

Elektrische Aktivität des Herzens

Marko Ernsting und Joanna Tendera

Differentialgleichungen in der Biomedizin (SS 09)

17.06.2009

Gliederung

Übersicht: Herz

Physiologie der Herzzellen

- Herzzellen

- Ionenkanäle und Aktionspotentiale

Ionenflußmodelle

- Channel-Gating

- Hodgkin-Huxley

- FitzHugh-Nagumo

- Noble

- Modelle für Ventriculäre Zellen

- Stabilität

Modellierung des Herzens

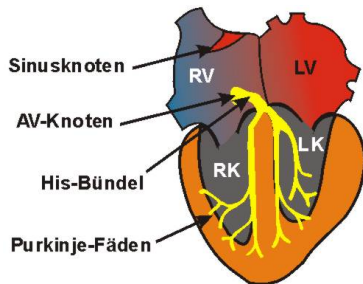
Was kann modelliert werden:

- ▶ Mechanische Aktivität
- ▶ Elektrische Aktivität (Thema dieses Vortrags)
- ▶ Vom EKG auf elektrische Aktivität schließen

Warum modellieren wir:

- ▶ Wirkung von Medikamenten simulieren
- ▶ Krankheiten (Arrhythmien, etc.)

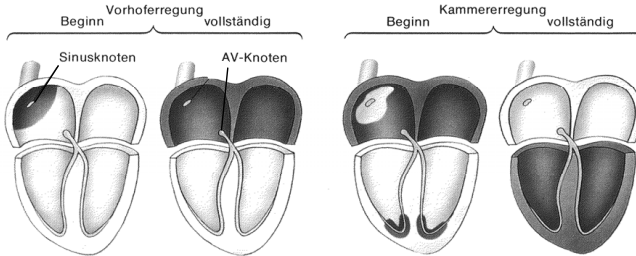
Mechanische Funktionsweise des Herzens



Der Blutkreislauf:

1. Vorhöfe (Atria) pumpen Blut in die Herzkammern
2. Herzklappen schließen
3. Herzkammern (Ventrikel) pumpen Blut in den Kreislauf bzw. die Lunge

Elektrische Funktionsweise des Herzens



Das Erregungsleitungssystem:

1. Sinusknoten ist Hauptschrittmacher und erregt die Vorhöfe und schließlich den AV-Knoten
2. der erregte AV-Knoten verzögert die Signalweiterleitung
3. einige 100 Millisekunden springt Erregung auf His-Bündel
4. dieses aktiviert die Purkinje-Fasern

Inhalt

Übersicht: Herz

Physiologie der Herzzellen

Herzzellen

Ionenkanäle und Aktionspotentiale

Ionenflußmodelle

Channel-Gating

Hodgkin-Huxley

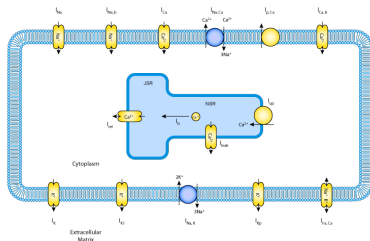
FitzHugh-Nagumo

Noble

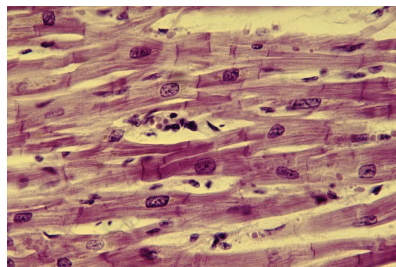
Modelle für Ventriculäre Zellen

Stabilität

Die Herzzelle



(a) Modell einer Kardialzelle



(b) Kardialmuskelzellen

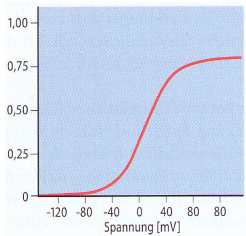
- ▶ Membran trennt Innen- und Außenbereich der Zelle und ist elektrischer Isolator
- ▶ Konzentrationsunterschiede und Ladung der Ionen führen zu Spannungsgefälle
- ▶ Ionenkanäle für Ionen-Transport der Ionen durch die Membran
- ▶ *Gap-Junctions* zwischen Zellen sorgen für *schnellen* interzellulären Ionen-Transport
- ▶ Sarkoplasmatisches Retikulum (SR) als Calciumspeicher

Ionenkanäle

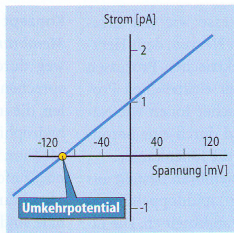
- ▶ Ionenkanäle transportieren ausgewählte Ionentypen durch die Zellmembran.
- ▶ Konzentrationsgradient und Potentialdifferenz der Ionen bilden Membranspannung V_m
- ▶ Gleichgewicht bzw. Umkehrpotential E_m berechnen durch: Nernst-Gleichung, Goldman-Hodgkin-Katz
- ▶ Elektrochemische Triebkraft ist $(V_m - E_m)$

Ionenfluß I_{Ion} (für spannungsabhängige Ionenkanäle) hängt ab von Leitfähigkeit des Ionenkanaltyps und Triebkraft (Ohmsches Gesetz).

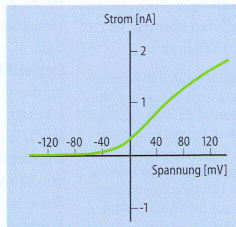
$$I_{\text{Ion}} = c_{\text{Ion}}(V_m - E_m) \quad (1)$$



(c)
Offenwahrscheinlichkeit



(d) Einzelkanal-
Stromamplitude



(e) Stromamplitude 10^6
Kanäle

Leitfähigkeit der Ionenkanäle für Ion ist Produkt von

- ▶ Leitfähigkeit eines einzelnen Kanals (g)
- ▶ Anzahl der Kanäle (N)
- ▶ Wahrscheinlichkeit, dass ein Kanal offen ist (p)

In (1) einsetzen:

$$I_{\text{Ion}} = c_{\text{Ion}}(V_m - E_m) = gNp(V_m - E_m)$$

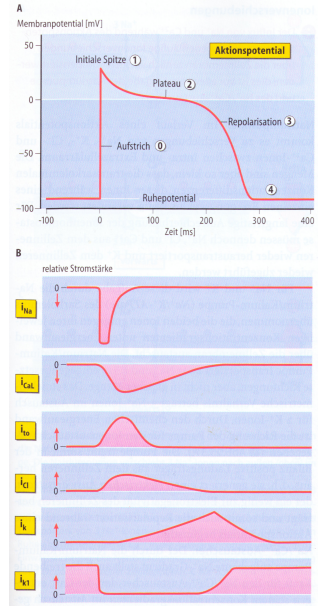
Aktionspotential

Aktionspotential:

- ▶ Aktionspotential ist Änderung der Membranspannung (Abb. A).
- ▶ Ergibt sich durch die Addition aller Ionenkanäle und Pumpen (Abb. B).
- ▶ Einteilung in 5 Phasen.

Ruhepotential:

- ▶ Das Potential der nicht erregten Zelle.
- ▶ Stimmt meist mit $E_{K^+} = -90 \text{ mV}$ überein.



Überblick: Wichtige Ionenkanäle des Herzens

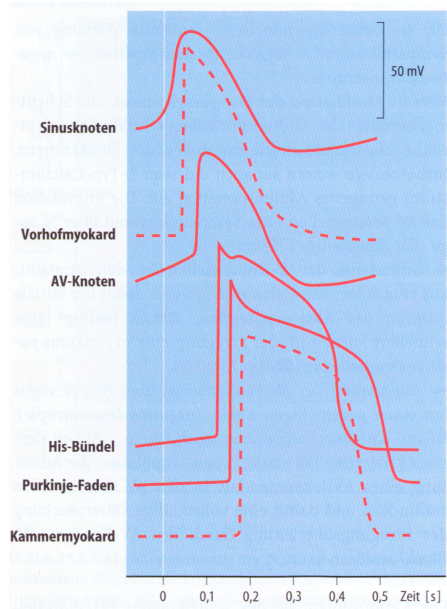
Strom	Ladung	Richtung	Aktiviert durch	Funktion
i_{Na}	Na^+	einwärts	Depolarisation	Anstieg
i_{CaL}	Ca^{2+}	einwärts	Depolarisation	Plateau
i_{to}	K^+	außwärts	Depolarisation	kurz nach Spitze
i_k	K^+	außwärts	Depolarisation	Repolarisierung
i_{k1}	K^+	außwärts	Hyperpolarisation	Ruhepotential
i_{Cl}	Cl^-	außwärts	Ca^{2+} Konzent.	kurz nach Spitze
i_p	$Na^+ K^+$	Na^+ raus K^+ rein	Na^+ Konzent.	$2K^+ \longleftrightarrow 3Na^+$

Tabelle: Ausgewählte Ionenkanäle der Herzzellen

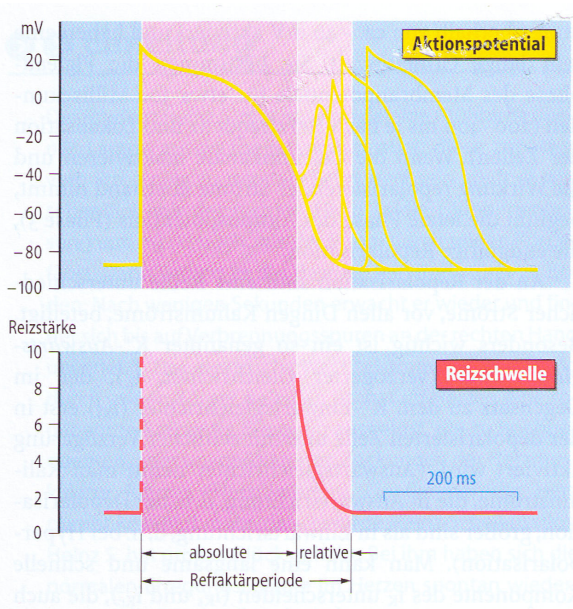
Aktionspotentiale der verschiedenen Herzzellen

Die Abbildung zeigt die Aktionspotentiale der verschiedenen Herzzellen.

- ▶ $t = 0$ Startpunkt des Aktionspotentials beim Sinusknoten.
- ▶ Gestrichelte Linien Aktionspotentiale der Muskelgewebe von Vorhof und Kammern



Plateauphase, Refraktärphase



Inhalt

Übersicht: Herz

Physiologie der Herzzellen

Herzzellen

Ionenkanäle und Aktionspotentiale

Ionenflußmodelle

Channel-Gating

Hodgkin-Huxley

FitzHugh-Nagumo

Noble

Modelle für Ventriculäre Zellen

Stabilität

Channel-Gating: Modellierung

Wir suchen Funktion:

$$\begin{aligned} g &\hat{=} \text{Anteil der offenen Kanäle (} = \frac{[O]}{[O] + [C]} \text{)} \\ &\hat{=} \text{Wahrscheinlichkeit, dass ein Kanal offen ist} \end{aligned}$$

Konzentrationen: $[O]$ offener Kanäle, $[C]$ geschlossener Kanäle.

Annahme: $[O] + [C] = \text{const.}$

Channel-Gating: Modellierung

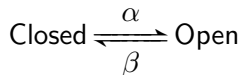
Wir suchen Funktion:

$$\begin{aligned} g &\hat{=} \text{Anteil der offenen Kanäle (} = \frac{[O]}{[O] + [C]} \text{)} \\ &\hat{=} \text{Wahrscheinlichkeit, dass ein Kanal offen ist} \end{aligned}$$

Konzentrationen: $[O]$ offener Kanäle, $[C]$ geschlossener Kanäle.

Annahme: $[O] + [C] = \text{const.}$

Öffnen und Schließen des Kanals als Reaktion mit spannungsabhängigen Reaktionskonstanten α , β :



Mit: Öffnungsrate $= \alpha(1 - g)$ und Schließrate $= \beta g$

Channel-Gating: Modellierung (2)

Anteil offener Kanäle im Gleichgewichtszustand g_{∞} , falls:

$$\alpha(1 - g) = \beta g \quad \Longrightarrow \quad g_{\infty} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \quad (2)$$

Channel-Gating: Modellierung (2)

Anteil offener Kanäle im Gleichgewichtszustand g_{∞} , falls:

$$\alpha(1 - g) = \beta g \quad \Longrightarrow \quad g_{\infty} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} \quad (2)$$

Es gilt (nach Massenwirkungsgesetz): Die Änderungsrate von g ist bestimmt durch die Differenz der Öffnungs- und Schließrate. Also:

$$\frac{dg}{dt} = \alpha(1 - g) - \beta g \quad (3)$$

(3) mit (2) und *Zeitkonstante* $\tau = 1/(\alpha + \beta)$ umschreiben zu:

$$\frac{dg}{dt} = (g_{\infty} - g)/\tau \quad (4)$$

Zeitkonstante τ ist die Zeiteinheit in der 63,2% Gleichgewichtspotentials g_{∞} erreicht sind.

Channel-Gating: Modellierung (3)

Lösung von (4):

$$g(t) = g_{\infty} - (g_{\infty} - g_0)e^{-t/\tau}$$

mit $g_{\infty} = \alpha/(\alpha + \beta)$, $\tau = 1/(\alpha + \beta)$ und g_0 Anfangswert.

τ ist spannungsabhängig. Manchmal ist Vereinfachung möglich. Annahme: α , β konstant, dann geht g mit steigendem t gegen Gleichgewichtszustand g_{∞} . Geschwindigkeit ist bestimmt durch Zeitkonstante τ .

Wenn $\tau \ll 1$, dann erreicht g schnell g_{∞} . Damit kann g_{∞} als Näherungswert für $g(t)$ benutzt werden.

Channel-Gating: Zusammenfassung

Vorgehen zur Bestimmung der Öffnungsrate von Ionenkanal:

1. Isolieren eines Kanals und Untersuchung seines Verhaltens (→ Voltage-Clamp-Technik).
2. α und β an die Daten anpassen

Bsp für I_k :

$$\alpha = \frac{0.4(v - 20)}{1 - \exp(-(v - 20)/13)}, \quad \beta = \frac{1.7(v + 80)}{\exp((v + 80)/15) - 1}$$

vom Boltzmann-Typ, Konstanten, später mehr

Diffizilere Kanäle (→ Inward-Going-Rectification) oder Kanäle aus mehreren Teilen darstellen als Produkt mehrerer Gating-Variablen:

$$O = g^n h^m, \quad O, h, g \in [0, 1].$$

Nachteile des Modells: Weit entfernt von der realen Physiologie.

Hodgkin-Huxley

- ▶ betrachten 3 Ströme I_{Na} , I_K , I_L
- ▶ werden durch Gatingvariablen kontrolliert: I_{Na} , I_K
- ▶ ist eine lineare, zeitunabhängige Funktion: I_L
- ▶ $I_{Na} = g_{Na} m^3 h (v - v_{Na})$
 $I_K = g_K n^4 (v - v_K)$
 $I_L = g_L (v - v_L)$
wobei m, h, n folgende Differenzialgleichung erfüllen müssen



$$\frac{dg}{dt} = \alpha_g(v)(1 - g) - \beta_g(v)g \quad (5)$$

$$C_m \frac{dv}{dt} = -I_{\text{ion}} + I_{\text{app}} \quad (6)$$

$$C_m \frac{dv}{dt} = -g_{Na} m^3 h (v - v_{Na}) - g_K n^4 (v - v_K) - g_L (v - v_L)$$

Hodgkin-Huxley

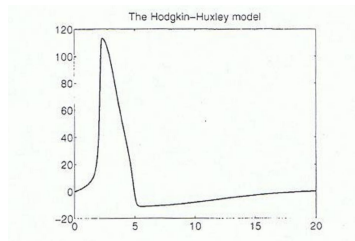
ganz allgemein gilt:

$$I_{\text{ion}}(v, w, c) = \sum_{k=1}^P g_k(c) \prod_{j=1}^M w_j^{p_{jk}} (v - v_k(c)) + I_0(v, c) \quad (7)$$

$$\frac{dw_j}{dt} = R_j(v, w_j) = \alpha_j(v)(1 - w_j) - \beta_j(v)w_j \quad \alpha_j, \beta_j < 0$$

$$w_j(x, 0) = w_{j,0}(x) \quad 0 \leq w_j \leq 1 \quad j = 1, \dots, M$$

$$\frac{dc_k}{dt} = S_k(v, w, c) \quad c_k(x, 0) = c_{k,0}(x) \quad k = 1, \dots, Q$$



FitzHugh-Nagumo

- ▶ Hodgkin-Huxley Modell mit nur 1 Gatingvariable und keinem Einfluss der Ionenkonzentration
- ▶ Annahme: $v_{\text{rest}} = 0$
- ▶ allgemeine Formel

$$I_{\text{ion}}(v, w) = g(v) + \beta w \quad (8)$$

$$R(v, w) = \eta v - \gamma w \quad (9)$$

wobei g kubische Funktion, $\beta, \eta, \gamma < 0$

- ▶ Beispiel:

$$\frac{dv}{dt} = c_1 v(v - a)(1 - v) - c_2 w + i_{\text{app}} \quad (10)$$

$$\frac{dw}{dt} = b(v - c_3 w) \quad (11)$$

wobei a, b, c_1, c_2, c_3 gegebene anzupassende Parameter sind

- ▶ Problem: Zellhyperpolarisation in der Repolarisationsphase

FitzHugh-Nagumo modifiziert

- ▶ Modifizierung durch Roger und McCulloch



$$\frac{dv}{dt} = c_1 v(v - a)(1 - v) - c_2 vw + i_{app} \quad (12)$$

$$\frac{dw}{dt} = b(v - c_3 w) \quad (13)$$

- ▶ sei $v_{amp} = v_{peak} - v_{rest}$

- ▶ $V := v_{amp} v + v_{rest}$

$$W := v_{amp} w$$

- ▶ auflösen nach v, w und einsetzen in (12) und (13) ergibt mit

$$v_{th} = v_{rest} - a v_{amp} \text{ und } I_{app} = i_{app} v_{amp}$$

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} = & \frac{c_1}{v_{amp}^2} (V - v_{rest})(V - v_{th})(v_{peak} - V) \\ & - \frac{c_2}{v_{amp}} (V - v_{rest})W + I_{app} \end{aligned} \quad (14)$$

$$\frac{dW}{dt} = b(V - v_{rest} - c_3 w)$$

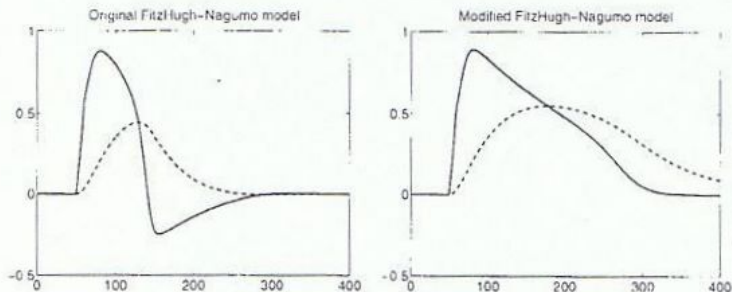


Fig. 2.2. Plots of v (solid) and w (dashed) for the original and modified FitzHugh-Nagumo model.

Noble

- ▶ Zeigt das Aktionspotenzial der Purkinje- Faser
- ▶ betrachtet einen Natrium- und zwei Kaliumflüsse, der Leakagefluss wird 0 gesetzt

$$-C_m \frac{dv}{dt} = g_{Na}(v - v_{Na}) + (g_{K1} + g_{K2})(v - v_K) + I_{app} \quad (15)$$

- ▶ wobei

$$g_{K2} = \bar{g}_{K2} n^4$$

$$g_{K1} = 1,2 \exp\left(-\frac{v+90}{50}\right) + 0,015 \exp\left(\frac{v+90}{60}\right)$$

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h + g_i$$

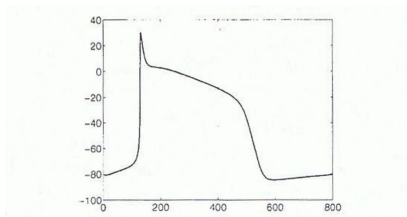


Fig. 2.8. Action potential for a Purkinje fibre cell, computed with the Noble model.

Modelle für Ventriculäre Zellen

- ▶ Beeler und Reuter
- ▶ Unterschied zu den Purkinje-Faser-Zellen ist die Rolle des Calciums
- ▶ betrachte folgende Flüsse
 - ▶ schneller einwertige Natriumfluss I_{Na}
 - ▶ langsamer einwertige Calciumfluss I_S
 - ▶ 2 auswertige Kaliummflüsse I_K, I_x
- ▶ diese werden durch 6 Gatingvariablen kontrolliert
- ▶ also haben wir 8 Zustandsvariablen

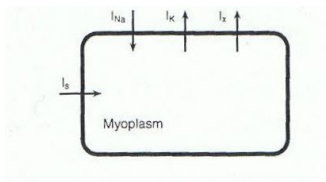


Fig. 2.9. The ionic currents in the Beeler-Reuter model.



$$-C_m \frac{dv}{dt} = I_{Na} + I_K + I_x + I_s + I_{app} \quad (16)$$

$$\frac{dg}{dt} = \alpha_g(1 - g) - \beta_g g \quad (17)$$

$$g = m, h, j, d, f, x$$

$$\frac{dc}{dt} = 0,007(1 - c) - I_s \quad (18)$$

► $c = 10^7 [Ca_i]$

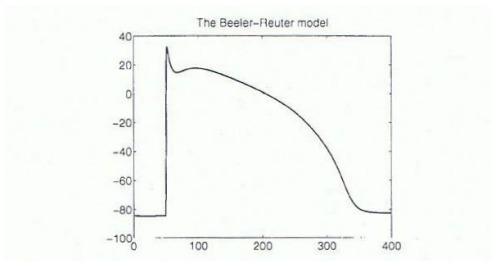


Fig. 2.10. Action potential for a ventricular cell, computed with the Beeler-Reuter model.

Modelle für Ventriculäre Zellen

- ▶ Luo-Rudy
- ▶ Erweiterung des Beeler-Reuter-Modells
- ▶ betrachten 6 Ströme
 - ▶ I_{Na} normale schneller Natriumfluss
 - ▶ I_{Si} langsamer einwertiger Calciumfluss
 - ▶ I_K zeitabhängiger Kaliumfluss
 - ▶ I_{K1} zeitunabhängiger Kaliumfluss
 - ▶ I_b passiver Background-Fluss
 - ▶ I_{Kp} Plateaukaliumfluss
- ▶ 7 Gatingvariablen
- ▶ 9 Differenzialgleichungen

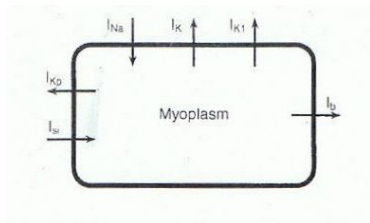


Fig. 2.11. The Luo-Rudy 1991 model for ventricular cells.

Modelle für Ventriculäre Zellen

$$-C_m \frac{dv}{dt} = I_{Na} + I_{Si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b + I_{app} \quad (19)$$

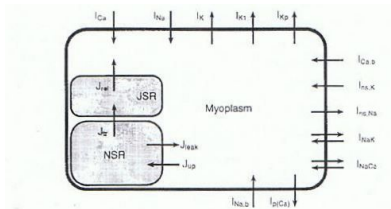
$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -0,0001 I_{Si} + 0,07(0,0001 - [Ca]_i) \quad (20)$$

$$\frac{dg}{dt} = \alpha_g(1 - g) - \beta_g g \quad (21)$$

mit $g = m, h, j, d, f, x, x_i$

Modelle für Ventriculäre Zellen

- ▶ Luo-Rudy phase two model
- ▶ insgesamt 12 Membranflüsse mit Pumpen/Austauschern
- ▶ Erweiterung auf Ionenkonzentration von Kalium und Natrium
- ▶ aus $v_{eq} = \frac{RT}{ZF} \ln\left(\frac{c_e}{c_i}\right)$ folgt: Änderung im Gleichgewichtspotential \Rightarrow Änderung jedes Ionenflusses
- ▶ Beschreibung interner Flüsse wie Ein-/Ausstrom von Calcium ins Sacroplasmic reticulum (SR)
- ▶ SR ist aufgeteilt in 2 Kompartimente
 1. network SR (NSR)
Aufnahme vom Calcium aus dem Myoplasma
 2. junctional SR (JSR)
Abgabe des Calciums an das Myoplasma



Modelle für Ventriculäre Zellen

- ▶ Beschreibung der Calcium-Bewegung im SR
- ▶ Unterscheidung von 3 intrazellulären Calciumkonzentrationen $[Ca]_i$, $[CA]_{NSR}$, $[CA]_{SR}$
- ▶ Beschreibung von 4 Strömen
 - ▶ J_{up} Aufnahme von Calcium ins NSR
hängt von $[CA]_i$ ab
 - ▶ J_{leak} Leakagefluss vom NSR zum Myoplasma
abhängig von $[CA]_{NSR}$
 - ▶ J_{tr} Transferfluss von NSR zu JSR
abhängig von $[CA]_{NSR}$ und abhängig von $[CA]_{JSR}$
 - ▶ J_{rel} Abgabe von Calcium ans Myoplasma vom JSR
abhängig von der Gesamtkonzentration im Myoplasma ab

Modelle für Ventriculäre Zellen

- ▶ Jafri et al
- ▶ Einbezug eines Subspace, dort fließen der inwertige Calcium- und JSRfluss ein und als ein Fluss wieder ins Myoplasma
- ▶ Einführung eins L-typs Calcium-Channels
- ▶ Winslow et al
- ▶ Hinzunahme von noch mehr Strömen wie z.B. I_{tot}
- ▶ 30 Statevariablen zur Kontrolle von 13 Membranflüssen

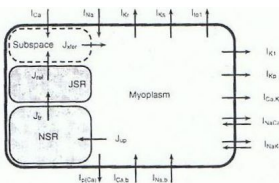


Fig. 2.13. A schematic view of the ionic currents in the 1999 model by Winslow et

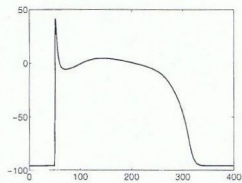


Fig. 2.14. Action potential for a dog ventricular cell, computed with the model by Winslow et al.

Stabilität

- ▶ betrachten jetzt DGL für die Statevariablen:

$$\frac{du_i}{dt} = f_i(u_1, \dots, u_n) + D_i \nabla^2 u_i \quad i = 1, \dots, n$$

wobei $f_i(u_1, \dots, u_n)$ meist nicht lineare Funktionen darstellen, $\nabla^2 u_i$ repräsentiert den Diffusionsterm des jeweiligen States

- ▶ Betrachten im folgenden das Beispiel FHN:

$$\frac{du}{dt} = \frac{u - \frac{u^3}{3} - v}{\epsilon} + D_i \nabla^2 u \quad (22)$$

$$\frac{dv}{dt} = \epsilon(u + \beta + \gamma v) \quad (23)$$

mit $0 < \beta < \sqrt{3}, 0 < \gamma < 1, \epsilon \ll 1$

- ▶ für die Erregung in einem räumlich gleichbleibenden Medium gilt $\nabla^2 u_i \rightarrow 0$

\Rightarrow

$$\frac{du_i}{dt} = f_i(u_1, \dots, u_n) \quad i = 1, \dots, n$$

Stabilität

- ▶ im Allgemeinen ist es nicht einfach solch ein System zu lösen
⇒ studieren das Gleichgewichtsstadium und seine Stabilität
- ▶ Dann gilt:

$$\frac{du_i}{dt} = 0 = f_i(u_1, \dots, u_n) \quad i = 1, \dots, n \quad (24)$$

- ▶ für unser Beispiel gilt dann:

$$f_1(u, v) = \frac{u - \frac{u^3}{3} - v}{\epsilon} = 0 = \frac{du}{dt} \quad (25)$$

$$f_2(u, v) = \epsilon(u + \beta - \gamma v) = 0 = \frac{dv}{dt} \quad (26)$$

- ▶ Aus (26) folgt

$$v = \frac{u + \beta}{\gamma} \quad (27)$$

eingesetzt in (25) ergibt:

$$u^3 + \frac{3u(1 - \gamma)}{\gamma} + \frac{3\beta}{\gamma} = 0 \quad (28)$$

Stabilität

- ▶ \Rightarrow finden stationärer Lösungen heißt finden der Anfänge einer kubischen oder höheren Gleichung
- ▶ Problem: Es können mehr als ein Gleichgewichtsstatus gefunden werden, also prüfen wir ihre lokale Stabilität
- ▶ Ein Gleichgewichtszustand heißt lokal stabil, wenn sich alle Zustandskurven in einer lokalen Umgebung des Statuses $t \rightarrow \infty$ befinden
- ▶ Seien (u_{1s}, \dots, u_{ns}) die Gleichgewichtszustände
- ▶ schreibe

$$u_i(t) = u_{is} + U_i(t) \quad i = 1, \dots, n \quad (29)$$

- ▶ wenn die $U_i(t)$ klein sind wird die Umgebung des Gleichgewichtszustandes u_i untersucht
- ▶ einsetzen von (29) in (24) ergibt

$$\frac{d(u_{is} + U_i)}{dt} = f_i(u_{1s} + U_1, \dots, u_{ns} + U_n) \quad i = 1, \dots, n$$

Stabilität

- Dann folgt

$$\begin{aligned}\frac{d(u_{is} + U_i)}{dt} &= \frac{du_{is}}{dt} + \frac{dU_i}{dt} = f_i(u_{1s} + U_1, \dots, u_{ns} + U_n) \\ &= f_i(u_{1s}, \dots, u_{ns}) + \sum_{j=1}^n U_j \left(\frac{df_i}{du_j} \right) + O(U^2) \quad i = 1, \dots, n\end{aligned}\tag{30}$$

- Hierdurch sieht man, dass der Gleichgewichtsstatus durch den approximativen Teil bestimmt wird
- Integration über das Intervall $[0, t]$ ergibt:

$$\int_0^t \frac{dU}{dt} dt = \int_0^t \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s U(m) dm \tag{31}$$

$$U(t) - U(0) = \int_0^t \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s U(m) dm \tag{32}$$

Stabilität

für die Lösung von (32) gilt dann:

$$U_{n+1}(t) = U(0) + \int_0^t \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s U_n(m) dm \quad (33)$$

$$U_0(t) = U(0) \quad (34)$$

$$U_1(t) = U(0) + \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s U(0)t \quad (35)$$

$$U_2(t) = U(0) + \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s U(0)t + \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s^2 U(0) \frac{t^2}{2!} \quad (36)$$

.

.

$$U_n(t) = \left(1 + \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s t + \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s^2 \frac{t^2}{2!} + \cdots + \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s^n \frac{t^n}{n!} \right) U_0 \quad (37)$$

$$U_n(t) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} U(0) \exp \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s t \quad (38)$$

Stabilität

- ▶ falls ein Eigenwert λ zum Eigenvektor $U(t)$ existiert mit

$$\left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s U(t) = \lambda U(t) \quad (39)$$

hat $\left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s$ n Eigenwerte gegeben durch

$$\left| \left(\frac{df_i}{du_j} \right)_s - \lambda I \right| = 0 \quad (40)$$

- ▶ Wenn alle $Re(\lambda_i) < 0$ so geht $U_n(t)$ exponentiell gegen 0, d.h. die Lösung ist asymptotisch stabil
- ▶ Wenn ein $Re(\lambda_i) = 0$ und alle anderen $Re(\lambda_i) < 0$ dort tritt eine Hopf Bifurcation auf

Hopf Bifurcation

- sei $\frac{du_i}{dt} = f_i(u_1, \dots, u_n, \mu)$ für $i = 1, \dots, n$, $f_i \in C^\infty$

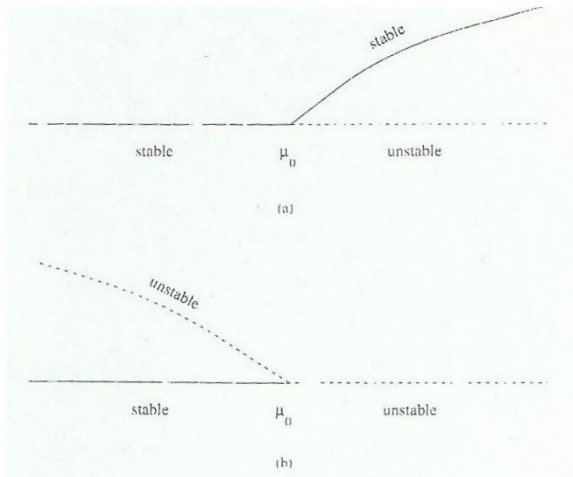


Abbildung: Emergence of small amplitude periodic solutions at (a) supercritical and (b) a subcritical Hopf bifurcation

Beispiel zur Stabilität/Bifurcation

- Ein Beispiel hierzu: Wir hatten bereits

$$f_1(u, v) = \frac{u - \frac{u^3}{3} - v}{\epsilon} = 0 = \frac{du}{dt}$$

$$f_2(u, v) = \epsilon(u + \beta - \gamma v) = 0 = \frac{dv}{dt}$$

$$v = \frac{u + \beta}{\gamma} \quad u^3 + \frac{3u(1 - \gamma)}{\gamma} + \frac{3\beta}{\gamma} = 0$$

- setze $u = u_s + U$ und $v = v_s + V$ dann gilt:

$$\frac{u_s + U}{dt} = \frac{(u_s + U) - \frac{(u_s + U)^3}{3} - (v_s + V)}{\epsilon} \quad (41)$$

$$\frac{v_s + V}{dt} = \epsilon((u_s + U) + \beta - \gamma(v_s + V)) \quad (42)$$

$$\epsilon \frac{dU}{dt} = U - \frac{(U^3 + 3u_s U^2 + 3u_s^2 U)}{3} - V \quad (43)$$

$$\frac{dV}{dt} = \epsilon(U - \gamma V) \quad (44)$$

Beispiel zur Stabilität/Bifurcation

- Linearisierung gibt:

$$\frac{dU}{dt} = \frac{(1 - u_s^2)}{\epsilon} U - \frac{1}{\epsilon} V \quad (45)$$

$$\frac{dV}{dt} = \epsilon U - \epsilon \gamma V \quad (46)$$

\Rightarrow

$$\left(\frac{df_i}{du_j} \right)_{(u_s, v_s)} = \begin{pmatrix} \left(\frac{1-u_s^2}{\epsilon} \right) & -\frac{1}{\epsilon} \\ \epsilon & -\epsilon \gamma \end{pmatrix} \quad (47)$$

- Berechnung der EW

$$\begin{vmatrix} \left(\frac{1-u_s^2}{\epsilon} \right) - \lambda & -\frac{1}{\epsilon} \\ \epsilon & -\epsilon \gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (48)$$

$$\lambda_{1,2} = -\frac{1}{2} \left(\epsilon \gamma - \frac{1}{\epsilon} + \frac{u_s^2}{\epsilon} \right) \quad (49)$$

$$\pm \frac{1}{2} \sqrt{\left(\epsilon \gamma - \frac{1}{\epsilon} + \frac{u_s^2}{\epsilon} \right)^2 - 4(1 - \gamma(1 - u_s^2))}$$

Beispiel zur Stabilität/Bifurcation

- ▶ für $\beta = 1$, $\gamma = 0,5$, $\epsilon = 0,04$ und $u_s = -1,288$ ergeben sich $\lambda_1 = -0,081$ und $\lambda_2 = -16,413$
- ▶ dies impliziert, dass der Gleichgewichtsstatus bei $u_s = -1,288$ und $v_s = -0,576$ lokal stabil ist

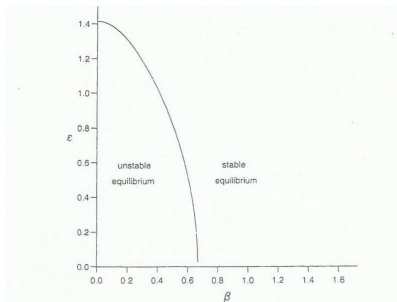


Figure 1.16 Hopf bifurcation curve generated by PATH for the FitzHugh-Nagumo equations with $\gamma = 0.5$.

Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit!