x, y) der Ebene „strömt“ das System in eine bestimmte Richtung.

Definition 4.3. Ein Punkt $x \in X$ heißt stationärer (oder kritischer) Punkt des Flusses ϕ , falls gilt:

$$\phi(t, x) = x \quad \text{für alle } t \in J(x).$$

Wird der Fluss ϕ nach Bemerkung 4.2 von einer einmal stetig differenzierbaren Funktion f erzeugt, sind die stationären Punkte genau die Nullstellen von f (vgl. Amann [1], S. 140 f.). Anschaulich kann man formulieren, dass ein Punkt

stationär ist, wenn der Fluss „bei diesem Punkt bleibt“ oder der Vektor an dieser Stelle gleich 0 ist. Für das System

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f_1(x, y) \\ \dot{y} &= f_2(x, y)\end{aligned}$$

finden wir die stationäre Punkte durch Lösen der Gleichungen

$$\begin{aligned}f_1(x, y) &= 0 \quad \text{und} \\ f_2(x, y) &= 0.\end{aligned}$$

Zur Bestimmung stationärer Punkte ist es in unserem Fall ratsam, Nullklinen zu betrachten.

Definition 4.4. *Es sei $X \subset \mathbb{R}^n$ und $f : X \rightarrow \mathbb{R}^n$ einmal stetig differenzierbar. Für ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen*

$$\dot{x} = f(x)$$

mit der j -ten Gleichung $\dot{x}_j = f_j(x)$ heißt die durch

$$\{x \in X \mid f_j(x) = 0\}$$

definierte Menge die x_j -Nullkline von f .

In diesem zweidimensionalen Fall bezeichnet eine Nullkline eine Kurve im Phasenraum, entlang derer sich eine der dynamischen Variablen nicht ändert. Ein Schnittpunkt x^* aller Nullklinen ist ein stationärer Punkt, denn es gilt $f(x^*) = 0$. Für ein System

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f_1(x, y) \\ \dot{y} &= f_2(x, y)\end{aligned}$$

wird die x - bzw. die y -Nullkline durch die Gleichung

$$\begin{aligned}\dot{x} = f_1(x, y) &= 0 \quad \text{bzw.} \\ \dot{y} = f_2(x, y) &= 0\end{aligned}$$

beschrieben.

Wir berechnen die Nullklinen des FitzHugh-Nagumo-Systems. Für die Äquivalenz der Gleichungen ist zu beachten, dass $c > 0$ ist.

$$\begin{aligned} & \dot{x} = 0 \\ \Leftrightarrow & c\left[y + x - \frac{x^3}{3} + z\right] = 0 \\ \Leftrightarrow & y + x - \frac{x^3}{3} + z = 0 \\ \Leftrightarrow & y = \frac{x^3}{3} - x - z \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \dot{y} = 0 \\ \Leftrightarrow & -\frac{x - a + by}{c} = 0 \\ \Leftrightarrow & -x + a - by = 0 \\ \Leftrightarrow & y = \frac{a - x}{b} \end{aligned}$$

Es ergeben sich also folgende Nullklinen:

$$y = \frac{x^3}{3} - x - z \quad (\dot{x} = 0, x\text{-Nullkline}) \quad (4.8)$$

$$y = \frac{a - x}{b} \quad (\dot{y} = 0, y\text{-Nullkline}). \quad (4.9)$$

Die y -Nullkline ist linear, die x -Nullkline kubisch. Wir berechnen ihre Extremstellen mithilfe der ersten und zweiten Ableitung nach x .

$$\begin{aligned} \text{Mit } f(x) &:= \frac{x^3}{3} - x - z && \text{ist} \\ f'(x) &= x^2 - 1 && \text{und} \\ f''(x) &= 2x. \end{aligned}$$

Die Nullstellen der ersten Ableitung liegen bei $x = \pm 1$ und es gilt:

$$f''(-1) < 0 \quad \text{und} \quad f''(1) > 0.$$

Damit liegt der Hochpunkt der kubischen Nullkline bei $x = -1$ und der Tiefpunkt bei $x = 1$. Aus den Ableitungen können wir außerdem die x -Koordinate des Wendepunkts bestimmen: $x = 0$. Die Nullklinen werden in Abbildung 4.1 in Abhängigkeit exemplarischer Parameter dargestellt.

Um die stationären Punkte des Systems zu finden, suchen wir nach Schnitt-

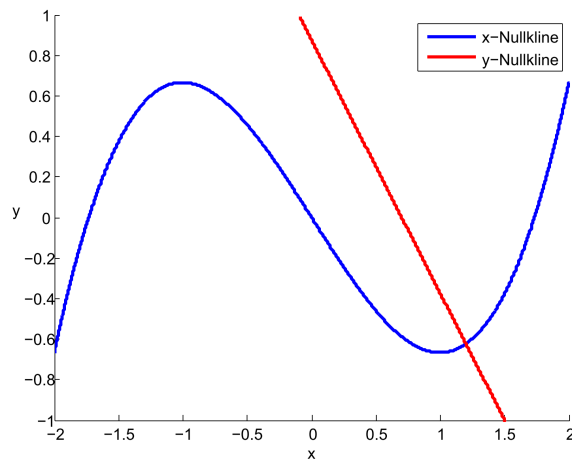


Abbildung 4.1: Die Nullklinen des FitzHugh-Nagumo-Modells mit $a = 0,7$, $b = 0,8$ und $z = 0$

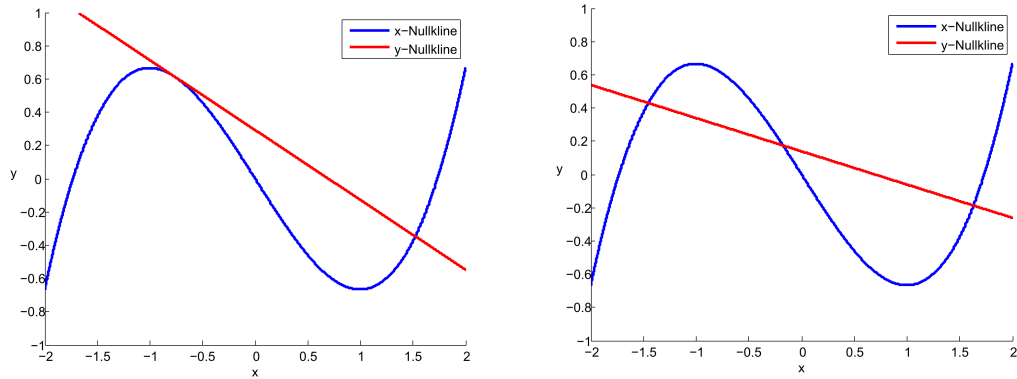
punkten der Nullklinen. Wir betrachten also die Gleichung

$$\frac{x^3}{3} - x - z = \frac{a - x}{b}.$$

Der Term vom Grad 3 lässt vermuten, dass sich für x komplizierte und unübersichtliche Ausdrücke ergeben. Daher möchten wir die Gleichung hier nicht explizit lösen. Wir stellen stattdessen folgende Überlegungen an: Da die x -Nullkline unabhängig von den Parametern a , b und c ist, hat im Fall $z = 0$ einzig die Lage der linearen y -Nullkline Einfluss auf Anzahl und Position der Schnittpunkte. Liegt die Nullkline wie in Abbildung 4.1, gibt es einen einzigen Schnittpunkt. Verändern wir y -Achsenabschnitt und Steigung der Geraden, verschiebt sich der Schnittpunkt nach rechts oder links und die Anzahl der Schnittpunkte verändert sich (s. Abbildung 4.2(a) und 4.2(b)).

Erstmals denken wir jetzt wieder an ein Neuron bzw. an den Zusammenhang zwischen realer Situation und mathematischem Modell. Es liegt nahe, dass der stationäre Zustand des Differenzialgleichungssystems den Ruhezustand eines Neurons simulieren soll, genauer: das Ruhepotenzial der Axonmembran. Da wir am Axon ein einziges Ruhepotenzial beobachten, soll das mathematische System folglich einen einzigen stationären Zustand besitzen. Wie können wir erreichen, dass sich die Nullklinen in nur einem Punkt schneiden? Wir überlegen zunächst, welche Steigung die x -Nullkline in ihrem Wendepunkt mit $x = 0$ besitzt:

$$\begin{aligned} f'(x) &= x^2 - 1 \\ f'(0) &= -1. \end{aligned}$$



(a) Die Nullklinen mit $a = 0,7$, $b = 2,379$ und $z = 0$

(b) Die Nullklinen mit $a = 0,7$, $b = 5$ und $z = 0$

Abbildung 4.2: Die Nullklinen des FitzHugh-Nagumo-Modells mit zwei oder drei Schnittpunkten

Bei Betrachtung der Abbildungen 4.1 und 4.2 wird klar: Wir können einen einzigen Schnittpunkt der Nullklinen mit der Bedingung erreichen, dass die Steigung der y -Nullkline -1 nicht übersteigt. Aus Gleichung 4.9 erkennen wir, dass die Steigung der y -Nullkline gleich $-\frac{1}{b}$ ist. Es soll also gelten:

$$\begin{aligned}
 & -\frac{1}{b} < -1 \\
 \Leftrightarrow & \frac{1}{b} > 1 \\
 \Leftrightarrow & 0 < b < 1. \tag{4.10}
 \end{aligned}$$

Sei jetzt also $P(\bar{x}, \bar{y})$ der einzige stationäre Punkt. Wir möchten Aussagen über seine Stabilität machen.

Definition 4.5. *Es sei $X \subset \mathbb{R}^n$ und ϕ ein Fluss auf X . $x^* \in X$ sei ein stationärer Punkt. Dann heißt x^* stabil, falls für alle $\epsilon > 0$ ein $\delta > 0$ existiert, sodass für alle $y \in X$ mit $|y - x^*| < \delta$ gilt:*

$$|\phi(t, y) - x^*| < \epsilon \quad \forall t \geq 0.$$

x^ heißt asymptotisch stabil, falls x^* stabil ist und zusätzlich gilt: Es existiert ein $\delta > 0$, sodass für alle $y \in X$ mit $|y - x^*| < \delta$ gilt:*

$$|\phi(t, y) - x^*| \rightarrow 0 \quad \text{für } t \rightarrow \infty.$$

x^ heißt instabil, wenn x^* nicht stabil ist.*

(vgl. Chicone [2], S. 21 f.)

Ein stationärer Punkt P heißt also stabil, wenn alle Orbits, die in der Nähe starten, für alle $t \geq 0$ in der Nähe des stationären Zustands bleiben. Wenn sie zusätzlich gegen den stationären Zustand konvergieren, heißt P asymptotisch stabil.

Satz 4.6. *Gegeben sei ein Differenzialgleichungssystem $\dot{x} = f(x)$ mit dem stationären Punkt x^* . Es sei f in der Umgebung von x^* stetig differenzierbar und es sei $A := J_f(x^*)$ die Linearisierung von f im Punkt x^* . Dann gilt:*

1. *Besitzen alle Eigenwerte von A negative Realteile, so ist x^* asymptotisch stabil.*
2. *Gibt es einen Eigenwert von A , dessen Realteil positiv ist, so ist x^* instabil.*

(vgl. Chicone [2], S. 25, sowie Grüne & Junge [10], S. 111, 133 f.)

Um den Satz 4.6 anwenden zu können, linearisieren wir das System (4.2, 4.3) im stationären Punkt $P(\bar{x}, \bar{y})$. Dazu berechnen wir die Jacobi-Matrix J , indem wir beide Gleichungen jeweils nach x und y ableiten, und setzen $x = \bar{x}$ und $y = \bar{y}$ ein.

$$J = \begin{pmatrix} (1 - x^2)c & c \\ \frac{-1}{c} & \frac{-b}{c} \end{pmatrix}$$

$$A = \begin{pmatrix} (1 - \bar{x}^2)c & c \\ \frac{-1}{c} & \frac{-b}{c} \end{pmatrix}$$

Weiter interessieren uns die Eigenwerte der Matrix A . Dazu suchen wir die Nullstellen $\lambda_{1,2}$ des charakteristischen Polynoms $\det(A - \lambda E_2)$:

$$\begin{aligned} \det(A - \lambda E_2) &= \begin{vmatrix} (1 - \bar{x}^2)c - \lambda & -c \\ \frac{1}{c} & \frac{-b}{c} - \lambda \end{vmatrix} \\ &= \lambda^2 - \frac{-b}{c}\lambda - (1 - \bar{x}^2)c\lambda + (1 - \bar{x}^2)c\frac{-b}{c} + 1 \\ &= \lambda^2 + \left[\frac{b}{c} - (1 - \bar{x}^2)c \right] \lambda + [1 - (1 - \bar{x}^2)b] \end{aligned}$$

$$\det(A - \lambda E_2) = 0$$

$$\lambda^2 + \left[\frac{b}{c} - (1 - \bar{x}^2)c \right] \lambda + [1 - (1 - \bar{x}^2)b] = 0$$

$$\Rightarrow \lambda_{1,2} = - \left[\frac{b}{c} - (1 - \bar{x}^2) c \right] / 2 \pm \sqrt{\left[\frac{b}{c} - (1 - \bar{x}^2) c \right]^2 / 4 - [1 - (1 - \bar{x}^2) b]}$$

Nach Satz 4.6 ist der stationäre Punkt stabil, wenn die Realteile beider Eigenwerte negativ sind. Das ist der Fall, wenn

$$- \left[\frac{b}{c} - (1 - \bar{x}^2) c \right] < 0 \quad \text{und} \\ 1 - (1 - \bar{x}^2) b > 0.$$

Wir formen die Ungleichungen um. Dazu sei bemerkt, dass wir c als positive Konstante definiert und für b die Bedingung $b > 0$ aufgestellt haben (s. Ungleichung 4.10).

$$\begin{aligned} & - \left[\frac{b}{c} - (1 - \bar{x}^2) c \right] < 0 \\ \Leftrightarrow & \frac{b}{c} - (1 - \bar{x}^2) c > 0 \\ \Leftrightarrow & 1 - \bar{x}^2 < \frac{b}{c^2} \end{aligned} \quad (4.11)$$

$$\begin{aligned} & 1 - (1 - \bar{x}^2) b > 0 \\ \Leftrightarrow & 1 - \bar{x}^2 < \frac{1}{b} \end{aligned} \quad (4.12)$$

Der jeweils linke Term kann maximal den Wert 1 annehmen. Mit $1 < \frac{1}{b}$ (Ungleichung 4.10) ist die Ungleichung 4.12 also immer erfüllt. Die Ungleichung 4.11 können wir analog mit

$$\begin{aligned} & 1 < \frac{b}{c^2} \\ \Leftrightarrow & b > c^2 \end{aligned} \quad (4.13)$$

abdecken.

Um die Ungleichung 4.11 grafisch analysieren zu können, formen wir sie nach \bar{x} um:

$$\begin{aligned} & 1 - \bar{x}^2 < \frac{b}{c^2} \\ \Leftrightarrow & \bar{x}^2 > 1 - \frac{b}{c^2} \\ \Leftrightarrow & \bar{x} > \left(1 - \frac{b}{c^2}\right)^{\frac{1}{2}} \quad \text{oder} \quad \bar{x} < - \left(1 - \frac{b}{c^2}\right)^{\frac{1}{2}}. \end{aligned}$$

Mit $\gamma := \left(1 - \frac{b}{c^2}\right)^{\frac{1}{2}}$ können wir also formulieren, dass der stationäre Punkt $P(\bar{x}, \bar{y})$ für alle Werte \bar{x} außerhalb des Bereichs

$$-\gamma \leq \bar{x} \leq \gamma$$

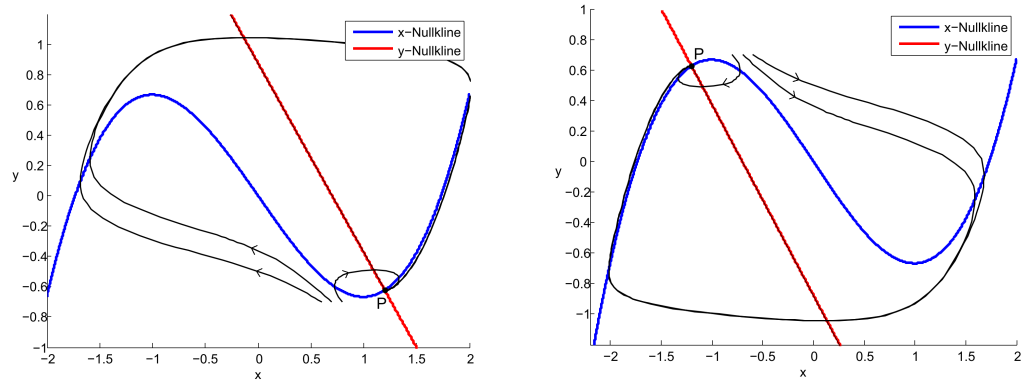
stabil ist. γ kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Der stationäre Punkt kann also nur zwischen -1 und 1 instabil sein. Für $\bar{x} < -1$ oder $\bar{x} > 1$ ist er in jedem Fall stabil. Für große c gilt: γ ist nahezu 1; damit gleicht das Intervall, in dem P instabil ist, nahezu $(-1, 1)$. Was bedeutet das anschaulich? Wir haben bereits festgestellt, dass der Hochpunkt der x -Nullkline bei -1 und der Tiefpunkt bei 1 liegt. Die Extrempunkte teilen die Kurve in einen linken wachsenden „Ast“, einen mittleren fallenden „Ast“ und einen rechten wachsenden „Ast“. Liegt der stationäre Punkt auf dem linken oder dem rechten Ast, ist er in jedem Fall stabil. Auf dem mittleren Ast ist er weitestgehend instabil.

Wir denken jetzt wieder an ein Neuron. Man könnte sagen, das Ruhepotenzial der Axonmembran ist für einzelne Aktionspotenziale „asymptotisch stabil“: Das Membranpotenzial kehrt immer wieder zum Ruhepotenzial zurück. Solange kein Strom angelegt wird, sollte es in jedem Fall stabil sein. Wir möchten also übertragen auf unser Modell, dass der stationäre Zustand für $z = 0$ asymptotisch stabil ist. Wie wir jetzt wissen, können wir das mit der Bedingung 4.13 abdecken.

Die dritte Bedingung an den stationären Zustand ist willkürlich: Wir möchten, dass der stationäre Punkt für $z = 0$ auf dem rechten wachsenden Ast der x -Nullkline liegt, nicht auf dem linken. Wir könnten analog auch fordern, dass P auf dem linken Ast liegt. An den Abbildungen 4.3(a) und 4.3(b), in denen für beide Fälle die Nullklinen und einige Orbits (s. Definition 4.7 auf Seite 43) eingezeichnet sind, sehen wir - auch ohne uns bisher näher damit beschäftigt zu haben: Bis auf Symmetrie zeigen beide Systeme gleiche qualitative Eigenschaften.

Bei uns soll P also für $z = 0$ auf dem rechten Ast der x -Nullkline liegen. Nehmen wir zunächst an, der Schnittpunkt der Nullklinen läge bei $x = 1$, also im Tiefpunkt der kubischen Nullkline und damit gerade nicht mehr auf dem rechten Ast. Den zugehörigen y -Wert ermitteln wir mithilfe der Gleichung 4.8 für die x -Nullkline:

$$\begin{aligned} y &= \frac{x^3}{3} - x - z \\ &= \frac{1^3}{3} - 1 - 0 \\ &= -\frac{2}{3}. \end{aligned}$$



(a) Der stationäre Punkt P liegt durch Wahl der Parameter auf dem rechten Ast der x -Nullkline

(b) Der stationäre Punkt P liegt durch Wahl der Parameter auf dem linken Ast der x -Nullkline

Abbildung 4.3: Die Nullklinen und einige Orbits des Systems

Durch Einsetzen in die Gleichung 4.9 (y -Nullkline) erhalten wir:

$$\begin{aligned} & y = \frac{a-x}{b} \\ \Leftrightarrow & -\frac{2}{3} = \frac{a-1}{b} \\ \Leftrightarrow & \frac{a}{b} = \frac{1}{b} - \frac{2}{3} \end{aligned}$$

Der Summand $\frac{a}{b}$ bildet den y -Achsenabschnitt der y -Nullkline. Sobald $\frac{a}{b}$ kleiner wird, „rutscht“ der Schnittpunkt der Nullklinen auf den mittleren fallenden Teil der x -Nullkline. Möchten wir, dass der Schnittpunkt rechts des Tiefpunkts liegt, setzen wir also

$$\begin{aligned} & \frac{a}{b} > \frac{1}{b} - \frac{2}{3} \\ \Leftrightarrow & a > 1 - \frac{2b}{3}. \end{aligned} \quad (4.14)$$

Als letzte Bedingung an den stationären Punkt P fordern wir, dass er nicht allzu weit auf dem rechten wachsenden Ast, sondern in einer gewissen Umgebung des Tiefpunkts liegt. Da wir bei der Begründung für diese Bedingung mit Orbits argumentieren, sei der Begriff hier definiert:

Definition 4.7. Es sei ϕ ein Fluss auf X . Dann heißt für jedes $x \in X$ die Abbildung

$$\phi_x := \phi(\cdot, x) : J(x) \rightarrow X, t \mapsto \phi(t, x)$$

die Flusslinie durch x . X heißt Phasenraum des Flusses. Für jedes $x \in X$ ist

$$\gamma^+(x) := \{\phi(t, x) | 0 \leq t < t^+(x)\}$$

der positive Halborbit durch x . Analog definieren wir den negativen Halborbit als

$$\gamma^-(x) := \{\phi(t, x) | t^-(x) < t \leq 0\}.$$

$$\gamma(x) := \gamma^+(x) \cup \gamma^-(x)$$

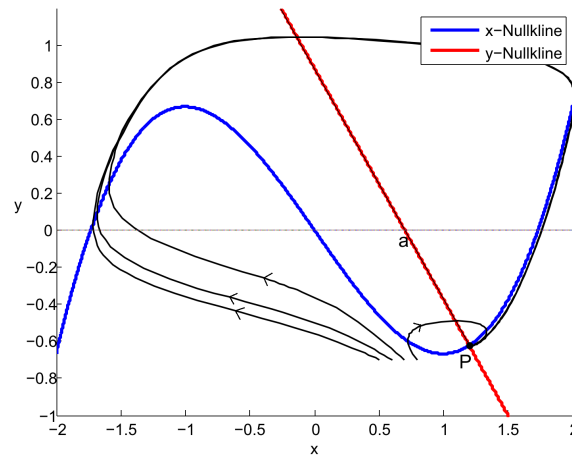
heißt der Orbit (oder die Trajektorie) von x .

Der Orbit $\gamma(x)$ ist die Spur der Flusslinie $\phi_x : J(x) \rightarrow X$. Er ist die Menge aller Punkte, die die positive wie negative zeitliche Entwicklung des Systems von einem Anfangswert x bestimmt. Orbits bilden im Phasenraum kreuzungsfreie Kurven. Durch die Flusslinie wird ein Orbit mit einer Orientierung versehen, nämlich mit der Richtung, in der die Flusslinie den Orbit durchläuft. Wir versehen die Orbits daher in Abbildungen mit einem Richtungspfeil (vgl. Amann [1], S.140).

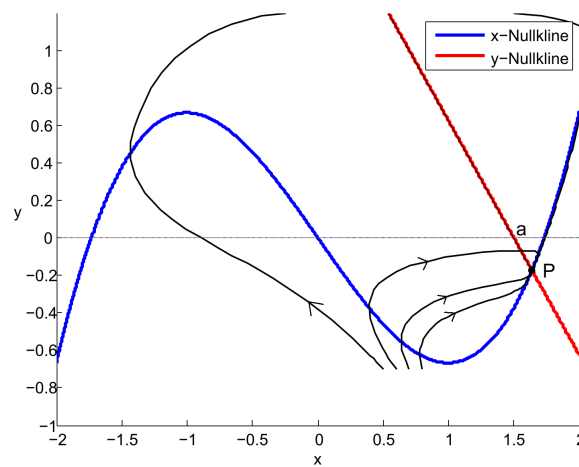
Wir möchten, dass sich unser System bei einem bestimmten Reiz weit vom Ruhezustand entfernt und erst nach einer weiten Auslenkung dorthin zurückkehrt. Orbits von Anfangsbedingungen mit einem nicht allzu weiten Abstand von P sollen also eine große Kurve beschreiben wie drei der vier Orbits in Abbildung 4.4(a). In Abbildung 4.4(b) sind Lösungskurven mit gleichen Anfangsbedingungen eingezeichnet, diese liegen durch die verschobene Nullkline jedoch weiter von P entfernt und verursachen zusätzlich erst ab einem größeren Abstand - auch vom ursprünglichen P - einen weiten Orbit: Hier zeigt nur einer der vier Orbits eine weite Auslenkung. Genauer wird dieses Schwellenwert-Phänomen im nächsten Abschnitt erläutert. An dieser Stelle reicht uns, dass wir eine Situation wie in Abbildung 4.4(a) wollen.

An der Gleichung für die y -Nullkline 4.9 erkennen wir leicht, dass a ihre Nullstelle ist. In den Abbildungen 4.4(a) und 4.4(b) ist a eingezeichnet und wir sehen: Für $a < 1$ liegt P in der Nähe des Tiefpunkts der x -Nullkline, für $a > 1$ liegt er weiter entfernt. Die Grenze $a = 1$ ist dabei allerdings willkürlich gewählt. Genauso gut könnte man $a = 0,95$ oder $a = 1,2$ als Grenze betrachten, solange das System noch die gewünschten Eigenschaften aus den folgenden Abschnitten zeigt. Wir setzen hier

$$a < 1 \tag{4.15}$$



(a) Die Orbits beschreiben mit $a < 1$ schon bei Anfangsbedingungen mit einem geringen Abstand von P weite Lösungskurven.



(b) Die Orbits beschreiben mit $a > 1$ erst bei Anfangsbedingungen mit einem größeren Abstand von P weite Lösungskurven.

Abbildung 4.4: Deutlich unterschiedliche Orbits bei gleichen Anfangsbedingungen und unterschiedlichem a

als weitere Bedingung fest.

Das Wichtigste sei noch einmal zusammengefasst: Mit den Bedingungen 4.10, 4.13, 4.14 und 4.15, die unter anderer Nummerierung bereits auf Seite 33 vorgestellt wurden, garantieren wir, dass das System im Fall $z = 0$ einen einzigen stabilen stationären Punkt auf dem rechten wachsenden Ast der x -Nullkline unweit ihres Tiefpunkts besitzt. Dieser Punkt $P(\bar{x}, \bar{y})$ ist ein Modell für den Ruhezustand einer Nervenzelle bzw. das Ruhepotenzial über seiner Axonmembran (s. Abbildung 4.5).

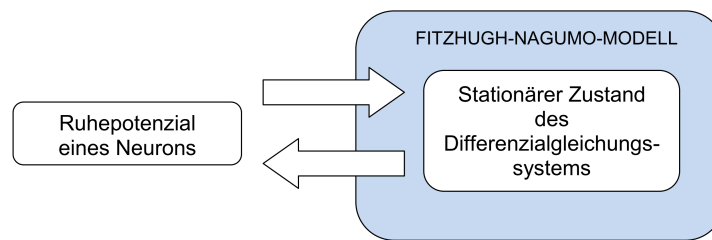


Abbildung 4.5: Der stationäre Zustand als Entsprechung zum Ruhepotenzial

4.3.2 Modellierung eines Aktionspotenzials

In diesem Abschnitt untersuchen wir, wie das FitzHugh-Nagumo-Modell bei Anlegen eines Impulses $z \neq 0$ ein Aktionspotenzial modelliert. Zunächst stellen wir dazu einige theoretische Überlegungen für den Fall $z = 0$ an.

Betrachten wir die Orbits in den bisherigen Abbildungen des Phasenraums, z. B. in Abbildung 4.4(a), fällt auf, dass sich y in weiten Teilen der Ebene langsamer ändert als x . Viele Orbits beschreiben zunächst eine eher waagerechte Linie nach links. Nachdem sie in Nähe der x -Nullkline horizontal stark ansteigen, beschreiben sie wiederum eine nahezu waagerechte Linie nach rechts. Diese Beobachtung führt zu der Idee, zunächst ein auf eine Dimension reduziertes System zu untersuchen: Wir nehmen an, y sei konstant und damit $\dot{y} = 0$. Wir betrachten also ein reduziertes System in einer einzigen Variable x :

$$\dot{x} = c \left[y + x - \frac{x^3}{3} \right].$$

Der Phasenraum dieses Systems ist eindimensional und kann als horizontale Gerade dargestellt werden. In Abbildung 4.6 zeigt die horizontale Linie den Phasenraum für das reduzierte System durch den Ruhezustand P . Die Gerade hat drei Schnittpunkte mit der x -Nullkline. Sie bilden mit $\dot{x} = 0$ die stationären Punkte des auf x reduzierten Systems. Der rechte Schnittpunkt ist der stabile stationäre Ruhezustand P . Der mittlere stationäre Punkt Q ist instabil. R

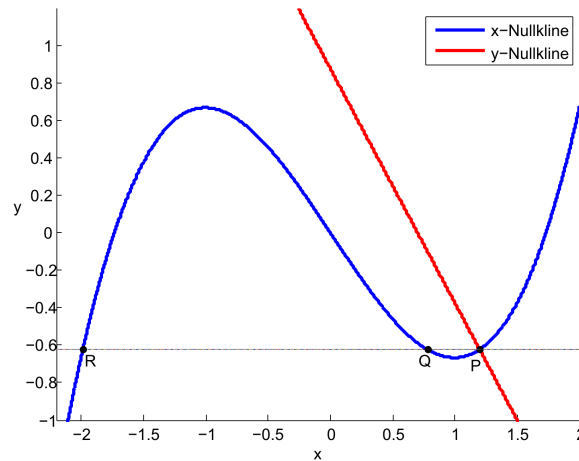


Abbildung 4.6: Die horizontale Gerade beschreibt den Phasenraum des auf x reduzierten Systems durch den Punkt P

ist für das reduzierte System wiederum stabil. Das lässt sich leicht überprüfen: Wenden wir den Satz 4.6 auf ein eindimensionales Differenzialgleichungssystem an, müssen wir lediglich die erste Ableitung bilden und überprüfen, ob sie an den stationären Punkten positiv oder negativ ist.

$$\text{Mit } f(x) := c \left(y + x - \frac{x^3}{3} \right) \text{ ist}$$

$$f'(x) = c(1 - x^2).$$

Für die erste Koordinate des stationären Punkts P gilt:

$$\bar{x} > 1 \Rightarrow f'(\bar{x}) < 0.$$

Nach Satz 4.6 ist \bar{x} also asymptotisch stabil. Für die erste Koordinate von Q gilt:

$$-1 < x_Q < 1 \Rightarrow f'(x_Q) > 0.$$

Q ist damit instabil. Der stationären Punkt R ist wie P asymptotisch stabil, denn es gilt:

$$x_R < -1 \Rightarrow f'(x_R) < 0.$$

Im Folgenden taucht hin und wieder der Begriff Phasenpunkt auf. Gemeint sei damit der Punkt im Phasenraum, in dem sich das System jeweils aktuell befindet, mathematisch ausgedrückt: $\phi(t, x)$ zum aktuellen Zeitpunkt t . Ist der Phasenpunkt biologisch interpretierbar, sprechen wir auch von einem Zustand.

Wir betrachten nun verschiedene Anfangsbedingungen: Starten wir auf der horizontalen Geraden irgendwo rechts von Q , konvergiert die Lösung des redu-

zierten Systems gegen P . Starten wir direkt in Q , bleibt das reduzierte System dort. Versetzt man den Startpunkt von P aus auf die linke Seite von Q , konvergiert die Lösung gegen den asymptotisch stabilen stationären Punkt R . Anschaulich ist das durch die Pfeile in Abbildung 4.7 dargestellt. Ist der Pha-

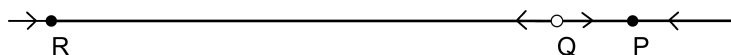


Abbildung 4.7: Die stabilen stationären Punkte R und P sowie der instabile stationäre Punkt Q des x -reduzierten Systems

senpunkt bei R angekommen, untersuchen wir statt des x -reduzierten Systems das auf y reduzierte System. Dort ist R kein stationärer Zustand. Als Resultat daraus, dass x hier negativ und betragsmäßig deutlich größer als y ist, steigt y langsam an. Das kann man durch Betrachten der Gleichung 4.3 sehen, ohne genaue Zahlenwerte einzusetzen:

$$\dot{y} = -\frac{x - a + by}{c}$$

wird für $x < 0$ und $|x| > |-a + by|$ positiv. Wir stellen uns vor, dass sich die Phasengerade des x -reduzierten Systems nach oben bewegt. In Abbildung 4.8 können wir beobachten, wie dabei der mittlere instabile Schnittpunkt und der linke stabile Schnittpunkt mit der x -Nullkline zunächst in einem Punkt verschmelzen und schließlich verschwinden, wenn die Gerade über den Hochpunkt der x -Nullkline hinauswächst. In diesem Zustand betrachten wir wieder

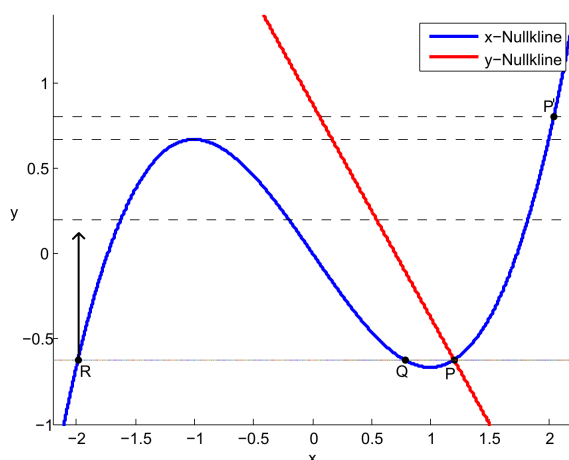
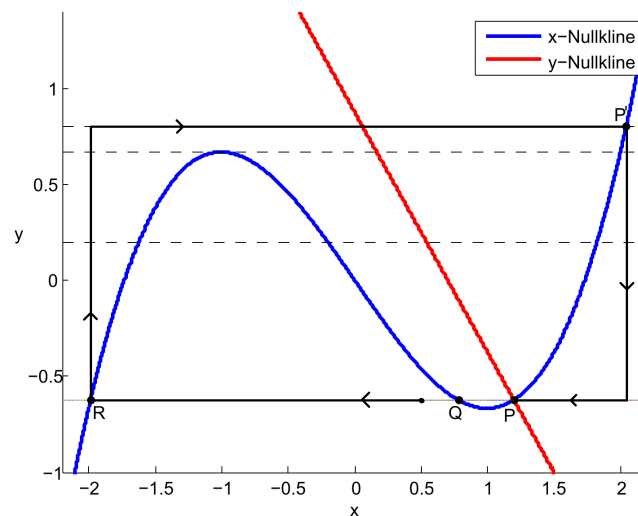
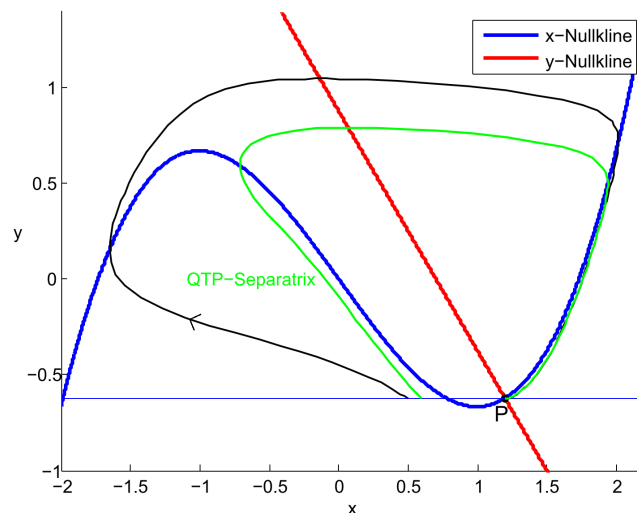


Abbildung 4.8: Ändert sich y bei festem x , wird die horizontale Gerade nach oben verschoben

nur das auf x reduzierte System, das jetzt nur noch einen einzigen asymptotisch stabilen stationären Punkt P' besitzt. Der Orbit läuft also entlang einer Geraden von links nach rechts zu Punkt P' . Hier untersuchen wir erneut das auf y reduzierte System. Bei P' ist \dot{y} negativ. Der Zustand fällt und konvergiert schließlich - wenn wir nochmals das System (\dot{x}) betrachten - gegen den Punkt P , der ja nicht nur stationärer Zustand des reduzierten, sondern auch des gesamten Systems ist. Der ganze Verlauf ist anschaulich in Abbildung 4.9(a) dargestellt.



(a) Es wird abwechselnd nur \dot{x} oder nur \dot{y} betrachtet



(b) Es wird zu jeder Zeit t das gesamte System betrachtet

Abbildung 4.9: Ein Orbit des Systems

Durch die Betrachtung der auf eine Variable reduzierten Systeme durchläuft ein Phasenpunkt einen rechteckigen Orbit. Er ist eine gute erste Approximation. Berücksichtigen wir jetzt zu jeder Zeit das ganze System, ergibt sich ein

ähnlicher, jedoch abgerundeter Orbit mit „Flussrichtung“ im Uhrzeigersinn wie in Abbildung 4.9(b).

Während im x -reduzierten System ein Punkt Q die Schwelle beschreibt, ab der sich ein weitläufiger Orbit ergibt, bildet im (x, y) -System eine Kurve diese Schwelle. Wir nennen sie in Anlehnung an FitzHugh QTP-Separatrix. Sie ist in Abbildung 4.9(b) als Orbit skizziert, als Schwelle interessiert uns allerdings nur der linke, nahezu lineare Teil. Wir beobachten: Anfangsbedingungen links dieser Separatrix führen zu einem weiten Orbit. Anfangsbedingungen rechts davon führen zu kleinen Lösungskurven, die schnell gegen P konvergieren (s. Abbildung 4.10).

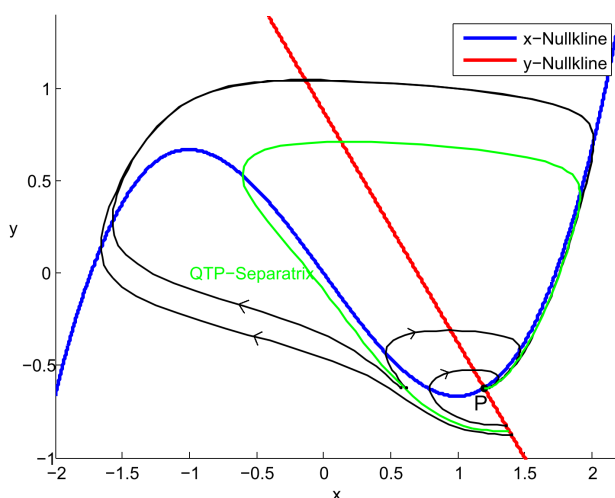


Abbildung 4.10: Die Separatrix des Systems für $z = 0$ und einige Orbits

Den Begriff „QTP-Separatrix“ verwendet FitzHugh bereits in seinen Überlegungen zum Hodgkin-Huxley-Modell (vgl. FitzHugh [7], S. 883). QTP ist dabei die Abkürzung für „quasi-threshold phenomenon“, frei übersetzt etwa das „Phänomen einer Quasi-Schwelle“. Warum spricht FitzHugh von einer Quasi-Schwelle statt von einer Schwelle? Wie wir in Abbildung 4.10 beobachten können, divergieren Orbits von der Separatrix scharf nach rechts oder links, sobald die Anfangsbedingungen etwas von der Separatrix abweichen. Die Orbits machen den Anschein eines Alles-oder-nichts-Prinzips: Sie beschreiben entweder eine große Auslenkung oder keine. Tatsächlich sind jedoch auch Lösungen dazwischen möglich, wie Abbildung 4.11 zeigt. Die darin eingezeichneten Orbits haben Anfangsbedingungen, die um weniger als 10^{-5} von der Separatrix abweichen. Wir sehen also, dass die Separatrix in Wirklichkeit keine scharfe Schwelle ist. Sie erscheint lediglich auf den ersten Blick so, tatsächlich könnte man sie eher als nicht klar definierten offenen Bereich bezeichnen. Wir nehmen weiterhin eine einzige Linie als Quasi-Schwelle an.

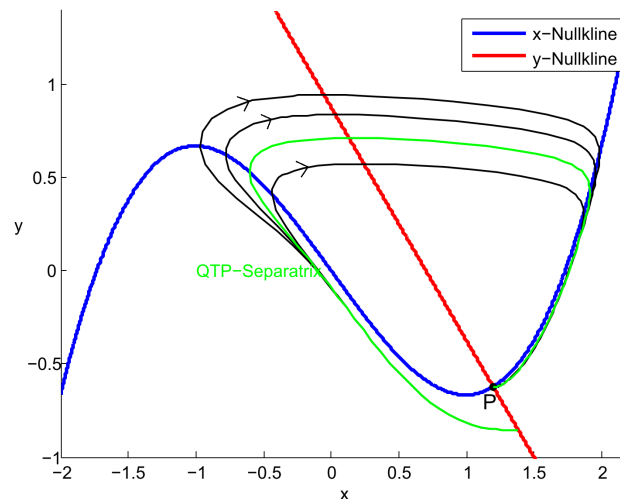


Abbildung 4.11: Für ausreichend genau gewählte Anfangsbedingungen verlaufen die Lösungskurven beliebig nahe an der Separatrix

Wie die Bezeichnung „Schwelle“ bereits impliziert, steht die QTP-Separatrix im FitzHugh-Nagumo-Modell für das Schwellenpotenzial am Axonhügel eines Neurons, bei dessen Erreichen die Axonmembran nach dem Alles-oder-nichts-Prinzip ein Aktionspotenzial auslöst. Die Entsprechung sei in Abbildung 4.12 veranschaulicht.

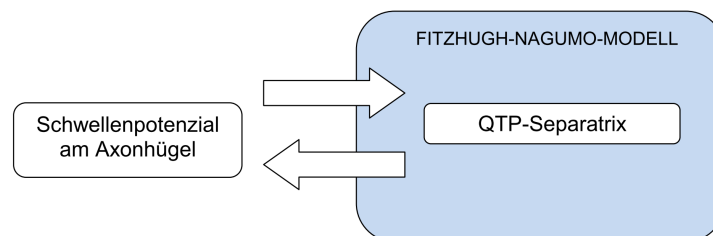


Abbildung 4.12: Die QTP-Separatrix als Entsprechung zum Schwellenpotenzial

Ein weitläufiger Orbit soll ein Aktionspotenzial modellieren. Wir haben mithilfe des x -reduzierten Systems beobachtet, dass eine große Auslenkung der Kurve nur dann entsteht, wenn dazu die Anfangsbedingung von P aus über die Schwelle Q hinaus nach links verschoben wird. Anschließend strömt der Fluss schnell gegen den linken Ast der x -Nullkline in einen „angeregten“ Bereich. Die Variable x ist demnach maßgeblich dafür zuständig, das System erst einmal anzuregen. Aus diesem Grund haben wir schon in Abschnitt 4.2 erwähnt, dass x die Rolle der Anregbarkeit des Systems übernimmt. y hingegen wird dafür benötigt, den Phasenpunkt wieder zum Ruhezustand P zu befördern. Daher nennen wir y „Erholungsvariable“.

Wir gehen davon aus, dass sich das System standardmäßig im Ruhezustand P befindet. Wie kommt es jetzt dazu, P zu verlassen und eine große Auslenkung zu beschreiben? Im echten Axon sorgt ein am Axonhügel summiertes Membranpotenzial für ein Aktionspotenzial, in Experimenten kann dieses durch einen Stromimpuls ersetzt werden. Wie eingangs erwähnt, übernimmt im Modell z die Rolle des angelegten Stimulus. Erstmals untersuchen wir jetzt also die Situation für $z \neq 0$.

Zunächst betrachten wir einen sehr kurzen Impuls z , der gerade dazu ausreicht, dass ein aktuell betrachteter Punkt P auf ihn reagieren kann. Die Nullklinen sollen nur für den Bruchteil der Zeit eines Aktionspotenzials verschoben sein, sodass diese Veränderung nicht ins Gewicht fällt. Wir nehmen vereinfacht an, dass sich die Nullklinen gar nicht bewegen. Es sei also $z \neq 0$ für eine kurze Dauer T . Vorher und nachher gelte $z = 0$.

Betrachten wir die Gleichungen 4.2 und 4.3 des FitzHugh-Nagumo-Modells

$$\begin{aligned}\dot{x} &= c \left[y + x - \frac{x^3}{3} + z \right] \\ \dot{y} &= -\frac{x - a + by}{c},\end{aligned}$$

sehen wir: Das Anlegen eines Stimulus z hat zur Folge, dass ein Phasenpunkt horizontal - also in x -Richtung - um eine Entfernung Δx proportional zur Amplitude von z „springt“. Ist z negativ, springt der Punkt um $|cz|$ nach links, ist z positiv, springt er entsprechend nach rechts. Betrachten wir als aktuellen Phasenpunkt P , springt also auch dieser für ein plötzlich angelegtes $z < 0$ nach links. Die Linie, auf der P verschoben wird, haben wir in Abbildung 4.6 betrachtet und gesehen: Bleibt der Phasenpunkt dabei rechts von der Schwelle Q bzw. der QTP-Separatrix, kehrt er ohne große Auslenkung zu P zurück. Tritt er jedoch über diese Schwelle, bildet sich ein Aktionspotenzial.

In Abbildung 4.13 benennt FitzHugh verschiedene Bereiche, die ein Punkt entlang eines Orbits mit großer Auslenkung passiert. Sie werden in Abbildung 4.14 teilweise nachgestellt. FitzHugh bezeichnet den Bereich zwischen P und der Separatrix mit „enhanced“, frei übersetzt: gesteigerte Zone. Punkte in diesem Bereich haben einen geringeren Abstand zur Separatrix als P , es ist für das Auslösen eines Aktionspotenzials also ein geringeres Schwellenpotenzial nötig. Den Bereich rechts von P nennt er „depressed“. Wir bezeichnen ihn als geschwächte Zone. Punkte in diesem Gebiet haben einen größeren Abstand zur Separatrix. Ein größerer Schwellenwert ist nötig, um einen weiten Orbit auszulösen. Tritt ein Punkt über die Separatrix, wandert er zunächst durch einen Bereich des Phasenraums, den FitzHugh „regenerative Zone“ nennt. Soll-

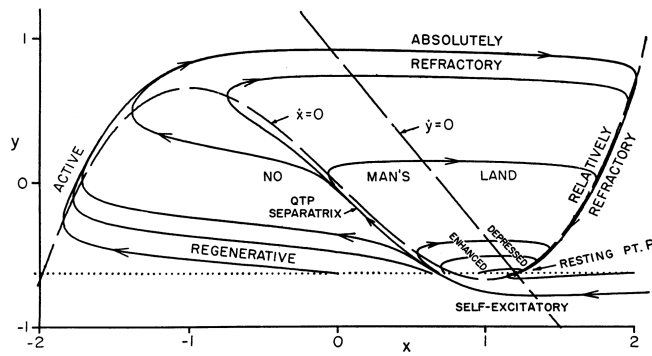


Abbildung 4.13: FitzHugh's Benennung verschiedener Bereiche des Phasenraums (FitzHugh [8], S. 448)

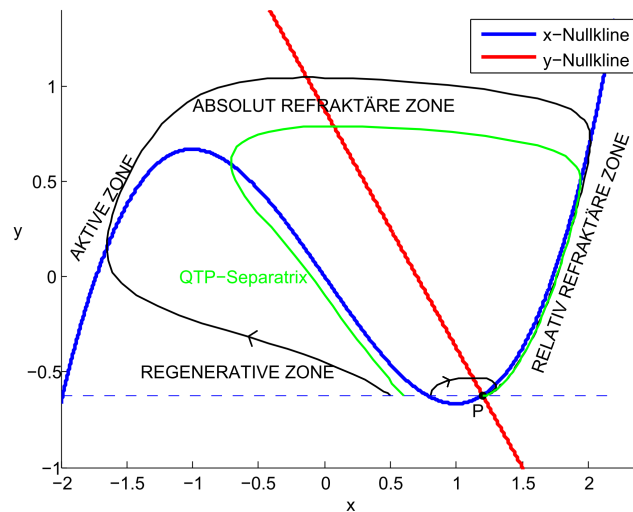


Abbildung 4.14: Benennung verschiedener Bereiche des Phasenraums (in Anlehnung an FitzHugh [8], S. 448)

te während des Aufenthalts des Phasenpunkts in dieser Zone ein ausreichend starkes $z > 0$ angelegt werden, springt der Phasenpunkt wieder von links nach rechts über die Separatrix und das Aktionspotenzial wird aufgehoben. Geschieht das nicht, passiert der Phasenpunkt als nächstes die „aktive Zone“. Sie entspricht der Depolarisationsphase eines Neurons. Ein Aktionspotenzial wird generiert. Den Bereich oberhalb des Hochpunkts der x -Nullkline nennt FitzHugh „absolut refraktäre Zone“. Der Phasenpunkt befindet sich hier horizontal über der Separatrix, er hat also keine Möglichkeit, die Separatrix zu kreuzen. Damit kann es in diesem Moment unter keinen Umständen zu einer erneuten Erregung kommen. Der Bereich modelliert die absolute Refraktärzeit eines Neurons, in der es wegen geschlossener Natriumkanäle unmöglich zu einer erneuten Erregung kommen kann. Als nächstes passiert die Flusslinie die „relativ refraktäre Zone“ am rechten Rand des Phasenraumausschnitts. Hier kann der Phasenpunkt theoretisch wieder über die Separatrix - bzw. ihren linken Ast treten - und damit eine erneute Anregung verursachen. Der Abstand zu ihr und der damit erforderliche Schwellenimpuls ist hier jedoch größer als für den Ruhezustand. Wie in einem echten Neuron ist in dieser Phase eine höhere Reizamplitude notwendig, um ein Aktionspotenzial zu generieren.

Der ganze Orbit im Uhrzeigersinn steht für ein Aktionspotenzial inklusive seiner Refraktärzeit. Tragen wir x nicht in der (x, y) -Ebene, sondern gegen die Zeit auf, ergibt sich die Kurve in Abbildung 4.15. Sie erinnert bis auf das Vorzeichen stark an das Membranpotenzial in Abbildung 2.5 auf Seite 16.

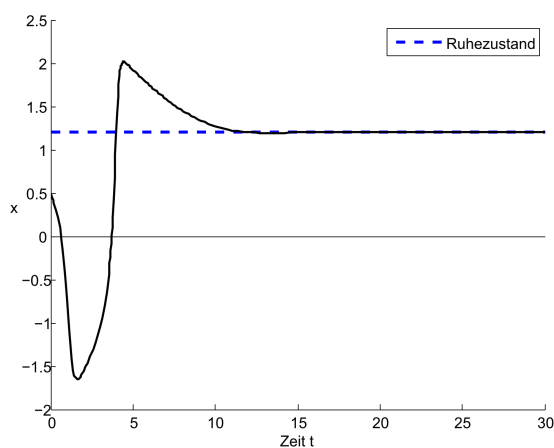


Abbildung 4.15: x in Abhängigkeit von t für eine überschwellige Lösung des FitzHugh-Nagumo-Modells

In Schaubild 4.16 seien noch einmal die wichtigsten Ergebnisse der letzten Absätze bezüglich der Modellierung zusammengefasst.

Ein Aktionspotenzial kann also entstehen, wenn wir an das System einen kurzen Impuls $z < 0$ anlegen, der den Phasenpunkt von P aus über die Sepa-

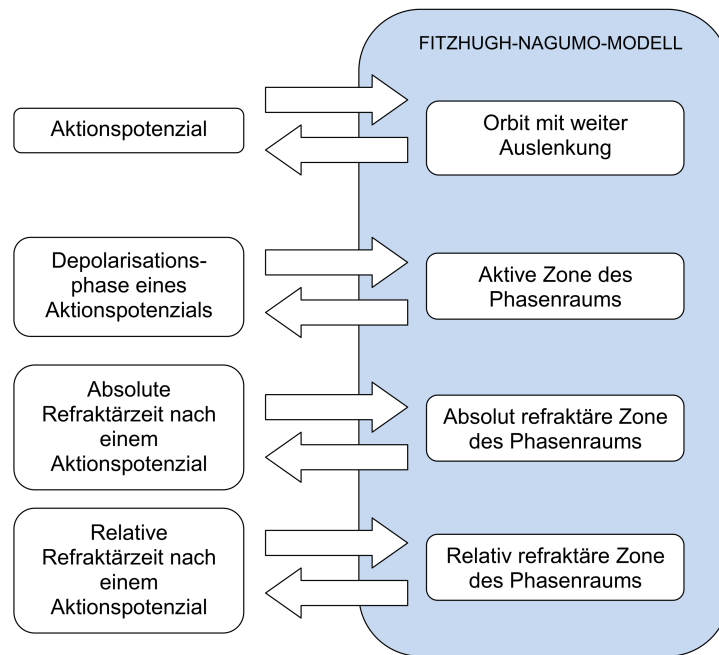


Abbildung 4.16: Orbits mit weiter Auslenkung als Entsprechung zum Aktionspotenzial

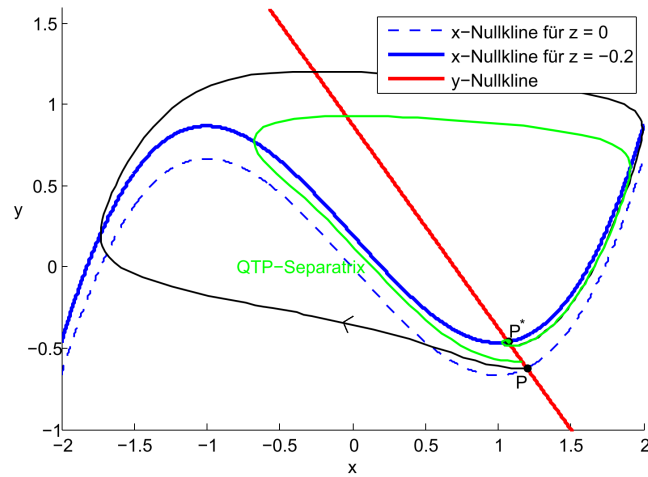
matrix springen lässt. Wie ist die Situation, wenn wir einen Rechtecksimpuls von größerer Dauer T anlegen? Wir betrachten für z also eine Funktion

$$z(t) = \begin{cases} z, & 0 \leq t \leq T \\ 0, & t > T. \end{cases}$$

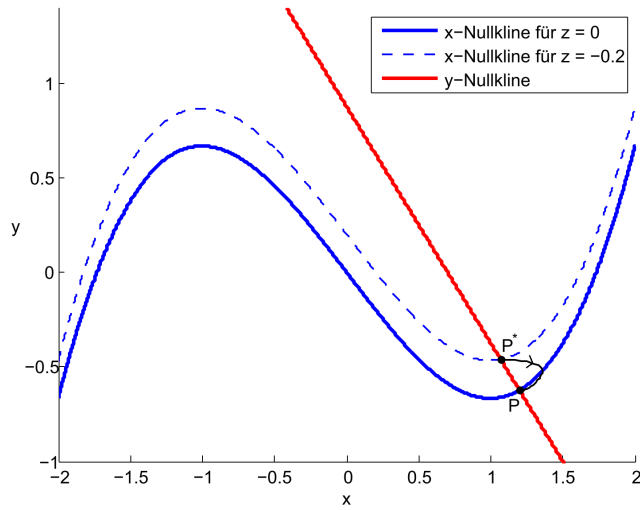
In dem Fall kann sich z statt auf den einzelnen Phasenpunkt auf das ganze System auswirken. An den Gleichungen 4.8 und 4.9 für die Nullklinen sehen wir: Die Variable z hat einzig auf die x -Nullkline Auswirkungen; sie verschiebt die kubische Nullkline je nach Vorzeichen nach oben oder unten. Betrachten wir beispielsweise einen Impuls von $z = -0,2$, wird die Nullkline nach oben verschoben und es gibt einen neuen Schnittpunkt der Nullklinen bei P^* .

Das System befindet sich zu Beginn im Ruhezustand bei P . Wirkt jetzt der Impuls, ist P entsprechend der Abbildung 4.17(a) kein stationärer Punkt mehr. Und da P knapp jenseits der Separatrix des verschobenen Systems liegt, beschreibt der zugehörige Orbit entsprechend unserer bisherigen Überlegungen eine weite Kurve bis zum neuen stationären Punkt P^* . Hier verbleibt das System, solange der Stimulus angelegt ist. Setzen wir jetzt wieder $z = 0$, ist P^* nicht länger stationär und das System kehrt zum Ruhezustand P zurück (s. Abbildung 4.17(b)).

Der betragsmäßig kleinste Wert für z , der bei solchen Impulsen einen weiten Orbit auslöst, heißt Rheobase. Biologisch ausgedrückt ist die Rheobase die



(a) $z < 0$ verschiebt die x -Nullcline, sodass P kein stationärer Punkt mehr ist und als Anfangsbedingung für einen weiten Orbit fungiert.



(b) Setzen wir $z = 0$, kehrt das System zu P zurück

Abbildung 4.17: Ein Rechteckimpuls mit $z < 0$ kann zu Beginn einen weiten Orbit auslösen

geringste Stromstärke, bei der eine Nervenzelle ein Aktionspotenzial auslöst (s. Abschnitt 2.3).

Der Fall eines länger angelegten Stimulus unterscheidet sich von einem sehr kurzen negativen Impuls nur dadurch, dass am Ende des Aktionspotenzials der stationäre Punkt etwas verschoben ist. Qualitativ zeigt das System das gleiche Verhalten: Wir beobachten ein einzelnes Aktionspotenzial.

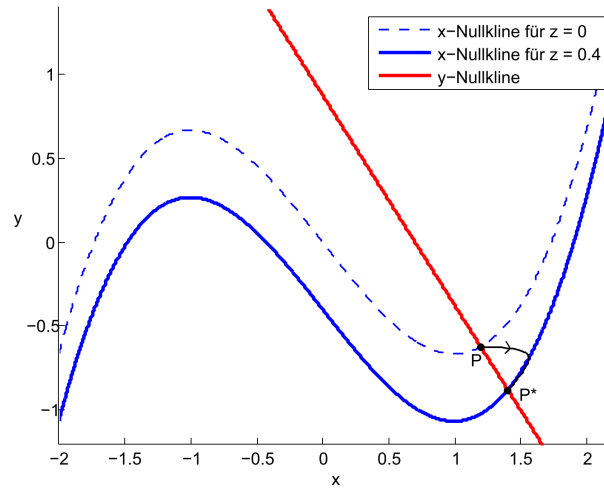
Jetzt betrachten wir einen Rechteckimpuls mit positivem z von längerer Dauer T . Er bewegt die x -Nullkline nach unten (s. Abbildung 4.18(a)). Da der aktuelle Phasenpunkt P dadurch eher noch weiter von der Separatrix weggeschoben wird, kommt es zunächst nicht zu einer Antwort. Hier ist die Situation erst spannend, wenn das Ende des Impulses erreicht ist und z für $t > T$ wieder gleich 0 gesetzt wird. Dann liegt der für das verschobene System stationäre Punkt P^* jenseits der Schwelle des normalen Systems und es kommt bei der Rückkehr zu Punkt P zu einem weiten Orbit (s. Abbildung 4.18(b)). Dieses Phänomen wird „anodal break excitation“ genannt, eine Erregung durch das Abbrechen von anodischem (positivem) Strom.

Zusammenfassend kennen wir also drei Situationen, in denen es zu einem Aktionspotenzial kommt:

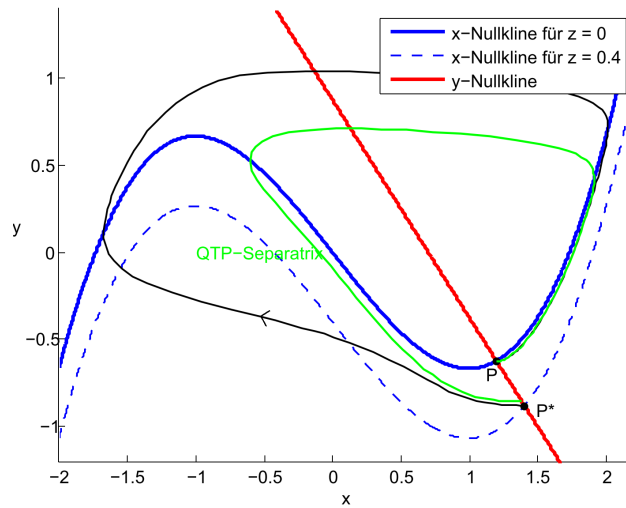
1. Ein negativer Impuls z von sehr kurzer Dauer T , der den Phasenpunkt von P horizontal über die Separatrix springen lässt, jedoch keine (relevanten) Auswirkungen auf die Nullklinen hat.
2. Ein negativer Rechteckimpuls z von Dauer T , wobei der alte stationäre Punkt P für das neue System jenseits der Separatrix liegt. Es kommt zu Beginn des Rechteckimpulses zu einem Aktionspotenzial.
3. Ein positiver Rechteckimpuls z von Dauer T , wobei der neue stationäre Punkt P^* für das alte System jenseits der Separatrix liegt. Es kommt nach Ende des Rechteckimpulses zu einem Aktionspotenzial.

Alle drei Fälle konnten bei Experimenten am Riesenaxon eines Tintenfisches experimentell nachgewiesen werden. Dass Verhalten des Systems bei anderen Inputströmen wie etwa einem Stufenimpuls lässt sich aus den vorangegangenen Überlegungen ableiten.

Dass Orbits bei bestimmten Impulsen eine große Auslenkung beschreiben, ist typisch für erregbare Systeme. Die Eigenschaft wird zusammen mit dem später in Abschnitt 4.3.4 beschriebenen periodischen Verhalten mit einer S -förmigen Nullkline assoziiert (vgl. Edelstein-Keshet [5], S. 334).



(a) $z > 0$ verschiebt die x -Nullkline, sodass P kein stationärer Punkt mehr ist und der Phasenpunkt direkt gegen P^* konvergiert.



(b) Setzen wir $z = 0$, bildet der Phasenpunkt P^* eine Anfangsbedingung für einen weiten Orbit

Abbildung 4.18: Ein Rechteckimpuls mit $z > 0$ kann am Ende einen weiten Orbit auslösen

4.3.3 Exkurs: Das Poincaré-Bendixson-Theorem

Wir möchten in Abschnitt 4.3.4 eine weitere interessante Situation betrachten, in der das FitzHugh-Nagumo-System nicht ein einzelnes Aktionspotenzial, sondern eine unendliche Folge von Spikes modelliert. Für die theoretische Begründung benötigen wir das Poincaré-Bendixson-Theorem, das hier ausführlich hergeleitet werden soll.

Bevor wir das Theorem formulieren und beweisen, zeigen wir die Lemmata 4.12, 4.17 und 4.19 sowie den Satz 4.20, die bedeutende Argumente für das Theorem liefern. Als wichtigste Literatur für dieses Kapitel dient Amann [1].

Für das erste Lemma (4.12) benötigen wir den Begriff des transversalen Segments. Zudem definieren wir, was es für eine Folge von Punkten heißt, auf einem Orbit und auf einem transversalen Segment wachsend zu sein.

Definition 4.8. *Es sei $X \subset \mathbb{R}^n$ und $f : X \rightarrow \mathbb{R}^n$ eine einmal stetig differenzierbare Funktion. Weiter sei ϕ der von f erzeugte Fluss auf X und es sei $x_0 \in X$. Außerdem sei H_{x_0} eine Hyperebene in \mathbb{R}^n durch x_0 und \vec{n} ein Normalenvektor von H_{x_0} . Dann heißt eine offene Umgebung V von x_0 in H_{x_0} ein lokaler transversaler Schnitt von ϕ in x_0 (oder von f in x_0), falls für das Skalarprodukt aller $x \in V$ gilt:*

$$\langle f(x), \vec{n} \rangle \neq 0.$$

Bei einer Hyperebene H_{x_0} in \mathbb{R}^2 können wir einfach an eine Gerade durch x_0 denken. Sie ist die Verschiebung einer Ursprungsgeraden um x_0 . Es gilt also:

$$H_{x_0} = x_0 + H$$

mit einem eindeutig bestimmten Untervektorraum H von \mathbb{R}^2 - einer Geraden durch den Ursprung parallel zu H_{x_0} . Mit einem Normalenvektor \vec{n} lässt sich H in Normalenform darstellen:

$$H = \{x \in \mathbb{R}^2 \mid \langle x, \vec{n} \rangle = 0\}.$$

Der Normalenvektor \vec{n} von H ist gleichzeitig Normalenvektor von H_{x_0} . Ein Vektor $f(x) \in \mathbb{R}^2$ ist genau dann transversal, d. h. nicht parallel zu H_{x_0} , wenn $f(x) \notin H$, also

$$\langle f(x), \vec{n} \rangle \neq 0.$$

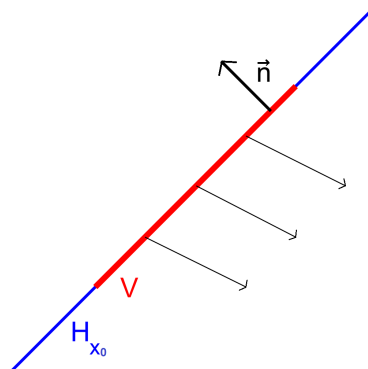


Abbildung 4.19: Ein transversaler Schnitt V

Bemerkung 4.9. Wir definieren ein transversales Segment S als einen zusammenhängenden transversalen Schnitt von ϕ .

S sei also ein offenes Intervall in einer Geraden $L \subset \mathbb{R}^2$, sodass für alle $x \in S$ der Vektor $f(x) \in \mathbb{R}^2$ transversal zu L liegt. Damit darf S einen Orbit niemals nur „streifen“ oder einen stationären Punkt enthalten. Die dick gedruckte Linie in Abbildung 4.20 stellt ein solches transversales Segment S dar.

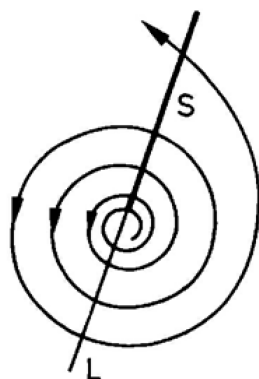


Abbildung 4.20: Ein transversales Segment S als offenes Intervall in einer Geraden L (Amann [1], S. 358)

Was bedeutet eine wachsende Folge auf einem Orbit γ bzw. eine wachsende Folge auf einer Geraden L ? Wie bereits bei der Definition auf Seite 43 erwähnt, hat jeder Orbit, der nicht aus einem einzelnen stationären Punkt besteht, eine Orientierung. Eine Folge $(y_k)_{k \in \mathbb{N}}$ heißt wachsend auf dem Orbit γ , wenn für alle Folgenglieder gilt:

$$y_{k+1} = \phi(t, y_k) \quad \text{für ein } t > 0.$$

Intuitiv ist es klar: Die Folgenglieder liegen entsprechend ihrer Reihenfolge „nacheinander“ auf dem Orbit wie in Abbildung 4.21.

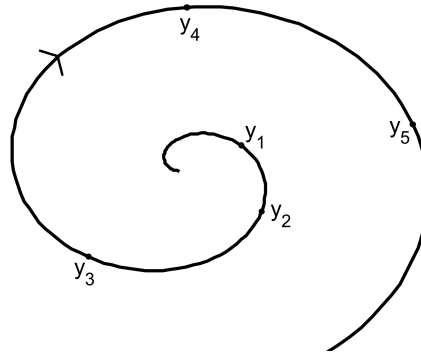


Abbildung 4.21: Eine auf einem Orbit wachsende Folge

Eine Folge $(y_k)_{k \in \mathbb{N}}$ heißt wachsend auf einer Geraden L , wenn für alle Folgenglieder gilt:

$$y_k - y_0 = t_k(y_1 - y_0) \quad \text{für } k = 2, 3, \dots$$

mit einer wachsenden Folge $t_k \geq 1$. Auch das verstehen wir intuitiv: Betrachten wir das erste Folgenglied y_0 , so hat jedes y_{k+1} einen weiteren Abstand von y_0 als y_k und liegt in der gleichen Richtung; die Folgenglieder liegen „nacheinander“ auf der Geraden (s. Abbildung 4.22).

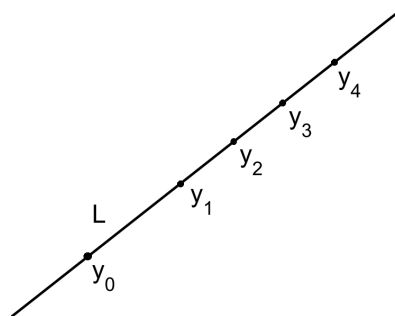


Abbildung 4.22: Eine auf einer Geraden L wachsende Folge

Das Theorem von Poincaré-Bendixson gilt ausschließlich im \mathbb{R}^2 . Es soll also gelten: X ist eine offene Teilmenge des \mathbb{R}^2 . Außerdem sei ϕ der von der einmal stetig differenzierbaren Funktion $f : X \rightarrow \mathbb{R}^2$ auf X erzeugte Fluss. Zweidimensionale Vektorfelder und Phasenräume haben besondere Eigenschaften gegenüber n -dimensionalen Systemen. Eine davon, die für den Beweis von Lemma 4.12 entscheidend ist, benennt der Jordansche Kurvensatz. Er bildet gewissermaßen das Fundament des Poincaré-Bendixson-Theorems.

Definition 4.10. Eine (ebene) Jordankurve Γ ist eine stetige Kurve in \mathbb{R}^2 , deren Spur das homöomorphe Bild der Kreislinie \mathbb{S}^1 ist.

Anschaulich handelt es sich um Kurven im \mathbb{R}^2 , die stetig, schnittpunktfrei und geschlossen sind. Es sei kurz bemerkt, dass die Definitionen von Jordankurven manchmal voneinander abweichen. Hier wird impliziert, dass eine Jordankurve geschlossen ist. Andere Definitionen fordern nur einen Anfangs- und einen Endpunkt.

Satz 4.11. *Jordanscher Kurvensatz*

Eine Jordankurve Γ zerlegt die Ebene \mathbb{R}^2 in zwei disjunkte Mengen G_1 und G_2 . Es gilt für den Rand der Mengen $\partial G_1 = \partial G_2 = \Gamma$. Die Vereinigung beider Mengen mit der Jordankurve ist die ganze euklidische Ebene. Genau eine der beiden Mengen ist beschränkt.

Wir verstehen die beschränkte Menge als das „Innengebiet“. Als Jordankurve können wir uns beispielsweise einen Kreis vorstellen. Er teilt die Ebene in zwei disjunkte Bereiche, in ein „Innen“ und „Außen“ (vgl. Amann [1], S. 366, sowie Chicone [2], S. 94). Einen Beweis dieses berühmten Satzes fand Veblen [24] 1905.

In den folgenden Beweisen treten viele topologische Grundbegriffe wie Abschluss, Rand oder Kompaktheit auf. Sie werden in dieser Arbeit nicht explizit definiert und können bei Bedarf in geeigneter Fachliteratur nachgeschlagen werden.

Kommen wir jetzt also zum ersten auf das Theorem vorbereitende Lemma.

Lemma 4.12. *Es sei S ein transversales Segment und $(y_j)_{j \in \mathbb{N}}$ eine Folge von Punkten in S , die auf demselben Orbit γ liegen. Wenn die Folge $(y_j)_{j \in \mathbb{N}}$ auf γ wachsend ist, dann ist sie es auch auf S .*

Beweis. Uns genügt es, drei beliebige Punkte y_k , y_{k+1} und y_{k+2} aus $\gamma \cap S$ zu betrachten. O. B. d. A. nehmen wir an, dass y_{k+1} nach y_k der erste Rückkehrpunkt von γ in S ist, also entsprechend der Orientierung des Orbits der erste Punkt, der nach y_k wieder in $\gamma \cap S$ liegt (s. Abbildung 4.23). Zunächst zeigen wir, dass dann y_{k+2} nicht zwischen y_k und y_{k+1} liegen kann.

Es sei δ der Teil des Orbits γ , der zwischen y_k und y_{k+1} liegt, und es sei T der Teil des transversalen Segments S zwischen y_k und y_{k+1} . Betrachten wir eine Kurve Γ , die genau aus δ und T besteht, so ist sie eine Jordankurve.

Nach dem Jordanschen Kurvensatz gibt es ein wohldefiniertes, beschränktes Innengebiet von Γ . Wir nennen es D . \overline{D} bezeichnet den Abschluss von D . Wir

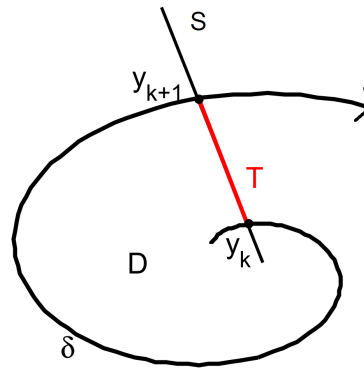


Abbildung 4.23: T und δ bilden eine Jordankurve (nach Amann [1], S. 359)

nehmen an, der Orbit γ verlasse \bar{D} im Punkt y_{k+1} wie in Abbildung 4.23. Der Vektor $f(y_{k+1})$ zeige an dieser Stelle also aus \bar{D} hinaus.

T_- sei die Menge aller Punkte von T , die \bar{D} verlassen. Wir können sie mithilfe eines Normalenvektors \vec{n} von S , der hier o. B. d. A. von T aus nach „außen“ zeige, folgendermaßen beschreiben:

$$T_- = \{x \in T \mid \langle f(x), \vec{n} \rangle > 0\}.$$

Da f stetig ist, ist auch $\langle f(x), \vec{n} \rangle$ stetig. Damit muss T_- offen in T sein. Außerdem enthält die Menge nach obiger Annahme y_{k+1} , ist also nichtleer. Analog definieren wir die Menge T_+ als Menge der Punkte aus T , bei denen der Orbit \bar{D} betritt, oder schreiben mithilfe des Normalenvektors \vec{n} :

$$T_+ = \{x \in T \mid \langle f(x), \vec{n} \rangle < 0\}.$$

Auch T_+ ist offen in T .

Nach Definition von S enthält T nur Punkte, deren Vektoren transversal zu S verlaufen, also nur „Durchstoßpunkte“. Für alle $x \in T$ ist also

$$\langle f(x), \vec{n} \rangle \neq 0.$$

Daher gilt:

$$T = T_- \cup T_+.$$

T ist eine zusammenhängende Menge. Nach Definition heißt eine Menge genau dann zusammenhängend, wenn sie nicht in zwei offene, nichtleere, disjunkte Teilmengen zerlegt werden kann. Da T_- und T_+ zwei offene, disjunkte Teilmengen von T sind und außerdem $T_- \neq \emptyset$ gilt, muss folglich die Menge T_+ leer sein. Damit besteht T nur aus „Austrittspunkten“ x mit $\langle f(x), \vec{n} \rangle > 0$. Es gibt keine Punkte in T , deren Orbits in \bar{D} hineinzeigen.

Da wir in T nur Austrittspunkte haben und kein von γ verschiedener Orbit γ (und damit insbesondere δ) schneiden kann, führt also niemals ein Orbit in \overline{D} hinein. Da die Folge $(y_j)_{j \in \mathbb{N}}$ wachsend auf dem Orbit γ sein soll und damit $y_{k+2} = \phi(t, y_{k+1})$ für ein $t > 0$ gilt, liegt y_{k+2} außerhalb von \overline{D} . Spezieller:

$$y_{k+2} \in S \setminus T.$$

Die Menge $S \setminus T$ besteht aus zwei halboffenen Intervallen. Wir nennen sie I_0 und I_1 , wobei $y_k \in \partial I_0$ und $y_{k+1} \in \partial I_1$ (s. Abbildung 4.24). Es gilt also:

$$S \setminus T = I_0 \cup I_1.$$

Wir möchten jetzt prüfen, ob y_{k+2} unterhalb von T in I_0 oder oberhalb von T

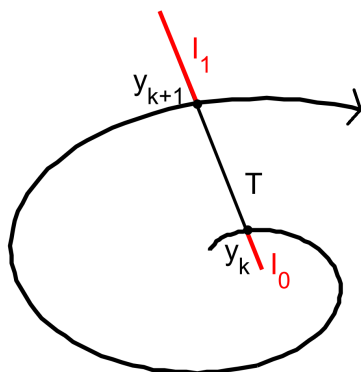


Abbildung 4.24: Das transversale Segment S besteht aus I_0 , T und I_1 (nach Amann [1], S. 359)

in I_1 liegt. Wählen wir ein $\epsilon > 0$ genügend klein, kann der Punkt $\phi(\epsilon, y_{k+1})$ mit I_1 stetig verbunden werden, ohne die Kurve Γ zu treffen (s. Abbildung 4.25). Damit gilt für das Innere von I_1 :

$$\overset{\circ}{I}_1 \subset X \setminus \overline{D}.$$

Analog kann argumentiert werden, dass $\overset{\circ}{I}_0 \subset \overset{\circ}{D}$ ist. Da y_{k+2} nicht in \overline{D} und damit auch nicht in $\overset{\circ}{D}$ liegt, kann y_{k+2} nicht in I_0 liegen. Es folgt:

$$y_{k+2} \in I_1.$$

Die Folge $(y_j)_{j \in \mathbb{N}}$ ist wachsend auf S .

Nehmen wir oben an, dass der Orbit γ die Menge \overline{D} nicht in y_{k+1} , sondern in y_k verlässt, führt eine analoge Argumentation zum gleichen Ergebnis. \square

Wir wenden das Lemma 4.12 später nicht auf eine ganze Folge, sondern wie

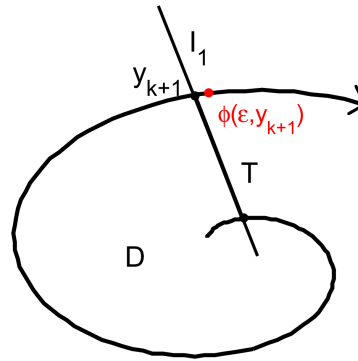


Abbildung 4.25: Wir wählen einen Punkt $\phi(\epsilon, y_{k+1})$, der mit I_1 stetig verbunden werden kann (nach Amann [1], S. 359)

im Beweis lediglich auf drei Punkte an.

Für das nächste Lemma zur Herleitung des Poincaré-Bendixson-Theorems benötigen wir den Begriff der ω -Limesmenge und die positive Invarianz von Mengen.

Definition 4.13. Es sei $X \subset \mathbb{R}^n$. Für jedes $x \in X$ heißt

$$\omega(x) := \bigcap_{t>0} \overline{\gamma^+(\phi(t, x))}$$

die ω -Limesmenge von x . Dabei gelte für die positive Fluchtzeit $t^+(x) = \infty$.

Die ω -Limesmenge von x ist also die Menge der Punkte, denen sich der positive Halborbit von x unendlich oft annähert, oder die Menge aller Häufungspunkte des positiven Halborbis. Dazu betrachten wir noch eine wichtige Bemerkung:

Bemerkung 4.14. Für jedes $x \in X$ können wir die ω -Limesmenge wie folgt schreiben:

$$\omega(x) = \{y \in X \mid \exists t_k \rightarrow \infty \text{ mit } \phi(t_k, x) \rightarrow y\}.$$

Zu jedem $y \in \omega(x)$ lässt sich also eine Zeitfolge $t_k \rightarrow \infty$ finden, sodass $\phi(t_k, x)$ gegen y konvergiert.

Amann fordert in der Definition nicht, dass $t^+(x) = \infty$ gelten muss. Dadurch braucht er in dem folgenden Beweis ein zusätzliches Argument. Wir halten uns hier an die Definition nach Grüne & Junge [10], S. 99, oder Chicone [2], S. 92, die $t^+(x) = \infty$ voraussetzen.

Eine weitere für den Beweis des Lemmas 4.17 nötige Definition ist die folgende.

Definition 4.15. Eine Teilmenge $M \subset X$ heißt *positiv invariant*, wenn gilt:

$$\gamma^+(M) \subset M,$$

wenn also für ein $m \in M$ folgt: $\gamma^+(m) \subset M$. M heißt *invariant*, wenn es für jedes $m \in M$ eine Lösung $u_m : J \rightarrow X$ von ϕ durch m gibt mit

$$u_m(J) \subset M.$$

(vgl. Amann [1], S. 235)

Auch im Beweis des folgenden Lemmas argumentieren wir mit einem lokalen transversalen Schnitt. Man kann dazu Folgendes zeigen: Wenn der Orbit durch einen Punkt y_0 den Punkt x_0 im transversalen Schnitt zu einer Zeit t_0 trifft, so existiert eine ganze Umgebung U von y_0 derart, dass jeder Punkt von U den lokalen transversalen Schnitt trifft und dass die zugehörige „Treffzeit“ eine stetige Funktion ist (s. Abbildung 4.26). Formal formuliert:

Bemerkung 4.16. Es sei V ein lokaler transversaler Schnitt von ϕ in x_0 und $\phi(t_0, y_0) = x_0$. Dann gibt es eine offene Umgebung U von y_0 und eine eindeutig bestimmte einmal stetig differenzierbare Funktion $\tau : U \rightarrow \mathbb{R}$ mit $\tau(y_0) = t_0$ und

$$\phi(\tau(y), y) \in V \quad \forall y \in U.$$

$\tau(y)$ ist also die Funktion für die Treffzeiten.

Die Aussage findet sich als Lemma mit Beweis bei Amann [1], S. 346.

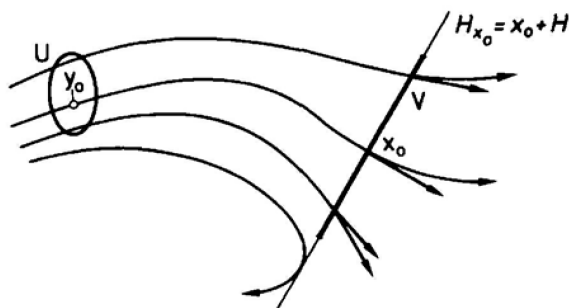


Abbildung 4.26: Jedes y aus der Umgebung U trifft auf V (Amann [1], S. 346)

Mit diesen Vorbereitungen betrachten wir das nächste Lemma.

Lemma 4.17. *Es seien $x \in X$ und $y \in \omega(x)$. Dann hat ein transversales Segment S höchstens einen Schnittpunkt mit der ω -Limesmenge von x bzw. mit dem Orbit $\gamma^+(y)$.*

Beweis. Nach Definition ist $\gamma^+(y)$ positiv invariant. Damit ist auch der Abschluss $\overline{\gamma^+(y)}$ positiv invariant. Und da der Schnitt positiver invarianter Mengen wieder positiv invariant ist, ist auch $\omega(x) = \bigcap_{t>0} \overline{\gamma^+(\phi(t, x))}$ positiv invariant (vgl. Amann [1], S. 249). Daraus folgt $\gamma^+(y) \subset \omega(x)$. Damit reicht es uns, den Satz für die ω -Limesmenge von x zu beweisen.

Wir nehmen an, es gäbe zwei Schnittpunkte der ω -Limesmenge von x mit einem transversalen Segment S . Es seien also

$$y_1, y_2 \in \omega(x) \cap S \quad \text{mit} \quad y_1 \neq y_2.$$

Im Folgenden weichen wir teilweise etwas von Amanns Argumentation ab und verwenden Grüne & Junge [10], S. 101 f., neben eigenen Überlegungen¹ als zusätzliche Orientierung.

Nach Bemerkung 4.14 können wir zu y_1 und y_2 jeweils Zeitfolgen finden, sodass der Orbit von x für diese Zeitfolgen gegen y_1 bzw. y_2 konvergiert. Es gibt also zwei Teilfolgen $t_{2k-1} \rightarrow \infty$ und $t_{2k} \rightarrow \infty$ der Zeit, sodass gilt:

$$\phi(t_{2k-1}, x) \rightarrow y_1 \quad \text{und} \quad \phi(t_{2k}, x) \rightarrow y_2.$$

Weiter seien U_1 und U_2 disjunkte Umgebungen von y_1 und y_2 in X . Wenn wir sie genügend klein machen, finden wir nach Bemerkung 4.16 je eine einmal stetig differenzierbare Funktion $\tau_i : U_i \rightarrow \mathbb{R}$ für die Treffzeit mit

$$\begin{aligned} \phi(\tau_1(z), z) &\in U_1 \cap S \quad \text{für} \quad z \in U_1 \quad \text{und} \\ \phi(\tau_2(z), z) &\in U_2 \cap S \quad \text{für} \quad z \in U_2 \end{aligned}$$

(s. Abbildung 4.27). Da für $i \in \{1, 2\}$ $\tau_i(y_i) = 0$ und τ_i stetig ist, können wir die Umgebung U_i so klein wählen, dass für alle $z \in U_i$ jeweils gilt:

$$|\tau_i(z)| < 1. \tag{4.16}$$

¹Besonders an dieser Stelle gilt dem betreuenden Gutachter Dr. P. Harmand mein großer Dank für seine Anregungen im Sinne persönlicher Mitteilungen.

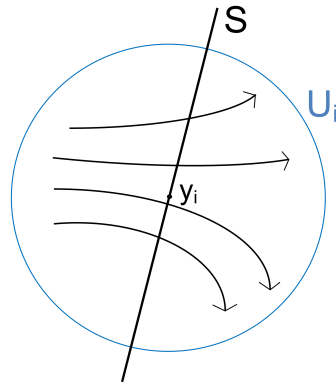


Abbildung 4.27: Jeder Orbit durch ein z aus der Umgebung U_i trifft $U_i \cap S$

Mit $\phi(t_{2k-1}, x) \rightarrow y_1$ für $t_{2k-1} \rightarrow \infty$ existiert ohne Einschränkung ein t_1 , sodass $x_1 := \phi(t_1, x) \in U_1$. Dann gibt es ein $\tau_1(x_1)$, sodass

$$a_1 := \phi[\tau_1(x_1), x_1] \in U_1 \cap S.$$

Es gilt:

$$\begin{aligned} a_1 &= \phi[t_1 + \tau_1(x_1), x] \\ &= \phi(T_1, x) \end{aligned}$$

mit $T_1 := t_1 + \tau_1(x_1)$. Wegen $\phi(t_{2k}, x) \rightarrow y_2$ für $t_{2k} \rightarrow \infty$ finden wir ein $t_2 > T_1 + 1$ mit $x_2 := \phi(t_2, x) \in U_2$. Nach Bemerkung 4.16 gibt es ein $\tau_2(x_2)$, sodass

$$a_2 := \phi[\tau_2(x_2), x_2] \in U_2 \cap S.$$

Mit $T_2 := t_2 + \tau_2(x_2)$ gilt:

$$\begin{aligned} a_2 &= \phi[t_2 + \tau_2(x_2), x] \\ &= \phi(T_2, x). \end{aligned}$$

Mit $t_2 > T_1 + 1$ und mit der Bedingung $|\tau_i(z)| < 1$ für alle $z \in U_i$ (Ungleichung 4.16) gilt:

$$\begin{aligned} T_2 &= t_2 + \tau_2(x_2) \\ &> T_1 + 1 + \tau_2(x_2) \\ &> T_1. \end{aligned}$$

Mit $\phi(t_{2k-1}, x) \rightarrow y_2$ für $t_{2k-1} \rightarrow \infty$ finden wir zuletzt analog zu oben ein

$t_3 > T_2 + 1$ mit $x_3 := \phi(t_3, x) \in U_1$ und ein $\tau_1(x_3)$, sodass

$$\begin{aligned} a_3 &:= \phi[\tau_1(x_3), x_3] \\ &= \phi[t_3 + \tau_1(x_3), x] \\ &= \phi(T_3, x) \quad \in U_1 \cap S. \end{aligned}$$

mit $T_3 := t_3 + \tau_1(x_3) > T_2$.

Mit $T_1 < T_2 < T_3$ sind die drei Punkte a_1 , a_2 und a_3 wachsend auf $\gamma(x)$. Damit sind sie Lemma 4.12 auch wachsend auf S . Das steht allerdings im Widerspruch dazu, dass

$$\begin{aligned} a_1 &\in U_1 \cap S, \\ a_2 &\in U_2 \cap S \quad \text{und} \\ a_3 &\in U_1 \cap S. \end{aligned}$$

Es kann also keine zwei Schnittpunkte $y_1, y_2 \in \omega(x) \cap S$ geben. \square

Für das dritte Lemma benötigen wir noch eine weitere Definition.

Definition 4.18. Ein Punkt $x \in M$ heißt *periodischer Punkt*, falls ein $T \neq 0$ existiert mit

$$\phi(t + T, x) = \phi(t, x) \quad \forall t \in J(x)$$

Ist x periodisch, so heißen auch der Orbit $\gamma(x)$ und die Flusslinie $\phi(\cdot, x)$ *periodisch*.

(vgl. Amann [1], S. 141 f.)

Lemma 4.19. Wenn $\gamma^+(x) \cap \omega(x) \neq \emptyset$, ist x periodisch.

Beweis. Ist $\gamma^+(x) = \{x\}$, dann ist x ein stationärer Punkt und insbesondere periodisch. Wir nehmen $\gamma^+(x) \neq \{x\}$ an. Dann gilt für ein $y \in \gamma^+(x) \cap \omega(x)$: y ist nicht stationär und damit ist $f(y) \neq 0$. Damit können wir ein transversales Segment S durch y finden. Nach Lemma 4.17 gibt es nur einen einzigen Schnittpunkt von $\gamma^+(y)$ mit S , also y .

Da $y \in \gamma^+(x)$, gibt es ein $t > 0$ mit

$$\phi(t, x) = y.$$

Es sei U eine genügend kleine Umgebung von y . Dann existiert wegen $y \in \omega(x)$ ein $s > t$ mit

$$\phi(s, x) \in U.$$

Wieder können wir hier nach Bemerkung 4.16 eine einmal stetig differenzierbare Funktion $\tau : U \rightarrow \mathbb{R}$ für die Treffzeit in S finden. Es gilt:

$$\phi[\tau(\phi(s, x)), \phi(s, x)] \in S.$$

Definieren wir jetzt ein \bar{t} mit $\bar{t} := s + \tau(\phi(s, x)) - t$, so gilt:

$$\begin{aligned} \phi(\bar{t}, y) &= \phi[[s + \tau(\phi(s, x)) - t], y] \\ &= \phi[[s + \tau(\phi(s, x)) - t], \phi(t, x)] \\ &= \phi[\tau(\phi(s, x)), \phi(s - t + t, x)] \\ &= \phi[\tau(\phi(s, x)), \phi(s, x)]. \end{aligned}$$

Wegen $\phi[\tau(\phi(s, x)), \phi(s, x)] \in S$ einerseits und $\phi(\bar{t}, y) \in \gamma^+(y)$ andererseits muss es sich um den einzigen Schnittpunkt y handeln. Es gilt also:

$$\phi(\bar{t}, y) = y.$$

Damit ist y bzw. $\gamma^+(y)$ periodisch. Mit $y \in \gamma^+(x)$ ist dann auch x periodisch. \square

Jetzt können wir als letzte Stufe vor dem eigentlichen Poincaré-Bendixson-Theorem folgenden Satz zeigen:

Satz 4.20. *Es sei $K \subset X$ kompakt und $\gamma^+(x) \subset K$. Enthält $\omega(x)$ einen nichtkritischen periodischen Orbit γ , dann ist $\omega(x) = \gamma$.*

Beweis. Wir nehmen an, $\omega(x)$ enthalte einen nichtkritischen periodischen Orbit γ , doch es gelte $\omega(x) \neq \gamma$. Damit ist

$$\omega(x) \setminus \gamma \neq \emptyset.$$

$\gamma = \gamma(y)$ ist als stetiges Bild des Periodenintervalls $[0, T]$ des Punkts y abgeschlossen in X und damit wegen $\omega(x) = \overline{\omega(x)}$ auch in $\omega(x)$. Da das Komplement einer abgeschlossenen Menge offen ist, ist $\omega(x) \setminus \gamma$ offen in $\omega(x)$.

Man kann zeigen: Ist $\gamma^+(x)$ relativ kompakt, so ist $\omega(x)$ nichtleer, kompakt,

zusammenhängend, invariant und es gilt:

$$\phi(t, x) \rightarrow \omega(x) \quad \text{für } t \rightarrow \infty$$

(vgl. Amann [1], S. 249). Nach Voraussetzung ist $\gamma^+(x)$ als Teilmenge von K relativ kompakt. Also ist $\omega(x)$ zusammenhängend.

Eine Menge X ist genau dann zusammenhängend, wenn die einzigen abgeschlossenen offenen Mengen die leere Menge und X selbst sind. Damit ist die offene Menge $\omega(x) \setminus \gamma$ also nicht abgeschlossen und γ enthält einen Häufungspunkt z von $\omega(x) \setminus \gamma$. Weil γ nicht kritisch ist, gilt $f(z) \neq 0$ und wir finden ein transversales Segment S durch z . Da z Häufungspunkt von $\omega(x) \setminus \gamma$ ist, gibt es in jeder Umgebung von z ein $p \in \omega(x) \setminus \gamma$.

Hier wenden wir erneut die Bemerkung 4.16 an und argumentieren wie auf Seite 67: Wenn p nahe genug bei z gewählt ist, schneidet $\gamma(p)$ das transversale Segment S . Es gilt:

$$\phi(\tau(p), p) \in S.$$

Wir haben oben gesehen, dass $\omega(x)$ invariant ist. Damit gilt:

$$\gamma(p) \subset \omega(x).$$

Insbesondere liegt also auch $\phi(\tau(p), p)$ in $\omega(x)$. Damit hat S zwei verschiedene Punkte - nämlich z und $\phi(\tau(p), p)$ - mit $\omega(x)$ gemeinsam. Das steht im Widerspruch zu Lemma 4.17. \square

Schlussendlich folgt das Poincaré-Bendixson-Theorem mit Beweis.

Theorem 4.21. *Poincaré-Bendixson*

Es sei $X \subset \mathbb{R}^2$ und $K \subset X$ kompakt. Es sei ϕ ein Fluss auf X und für den zugehörigen positiven Halborbit von $x \in X$ gelte: $\gamma^+(x) \subset K$. Dann gilt: Enthält die ω -Limesmenge $\omega(x)$ keinen stationären Punkt, ist sie ein periodischer Orbit.

Beweis. $\omega(x)$ ist nichtleer, kompakt und invariant. Dann existiert ein $y \in \omega(x)$ und es gilt $\gamma(y) \subset \omega(x)$. Damit ist die ω -Limesmenge von y ebenfalls nichtleer und es gilt:

$$\omega(y) \subset \omega(x).$$

Es sei $z \in \omega(y)$. Da $\omega(x)$ keinen stationären Punkt enthält und damit auch $\omega(y)$ nicht, gilt: $f(z) \neq 0$. Damit finden wir ein transversales Segment S durch

z . Mit $z \in \omega(y)$ erhalten wir, dass $\gamma^+(y)$ das transversale Segment S schneidet. Nach Lemma 4.17 gibt es genau einen Schnittpunkt, der folglich gleich z sein muss. Es gilt also:

$$z \in \gamma^+(y) \cap \omega(y).$$

Aus Lemma 4.19 folgt, dass der Orbit $\gamma(y)$ periodisch ist. $\omega(y)$ enthält also einen nichtkritischen periodischen Orbit γ . Nach Satz 4.20 folgt:

$$\gamma(y) = \omega(y).$$

$\omega(y)$ ist also ein periodischer Orbit. Und mit $\omega(y) \subset \omega(x)$ gilt (nach Satz 4.20):

$$\omega(x) = \omega(y).$$

□

Was bedeutet das Poincaré-Bendixson-Theorem für uns praktisch? Wir formulieren ein Korollar, das die Situation für unser System deutlich macht und direkt aus dem Theorem folgt.

Korollar 4.22. *Es sei ein Differenzialgleichungssystem gegeben mit*

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f_1(x, y), \\ \dot{y} &= f_2(x, y).\end{aligned}$$

Finden wir im Phasenraum einen beschränkten, ringförmigen Bereich A , in den Vektorpfeile ein-, aber nicht austreten, und enthält A keinen stationären Zustand, dann besitzt das System eine periodische Lösung, repräsentiert durch einen geschlossenen Orbit in A .

Abbildung 4.28 zeigt einen solchen Bereich A (vgl. Edelstein-Keshet [5], S. 328).

In diesem Zusammenhang begegnet uns folgender Begriff:

Definition 4.23. *Ein nichtkritischer periodischer Orbit γ heißt Grenzyklus, falls ein $x \in X \setminus \gamma$ existiert mit $\phi(t, x) \rightarrow \gamma$ für $t \rightarrow \infty$ oder $t \rightarrow -\infty$.*

Folgendes Theorem sagt etwas über die Stabilität dieser periodischen Lösung aus.

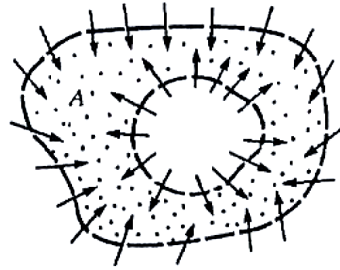


Abbildung 4.28: Ein Ringbereich A , der einen periodischen Orbit enthält (Edelstein-Keshet [5], S. 329)

Theorem 4.24. 1. Falls der Bereich A aus Korollar 4.22 nur eine einzige periodische Lösung enthält, ist diese Lösung ein stabiler Grenzzyklus.

2. Seien τ_1 und τ_2 zwei periodische Orbits in A . Falls τ_2 im Inneren des Bereichs liegt, der von τ_1 beschränkt ist, und keine weiteren periodischen Orbits oder stationäre Punkte zwischen τ_1 und τ_2 liegen, ist einer der Orbits instabil, da die Phasenpunkte an der dem anderen Orbit zugewandten Seite gegen diesen konvergieren.

(vgl. Edelstein-Keshet [5], S. 328)

4.3.4 Modellierung von „repetitive firing“

Wir möchten für das FitzHugh-Nagumo-Modell unter bestimmten Umständen die Existenz einer periodischen Lösung beweisen. Dazu identifizieren wir einen Bereich im Phasenraum, der die Eigenschaft aus Korollar 4.22 aufweist.

Zur Erinnerung: Die Nullklinen des FitzHugh-Nagumo-Modells (Gleichungen 4.8 und 4.9 auf Seite 37) werden wie folgt charakterisiert:

$$\begin{aligned} y &= \frac{x^3}{3} - x - z & (\dot{x} = 0) \\ y &= \frac{a - x}{b} & (\dot{y} = 0). \end{aligned}$$

Die Richtungspfeile verlaufen wegen $\dot{x} = 0$ auf der x -Nullkline vertikal und wegen $\dot{y} = 0$ auf der y -Nullkline horizontal. Weiter können wir sagen:

$$\begin{aligned} \dot{x} > 0 & \text{ für} & y > \frac{x^3}{3} - x - z, \\ \dot{x} < 0 & \text{ für} & y < \frac{x^3}{3} - x - z, \end{aligned}$$

$$\begin{array}{ll} \dot{y} > 0 & \text{für} & y < \frac{a-x}{b}, \\ \dot{y} < 0 & \text{für} & y > \frac{a-x}{b}. \end{array}$$

Durch diese Überlegungen können wir das Muster des Flusses entlang der Nullklinen bestimmen. Eine gute Möglichkeit, dieses auf der ganzen Ebene darzustellen, ist das Skizzieren eines Vektorfelds.

Bemerkung 4.25. *Betrachten wir ein Differenzialgleichungssystem*

$$\dot{x} = f(x)$$

mit $f : X \rightarrow \mathbb{R}^2$, $X \subset \mathbb{R}^2$, ist es hilfreich, f als Vektorfeld auf X zu interpretieren. Jedem Punkt $x \in X$ wird dazu der Vektor $f(x) \in \mathbb{R}^2$ „angeheftet“.

(vgl. Amann [1], S. 134)

Wir machen es uns leicht und lassen uns in den Abbildungen 4.29(a) und 4.29(b) durch Computereinsatz das Vektorfeld für verschiedene z anzeigen. Dadurch dass die Vektoren jeweils beim Übertreten der Nullklinen ihre Orientierung in vertikaler oder horizontaler Richtung ändern, können wir in beide Abbildungen einen ringförmigen Bereich einzeichnen, in den alle Pfeile von außen hineinzeigen oder zu dessen Grenzen die Pfeile parallel verlaufen. Im Fall $z = 0$ gilt jedoch: Nahe P gibt es Pfeile, die nach innen aus der Menge herauszeigen. Nur im Fall eines entsprechenden negativen z zeigen alle Pfeile sowohl von innen als auch von außen in den ringförmigen Bereich oder verlaufen parallel zu seinen Grenzen. Wir nennen ihn A . Das Vorgehen entspricht dem von Edelstein-Keshet, die diese Überlegungen in Abbildung 4.31 für ein etwas anderes System anstellt.

Wir haben bereits in Abschnitt 4.3.1 Überlegungen zur Stabilität des einzigen stationären Punkts des FitzHugh-Nagumo-Systems angestellt: Der Schnittpunkt der Nullklinen ist ein stabiler stationärer Punkt, wenn er auf den äußeren Ästen der x -Nullkline liegt. Falls er durch Anlegen eines Impulses z auf ein Intervall auf dem mittleren Ast geschoben wird, ist er instabil. In Abbildung 4.30(a) ist P stabil. Alle Orbits konvergieren - teils nach weiter Bahn innerhalb der ringförmigen Menge, teils unterschwellig außerhalb der ringförmigen Menge - schließlich gegen P . Bei einem z wie in Abbildung 4.30(b) ist die Situation anders. Betrachten wir dort einen beliebigen Startpunkt Q im gefärbten Bereich A entsprechend Abbildung 4.30(b), bringt der Fluss in der Nähe der kubischen Nullkline ihn vertikal durch diese und in den Bereich der absteigenden x -Werte. Nach Erreichen von R driftet der Fluss horizontal durch die y -Nullkline zum linken Ast der kubischen Kurve (S). Hier bringt der Fluss

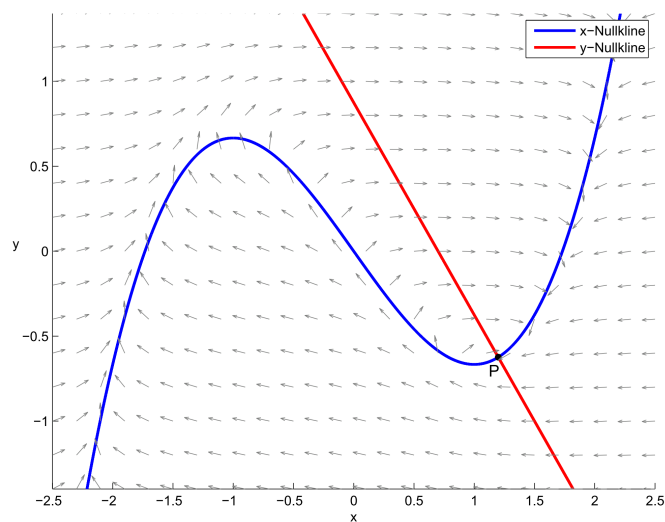
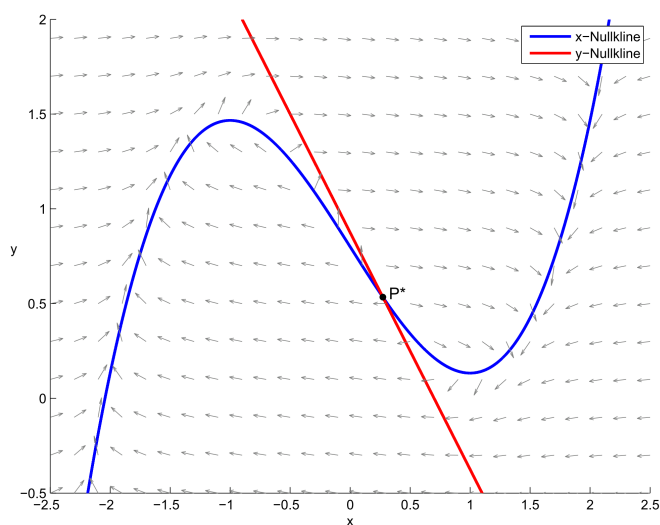
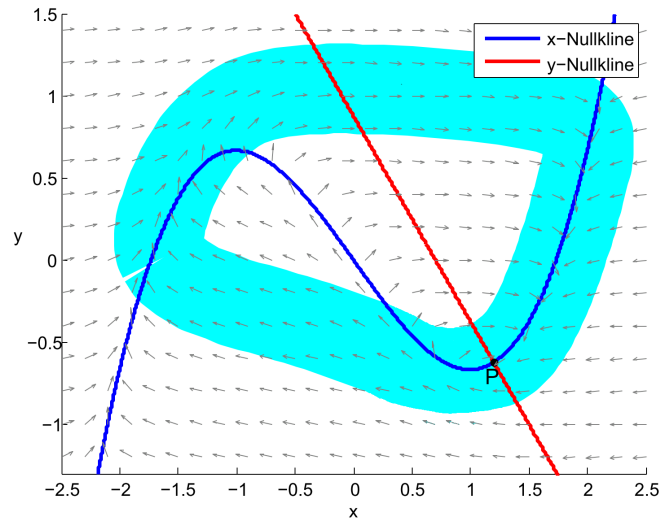
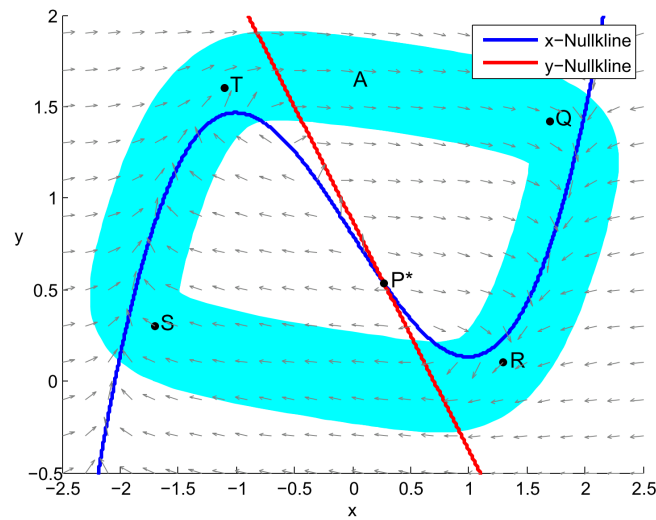
(a) Nullklinen und Vektorfeld für $z = 0$ (b) Nullklinen und Vektorfeld für $z = -0,8$

Abbildung 4.29: Das Vektorfeld des FitzHugh-Nagumo-Modells für verschiedene z



(a) Im Fall $z = 0$ treten nach innen Pfeile aus der ringförmigen Menge heraus



(b) Im Fall $z = -0,8$ finden wir einen Ringbereich A , aus dem kein Pfeil austritt

Abbildung 4.30: Wir suchen im Phasenraum eine ringförmige Menge A , aus der kein Vektorpfeil hinausgeht

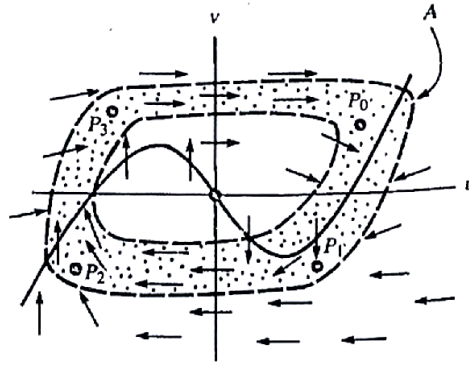


Abbildung 4.31: Eine ringförmige Menge A eingezeichnet in ein System mit kubischer Nullkline (Edelstein-Keshet [5], S. 332)

in positive y -Richtung den Phasenpunkt zu T und dann zurück in den positiven Quadranten. Von dort wiederholt sich der Kreis, da es keinen stabilen stationären Punkt gibt.

Wenn ein Orbit den Kreisring betritt, bleibt er also dort gefangen. Zudem ist A beschränkt, ringförmig und es gibt es im Fall $z = -0,8$ keine stationären Punkte in A . Damit können wir das Poincaré-Bendixson-Theorem bzw. das Korollar 4.22 anwenden: Es gibt für $z = -0,8$ einen periodischen Orbit im Bereich A . Machen wir A ganz schmal, können noch immer die gleichen Schlüsse gezogen werden. Demnach gibt es einen einzigen Grenzzyklus im dynamischen System. Nach Theorem 4.24 ist diese einzige periodische Lösung stabil.

Es bleibt zu untersuchen, für welche z ein solcher Grenzzyklus auftritt. Wie wir an den Vektorfeldern sehen können, lässt sich ein beschränkter Ringbereich A mit den entsprechenden Eigenschaften immer dann finden, wenn der stationäre Punkt P^* instabil ist. Er liegt bei hinreichend schmalen A außerhalb dieser Menge. Wann ist der stationäre Punkt also instabil? Auf Seite 42 in Abschnitt 4.3.1 haben wir überlegt: Mit $\gamma = \left(1 - \frac{b}{c^2}\right)^{\frac{1}{2}}$ ist der stationäre Punkt $P(\bar{x}, \bar{y})$ für alle Werte außerhalb

$$-\gamma \leq \bar{x} \leq \gamma$$

stabil. Umgekehrt gilt, dass $P(\bar{x}, \bar{y})$ für

$$-\gamma < \bar{x} < \gamma$$

instabil ist. Möchten wir wissen, für welche z dies gilt, müssen wir \bar{x} in Abhängigkeit von z (und der anderen Parameter) ausdrücken und die Ungleichung nach z umformen. Wir haben allerdings schon auf Seite 38 überlegt, dass sich für \bar{x} ein unübersichtlicher Term ergäbe. Daher beschränken wir uns hier dar-

auf, \bar{x} zu approximieren.

Wir können die x -Nullkline stückweise linear approximieren. Den mittleren fallenden Ast nähern wir dabei durch ein Geradenstück durch den Hoch-, den Wende- und den Tiefpunkt an (s. Abbildung 4.32). Die Steigung dieser Strecke

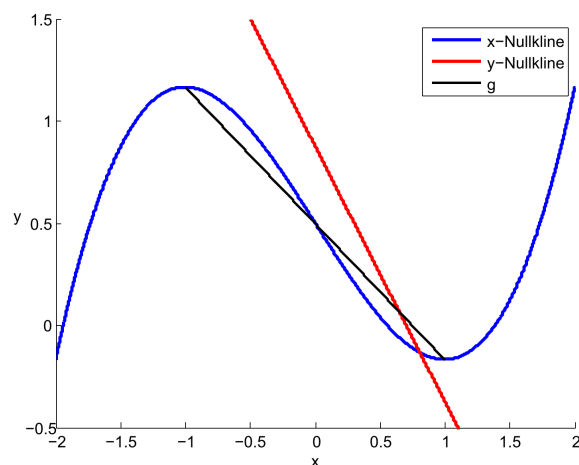


Abbildung 4.32: Das Geradenstück g als lineare Approximation des mittleren Teils der x -Nullkline

g können wir über den y -Wert des Tiefpunkts bei $x = 1$ im Fall $z = 0$ ermitteln. Dazu verwenden wir die Gleichung der x -Nullkline (4.8).

$$\begin{aligned} y &= \frac{x^3}{3} - x - z \\ &= \frac{1^3}{3} - 1 - 0 \\ &= -\frac{2}{3} \end{aligned}$$

z verschiebt auch im approximierten Fall die x -Nullkline in y -Richtung. Wir erhalten als lineare Annäherung g für den mittleren Ast der x -Nullkline:

$$g(x) = -\frac{2}{3}x - z \quad \text{für} \quad -1 \leq x \leq 1.$$

Die Berechnung des Schnittpunkts mit der y -Nullkline (Gleichung 4.9) fällt jetzt leichter.

$$\begin{aligned} -\frac{2}{3}\bar{x} - z &= \frac{a - \bar{x}}{b} \\ \Leftrightarrow \bar{x}\left(-\frac{2}{3} + \frac{1}{b}\right) &= \frac{a}{b} + z \\ \Leftrightarrow \bar{x} &= \left(\frac{a}{b} + z\right) / \left(\frac{3 - 2b}{3b}\right) \end{aligned}$$

$$\Leftrightarrow \quad \bar{x} = \frac{3a}{3-2b} + \frac{3bz}{3-2b}$$

Jetzt betrachten wir die bereits oben erwähnte Ungleichung:

$$\begin{aligned} -\gamma < \bar{x} < \gamma \\ -\gamma < \frac{3a}{3-2b} + \frac{3bz}{3-2b} < \gamma \\ \Leftrightarrow \quad -\gamma - \frac{3a}{3-2b} < \frac{3bz}{3-2b} < \gamma - \frac{3a}{3-2b} \\ \Leftrightarrow \quad \left(-\gamma - \frac{3a}{3-2b}\right) \cdot \frac{3-2b}{3b} < z < \left(\gamma - \frac{3a}{3-2b}\right) \cdot \frac{3-2b}{3b}. \end{aligned}$$

Diese Ungleichung bildet im Fall der linearen Approximation eine hinreichende Bedingung für z , um periodisches Verhalten zu verursachen. Exemplarisch ergeben sich für $a = 0,7$, $b = 0,8$ und $c = 3$ folgende gerundete Werte:

$$-1,43 < z < -0,32.$$

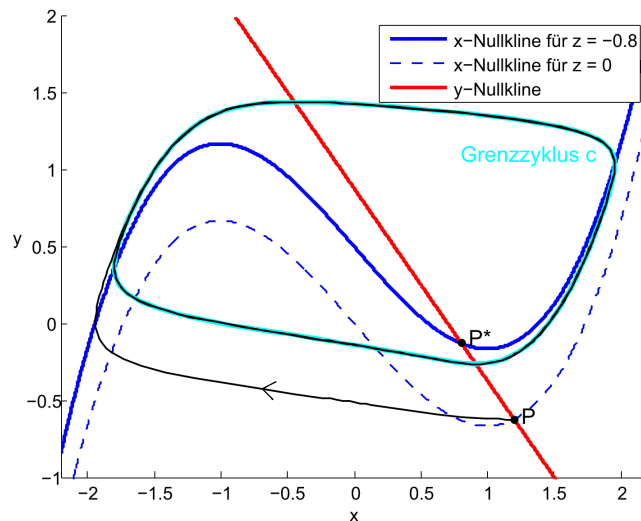
Sie entsprechen bis auf eine Ungenauigkeit der Größenordnung 10^{-2} den Grenzen für z , die sich für das System ohne lineare Approximation der x -Nullkline durch Ausprobieren ergeben. Das oben gefundene Intervall bildet also eine gute Näherung, für welche z sich periodisches Verhalten entwickelt. Die Idee der linearen Approximation stammt von Murray [18], S. 242.

Für das tatsächliche \bar{x} beschränken wir uns hier auf folgende Aussage: Bei einem konstanten negativen Impuls z mit einer Amplitude, die den x -Wert des stationären Punkts auf das Intervall $(-\gamma, \gamma)$ schiebt, zeigt das System einen stabilen Grenzzyklus. In diesem Fall liegt der stationäre Punkt irgendwo auf dem mittleren fallenden Ast der x -Nullkline.

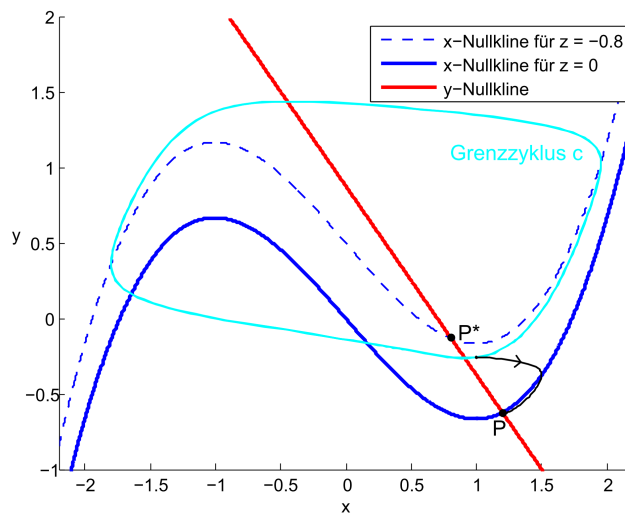
Wir stellen uns einen solchen Impuls z wieder als Rechteckfunktion vor. Zu Beginn ist das System im Ruhezustand P mit $z = 0$. Wird jetzt z. B. ein $z = -0,5$ angelegt, ist P nicht länger ein stationärer Punkt. P bildet die Anfangsbedingung für einen weiten Orbit, der gegen einen stabilen periodischen Grenzzyklus c konvergiert. Solange der Impuls $z \neq 0$ angelegt ist, beschreibt der Orbit immer wieder eine große Auslenkung; das System oszilliert (s. Abbildung 4.33(a)). Plottet man x gegen die Zeit t wie in Abbildung 4.34, erkennt man die unendliche Folge von Aktionspotenzialen. Der periodische Orbit ist also ein Modell für unendlich viele Aktionspotenziale. Den Übergang von einem stabilen stationären Zustand zu einem Grenzzyklus durch Veränderung eines Parameters bezeichnet man als Hopf-Bifurkation. Durch eine Anwendung des Hopf-Bifurkations-Theorems könnte man eine Aussage über die Periode des Grenzzyklus machen, die wir uns jedoch nicht genauer ansehen (vgl. Murray,

S. 243).

Setzen wir am Ende eines Rechteckimpulses $z = 0$, existiert wieder ein stabiler stationärer Punkt bei P . Je nachdem, ob sich der aktuelle Phasenpunkt gerade links oder rechts der Separatrix befindet, beschreibt der Orbit noch eine letzte große Auslenkung oder kehrt direkt zu P zurück. Der Ruhezustand ist wiederhergestellt (s. Abbildung 4.33(b)).



(a) Bei Anlegen des Impulses konvergiert der Orbit mit der Anfangsbedingung P gegen einen periodischen Grenzyklus c



(b) Wird wieder $z = 0$ gesetzt, kehrt das System zum Ruhezustand P zurück

Abbildung 4.33: Das Verhalten des Systems für einen Rechteckimpuls mit $z = -0,5$

Was bedeuten diese Erkenntnisse in Bezug auf das reale Neuron? Bei Expe-

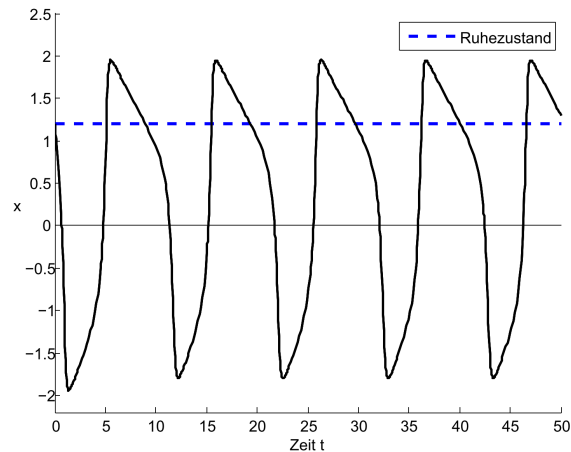


Abbildung 4.34: x in Abhängigkeit von t für einen konstanten negativen Impuls z mit hinreichend großem Betrag

rimenten an Tintenfischaxonen wird tatsächlich ein entsprechendes Verhalten beobachtet: Bei dauerhafter Reizung mit Strom einer bestimmten Amplitude kommt es zu einem wiederholten Generieren von Aktionspotenzialen - wenn auch in Experimenten stets endlich viele Aktionspotenziale beobachtet wurden. Man spricht von „repetitive firing“, von wiederholtem Feuern. Ein periodischer Grenzzyklus modelliert also eine unendliche Folge von Spikes (s. Abbildung 4.35).

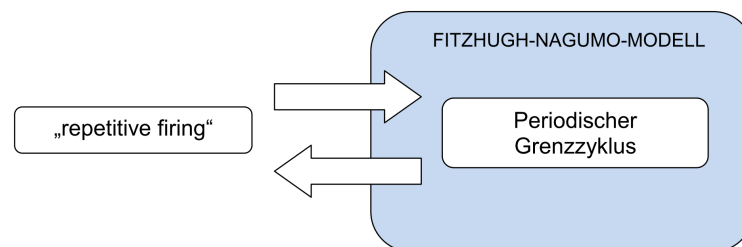


Abbildung 4.35: Ein periodischer Grenzzyklus als Entsprechung zu „repetitive firing“

Das Verhalten, bei instabilen stationären Punkten Oszillation zu zeigen, ist einer ganzen Klasse von Systemen gemein. Maßgeblich dafür ist je eine kubische Nullkline. Zu dieser Klasse gehört auch das in Abschnitt 4.2 eingangs erwähnte Van-der-Pol-System 4.1. Das periodische Verhalten dieses Systems ist neben der Erregbarkeit Grund dafür, weshalb FitzHugh überhaupt auf die Idee kam, gerade dieses System zu einem Neuronenmodell weiterzuentwickeln. Allgemein wird die Idee einer S -förmigen Nullkline bei vielen Phänomenen von Erregung und Oszillation ausgenutzt (vgl. Edelstein-Keshet [5], S. 333 f.).

4.4 Leistung und Grenzen des FitzHugh-Nagumo-Modells

Wir möchten auch einen kurzen Blick darauf werfen, was das FitzHugh-Nagumo-Modell zur Beschreibung von Neuronen nicht leisten kann. Wie bereits im Abschnitt 4.2 erwähnt, werden die Variablen des Differenzialgleichungssystems zwar mit bestimmten physiologischen Größen wie dem Membranpotenzial oder einem angelegten Strom in Verbindung gebracht, entsprechen ihnen aber nicht direkt. Wir können aus den numerischen Lösungen der Gleichungen 4.2 und 4.3 in dieser Form also nicht ohne Weiteres das exakte Membranpotenzial V in mV ablesen. Ob das System durch geeignete Transformationen diese Leistung doch erbringen kann, sei hier allerdings nicht weiter untersucht.

Das Fehlen eines tatsächlichen Alles-oder-nichts-Prinzips haben wir ebenfalls schon thematisiert. Neuronen haben - wie in Abschnitt 2.3 beschrieben - ein sehr scharfes Alles-oder-nichts-Verhalten. Erreicht das Membranpotenzial am Axonhügel eine relativ klar definierte Schwelle, feuert die Zelle, ansonsten verändert sich das Membranpotenzial entlang des Axons nicht. Wie wir in Abschnitt 4.3.2 untersucht haben, zeigt das FitzHugh-Nagumo-System ein etwas anderes Verhalten: Die Separatrix tritt als eine Quasi-Schwelle auf. Durch sehr kleine Abweichungen der Separatrix können alle Abschwächungen zwischen „alles“ oder „nichts“ gefunden werden. Diese Form abgeschwächter Aktionspotenziale wird zwar auch in einigen Experimenten zu Neuronen beobachtet, ist jedoch eher selten (vgl. FitzHugh [8], S. 452).

Nach den Überlegungen in Abschnitt 4.3.4 müssten Neuronen nach dem FitzHugh-Nagumo-Modell bei einem konstanten angelegten Strom innerhalb eines bestimmten Intervalls eine unendliche Folge von Aktionspotenzialen zeigen. Bei tatsächlichen Experimenten am Riesentintenfischaxon ist diese jedoch stets endlich. Je nach Alter und Verfassung des verwendeten Axons bricht die Folge der Aktionspotenziale früher oder später ab. Die Experimente deuten darauf hin, dass es in Neuronen bei einem gleichbleibenden Stromimpuls einen Anpassungsprozess gibt. Diese Akkomodation wird im FitzHugh-Nagumo-System nicht berücksichtigt (vgl. FitzHugh [8], S. 462 f.²).

In den vorangegangenen Abschnitten haben wir gesehen, dass jedoch viele Eigenschaften von Neuronen durch das FitzHugh-Nagumo-Modell akkurat abgebildet werden können, wie das Generieren eines einzigen Aktionspotenzials oder einer ganzen Folge von Spikes. Mithilfe des Modells lassen sich adäquat Voraussagen treffen, wie Neuronen bei bestimmten Reizen reagieren. Auch

²FitzHugh spricht auf diesen Seiten zwar vom Hodgkin-Huxley-Modell, erwähnt jedoch zuvor, dass beide Modelle das gleiche Verhalten zeigen.

werden die absolute und die relative Refraktärzeit gut qualitativ dargestellt.

Zusammenfassend können wir sagen, dass FitzHugh und Nagumo et al. mit ihrem Differenzialgleichungssystem meisterhaft das qualitative Verhalten von neuronaler Erregung beschreiben, ohne konkrete physiologische Mechanismen abzubilden. Das Modell zeigt in einer mathematisch verständlichen Form Wechselbeziehungen, die zum Feuern eines einzigen Aktionspotenzials oder zu Oszillation führen. Dabei ist die genaue algebraische Darstellung unbedeutend. Sie wurde möglichst einfach gewählt und kann verändert werden, ohne qualitative Unterschiede zu verursachen. Dazu lässt sich z. B. auf das System nach Murray [18], S. 240 f., verweisen. Man sollte das Modell also als Beispiel einer Menge von Systemen auffassen, die eine Quasi-Schwelle, Erregbarkeit und Oszillation zeigen. Letztendlich spielt das FitzHugh-Nagumo-Modell eine wichtige Rolle, um die Natur von erregbaren Systemen zu verstehen und weitere Neuronenmodelle zu entwickeln (vgl. FitzHugh [8], S. 464, sowie Murray [18], S. 244).

5 Neuronenmodelle in der Schule

Abschließend wollen wir untersuchen, inwiefern die behandelten Neuronenmodelle in den Unterricht an allgemeinbildenden Gymnasien eingebunden werden können. Dazu werfen wir zunächst einen Blick auf die curricularen Vorgaben. Schon in der Sekundarstufe I ist das mathematische Modellieren ein eigener großer Kompetenzbereich (vgl. Niedersächsisches Kultusministerium [20], S. 17 f.). Im Kerncurriculum für die gymnasiale Oberstufe findet man zudem:

„Für die Vertiefung der allgemeinen Bildung [...], sollte der Mathematikunterricht folgende Erfahrungen ermöglichen:

Mathematik bietet eine Vielzahl von Modellen zur Beschreibung der Welt um uns. Dabei erweist sich Mathematik als eine weltzugewandte, nützliche Wissenschaft.[...]“

(Niedersächsisches Kultusministerium [22], S. 7)

Joachim Engel, ein Professor für Mathematikdidaktik, erklärt dazu die Problematik: Die Mathematik sei zwar „Grundlage unserer technologischen Gesellschaft“ (Engel [6], S. 3). Viele Menschen haben dennoch die völlig falsche Vorstellung, Mathematik sei weltfremd und nutzlos (vgl. Engel [6], S. 3). Neuronenmodelle bieten die Chance, diese Fehlvorstellung auszuräumen: Sie sind nicht aus didaktischen Gründen künstlich angelegt, sondern haben eine große Relevanz für die aktuelle Forschung und Entwicklung. Auch im Kerncurriculum für Biologie findet man Modelle. Dort wird folgende Kompetenz gefordert:

„Die Schülerinnen und Schüler wenden Modelle an, erweitern sie und beurteilen die Aussagekraft und Gültigkeit.“

(Niedersächsisches Kultusministerium [21], S. 17)

Auch wenn nicht explizit mathematische Modelle oder sogar Neuronenmodelle vorgeschlagen werden, bilden sie ein gutes Beispiel, wie Naturwissenschaften und Mathematik sinnvoll ineinandergreifen.

Auch jenseits curricularer Vorgaben lassen sich Neuronenmodelle in der Schule rechtfertigen: Sie verbinden Mathematik mit Biologie sowie mit Teilaspekten aus der Physik und Chemie, eignen sich also hervorragend für fächerübergreifenden Unterricht. Zudem sind sie - wie bereits erwähnt - Teil aktueller Forschung und Entwicklung. So ist die Schülerneugier leicht anzuregen, z. B. durch Einbindung von Neuronenmodellen in die Reizthemen Robotik oder Hirnforschung. Auf einer Metaebene bieten die Neuronenmodelle ebenfalls eine

große Chance. Schülerinnen und Schüler haben häufig die Vorstellung, Modelle sehen ihrem Vorbild zumindest ähnlich. Mit Neuronenmodellen, bei denen die Formeln natürlich nicht aussehen wie eine Nervenzelle, kann diese Fehlvorstellung ausgeräumt werden. Gleichzeitig können Schülerinnen und Schüler ein hohes Abstraktionsvermögen entwickeln.

Warum werden Neuronenmodelle dann nicht sofort in jeden Lehrplan eingebunden? Natürlich bringen sie auch Probleme mit sich. Das größte sind die mangelnden Voraussetzungen der Schülerinnen und Schüler bezüglich des Fachwissens. Auch dazu werfen wir einen Blick in das Kerncurriculum. Im Fach Biologie werden in der gymnasialen Oberstufe sowohl auf grundlegendem als auch auf erhöhtem Niveau Nervenzellen und die Entstehung und Weiterleitung elektrischer Potenziale thematisiert (vgl. Niedersächsisches Kultusministerium [21], S. 22). Jedoch belegt nicht jede mathematikinteressierte Schülerin und jeder mathematikinteressierte Schüler tatsächlich Biologie in der Oberstufe. Die biologischen Grundlagen müssten für das Verständnis von Neuronenmodellen jedoch auf jeden Fall geschaffen werden.

Noch problematischer wird es mit den mathematischen Lehrvoraussetzungen. Schülerinnen und Schüler lernen in der Schule Funktionen und Ableitungen kennen, doch schon bei eindimensionalen Differenzialgleichungen wird es schwierig. In den curricularen Vorgaben finden wir:

„Im erhöhten Anforderungsniveau werden an geeigneten Beispielen aus dem Bereich Wachstum die Zusammenhänge zwischen den entsprechenden Funktionen und ihren Ableitungsfunktionen aufgezeigt und interpretiert, wie sie sich in den dazugehörigen Differenzialgleichungen widerspiegeln.“

(Niedersächsisches Kultusministerium [22], S. 35)

Zudem werden als optionale Ergänzung Lösungsverfahren einfacher Differenzialgleichungen vorgeschlagen (vgl. Niedersächsisches Kultusministerium [22], S. 35). Das Integrate-and-Fire-Modell, das teilweise aus einer eindimensionalen Differenzialgleichung besteht, könnte mit diesen Voraussetzungen noch betrachtet werden. Mit mehrdimensionalen Differenzialgleichungssystemen kommen Schülerinnen und Schüler im Mathematikunterricht in der Regel nicht in Kontakt. Erfahrungen mit qualitativen Überlegungen bezüglich zweidimensionaler Systeme könnten Schülerinnen und Schüler höchstens aus dem Fach Biologie mitnehmen. In der gymnasialen Oberstufe sollen Schülerinnen und Schüler Wechselbeziehungen zwischen Organismen erläutern (vgl. Niedersächsisches Kultusministerium [21], S. 21). Dabei kann ein mathematisches Räuber-Beute-Modell Unterrichtsgegenstand sein. Jedoch ist auch ein solches Mo-

dell optional und wird vermutlich eher selten explizit mathematisch analysiert. Viel eher werden hier nur die dynamischen Variablen und besonderen Zustände interpretiert, ohne die Mathematik dahinter zu verstehen. Zusammenfassend scheint eine Thematisierung des zweidimensionalen FitzHugh-Nagumo-Systems oder gar des aus vier gekoppelten Differenzialgleichungen bestehenden Hodgkin-Huxley-Modells allein mit Schulwissen als Voraussetzung unmöglich.

Was bedeutet das für die Umsetzung? Sollten Neuronenmodelle also doch keinen Einzug in die Schule halten? Für das in Abschnitt 3.3 vorgestellte Hodgkin-Huxley-Modell kann die Frage klar verneint werden. Vier gekoppelte Differenzialgleichungen, deren Darstellung selbst einem Biophysiker wie FitzHugh zu umständlich erscheint, haben kaum einen didaktischen Wert für die Schule. Bezüglich der mathematischen Voraussetzungen unkomplizierter ist die McCulloch-Pitts-Zelle (s. Abschnitt 3.1). Sie könnte im Rahmen des Kompetenzbereichs Modellierung, zu Themen wie künstlicher Intelligenz oder auch im Informatikunterricht einen wertvollen Beitrag leisten - durchaus auch im regulären Unterricht. Auch das Integrate-and-Fire-Modell aus Abschnitt 3.2 könnte an geeigneter Stelle in den Unterricht eingebunden werden. Da eine mathematisch gehaltvolle Betrachtung des Modells jedoch auch die Lösung der Differenzialgleichung beinhaltet, ist das Thema eher für starke und über normale Unterrichtsinhalte hinaus interessierte Schülerinnen und Schüler geeignet. Beispielsweise könnte das Integrate-and-Fire-Neuron Inhalt einer Facharbeit sein, die ja über den Kern hinausgehende Inhalte erfassen sollte.

Welche Chancen und Möglichkeiten bietet das FitzHugh-Nagumo-Modell für die Schule? Die Probleme bleiben: Ein zweidimensionales Differenzialgleichungssystem in der Schule mathematisch zu verstehen, gestaltet sich als schwierig und erscheint wenig sinnvoll. Eine ausführliche Untersuchung des FitzHugh-Nagumo-Modells ist also nicht ratsam. Auch eine kurze qualitative Untersuchung ist problematisch: Anders als beim Räuber-Beute-Modell können die Variablen hier nicht direkt als reale Größen interpretiert werden. Auch eine direkte biologische Interpretation bestimmter Zustände erscheint schwierig. Man könnte jedoch über folgende Unterrichtsidee nachdenken: Als Vorbereitung entwickeln die Schülerinnen und Schüler jenseits konkreter mathematischer Strukturen ein Gefühl für ein zweidimensionales Differenzialgleichungssystem. Ohne Begriffe wie Orbit, Fluss oder Stabilität zu verwenden, kann ein Input dazu in etwa lauten:

Das System definiert für jeden Punkt der Ebene eine Richtung. Man kann es sich wie die Wasserströmung auf der Oberfläche eines Sees vorstellen. Setzen wir dort ein Papierschiffchen aufs Wasser,

schiebt die Strömung diesen Punkt weiter, jeweils abhängig vom aktuellen Ort des Schiffchens.

Anschließend wird das Phasenportrait des FitzHugh-Nagumo-Modells inklusive seines Vektorfelds untersucht - nach Möglichkeit mit animierten Orbits, die teils links, teils rechts der Separatrix starten. Die Abbildungen könnten wie Abbildung 4.10 auf Seite 50 und wie Abbildung 4.29(a) auf Seite 75 aussehen. Optimalerweise sollten die Schülerinnen und Schüler sogar selbst „Startpunkte“ in eine Animation eingeben und die zugehörigen „Kurven“ beobachten können. Bei ausreichender Kenntnis von Aktionspotenzialen und zugehörigen biologischen Begriffen kann eine Aufgabenstellung jetzt lauten:

Erläutern Sie, inwiefern sich das Verhalten einer Nervenzelle in diesem mathematischen System widerspiegelt.

Als Tipp können die Begriffe Aktionspotenzial, Schwellenpotenzial und Ruhepotenzial in der Interpretation gefordert werden. Eine Lösung der Aufgabe kann - bis auf die Fachbegriffe - aussehen wie in den Abbildungen 4.5, 4.12 und 4.16. Die Schülerinnen und Schüler erkennen dabei, dass das mathematische System wie das Neuron eine Art Ruhezustand, eine Schwelle und eine weite Kurve als Modell eines Aktionspotenzials zeigt.

Für eine adäquate Antwort müssen Schülerinnen und Schüler sehr abstrakt denken. Es ist sicher interessant zu beobachten, ob und wie Schülerinnen und Schüler diese erforderliche Kompetenz entwickeln oder bereits entwickelt haben. Eine große Chance der Aufgabe ist es, die Fehlvorstellung einer visuellen Ähnlichkeit zwischen Modell und realem Objekt auszuräumen. Darüber hinaus werden erweiterte Kompetenzen in Bezug auf Abstraktion und Interpretation erworben. Zusätzlich beinhaltet die Aufgabe, eine Brücke von der Mathematik zur Biologie zu schlagen, und zeigt damit, wie eng die Fächer entsprechend eines Modellierungskreislaufs manchmal ineinander verzahnt sind und welchen Nutzen die Mathematik für die „Welt um uns“ (Niedersächsisches Kultusministerium [22], S. 7) hat.

Die Unterrichtsidee ist unerprobt und nicht ausgearbeitet. Sie ist also nicht als Anleitung für guten Mathematikunterricht zu verstehen. Vielmehr soll sie (angehenden) Lehrerinnen und Lehrern als Inspiration dienen. Sie soll dazu anregen, über Neuronenmodelle in der Schule nachzudenken, sich eine eigene Meinung zu dieser Thematik zu bilden und vielleicht die ein oder andere Idee in der Schule auszuprobieren.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Amann, H. (1995): Gewöhnliche Differentialgleichungen. Berlin, New York: de Gruyter
- [2] Chicone, C. (2006): Ordinary Differential Equations with Applications. New York: Springer
- [3] Cowan, J. D. (1990): Discussion: McCulloch-Pitts and related neural nets from 1943 to 1989. Bulletin of Mathematical Biology, Vol.52(1), S. 73-97
- [4] Dayan, P.; Abbott, L. F. (2001): Theoretical Neuroscience. Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems. Cambridge/ London: The MIT Press
- [5] Edelstein-Keshet, L. (2005): Mathematical Models in Biology. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics
- [6] Engel, J. (2010): Anwendungsorientierte Mathematik: Von Daten zur Funktion. Eine Einführung in die mathematische Modellbildung für Lehramtsstudierende. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag
- [7] FitzHugh, R. (1960): Threshold and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations. J. Gen. Physiol., 43, S. 867-896
- [8] FitzHugh, R. (1961): Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. Biophys. J., 1, 445-466
- [9] Gerstner, W.; Kistler, W. (2002): Spiking Neuron Models. Single Neurons, Populations, Plasticity. Cambridge: University Press
- [10] Grüne L.; Junge O. (2009): Gewöhnliche Differentialgleichungen: eine Einführung aus der Perspektive der dynamischen Systeme. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag
- [11] Harmand, P. (Sommersemester 2013): Materialien zur Vorlesung „Mathematische Modellierung“. Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
- [12] Haderl, K. P. (1974): Mathematik für Biologen. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag
- [13] Izhikevich, E. M. (2007): Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting. Cambridge/ London: The MIT Press

- [14] Kandel, E. R. et al. (2011): Neurowissenschaften. Eine Einführung. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag
- [15] Markl, J. et al. (2006): Purves Biologie. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag
- [16] Markl, J. et al. (2011): Purves Biologie. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag
- [17] Mizraji, E.; Lin J. (2011): Logic in a Dynamic Brain. Bulletin of Mathematical Biology, Vol.73(2), S. 373-397
- [18] Murray, J. D. (2002): Mathematical Biology. I. An Introduction. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag
- [19] Nagumo J. et al. (1962): An active pulse transmission line simulating nerve axon. Proc IRE., 50, S. 2061–2070
- [20] Niedersächsisches Kultusministerium (Hrsg.) (2006): Kerncurriculum für das Gymnasium - Schuljahrgänge 5-10. Mathematik. Hannover: http://db2.nibis.de/1db/cuvo/datei/kc_gym_mathe_nib.pdf (Zugriff: 20.07.2015)
- [21] Niedersächsisches Kultusministerium (Hrsg.) (2009): Kerncurriculum für das Gymnasium - gymnasiale Oberstufe. Biologie. Hannover: http://db2.nibis.de/1db/cuvo/datei/kc_biologie_go_i_2009.pdf (Zugriff: 20.07.2015)
- [22] Niedersächsisches Kultusministerium (Hrsg.) (2009): Kerncurriculum für das Gymnasium - gymnasiale Oberstufe. Mathematik. Hannover: http://db2.nibis.de/1db/cuvo/datei/kc_mathematik_go_i_2009.pdf (Zugriff: 07.07.2015)
- [23] Schupp, H. (1988): Anwendungsorientierter Mathematikunterricht in der Sekundarstufe I zwischen Tradition und neuen Impulsen. Der Mathematikunterricht 36 (6), S. 5-16
- [24] Veblen O. (1905): Theory on plane curves in non-metrical analysis situs. In: Transactions of the American Mathematical Society, Band 6, S. 83–98

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Außerdem versichere ich, dass ich die allgemeinen Prinzipien wissenschaftlicher Arbeit und Veröffentlichung, wie sie in den Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg festgelegt sind, befolgt habe.

Unterschrift