

Diplomarbeit

**Modellierung und Analyse
neuronaler Dynamiken**

vorgelegt von
Markus Gesmann

unter der Anleitung von
Dr. Fotios Giannakopoulos
Fraunhofer Institut AiS, St. Augustin
Prof. Dr. Tassilo Küpper
Mathematisches Institut der Universität zu Köln

Wintersemester 2002/2003

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
1. Herleitung des Modells	7
1.1. Grundriss der Neurophysiologie	7
1.2. Die Netzgleichung	8
1.3. Das Aktionspotential	11
1.4. Die zeitliche Gewichtungsfunktion	13
1.5. Eigenschaften der Netzgleichung	17
1.6. Das gekoppelte System	20
2. Eigenschaften des Modells	22
2.1. Existenz und Eindeutigkeit, stetige Abhängigkeit	22
2.2. Stationäre Lösungen	23
2.3. Stabilität	25
3. Reduktionsmethoden	28
3.1. Synchronisation	28
3.2. Zeitskalenanalyse	30
4. Zwei Modelle für das Aktionspotential	34
4.1. Das FitzHugh-Nagumo-Modell	34
4.2. Das Modell von Pernarowski	37
5. Einfluss der Oszillatoren	43
5.1. Bursting	44
6. Einfluss der Membrankonstanten und der Zeitverzögerung	52
6.1. Einfluss der Membrankonstanten	53
6.2. Einfluss der Zeitverzögerung	55
7. Einfluss der Ordnung der α-Funktion	62
7.1. Gegenüberstellung verschiedener Ordnungen	63
7.2. Untersuchung des langsamen Systems	66

7.3. Beispiel: Bursts mit kurzen und langen Ruhephasen	77
8. Verfahren zur numerischen Simulation	80
9. Ergebnisse und Ausblick	84
A. Ergebnisse aus der Theorie der zeitverzögerten DGL	86
A.1. Notationen	86
A.2. Existenz, Eindeutigkeit und stetige Abhängigkeit der Lösung	87
A.3. Hopfverzweigung bei einer skalaren zeitverzögerten Differentialgleichung	89
B. Tiefpassfilter	91
C. Quelltexte	93
Literaturverzeichnis	102

Einleitung

„Das zentrale Nervensystem ist eine niemals ruhende Ansammlung von Zellen, die ständig Informationen empfangen, analysieren, erkennen und Entscheidungen treffen. Gleichzeitig kann das Gehirn auch die Initiative ergreifen und regulierend auf verschiedene Sinnesorgane einwirken. Um seine Aufgabe erfüllen zu können, über die vielen Aspekte des Verhaltens zu entscheiden und den ganzen Körper direkt oder indirekt zu steuern, besitzt das Nervensystem eine immense Anzahl von Kommunikationsleitungen, die von den Nervenzellen (Neuronen) gebildet werden. Diese Zellen sind die fundamentalen Einheiten oder Bausteine des Gehirns. Unsere Aufgabe ist es, die Bedeutung ihrer Signalsprache herauszufinden.“

John Nicholls [NMW95]

Das zentrale Nervensystem der Tiere und des Menschen ist wohl das komplexeste Organ, welches die Evolution hervorgebracht hat. Man schätzt die Anzahl der Nervenzellen im menschlichen Gehirn auf 10^{11} . Jede Nervenzelle hat dabei bis zu 10^5 Verbindungen zu anderen Zellen. Um ein so komplexes Organ wie das zentrale Nervensystem zu untersuchen, erforscht man zunächst seine Komponenten (Nervenzellen), um dann das Zusammenwirken dieser zu verstehen. Das ist sinnvoll, weil die Funktionen der Nervenzelle selbst bei so unterschiedlichen Lebewesen wie dem Tintenfisch und dem Menschen bemerkenswert ähnlich sind. Seit dem Anfang des 20. Jahrhunderts ist bekannt, wie die Nervenzellen elektrische Signale erzeugen, wie sich diese längs der Nervenfasern fortpflanzen und wie sie sich an den Enden der Nervenfasern durch Freisetzung von Überträgersubstanzen anderen Nervenzellen mitteilen. Doch trotz all dieser Erkenntnisse befindet sich die Forschung noch immer am Anfang und hat sich zu einer interdisziplinären Wissenschaft entwickelt, an der unter anderem Mediziner, Biologen, Physiker, Informatiker und Mathematiker gemeinsam mitwirken.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Modellierung und Analyse neuronaler Dynamiken. Wir stellen ein mathematisches Modell vor, welches die Generierung und Weiterleitung von Signalen sowie die Kopplungsprinzipien in einem Netz von Nervenzellen beschreibt. Physiologische Eigenschaften, wie die nichtlineare Übertragung der Signale an den Kontaktstellen (*Synapsen*) zwischen den Nervenzellen sowie die zeitliche und räumliche Summierung der Signale im Zellkörper, werden ebenso berücksichtigt wie die

Laufzeiten entlang der Nerven. Das Modell in dieser Arbeit wird für jedes Neuron aus zwei miteinander gekoppelten Komponenten bestehen.

Die erste Komponente beschreibt die Verarbeitung der Eingangssignale an den Synapsen, entlang der Dendriten, und deren räumliche und zeitliche Summierung zum Gesamtpotential im Soma. Wir bezeichnen diese erste Komponente als *Netzgleichung*, weil sie wesentlich von der Geometrie des Netzes abhängt. Modelle, die die Aktivität eines neuronalen Netzes allein durch eine Netzgleichung beschreiben, findet man beispielsweise in [WC72, EC80, Hop82, Hei80, Gia89, MW89]. Die Modelle aus den ersten drei genannten Arbeiten beschränken sich auf gewöhnliche Differentialgleichungen, während die letzten drei Arbeiten auch Zeitverzögerungen, verursacht durch Signallaufzeiten, berücksichtigen.

Die zweite Komponente unseres Modells beschreibt die Erzeugung des Ausgangssignals (*Aktionspotential*) entlang des Axons. Diese Komponente hängt nur von dem Neuron selbst ab. Modelle hierfür findet man beispielsweise in [HH52, Fit61, NAY62, HR82, Per94].

In jüngerer Zeit hat man beide Ansätze kombiniert, so dass Modelle entstehen, welche sowohl die Geometrie des Netzes als auch die Signalgenerierung und deren Ausbreitung berücksichtigen, siehe z.B. [TM91, GHBL01]. Das Modell von Traub und Miles [TM91] beschreibt jedes Neuron mit 28 Differentialgleichungen. Im Gegensatz dazu beschränkt sich das Modell von Giannakopoulos u. a. in [GHBL01] auf drei Differentialgleichungen mit Zeitverzögerung für jede Nervenzelle. In dieser Arbeit greifen wir das Modell aus [GHBL01] auf und verallgemeinern es. Während in [GHBL01] die Dynamik der Synapse ausschließlich vom Empfängerneuron bestimmt ist, wollen wir dies in dieser Arbeit dahingehend verallgemeinern, dass die Dynamik sowohl vom Sender- (präsynaptischen-) als auch vom Empfängerneuron (postsynaptischen Neuron) sowie von der Synapse selbst abhängt. Damit lassen sich verschiedene synaptische Dynamiken zwischen zwei Neuronen beschreiben. Dazu betrachten wir die einzelnen postsynaptischen Potentiale an den Synapsen und benutzen eine Klasse von zeitlichen Gewichtungsfunktionen, die die Summierung der Potentiale im Zellkörper beschreibt. Insbesondere sind wir in dieser Arbeit an dem Aktivitätsmuster der Aktionspotentialsalven (*Bursting*) interessiert. Bursting findet man sowohl in einzelnen Neuronen, als auch als eine Eigenschaft von Neuronverbänden. So ist beispielsweise die Insulinproduktion von Bauchspeicheldrüsen proportional zu der Burstlänge [PMK91]. Das Phänomen Bursting ist bereits von anderen Autoren bei einem System von gewöhnlichen Differentialgleichungen untersucht worden, siehe z.B. [Pla81, Rin85, Izh00a]. Eine Theorie, die dieses Verhalten vollständig mathematisch beschreibt, gibt es jedoch noch nicht. Als Voraussetzung für Bursting wird die Existenz von zwei verschiedenen Zeitskalen angenommen. Mit den Modellen von FitzHugh-Nagumo [Fit61, NAY62] und Pernarowski [Per94] stellen wir zwei nichtlineare Oszillatoren vor, die unterschiedliche Mechanismen zur Erzeugung von Bursting besitzen. Einen weiteren Augenmerk legen wir auf die Signallaufzeiten, die zur Einführung von Zeitverzögerun-

gen führen und untersuchen, wie diese die Bursting-Struktur beeinflussen. Wir werden aufzeigen, dass wir allein durch die Einführung einer Zeitverzögerung Bursting erzeugen können, d.h. auch ohne zwei verschiedene Zeitskalen zu betrachten. Große Zeitverzögerungen werden es uns zudem gestatten, Einfluss auf die Frequenz zu nehmen, mit der Aktionspotentiale während eines Bursts generiert werden.

Zur Analyse des Modells verwenden wir Ergebnisse aus der Theorie der dynamischen Systeme, der singulären Störungs- und Verzweigungstheorie sowie der zeitverzögerten Differentialgleichungen. Ferner werden wir aufgrund der Komplexität des Modells Gebrauch von numerischen Simulationen und heuristischen Überlegungen machen.

Im Folgenden soll der Aufbau dieser Arbeit vorgestellt werden:

In **Kapitel 1** werden wir das Modell herleiten, welches wir in dieser Arbeit untersuchen.

In **Kapitel 2** stellen wir einige Eigenschaften (Existenz und Eindeutigkeit der Lösung) und Vorgehensweisen zur Analyse (stationäre Lösungen und deren Stabilitätseigenschaften) des Modells vor.

Da das in Kapitel 1 vorgestellte Modell jedoch im Allgemeinen zu komplex ist, um ein großes Netz analytisch untersuchen zu können, präsentieren wir in **Kapitel 3** zwei Methoden, die es uns gestatten, das Modell in Spezialfällen auf einfachere Systeme zu reduzieren. Zum einen werden wir den Fall der synchronen Netzaktivität von Neuronenpopulationen vorstellen, in diesem Fall gelingt es; das Netz in kleinere Einheiten zu zerlegen, zum anderen werden wir Techniken aus der singulären Störungstheorie anwenden, mit denen wir in Grenzfällen das Modell in die zwei zu Grunde liegenden Komponenten entkoppeln können.

Zur Modellierung von Aktionspotentialen am Axonhügel wird neben dem Modell von FitzHugh-Nagumo [Fit61, NAY62], wie es auch in [GHBL01] benutzt wird, das Modell von Pernarowski aus [Per94] verwendet. Beide Modelle werden in **Kapitel 4** vorgestellt. Insbesondere können wir mit der Technik aus Kapitel 3, die es uns erlaubt, unser Modell zu entkoppeln, Verzweigungseigenschaften der stationären Lösungen analysieren. Damit sind wir in der Lage, charakteristische Eigenschaften der beiden Modelle bei der Generierung von Aktionspotentialen zu vergleichen.

Wir benutzen in **Kapitel 5** die reduzierten Systeme aus Kapitel 3 zusammen mit den Modellen für das Aktionspotential aus Kapitel 4, um das Phänomen des Bursting bei einer synchronen Neuronenpopulation zu untersuchen. Dabei beschränken wir uns in Kapitel 5 auf den Fall eines Systems von gewöhnlichen Differentialgleichungen.

In **Kapitel 6** untersuchen wir den Einfluss der Zeitskalen und der Zeitverzögerung auf die Burstgenerierung. Wir werden aufzeigen, dass auch ohne zwei verschiedene Zeitskalen Bursting durch die Einführung einer genügend großen Zeitverzögerung erzeugt werden. Ferner wird untersucht, welchen Einfluss Zeitverzögerungen auf die Frequenzen besitzen, mit der Aktionspotentiale während eines Bursts generiert werden.

Wir betrachten in **Kapitel 7** den Einfluss der Ordnung der zeitlichen Gewichtungsfunktionen auf die Burstingeigenschaften und erforschen, ob zeitliche Gewichtungsfunktionen höherer Ordnung dazu dienen können, in Spezialfällen zeitverzögerte Differentialgleichungen durch gewöhnliche Differentialgleichungen höherer Ordnung zu approximieren. Abschließend geben wir ein Beispiel, in dem die Unterschiede der Modellierung mit und ohne Zeitverzögerung und zeitlicher Gewichtungsfunktion erster und höherer Ordnung besonders deutlich werden.

Auf die Anforderung an die Numerik bei den Simulationen gehen wir in **Kapitel 8** ein. Wir heben die Notwendigkeit des Einsatzes moderner Software hervor und präsentieren verschiedene Produkte. Ferner beschreiben wir die Funktionsweise des vom Autor der vorliegenden Arbeit geschriebenen Simulators `simages.m` für Matlab/XPP [[Mat](#), [Erm](#)].

In **Kapitel 9** fassen wir unsere Ergebnisse zusammen und beschließen die Arbeit mit einem Ausblick.

Der **Anhang A** präsentiert in kurzer Form einige Ergebnisse aus der Theorie der zeitverzögerten Differentialgleichungen. Insbesondere werden Ergebnisse aus [[Zap97](#)] erwähnt, die zur Untersuchung von Hopfverzweigungen bei skalaren zeitverzögerten Differentialgleichungen hilfreich sind. In **Anhang B** stellen wir kurz die Funktionsweise und Eigenschaften eines Tiefpassfilters dar.

Der Quelltext des Simulators `simages.m` sowie Dateien, die zur Verzweigungsanalyse der Systeme aus Kapitel 4 mittels XPP/AUTO [[Erm](#), [DCF+97](#)] benötigt werden, sind in **Anhang C** abgebildet.

1. Herleitung des Modells

In diesem Kapitel leiten wir das mathematisches Modell her, welches die Aktivität und Dynamik in einem neuronalen Netz beschreibt.

Wir beginnen, indem wir einige Eigenschaften und Grundprinzipien des Nervensystems der Wirbeltiere erläutern.

1.1. Grundriss der Neurophysiologie

Die Bausteine des Nervensystems sind die *Neuronen (Nervenzellen)*. Das Neuron ist eine hochdifferenzierte, zu Empfang, Verarbeitung und Weiterleitung elektrischer Signale (nervöser Erregungen) befähigte Zelle. Die Größe und die Form der Neuronen kann sehr unterschiedlich sein. Man unterscheidet anhand der Form z.B. in Pyramidenzellen, Sternzellen und Korbzellen, siehe [NMW95]. Die Länge einer Nervenzelle reicht mit ihren Zellfortsätzen von wenigen Millimetern beim Insekt bis zu über zehn Metern beim Wal.

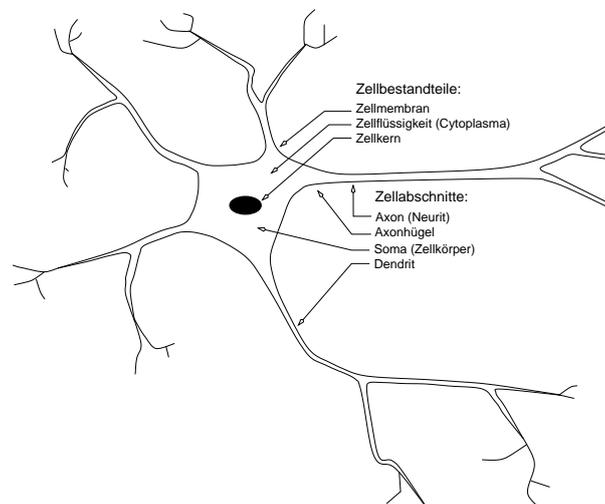


Abbildung 1.1.: Schematische Darstellung eines Neurons.

Dennoch besitzen die Neuronen den folgenden gemeinsamen Grundbauplan: Wie jede

eukaryotische¹ Zelle besitzt auch das Neuron eine Zellmembran, die den Zellinhalt, das Cytoplasma und den Zellkern umschließt. Zudem besitzt das Neuron zwei Typen von Zellfortsätzen, die vom Zellkörper (*Soma*) ausgehen, siehe Abb. 1.1. Man unterscheidet diese Zellfortsätze nach ihrer Funktion in *Dendriten* und *Axon*. Die Dendriten, die vom Soma ausgehend und sich weit verzweigen können, nehmen Signale an den Kontaktstellen (*Synapsen*) mit anderen Neuronen auf und leiten diese Signale an das Soma weiter. Die Signale selbst bestehen aus Potentialänderungen. Sie werden von elektrischen Strömen erzeugt, die über die Membran fließen. Im Soma werden die postsynaptischen Signale räumlich und zeitlich zum Gesamtpotential (*totales postsynaptisches Potential*) addiert, und falls ein Schwellenwert überschritten wird, gibt das Neuron über seinen Axonhügel ein Ausgangssignal (*Aktionspotential*) ab, welches sich mit konstanter Geschwindigkeit und Amplitude entlang des Axons fortpflanzt. Das Aktionspotential wird wiederum als Eingangssignal über die Synapsen an andere Nervenzellen weitergeleitet. Wir unterscheiden zwei Arten von Synapsen: erregende (*exzitatorische*) und hemmende (*inhibitorische*) Synapsen. Während die exzitatorischen Synapsen die Entstehung eines Aktionspotentials unterstützen, wirken die inhibitorischen Synapsen der Auslösung eines Aktionspotentials entgegen.

Ausführliche Darstellungen über Nervenzellen und ihre physiologischen Eigenschaften findet man beispielsweise in [NMW95, DJSZ87].

1.2. Die Netzgleichung

Wir betrachten eine Struktur von m diskret angeordneten Neuronen mit n_{ik} Synapsen zwischen dem i -ten und k -ten Neuron, $i, k = 1, \dots, m$, siehe im folgenden auch Abb. 1.2.

Bemerkung 1.2.1.

Bei den Definitionen der nachfolgenden Größen werden diejenigen Variable, mit serifenlosen Buchstaben (z.B. u) versehen, welche nur von der Zelle selbst abhängen. Variablen die von der Geometrie des Netzes abhängen, werden im üblichen mathematischen Formelsatz (z.B. u) geschrieben.

Wir definieren

- $u_i(t) \in \mathbb{R}$ als das totale postsynaptische Potential des i -ten Neurons im Zellkörper zur Zeit t , $i = 1, \dots, m$;
- $u_{ijk}(t) \in \mathbb{R}$ als das postsynaptische Potential des i -ten Neurons zur Zeit t an der j -ten Synapse, welches durch das präsynaptische Membranpotential v_k des k -ten Neurons generiert wird, $j = 1, \dots, n_{ik}$;

¹ Eukaryoten sind Organismen, deren Zellkern durch eine Kernmembran umgeben ist und bei denen die Zelle durch Membranen in separate funktionale Bereiche unterteilt ist.

- $u_{il}(t) \in \mathbb{R}$ als ein von außerhalb des Netzes eingehendes postsynaptisches Signal zum i -ten Neuron zur Zeit t , beispielsweise ein konstanter externer Reiz, $l = 1, \dots, n_i$;
- δ_{ijk} bzw. $\delta_{il} \in \mathbb{R}$ als einen zeitlich konstanten Faktor, der die räumliche Abschwächung des postsynaptischen Potentials u_{ijk} bzw. u_{il} entlang der Dendriten bis zum Zellkörper des i -ten Neurons beschreibt;
- T_{ijk}^δ bzw. $T_{il}^\delta \geq 0$ als die Zeit, die das postsynaptische Signal entlang der Dendriten bis zum Zellkörper benötigt.

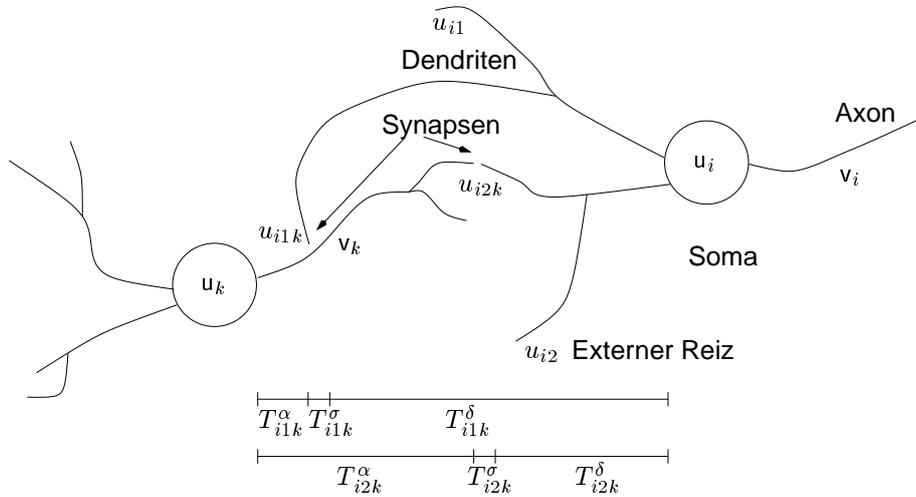


Abbildung 1.2.: Ausschnitt aus einem Netz. Schematische Darstellung zweier vernetzter Neuronen mit zwei synaptischen Verbindungen, d.h. $n_{ik} = 2$.

Das Aktionspotential v_k wird am Axonhügel ausgelöst und erreicht nach der Zeit T_{ijk}^α die j -te Synapse mit dem k -ten Neuron. Zur Überwindung des synaptischen Spalts wird die Zeit T_{ijk}^σ benötigt. Das Signal v_k wird mittels einer Transferfunktion g_{ijk} in das postsynaptische Potential u_{ijk} überführt, welches nach der Zeit T_{ijk}^δ , um den Faktor δ_{ijk} abgeschwächt, das Soma erreicht. Dort wird es zum totalen postsynaptischen Potential u_i addiert.

Es wird weiterhin angenommen, dass jedes Neuron i die im Zellkörper eingehenden Signale zeitlich und räumlich linear addiert, siehe auch [WC72, EC80, Hop82, Hei80, Gia89, MW89]. Damit erhalten wir die Netzgleichung, die das Gesamtpotential u_i beschreibt:

$$u_i(t) = \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} \delta_{ijk} u_{ijk}(t - T_{ijk}^\delta) + \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} u_{il}(t - T_{il}^\delta), \quad i = 1, \dots, m. \quad (1.1)$$

Typische Messskalen sind Millisekunden und Millivolt. Betrachten wir das postsynaptische Potential u_{ijk} genauer, welches entsteht, falls das i -te Neuron über die j -te Synapse ein Aktionspotential v_k von der k -te Zelle empfängt, dann sei

- $v_k(t) \in \mathbb{R}$ das Membranpotential am Axonhügel des k -ten Neurons zur Zeit t , $k = 1, \dots, m$;
- $T_{ijk}^\alpha \geq 0$ die Zeit, die das Signal v_k vom Axonhügel des k -ten Neurons bis zur j -ten Synapse mit dem i -ten Neuron benötigt;
- $T_{ijk}^\sigma \geq 0$ die Zeit, die das Signal v_k benötigt, um den synaptischen Spalt zu überwinden;
- $g_{ijk} : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$ die Transferfunktion, welche die Übertragung zwischen dem präsynaptischen und postsynaptischen Potential modelliert. Dabei sei g_{ijk} eine monoton wachsende, nichtnegative und beschränkte Funktion;
- $\omega_{ijk} \in \mathbb{R}$ die Kopplungskonstante zwischen den Neuronen i und k an der j -ten Synapse. Für $\omega_{ijk} > 0$ spricht man von anregender (exzitatorischer) Kopplung: Das Gesamtpotential u_i wird erhöht. Für $\omega_{ijk} < 0$ spricht man von hemmender (inhibitorischer) Kopplung: Das Gesamtpotential u_i wird verringert. Für $\omega_{ijk} = 0$ sind die Neuronen i und k an der j -ten Synapse nicht miteinander gekoppelt;
- $h_{ijk} \in B_1^r := \{f \in C^r([0, \infty), \mathbb{R}) : \int_0^\infty |f(t)| dt = 1\}$, $r \geq 1$ eine zeitliche Gewichtungsfunktion für die eingehenden postsynaptischen Potentiale.

Das postsynaptische Potential u_{ijk} bestimmt sich dann aus der Faltung der Übertragungsfunktion mit der zeitlichen Gewichtungsfunktion [GHBL01, EC80]:

$$u_{ijk}(t) = \int_{-\infty}^t \omega_{ijk} h_{ijk}(t-t') g_{ijk}(v_k(t' - (T_{ijk}^\alpha + T_{ijk}^\sigma))) dt' \quad (1.2)$$

Die von außen eingehenden Signale u_{il} bestimmen wir hierzu analog als

$$u_{il}(t) = \int_{-\infty}^t h_{il}(t-t') e_{il}(t') dt'. \quad (1.3)$$

Dabei sei

- $e_{il}(t) \in \mathbb{R}$ das eingehende äußere Signale zur Zeit t ist. Dabei sei e_{il} eine beschränkte stetige Funktion;
- $h_{il} \in B_1^r$, $r \geq 1$ eine zeitliche Gewichtungsfunktion für die eingehenden äußeren postsynaptischen Potentiale.

1.3. Das Aktionspotential

Das Membranpotential v_k wird zum Aktionspotential, falls das Gesamtpotential u_i über einem spezifischen Schwellenwert erhöht wird. Die Erhöhung des Gesamtpotentials u_i über den Schwellenwert verursacht die Ausbildung des Aktionspotentials v_i am Axonhügel nach dem *Alles-oder-Nichts-Prinzip*, siehe z.B. [NMW95].

Wir sprechen vom Alles-oder-Nichts-Prinzip, da unterschwellige Gesamtpotentiale keine Aktionspotentiale auslösen. Ein kontinuierliches, hinreichend großes Gesamtpotential erzeugt eine Folge von Aktionspotentialen. Die Frequenz einer solchen Folge erhöht sich mit dem Gesamtpotential. Den höchst möglichen Wert dieser Frequenz bestimmt die absolute Refraktärzeit. Das ist die Zeit nach der Erzeugung eines Aktionspotentials, in der dasselbe Neuron kein zweites Aktionspotential liefern kann.

Das Aktionspotential wird im Axon aktiv und ohne Abschwächung weitergeleitet. Hodgkin und Huxley waren in den frühen 50er Jahren in der Lage, den Mechanismus des Aktionspotentials am Tintenfischaxon durch so genannte Spannungsklemmen-Experimente qualitativ und quantitativ zu beschreiben, siehe [HH52]. Durch die experimentelle Kontrolle über das Membranpotential konnten sie die verschiedenen Ionenströme als Funktion des Membranpotentials ausmessen.

Aufgrund der Komplexität des Hodgkin-Huxley-Modell (es besteht aus vier gekoppelten Differentialgleichungen) sind vereinfachte Modelle entwickelt worden, welche wesentliche Eigenschaften des Hodgkin-Huxley-Modell beinhalten. In der Modellierung werden häufig die planaren Modelle von FitzHugh und Nagumo [Fit61, NAY62], Hindmarsh und Rose [HR82] sowie Morris und Lecar [ML81] und Pernarowski [Per94] benutzt.

Alle genannten Modelle haben gemein, dass sie sich in der Form

$$\begin{cases} \dot{v}(t) = \Phi(v(t), w(t)) + I \\ \dot{w}(t) = \Psi(v(t), w(t)) \end{cases} \quad (1.4)$$

schreiben lassen, wobei

- $v(t) \in \mathbb{R}$ das Membranpotential am Axonhügel zur Zeit t ist;

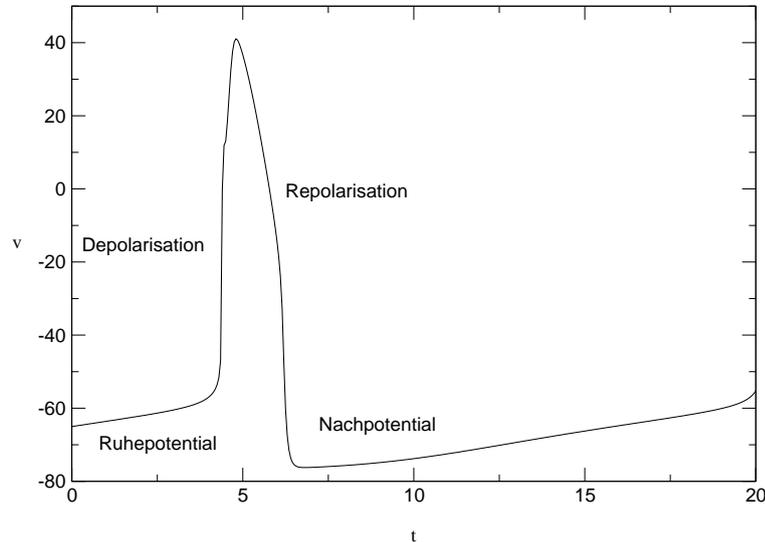


Abbildung 1.3.: Zeitlicher Verlauf eines Aktionspotentials der Hodgkin-Huxley Gleichungen. Ausgehend vom Ruhepotential kommt es zu einer starken Depolarisierung mit nachfolgender Repolarisierung, die über das Ruhepotential hinauschießend das Nachpotential entstehen lässt. Die Dauer dieser Hyperpolarisierung wird als relative Refraktärzeit bezeichnet, da in ihrer Gegenwart die Auslösung eines neuen Aktionspotentials erschwert ist.

- $w(t) \in \mathbb{R}^d$ eine Hilfsvariable ist, welche intrinsische Ströme beschreibt;
- Φ und Ψ auf $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^d$ stetig differenzierbare Funktionen sind, die auf jedem kompaktem Gebiet $W \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d$ Lipschitz-stetig sind. Im Fall der Modelle von Fitz-Hugh und Nagumo [Fit61, NAY62], Hindmarsh und Rose [RH85] und Pernarowski [Per94] sind Φ und Ψ Polynome;
- $I \in \mathbb{R}$ der Strom ist, der durch die synaptische Eingänge generiert wird bzw. im Experiment angelegt wird.

Wir erhalten das Hodgkin-Huxley-Modell für $d = 3$ mit

$$\Phi(v, w) = -\bar{g}_K w_2^4 (v - v_K) - \bar{g}_{Na} w_1^3 w_4 (v - v_{Na}) - \bar{g}_L (v - v_L),$$

$$\Psi(v, w) = \begin{pmatrix} \alpha_1(v)(1 - w_1) - \beta_1(v)w_1 \\ \alpha_2(v)(1 - w_2) - \beta_2(v)w_2 \\ \alpha_3(v)(1 - w_3) - \beta_3(v)w_3 \end{pmatrix},$$

wobei $\alpha_i, \beta_i, i \in \{1, 2, 3\}$, nichtlineare Funktionen in v und die Größen $\bar{g}_K, \bar{g}_{Na}, \bar{g}_L$ Konstanten sind, welche den Leitwert für Kalzium (K^+), Natrium (Na^+) und die restlichen Ionen ($L = \text{leak}$) beschreiben. Für weitere Details siehe [HH52] oder [KS98].

Für $d = 1$ und

$$\begin{aligned} \Phi(v, w) &= w - \varphi(v) \\ \Psi(v, w) &= \psi(v) - w \end{aligned} \tag{1.5}$$

erhalten wir ein planares System, welches die Gestalt der Modelle aus [Fit61, NAY62, RH85, Per94] besitzt. Sie unterscheiden sich durch die Wahl der Funktionen ϕ und ψ .

Betrachten wir den Strom I als Parameter, so haben diese Modelle die folgenden Eigenschaften:

Es gibt reelle Zahlen $I^{(1)} < I^{(2)}$, so dass für $I < I^{(1)}$ und $I > I^{(2)}$ das System (1.4) keine periodischen Lösungen besitzt. In diesem Fall existiert eine globale asymptotisch stabile stationäre

Für $I^{(1)} < I < I^{(2)}$ hat das System (1.4) eine nicht konstante stabile periodische Lösung. Erhöhen wir den Strom I über den Schwellenwert $I^{(1)}$, so werden Aktionspotentiale generiert. Wir nennen $I_{osz} := [I^{(1)}, I^{(2)}]$ das Oszillationsintervall.

Wir wollen in dieser Arbeit planare Modelle der Form (1.5) benutzen, und in Kapitel 4 die polynomiellen Modelle von FitzHugh-Nagumo [Fit61, NAY62] und Pernarowski [Per94] vorstellen. Diese beiden Modelle besitzen die gerade genannten Eigenschaften, sie unterscheiden sich jedoch in ihren Verzweigungsverhalten bezüglich I .

1.4. Die zeitliche Gewichtungsfunktion

Wir stellen hier eine Klasse von zeitlichen Gewichtungsfunktionen vor, die es ermöglicht die Netzgleichung (1.1) in ein System von Differentialgleichungen umzuschreiben.

Betrachten wir Neuronenverbände mit chemischen Synapsen, so werden bei einem Aktionspotential in der präsynaptischen Membran Neurotransmitter ausgestoßen, die auf die postsynaptische Membran einwirken. Sie bewirken dort eine vorübergehende Änderung der Membranleitfähigkeit, welche eine Änderung des postsynaptischen Potentials u_{ijk} hervorruft. Die dynamischen Membraneigenschaften werden in unserem Modell durch die Funktion h_{ijk} beschrieben. In [GHBL01] und [EC80] modellieren die Autoren

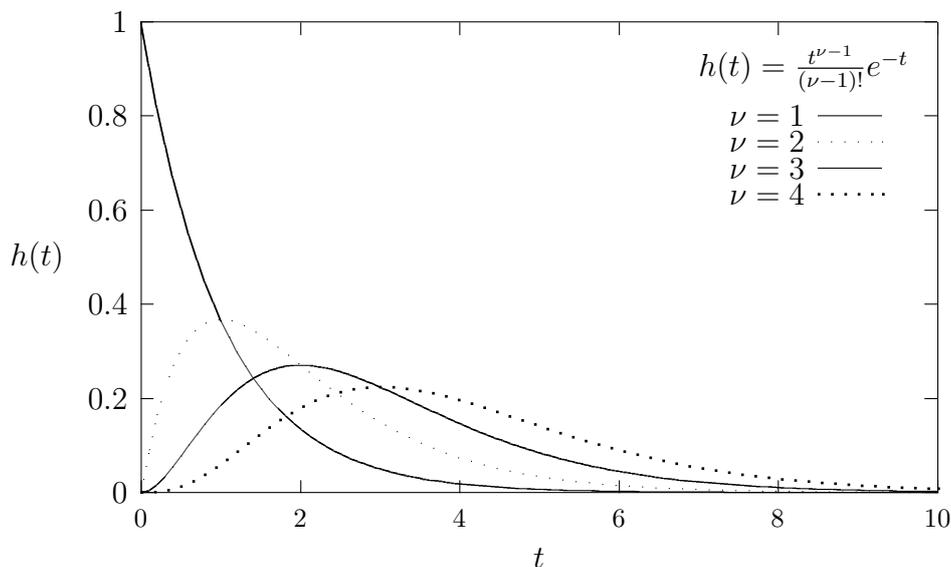


Abbildung 1.4.: Prototypen der zeitlichen Gewichtungsfunktion h_{ijk} mit $\alpha = 1$

diese Dynamik durch einen RC-Schaltkreis²

$$h(t) = \begin{cases} \alpha e^{-\alpha t} & t \geq 0 \\ 0 & t < 0, \end{cases} \quad (1.6)$$

wobei $\alpha = 1/RC$ die Membrankonstante ist. Die Größe α bestimmt, in welcher Zeit die Wirkung der Potentiale, welche im Zellkörper ankommen, abklingt. Andere Autoren benutzen die Funktion $h(t) = \alpha^2 t e^{-\alpha t}$ für $t \geq 0$, welche auf experimentelle Untersuchungen der Membranleitfähigkeit bei sympathischen Ganglionzellen von Wirbeltieren beruht, siehe beispielsweise [JW94, Koc98]. In diesem Fall erreicht die Funktion $h(t)$ ihr Maximum erst zum Zeitpunkt $1/\alpha$. An der Heiden wählt in [Hei80] den allgemeineren Ansatz

$$h(t) = \begin{cases} \frac{\alpha^\nu t^{\nu-1}}{(\nu-1)!} e^{-\alpha t} & t \geq 0 \\ 0 & t < 0 \end{cases} \quad (1.7)$$

für die zeitliche Gewichtungsfunktion mit $\nu \in \mathbb{N}$ und $\alpha > 0$, siehe auch Abb. 1.4. Wir beschränken uns in dieser Arbeit ebenfalls auf die Klasse der zeitlichen Gewichtungsfunktionen $h_{ijk}(t)$ vom Prototyp (1.7).

²D.h. die Membran verfügt über einen kapazitiven (C) und ohmschen Widerstand (R), und der Spannungsverlauf beim Entladen ist durch $u(t) = u_0 e^{-\frac{t}{RC}}$ gegeben.

In Kapitel 7 und 7.3 werden wir den Einfluss der Ordnung der α -Funktion auf unser Modell (1.21) untersuchen; insbesondere welchen Effekt die zeitliche Verschiebung des Maximums bei α -Funktionen höherer Ordnung besitzt und ob man diesen als eine „natürliche Zeitverzögerung“ auffassen kann.

Definition 1.4.1.

Sei $\nu \in \mathbb{N}$ und $\alpha > 0$. Dann nennen wir die Funktion

$$h(t) := \begin{cases} \frac{\alpha^\nu t^{\nu-1}}{(\nu-1)!} e^{-\alpha t} & t \geq 0 \\ 0 & t < 0 \end{cases} \quad (1.8)$$

eine α -Funktion ν -ter Ordnung.

Für $\nu = 1$ erhalten wir das Modell aus [GHBL01] und für $\nu = 2$ das Modell aus [JW94, Koc98].

Eigenschaften der α -Funktion ν -ter Ordnung

Lemma 1.4.1.

Sei h eine α -Funktion ν -ter Ordnung, dann gilt:

- (i) $h \in \mathcal{B}_1^\infty$, d.h. $h \in C^\infty([0, \infty), \mathbb{R})$ und $\int_0^\infty h(t) dt = 1$.
- (ii) h besitzt ein globales Maximum bei $\frac{\nu-1}{\alpha}$.
- (iii) h ist eine Lösung der linearen Differentialgleichung ν -ter Ordnung

$$\sum_{i=0}^{\nu} \binom{\nu}{i} \alpha^i u^{(\nu-i)}(t) = 0, \quad (1.9)$$

d.h. es gilt

$$\frac{d^\nu}{dt^\nu} h(t) = - \sum_{i=1}^{\nu} \binom{\nu}{i} \alpha^i h^{(\nu-i)}(t). \quad (1.10)$$

- (iv) Für $\nu \geq 2$ gilt $\frac{d^i}{dt^i} h(0) = 0$ für $i \in \{0, \dots, \nu-2\}$ und $\frac{d^{\nu-1}}{dt^{\nu-1}} h(0) = \alpha^\nu$.

Beweis.

- (i) Seien $\alpha > 0$ und $\nu \in \mathbb{N}$ gegeben. Dann gilt: $h \in C^\infty([0, \infty), \mathbb{R})$, und nach $\nu-1$ -facher partieller Integration von h erhält man

$$\int_0^\infty \frac{\alpha^\nu t^{\nu-1}}{(\nu-1)!} e^{-\alpha t} dt = \frac{1}{\alpha^{\nu-1}} \int_0^\infty \alpha^\nu e^{-\alpha t} dt = 1.$$

Somit gilt $h \in \mathcal{B}_1^\infty$.

(ii) Für $\nu = 1$ ist (ii) klar, für $\nu \geq 2$ gilt

$$\dot{h}(t) = \frac{\alpha^\nu t^{\nu-2}}{(\nu-2)!} e^{-\alpha t} \left(1 - \frac{\alpha t}{\nu-1}\right).$$

Somit ist $\dot{h}(t) = 0 \Leftrightarrow t = 0$ oder $t = \frac{\nu-1}{\alpha}$. Wegen $h(t) > 0$ für $t > 0$ und $h(0) = 0$ folgt die Behauptung.

(iii) $t^{\nu-1} e^{-\alpha t}$ ist eine Basislösung von (1.9) genau dann, wenn $\lambda = -\alpha$ eine ν -fache Nullstelle des zugehörigen charakteristischen Polynoms $P(\lambda)$ ist, siehe z.B. [Wal96]. Das charakteristische Polynom von (1.9) ist

$$P(\lambda) = \sum_{i=0}^{\nu} \binom{\nu}{i} \lambda^{\nu-i} \alpha^i = (\lambda + \alpha)^\nu.$$

Somit ist auch h eine Lösung von (1.9).

(iv) Dieser Teil ist klar.

□

Bemerkung 1.4.1.

Der Exponent ν kann benutzt werden, um die verschiedenen „Zeitverzögerungen“ der Reaktion des postsynaptischen Neurons auf das präsynaptische Neuron zu modellieren [Hei80]. Damit ist die Modellierung von Synapsen mit unterschiedlicher Dynamik möglich.

Bemerkung 1.4.2.

Ermentrout benutzt in [Erm01] als zeitliche Gewichtungsfunktion:

$$h(t) = \frac{e^{-at} - e^{-bt}}{1/a - 1/b} \text{ für } t \geq 0.$$

Die Funktion h ist eine Lösung der Differentialgleichung $\ddot{x} = -(a+b)\dot{x} - abx$. Für $b \rightarrow \infty$ gewinnt man $a e^{-at}$, d.h. eine α -Funktion erster Ordnung und für $b \rightarrow a$ erhält man mittels der Regel von l'Hospital eine α -Funktion zweiter Ordnung: $a^2 t e^{-at}$. Der Parameter b charakterisiert die Anstiegsphase und a die Abklingzeit. Das Maximum wird bei $t = \frac{\ln(a) - \ln(b)}{a-b}$ angenommen.

1.5. Eigenschaften der Netzgleichung

Wir wählen für die Netzgleichung (1.1) den Ansatz mit α -Funktionen ν -ter Ordnung, d.h.

$$h_{ijk}(t) := \begin{cases} \frac{\alpha_{ijk}^{\nu_{ijk}} t^{\nu_{ijk}-1}}{(\nu_{ijk}-1)!} e^{-\alpha_{ijk} t} & t \geq 0 \\ 0 & t < 0 \end{cases}$$

Ferner setzen wir abkürzend $T_{ijk} := T_{ijk}^\alpha + T_{ijk}^\sigma + T_{ijk}^\delta$, $T_{il} := T_{il}^\delta$ und $q_{ijk} := \delta_{ijk} \omega_{ijk}$. Damit haben wir die Netzgleichung (1.1) in der Gestalt

$$\begin{aligned} u_i(t) = & \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} \int_{-\infty}^t q_{ijk} h_{ijk}(t-t') g_{ijk}(\mathbf{v}_k(t' - T_{ijk})) dt' \\ & + \sum_{l=1}^{n_i} \int_{-\infty}^t \delta_{il} h_{il}(t-t') e_{il}(t' - T_{il}) dt'. \end{aligned} \quad (1.11)$$

Lemma 1.5.1.

Für $k \in \{1, \dots, m\}$ seien die Funktionen \mathbf{v}_k auf \mathbb{R} gegeben. Dann ist u_i auf \mathbb{R} beschränkt.

Beweis. Die Funktionen g_{ijk} und e_{il} sind beschränkt. Sei $\|\cdot\|_\infty$ die Supremumsnorm auf \mathbb{R} . Dann gilt:

$$\begin{aligned} |u_i(t)| & \leq \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} \left| q_{ijk} \int_{-\infty}^t h_{ijk}(t-t') g_{ijk}(\mathbf{v}_k(t' - T_{ijk})) dt' \right| \\ & \quad + \sum_{l=1}^{n_i} \left| \int_{-\infty}^t \delta_{il} h_{il}(t-t') e_{il}(t' - T_{il}) dt' \right| \\ & \leq \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} |q_{ijk}| \|g_{ijk}\|_\infty \int_{-\infty}^t h_{ijk}(t-t') dt' \\ & \quad + \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} \|e_{il}\|_\infty \int_{-\infty}^t h_{il}(t-t') dt' \\ & = \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} |q_{ijk}| \|g_{ijk}\|_\infty \int_0^\infty h_{ijk}(s) ds + \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} \|e_{il}\|_\infty \int_0^\infty h_{il}(s) ds \\ & = \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} |q_{ijk}| \|g_{ijk}\|_\infty + \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} \|e_{il}\|_\infty \quad \forall t \in \mathbb{R} \end{aligned}$$

Somit folgt $\|u_i\|_\infty \leq \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} |q_{ijk}| \|g_{ijk}\|_\infty + \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} \|e_{il}\|_\infty$ und damit ist u_i auf \mathbb{R} beschränkt. \square

Korollar 1.5.1.

Setzen wir

$$m_{g_{ijk}} := \inf_{\mathbb{R}} g_{ijk}(t), \quad M_{g_{ijk}} := \sup_{\mathbb{R}} g_{ijk}(t) \quad \text{und} \quad m_{e_{il}} := \inf_{\mathbb{R}} e_{il}(t), \quad M_{e_{il}} := \sup_{\mathbb{R}} e_{il}(t),$$

so gilt:

$$u_i(t) \leq \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} |q_{ijk}| M_{g_{ijk}} + \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} M_{e_{il}} \quad (1.12)$$

und

$$u_i(t) \geq - \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} |q_{ijk}| m_{g_{ijk}} + \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} m_{e_{il}} \quad (1.13)$$

Wir wollen die Integralgleichungen für die postsynaptischen Potentiale u_{ijk}, u_{il} bei gegebenen α -Funktionen in Differentialgleichungen umschreiben. Dazu beachten wir die folgenden beiden Bemerkungen.

Bemerkung 1.5.1.

Sei g eine integrierbare Funktion auf \mathbb{R} und $h \in B^1$. Dann gilt mit der Leibniz-Regel, siehe z.B. [For77], für parameterabhängige Integrale:

$$\frac{d}{dt} \int_{-\infty}^t h(t-t') g(t') dt' = \int_{-\infty}^t \frac{d}{dt} h(t-t') g(t') dt' + h(0) g(t). \quad (1.14)$$

Bemerkung 1.5.2.

Ist h eine α -Funktion ν -ter Ordnung, g eine stetige Funktion und u durch

$$u(t) := \int_{-\infty}^t h(t-t') g(t') dt'$$

definiert, so gilt mit der Leibniz-Regel und Lemma 1.4.1 (iii) und (iv):

$$\begin{aligned} u^{(\nu)}(t) &:= \frac{d^\nu u(t)}{dt^\nu} = \int_{-\infty}^t \frac{d^\nu}{dt^\nu} h(t-t') g(t') dt' + \frac{d^{\nu-1}}{dt^{\nu-1}} h(0) g(t) && \text{mit (iv)} \\ &= \int_{-\infty}^t \left(- \sum_{\rho=1}^{\nu} \binom{\nu}{\rho} \alpha^\rho \frac{d^{\nu-\rho}}{dt^{\nu-\rho}} h(t-t') \right) g(t') dt' + \alpha^\nu g(t) && \text{mit (iii)} \\ &= - \sum_{\rho=1}^{\nu} \binom{\nu}{\rho} \alpha^\rho \int_{-\infty}^t \frac{d^{\nu-\rho}}{dt^{\nu-\rho}} h(t-t') g(t') dt' + \alpha^\nu g(t) \\ &= - \sum_{\rho=1}^{\nu-1} \binom{\nu}{\rho} \alpha^\rho u^{(\nu-\rho)}(t) + \alpha^\nu g(t) \end{aligned}$$

Damit folgt der Satz:

Satz 1.5.1.

Es gilt für die ν_{ijk} -te Ableitung des postsynaptischen Potentials u_{ijk} nach der Zeit t , wobei wir wegen der besseren Lesbarkeit die Indizes ijk bei $u, \nu, \alpha, \omega, g, T^\alpha, T^\sigma$ weglassen:

$$u^{(\nu)}(t) = - \sum_{\rho=1}^{\nu} \binom{\nu}{\rho} \alpha^\rho u^{(\nu-\rho)}(t) + \alpha^\nu \omega g(\mathbf{v}_k(t - (T^\alpha + T^\sigma))) \quad (1.15)$$

Analog hierzu erhalten wir die Differentialgleichungen für die äußeren postsynaptischen Potentiale u_{il} . Wiederum lassen wir der besseren Lesbarkeit wegen die Indizes il bei u, ν, α, e weg:

$$u^{(\nu)}(t) = - \sum_{\rho=1}^{\nu} \binom{\nu}{\rho} \alpha^\rho u^{(\nu-\rho)}(t) + \alpha^\nu e(t). \quad (1.16)$$

Das Gesamtpotential u_i bestimmt sich dann aus der Summe der Lösungen u_{ijk} und u_{il} nach Gleichung (1.1).

Bemerkung 1.5.3.

Setzen wir

$$\tilde{u}_\rho := \frac{u^{(\rho)}}{\alpha^\rho}, \quad \rho = 0, \dots, \nu - 1,$$

so ist die Differentialgleichung (1.15) ν -ter Ordnung aus Satz 1.5.1 äquivalent zu dem System von ν -Differentialgleichungen 1. Ordnung:

$$\dot{\tilde{\mathbf{u}}} = \alpha \begin{pmatrix} 0 & 1 & & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \\ 0 & \dots & 0 & 1 \\ -\binom{\nu}{\nu} & -\binom{\nu}{\nu-1} & \dots & -\binom{\nu}{1} \end{pmatrix} \tilde{\mathbf{u}} + \alpha \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \omega g(\mathbf{v}_k(t - T)). \quad (1.17)$$

Setzen wir hingegen

$$\hat{u}_\rho := \frac{u^{(\nu-\rho)}}{\alpha^\rho}, \quad \rho = 0, \dots, \nu - 1,$$

so ist die Differentialgleichung (1.15) ν -ter Ordnung aus Satz 1.5.1 äquivalent zu einem Tiefpassfilter ν -ter Ordnung:

$$\dot{\hat{\mathbf{u}}} = \alpha \begin{pmatrix} -1 & & & 0 \\ 1 & \ddots & & \\ & \ddots & -1 & \\ 0 & & 1 & -1 \end{pmatrix} \hat{\mathbf{u}} + \alpha \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix} \omega g(\mathbf{v}_k(t - T)). \quad (1.18)$$

Korollar 1.5.2.

Besitzen alle postsynaptische Potentiale u_{ijk} eine α -Funktion von ν_i -ter Ordnung, $i \in \{1, \dots, m\}$, so gilt für die ν_i -te zeitliche Ableitung des Gesamtpotentials u_i

$$\begin{aligned} \frac{d^{\nu_i} u_i(t)}{dt^{\nu_i}} = & \sum_j \sum_k \delta_{ijk} \left(- \sum_{\rho=1}^{\nu_i} \binom{\nu_i}{\rho} \alpha_{ijk}^{\rho} u_{ijk}^{(\nu_i-\rho)}(t - T_{ijk}^{\delta}) + \alpha_{ijk}^{\nu_i} \omega_{ijk} g_{ijk}(v_k(t - T_{ijk})) \right) \\ & + \sum_l \delta_{il} \left(- \sum_{\rho=1}^{\nu_i} \binom{\nu_i}{\rho} \alpha_{il}^{\rho} u_{il}^{(\nu_i-\rho)}(t) + \alpha_{il}^{\nu_i} e_{il}(t - T_{il}) \right). \end{aligned} \quad (1.19)$$

Korollar 1.5.3.

Hängt die zeitliche Gewichtungsfunktion nur vom Empfänger ab, d.h. es gilt $h_{ijk} = h_i$, so gilt für die ν_i -te Ableitung des Gesamtpotentials u_i der Netzgleichung (1.11) nach der Zeit t

$$\begin{aligned} \frac{d^{\nu_i} u_i(t)}{dt^{\nu_i}} = & - \sum_{\rho=1}^{\nu_i} \binom{\nu_i}{\rho} \alpha_i^{\rho} u_i^{(\nu_i-\rho)}(t) + \alpha_i^{\nu_i} \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} q_{ijk} g_{ijk}(v_k(t - T_{ijk})) \\ & + \alpha_i^{\nu_i} \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} e_{il}(t - T_{il}). \end{aligned} \quad (1.20)$$

Für $\nu = 1$ erhalten wir die Netzgleichung aus [GHBL01].

1.6. Das gekoppelte System

Wir führen jetzt die Netzgleichung (1.11) mit dem Modell für die Reizweiterleitung (1.4) zusammen, so dass wir ein Modell erhalten, welches die Ausbreitung und Generierung von Aktionspotentialen in einem Netz von m diskrete angeordneten Neuronen beschreibt.

Sei also das Membranpotential v_i am Axonhügel des i -ten Neurons durch ein System (1.4), mit den dazugehörigen Funktionen Φ_i und Ψ_i gegeben. Wir gehen davon aus, dass der Strom, der durch die synaptischen Eingänge generiert wird, dem Gesamtpotential entspricht, d.h.

$$I_i(t) = u_i(t).$$

Führen wir die Gleichungen (1.15), (1.16) und (1.4) zusammen, so erhalten wir für jedes Neuron i ein System von $\sum_{k=1}^m n_{ik} + n_i + 1 + d_i$ zeitverzögerten Differentialgleichungen

$$\begin{aligned}
\frac{d^{\nu_{ijk}} u_{ijk}(t)}{dt^{\nu_{ijk}}} &= - \sum_{\rho=1}^{\nu_{ijk}} \binom{\nu_{ijk}}{\rho} \alpha_{ijk}^{\rho} u_{ijk}^{(\nu_{ijk}-\rho)}(t) + \alpha_{ijk}^{\nu_{ijk}} \omega_{ijk} g_{ijk}(\mathbf{v}_k(t - (T_{ijk}^{\alpha} + T_{ijk}^{\sigma}))) \\
\frac{d^{\nu_{il}} u_{il}(t)}{dt^{\nu_{il}}} &= - \sum_{\rho=1}^{\nu_{il}} \binom{\nu_{il}}{\rho} \alpha_{il}^{\rho} u_{il}^{(\nu_{il}-\rho)}(t) + \alpha_{il}^{\nu_{il}} e_{il}(t) \\
\mathbf{u}_i(t) &= \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} \delta_{ijk} u_{ijk}(t - T_{ijk}^{\delta}) + \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} u_{il}(t - T_{il}^{\delta}) \\
\dot{\mathbf{v}}_i(t) &= \Phi_i(\mathbf{v}_i(t), \mathbf{w}_i(t)) + \mathbf{u}_i(t) \\
\dot{\mathbf{w}}_i(t) &= \Psi_i(\mathbf{v}_i(t), \mathbf{w}_i(t))
\end{aligned} \tag{1.21}$$

mit Anfangsbedingungen bzw. Anfangsfunktionen

$$u_{ijk}(0) = \bar{u}_{ijk},$$

$$u_{il}(0) = \bar{u}_{il},$$

$$\mathbf{v}_i(t) = \phi_i(t) \text{ für } t \in [-T_i, 0],$$

$$\mathbf{w}_i(0) = \bar{\mathbf{w}}_i,$$

wobei $\bar{u}_{ijk}, \bar{u}_{il} \in \mathbb{R}$, $\phi_i \in C((-T_i, 0], \mathbb{R})$, $T_i := \max_{j,k} (T_{ijk}^{\alpha} + T_{ijk}^{\sigma} + T_{ijk}^{\delta})$, $\bar{\mathbf{w}}_i \in \mathbb{R}^d$,

für $i, k \in \{1, \dots, m\}$, $j \in \{1, \dots, n_{ik}\}$.

Bemerkung 1.6.1.

Durch die Aufspaltung des Gesamtpotentials u_i in die Summe der einzelnen postsynaptischen Potentiale u_{ijk} , siehe Gleichung (1.15), ist es möglich geworden mehrere synaptische Eingangssignale mit verschiedenen Dynamiken zu modellieren.

Bemerkung 1.6.2.

Wir erhalten das Modell aus [GHBL01], falls wir für alle $i \in \{1, \dots, m\}$ $n_{ik} = 1$ und $\nu_i = 1$ setzen.

2. Eigenschaften des Modells

2.1. Existenz und Eindeutigkeit, stetige Abhängigkeit

Bevor wir die Eigenschaften eines neuronalen Netzes untersuchen, welches durch die obigen Differentialgleichungen (1.21) beschrieben werden, ist zunächst die Fragestellung zu berücksichtigen, ob zu jedem Zeitpunkt ein eindeutiger Zustand des Netzes beschrieben wird.

Satz 2.1.1 (Existenz und Eindeutigkeit).

Unser Modell (1.21) besitzt für alle $T_i \geq 0$, jede Anfangsfunktion $\phi_i \in \mathcal{C} := C([-T_i, 0], \mathbb{R})$ und Anfangswerte $\bar{u}_{ijk}, \bar{u}_{il} \in \mathbb{R}, \bar{w}_i \in \mathbb{R}^d$ eine eindeutige, nicht fortsetzbare Lösung.

Beweis. Nach Voraussetzungen an Φ_i und Ψ_i und Lemma 1.5.1 ist die rechte Seite von (1.21) für jedes $T_i \geq 0$ auf jeder kompakten Menge $W \subset \mathcal{C}$ Lipschitz-stetig. Somit existiert nach Satz A.2.4 eine eindeutige, nicht fortsetzbare Lösung. \square

Satz 2.1.2 (Stetige Abhängigkeit).

Es gilt:

- (i) Die Lösung von (1.21) hängt stetig von der Anfangsfunktion und den Anfangswerten ab.
- (ii) Die Lösung von (1.21) hängt stetig von der rechten Seite ab.
- (iii) Die Lösung von (1.21) hängt stetig von der Zeitverzögerung T_i für $T_i \in [0, \infty)$ ab, falls die rechte Seite zweimal stetig differenzierbar ist.

Beweis. Auf Grund von Satz A.2.6 gelten (i) und (ii).

Zu (iii):

Durch die Zeitskalierung $t \rightarrow \frac{t}{T_i}$ hängt die rechte Seite für $T_i \neq 0$ stetig von T_i ab, und man kann Satz A.2.2 anwenden. Die stetige Abhängigkeit der Lösung von der Zeitverzögerung T_i im Phasenraum $W^{1,\infty}$ ist mit Satz A.2.3 klar. \square

2.2. Stationäre Lösungen

Die einfachsten Lösungen von (1.21) sind stationäre Lösungen.

Für eine stationäre Lösung des neuronalen Netzes muss für jedes Neuron $i \in \{1, \dots, m\}$

$$\begin{aligned}\dot{u}_{ijk}(t) &= 0, \quad j \in \{1, \dots, n_{ik}\}, \quad k \in \{1, \dots, m\}, \\ \dot{u}_{il}(t) &= 0, \quad l \in \{1, \dots, n_i\}, \\ \dot{v}_i(t) &= 0, \\ \dot{w}_i(t) &= 0\end{aligned}$$

gelten.

Bemerkung 2.2.1.

Stationäre Lösungen sind unabhängig von der Zeitverzögerung.

Lemma 2.2.1.

Sei $\Psi_i(v_i, w_i) = 0$ für jedes i nach w_i , mit $w_i = \tilde{\Psi}_i(v_i)$, auflösbar. Dann ist \bar{u}_{ijk} , $j \in \{1, \dots, n_{ik}\}$, $k \in \{1, \dots, m\}$; \bar{u}_{il} , $l \in \{1, \dots, n_i\}$; \bar{v}_i ; \bar{w}_i eine stationäre Lösung für das gesamte System (1.21) genau dann, wenn für alle $i \in \{1, \dots, m\}$ gilt

$$H_i(\bar{v}) := \Phi_i(\bar{v}_i, \tilde{\Psi}_i(\bar{v}_i)) + \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} \delta_{ijk} \omega_{ijk} g_{ijk}(\bar{v}_k) + \mathbf{e}_i = 0$$

mit $\mathbf{e}_i := \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} \bar{u}_{il}$.

Beweis. Die Lösung \bar{u}_{ijk} , \bar{u}_{il} , \bar{v}_i , \bar{w}_i ist für das gesamte System (1.21) genau dann stationär, wenn für alle $i \in \{1, \dots, m\}$ gilt

$$\begin{aligned}0 &= -\bar{u}_{ijk} + \omega_{ijk} g_{ijk}(\bar{v}_k), \quad j \in \{1, \dots, n_{ik}\}, \quad k \in \{1, \dots, m\}, \\ 0 &= -\bar{u}_{il} + e_{il}(t), \quad l \in \{1, \dots, n_i\}, \\ 0 &= \Phi_i(\bar{v}_i, \bar{w}_i) + \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} \delta_{ijk} \bar{u}_{ijk} + \sum_{l=1}^{n_i} \delta_{il} \bar{u}_{il}, \\ 0 &= \Psi_i(\bar{v}_i, \bar{w}_i).\end{aligned}\tag{2.1}$$

Nach Voraussetzung ist $\Psi_i(v_i, w_i) = 0$ global für jedes i nach w_i auflösbar mit $w_i = \tilde{\Psi}_i(v_i)$ und somit ist (2.1) für alle $i \in \{1, \dots, m\}$ äquivalent zu

$$\begin{aligned}\bar{u}_{ijk} &= \omega_{ijk} g_{ijk}(\bar{v}_k), \quad j \in \{1, \dots, n_{ik}\}, \quad k \in \{1, \dots, m\}, \\ \bar{u}_{il} &= e_{il}, \quad l \in \{1, \dots, n_i\}, \\ \bar{w}_i &= \tilde{\Psi}_i(\bar{v}_i),\end{aligned}$$

$$H_i(\bar{v}) := \Phi_i(\bar{v}_i, \tilde{\Psi}_i(\bar{v}_i)) + \sum_{k=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} \delta_{ijk} \omega_{ijk} g_{ijk}(\bar{v}_k) + \mathbf{e}_i = 0.$$

□

Bemerkung 2.2.2.

Die stationäre Lösung ist unabhängig von der Ordnung der α -Funktion. Das Problem der Bestimmung einer stationären Lösung reduziert sich also auf die Untersuchung des m -dimensionalen Systems von algebraischen Gleichungen.

$$H_i(\bar{v}) = 0, \quad i \in \{1, \dots, m\}. \quad (2.2)$$

Wir wollen den Spezialfall $m = 1$, $n_{11} = 1$ betrachten. Ferner sei das Membranpotential durch ein planares System der Form (1.5) gegeben. Für den Fall, dass ϕ ein kubisches Polynom und ψ linear oder quadratisch in v ist, genügt es nach gegebenenfalls durchgeführter kubischer Ergänzung, siehe z.B. [Bos96], die Gleichung

$$H(v) = v^3 + av - qg(v) - e \quad (2.3)$$

zu untersuchen. Für das folgende Lemma können wir den Beweis aus [GHZ01] zu Lemma 2.1 leicht erweitern.

Lemma 2.2.2 (Existenz).

Sei $g \in C^2(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ eine wachsende Funktion mit $g''(v)v < 0$ für alle $v \neq 0$. So gilt für die Gleichung (2.3):

- (i) Falls $a \geq qg'(0)$, so existiert für alle $e \in \mathbb{R}$ eine eindeutige Nullstelle von Gleichung (2.3).
- (ii) Falls $a < qg'(0)$, so existieren $e_1, e_2 \in \mathbb{R}$ mit $e_2 < e_1$, so dass
 - (a) für $e \in (-\infty, e_2) \cup (e_1, +\infty)$ Gleichung (2.3) genau Nullstelle besitzt,
 - (b) für $e \in \{e_1, e_2\}$ Gleichung (2.3) genau zwei Nullstellen besitzt,
 - (c) für $e \in (e_2, e_1)$ Gleichung (2.3) genau drei Nullstellen besitzt.

Beweis. Aufgrund der Beschränktheit von g gilt

$$\lim_{v \rightarrow \pm\infty} H(v) = \pm\infty$$

und somit hat Gleichung (2.3) mindestens eine Lösung.

Es gilt

$$H'(v) = 3v^2 + a - qg'(v), \quad (2.4)$$

somit ist H für $a \geq qg'(0)$ streng monoton wachsend und damit ist die Eindeutigkeit in diesem Fall gezeigt.

Für $a \leq qg'(0)$ gibt es genau zwei Lösungen v_{01} und v_{02} von (2.4) mit $v_{01} < 0 < v_{02}$, damit ist H streng monoton wachsend auf $(-\infty, v_{01}]$ und $[v_{02}, +\infty)$ sowie streng monoton fallend auf $[v_{01}, v_{02}]$.

Mit $e_i = -H(v_{0i})$, $i = 1, 2$, ist der Beweis vollständig. \square

2.3. Stabilität

Um Aussagen über die Stabilitätseigenschaften einer stationären Lösung von (1.21) machen zu können, linearisieren wir das System um die stationäre Lösung und untersuchen die Nullstellen der zugehörigen charakteristischen Gleichung.

Bemerkung 2.3.1.

Besitzen die Nullstellen der charakteristischen Gleichung alle einen negativen Realteil, so ist die stationäre Lösung des nichtlinearen Problems lokal asymptotisch stabil. Besitzt mindestens eine Lösung einen positiven Realteil, so ist sie instabil, siehe beispielsweise [DGLW95].

Unter Verwendung von Bemerkung 1.5.3 schreiben wir das System (1.21) in ein System von zeitverzögerten Differentialgleichungen erster Ordnung um. Wir setzen

$$u_{ijk}^\rho := \frac{u_{ijk}^{(\nu_{ijk}-\rho)}}{\alpha_{ijk}^\rho}, \quad \rho = 0, \dots, \nu_{ijk} - 1,$$

$$\mathbf{u}_{ijk} := \begin{pmatrix} u_{ijk}^0 \\ \vdots \\ u_{ijk}^{\nu_{ijk}-1} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{\nu_{ijk}},$$

$A^{\nu_{ijk}} \in \mathbb{R}^{\nu_{ijk} \times \nu_{ijk}}$, $\mathbf{e}_1^{\nu_{ijk}} \in \mathbb{R}^{\nu_{ijk}}$ mit

$$A^{\nu_{ijk}} := \begin{pmatrix} -1 & & & 0 \\ 1 & \ddots & & \\ & \ddots & -1 & \\ 0 & & 1 & -1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{e}_1^{\nu_{ijk}} := \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix},$$

somit ist

$$\dot{\mathbf{u}}_{ijk}(t) = \alpha_{ijk} A^{\nu_{ijk}} \mathbf{u}_{ijk}(t) + \alpha_{ijk} \mathbf{e}_1^{\nu_{ijk}} \omega_{ijk} g_{ijk}(\mathbf{v}_k(t - (T_{ijk}^\alpha + T_{ijk}^\sigma))).$$

Sei \bar{u}_{ijk} , $\bar{\mathbf{v}}_i$, $\bar{\mathbf{w}}_i$; $i, k \in \{1, \dots, m\}$, $j \in \{1, \dots, n_{ik}\}$ eine stationäre Lösung des gesamten neuronalen Netzes, welches durch (1.21) beschrieben wird. Ohne Beschränkung der Allgemeinheit können wir nach einer affinen Transformation davon ausgehen, dass sie

im Ursprung liegt. Für die Linearisierung um die Null erhalten wir dann:

$$\dot{\mathbf{u}}_{ijk}(t) = \alpha_{ijk} A^{\nu_{ijk}} \mathbf{u}_{ijk}(t) + \alpha_{ijk} \mathbf{e}_1^{\nu_{ijk}} \omega_{ijk} g'_{ijk}(0) \mathbf{v}_k(t - (T_{ijk}^\alpha + T_{ijk}^\sigma)) \quad (2.5)$$

$$\dot{\mathbf{v}}_i(t) = \left\langle \nabla \Phi_i(0, 0), \begin{pmatrix} \mathbf{v}_i(t) \\ \mathbf{w}_i(t) \end{pmatrix} \right\rangle + \sum_{j=1}^{n_{ik}} \delta_{ijk} u_{ijk}(t - T_{ijk}^\delta) \quad (2.6)$$

$$\dot{\mathbf{w}}_i(t) = D\Psi_i(0, 0) \begin{pmatrix} \mathbf{v}_i(t) \\ \mathbf{w}_i(t) \end{pmatrix}, \quad (2.7)$$

$$i, k \in \{1, \dots, m\}, j \in \{1, \dots, n_{ik}\}.$$

Dabei ist ∇ der Nabla-Operator, \langle, \rangle das Skalarprodukt im \mathbb{R}^{1+d_i} und $D\Psi_i(0, 0)$ die Jakobi-Matrix von Ψ in $(0, 0)$.

Setzen wir

$$x_i = \begin{pmatrix} \mathbf{u}_{i11} \\ \vdots \\ \mathbf{u}_{in_{im}m} \\ \mathbf{v}_i \\ \mathbf{w}_i \end{pmatrix}, \quad x = \begin{pmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_m \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^l$$

mit $l := \sum_{i=1}^m \left(\sum_{j=1}^{n_{ik}} \sum_{k=1}^m \nu_{ijk} + 1 + d_i \right),$

so kann man geeignete Matrizen A, B_{ijk}, C_{ijk} finden, so dass wir unser linearisiertes System in der Form

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} \sum_{k=1}^m B_{ijk} x(t - (T_{ijk}^\alpha + T_{ijk}^\sigma)) + C_{ijk} x(t - T_{ijk}^\delta) \quad (2.8)$$

schreiben können. Mit dem Ansatz $x(t) = ce^{-zt}$, $z \in \mathbb{C}$ und $c \in \mathbb{R}^l$ konstant, erhalten wir die zu untersuchende charakteristische Gleichung

$$\chi(z) := \det \left(zI - A - \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_{ik}} \sum_{k=1}^m B_{ijk} \exp(-(T_{ijk}^\alpha + T_{ijk}^\sigma)z) - C_{ijk} \exp(-T_{ijk}^\delta z) \right), \quad (2.9)$$

wobei I die Einheitsmatrix ist.

Bemerkung 2.3.2.

Sind alle Zeitverzögerungen gleich Null, so liefert in diesem Fall das Routh-Hurwitz-Kriterium [HJ91] notwendige und hinreichende Bedingungen dafür, dass alle Lösungen

der charakteristischen Gleichung (2.9) einen negativen Realteil besitzen. Existiert ein $T_{ijk} \neq 0$, so gibt es keine allgemein gültigen Kriterien, die garantieren, dass alle Lösungen der charakteristischen Gleichung (2.9) einen negativen Realteil besitzen, siehe [DGVLW95]. Gibt es nur eine Zeitverzögerung größer Null und ist das ursprüngliche System (2.8) eindimensional, so kann man die komplexe Ebene in Gebiete unterteilen, in denen die charakteristische Gleichung (2.9) eine konstante Anzahl von Lösungen mit positiven Realteil besitzt, siehe auch [DGVLW95, Zap97, GZ01a]. In Kapitel 7 werden wir diesen Fall ansprechen. Für höherdimensionale Systeme (2.8) lassen sich Resultate zur Verteilung der Lösungen der charakteristischen Gleichung (2.9) nur für spezielle Matrizen gewinnen. Im Allgemeinen ist es also sehr schwer Stabilitätsaussagen zu machen.

Aufgrund der Komplexität des Systems (1.21) werden wir im nächsten Kapitel Methoden vorstellen, mit denen wir das System (1.21) in Spezialfällen reduzieren können. Wir wollen versuchen, die Dynamik der reduzierten Systeme zu verstehen, bevor wir große Netze betrachten. Doch selbst in den reduzierten Systemen ist eine Stabilitätsanalyse schwierig und nur sehr begrenzt analytisch möglich, siehe [GHZ01]. In [GHZ01] wird der Fall $m = 1$, $n_{11} = 1$ mit dem FitzHugh-Nagumo-System, welches auf ein drei-dimensionales System führt, untersucht.

3. Reduktionsmethoden

Das Gesamtsystem (1.21) ist im Allgemeinen zu komplex, um es analytisch untersuchen zu können. In diesem Kapitel werden wir zwei Techniken vorstellen, mit denen wir unser System (1.21) in Spezialfällen reduzieren können. Die Ergebnisse, die wir bei den reduzierten Systemen erzielen, sollen uns später helfen, Rückschlüsse auf das Gesamtsystem ziehen zu können.

3.1. Synchronisation

Unter Synchronisation verstehen wir hier die synchrone Aktivität von Neuronenpopulationen. Beispielsweise wird epileptiforme Aktivität durch synchrone Entladungen von lokalen Neuronenpopulationen charakterisiert, siehe z.B. [WTM86]. Die Annahme der Synchronität von verschiedenen Neuronenpopulationen in einem großen neuronalen Netz gestattet es uns, dieses Netz in kleinere Einheiten zu zerlegen.

Wir beginnen mit einem neuronalen Netz, in dem jedes Neuron in einem Gitterpunkt eines quadratischen Gitters mit periodischen Randbedingungen platziert ist und jeweils den gleichen Abstand von seinem direkten vertikalen und horizontalen Nachbarn besitzt und auch nur von diesen Signale empfangen bzw. an diesen senden kann, siehe Abb. 3.1. Jedes Neuron besitzt mit den Nachbarn genau eine synaptische Verbindung mit identischen Eigenschaften, d.h. der gleichen synaptischen Kopplung ω , der gleichen synaptischen Übertragungsfunktion g , der gleichen zeitlichen Gewichtungsfunktion ν -ter

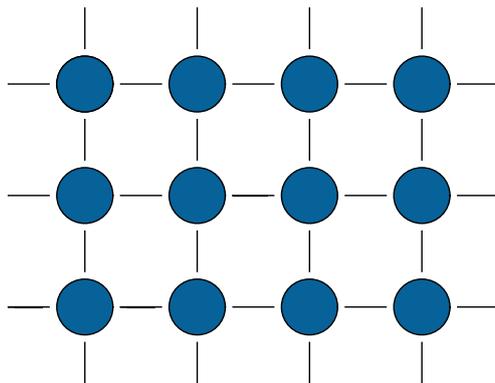


Abbildung 3.1.: Ausschnitt aus einem neuronalen Netz indem jedes Neuron auf einem Gitterpunkt liegt und Signale nur von seinem direkten vertikalen und horizontalen Nachbarn empfangen bzw. an diese senden kann.

Ordnung sowie dem gleichen nichtlinearen Oszillator (Φ, Ψ) zur Generierung des Aktionspotentials und dem gleichen externen Signal $e(t)$.

Aufgrund der Geometrie des Netzes ergibt sich für die eingehenden Signale eines Neurons die gleiche dendritische Abschwächung δ und die gleiche Zeitverzögerung entlang des Axons, der Synapse und der Dendriten $T = T^\alpha + T^\sigma + T^\delta$.

Im Fall der vollständigen Synchronisation im gesamten Netz, d.h. alle Neuronen zeigen den gleichen zeitlichen Verlauf ohne Phasenverschiebung, bedeutet dies $u(t) = u_i(t)$, $v(t) = v_i(t)$, $w(t) = w_i(t)$ für alle Gitterpunkte i und somit für unser System (1.21), unter Verwendung von Korollar 1.5.3:

$$\begin{aligned} u^{(\nu)}(t) &= - \sum_{\rho=1}^{\nu} \binom{\nu}{\rho} \alpha^\rho u^{(\nu-\rho)}(t) + 4\alpha^\nu \delta \omega g(v(t-T)) + \alpha^\nu \delta e(t-T) \\ \dot{v}(t) &= \Phi(v(t), w(t)) + u(t) \\ \dot{w}(t) &= \Psi(v(t), w(t)). \end{aligned} \tag{3.1}$$

Wir können in diesem Fall das System (3.1) auch als Modell für ein selbstgekoppeltes Neuron auffassen. In der Arbeit [GHZ01] ist dieses Modell mit einer α -Funktion erster Ordnung, konstantem externen Signal e , inhibitorischer Kopplung und einem FitzHugh-Nagumo-Oszillator zur Beschreibung des Aktionspotential untersucht worden. Mittels mathematischer Analyse und numerischer Simulationen untersuchen die Autoren den Einfluss der synaptischen Rückkopplung zur Erzeugung von Aktionspotentialsalven. Wir werden im nächsten Abschnitt darauf zurückkommen.

Andere Autoren benutzen ebenfalls Modelle der Form (3.1), um beispielsweise die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse zu modellieren, siehe z.B. [HR82, RH85, Lzh00b, Per94]. In diesen zitierten Arbeiten gibt es keine Zeitverzögerung. Die Variable u beschreibt dann die sich langsame ändernde Kalziumkonzentration.

Wir möchten ein weiteres Netz vorstellen, welches wir in Abschnitt 7.3 wieder aufgreifen werden. Wir gehen von einem Modell aus, welches Gail im Rahmen ihrer Dissertation [Gai04] untersucht. Sie betrachtet in [Gai04] ein Neuron mit zwei synaptischen Eingängen, welches sie auf das System

$$\begin{aligned} \dot{u}(t) &= - \alpha \left(u(t) + \delta \omega (g(v(t-T_1)) + g(v(t-T_2))) + e \right) \\ \dot{v}(t) &= \Phi(v(t), w(t)) + u(t) \\ \dot{w}(t) &= \Psi(v(t), w(t)) \end{aligned} \tag{3.2}$$

führt, mit $q = \delta \omega$. Mit den obigen Überlegungen können wir dieses System auch als eine synchrone Neuronenpopulation auffassen, welche in einem rechteckigem Gitter angeordnet ist. Dabei besitze jedes Neuron wieder nur Kontakt mit seinen unmittelbaren

horizontalen und vertikalen Nachbarn, wobei der horizontale Abstand aber kleiner ist als der vertikale Abstand. Somit sind die Signallaufzeiten T_1 und T_2 unterschiedlich. Andere Interpretationen sind möglich. Wir werden in Kapitel 7.3 dieses Netz aufgreifen und den Einfluss der Zeitverzögerung untersuchen.

3.2. Zeitskalenanalyse

Wir stellen jetzt die zweite Technik zur Reduzierung unseres Systems vor. Dabei möchten wir die im vorigen Abschnitt vorgestellten reduzierten Modelle, die sich im Fall der Synchronisation ergeben haben, weiter benutzen. In beiden Fällen beobachtet man in numerischen Simulationen [GHZ01, GHBL01] ein Aktivitätsmuster, welches man in der Literatur mit dem englischen Wort *Bursting* bezeichnet. In der deutschsprachigen Literatur hat sich ebenfalls dieser Begriff durchgesetzt; selten wird das deutsche Wort *Aktionspotentialsalven* [NMW95] benutzt.

Beim Bursting wechselt das Membranpotential zwischen einem quasistationären Zustand (Ruhephase) und schnellen Oszillationen (aktive Phase). In der Natur tritt Bursting bei vielen Zelltypen auf, beispielsweise in β -Zellen der Bauchspeicheldrüse [Per94], siehe auch [WR95]. Bursting ist auch die vorherrschende Aktivität einer Nervenzelle bei einem epileptischen Anfall [Hau00]. Weitere typische Beispiele für Bursting findet man in Abb. 3.2.

Die Modelle für Bursting können in zwei Klassen unterteilt werden [HI97, KS98]. Die erste Klasse von (frühen) Modellen, z.B. [Pla81, Rin85], basiert auf der Annahme, dass Bursting aufgrund einer langsamen Oszillation der Kalziumkonzentration hervorgerufen wird. Wächst das Membranpotential v über den Schwellenwert, so öffnen sich Natriumkanäle. Dieses hat zunächst zur Folge, dass weitere Natriumionen in die Zelle einströmen und somit das Membranpotential weiter erhöhen. Diese positive Rückkopplung führt zu einem plötzlichen Ansteigen des Membranpotentials v , welches die Kalziumkanäle langsam öffnet, somit die Kalziumkonzentration erhöht und das Membranpotential wieder verringert, siehe [HI97] und Abb. 3.3 in dieser Arbeit. Bursting ist hier eine intrinsische Eigenschaft der Zelle. Untersuchungen in jüngerer Zeit haben jedoch gezeigt, dass auch alternative Mechanismen verantwortlich sein können. Im Modell von [GHBL01] ist Bursting ein Resultat der Interaktionen von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen in einem Netz, siehe Abb. 3.3. Die Autoren sprechen hier von synaptischem Bursting.

Wir präsentieren hier eine Technik die es uns erlaubt, die verschiedenen Dynamiken beim Bursting mit Ideen aus der Theorie der singulären Störung zu untersuchen. Ziel ist es, unser System (1.21) für $\alpha_{ijk} \rightarrow 0$ in zwei Subsysteme mit geringerer Dimension zu unterteilen, welche wir unabhängig voneinander untersuchen können.

Wir folgen hier der Arbeit von Rinzel [Rin85]. Wir betrachten zunächst den Fall des selbstgekoppelten Neurons mit einer Synapse, siehe Gleichung (3.1), einem zeitlich kon-

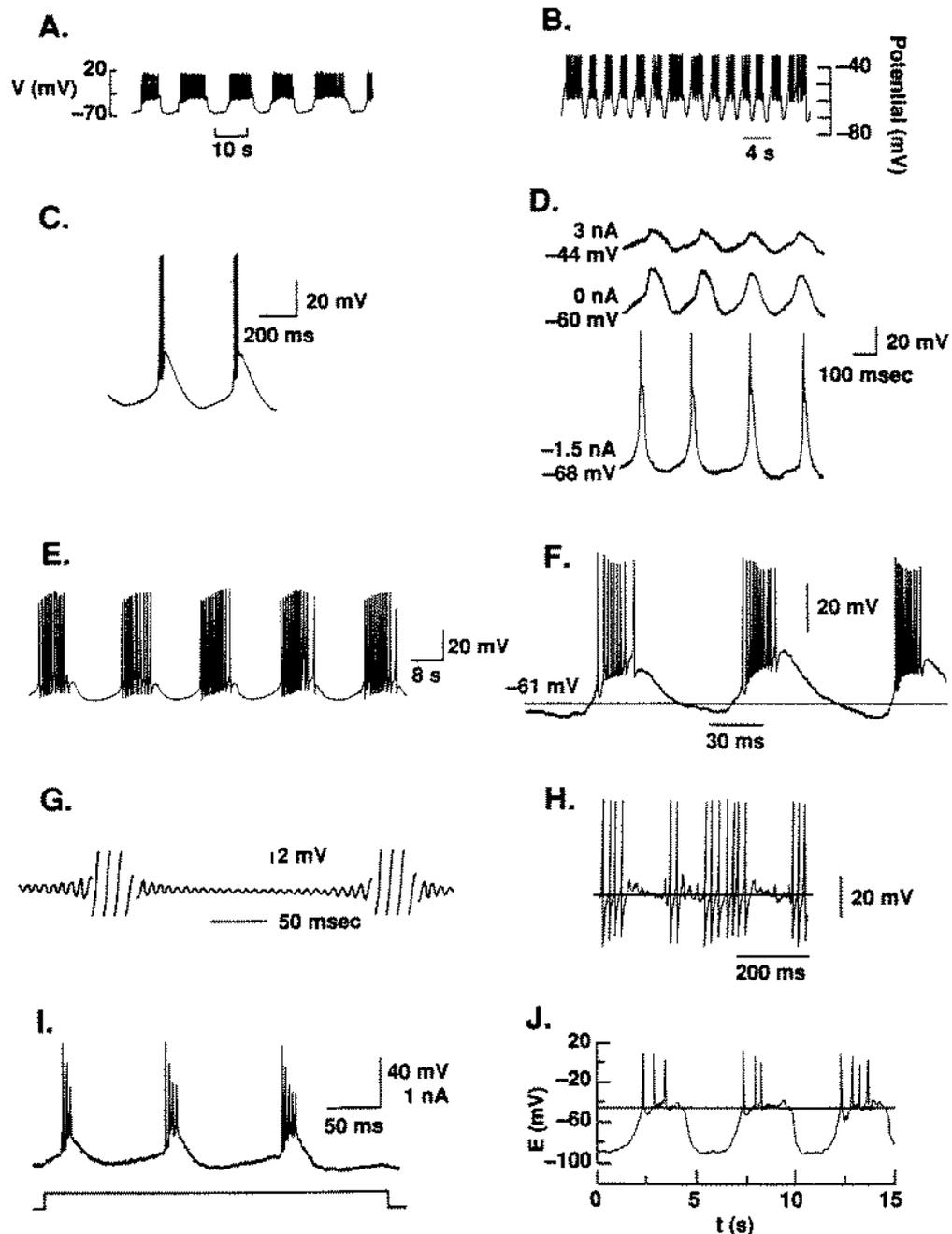


Abbildung 3.2.: Beispiele für Bursting in verschiedenen Zelltypen. A: β -Zelle der Bauchspeicheldrüse. B: Nervenzelle aus dem Mittelhirn einer Ratte unter Dopamineinfluss. C: Relais-Neuron aus dem Thalamus einer Katze. D: Inferior-Olivary-Neuron eines Meerschweinchens. E: Aplysia R15 Neuron. F: Reticular-Neuron aus dem Thalamus einer Katze. G: Axon eines Riesentintenfisches. H: Reticular-Neuron aus dem Thalamus einer Ratte. I: Neokortikale Pyramindenzelle einer Maus. J: Pituitarygonadotropin-auslösende Zelle einer Ratte. (Abbildung 2 aus [WR95])

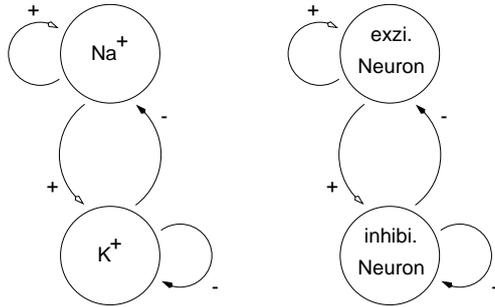


Abbildung 3.3.: Links: Bursting beruhend auf der Interaktion von schnellen Natrium- (Na^+) und langsamen Kalziumkanälen (K^+).

Rechts: Bursting als Interaktion von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen. (Abbildung 2.42 aus [HI97])

stanten äußeren Reiz e und einer α -Funktion erster Ordnung. Dies ist der einfachste Fall eines neuronalen Netzes. Die Untersuchung mit α -Funktionen höherer Ordnung verläuft analog.

Unser Modell (3.1) vereinfacht sich mit den oben gemachten Voraussetzungen dann zu

$$\begin{aligned}\dot{u}(t) &= \alpha(-u(t) + \delta\omega g(v(t-T) + e) \\ \dot{v}(t) &= \Phi(v(t), w(t)) + u(t) \\ \dot{w}(t) &= \Psi(v(t), w(t)).\end{aligned}\tag{3.3}$$

Für $\alpha \ll 1$ sieht man leicht, dass die Dynamiken in u bzw. v langsam bzw. schnell sind. Es gibt zwei unterschiedliche Zeitskalen. Wir bezeichnen das (v, w) -System als schnelles und die u -Gleichung als langsames Subsystem. Wir wollen die Dynamiken trennen und das System (3.3) (mit Zeitverzögerung) in zwei Teilsysteme (ohne Zeitverzögerung) zerlegen.

Wir beginnen mit dem *schnellen Subsystem*. Das schnelle System beschreibt in erster Näherung die schnellen Oszillationen beim Bursting in der aktiven Phase. Im degenerierten Fall $\alpha \rightarrow 0$ reduziert sich das System (3.3) auf das $1 + d$ dimensionale System

$$\begin{aligned}\dot{v}(t) &= \Phi(v(t), w(t)) + \bar{u} \\ \dot{w}(t) &= \Psi(v(t), w(t))\end{aligned}\tag{3.4}$$

mit \bar{u} als Parameter. Für dieses System von gewöhnlichen Differentialgleichungen lässt sich eine Verzweigungsanalyse in \bar{u} durchführen. Die Ordnung der α -Funktion ist hierfür ohne Belang. Wir werden im nächsten Kapitel einige Verzweigungsergebnisse der Modelle von FitzHugh-Nagumo aus [HHS76, GHZ01] und Pernarowski [Per94] vorstellen. Für $\alpha \ll 1$ ist u in (3.3) sehr langsam; wir möchten die Verzweigungsergebnisse des schnellen Systems mit \bar{u} als Parameter benutzen, um die Dynamik von v beim Übergang in die aktive Phase zu verstehen. In diesem Zusammenhang ist auch Lemma 1.5.1 interessant, da Schranken für u aufgezeigt werden, und somit der Bereich von \bar{u} eingeschränkt wird.

Führen wir hingegen die langsame Zeitvariable $s = \alpha t$ ein, so erhalten wir das System

$$\begin{aligned}\frac{du(s)}{ds} &= -u(s) + \delta\omega g(v(s - \alpha T)) + e \\ \alpha \frac{dv(s)}{ds} &= \Phi(v(s), w(s)) + u(s) \\ \alpha \frac{dw(s)}{ds} &= \Psi(v(s), w(s)).\end{aligned}$$

Betrachten wir den Fall $\alpha \rightarrow 0$, so erhalten wir das *langsame Subsystem* von (3.3), welches sich unter gegebenen Umkehreigenschaften von Ψ zur skalaren Differentialgleichung ohne Zeitverzögerung in u vereinfacht:

$$\frac{du(s)}{ds} = -u(s) + \delta\omega g(H^{-1}(u(s))) + e \quad (3.5)$$

mit

$$\begin{aligned}u &= -\Phi(v, \tilde{\Psi}(v)) := H(v) \\ w &= \tilde{\Psi}(v),\end{aligned} \quad (3.6)$$

welches in erster Näherung das Ursprungssystem (3.3) in der Ruhephase beschreibt. Eine α -Funktion ν -ter Ordnung würde hier auf eine Differentialgleichung derselben Ordnung führen. Die Gleichung (3.5) beschreibt die Dynamik auf der so genannten langsamen Manigfaltigkeit, die durch (3.6) gegeben ist. Wir bemerken nochmals, dass die Systeme (3.4) und (3.5) nicht mehr von einer Zeitverzögerung abhängen.

Bemerkung 3.2.1 (Zeitverzögerung $T = T(\alpha)$).

Besitzt das System (3.3) eine Zeitverzögerung welche von α abhängt, wir betrachten den Fall $T = T_0 + \frac{1}{\alpha}$, so erhalten wir für das langsame Subsystem (3.5) die zeitverzögerte Differentialgleichung:

$$\frac{du(s)}{ds} = -u(s) + \delta\omega g(H^{-1}(u(s - 1))) + e \quad (3.7)$$

Hier bleibt eine Zeitverzögerung erhalten. Diese skalare zeitverzögerte Differentialgleichung kann periodische Lösungen besitzen, im Gegensatz zu Gleichung (3.5). Wir untersuchen das System (3.7) in Abschnitt 7.2 auf periodische Lösungen, um mögliche Mechanismen zu entdecken, die Bursting ermöglichen. Die Motivation dieses System (3.7) zu betrachten ist in erster Linie mathematischer Natur.

4. Zwei Modelle für das Aktionspotential

Wie bereits in Abschnitt 1.3 erwähnt, möchten wir einen nichtlinearen zweidimensionalen Oszillator benutzen, siehe System (1.5), um die aktiven Membraneigenschaften am Axonhügel zu modellieren:

$$\begin{aligned}\dot{v} &= w - \varphi(v) + I \\ \dot{w} &= \psi(v) - w.\end{aligned}\tag{4.1}$$

Wir stellen hier einige Eigenschaften für das Modell von FitzHugh und Nagumo [Fit61, NAY62] und das schnelle Subsystem von Pernarowski aus [Per94] vor, welche wir später in unseren Simulationen verwenden wollen.

Wir beginnen mit dem Modell von FitzHugh und Nagumo.

4.1. Das FitzHugh-Nagumo-Modell

Wir betrachten das Modell von FitzHugh und Nagumo [Fit61, NAY62] in der Form wie es auch in [HHS76, GHBL01] benutzt wird:

$$\begin{aligned}\dot{v} &= c(w + v - \frac{1}{3}v^3) + I \\ \dot{w} &= \frac{1}{c}(a - v - bw)\end{aligned}\tag{4.2}$$

$a, b, c, I \in \mathbb{R}, b \neq 0, c \neq 0.$

Mittels der Transformation

$$s = \frac{b}{c}t, \quad x = v, \quad y = \frac{c^2w}{b}, \quad \tilde{I} = \frac{c}{b}I$$

erhalten wir

$$\begin{aligned}\frac{dx}{ds} &= y - \frac{c^2}{b}(\frac{1}{3}x^3 - x) + \tilde{I} \\ \frac{dy}{ds} &= \frac{c^2}{b^2}(a - x) - y\end{aligned}$$

und mit

$$\begin{aligned}\varphi(x) &= \frac{c^2}{b} \left(\frac{1}{3}x^3 - x \right) \\ \psi(x) &= \frac{c^2}{b^2} (a - x)\end{aligned}$$

die Gestalt (4.1). Das FitzHugh-Nagumo-System ist intensiv untersucht worden, siehe beispielsweise [HHS76, RGG00]. Wir fassen hier nur die für uns wichtigsten Ergebnisse aus [HHS76, GHZ01] zusammen:

Lemma 4.1.1 (FitzHugh-Nagumo).

Seien $a, c > 0$, $\frac{1}{2} < b < 1$, $b < c^2$ und $\frac{b^2}{2b-1} < c^2$ gegeben. Dann gilt:

- (i) Das System (4.2) besitzt für jedes $I \in \mathbb{R}$ eine eindeutige bestimmte stationäre Lösung (\bar{v}, \bar{w}) .
- (ii) Das System (4.2) besitzt eine subkritische Hopf-Verzweigung in

$$I^{(l)} := c \left(\frac{1}{3}v^{(l)3} + \left(\frac{1}{b} - 1 \right)v^{(l)} - \frac{a}{b} \right), \quad (4.3)$$

wobei

$$v^{(l)} := (-1)^l \sqrt{1 - \frac{b}{c^2}}; \quad l = 1, 2. \quad (4.4)$$

D.h. es existieren $\varepsilon_1, \varepsilon_2 > 0$, so dass (4.2) eine nichtkonstante periodische Lösung für $I \in (I^{(1)} - \varepsilon_1, I^{(1)})$ und $I \in (I^{(2)}, I^{(2)} + \varepsilon_2)$ besitzt. Die abzweigenden periodischen Lösungen sind instabil.

- (iii) Die stationäre Lösung ist global asymptotisch stabil für $I < I^{(1)}$ und $I > I^{(2)}$ und instabil für $I \in (I^{(1)}, I^{(2)})$.
- (iv) Es existieren $I^{(1')}, I^{(2')} \in \mathbb{R}$ mit $I^{(1')} \leq I^{(1)} < I^{(2)} \leq I^{(2')}$, so dass für $I < I^{(1')}$ und $I > I^{(2')}$ das System (4.2) keine nichtkonstante periodische Lösung besitzt. Für $I^{(1)} < I < I^{(2)}$ existiert eine eindeutige nichtkonstante periodische Lösung, welche asymptotisch orbital stabil ist.

Beweis. Für Teil (i), (ii), (iii) siehe [HHS76] und für (iv) siehe [GHZ01]. □

Bemerkung 4.1.1.

Für $b \geq 1$ verliert man die Eindeutigkeit einer stationären Lösung und für $b \geq c^2$ gibt es keine nichtkonstante periodische Lösung von (4.2), siehe [HHS76].

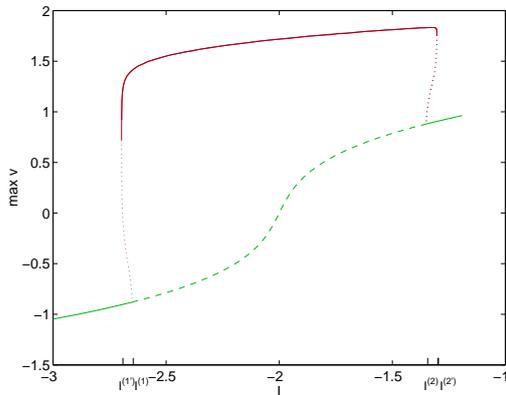


Abbildung 4.1.: Verzweigungsdiagramm des FitzHugh-Nagumo-Systems (4.2) mit I als Bifurkationsparameter. Die restlichen Parameter sind durch (4.5) gegeben.

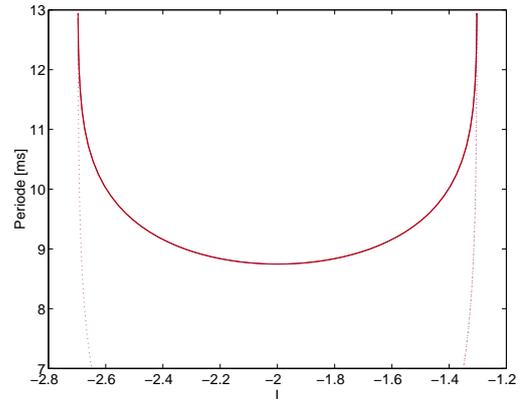


Abbildung 4.2.: Periode des FitzHugh-Nagumo-Systems (4.2) mit I als Bifurkationsparameter. Die restlichen Parameter sind durch (4.5) gegeben.

Bemerkung 4.1.2.

Für $a, c > 0$, $\frac{1}{2} < b < 1$, $b < c^2$ und $\frac{b^2}{2b-1} < c^2$ weisen numerische Berechnungen mit AUTO97 [DCF+97] daraufhin, dass für $I^{(1)} < I < I^{(1')}$ und $I^{(2)} < I < I^{(2')}$ genau zwei nichtkonstante periodische Lösungen, eine stabile und eine instabile, existieren. In diesem Fall ist das System (4.2) bistabil. Die Trajektorie der instabilen periodischen Lösung trennt den Einzugsbereich der stabilen stationären Lösung und der stabilen periodischen Lösung. Bei $I = I^{(1')}$ und $I = I^{(2')}$ finden Sattelknoten-Verzweigungen von periodischen Lösungen statt, siehe [GHZ01] und Abb. 4.1 und 4.2.

In den Simulationen benutzen wir, wie auch in [GHZ01, GHBL01], den Parametersatz:

$$a = 0.9, b = 0.9, c = 2.0. \quad (4.5)$$

Die subkritischen Hopf-Punkte sind hierfür

$$I^{(1)} = -2.6505, I^{(2)} = -1.3495.$$

Numerische Berechnungen mit AUTO97 [DCF+97] ergeben für

$$I^{(1')} = -2.6969, I^{(2')} = -1.3031,$$

siehe auch [GHZ01].

Hindmarsh und Rose modifizierten das FitzHugh-Nagumo-System (4.2) so, dass es zum einen die Eigenschaft besitzt, Oszillationen oberhalb des Ruhepotentials, als auch Oszillationen mit langen Interspike-Intervallen zu generieren. Diese Eigenschaft findet

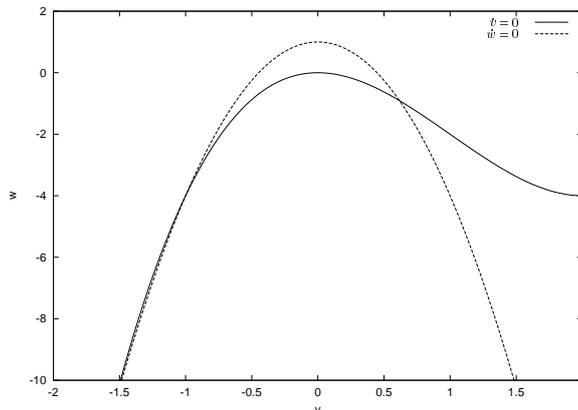


Abbildung 4.3.: Nullisoklinen des Hindmarsh–Rose Systems (4.6), mit $I = 0$. Durch den quadratischen Term von v in ψ ist es möglich, dass die Nullisoklinen in einem Bereich dicht beieinander verlaufen. Hier sind \dot{v} und \dot{w} klein und ermöglichen lange interspikeintervalle. (Abbildung 6.15 aus [KS98])

man beispielsweise in experimentellen Untersuchungen bei den Nervenzellen der Spitzschlammschnecke, *Lymnaea stagnalis* [HR82], und den Nervenzellen des Thalamus¹ [RH85], siehe Abb. 3.2 F und auch Abb. 4.3. Im Gegensatz zum FitzHugh-Nagumo-System (4.2) ist im Hindmarsh-Rose-Modell [RH85] mit

$$\begin{aligned}\varphi(v) &= v^3 - 3v^2 \\ \psi(v) &= 1 - 5v^2\end{aligned}\tag{4.6}$$

ψ nicht linear sondern quadratisch in v .

Wir widmen uns jedoch im nächsten Abschnitt einem allgemeineren System, welches das Hindmarsh-Rose-Modell, aber nicht das FitzHugh-Nagumo-Modell, umfasst.

4.2. Das Modell von Pernarowski

Wir betrachten nochmals unser Ausgangssystem (4.1):

$$\begin{aligned}\dot{v} &= w - \varphi(v) + I \\ \dot{w} &= \psi(v) - w.\end{aligned}$$

Differenzieren wir v ein zweites Mal nach der Zeit und eliminieren w , so erhalten wir ein System in Liénard-Form:

$$\ddot{v} + F(v)\dot{v} + G(v, I) = 0\tag{4.7}$$

mit

$$F(v) = 1 + \varphi'(v)\tag{4.8}$$

¹Der Thalamus ist im Zwischenhirn lokalisiert und das wichtigste Verarbeitungszentrum der allgemeinen Sensibilität.

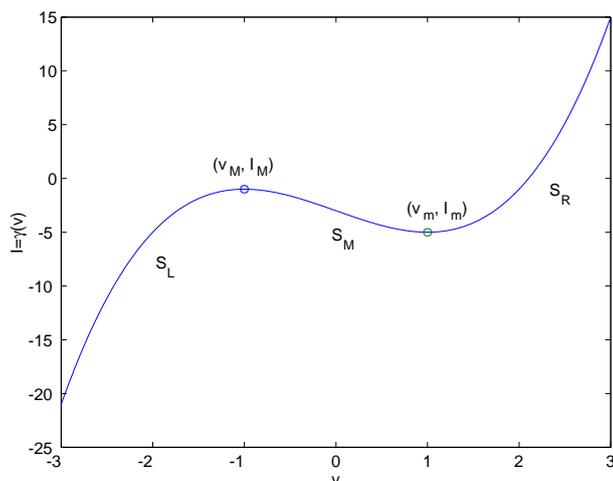


Abbildung 4.4.: Kurve S der stationären Punkte des kanonischen Systems (4.10) von Pernarowski [Per94].

und

$$G(v, I) = \varphi(v) - \psi(v) - I. \quad (4.9)$$

Pernarowski untersucht in der Arbeit [Per94] das „kanonische“ Modell

$$\begin{aligned} F(v) &= a((v - \hat{v})^2 - \eta^2) \\ G(v, I) &= v^3 - 3(v + 1) - I \end{aligned} \quad (4.10)$$

$a, \eta, \hat{v}, I \in \mathbb{R},$

wobei er jedoch $I = -\tilde{I}$ betrachtet. Wir fassen einige Eigenschaften für das Modell (4.7) mit (4.10) zusammen.

Lemma 4.2.1 (Pernarowski).

Pernarowski hat folgende Eigenschaften gezeigt:

- Die stationären Punkte des Systems (4.7), wobei F und G durch (4.10) gegeben sind, liegen auf der Kurve $S = \{(v, I) \in \mathbb{R}^2 \mid \gamma(v) = I\}$, welche durch $I = \gamma(v) = v^3 - 3(v + 1)$ definiert ist.
- Die Kurve S hat ein lokales Minimum in $(v_m, I_m) = (1, -5)$ und ein lokales Maximum in $(v_M, I_M) = (-1, -1)$. Wir unterteilen die Kurve S in die Abschnitte S_L, S_M, S_R , siehe Abb. 4.4.
- Sei \bar{v} ein kritischer Punkt auf der Kurve S , so sind die zugehörigen Eigenwerte μ_{\pm} der Linearisierung in \bar{v} durch

$$\mu_{\pm} = -\frac{F(\bar{v})}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{F(\bar{v})^2 - 4 \frac{\partial G}{\partial v}(\bar{v}, I)} \quad (4.11)$$

gegeben.

- Die kritischen Punkte auf S_M sind instabil.
- Die Hopfpunkte sind durch

$$G(v_H, I_H) = 0, \quad F(v_H) = 0, \quad \frac{\partial G}{\partial v}(v_H, I_H) > 0 \quad (4.12)$$

charakterisiert. Kandidaten für Hopfpunkte sind

$$v_E = \hat{v} - \eta; \quad I_E = \gamma(v_E) \quad (4.13)$$

$$v_H = \hat{v} + \eta; \quad I_H = \gamma(v_H) \quad (4.14)$$

mit $v_H > v_E$ falls $\eta > 0$.

- Die Punkte auf S_R sind stabil, falls $v_E > v_M = -1$ oder äquivalent $\hat{v} > \eta - 1$ gilt. (Die Grenzkurve $\hat{v} = \eta - 1$ ist durch E in Abb. 4.5 gekennzeichnet.)
- Es gibt genau einen Hopfpunkt, falls $1 - \eta < \hat{v} < 1 + \eta$ gilt. (Die zugehörigen Grenzkurven sind durch A^+ respektive A^- in Abb. 4.5 gekennzeichnet.)
- Die Transversalitätsbedingung wird durch $v_H, v_E \notin \{v_m, v_M\}$, $\eta \neq 0$ beschrieben. Die Hopfverzweigung ist superkritisch, falls $a > 0$, $\eta > 0$ und die abzweigenden Grenzzyklen sind stabil, falls

$$6a(\eta^2 - \hat{v}^2 + 1) < 0 \quad (4.15)$$

gilt. (Die zugehörigen Grenzkurven sind $\hat{v} = \pm\sqrt{\eta^2 + 1}$ und die Kurve $\hat{v} = +\sqrt{\eta^2 + 1}$ ist mit B in Abb. 4.5 gekennzeichnet.) Die Kurven der abzweigenden periodischen Lösungen werden mit S_H bzw. S_E bezeichnet.

- Es gilt $I_H < I_M$ für $\hat{v} > 2 - \eta$. (Die Grenzkurve $\hat{v} = 2 - \eta$ ist durch C in Abb. 4.5 gekennzeichnet.)
- Gibt es nur einen Hopfpunkt I_H , so endet der Zweig der periodischen Lösungen in einem homoklinen Verzweigungspunkt I_{b1} . Bei zwei Hopfpunkten I_H, I_E ist bei geeigneter Wahl der Parameter eine Rückverzweigung möglich, d.h. es gibt keine homokline Verzweigung, oder die Zweige der periodischen Lösungen enden jeweils in homoklinen Verzweigungspunkten I_{b1}, I_{b2} . Die homoklinen Verzweigungspunkte lassen sich in erster Näherung analytisch bestimmen.
- Entlang der Hyperbel $\eta^2 - (\hat{v} - \frac{3}{2})^2 = \frac{3}{4}$ fällt der homokline Verzweigungspunkt I_{b1} mit I_M zusammen (siehe Kurve D in Abb. 4.5).

Beweis. siehe [Per94] mit $I = -\tilde{I}$. □

Bemerkung 4.2.1.

Eine ausführlichere Analyse des Systems (4.10) findet man in [Vri98].

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse von Lemma 4.2.1 findet sich Tabelle 4.1, siehe dazu auch Abb. 4.5. Beispiele für verschiedene Verzweigungsverhalten des schnellen Subsystems sind in Abb. 4.6 abgebildet.

Bemerkung 4.2.2. *Die Oszillatoren von FitzHugh-Nagumo (4.2) und Pernarowski (4.10) unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Art der Verzweigung, mit der Aktionspotentiale ausgelöst werden. Rinzel bietet in [Rin87] eine mögliche Klassifizierung verschiedener Burstingmodelle anhand des Verzweigungsverhaltens der schnellen Subsysteme an. Eugene M. Izhikevich hat in [Izh00a] weitere verschiedene Burstingmodelle zusammengetragen.*

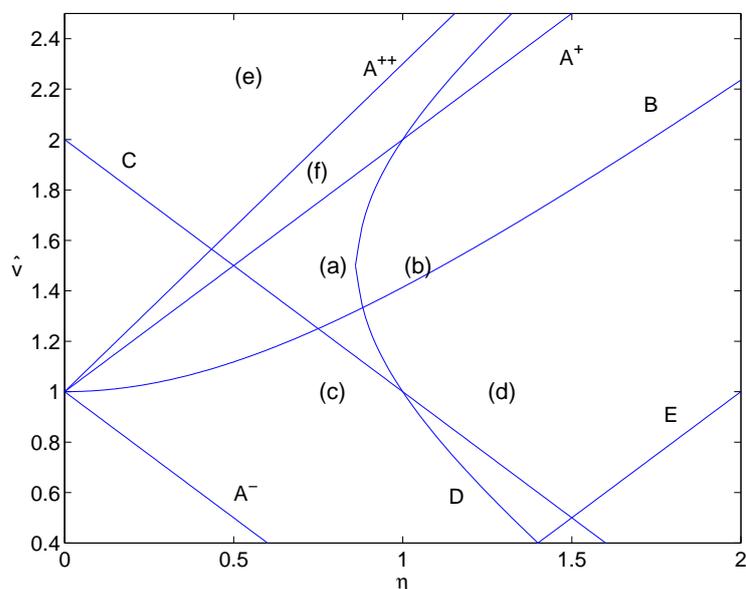


Abbildung 4.5.: Projektion des Parameterraumes des kanonischen Modells (4.10) auf die (η, \hat{v}) -Ebene. Die von A bis E bezeichneten Linien lassen sich analytisch bestimmen, siehe Lemma 4.2.1 und [Per94]. Die Eigenschaften des Systems (4.10) mit $a = 1/4$ und Parametern (η, \hat{v}) aus den durch die Linien A bis E begrenzten Gebiete sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Verzweigungsdiagramme für die mit (a) bis (f) gekennzeichneten Parameterwerte finden wir in Abb. 4.6.

Region		
Oberhalb Kurve	Begrenzt durch die Kurven	Verhalten
A^+		2 Hopfpunkte auf $S_L : I_H, I_E$
A^{++}		keine homokline Verzweigungen
B		S_E und S_H sind stabil
C		$I_H < I_M$
E		S_R ist stabil
	A^+, A^-	1 Hopfpunkt auf $S_L : I_H$
	A^{++}, A^+, D	2 homokline Verzweigungen: I_{b1}, I_{b2}
	A^+, A^-, D	1 homokline Bifurkation: I_{b1}

Tabelle 4.1.: Tabelle 2 aus [Per94]. Zusammenfassung der Ergebnisse von Lemma 4.2.1. Die hier genannten Kurven sind in Abb. 4.5 abgebildet. Siehe auch die Verzweigungsdiagramme für verschiedene Parametersätze (η, \hat{v}) in Abb. 4.6.

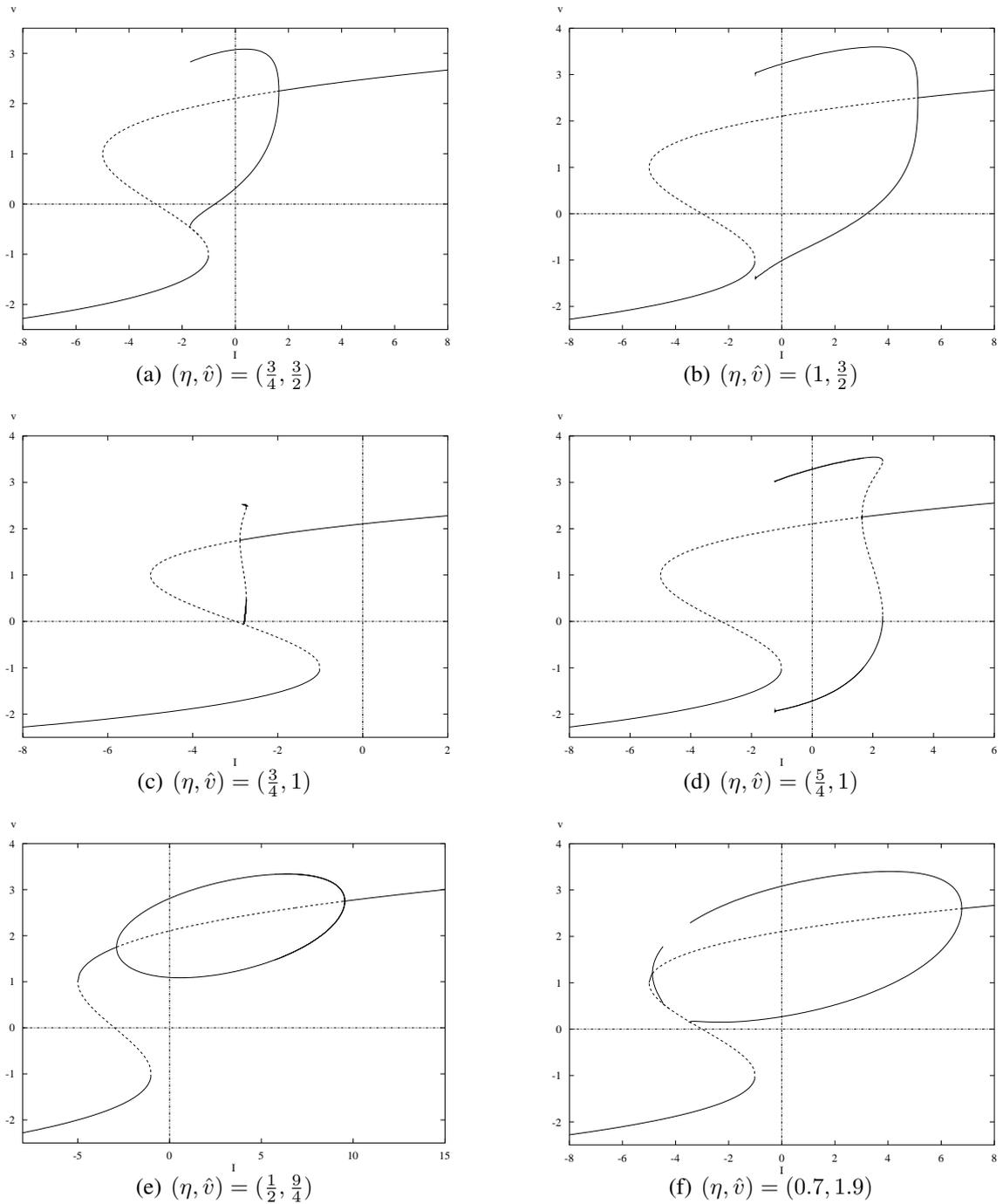


Abbildung 4.6.: Verschiedene Verzweigungsszenarien für das System (4.10) mit $a = 1/4$. Es ist das Maximum und Minimum von v gegen den Bifurkationsparameter I aufgetragen. Vergleiche auch mit Tabelle 4.1 und Abb. 4.5. In Abb. 4.5 sind die hier betrachteten Parameterwerte (η, \hat{v}) mit (a) bis (f) gekennzeichnet. Die Verzweigungsdiagramme wurden mit XPP/AUTO [Erm, DCF⁺97] erstellt.

5. Einfluss der Oszillatoren

Im vorherigen Kapitel haben wir die Systeme von FitzHugh-Nagumo und Pernarowski vorgestellt, die wir zur Modellierung des Aktionspotentials verwenden wollen. Beide Modelle haben die Eigenschaft, dass sie für einen geeigneten Parametersatz und Eingangsstrom I eine asymptotisch stabile Lösung besitzen, die bei Variation von I ihre Stabilität verliert. Ferner besitzen die Systeme stabile periodische Lösungen in einem oder mehreren Intervallen über I . Wir ersetzen jetzt I wieder durch das Gesamtpotential u_i und betrachten das System (1.21).

Wir sind insbesondere an den Bursting-Eigenschaften dieses Modells interessiert. Aufgrund der Komplexität des Systems (1.21), beschränken wir uns zunächst auf eine synchrone Neuronenpopulation mit konstantem externen Reiz:

$$\begin{aligned} u^{(\nu)}(t) &= - \sum_{\rho=1}^{\nu} \binom{\nu}{\rho} \alpha^{\rho} u^{(\nu-\rho)}(t) + \alpha^{\nu} qg(v(t-T)) + e \\ \dot{v}(t) &= w - \varphi(v(t)) + u(t) \\ \dot{w}(t) &= \psi(v(t)) - w(t) \end{aligned} \tag{5.1}$$

Viele Autoren, siehe z.B. [Rin85, Per94, Izh00a, KS98], haben sich mit dem Phänomen Bursting ohne Zeitverzögerung beschäftigt. Eine Theorie, die Bursting vollständig beschreibt, ist dem Verfasser dieser Arbeit nicht bekannt. Wir sind auf heuristische Überlegungen und numerische Simulationen angewiesen. Die gerade genannten Modelle lassen sich alle in der kanonischen Form

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \alpha F(x(t), y(t)) \\ \dot{y}(t) &= G(x(t), y(t)), \end{aligned} \tag{5.2}$$

siehe [HI98, Izh00b], mit $x(t) \in \mathbb{R}^k$, $k \geq 1$, $y(t) \in \mathbb{R}^d$, $d \geq 2$ und $F : \mathbb{R}^{k+d} \rightarrow \mathbb{R}^k$ schreiben. Auch das System (5.1) besitzt für $T = 0$ die Form (5.2). Als eine notwendige Bedingung wird $\alpha \ll 1$ betrachtet, siehe beispielsweise [Rin85, HI98, KS98, GHZ01]. Wir werden im nächsten Kapitel zeigen, dass auch für $\alpha \geq 1$ Bursting möglich sind, falls man eine Zeitverzögerung $T > 0$ einführt und das schnelle Subsystem (4.10) von Pernarowski wählt oder beim Modell mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator $\nu \gg 1$ wählt.

Giannakopoulos u.a. haben in [GHZ01] das System (5.1) für $\nu = 1$, $T \geq 0$ und mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) untersucht. Als Transferfunktion wird $g(v) =$

$1/(1 + \exp(-4v))$ gewählt. Dem gegenüber werden wir das Modell (4.10) von Pernarowski stellen, welches ein anderes Verzweigungsverhalten besitzt, und uns der Frage stellen, welchen Einfluss dieses auf das Burstingverhalten hat. Auch Pernarowski hat in [Per94] das Modell (4.10) in ein System der Form (5.1) eingebettet, wobei er $\nu = 1$, $T = 0$ und g linear wählte.

In diesem Kapitel werden wir uns auf $\nu = 1$ und $T = 0$ beschränken. Im nächsten Kapitel werden wir dann den Einfluss der Zeitverzögerung untersuchen und im darauffolgenden Kapitel werden wir den Einfluss der Ordnung der α -Funktion beleuchten.

Für unsere numerischen Simulationen wählen wir, wie auch in [GHZ01, GHBL01], die synaptische Übertragungsfunktion

$$g : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R} \quad \text{mit} \quad g(v) = \frac{1}{1 + \exp(-4v)}, \quad (5.3)$$

siehe auch Abb 5.1.

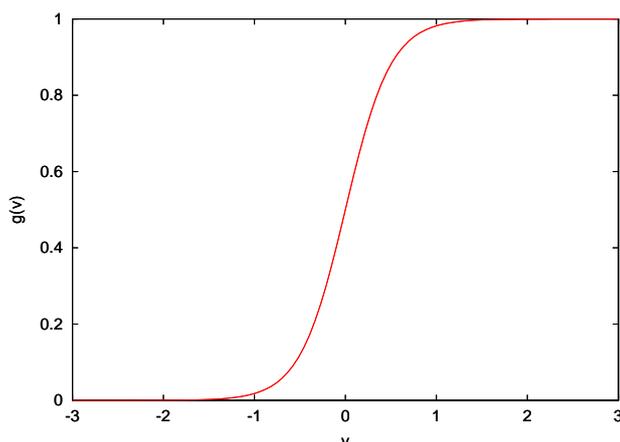


Abbildung 5.1.: Synaptische Transferfunktion g mit
 $g(v) = \frac{1}{1 + \exp(-4v)}$

Bemerkung 5.0.3.

Die Funktion g aus Formelgleichung (5.3) ist streng monoton wachsend mit einem Wendepunkt in Null und $\lim_{v \rightarrow -\infty} g(v) = 0$, $\lim_{v \rightarrow \infty} g(v) = 1$, siehe auch Abb 5.1.

5.1. Bursting

Wir geben zunächst heuristische Bedingungen an, unter denen wir Bursting erwarten dürfen und halten einige Beobachtungen fest, die für das Modell (5.1) mit dem FitzHugh-Nagumo-System (4.2), bzw. dem Pernarowski-System (4.10) charakteristisch erscheinen.

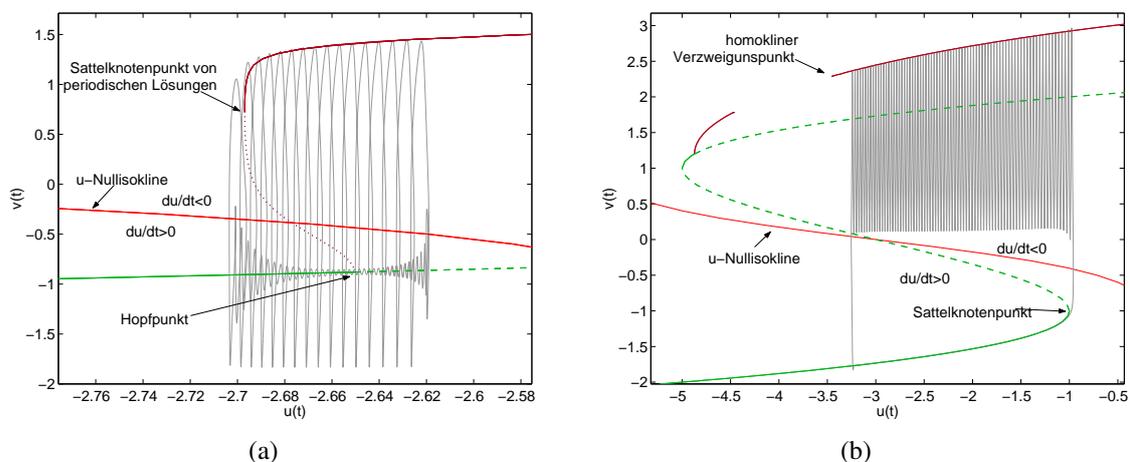


Abbildung 5.2.: u, v -Trajektorie mit u -Nullisokline und Verzweigungsdiagramm des schnellen (v, w) -Subsystems mit u als freien Parameter.

(a) System (5.1) mit $\alpha = 0.0025$, $q = -1$, $e = -2.5$ und dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) mit Parametersatz (4.5).

(b) System (5.1) mit $\alpha = 0.0025$, $q = -6$, $e = 0$ und dem Modell von Pernaowski (4.10) mit $a = 1/4$, $\eta = 0.7$, $\hat{v} = 1.9$. Siehe auch das volle Verzweigungsdiagramm in Abb. 4.6(f).

Bursting: Eine heuristische Erklärung

Für $\alpha \ll 1$ wird häufig folgende heuristische Erklärung für Bursting herangezogen, siehe [Rin85, KS98]:

Wir „starten“ in der Nähe der stabilen stationären Lösung des (v, w) -Systems, siehe Abb. 5.2(a), 5.2(b). Der Zweig der stabilen stationären Lösungen des (v, w) -Systems liegt unterhalb der u -Nullisokline, so dass u langsam wächst und den Verzweigungspunkt des (v, w) -Systems, mit u als freien Parameter, überschreitet, siehe Abb. 5.2(a), 5.2(b). Es findet ein Stabilitätswechsel im (v, w) -System statt (Ende der Ruhephase), die Variable v springt auf den periodische Ast und überschreitet dabei die u -Nullisokline (Beginn der aktiven Phase). Im Modell mit dem System von Pernaowski (4.10) bleibt v in der aktiven Phase oberhalb der u -Nullisokline, so dass sich u langsam aus dem Oszillationsintervall herausbewegt (Ende der aktiven Phase), siehe 5.2(b).

In Abb. 5.2(a) mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator beobachten wir hingegen, dass die Variable v während der aktiven Phase mit jeder Oszillation die u -Nullisokline zweimal überschreitet. Die Bewegung von u nach rechts in der Zeit in der v sich unterhalb der u -Nullisokline befindet ist jedoch geringer, als die Bewegung von u nach links in der Zeit wo v oberhalb der u -Nullisokline ist, siehe Abb. 5.2(a). Somit ist eine Gesamtbewegung von u aus dem Oszillationsintervall des FitzHugh-Nagumo-Systems möglich.

Dem Autor dieser Arbeit sind jedoch keine Kriterien bekannt, wie man die Parameter

zu wählen hat, so dass sich u auf jeden Fall wieder aus dem Oszillationsintervall hinausbewegt.

Überschreitet u den Verzweigungspunkt der periodischen Lösungen des schnellen Subsystems, so wird in beiden Fällen, v wieder von der stabilen stationären Lösung (Beginn der Ruhephase) angezogen und überschreitet abermals die u -Nullisokline.

Bemerkung 5.1.1.

Nach Korollar 1.5.1 ist $u(t)$, unabhängig von der Ordnung der α -Funktion, auf dem Intervall $J_u := [\min\{e, q + e\}, \max\{e, q + e\}]$ beschränkt.

Für $q, e < 0$ gilt $J_u = [q + e, e]$.

Ist das Intervall J_u aus Bemerkung 5.1.1 ganz im Oszillationsintervall des schnellen Subsystems enthalten oder ist der Schnitt mit diesem leer, so ist kein Bursting zu erwarten. Die Parameter q und e sollten daher so gewählt werden, so dass zum einen der Schnitt von J_u mit einem Oszillationsintervall I_{osz} des schnellen Subsystems nicht leer ist:

$J_u \cap I_{osz} \neq \emptyset$, zum anderen sollte auch der Schnitt mit einem Intervall I_{stb} , in dem das schnelle Subsystem eine stabile stationäre Lösung besitzt nicht leer sein: $J_u \cap I_{stb} \neq \emptyset$.

Folgende Annahmen erweisen sich als sinnvoll, siehe auch Abschnitt 6.1 in [GHZ01], um die Generierung von Bursting zu gewährleisten:

FitzHugh-Nagumo: Seien Φ, Ψ durch das FitzHugh-Nagumo-System (4.2) mit dem Parametersatz (4.5) gegeben und $I := [I^{(1)}, I^{(2)}]$ das Oszillationsintervall dieses Systems, siehe Lemma 4.1.1. Wir erwarten Bursting, falls $\alpha \ll 1$ und falls es für jedes $t_0 \geq 0$ zwei Zeiten t_1 und t_2 mit $t_0 \leq t_1 < t_2$ gibt, so dass $u(t_1) \in \text{int}(I)$ und $u(t_2) \notin I$.

Pernarowski: Seien Φ, Ψ durch das schnelle Subsystem (4.10) von Pernarowski mit $a = 1/4$ und η, \hat{v} so gewählt, dass sie oberhalb der Kurve A^- in Abb. 4.5 liegen. Damit liegt mindestens ein Hopfpunkt vor. Ferner sei $I := [I_m, I_M] = [-5, -1]$, so erwarten wir Bursting, falls $\alpha \ll 1$ und falls es für jedes $t_0 \geq 0$ zwei Zeiten t_1 und t_2 mit $t_0 \leq t_1 < t_2$ gibt, so dass $u(t_1) \in \text{int}(I)$ und $u(t_2) > I_M = -1$ gilt.

Wir wählen im Folgenden für dieses Kapitel, falls wir den Oszillator (4.2) von FitzHugh-Nagumo benutzen, $q = -1$ und $e = -2.5$. Damit gilt $J_u = [-3.5, -2.5]$ und $I = [-2.6969, -1.3031]$. Für $\alpha \ll 1$ beobachten wir ebenfalls Bursting, siehe das Beispiel 2 in [GHZ01] und Abb. 5.4 (a), (c) in dieser Arbeit.

Für das schnelle Subsystem von Pernarowski (4.12) wählen wir in der Netzgleichung $q = -6$ und $e = 0$. Damit gilt $J_u = [-6, 0]$ und $I = [-5, -1]$. Für $\alpha \ll 1$ beobachten wir Bursting, siehe Abb. 5.3 und Abb. 5.4 (b), (d).

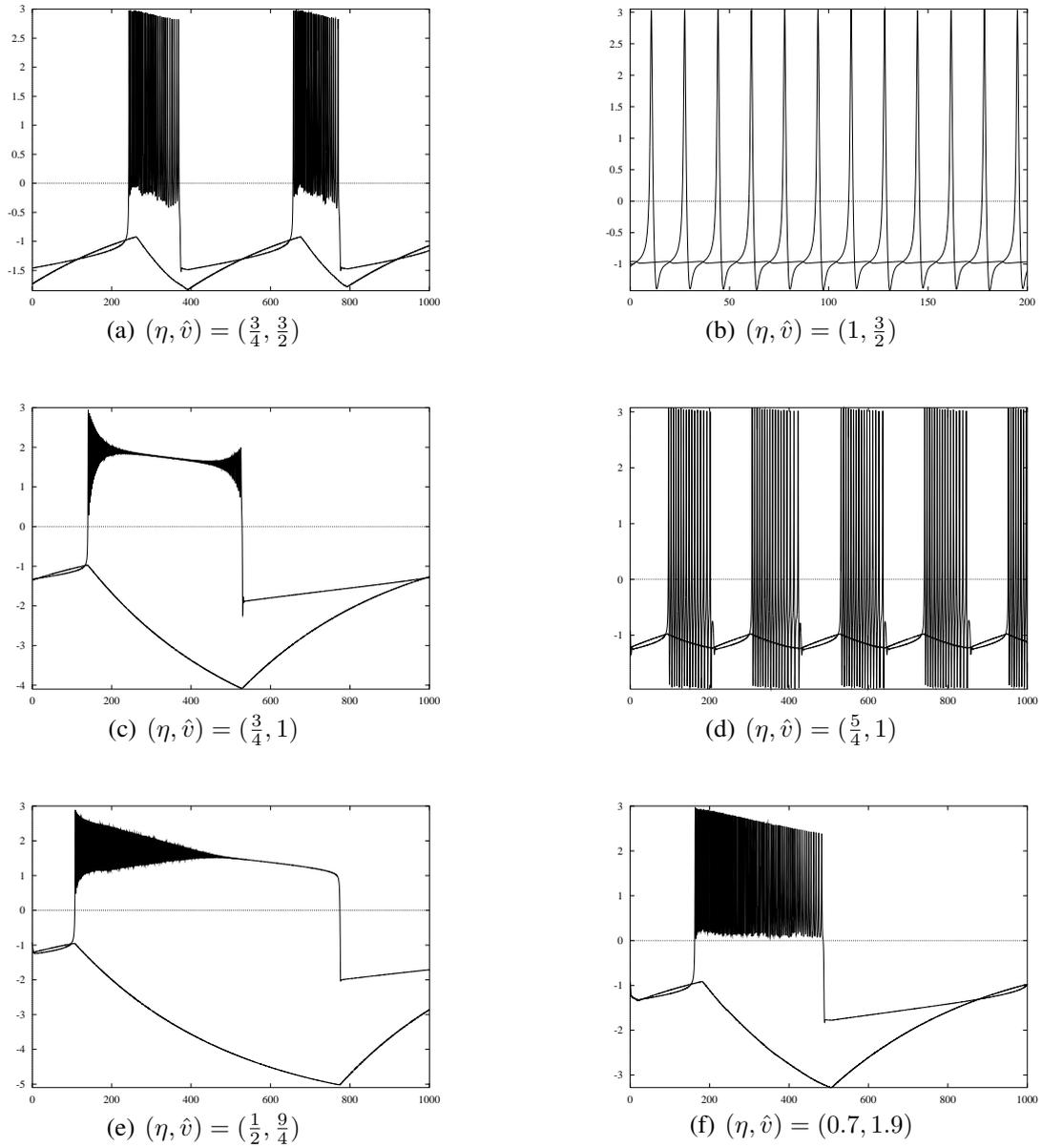


Abbildung 5.3.: Verschiedene Formen von Bursting für das Modell (4.1) mit System (4.10) ohne Zeitverzögerung, $a = \frac{1}{4}$ und α -Funktion erster Ordnung. Es sind die Größen v und u gegen t aufgetragen worden. Nur die Größen η und \hat{v} wurden variiert. Für das langsame System haben wir $\alpha = 0.0025$, $q = -6$, $e = 0$, $T = 0$ gesetzt. Siehe auch die zugehörigen Verzweigungsdiagramme des schnellen Subsystems in Abb. 4.6, bzw. die Karte in Abb. 4.5. Vergleiche auch mit den experimentellen Beobachtungen in Abb. 3.2 und Abb.1 in [Per94]. Pernarowski benutzt jedoch $g(v(t)) = v(t)$.

Bemerkung 5.1.2 („Slow-Passage-Effect“).

Bei sehr kleinem α , beispielsweise $\alpha = 0.0025$, beobachtet man mit dem Modell (5.1) und dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) während des Burstings beim Übergang von der Ruhephase zur aktiven Phase eine Verzögerung in dem Sinne, dass die Variable u den Hopfpunkt sehr langsam passiert, aber in v nicht sofort Aktionspotentiale generiert werden. Es dauert eine gewisse Zeit, bis die Oszillationen beginnen, siehe Abb. 5.4 (a), (c). Kuznetsov weist in [Kuz95] darauf hin, dass bei einer sehr langsamen Passierung des Verzweigungsparameter durch den Hopfpunkt, unabhängig ob dieser sub- oder superkritisch ist, eine Verzögerung in der Verzweigungsdynamik auftreten kann. Dieser Effekt wird häufig als „Slow-Passage-Effect“ bezeichnet. Untersuchungen zur verzögerten Hopfverzweigung sind u.a. in [Nej85, BEJ89, HE93, Izh00b] gemacht worden. Neuere Arbeiten versuchen den Effekt mittels Linearisierungsmethoden abzuschätzen, siehe [HL01]. Den Effekt der verzögerten Verzweigung beobachtet man nicht im Modell (5.1) mit dem Oszillator von Pernarowski (4.10), wo der Übergang von der Ruhephase zur aktiven Phase via einer Sattelknotenverzweigung geschieht. Ein weiterer Gegensatz zum Modell mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) besteht auch darin, dass die Variable v hier die u -Nullisokline sehr schnell nach dem Verzweigungspunkt überschreitet, siehe Abb. 5.4 (d) und vergleiche mit Abb. 5.4 (c).

Bemerkung 5.1.3 (Attraktivität der stabilen stationären Lösung).

Wir beobachten in Abb. 5.4(c) beim Modell (5.1) mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2), dass das Membranpotential v nach dem Ende der aktiven Phase langsam in die stabile stationäre Lösung des schnellen Subsystem einschwingt. Beim Modell (5.1) mit dem System von Pernarowski (4.10) erkennt man hingegen, dass das Membranpotential v sehr schnell von der stabilen stationären Lösung des schnellen Subsystems angezogen wird. Wir untersuchen daher die Realteile der linearisierten schnellen Subsysteme entlang der stationären Lösungen, siehe Abb. 5.5 und Abb. 5.6. Deutlich ist zu erkennen, dass der Realteil der Eigenwerte des linearisierten schnellen Subsystems von Pernarowski entlang der stabilen stationären Lösung fast zehnmal so groß ist wie beim FitzHugh-Nagumo-Modell. Insbesondere beim Verlassen der aktiven Phase sind die Unterschiede groß.

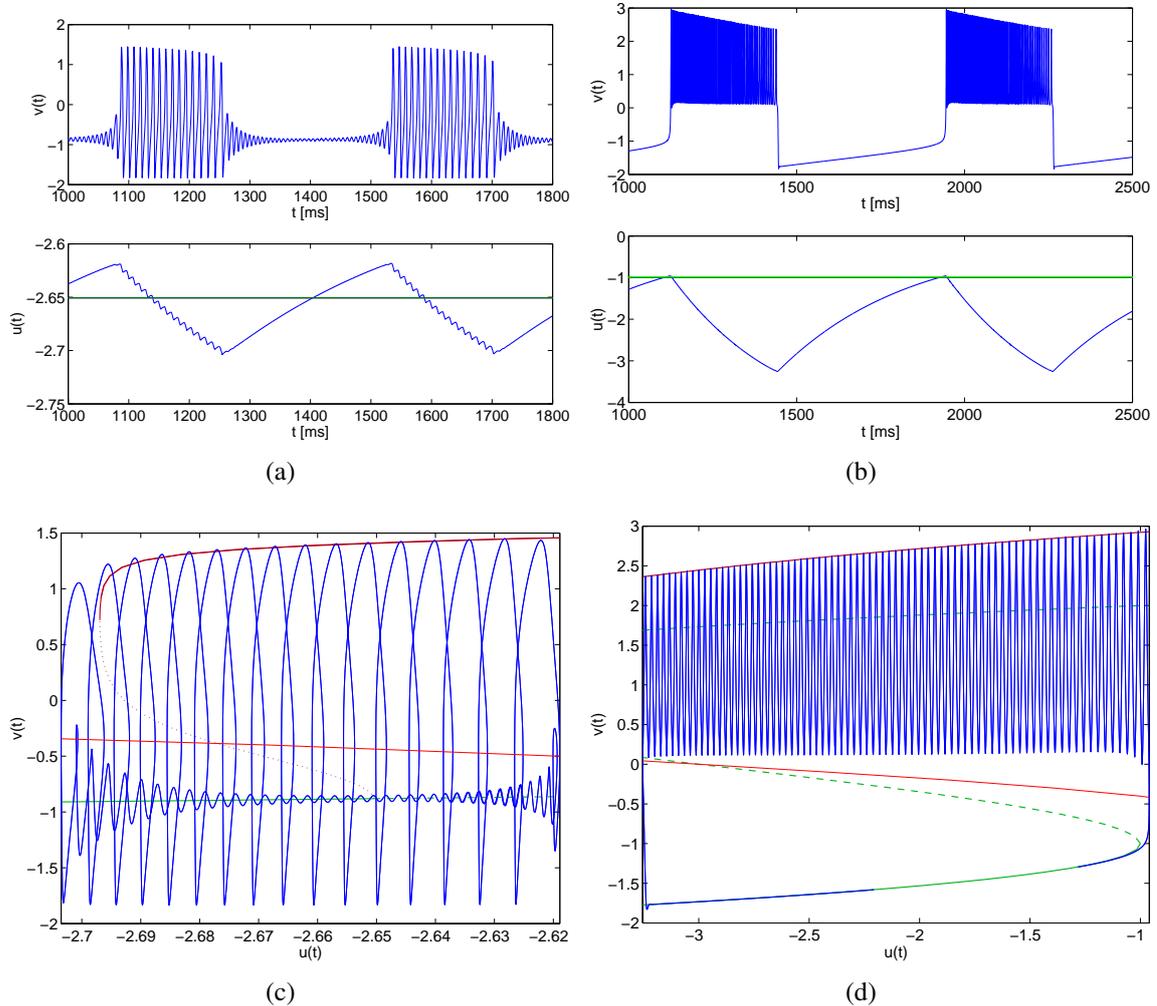


Abbildung 5.4.: (a), (c) Modell (5.1) mit FitzHugh-Nagumo-System, $q = -1$, $e = -2.5$. (b), (d) Modell (5.1) mit Pernarowski-System, $q = -6$, $e = -0$, $\eta = 0.7$, $\hat{v} = 1.9$. In (c) und (d) ist $v(t)$ gegen $u(t)$ aufgetragen, die u -Nullisokline (rot) und das Verzweigungsdiagramm des schnellen Subsystems ($\max(v)$ gegen den Parameter \bar{u}).

Die waagerechte Linie in den unteren Bildern von (a) und (b) charakterisiert die Verzweigungspunkte des schnellen Subsystems, die die aktive Phase einleiten. Tangiert die Variable u diese Linie, so „erwartet“ man den Beginn der aktiven Phase, vergleiche auch mit den Verzweigungsdiagrammen in (c) und (d). Deutlich ist in (a) bzw. (d) der „Slow-Passage-Effect“ nach dem Überqueren des Hopf-Punktes zu erkennen.

Weitere Parameter: $\alpha = 0.0025$, $\nu = 1$, $T = 0$.

Hinweis: Die u -Nullisokline und das Verzweigungsdiagramm des schnellen Subsystems lassen sich nur für Zeitverzögerung $T = 0$ in einer Abbildung darstellen.

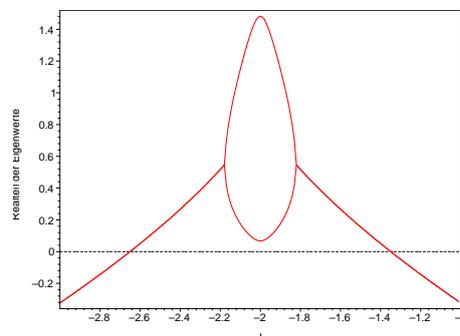


Abbildung 5.5.: Realteile der Eigenwerte des linearisierten FitzHugh-Nagumo-Systems (4.2) entlang der stationären Lösung, siehe auch Abb. 4.1. Von links nach rechts: Zunächst gibt es ein Paar von komplex konjugierten Eigenwerten, welche am Hopfpunkt $I^{(1)} = -2.6505$ die imaginären Achse überqueren, d.h. das Vorzeichen vom Realteil wechselt. Es folgt ein Intervall mit zwei verschiedenen positiven reellen Eigenwerten. Bei $I^{(2)} = -1.3495$ überquert wieder ein Paar von komplex konjugierten Eigenwerten die imaginäre Achse (zweiter Hopfpunkt). Vergleiche auch mit Abschnitt 4.1.

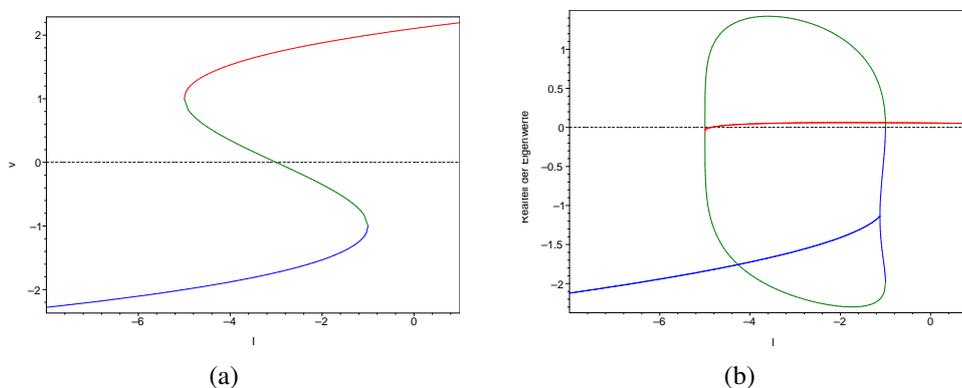


Abbildung 5.6.: (a) Kurve S der stationären Punkte des Systems (4.10) von Pernarowski, siehe auch Lemma 4.2.1 und Abb. 4.4. (b) Realteile der Eigenwerte des linearisierten Systems entlang der Kurve der stationären Punkte aus (a), siehe Gleichung (4.11) mit $a = 1/4$, $\eta = 0.7$, $\hat{v} = 1.9$. Die Farben in (a) und (b) korrespondieren zueinander. Blau: die stationäre Lösung ist stabil und endet in einem Sattelnknotenpunkt ($I = -1$); ein Eigenwert überquert die imaginäre Achse. Grün: Sattelkurve; ein Eigenwert hat einen positiven, der andere einen negativen Realteil. Die Kurve endet bei ($I = -5$). Rot: Es gibt ein paar von komplex konjugierten Eigenwerten mit negativem Realteil welche bei $I = -4.872$ (Hopfpunkt) die imaginäre Achse überqueren. Siehe auch das Verzweigungsdiagramm in Abb. 4.6(f).

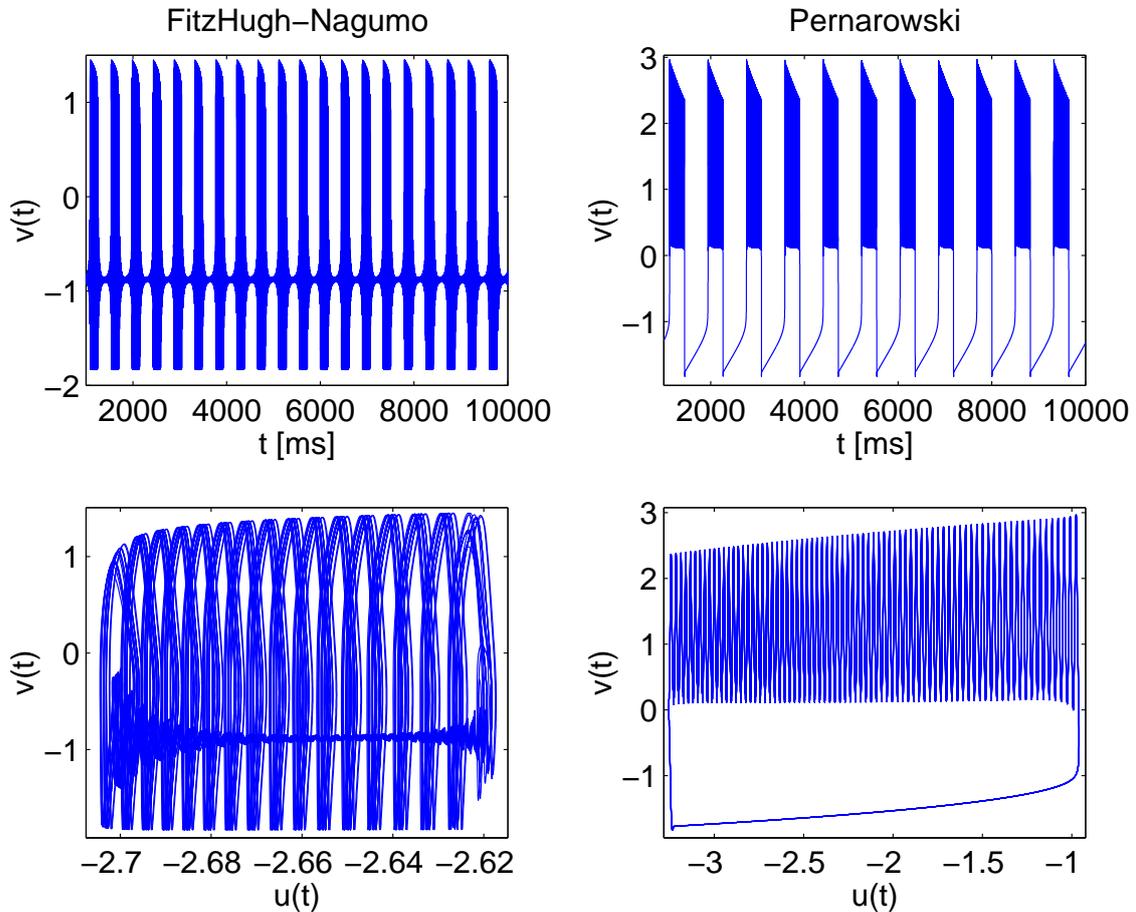


Abbildung 5.7.: Wir erkennen links im Modell (5.1) mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator eine Unschärfe beim Bursting, nicht so rechts mit dem schnellen Subsystem von Pernarowski (4.10). Die Parameter sind wie in Abb. 5.4 gewählt.

Bemerkung 5.1.4. In Abb. 5.4(c) beobachtet man, dass die Burstzyklen des Systems (5.1) mit dem FitzHugh-Nagumo-System (4.2) nicht genau übereinander liegen, im Gegensatz zu dem Modell (5.1) mit dem schnellen Subsystem von Pernarowski (4.10), siehe Abb. 5.4(d). In Abb. 5.7 haben wir die Simulationszeit auf 10 000 Millisekunden erhöht. Auch hier zeichnet sich das Modell von Pernarowski durch seine Spurtreue aus, während beim Modell mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator die Unschärfe bestehen bleibt. Mögliche Ursachen hierfür sind der „Slow-Passage-Effect“ sowie die Stabilitäts-Eigenschaften der stationären Lösung. Wir beobachten dieses Verhalten auch noch, wenn wir die Schrittweite zehnteln.

6. Einfluss der Membrankonstanten und der Zeitverzögerung

Nach Einführung einer Zeitverzögerung $T > 0$ in unser System (5.1) ist der Phasenraum nicht mehr endlichdimensional, sondern ein unendlichdimensionaler Funktionenraum, denn die Anfangswerte sind Funktionen, siehe Bemerkung A.1.1. In dieser Arbeit benutzen wir nur konstante Anfangsfunktionen, d.h. wir wählen $\phi(t) = v_0 \in \mathbb{R}$ für $t \in [-T, 0]$ und beschränken uns also auf den eindimensionalen Raum der Anfangspunkte.

Wir untersuchen in diesem Kapitel das Burstingverhalten des Systems (5.1) in Abhängigkeit der Zeitverzögerung $T > 0$ und der Membrankonstanten α . Wir beschränken uns in diesem Kapitel auf eine α -Funktion erster Ordnung, d.h. wir setzen $\nu = 1$ im System (5.1) und erhalten:

$$\begin{aligned}\dot{u}(t) &= \alpha(-u(t) + qg(v(t-T)) + e) \\ \dot{v}(t) &= w - \varphi(v(t)) + u(t) \\ \dot{w}(t) &= \psi(v(t)) - w(t)\end{aligned}\tag{6.1}$$

Wir setzen voraus, dass q und e so gewählt sind, dass nach den heuristischen Überlegungen aus Abschnitt 5.1 Bursting zu erwarten ist. Als ein Vergleichskriterium verwenden wir die mittlere Burst- und Ruhelänge.

Burstdetektion

Zur Burstdetektion benutzen wir folgendes Verfahren:

Aktionspotentiale zeichnen sich dadurch aus, dass das Membranpotential v kurzzeitig größer Null ist. Die Periode des FitzHugh-Nagumo-Oszillators liegt für den Parametersatz (4.5) zwischen 8 und 13 Millisekunden, siehe Abb. 4.2, und das stabile Ruhepotential von v ist kleiner Null, siehe Abb. 4.1. Wir messen daher das Membranpotential v und speichern die Zeiten, an denen es größer Null ist. Ist die Zeitdifferenz zwischen zwei Einträgen kleiner als 15 Millisekunden, so gehen wir davon aus, dass es sich noch um denselben Burst handelt. Ist die Zeitdifferenz zwischen zwei gespeicherten Einträgen

größer als 15 Millisekunden, so sagen wir, dass ein neuer Burst vorliegt, siehe auch den Algorithmus C im Anhang.

Die mittlere Ruhephase ergibt sich dann aus der Zeit zwischen zwei Bursts. Wir haben mit einem maximalen Fehler in der Größenordnung von ± 15 Millisekunden zu rechnen, da wir bei jeder Burstmessung nur bis auf ein Aktionspotential genau zählen können.

Für das Modell (4.10) von Pernarowski benutzen wir den gleichen Algorithmus, auch wenn hier aufgrund der homoklinen Verzweigung am Ende der aktiven Phase (mit $u(t) = \bar{u} \in \mathbb{R}$ als Parameter) der Grenzzyklus theoretisch eine unendliche Periode besitzt, siehe Abb. 6.4(c). In der Praxis funktioniert der Algorithmus auch mit dem Modell (4.10) von Pernarowski und dem Parametersatz $a = 1/4$, $\eta = 0.7$, $\hat{v} = 1.9$ sehr gut.

6.1. Einfluss der Membrankonstanten

Wir betrachten das System (6.1) ohne Zeitverzögerung. Dann ist zur Generierung von Bursting, aus unseren heuristischen Überlegungen in Abschnitt 5.1, $\alpha \ll 1$ zu wählen. In der Tat scheint es eine Zahl $\alpha_0 < 1$ zu geben, so dass Bursting nur für $\alpha < \alpha_0$ zu beobachten ist. Für $\alpha \geq \alpha_0$ beobachtet man Dauerfeuern, d.h. innerhalb von 15 Millisekunden werden immer wieder erneut Aktionspotentiale generiert, siehe Abb. 6.5(a).

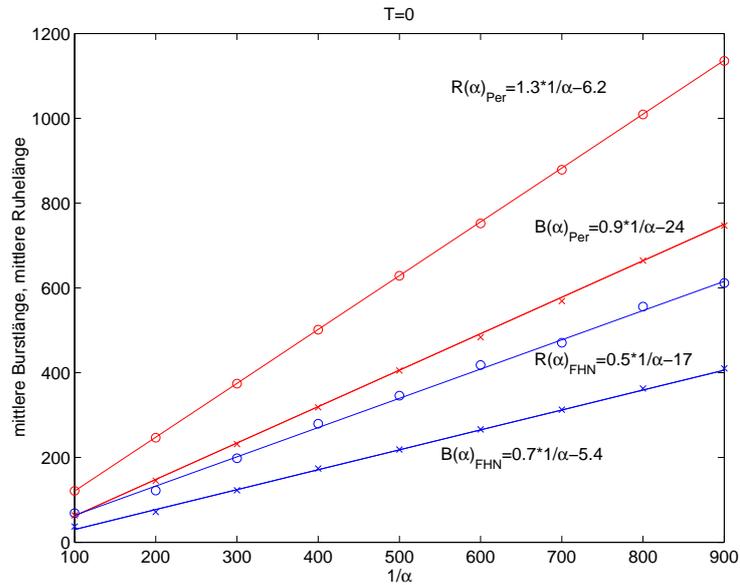
Der Grenzwert α_0 ist abhängig vom schnellen Subsystem. Aus Simulationen erhält man für das System (6.1) mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) und dem Parametersatz (4.5), $q = -1$ und $e = -2.5$ den Wert $\alpha_0 \simeq 0.01$. Wir erhalten $\alpha_0 \simeq 0.05$ für den Oszillator (4.10) von Pernarowski mit $a = 1/4$, $\eta = 0.7$, $\hat{v} = 1.9$, $q = -6$ und $e = 0$.

Bemerkung 6.1.1.

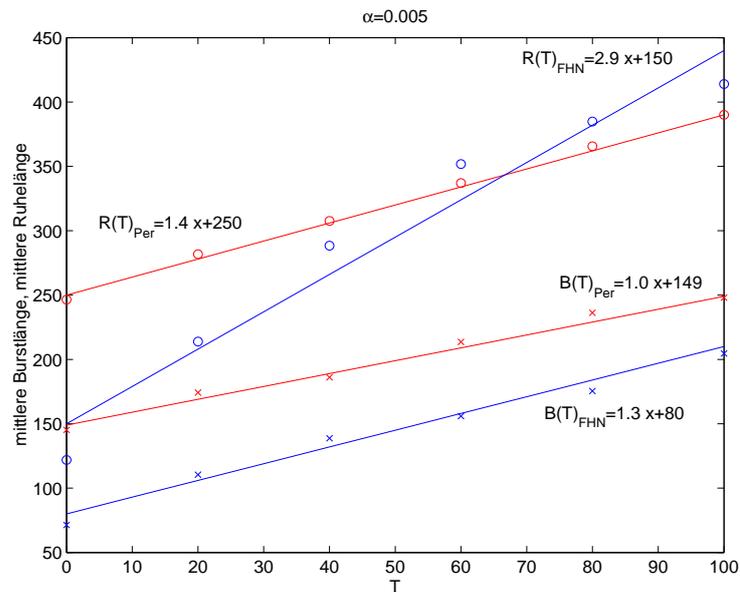
Für $\alpha < \alpha_0$ beobachtet man einen linearen Zusammenhang der mittleren Burst- bzw. Ruhelänge von $1/\alpha$, siehe Abb. 6.1(a). Wird α verkleinert, so verlängern sich die Brust- und Ruhephasen.

Wir bemerken, dass in Abb. 6.1(a) die mittlere Burstlänge stets kleiner ist als die mittlere Ruhephase. Dieses Verhalten hängt jedoch von der Wahl der Parameter q und e ab. So beobachtet man beispielsweise für $\alpha = 0.01$, $q = -10$ und $e = 4$ mit dem schnellen Subsystem (4.10) von Pernarowski eine mittlere Burstlänge von 100 Millisekunden und eine mittlere Ruhelänge von nur 41 Millisekunden.

Wir halten zwei charakteristische Beobachtungen für Bursting in einem System ohne Zeitverzögerung und $\alpha < \alpha_0$ fest, siehe auch Abb. 5.4.



(a) Mittlere Burstlänge $B(\alpha)$ und Ruhelänge $R(\alpha)$, in Abhängigkeit von $1/\alpha$ für $T = 0$ mit Ausgleichsgeraden durch die Simulationsergebnisse.



(b) Mittlere Burstlänge $B(T)$ und Ruhelänge $R(T)$ in Abhängigkeit von T für $\alpha = 0.005$ mit Ausgleichsgeraden durch die Simulationsergebnisse.

Abbildung 6.1.: \circ : mittlere Ruhelänge, \times : mittlere Burstlänge

Rot: System (6.1) mit dem Modell (4.10) von Pernarowski, $q = -6$, $e = 0$, $\eta = 0.7$, $\hat{v} = 1.9$.

Blau: System (6.1) mit dem Modell (4.2) von FitzHugh-Nagumo, $q = -1$, $e = -2.5$ und Parametersatz (4.5).

Die Simulationszeit beträgt jeweils 8000 Millisekunden.

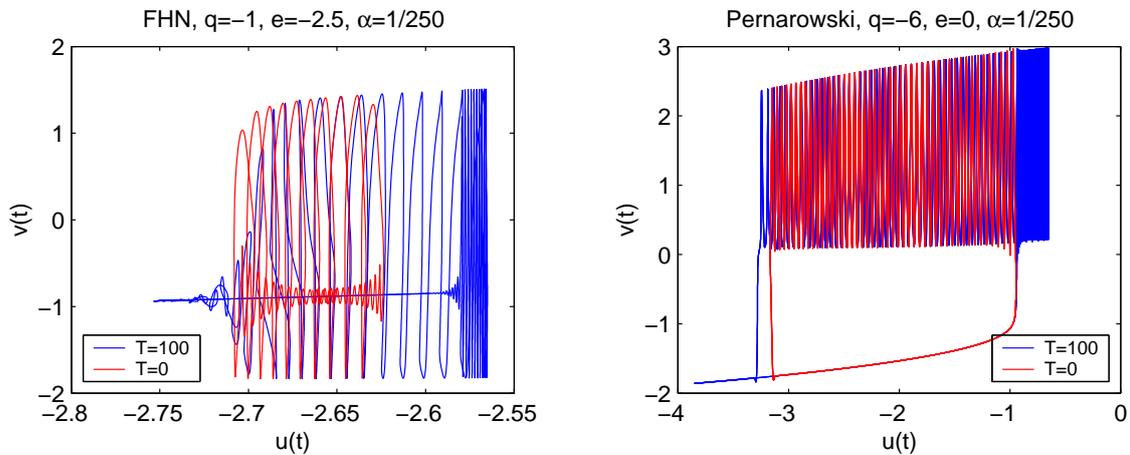


Abbildung 6.2.: Effekte der Zeitverzögerung. In beiden Modellen erkennen wir, dass die Zeitverzögerung zusätzliche Oszillationen und eine verlängerte Ruhephase hervorruft. Somit ist der Wertebereich von u größer geworden. Im Fall des FitzHugh-Nagumo-Oszillators beobachten wir zudem, dass die Oszillationen von v in der Ruhephase um die stationäre Lösung abgenommen haben. Der „Slow-Passage-Effect“ hat sich verlängert.

Bemerkung 6.1.2 ($\alpha < \alpha_0 < 1$, $T = 0$).

- (i) Nach dem Ende der aktiven Phase wächst u sofort wieder und fällt mit dem Beginn der aktiven Phase, vergleiche auch mit den heuristischen Erklärungen in Abschnitt 5.1;
- (ii) die Oszillationen in der aktiven Phase laufen langsam entlang des Astes der periodischen Lösungen im Verzweigungsdiagramm aus dem Oszillationsintervall hinaus.

Diese Beobachtungen machen wir sowohl mit dem schnellen Subsystem (4.10) von Pernaowski, als auch mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2).

6.2. Einfluss der Zeitverzögerung

1. Fall: $0 < \alpha < \alpha_0 < 1$

Auch mit einer Zeitverzögerung $T > 0$ beobachten wir weiterhin Bursting, siehe Abb. 6.2. Sowohl die Burstlänge als auch die Ruhelänge haben sich vergrößert. Wir untersuchen den Einfluss der Zeitverzögerung auf die mittlere Burst- und Ruhelänge.

Bemerkung 6.2.1 (Burstlänge wächst linear mit T).

Nach Einführung einer Zeitverzögerung vergrößert sich sowohl die mittlere Burstlänge, als auch die mittlere Ruhelänge, siehe Abb. 6.1(b) mit $\alpha = 0.005$. Die Burstlänge vergrößert sich linear mit Einführung einer Zeitverzögerung ungefähr um die Zeit T , siehe auch die Steigung der Ausgleichsgeraden für die mittlere Burstlänge in Abb. 6.1(b). Dies gilt für das System (6.1) sowohl mit dem schnellen Subsystem (4.10) von Pernarowski als auch mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2).

Für die Ruhephase lässt sich keine so einheitliche Aussage machen. Es gilt für beide schnellen Subsysteme, dass die Ruhelänge in Abhängigkeit von der Zeitverzögerung wächst. Jedoch lässt sich im Falle des FitzHugh-Nagumo-Oszillators nicht zweifelsfrei eine lineare Abhängigkeit von der Zeitverzögerung feststellen, wie es bei dem schnellen Subsystem von Pernarowski möglich ist. Betrachten wir noch einmal Abb. 6.2, so sehen wir, dass mit der Zeitverzögerung der „Slow-Passage-Effect“ zugenommen hat. Es ist zu vermuten, dass dieser Effekt für ein $T_0 > 0$ sein Maximum erreicht und die Ruhelänge für $T > T_0$ auch linear mit T ansteigt. Als Motivation für diese Behauptung dient Abb. 6.1(b). Dort sehen wir bei der mittleren Ruhelänge des Systems (6.1) und dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2), dass die ersten drei Messpunkte für $T = 0, 20, 40$ und die letzten drei Messpunkte für $T = 60, 80, 100$ jeweils nahe einer Geraden liegen. Wir werden dies jedoch in dieser Arbeit nicht weiter untersuchen.

In Abb. 6.1(b) beobachten wir ferner, dass für die gewählten Größen q und e die Ruhelänge stärker wächst als die Burstlänge. Das Gegenteil lässt sich jedoch auch durch eine andere Wahl von q und e erreichen.¹

Eine heuristische Erklärung für die veränderten Burst- und Ruhelänge

Wir vergleichen die Trajektorien in Abb. 6.2. Wir bemerken, dass sich mit Einführung der Zeitverzögerung der von u angenommene Wertebereich vergrößert hat.

Im Modell ohne Zeitverzögerung überschreitet v nach dem Ende der aktiven Phase sofort die u -Nullisokline. Damit wächst u wieder. Führen wir hingegen eine Zeitverzögerung ein, so „merkt“ u erst nach der Zeit T etwas vom Ende der aktiven Phase, d.h. nach dem Ende der aktiven Phase bleibt u weiter fallend, siehe Abb. 6.2. Auf der anderen Seite „merkt“ u auch erst nach der Zeitverzögerung T den Beginn der aktiven Phase und bleibt solange steigend. Damit können zusätzliche Aktionspotentiale generiert werden. Wir erhöhen α um die Effekte besser studieren zu können.

2. Fall: $0 < \alpha_0 \leq \alpha < 1$

Wir setzen $\alpha = 0.1$. Es gilt $0.1 > \alpha_0$ und dennoch beobachten wir mit $T = 100$ Bursting, siehe Abb. 6.3. Bereits kleine Zeitverzögerungen genügen, um Bursts zu generieren, siehe

¹Benutze die Parameter aus Abb. 6.4 und variiere wie dort e .

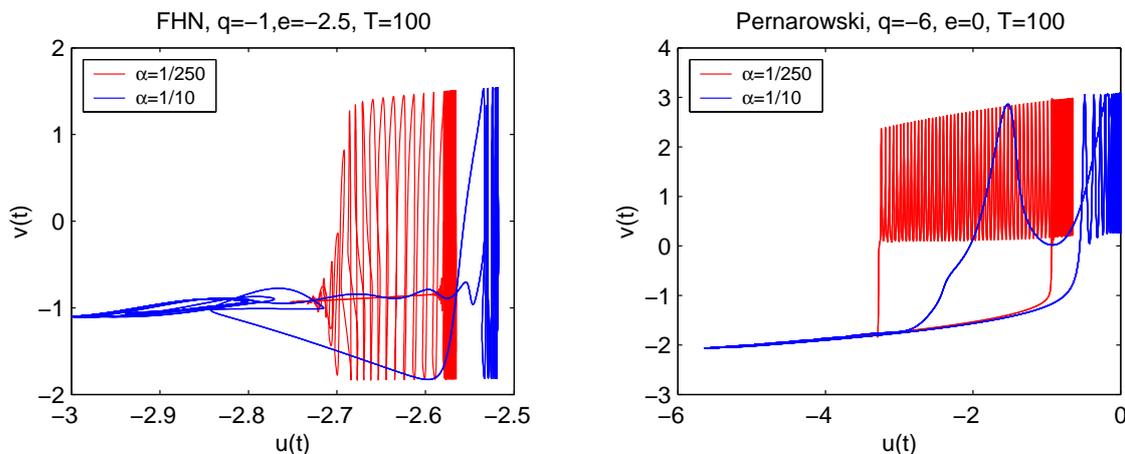


Abbildung 6.3.: Durch die Erhöhung von $\alpha = 1/250 < \alpha_0$ auf $\alpha = 0.1 > \alpha_0$ ist die alte Burststruktur verloren gegangen. Die aktive Phase findet jetzt fast gar nicht mehr in der Zeit statt, wo u fallend ist, sondern fast ausschließlich nur noch am rechten Rand des Wertebereiches von u , also in der Nähe von e statt. Das heißt es gibt nur noch die durch die Zeitverzögerung hervorgerufene Burstingstruktur. In der Tat beobachtet man für $\alpha = 1/10 > \alpha_0 > 0$ und $T = 0$ kein Bursting.

Abb. 6.5. Wir halten fest:

Bemerkung 6.2.2 (Zeitverzögerung ermöglicht Bursting).

Eine Zeitverzögerung $T > 0$ kann Bursting für $\alpha > \alpha_0$ ermöglichen.

Durch die Vergrößerung von α auf 0.1 haben sich die Effekte verstärkt. Der angenommene Wertebereich von u hat sich abermals vergrößert. Die Größe u erreicht fast den rechten Rand ihres maximalen Wertebereiches J_u , siehe Abb. 6.3 und vergleiche mit Bemerkung 5.1.1.

Da α relativ groß ist, bewegt sich $u(t)$ schnell während der Ruhephase von $v(t - T)$ in das Oszillationsintervall des (v, w) -Subsystems und strebt (exponentiell²) solange gegen den asymptotischen Grenzwert e , bis $v(t - T)$ das erste Aktionspotential generiert. Da $v(t)$ jedoch von $u(t)$ (ohne Zeitverzögerung) abhängt, kann es vom Beginn der aktiven Phase an mindestens die Zeitdauer von T Millisekunden Aktionspotentiale feuern. Erst dann registriert $u(t)$ das erste Aktionspotential $v(t - T)$. Ab dann verlässt $u(t)$ mit jeder Oszillation von $v(t - T)$ das Oszillationsintervall wieder sehr schnell.

Somit werden die Aktionspotentiale in v fast nur bei annähernd konstantem u erzeugt, da der Wert von u , bei dem die aktive Phase beginnt, nahe an der oberen Schranke von J_u liegt, siehe Abb. 6.3. Der Ast der periodischen Lösungen im Verzweigungsdiagramm des (v, w) -Subsystems wird nicht mehr langsam durchlaufen, so dass hier weiter Oszillationen stattfinden können. Diese Tatsache ist auch vom biologischen Standpunkt interessant.

²In der Ruhephase ist $v < 0$ und somit $g(v) \simeq 0$. Die Dynamik von u wird in erster Näherung durch die lineare Differentialgleichung $\dot{u} = \alpha(-u + e)$ bestimmt.

Man geht in der Literatur davon aus, dass die Frequenz der Aktionspotentiale der Informationsträger ist und nicht die Amplitude, siehe z.B. [NMW95].

Haben wir T und α groß gewählt, so können wir durch die Wahl des Parameter e ungefähr bestimmen, mit welcher Frequenz Aktionspotentiale während eines Burst abgefeuert werden. Denn mit dem Parameter e können wir das Maximum von u beeinflussen.

Wir wählen zur Verifizierung unserer Aussage das schnelle Subsystem von Pernarowski da hier das Oszillationsintervall größer ist. Für $u(t) = \bar{u} \in \mathbb{R}$ als Parameter können wir die Frequenz bzw. Periode für den Oszillator von Pernarowski (4.10) mittels XPP/AUTO [Erm] bestimmen, siehe Abb. 6.4(c) bzw. Abb. 6.4(d).

Wir wählen $\alpha = 0.1$, $T = 100$ und $e \in \{0, 2, 4\}$ und können in Abb. 6.4 feststellen, dass u nahe an die Grenze e herankommt. Ferner beobachten wir, dass die Frequenz mit e ansteigt, siehe Abb. 6.4(b) und vergleiche mit Abb. 6.4(d).

3. Fall $\alpha \geq 1$

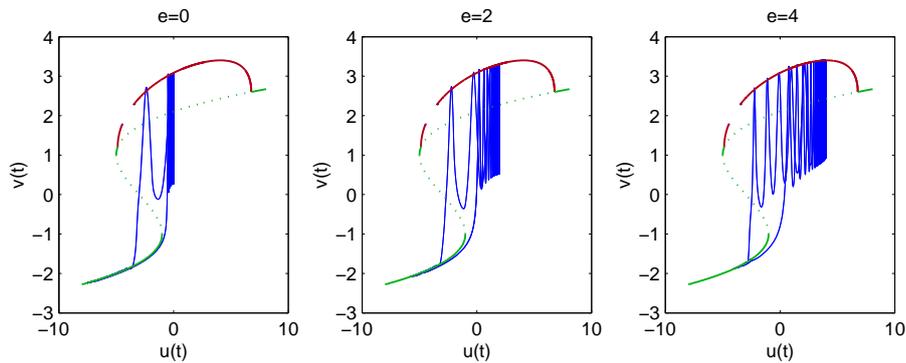
Wir haben in Bemerkung 6.2.2 festgestellt, dass man nach Einführung einer Zeitverzögerung $T > 0$ Bursting auch für $\alpha > \alpha_0$ beobachten kann. Es ergeben sich somit zwei Fragen:

- (i) Gibt es ein $\alpha_1 > \alpha_0$, so dass man für beliebige $\alpha > \alpha_1$ und $T > 0$ kein Bursting mehr finden kann?
- (ii) Ist Bursting für $\alpha > 1$ möglich³?

Für das Modell (6.1) mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) scheint es ein solches $\alpha_1 > \alpha_0$ wie in (i) zu geben. Für $\alpha = 1$ beobachten wir auch für große Zeitverzögerung kein Bursting, siehe Abb. 6.6 mit $T = 200$. Benutzen wir hingegen das schnelle Subsystem (4.10) von Pernarowski, so können wir auch für $\alpha > 1$ und bei geeigneter Wahl von $T > 0$ Bursting beobachten, siehe Abb. 6.7 mit $\alpha = 25$ und $T = 25$. Wir können somit die zweite Frage für den Fall von Pernarowski positiv beantworten, jedoch können wir keine Aussage über die Nichtexistenz eines α_1 machen.

Unsere heuristischen Überlegungen aus dem vorherigen Kapitel beruhten auf der Tatsache, dass $\alpha \ll 1$ gilt. Für den Fall $\alpha \geq 1$ müssen weitere Überlegungen gemacht werden, die wir aber nicht in dieser Arbeit fortsetzen werden.

³Der Fall $\alpha > 1$ entspricht einer Vertauschung der Begriffe vom schnellen und langsamen Subsystem.



(a) Trajektorie mit Verzweigungsdiagramm

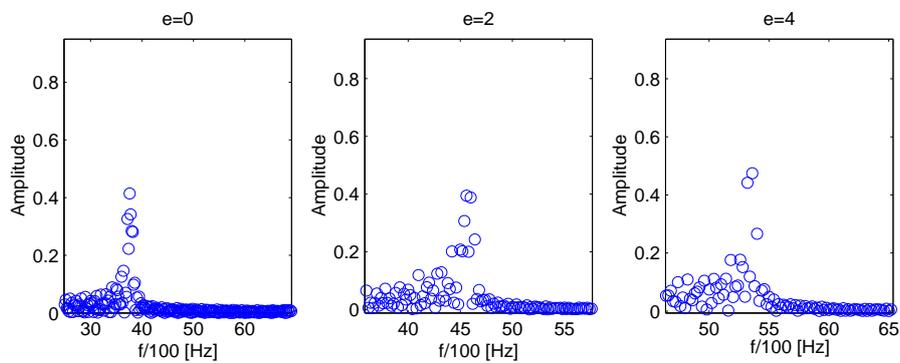
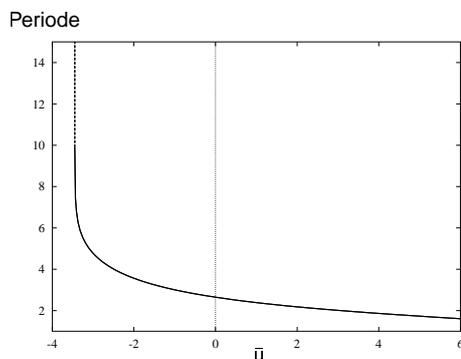
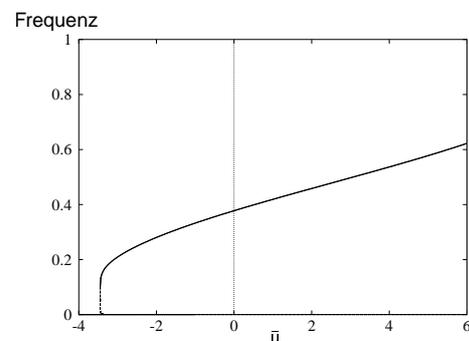
(b) Ausschnitt aus dem Spektrum von v um die Hauptfrequenz. Vergleiche mit der Frequenz des schnellen Subsystems in (d) für $\bar{u} = e$.(c) Periode des schnellen Subsystems von Pernarowski mit \bar{u} als Verzweigungsparameter.(d) Frequenz des schnellen Subsystems von Pernarowski mit \bar{u} als Verzweigungsparameter.

Abbildung 6.4: $T = 100, \alpha = 1/10$. Durch die Wahl von e können wir die Frequenz der Aktionspotentiale beim Bursting beeinflussen. Der Parameter e bestimmt, mit welcher Frequenz ein Großteil der Aktionspotentiale generiert wird. Weitere Parameter: $q = -8, a = 1/4, \eta = 0.9, \hat{v} = 1.9$; Simulationszeit=1500 Millisekunden. In (a) beobachten wir, dass der Einfluss der homoklinen Verzweigung auch möglicherweise von e abhängt. Dies ist gegebenenfalls beim Algorithmus zur Burstdetektion zu beachten.

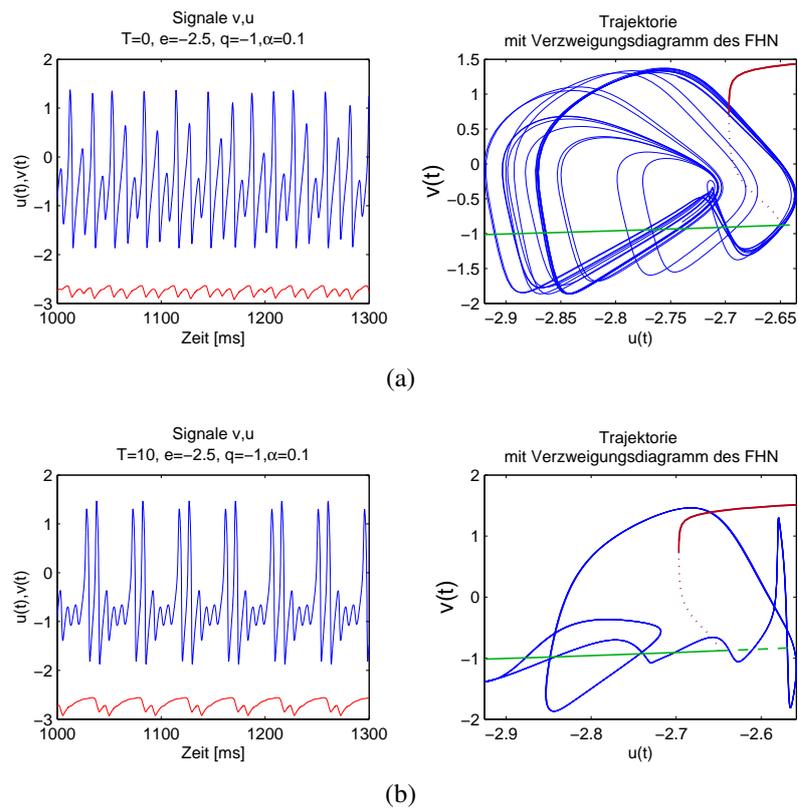


Abbildung 6.5.: (a) $T = 0$ und $\alpha = 0.1$. Keine Bursts zu beobachten.

(b) $T = 10$ und $\alpha = 0.1$. Nach Einführung einer Zeitverzögerung größer Null sind Bursts zu beobachten.

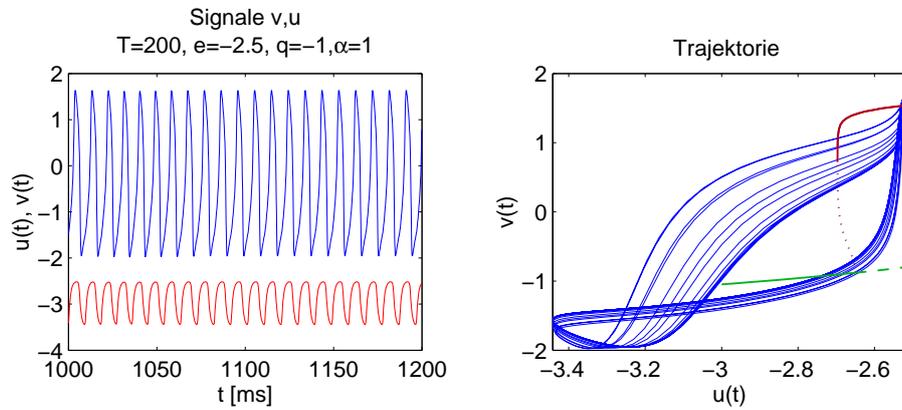


Abbildung 6.6.: Das Modell (6.1) liefert mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) und $\alpha = 1$, selbst nach Einführung einer Zeitverzögerung von $T = 200$, kein Bursting.

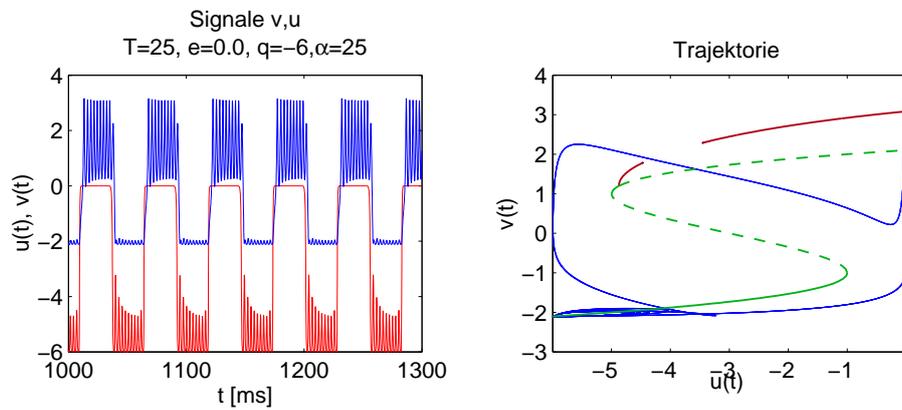


Abbildung 6.7.: Das Modell (6.1) mit dem schnellen Subsystem (4.10) von Pernarowski und einer Zeitverzögerung $T > 0$ liefert auch bei großen $\alpha > 1$ Bursting. Die Filtereigenschaften von u gehen verloren.

7. Einfluss der Ordnung der α -Funktion

In diesem Kapitel untersuchen wir den Einfluss der Ordnung der α -Funktionen auf das Burstingverhalten des Systems (5.1). Wir haben in Lemma 1.4.1 festgehalten, dass eine α -Funktion ν -ter Ordnung ihr Maximum bei $\frac{\nu-1}{\alpha}$ annimmt, siehe auch Abb. 1.4. Wir überprüfen, ob diese Verschiebung der Gewichte als eine „natürliche Zeitverzögerung“ aufgefasst werden kann.

Wir schreiben das Systems (5.1) als Tiefpass ν -ter Ordnung, wie in Gleichung (1.18) der Bemerkung 1.5.3:

$$\dot{\mathbf{u}}(t) = \alpha \left(\begin{pmatrix} -1 & & & 0 \\ & 1 & \ddots & \\ & & \ddots & -1 \\ 0 & & & 1 & -1 \end{pmatrix} \mathbf{u}(t) + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix} q, g(\mathbf{v}(t-T)) + e \right) \quad (7.1)$$

$$\dot{\mathbf{v}}(t) = \mathbf{w} - \varphi(\mathbf{v}(t)) + \mathbf{u}_\nu(t)$$

$$\dot{\mathbf{w}}(t) = \psi(\mathbf{v}(t)) - \mathbf{w}(t)$$

mit $\mathbf{u} = (u_1, \dots, u_\nu)^T \in \mathbb{R}^\nu$ und vergleichen es mit dem System (6.1), wobei wir die Zeitverzögerung um $\frac{\nu-1}{\alpha}$ vergrößern:

$$\dot{\mathbf{u}}(t) = \alpha \left(-\mathbf{u}(t) + qg \left(\mathbf{v} \left(t - \left(T + \frac{\nu-1}{\alpha} \right) \right) \right) + e \right) \quad (7.2)$$

$$\dot{\mathbf{v}}(t) = \mathbf{w} - \varphi(\mathbf{v}(t)) + \mathbf{u}(t)$$

$$\dot{\mathbf{w}}(t) = \psi(\mathbf{v}(t)) - \mathbf{w}(t)$$

Wir beginnen unsere Untersuchungen mit numerischen Beobachtungen. Später betrachten wir für $\nu = 2$ die langsamen Subsysteme von (7.1) und (7.2) in der Hoffnung Hinweise auf Burstingmechanismen zu erkennen. Abschließend betrachten wir ein kleines Netz von Neuronen mit zwei verschiedenen Synapsen.

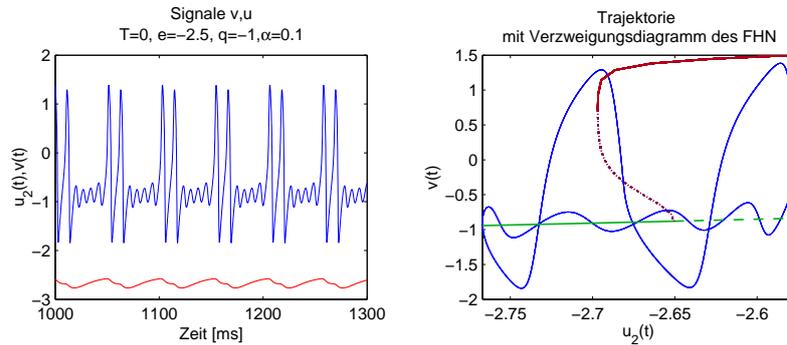


Abbildung 7.1.: α -Funktion zweiter Ordnung $\nu = 2$, $T = 0$ und $\alpha = 0.1 > \alpha_0$. Die Funktion u ist glatter und auch ohne Zeitverzögerung beobachten wir Bursting, sehr ähnlich zu Abb. 6.5(b) mit α -Funktion erster Ordnung und Zeitverzögerung $T = 10 = 1/\alpha$. Die Burst- und Ruhelängen entsprechen sich.

Bemerkung 7.0.3.

Nach Satz 1.5.1 und Bemerkung 1.5.3 führt eine α -Funktion ν -ter Ordnung auf eine Differentialgleichung derselben Ordnung ν für das Potential u , siehe das System (7.1), d.h. u_ν wird mit wachsendem ν glatter, siehe auch Abb. 7.2 und vergleiche die Filtereigenschaften eines Tiefpasses ν -ter Ordnung in Anhang B.

7.1. Gegenüberstellung verschiedener Ordnungen

Wir beginnen mit $\nu = 2$ und vergleichen die Burstingeigenschaften des System (7.1) mit dem System (7.2). Zur Modellierung des Aktionspotentials benutzen wir den FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) mit Parametersatz (4.5). Wir verwenden wieder die mittlere Burstlänge bzw. Ruhephase als charakteristische Größe. Wir wählen $T \in \{0, 30, 100\}$ und variieren α von 0.01 bis 0.1.

Bemerkung 7.1.1 (α -Funktion erster und zweiter Ordnung).

Wir beobachten in Abb. 7.4 auch mit dem System (7.1) Bursting und insbesondere eine gute Übereinstimmung der mittleren Burst- und Ruhelänge für das System (7.1) und (7.2) mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) und $\nu = 2$.

Wir haben im vorherigen Kapitel 6 eine wesentliche Eigenschaft der Zeitverzögerung herausgearbeitet, siehe Bemerkung 6.2.2: Zeitverzögerung ermöglicht Bursting für $\alpha > \alpha_0$. Nun überprüfen wir, ob wir mit System (7.1) ohne Zeitverzögerung allein durch Erhöhung der Ordnung der α -Funktion Bursting für $\alpha > \alpha_0$ Erreichen können.

Wir wählen $\alpha = 0.1 > \alpha_0$. Wie wir bereits wissen liefert das System (7.2) für $T = 1/\alpha = 0.1$ Bursting, siehe Abb. 6.5(b). Betrachten wir jetzt das System (7.1) mit $\nu = 2$ und $T = 0$, siehe Abb. 7.1. Wir beobachten auch hier Bursting.

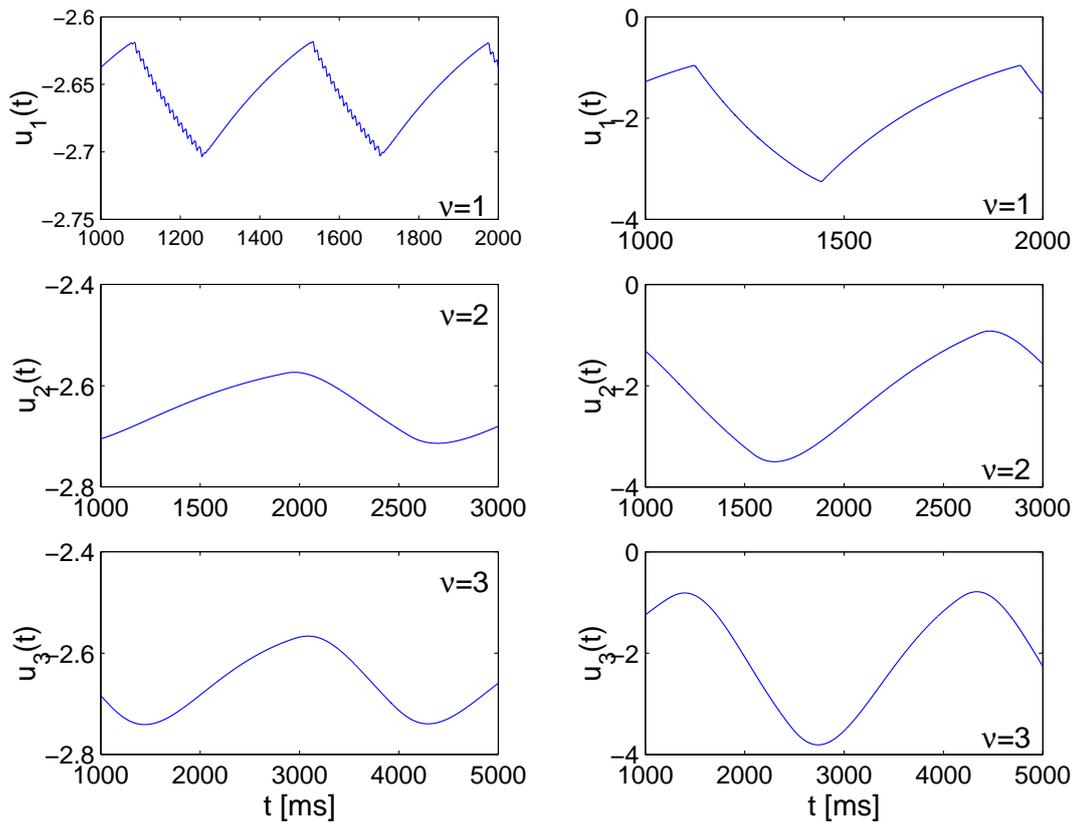


Abbildung 7.2.: Glättungseinfluss der Ordnung ν der α -Funktion auf u_ν .

Von oben nach unten: $\nu = 1, 2, 3$.

Links: $u_\nu(t)$ aus Modell (7.1) mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2), Parametersatz (4.5), $q = -1$ und $e = -2.5$.

Rechts: $u_\nu(t)$ aus Modell (7.1) mit dem Oszillator von Pernarowski (4.10), $a = 1/4$, $\eta = 0.7$, $\hat{v} = 1.9$, $q = -6$ und $e = 0$.

Ferner wurden stets $\alpha = 0.0025$ und $T = 0$ gewählt.

Wir sehen: Mit wachsendem ν wird u_ν glatter und der Zyklus verlängert sich, siehe auch Abb. 7.4.

Bemerkung 7.1.2 (Einfluss der Ordnung der α -Funktion).

Wählen wir eine α -Funktion der Ordnung $\nu > 1$, so können wir auch für $\alpha > \alpha_0$ Bursting erzeugen.

Wir erhöhen die Ordnung der α -Funktion weiter, halten jedoch $T = 0$ und $\alpha = 0.1$ fest, siehe Abb 7.5. Wir beobachten, dass die Burst- und Ruhelänge linear mit ν zunimmt.

Erhöhen wir die Ordnung der α -Funktion weiter, so verlagert sich das Maximum der α -Funktion weiter nach rechts. Für $\nu = 11$ und $\alpha = 0.1$ wird das Maximum der α -Funktion bei 100 angenommen. Wir vergleichen mit diesen Parametern das System (7.1) und (7.2) für $T = 0$, bzw. $T = 1/\alpha = 100$, siehe Abb. 7.6. Auch hier beobachten wir noch weiterhin eine gute Übereinstimmung der Burstlänge. Aufgrund der hohen Ordnung der α -Funktion sind die Glättungseigenschaften von u_ν besonders ausgeprägt. Dies führt dazu, dass u_ν von seiner Rechteckgestalt in $\nu = 1$ sich zu einer Sinusgestalt wandelt. Die schnellen Oszillationen von v während der aktiven Phase werden geglättet. Dies verlängert den „Slow-Passage-Effect“ beim FitzHugh-Nagumo-Modell. Wir beobachten weiterhin, dass sich der Wertebereich von u_ν verkleinert hat und wieder Aktionspotentiale generiert werden, wenn sich u auf dem Rückweg aus dem Oszillationsintervall befindet. Diesen Einfluss bemerken wir auch bei der Amplitude von v während der aktiven Phase.

Bemerkung 7.1.3.

Nach unseren bisherigen Erkenntnissen können wir die Ordnung der α -Funktion ν -ter Ordnung als natürliche Zeitverzögerung $T(\alpha) = \frac{\nu-1}{\alpha}$ auffassen. Die Burst- und Ruhelänge nimmt linear mit ν zu.

Wir haben in Kapitel 6 gesehen, dass auch für sehr große Zeitverzögerungen kein Bursting mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator und $\alpha > 1$ möglich war. Mit α -Funktionen sehr hoher Ordnung ist jedoch auch dies möglich, siehe Abb. 7.3.

Ersetzen wir die α -Funktion erster Ordnung in den Spezialfällen, in denen die Zeitverzögerung von der Dynamik der Synapse in der Form $T(\alpha) = \frac{\nu-1}{\alpha}$ für ein $\nu \in \mathbb{N}$ abhängt, so erhalten wir ein System von gewöhnlichen Differentialgleichungen. Diese ist sowohl analytisch als auch numerisch einfacher zu behandeln als ein System von Differentialgleichungen mit Zeitverzögerung. Auf die numerischen Aspekte gehen wir in Kapitel 8 ein.

Wir vergleichen im nächsten Abschnitt analytisch die langsamen Subsysteme von (7.1) und (7.2) die sich für $\nu = 2$ ergeben, siehe Abschnitt 3.2. Dies führt uns auf ein zweidimensionales System von gewöhnlichen Differentialgleichungen und auf eine skalare zeitverzögerte Differentialgleichung. Systeme dieser Art können periodische Lösungen besitzen. Wir wollen versuchen in den langsamen Systemen einen Mechanismus zu entdecken, der Bursting erklärt.

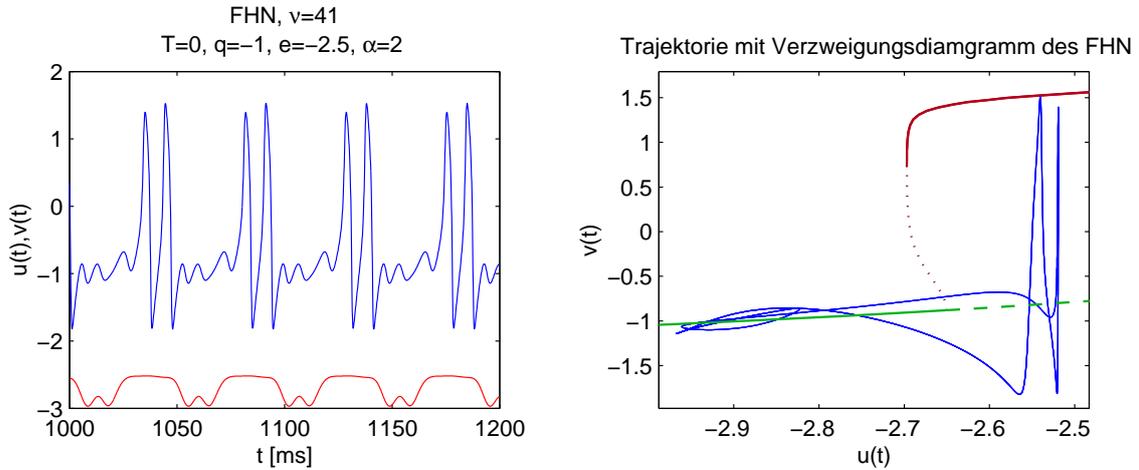


Abbildung 7.3.: Mit einer α -Funktion hoher Ordnung ist auch möglich Bursting für $\alpha > 1$ zu erzeugen.

7.2. Untersuchung des langsamen Systems

Wir untersuchen die langsamen Subsysteme von (7.1) und (7.2), die sich durch die Zeittransformation $s = \alpha t$ ergeben. Dabei beschränken wir uns auf den Fall $\nu = 2$ mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator.

α -Funktion zweiter Ordnung

Wir beginnen mit dem System (7.1), einer α -Funktion zweiter Ordnung ($\nu = 2$) und dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2):

$$\begin{aligned}
 \dot{u}_1(t) &= \alpha(-u_1(t) + qg(v(t-T)) + e) \\
 \dot{u}_2(t) &= \alpha(-u_2(t) + u_1(t)) \\
 \dot{v}(t) &= c(w(t) + v(t) - \frac{1}{3}v(t)^3) + u_2(t) \\
 \dot{w}(t) &= \frac{1}{c}(a - v(t) - bw(t))
 \end{aligned} \tag{7.3}$$

Nach Einführung der langsamen Zeit $s = \alpha t$ und $\alpha \rightarrow 0$ erhalten wir nach Abschnitt 3.2

$$\begin{aligned}
 \dot{u}_1(s) &= -u_1(s) + qg(v(s)) + e \\
 \dot{u}_2(s) &= -u_2(s) + u_1(s) \\
 0 &= c(w(s) + v(s) - \frac{1}{3}v^3(s)) + u_2(s) \\
 0 &= \frac{1}{c}(a - v(s) - bw(s)).
 \end{aligned} \tag{7.4}$$

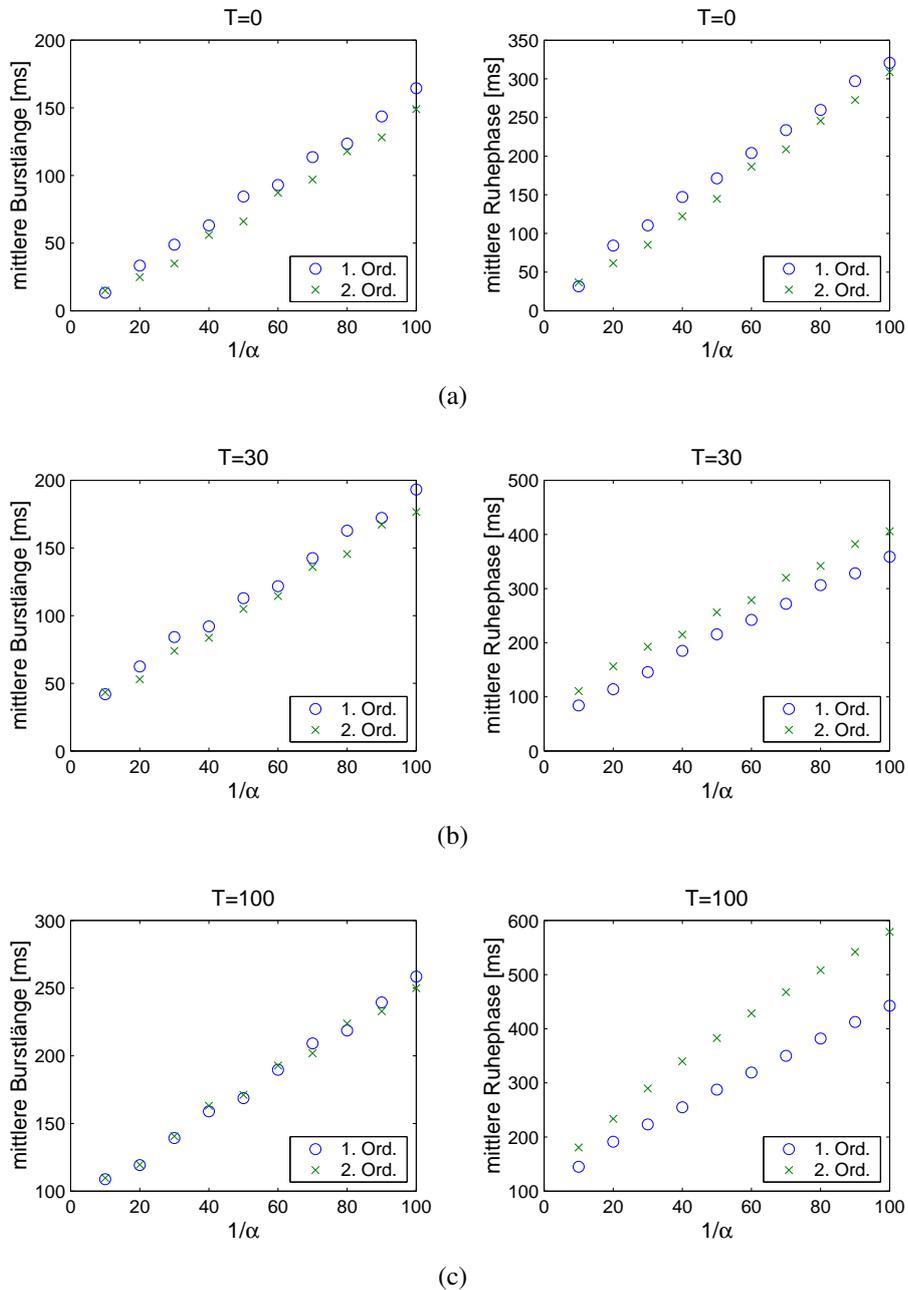


Abbildung 7.4.: Gegenüberstellung des Systems (7.1) mit dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) mit α -Funktion erster Ordnung und Zeitverzögerung $T + 1/\alpha$ und mit α -Funktion zweiter Ordnung und Zeitverzögerung T , für $T = 0, 30, 100$. In (c) beobachten wir ein Abweichung des Ruhepotentials, siehe auch Abb. 6.1(b).

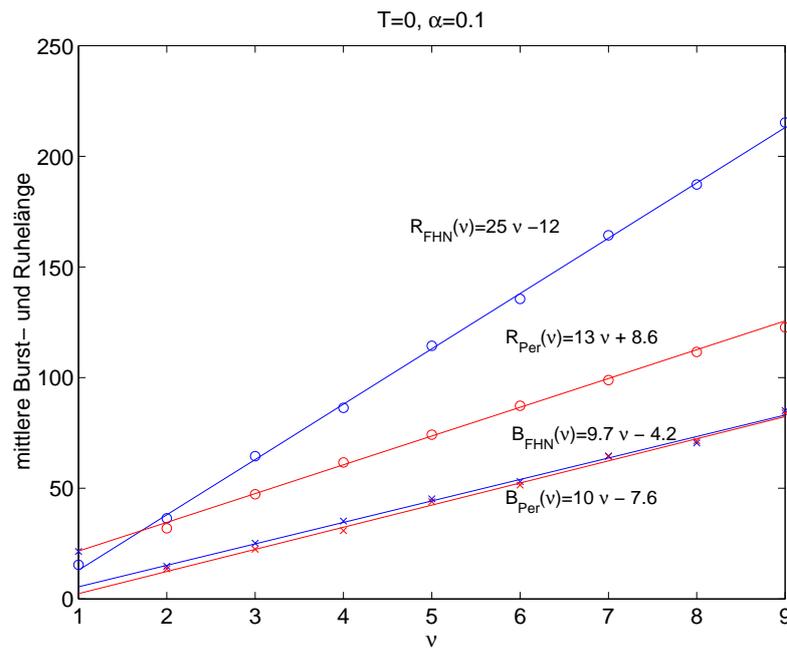


Abbildung 7.5.: \circ : mittlere Ruhelänge, \times : mittlere Burstlänge

Rot: System (6.1) mit dem Modell (4.10) von Pernaowski, $q = -6$, $e = 0$, $\eta = 0.7$, $\hat{v} = 1.9$.

Blau: System (6.1) mit dem Modell (4.2) von FitzHugh-Nagumo, $q = -1$, $e = -2.5$ und Parametersatz (4.5).

Mittlere Burstlänge $B(\nu)$ und Ruhelänge $R(\nu)$, in Abhängigkeit von ν für $T = 0$ und $\alpha = 0.1$ mit Ausgleichsgeraden durch die Simulationsergebnisse. Die Steigung von der Ausgleichsgeraden für die mittlere Burstlänge B beträgt in beiden Fällen ca. $1/\alpha = 10$.

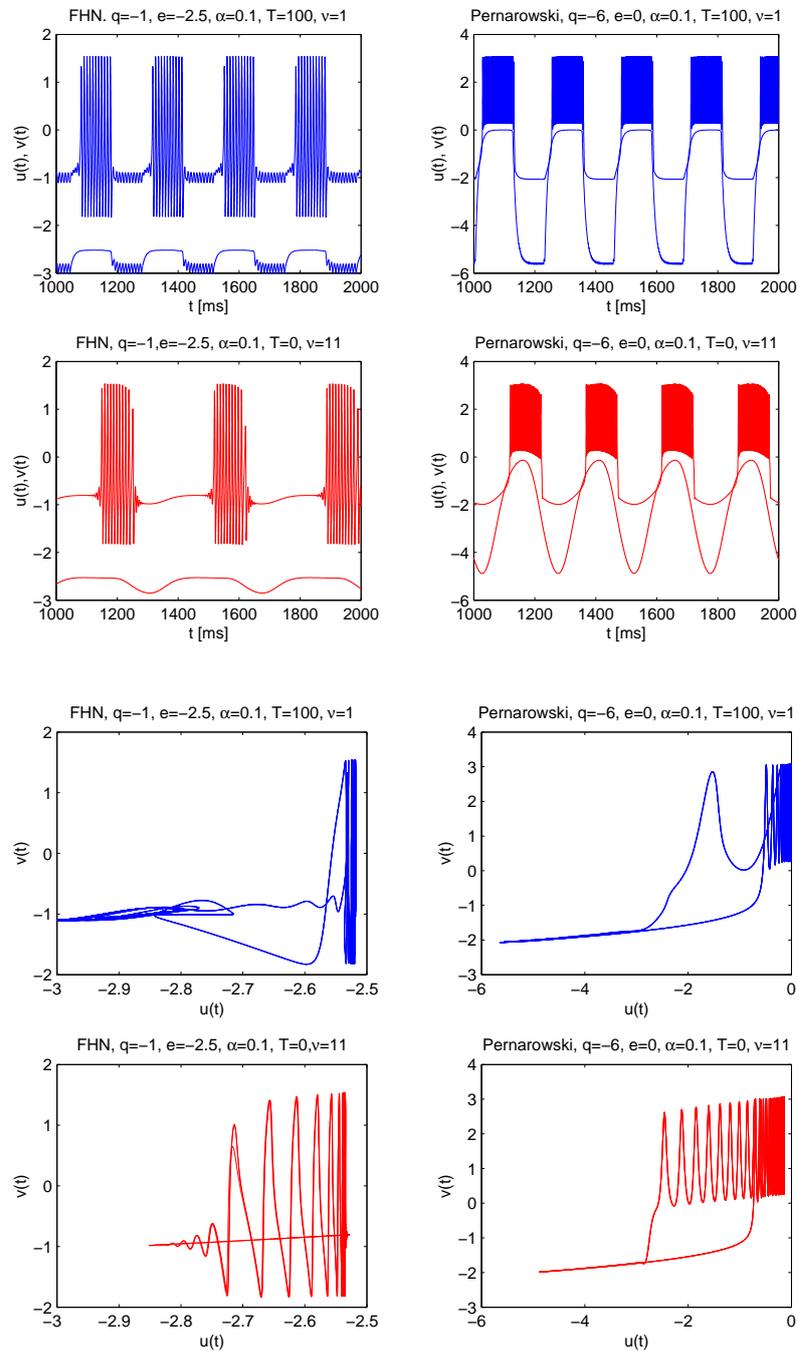


Abbildung 7.6.: Links: FitzHugh-Nagumo. Rechts: Pernaowski. Wir sehen, auch große Zeitverzögerungen lassen sich durch α -Funktion entsprechend hoher Ordnung approximieren. Die Burstlänge ändert sich kaum. Durch die hohen Glattheitseigenschaften von u entstehen wieder Aktionspotentiale auf dem Rückweg von u aus dem Oszillationsintervall des (v, w) -Systems.

Für $b < 1$ können wir die unteren beiden Gleichungen von (7.4) nach Lemma 4.1.1 eindeutig auflösen

$$\begin{aligned} u_2 = H(v) &:= \frac{c}{\gamma} \left(\frac{1}{3} v^3 + \left(\frac{1}{b} - 1 \right) v - \frac{a}{b} \right) \\ w &= (v - a)/b, \end{aligned} \quad (7.5)$$

und für den Parametersatz (4.5) ergibt sich

$$v = H^{-1}(u_2) = \frac{2 \cdot 2^{\frac{1}{3}} - (-162 - 81u_2 + \sqrt{16 + 6561(2 + u_2)^2})^{\frac{2}{3}}}{3 \cdot 2^{\frac{2}{3}}(-162 - 81u_2 + \sqrt{16 + 6561(2 + u_2)^2})^{\frac{1}{3}}}. \quad (7.6)$$

Wir erhalten so das langsame Subsystem

$$\begin{aligned} \dot{u}_1(s) &= -u_1(s) + qg(H^{-1}(u_2(s))) + e \\ \dot{u}_2(s) &= -u_2(s) + u_1(s). \end{aligned} \quad (7.7)$$

Bemerkung 7.2.1.

Das System (7.7) besitzt keine periodischen Lösungen. Wir bezeichnen die rechte Seite von (7.7) mit $R(u_1, u_2)$. Es gilt

$$\operatorname{div}(R) = \frac{\partial R}{\partial u_1} + \frac{\partial R}{\partial u_2} = -2. \quad (7.8)$$

Somit hat $\operatorname{div}(R)$ auf jeder einfach zusammenhängenden offenen Menge $D \subset \mathbb{R}^2$ ein konstantes Vorzeichen und nach dem Kriterium von Bendixon, siehe z.B. [HK91], besitzt das System (7.7) damit keine periodischen Lösungen.

Bemerkung 7.2.2.

Die Nichtexistenz von periodischen Lösungen ist nach Bemerkung 7.2.1 unabhängig vom schnellen Subsystem und der synaptischen Übertragungsfunktion g .

Die Untersuchung des langsamen Subsystems für $\nu = 2$ und $T = 0$ bietet somit keinen Hinweis auf einen Mechanismus der die Bewegungen von u im gekoppelten System erklärt.

α -Funktion erster Ordnung

Wir betrachten jetzt den Fall einer α -Funktion erster Ordnung mit Zeitverzögerung $T(\alpha) = T_0 + 1/\alpha$. Für das langsame System erhalten wir dann, siehe Bemerkung 3.2.1

$$\dot{u}(s) = -u(s) + qg(H^{-1}(u(s-1))) + e, \quad (7.9)$$

mit H^{-1} wie in Gleichung (7.6) mit $s = \alpha t$ und $\alpha \rightarrow 0$. Wir untersuchen diese skalare zeitverzögerte Differentialgleichung für $q < 0$ auf periodische Lösungen. Zapp hat in [Zap97] skalare zeitverzögerte Differentialgleichungen vom Typ

$$\dot{x}(t) = -x(t) + qf(x(t-T)) + e \quad (7.10)$$

untersucht, wobei $f \in C^3(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ folgende Eigenschaften besitzt:

Eigenschaften Zapp 7.2.1.

- (i) f ist beschränkt, d.h. es existiert ein $M > 0$ mit $\|f\|_\infty \leq M < \infty$.
- (ii) $f'(x) > 0 \quad \forall x \in \mathbb{R}$.
- (iii) f besitzt genau einen Wendepunkt x_0 mit der Eigenschaft $f''(x)(x - x_0) < 0 \quad \forall x \in \mathbb{R}$ mit $x \neq x_0$.

Wir weisen nach, dass $f := g \circ H^{-1}$ mit g und H aus Gleichung (7.9) ebenfalls die Eigenschaften Zapp 7.2.1 besitzt.

Lemma 7.2.1.

Seien $g, H \in C^3(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ streng monoton wachsend mit genau einem Wendepunkt in x_0 . Ferner sei g beschränkt. Dann gilt $f := g \circ H^{-1} \in C^3(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ und f besitzt die Eigenschaften Zapp 7.2.1.

Beweis. Es gilt $H'(x) > 0 \quad \forall x \in \mathbb{R}$, also existiert H^{-1} auf ganz \mathbb{R} . Sei $y = H(x)$ dann gilt

$$\frac{d}{dy} H^{-1}(y) = \frac{1}{H'(x)} > 0 \quad \forall x, y \in \mathbb{R}$$

und mit der Quotientenregel gilt dann $H^{-1} \in C^3(\mathbb{R}, \mathbb{R})$. Somit ist f als Komposition von C^3 -Abbildungen ebenfalls Element von $C^3(\mathbb{R}, \mathbb{R})$.

Betrachten wir nun die Punkte (i), (ii), (iii):

- (i) Mit g ist auch f beschränkt.
- (ii) Für die erste Ableitung von f gilt :

$$\frac{d}{dy} f(y) = g'(H^{-1}(y)) \frac{1}{H'(H^{-1}(y))} > 0 \quad \forall y \in \mathbb{R},$$

also ist mit g und H auch f streng monoton wachsend.

(iii) Sei x_0 der eindeutige Wendepunkt von g und H . Es gilt

$$\frac{d^2}{dy^2} H^{-1}(y) = -\frac{H''(x)}{H'(x)^2}$$

und somit ist $y_0 = H(x_0)$ der eindeutige Wendepunkt von H^{-1} .

Betrachten wir

$$\frac{d^2}{dy^2} f(y) = g''(x) \frac{1}{H'(x)^2} - g'(x) \frac{H''(x)}{H'(x)^2},$$

so sehen wir, dass $y_0 = H(x_0)$ ein möglicher Wendepunkt von f ist.

Sei $y \in \mathbb{R}$ mit $y \neq y_0$, dann gilt auf Grund der strengen Monotonie und der Tatsache, dass y_0 ein Wendepunkt von H^{-1} ist, die Ungleichung $g''(H^{-1}(y))(y - y_0) < 0$ und somit

$$\frac{d^2}{dy^2} f(y)(y - y_0) = \underbrace{g''(H^{-1}(y))(y - y_0)}_{<0} \underbrace{\frac{d}{dy} H^{-1}(y)}_{>0} + \underbrace{g'(H^{-1}(y))}_{>0} \underbrace{\frac{d^2}{dy^2} H^{-1}(y)(y - y_0)}_{<0}$$

also

$$\frac{d^2}{dy^2} f(y)(y - y_0) < 0 \quad \forall y \in \mathbb{R} \text{ mit } y \neq y_0.$$

Somit ist y_0 der eindeutige Wendepunkt von f . □

Bemerkung 7.2.3.

Die Funktion H aus Gleichung (7.5) ist für $b < 1$ streng monoton wachsend und besitzt in Null einen eindeutigen Wendepunkt, ebenso wie g . Wir sehen, dass unsere Gleichung (7.9) vom Typ der Gleichung (7.10) ist und sie besitzt die Eigenschaften Zapp 7.2.1.

Bemerkung 7.2.4.

Lemma 7.2.1 gilt für eine ganze Klasse von Transferfunktionen (streng monoton wachsende beschränkte Funktionen mit einem eindeutigen Wendepunkt), beispielsweise $\arctan(v)$.

Satz 7.2.1 (Stationäre Lösungen).

Die zeitverzögerte Differentialgleichung (7.9) besitzt für $q < 0$ genau eine stationäre Lösung \bar{u} .

Beweis. siehe Satz 2.3 in [Zap97]. □

Wir wollen die lokale Stabilität der stationären Lösung untersuchen, dabei richten wir unser Augenmerk auf Hopfpunkte. Die Linearisierung von (7.9) um die stationäre Lösung \bar{u} führt auf die charakteristische Gleichung in \mathbb{C} :

$$\Delta(z) := z + 1 - \lambda e^{-z} = 0 \quad \text{mit } \lambda = qg'(H^{-1}(\bar{u})) \frac{d}{du} H^{-1}(\bar{u}) \quad (7.11)$$

Offensichtlich gilt $\text{sign}(q) = \text{sign}(\lambda)$.

Besitzt die charakteristische Gleichung nur Lösungen mit negativem Realteil, so ist \bar{u} asymptotisch stabil, besitzt sie Lösungen mit positivem Realteil, so ist sie instabil. Paare von rein imaginären, komplex konjugierten Lösungen liefern Kandidaten für Hopfpunkte, siehe z.B. [DGVWLW95].

Satz 7.2.2 (Stabilität).

Sei $q < 0$ und \bar{u} die stationäre Lösung von (7.9) sowie $\lambda = qg'(H^{-1}(\bar{u})) \frac{d}{du} H^{-1}(\bar{u})$ dann gilt:

- (i) Für $-1 \leq \lambda < 0$ ist \bar{u} asymptotisch stabil.
- (ii) Für $\lambda < -1$ hat die charakteristische Gleichung (7.11) eine endliche Anzahl von Nullstellen mit positivem Realteil, d.h. \bar{u} ist instabil.

Beweis. siehe Lemma 2.1 in [GZ01b]. Es werden auch Stabilitätseigenschaften für $q > 0$ und damit für $\lambda > 0$ gezeigt. \square

Satz 7.2.3 (Hopfverzweigung).

Sei $q < 0$ und \bar{u} die stationäre Lösung von (7.9). Für $\lambda = \lambda_k$ mit

$$\lambda_k = -\sqrt{\omega_k^2 + 1} \quad (7.12)$$

verzweigt von \bar{u} eine periodische Lösung, wobei ω_k die eindeutigen Nullstellen der Gleichung

$$\omega + \tan(\omega) = 0 \text{ in } I_k \text{ sind, mit } I_k := \left((2k + \frac{1}{2})\pi, (2k + \frac{3}{2})\pi \right), k \geq 0.$$

Beweis. Kandidaten für eine Hopfverzweigung sind die rein imaginären komplex konjugierten Nullstellen von $\Delta(z)$ mit $z = i\omega$. Mit z ist \bar{z} eine Lösung, d.h. mit $i\omega$ auch $-i\omega$, siehe Lemma 2.2 in [Zap97]. Folglich können wir uns auf die Lösungen mit $\omega > 0$ beschränken. Die Nullstellen der charakteristischen Gleichung sind gegeben durch:

$$\begin{aligned} \Delta(i\omega) &= i\omega + 1 - \lambda e^{-i\omega} = 0 \\ \Rightarrow \lambda &= (i\omega + 1)e^{i\omega} = (\cos(\omega) - \omega \sin(\omega)) + i(\omega \cos(\omega) + \sin(\omega)) \\ \Rightarrow |\lambda| &= \sqrt{\omega^2 + 1}. \end{aligned} \quad (7.13)$$

Wegen $q < 0$ folgt $\lambda < 0$ und damit $\lambda = -\sqrt{\omega^2 + 1} < -1$. Wir erhalten somit die beiden Bedingungsgleichungen:

$$\text{Im}(\lambda) = 0 \Leftrightarrow \omega \cos(\omega) + \sin(\omega) = 0 \quad (7.14)$$

$$\text{Re}(\lambda) < 0 \Leftrightarrow \lambda = \cos(\omega) - \omega \sin(\omega) < 0 \quad (7.15)$$

Aus Gleichung (7.14) folgt die Gleichung:

$$-\omega = \tan(\omega),$$

welche eindeutige Lösungen ω_k in $\left(\frac{2k-1}{2}\pi, \frac{2k+1}{2}\pi\right)$, $k > 0$ hat. Aus Gleichung (7.15) folgt mit $\omega = -\tan(\omega)$:

$$\begin{aligned} 0 > \lambda &= \cos(\omega) - \omega \sin(\omega) = \cos(\omega) + \tan(\omega) \sin(\omega) = \frac{1}{\cos(\omega)} \\ \Leftrightarrow \cos(\omega) < 0 &\Leftrightarrow \omega \in \left(\left(2k + \frac{1}{2}\right)\pi, \left(2k + \frac{3}{2}\right)\pi\right), \quad k \geq 0, \end{aligned}$$

siehe auch Abb. 7.7.

Mögliche Hopfpunkte λ liegen somit bei λ_k , mit

$$\lambda_k = \frac{1}{\cos(\omega_k)}, \quad (7.16)$$

wobei ω_k die eindeutige Lösung von $\omega = -\tan(\omega)$ in $I_k := \left(\left(2k - \frac{1}{2}\right)\pi, \left(2k + \frac{3}{2}\right)\pi\right)$, $k > 0$ ist. Zusammen mit Gleichung (7.13) gilt somit Gleichung (7.12).

Es bleibt zu zeigen, dass bei \bar{u} für $\lambda = \lambda_k$ lokal periodische Lösungen abzweigen. Hierfür benutzen wir Satz A.3.1 mit $T^* = 1$. Dazu müssen wir $T = 1 = \frac{\omega_k}{\sqrt{\lambda_k^2 - 1}}$ zeigen, dies folgt aber direkt aus Gleichung (7.12) und wir haben

$$\omega_k = \arccos\left(\frac{1}{\lambda_k}\right) + 2k\pi, \quad k \geq 0, \quad (7.17)$$

zu zeigen, wobei wir den Hauptwert des arccos verwenden. Gleichung (7.17) ist die Umkehrung von (7.16). Also zweigt in λ_k eine periodische Lösung von der stationären Lösung \bar{u} ab. \square

Wir kommen zurück zur Ausgangsgleichung (7.9) und betrachten den ersten Hopfpunkt bei $k = 0$. Nur hier kann ein Ast periodischen Lösungen von der stabilen stationären Lösung abzweigen, denn hier wechselt erstmalig ein paar von komplex konjugierten Eigenwerten von links nach rechts die imaginäre Achse. Für $k = 0$ hat $\omega = -\tan(\omega)$ die eindeutige Lösung $\omega_0 \in (\pi/2, 3\pi/2)$ mit $\omega_0 \simeq 2.02876$. Damit ergibt sich $\lambda_0 = -\frac{1}{\cos(\omega_0)} \simeq -2.26183$.

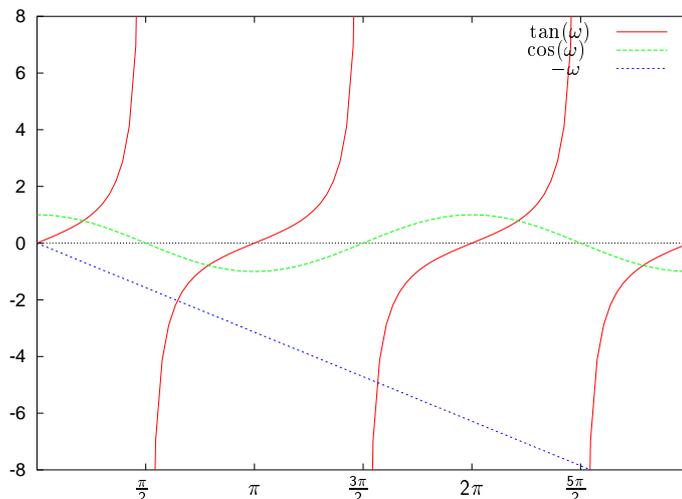


Abbildung 7.7.: Wir sehen, dass die Gleichung $-\omega = \tan(\omega)$ mit der Bedingung $\cos(\omega) < 0$ eindeutige Lösungen in $(2k\pi, (2k+1)\pi)$, $k \geq 0$ hat.

Für die Verzweigungsrichtung haben wir nach Satz A.3.2 die Differenz

$$f'''(\bar{u})f'(\bar{u}) - C_{min}^- f''(\bar{u})^2,$$

mit $f = g \circ H^{-1}$ und $C_{min}^- \in \mathbb{R}$ aus Satz A.3.2, zu untersuchen. Durch Kurvendiskussion, die wir hier nicht wiedergeben wollen, erhalten wir, dass die Differenz kleiner Null ist, siehe Abb. 7.8. Somit liegt für $q < 0$ nach Korollar A.3.2 der Fall der subkritischen Hopfverzweigung vor. Unsere freien Parameter in Gleichung (7.9) sind q und e . Wir parametrisieren daher q und e nach \bar{u} , um so für beliebiges q mit Bemerkung A.3.2 eine Aussage über die Hopfverzweigung bezüglich e machen zu können.

Sei \bar{u} die nach Satz 7.2.1 eindeutige stationäre Lösung von (7.9), so erhalten wir aus der Definition von λ bzw. der Gleichung $\dot{u} = 0$

$$\begin{aligned} \lambda_0 &= q g'(H^{-1}(\bar{u})) H^{-1}'(\bar{u}) \\ \Rightarrow q(\bar{u}) &= \frac{\lambda_0}{g'(H^{-1}(\bar{u})) H^{-1}'(\bar{u})} \end{aligned}$$

und

$$\begin{aligned} 0 &= -\bar{u} + q(\bar{u}) g(H^{-1}(\bar{u})) + e \\ \Rightarrow e(\bar{u}) &= \bar{u} - q(\bar{u}) g(H^{-1}(\bar{u})) \\ &= \bar{u} - \frac{\lambda_0}{g'(H^{-1}(\bar{u})) H^{-1}'(\bar{u})} g(H^{-1}(\bar{u})), \end{aligned}$$

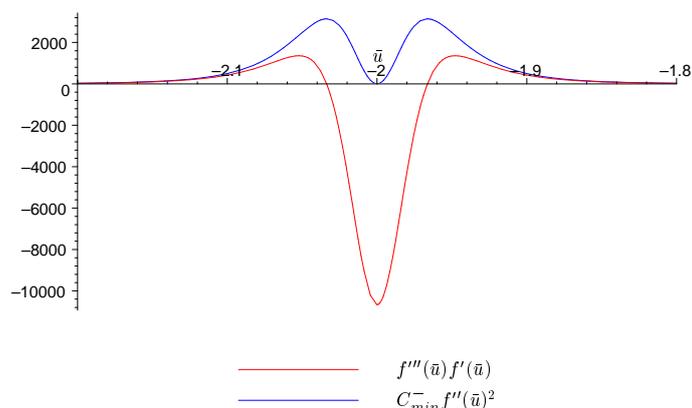


Abbildung 7.8.: Ausschnitt aus den Kurven $f'''(\bar{u})f'(\bar{u})$ und $C_{min}^- f''(\bar{u})^2$.

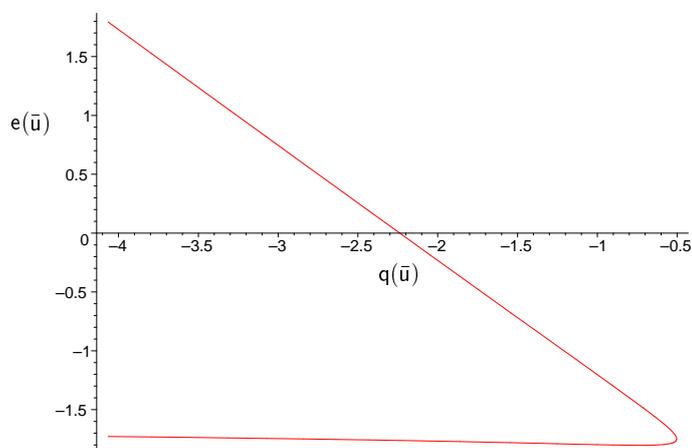


Abbildung 7.9.: Parametrisierung von $q(\bar{u})$, $e(\bar{u})$ um die stationäre Lösung. Entlang der q-e-Kurve liegen die Hopfpunkte λ_0 . Von der Kurve zweigen nach Innen lokal Zweige periodischer Lösungen ab.

siehe auch Abb.7.9. Mit Bemerkung A.3.2 wissen wir, dass von der $q - e$ -Kurve der Hopfpunkte in Abb.7.9 lokal periodische Lösungen abzweigen und diese in das Innere der Kurve weisen.

Um die Zweige der periodischen Lösungen verfolgen zu können, benutzen wir das Software-Paket DDE-BIFTOOL [Eng00], welches in der Lage ist auch zeitverzögerte Differentialgleichungen zu behandeln¹. Wir wählen ein festes q und beginnen mit der Verfolgung der periodischen Lösung vom Hopfpunkt, siehe Abb. 7.10. Wir beobachten, dass es zu einer Rückverzweigung kommt.

¹AUTO[DCF+97] kann dies nicht.

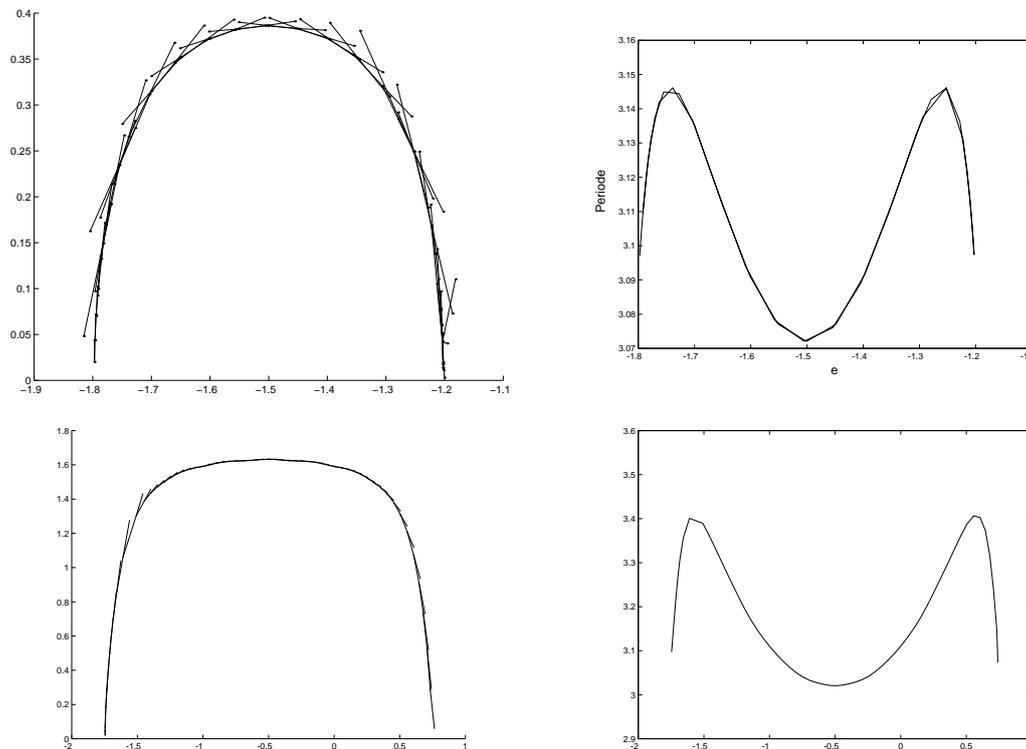


Abbildung 7.10.: Oben: $q = -1$. Unten $q = -3$. Amplitude und Periode der periodischen Lösungen des langsamen Subsystems (7.9). Die Diagramm sind mit DDE-Biftool[Eng00] erstellt worden.

Bemerkung 7.2.5.

Wir müssen feststellen, dass für den Parametersatz $q = -1$ und $e = -2.5$, den wir in den Simulationen benutzen, keine periodischen Lösungen im langsamen Subsystem vorliegen. In den Abb. 7.10 beobachten wir, dass die Periode der periodischen Lösungen des langsamen Subsystems ungefähr drei ist. Somit ergibt sich für den zurückskalierten Fall $t = s/\alpha$ eine Periode von $3/\alpha$. Diese Periode ist zu groß, um sie in der Ruhephase des Systems (7.2) wiederfinden zu können.

7.3. Beispiel: Bursts mit kurzen und langen Ruhephasen

Abschließend geben wir in diesem Abschnitt ein Beispiel, in dem die Unterschiede der Modellierung mit und ohne Zeitverzögerung und α -Funktion erster und höherer Ordnung

besonders deutlich werden. Dazu greifen wir das System (3.2)

$$\begin{aligned}\dot{u}(t) &= -\alpha(u(t) + q(g(v(t)) + g(v(t-T))) + e) \\ \dot{v}(t) &= \Phi(v(t), w(t)) + u(t) \\ \dot{w}(t) &= \Psi(v(t), w(t)),\end{aligned}\tag{3.2}$$

von Gail aus Abschnitt 3.1 wieder auf. Gail beobachtet mit diesem System (3.2) und dem FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) eine besondere Burstingstruktur. Für einen geeigneten Parametersatz von α und T wird eine Folge von Bursts mit abwechselnd kurzen und langen Ruhephasen generiert, siehe [Gai04]. Wir nennen diese Struktur eine Bursts-von-Bursts-Struktur.

Das System (3.2) können wir als ein Neuron interpretieren, welches ein Signal mit Zeitverzögerung empfängt. Wir modifizieren diese Modell, indem wir zwei Synapsen mit unterschiedlichen Dynamiken ($\alpha_1 \neq \alpha_2$) beschreiben und die Zeitverzögerung $T = T(\alpha_2) = 1/\alpha_2$ setzen:

$$\begin{aligned}\dot{u}_1(t) &= \alpha_1(-u_1(t) + qg(v(t))) \\ \dot{u}_2(t) &= \alpha_2\left(-u_2(t) + qg\left(v\left(t - \frac{1}{\alpha_2}\right)\right)\right) \\ \dot{v}(t) &= \Phi(v(t), w(t)) + u_1(t) + u_2(t) + e \\ \dot{w}(t) &= \Psi(v(t), w(t))\end{aligned}\tag{7.18}$$

Wir wählen, wie in [Gai04] $q = -1$, $e = -2.5$ und den FitzHugh-Nagumo-Oszillator (4.2) mit Parametersatz (4.5) fest. Damit haben wir ebenso wie in System (3.2) zwei freie Parameter (α_1, α_2). Auch in diesem Fall können wir, durch geeignete Wahl von α_1 und α_2 , Bursts innerhalb von Bursts erzeugen, siehe Abb. 7.11 links. Wir verwenden die Ergebnisse aus dem vorherigen Abschnitt und „approximieren“ die zeitverzögerte Differentialgleichung in System (7.18) durch eine α -Funktion zweiter Ordnung:

$$\begin{aligned}\dot{u}_1(t) &= \alpha_2(-u_1(t) + qg(v(t))) \\ \dot{u}_2^1(t) &= \alpha_1(-u_2^1(t) + qg(v(t))) \\ \dot{u}_2^2(t) &= \alpha_1(-u_2^2 + u_2^1) \\ \dot{v}(t) &= \Phi(v(t), w(t)) + u_1(t) + u_2^2(t) + e \\ \dot{w}(t) &= \Psi(v(t), w(t)).\end{aligned}\tag{7.19}$$

Eine Simulation von System (7.19) mit denselben Parametern wie für das System (7.18) liefert keine Bursts-von-Bursts-Struktur, siehe Abb. 7.11 rechts. Wir vergleichen die beiden Simulationen in Abb. 7.11. Wir bemerken, dass u_2 in Abb. 7.11(c) auch nach Beginn des ersten Aktionspotentials in v aufgrund der Zeitverzögerung weitersteigt. Die Gesamtlänge der Bursts-von-Bursts entspricht ungefähr der Zeitverzögerung von u_2 . Mit dem

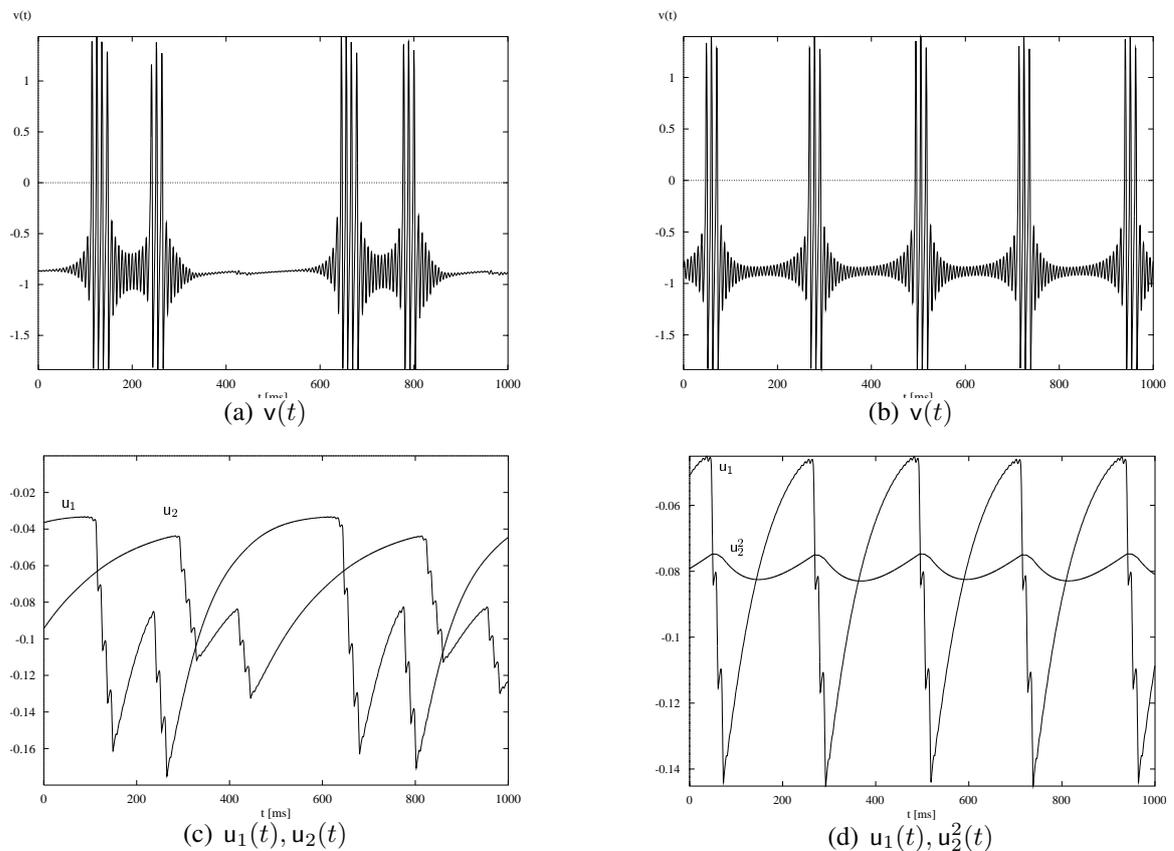


Abbildung 7.11.: $\alpha_1 = 1/90$, $\alpha_2 = 1/180$ **Links:** Modell (7.18), Bursts-von-Bursts. **Rechts:** Modell (7.19), einfaches Bursting.

Beginn des ersten Aktionspotentials fällt u_1 wieder und der erste Burst wird beendet. Damit beginnt ein erneuter Anstieg von u_1 , während u_2 von dem ersten Aktionspotential noch immer nichts „merkt“. Ein zweiter Burst wird schließlich generiert. Damit fällt u_1 wieder, kurz darauf auch u_2 und die lange Ruhephase wird eingeleitet.

Bei dem System (7.19) beobachten wir keine Bursts-von-Bursts-Struktur. Die Amplitude von u_2^2 ist sehr gering. Mit dem Beginn der Aktionspotentiale in v nehmen u_1 und u_2^2 wieder ab. Wir können hier keinen Einfluss der „natürlichen Zeitverzögerung“ von $1/\alpha = 180$ Millisekunden beobachten.

8. Verfahren zur numerischen Simulation

Die numerischen Verfahren zur Integration von zeitverzögerten Differentialgleichungen mit einer konstanten Zeitverzögerung T beruhen zum großen Teil auf den Verfahren für gewöhnliche Differentialgleichungen, beispielsweise auf den Runge-Kutta-Verfahren. Der entscheidende Unterschied besteht darin, dass bei zeitverzögerten Differentialgleichungen stets die Vergangenheitswerte aus dem Intervall $[t - T, t]$ mit abgespeichert werden müssen. Auch Verfahren mit Schrittweitensteuerung sind anwendbar. Gegebenfalls müssen Werte in der Vergangenheit interpoliert werden.

Benutzt man Mehrschrittverfahren, so benötigt man auch zur Integration von gewöhnlichen Differentialgleichungen Vergangenheitswerte, jedoch ist die Schrittweite im Allgemeinen unabhängig von der Anzahl der zu speichernden Vergangenheitswerte. Für große Zeitverzögerung ist ein dynamisches Speichermanagement nötig. Somit sind Computersprachen wie Fortran90, C, C++ oder MATLAB Sprachen wie Fortran77 vorzuziehen.

Um die verschiedenen Verfahren vergleichen zu können betrachten wir das System:

$$\begin{aligned}\dot{u}(t) &= \alpha(-u(t) + qg(v(t - T)) + e) \\ \dot{v}(t) &= c(w(t) + v(t) - \frac{1}{3}v(t)^3) + u(t) \\ \dot{w}(t) &= \frac{1}{c}(a - v(t) - bw(t))\end{aligned}\tag{8.1}$$

Die ersten Simulationen einer Neuronenpopulation wurden auf einem bestehendem Fortran77-Code durchgeführt. Als DDE¹-Löser wurde die Routine *retard* von Hairer [HNW87] benutzt. Aufgrund des Speichermanagement-Problems in Fortran77 und des Erscheinens einer erweiterten und in der Sprache C geschriebenen Routine *retard* von Hairer [HNW93], übertrug der Verfasser der vorliegenden Arbeit das Programm in die Sprache C [KR88]. Durch die Übertragung des Codes konnte dieser in der Geschwindigkeit deutlich optimiert werden. Als Nachteil erwies es sich, dass Änderungen am Modell, insbesondere an der Geometrie des Netzes, einen nichtunerheblichen Programmieraufwand mit sich

¹DDE=engl. Delay Differential Equations

brachten. Dies gilt sowohl für den Fortran77- als auch den C-Code. Desweiteren beachtet man, dass der Quelltext der beiden Programme ca. 600 Zeilen umfasst.

Als Alternativen bieten sich *Matlab* [Mat] und *XPP* [Erm] an, welche sich jeweils einer eigenen Hochsprache bedienen. Matlab besitzt in der Basisversion keine Routine zur Integration von zeitverzögerten Differentialgleichungen. Shampine und Thompson [ST01] haben jedoch eine Funktion zur Integration von zeitverzögerten Differentialgleichungen geschrieben, die auf den DGL-Löser *ode23* von Matlab aufsetzt. Um das System (8.1) mit *dde23* aus [ST01] für Matlab zu schreiben, genügen bereits die Zeilen:

```
function sol = intdde23
% Berechnung der numerischen Lösung
sol=dde23(@intdde23f,[1,10],@intdde23h,[0,1000]);
uv=[sol.y(1,:)' sol.y(2,:)'];
% Ausgabe
plot(sol.x,uv);
xlabel('t');
legend('u','v')
% Rechteseite:
function v = intdde23f(t,y,Z)
    ylag1 = Z(:,1);
    ylag2 = Z(:,2);
    v = zeros(3,1);

    v(1) = 0.0025*(-y(1) - 1/(1+exp(-4*ylag2(2))) - 2.5);
    v(2) = 2*(y(3) + y(2) - 1/3.0 * y(2)^3) + y(1);
    v(3) = (0.9 - y(2) - 0.9 * y(3))/2.0 ;
% Startwerte:
function v = intdde23h(t)
    v = [-2.53739; -0.812039; 1.902265];
```

Aufgrund der Kürze dieses Quelltextes ist das System leicht modifizierbar und überschaubar geworden. Jedoch benötigt die Integration des Systems (8.1) mit *dde23* deutlich mehr Zeit als mit dem C-Programm. *Simulink* [Mat], welches eine zusätzliche Entwicklungsumgebung für Matlab ist, besitzt ein integriertes Modul zur Integration von zeitverzögerten Differentialgleichungen. Simulink bietet eine intuitive grafische Programmierung der Modelle. Das gleiche Modell (8.1) mit Simulink ist in Abb.8.1 abgebildet. Da das Mathematische Institut zur Zeit noch keine Lizenz für Simulink besitzt, bleibt noch das Programm *XPP* [Erm]. Es ebenfalls leicht zu programmieren ist und besitzt einen schnellen DDE-Löser sowie viele Werkzeuge zur Analyse von dynamischen Systemen, insbesondere eine Schnittstelle für AUTO[DCF+97] zur Erstellung von Verzweigungsdiagrammen. Im Anhang C sind die Dateien *fhn.ode* und *perna.ode* wiedergegeben, mit denen sich die Verzweigungsdiagramme in dieser Arbeit bestimmen lassen.

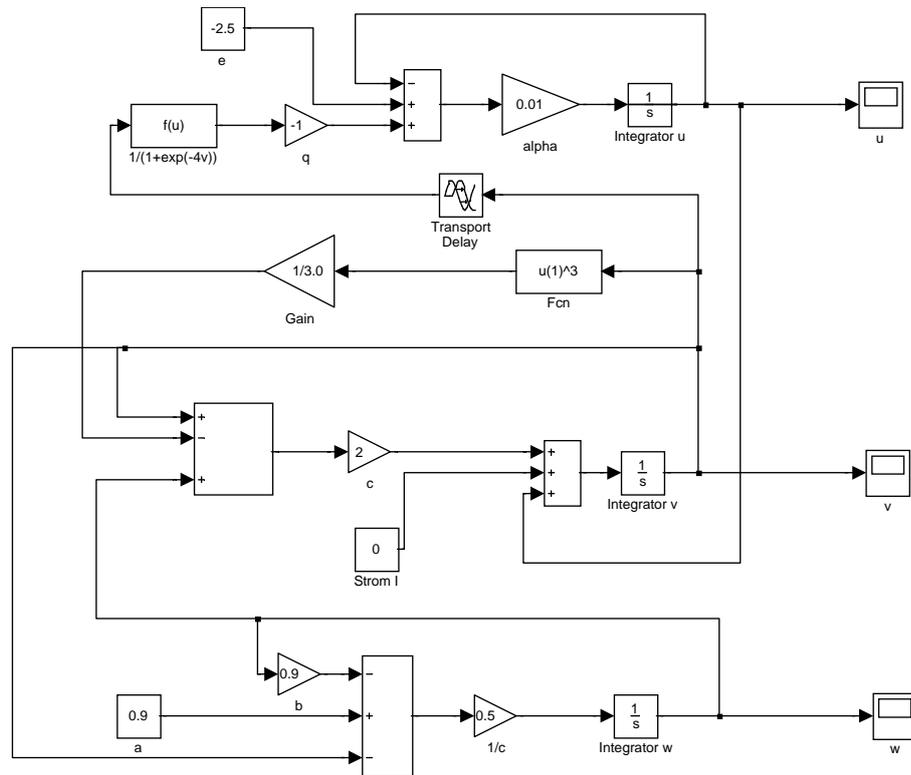


Abbildung 8.1.: Das Modell (8.1) mit Simulink programmiert.

Auch größere Netze können mit XPP einfach und übersichtlich erstellt werden. XPP ist kostenlos über das Internet zu beziehen und für viele Plattformen erhältlich (Linux/Unix, Mac, MS-Windows). Zum Vergleich betrachten wir das Modell (8.1) für XPP:

```

du/dt = alpha*(-u + q*g(y) + e)
dv/dt = c*(w + v - 1/3 * v^3 ) + u
dw/dt = (a - v - b * w)/c
y=delay(v,del)
g(v)=1/(1 + exp(-4*v))
param del=10, a=.9,b=.9, c=2.0
param q=-1, e=-2.5 , alpha=0.0025
@ MAXSTOR=200000, delay=100
@ total=1000,dt=.2,bell=0
@ xp=u, yp=v, xlo=-2.7, xhi=-2.6, ylo=-1.95, yhi=1.5
init u=-2.53739, v=-0.812039 ,w=1.902265
done

```

Als sehr praktikabel erweist es sich Matlab und XPP zu kombinieren. Dabei wird in einer Matlabfunktion XPP zur Berechnung der numerischen Lösungen aufgerufen und die Ergebnisse können anschließend mit Matlab weiterverarbeitet werden, siehe den Quellcode von `simages.m` in Anhang C. Die Matlab/XPP-Funktion `Simages` dient der numerischen Berechnung des Systems (5.1). Beim Aufruf von `Simages` können die Parameter α , q , T , e und ν sowie der zu verwendende Oszillator (FitzHugh-Nagumo (4.2) oder Pernarowski (4.10)) als auch die maximale Integrationszeit und die Startzeit übergeben werden. `Simages` beinhaltet zudem eine Unteroutine zur Bestimmung der mittleren Burst- und Ruhelänge als auch des Frequenzspektrums von v , siehe `simages.m` Anhang C.

Mit der Funktion `p_read_mages.m`, siehe Anhang C, welche auf der Matlab-Funktion `p_read.m` von Cisternas [Cis02] beruht, können die mit XPP/AUTO erzeugten Verzweigungsdiagramme auch mit Matlab dargestellt werden.

9. Ergebnisse und Ausblick

Abschließend fassen wir die Ergebnisse dieser Arbeit kurz zusammen.

In der vorliegenden Arbeit ist ein mathematisches Modell für ein neuronales Netz, ausgehend von dem Modell von Giannakopoulos u.a. aus [GHBL01] hergeleitet und untersucht worden. Die Modellierung der neuronalen Verbindungen wurde erweitert, so dass zwei Neuronen mehrere Synapsen mit verschiedenen Dynamiken miteinander besitzen können. Die zeitliche Gewichtungsfunktion wurde auf die Klasse von α -Funktionen ν -ter Ordnung erweitert.

Wir konnten einen linearen Zusammenhang der Burstlänge von der inversen Membrankonstanten $1/\alpha$ und der Zeitverzögerung T sowie der Ordnung ν der α -Funktion aufzeigen. Wir haben ferner erkannt, dass es ein $\alpha_0 > 0$ gibt (abhängig vom schnellen Subsystem), so dass das System (5.1) für $\alpha > \alpha_0$ und $T = 0$ kein Bursting liefert. Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass durch Einführung einer Zeitverzögerung $T > 0$ Bursting auch für $\alpha \geq \alpha_0$ möglich ist. Mit dem schnellen Subsystem von Pernarowski kann man auch ohne zwei verschiedene Zeitskalen ($\alpha = 1$) Bursting allein durch die Einführung einer Zeitverzögerung erzeugen. Durch große Zeitverzögerungen und geeignete Wahl der Parameter q und e ist es ferner möglich geworden, Einfluss auf die Frequenz zu nehmen, mit der Aktionspotentiale während eines Bursts generiert werden.

Ferner haben wir gesehen, dass wir die zeitverzögerten Differentialgleichungen in den Spezialfällen $T = \frac{\nu-1}{\alpha}$ und einem Eingangssignal mit Systemen von gewöhnlichen Differentialgleichungen (Tiefpassfiltern) ν -ter Ordnung approximieren können. Wählt man die Ordnung groß genug, so können wir auch für $\alpha > \alpha_0$ und $T = 0$ Bursts produzieren. Benutzt man α -Funktion ν -ter Ordnung, so bekommt man jedoch immer auch eine hohe Glattheitseigenschaft für u mitgeliefert.

Wir beschließen die Arbeit mit einigen Fragestellungen:

- Welchen Einfluss haben die unterschiedlichen Verzweigungseigenschaften der Oszillatoren von FitzHugh-Nagumo (4.2) und Pernarowski (4.10) in größeren Netzen und welche Auswirkungen hat der „Slow-Passage-Effect“ des FitzHugh-Nagumo-Oszillators hier? Izhikevich vermutet in [Izh00b], dass der „Slow-Passage-Effect“ in kleinen Netzen zur Burstsynchronisation verhelfen kann.
- Für skalare zeitverzögerte Differentialgleichungen vom Typ (7.10) wird in [HT77] gezeigt, dass das System (7.10) mit $qf'(x_0) < -1$ immer eine globale periodi-

sche Lösung mit Periode $\omega > 2T$ besitzt. Die Voraussetzungen werden auch vom langsamen Subsystem (7.9) erfüllt. Für $T = 1$ haben wir eine Periode $\omega > 3$ beobachtet, siehe Abb. 7.10. Ist es möglich das Ergebnis aus [HT77] auf das gekoppelte System (6.1) zu übertragen? In den numerischen Simulationen, siehe Abb. 6.1(b), beobachten wir dieses Verhalten jedenfalls (addiert man die Burst- und Ruhelänge so ist sie größer $2T$).

- Für große Zeitverzögerungen und α -Funktion erster Ordnung mit großem $\alpha < \alpha_1$ beobachten wir, dass $u(t)$ beim Bursting zunehmend eine Rechteckgestalt annimmt, siehe z.B. Abb. 7.6 oben. Skalieren wir die Zeit mit $s \rightarrow \frac{t}{T}$, so erhält man im Grenzfall $T \rightarrow \infty$ aus dem System (6.1) die Differenzgleichung

$$u(s) = qg(H^{-1}(u(s-1))) + e$$

mit H aus Gleichung (7.5). Das asymptotische Verhalten der Differenzgleichung kann durch die Analyse der iterierten Abbildung

$$u_{n+1} = qg(H^{-1}(u_n)) + e$$

bestimmt werden, siehe [IS92]. Welche Eigenschaften besitzt die Differenzgleichung bzw. die iterierte Abbildung, kann man Ergebnisse auf das ursprüngliche System für $T \gg 1$ übertragen?

A. Ergebnisse aus der Theorie der zeitverzögerten Differentialgleichungen

In diesem Kapitel werden einige Begriffe und Ergebnisse aus der Theorie der zeitverzögerten Differentialgleichungen (engl.: DDE = delay differential equations) vorgestellt, die zur Analyse der hier betrachteten Probleme notwendig sind. Da in dieser Arbeit nur Systeme von autonomen DDE mit einer Zeitverzögerung T untersucht werden, können wir uns auf diese beschränken. Eine Einführung in die Theorie der zeitverzögerten Differentialgleichungen geben beispielsweise [Dri77] und [Hal77].

A.1. Notationen

Sei $T \in \mathbb{R}$ mit $T \geq 0$ gegeben. $C([a, b], \mathbb{R}^n)$ sei der Banachraum der stetigen Funktionen von $[a, b]$ nach \mathbb{R}^n , versehen mit der Maximumsnorm $\|\cdot\|$. Falls $[a, b] = [-T, 0]$ setzen wir $\mathcal{C} := C([-T, 0], \mathbb{R}^n)$. Für

$$A \geq 0 \text{ und } x \in C([-T, A], \mathbb{R}^n)$$

definieren wir für jedes $t \in [0, A]$ die Funktion $x_t \in \mathcal{C}$ durch

$$x_t(\theta) := x(t + \theta) \text{ für } -T \leq \theta \leq 0.$$

Lemma A.1.1.

Sei $\alpha > 0$. Falls x eine stetige Funktion auf $[-T, \alpha]$ ist, so ist auch x_t stetig in t für $t \in [0, \alpha]$.

Beweis. siehe [Hal77] Lemma 2.1. □

Definition A.1.1.

Sei $D \subseteq \mathcal{C}$, $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ gegeben, so nennen wir

$$\dot{x}(t) = f(x_t) \tag{A.1}$$

eine autonome zeitverzögerte Differentialgleichung (DDE).

Wir nennen eine Funktion x Lösung von (A.1) auf $[-T, A)$, falls es ein $A \geq 0$ gibt, so dass $x \in C^1([-T, A), \mathbb{R}^n)$, $x_t \in D$ gilt und $x(t)$ Gleichung (A.1) erfüllt. Für gegebenes $\phi \in \mathcal{C}$ ist $x(\phi, f)$ eine Lösung von Gleichung (A.1) mit Anfangswert ϕ bei 0 oder einfach eine Lösung durch ϕ , falls es ein $A > 0$ gibt, so dass $x(\phi, f)$ eine Lösung von (A.1) auf $[-T, A)$ ist und $x_0(\phi, f) = \phi$ gilt.

Bemerkung A.1.1.

Ein großer Unterschied zwischen gewöhnlichen Differentialgleichungen und zeitverzögerten Differentialgleichungen besteht in dem zu betrachtenden Phasenraum. In dem gewöhnlichen Fall ist dieser im Allgemeinen endlich-dimensional, im zeitverzögerten Fall ist der Phasenraum aber ein Funktionenraum, also ein unendlich-dimensionaler Raum. Diese Tatsache erschwert die Analyse sehr.

A.2. Existenz, Eindeutigkeit und stetige Abhängigkeit der Lösung

Satz A.2.1 (Existenz).

Sei $\Omega \subseteq \mathcal{C}$ und $f^\circ \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$. Falls $\phi \in \Omega$ gegeben ist, so existiert eine Lösung von $\dot{x}(t) = f^\circ(x_t)$ durch ϕ .

Beweis. siehe [Hal77] Theorem 2.1. Dort wird der Satz allgemeiner für nicht autonome System bewiesen. \square

Satz A.2.2 (Stetige Abhängigkeit).

Sei $\Omega \subseteq \mathcal{C}$ offen, $\phi^\circ \in \Omega$, $f^\circ \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$ und x° sei eine Lösung der DDE

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= f^\circ(x_t) \\ x_0 &= \phi^\circ\end{aligned}$$

die auf $[-T, b]$ eindeutig ist. Sei $W^\circ := \{(t, x_t^{\circ}) : t \in [0, b]\} \subseteq \Omega$. W° ist kompakt, und f° sei in einer Umgebung V von W° beschränkt. Gilt für $k \rightarrow \infty$

$$\phi_k \rightarrow \phi^\circ, \|f_k \rightarrow f^\circ\| \rightarrow 0,$$

so gibt es ein k° , so dass die Lösung $x^k = x^k(\phi^k, f^k)$ der DDE

$$\begin{aligned}\dot{x}^k(t) &= f^k(x^k) \\ x_0^k &= \phi^k\end{aligned}$$

für $k \geq k^\circ$ auf $[-T, b]$ existieren und auf $[-T, b]$ gleichmäßig gegen x° konvergieren.

Bemerkung A.2.1.

Da möglicherweise nicht alle x^k auf $[-T, b]$ definiert sind, so ist unter der gleichmäßigen Konvergenz $x^k \rightarrow x^0$ auf $[-T, b]$ folgendes zu verstehen: Für jedes $\epsilon > 0$ existiert ein $k_1(\epsilon)$, so dass $x^k(t)$ für $k \geq k_1(\epsilon)$ auf $[-T + \epsilon, b]$ definiert ist, und es gilt, dass x^k gleichmäßig auf $[-T + \epsilon, b]$ gegen x^0 konvergiert für $k \rightarrow \infty$.

Beweis. siehe [Hal77] Theorem 2.2. □

Man kann aber keine ähnliche Aussage über die stetige Abhängigkeit der Lösung von der Zeitverzögerung T im Phasenraum \mathcal{C} für $T = 0$ machen. Durch die Zeitskalierung $t \rightarrow \frac{t}{T}$ erhält man für $T > 0$, dass die rechte Seite der DDE stetig von dem Parameter T abhängt und man den obigen Satz anwenden kann. Der Übergang zu $T = 0$ ist aber nicht möglich. Betrachtet man aber den Sobolev-Raum $W^{1,\infty}$, den Raum der absolut stetigen Funktionen mit im Wesentlichen beschränkter Ableitung als Phasenraum, so ist eine Aussage möglich. Es wird in [HL91] die stetige Abhängigkeit für $T = 0$ im Raum der absolut stetigen Funktionen $W^{1,\infty}$ gezeigt.

Satz A.2.3 (Stetige Differenzierbarkeit der Lösung bzgl. der Zeitverzögerung T).

Sei $F \in C^k(\mathbb{R}^n, \mathbb{R}^n)$, $k \geq 2$, $T \in [0, r]$ und $\phi \in W^{1,\infty}$. Dann ist die Lösung $x(T, \phi)(t)$ von (A.1) lokal Lipschitz-stetig in (T, ϕ) . Außerdem gilt, dass die Lösung für $T \in (0, r)$ auf einem kompakten Intervall des Definitionsbereiches von $x(T, \phi)$ stetig differenzierbar in (T, ϕ) ist. Des weiteren gilt: Ist für beliebiges $T^0 > 0$ die Lösung $x(T^0, \phi) \in C^k$ bzgl. ϕ und ist $\phi^0 \in C^k$, so ist die Lösung $x(T, \phi^0) \in C^{k-1}$ bzgl. T .

Beweis. siehe [HL91]. □

Satz A.2.4.

Sei $\Omega \subseteq \mathcal{C}$ offen, $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ stetig und $f(\phi)$ Lipschitz-stetig in ϕ in jeder kompakten Menge in Ω . Falls $\phi \in \Omega$, so existiert eine eindeutige nicht fortsetzbare Lösung von (A.1) durch ϕ .

Beweis. siehe [Hal77] Theorem 2.3. □

Satz A.2.5.

Sei $\Omega \subset \mathcal{C}$ offen und $f \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$. Falls x eine nicht fortsetzbare Lösung von (A.1) auf $[-T, b]$ ist, so existiert für jede kompakte Menge W in Ω ein t_W , so dass $(t, x_t) \notin W$ für $t_W \leq t < b$ gilt.

Beweis. siehe [Hal77] Theorem 3.1. □

Satz A.2.6.

Falls $f \in C^p(\Omega, \mathbb{R}^n)$, $p \geq 1$, dann ist die Lösung $x(\phi, f)(t)$ der DDE (A.1) durch ϕ eindeutig und stetig differenzierbar bzgl. (ϕ, f) für t in jeder kompakten Menge des Definitionsbereiches der Lösung $x(\phi, f)$.

Beweis. siehe [Hal77] Theorem 4.1. □

A.3. Hopfverzweigung bei einer skalaren zeitverzögerten Differentialgleichung

Wir stellen einige Ergebnisse aus [Zap97] zur Hopfverzweigung einer skalaren zeitverzögerten Differentialgleichung vom Typ

$$\dot{x}(t) = -x(t) + qf(x(t-T)) + e, \quad (7.10)$$

wobei $f \in C^3(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ und die Eigenschaften Zapp 7.2.1 aus Abschnitt 7.2 besitzt.

Satz A.3.1.

Sei \bar{x} eine stationäre Lösung der zeitverzögerten Differentialgleichung (7.10) und $\lambda := qf'(\bar{x})$. Für $T = T^*$ mit

$$T^* = \frac{\omega}{\sqrt{\lambda^2 - 1}} \quad (A.2)$$

und

$$\omega = \begin{cases} \arccos(\frac{1}{\lambda}) + 2k\pi & \text{für } \lambda < -1 \quad k \geq 0 \\ 2k\pi - \arccos(\frac{1}{\lambda}) & \text{für } \lambda > 1 \quad k > 0 \end{cases} \quad (A.3)$$

verzweigt von $x = \bar{x}$ eine periodische Lösung. Die Periode der abzweigenden periodischen Lösung konvergiert für $T \rightarrow T^*$ gegen $\frac{2\pi}{\omega}$.

Es wird der Hauptwert des Arcuscosinus zwischen $(0, \pi)$ betrachtet.

Beweis. siehe Satz 2.7 in [Zap97]. □

Korollar A.3.1.

Es sei $T > 0$ und \bar{x} eine stationäre Lösung von (7.10). Dann gibt es zu $\lambda < 0$ eine bijektive Abbildung h_k^- mit $\lambda = h_k^-(T)$ derart, dass für $\lambda = \lambda^*$ eine periodische Lösung von der Lösung $x = \bar{x}$ abzweigt.

Beweis. siehe Korollar 2.3 in [Zap97]. Betrachte auch Bemerkung 2.7 in derselben Arbeit. □

Bemerkung A.3.1.

Zu vorgegebenem λ , d.h. zu festem q und festem e gibt es unendlich viele Parameterwerte T , an denen eine Hopfverzweigung auftritt. Andererseits erkennt man, dass es zu festem T auch unendlich viele Werte λ gibt, an denen eine Hopfverzweigung auftritt, siehe Bemerkung 2.10 in [Zap97].

Satz A.3.2 (Richtung der Hopfverzweigungen).

Es sei \bar{x} zum Parameterwert $T = T^*$ ein Hopfverzweigungspunkt, und es sei $\lambda = qf'(\bar{x})$. Dann gilt für $\lambda < -1$:

$$f'''(\bar{x}) < C_{min}^- \frac{f''(\bar{x})^2}{f'(\bar{x})} \Rightarrow \text{die Verzweigung ist superkritisch,}$$

$$f'''(\bar{x}) > C_{max}^- \frac{f''(\bar{x})^2}{f'(\bar{x})} \Rightarrow \text{die Verzweigung ist subkritisch.}$$

Dabei sind die Konstanten:

$$C_{max}^- = \frac{11}{5}, \quad C_{min}^- = 2 \frac{126 + 125\sqrt{7}}{(2 + 5\sqrt{7})(35 + 2\sqrt{7})} \simeq 1.4887.$$

Beweis. siehe Satz 2.8 in [Zap97]. □

Korollar A.3.2.

Von der stationären Lösung \bar{x} zweige für $T = T_k^*$ eine periodische Lösung ab. Für $q < 0$ gilt: Die Hopfverzweigung ist

$$\begin{cases} \text{superkritisch bei Variation von } T \Leftrightarrow \text{subkritisch bei Variation von } \lambda \\ \text{subkritisch bei Variation von } T \Leftrightarrow \text{superkritisch bei Variation von } \lambda. \end{cases}$$

Beweis. siehe Korollar 2.7 in [Zap97]. □

Weiter wird in der eben genannten Arbeit [Zap97] eine Aussage bei Variation von e gemacht:

Bemerkung A.3.2 (Variation von e).

Es wird e variiert und q ist beliebig, aber fest. Für die stationäre Lösung \bar{x} gilt:

$$\frac{\partial \bar{x}}{\partial e}(e) = -\frac{1}{qf'(\bar{x}(e)) - 1} = -\frac{1}{\lambda - 1} > 0 \text{ für } q < 0.$$

Sei $qf'(x_0) < -1$, wobei x_0 der Wendepunkt von f ist. Dann gibt es zwei Werte e_a, e_b mit $e_b < e_a$ und $qf'(\bar{x}(e_a)) = qf'(\bar{x}(e_b)) = h_k^-(T)$. Es ergibt sich, dass $qf'(\bar{x}(e))$ streng monoton fallend in e_a und streng monoton wachsend in e_b ist. Außerdem gilt: $\bar{x}(e_a) < x_0 < \bar{x}(e_b)$ und daher $f''(\bar{x}(e_a)) > 0$ und $f''(\bar{x}(e_b)) < 0$. Damit erhält man folgendes Verzweigungsverhalten:

$$\text{superkritisch bei Variation von } T \Leftrightarrow \begin{cases} \text{subkritisch bei } e_a \\ \text{superkritisch bei } e_b \end{cases}$$

Bei subkritischem Verzweigungsverhalten bei Variation von T existiert bei Variation von e bei e_a eine subkritische und bei e_b eine superkritische Hopfverzweigung, siehe [Zap97].

B. Tiefpassfilter

In diesem Kapitel beschreiben wir kurz die Funktionsweise und einige Eigenschaften eines Tiefpassfilters. Wir betrachten einen Tiefpassfilter aus der Elektrotechnik, siehe beispielsweise [Vog99] und Abb. B.1 in dieser Arbeit. Das Eingangssignal sei ein harmonisch schwingendes Potential U_1 mit der Periode T . Für das Ausgangssignal U_2 gilt dann

$$U_2(t) = U_1(t) \frac{1}{1 + i\omega RC}, \quad (\text{B.1})$$

mit $\omega = \frac{2\pi}{T}$ (T ist hier die Periode).
Für die Amplitude gilt somit

$$|U_2(t)| = |U_1(t)| \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega RC)^2}}. \quad (\text{B.2})$$

Für $\omega_g = \frac{1}{RC}$ fällt die Amplitude des eingehenden Signals auf $\frac{1}{\sqrt{2}}$ ab. Die Größe $f_g = \frac{2\pi}{RC}$ wird auch Grenzfrequenz genannt ($\omega = 2\pi f$).

Für einen Tiefpassfilter ν -ter Ordnung ergibt sich:

$$|U_2(t)| = |U_1(t)| \left(\frac{1}{\sqrt{1 + (\omega RC)^2}} \right)^\nu \quad (\text{B.3})$$

In unserem Modell haben wir keine harmonischen Schwingungen, aber in erster Näherung können wir für den FitzHugh-Nagumo-Modell mit einer Periode von $T = 10$ rechnen, siehe Abb. 4.2. Das Eingangssignal für unseren Tiefpassfilter ist das synaptische Signal $qg(v(t))$, welches in der aktiven Phase mit der Amplitude q schwingt (Die Amplitude von g ist eins, siehe Abb. 5.1). Wir erinnern uns daran dass wir $RC = 1/\alpha$ gesetzt haben. Wir erhalten für die Amplitude des gefilterten Signal in erster Näherung

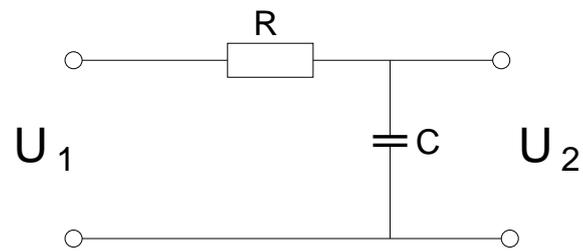


Abbildung B.1.: Tiefpassfilter erster Ordnung

somit

$$|u_\nu(t)| = \left(\frac{1}{\sqrt{1 + \left(\frac{\pi}{5\alpha}\right)^2}} \right)^\nu |qg(v(t))|. \quad (\text{B.4})$$

C. Quelltexte

simages.m

```
function [x,u,v,w,f, Amp] = simages(alpha,q,Te,e,t_A,t_E,oszi,nu)
%=====
%Aufruf:
%[t,u,v,w,f, Amp] = simages(alpha, q, Te, e, t_A, t_E, oszi, nu)
%simages simuliert ein selbstgekoppeltes Neuron mittels des Modells
%
%   u'_1 = alpha ( -u_1 + q * 1/(1 + exp(-4 v(t-Te))) + e)
%   u'_2 = alpha ( -u_2 + u_1)
%       :
%   u'_\nu = alpha(-u_\nu + u_{\nu+1})
%   v' = Phi(v,w) + u_\nu
%   w' = Psi(v,w)
%
%alpha = Zeitkonstante, entspricht 1/RC
% q = Kopplungskonstante
% Te = Zeitverzögerung,
% e = konstantes externes Signal
% t_A = ab hier wird geplottet,
% t_E = die Simulationszeit
% oszi = 'fhn' entspricht dem FitzHugh-Nagumo Oszillator
% oszi = 'per' entspricht dem Oszillator von Pernarowski
% nu = Ordnung der alpha-Funktion
%Für diese Funktion ist es notwendig, dass das Programm Xpp installiert
%ist und unter dem Namen xpp (Unix/Linux) bzw. xpp.exe (Windows)
%im Pfad zu finden ist. Überprüfen Sie dies gegebenenfalls mittels
%"echo $PATH" unter Unix/Linux bzw. indem Sie "PATH" in ein
%DOS-Fenster eingeben.
%Dieser Code benötigt p_read_mages.m, eine Modifikation von p_read.m
%von Jaime Cisternas zur Darstellung des Verzweigungsdiagramm des
%Oszillators, ebenso wird hierfür die Datei fhn.p oder perna-f.p benötigt.
%
%Es wird eine Powerspektrum-Analyse von v gemacht.
%Die Rückgabewerte f, Amp enthalten die Frequenz und die Amplitude.
```

```
%Ferner wird die mittlere Burst- und Ruhelänge ausgegeben.
%
%November 2002
%Markus Gesmann
%=====

%Berechnung der numerischen Lösung
%FHN Parameter
a=0.9; b=0.9; c=2;
%Pernarowski Parameter
vhat=1.9; eta=0.7;
%Netzgleichung Parameter
if ( nargin<6) %Standartwerte
    alpha=0.01; Te=10; q=-1; e=-2.5;
    %Zeit
    t_E=1500;
    oszi=' fhn';
    nu=1;
    t_A=1000
end;
if oszi==' per'
    %Init
    ui(1)=-2; vi=-1.345; wi=0.003028;
else
    ui(1)=-2.53739; vi=-0.812039; wi=1.902265;
end;
if nu>1
    for k=2:nu
        ui(k)=-2.25;
    end;
end;
%XPP
maxstor=500000;
dt=0.1; delay=210;

%Datei anlegen und zum Schreiben öffnen
fid=fopen(' simages.ode', 'w');

if oszi==' per'
    fprintf(fid, '#Pernarowski-Oszillator\n\n');
else
    fprintf(fid, '#FHN-Oszillator\n\n');
```

```

end;

%Initialisierung
fprintf(fid,' init ');
for j=1:nu
    fprintf(fid,' u%d=%f, ',j, ui(j));
end;
fprintf(fid,' v=%f ,w=%f\n', vi,wi);

%DDE
fprintf(fid,' du1/dt = alpha*(-u1 + q * 1/(1 + exp(-4*delay(v,Te))) + e)\n');
for j=2:nu
    fprintf(fid,' du%d/dt = (-u%d+ u%d)*alpha \n', j,j, j-1);
end;

if oszi=='per'
    %Funktionen und Parameter Pernarowski
    fprintf(fid,' dv/dt = w\n');
    fprintf(fid,' dw/dt = -f*w-g+u%d\n', nu);
    fprintf(fid,' f = 0.25*( (v-vhat)**2 - eta**2 )\n');
    fprintf(fid,' g = v**3 - 3*(v+1)\n');
    fprintf(fid,' param eta=%f, vhat=%f, Te=%f\n',eta, vhat,Te);
    fprintf(fid,' param q=%f, e=%f, alpha=%f\n',q,e,alpha);
else
    fprintf(fid,' dv/dt = c*(w + v - 1/3 * v^3 ) + u%d\n',nu);
    fprintf(fid,' dw/dt = (a - v - b * w)/c\n\n');
    fprintf(fid,' param a=%f ,b=%f, c=%f , Te=%f\n', a, b, c, Te);
    fprintf(fid,' param q=%f, e=%f, alpha=%f\n',q,e,alpha);
end;
%XPP Variablen, Optionen
fprintf(fid,' @ MAXSTOR=%f\n', maxstor);
fprintf(fid,' @ dt=%f, delay=%f, total=%f\n',dt, delay, t_E);
fprintf(fid,' done ');
fclose(fid);

%Aufruf XPP
!xpp -silent simages.ode

t=t_E;
A=load(' output.dat ');

dx=dt;

```

```

x=t_A:dx:t-dx;
u1=interp1(A(:,1), A(:,2)', x, 'linear' );
u=interp1(A(:,1), A(:,1+nu)', x, 'linear' );
v=interp1(A(:,1), A(:,2+nu)', x, 'linear' );
w=interp1(A(:,1), A(:,3+nu)', x, 'linear' );
n=length(x);
l=1:n-Te/dx;

```

```
vx=-1.5:dx:1.5;
```

```
%Spektralanalyse benötigt äquidistante Werte
```

```

N=length(x);
T=diff(x(1:2));
f=[0:(N-1)/2]/(N*T);
H=fft(v);
H=H/N;
H=[H(1) 2*H(2:N/2)];
Amp=abs(H);

```

```
% mittlere Burst- und Ruhelänge messen
```

```

l=1;
m=size(A,1);
clear t;
j=1;
for i=1:m,
    vf=A(i,2+nu);
    if vf >= 0.0
        t(j)=A(i,1);
        j=j+1;
    end
end
xa=0.0;
xb=0.0;
average_xburst(l)=0;
average_xsilent(l)=0;
m=1;
for k=1:size(t,2),
    if (xb + 15.0) > t(k)
        xb = t(k);
    else

```

```
average_xburst(l)=average_xburst(l) + xb - xa;
average_xsilent(l)= average_xsilent(l) + t(k)-xb;
xa=t(k);
xb=t(k);
if k==1 %erster burst haeufig nicht vollstaendig
    average_xburst(l)=0;
    average_xsilent(l)=0;
    m=m-1;
end
if k==size(t,2)%letzter burst haeufig nicht vollstaendig
    average_xburst(l)=0;
    average_xsilent(l)=0;
    m=m-1;
end
    m=m+1;
end
end
average_xburst(l) = average_xburst(l)/(m-1)
average_xsilent(l) = average_xsilent(l)/(m-1)
%=====
```

p_read_mages.m

```

%Aufruf p_read_mages('name.p');
%
%P_READ_MAGES liest eine XPP/AUTO Datei (name.p) gibt das
%Verzweigungsdiagramm in Matlab aus.
%
%p_read_mages ist eine Modifikation von p_read von
%Jaime Cisternas [Cis02]. p_read wurde für AUTO97 geschrieben.
%
%Sebetmber 2002
%Markus Gesmann
%
%Markus.Gesmann
%=====

function [x,n]=p_read_mages(filename,cols,branches)

LL=50; % maximum number of branches
MM=1010; % maximum number of points per branch
NN=10; % coordinates per point

% Codes for solution types (from AUTO97 manual)
codes=[' BP' ;' LP' ;' HB' ;' ' ;' LP' ;' BP' ;' PD' ;' TR' ;' EP' ;' MX' ;' UZ' ];

% Linestyles and colors [R G B] for solution branches:
% [stable f.p., unstable f.p., stable p.o., unstable p.o]
linest=[' b- ' ;' b--' ;' m- ' ;' m: ' ];
colorst=[0 0.7 0.1; 0 0.7 0.1; 0.7 0 0.1; 0.5 0 0.3];
width=1; % 0.5, 1 or 2

if (nargin<2) cols=[1 2 3 4 5]; end;
ncols=max(cols);
allbranches=0;
if (nargin<3) allbranches=1; branches=[0]; end;

x=zeros(LL,MM,NN);
y=zeros(MM,NN); % stores events
n=zeros(LL,1);

fid = fopen(filename,' r ');

```

```
l=1; m=1; o=1;
pt=0; ty=0; br=0;
style=1; oldstyle=style;

%figure(1), clf;
hold on;

myline=' '; labels=' ';

oldline=myline;
% Reads the first line of the file
myline = fgetl(fid);

% Starts loop, we want to read all the lines of the p.* file

while (myline~= -1),
line = sscanf(myline, '%g ');
sbr =line(1);
br = abs(line(1));
% Some lines should be ignored

if (sum(br==branches)|allbranches)&(length(myline)>20)&(br~=0)

    % Parses data in first columns of a line
    if (m==1)&(oldline(1:9)==' 0 PT') disp(oldline); labels=oldline; end;
    pt=line(2);
    ty=line(3);
    lb=line(4);

% Chooses right linestyle and color for fixed points or periodic orbits
% See definition of colorst and linest
    style=1;
    if (pt>0)&(sbr>0) style=2; end;
    if (pt<0)&(sbr<0) style=3; end;
    if (pt>0)&(sbr<0) style=4; end;
    if (ty==0) oldstyle=style; end;

    % Keeps reading lines
    x(1,m,1:3)=line(5:7);
    m=m+1;
% Plots branches once it has reached the end points
```

```
if ((ty~=0)&(ty~=4)&(m~=2)) % Cut branches also for bifurcations!!
    n(l)=m-1;
    plot(x(l,1:n(l),cols(1)),x(l,1:n(l),cols(3)),...
        linestyle(1:3),'Color',colorst(oldstyle:),'Linewidth',width);
    x(l+1,1,:)=x(l,m-1,:);
    l=l+1;
    m=1;
    % If the cut was artificial, makes the graph smoother
    if ((ty~=9)&(ty~=-9)) m=2; end;
    end;

end;

oldline=myline;
myline = fgetl(fid);

end;

fclose(fid);

disp(sprintf('Number of events = %d',max(o-1,0)));
disp(sprintf('Number of branches = %d',max(l-2,0)));

%=====
```

Modell von FitzHugh-Nagumo für XPP/AUTO

fhn.ode

```
# Fitzhugh-Nagumo-Oszillator

dv/dt = c*(w + v - 1/3 * v^3 ) + gamma * I
dw/dt = (a - v - b * w)/c

param I=-3
param a=.9,b=.9, c=2.0 ,gamma=1,

@ MAXSTOR=20000
@ total=500,dt=.2
@ dsmax=0.05, parmin=-3, parmax=-1.2
@ autoxmin=-3, autoxmax=-1, autoymin=-3, autoymax=3

init w=2.008388 ,v=-.907545
done
```

Modell von Pernarowski für XPP/AUTO

perna.ode

```
# Mark Pernarowski's Oszillator

f = a*( (v-vhat)**2 - eta**2 )
g = v**3 - 3*(v+1)

v' = w
w' = -f*w - g + I

params I=-8,
params a=0.25, vhat=1.9, eta=0.7

@ MAXSTOR=20000
@ total=500,dt=.2
@ dsmax=0.1, parmin=-8, parmax=8
@ autoxmin=-8, autoxmax=8, autoymin=-2, autoymax=5
init v=-1.345, w=0.003028
done
```

Literaturverzeichnis

- [BEJ89] BAER, S.M. ; ; ERNEUX, T. ; J.RINZEL: Slow passage through a Hopf bifurcation: delay, memory effect, and resonance. In: *SIAM Journal of applied mathematics* 49 (1989), S. 51–71 [48](#)
- [Bos96] BOSCH, Siegfried: *Algebra*. Zweite. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 1996 [24](#)
- [Cis02] CISTERNAS, Jaime E.: *p_read.m – Reads an AUTO97 file (p.xxx) and produces a Matlab array with the bifurcation data and the respective diagram in parameter space*. Princeton University: Program in Applied and Computational Mathematics (PACM), 3 2002. – http://www.math.princeton.edu/~jcistern/smart_code.html [83](#), [98](#)
- [DCF⁺97] DOEDEL, E. ; CHAMPNEYS, A. ; FAIRGRIEVE, T. ; KUZNETSOV, Y. ; SANDSTEDE, B. ; WANG, X.-J.: *AUTO97: Continuation and bifurcation software for ordinary differential equations (with HOMCONT) / Computer Science, Concordia University, Montreal, Canada*. 1997. – Forschungsbericht [6](#), [36](#), [42](#), [76](#), [81](#)
- [DGVLW95] DIEKMANN, Odo ; VAN GILS, Stephan A. ; VERDUYN LUNEL, Sjoerd M. ; WALTHER, Hans-Otto: *Delay equations*. New York : Springer-Verlag, 1995. – Functional, complex, and nonlinear analysis [25](#), [27](#), [73](#)
- [DJSZ87] DUDEL, J. ; JÄNIG, W. ; SCHMIDT, R.F. ; ZIMMERMANN, M.: *Grundriß der Neurophysiologie*. Springer-Verlag, 1987 [8](#)
- [Dri77] DRIVER, R.D.: *Applied Mathematics Science*. Bd. 20: *Ordinary and delay differential equations*. New York : Springer-Verlag, 1977 [86](#)
- [EC80] ERMENTROUT, G. B. ; COWAN, J. D.: Large Scale Spatially organized Activity in Neural Nets. In: *SIAM J. Appl. Math.* 38 (1980), S. 1–21 [4](#), [9](#), [10](#), [13](#)
- [Eng00] ENGELBORGHES, Koen: DDE-BIFTOOL: a Matlab package for bifurcation analysis of delay equations. In: *Technical Reprort TW 305, Department of Computer Science, K.U.Leuven* (2000) [76](#), [77](#)

- [Erm] ERMENTROUT, G. B.: *XPPAUT 5.5*. University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15260: Department of Mathematics. – <http://www.math.pitt.edu/~bard/xpp/xpp.html> 6, 42, 58, 81
- [Erm01] ERMENTROUT, G.B.: Neural nets as spatio-temporal pattern forming system / University of Pittsburgh. 2001. – Forschungsbericht. <http://www.math.pitt.edu/~bard/bardware/classes/nnetsrev.ps> 16
- [Fit61] FITZHUGH, R.: Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. In: *Biophysical Journal* 1 (1961), S. 445–466 4, 5, 11, 12, 13, 34
- [For77] FORSTER, Otto: *Analysis 2. Differentialrechnung im \mathbb{R}^n* . Verlag Vieweg, Braunschweig, 1977 18
- [Gai04] GAIL, Annette: *Selbstorganisation synchronisierter Aktivität in neuronalen Netzen*, Universität zu Köln, Diss., 2004. – In Bearbeitung 29, 78
- [GHBL01] GIANNAKOPOULOS, F. ; HAUPTMANN, C. ; BIHLER, U. ; LUHMANN, H.J.: Epileptiform activity in a neocortical network: a mathematical model. In: *Biological Cybernetics* 85 (2001), S. 257–268 4, 5, 10, 13, 15, 20, 21, 30, 34, 36, 44, 84
- [GHZ01] GIANNAKOPOULOS, F. ; HAUPTMANN, Ch. ; ZAPP, A.: Bursting activity in a model of a neuron with recurrent synaptic feedback. In: *Fields Institute Communications* 29 (2001), S. 147–159 24, 27, 29, 30, 32, 35, 36, 43, 44, 46
- [Gia89] GIANNAKOPOULOS, F.: *Nichtlineare Systeme zur Beschreibung geschichteter neuronaler Strukturen*, Universität Mainz, Diss., 1989 4, 9
- [GZ01a] GIANNAKOPOULOS, F. ; ZAPP, A.: Local and global Hopf bifurcation in a scalar delay equation. In: *J. Math. Anal. Appl.* 237 (2001), S. 425–450 27
- [GZ01b] GIANNAKOPOULOS, F. ; ZAPP, A.: Stability and Hopf bifurcation in differential equations with one delay. In: *J. Nonl. Dynam. Sys. Theory* 0 (2001), S. 145–158 73
- [Hal77] HALE, Jack: *Theory of functional differential equations*. Zweite. New York : Springer-Verlag, 1977. – Applied Mathematical Sciences, Vol. 3 86, 87, 88

- [Hau00] HAUPTMANN, Christian: *Epiletiform activity in differential equation models of neuronal networks*, Universtiy of Cologne, Diss., 2000 30
- [HE93] HOLDEN, Lisa ; ERNEUX, Thomas: Slow passage through a Hopf bifurcation: From oscillatory to steady state solutions. In: *SIAM Journal of applied mathematics* 53 (1993), S. 1045–1058 48
- [Hei80] AN DER HEIDEN, Uwe: *Analysis of neuronal networks*. Springer-Verlag, 1980 4, 9, 14, 16
- [HH52] HODGKIN, A. ; HUXLEY, A.F.: A quantitative description of membrane current and application to conductions and excitation. In: *J. Physiol.* 117 (1952), S. 500–522 4, 11, 13
- [HHS76] HADELER, K.P. ; AN DER HEIDEN, U. ; SCHUMACHER, K.: Generation of the Nervous Impuls and Periodic Oscillations. In: *Biological Cybernetics* 23 (1976), S. 211–218 32, 34, 35
- [HI97] HOPPENSTEADT, Frank C. ; IZHIKEVICH, Eugene M.: *Applied Mathematical Sciences*. Bd. 126: *Weakly connected neural networks*. New York : Springer-Verlag, 1997 30, 32
- [HI98] HOPPENSTEADT, Frank ; IZHIKEVICH, Eugene M.: Canonical models in mathematical neuroscience. In: *Documenta Mathematica* (1998), S. 593–599. – Extra Volume ICM III 43
- [HJ91] HORN, Roger A. ; JOHNSON, Charles R.: *Topics in matrix analysis*. Cambridge : Cambridge University Press, 1991 26
- [HK91] HALE, Jack K. ; KOÇAK, Hüseyin: *Dynamics and bifurcations*. New York : Springer-Verlag, 1991 70
- [HL91] HALE, J.K. ; LADEIRA, L.A.C.: Differentiability with respect to delays. In: *Journal of Differential Equations* 92 (1991), S. 14–26 88
- [HL01] HUA, Cun-Cai ; LU, Qi-Shao: Time-dependent bifurcation: a new method and applications. In: *Internat. J. Bifur. Chaos Appl. Sci. Engrg.* 11 (2001), Nr. 12, S. 3153–3162 48
- [HNW87] HAIRER, E. ; NØRSETT, S. P. ; WANNER, G.: *Springer Series in Computational Mathematics*. Bd. 8: *Solving ordinary differential equations. I. Erste*. Berlin : Springer-Verlag, 1987. – Nonstiff problems 80

- [HNW93] HAIRER, E. ; NØRSETT, S. P. ; WANNER, G.: *Springer Series in Computational Mathematics*. Bd. 8: *Solving ordinary differential equations. I*. Zweite. Berlin : Springer-Verlag, 1993. – Nonstiff problems 80
- [Hop82] HOPFIELD, J. J.: Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. In: *Proc. of National Academy of Science USA* 79 (1982), S. 2554–2558 4, 9
- [HR82] HINDMARSH, J. L. ; ROSE, R. M.: A model of the nerve impulse using two first order differential equations. In: *Nature* 296 (1982), S. 162–164 4, 11, 29, 37
- [HT77] HADELER, K. P. ; TOMIUK, J.: Periodic solutions of difference-differential equations. In: *Arch. Rational Mech. Anal.* 65 (1977), Nr. 1, S. 87–95 84, 85
- [IS92] IVANOV, A. F. ; SHARKOVSKY, A. N.: Oscillations in singularly perturbed delay equations. In: *Dynamics reported: expositions in dynamical systems* Bd. 1. Berlin : Springer, 1992, S. 164–224 85
- [Izh00a] IZHIKEVICH, Eugene. M.: Neural excitability, spiking and bursting. In: *International Journal of Bifurcation and Chaos* 10 (2000), S. 1171–1266 4, 40, 43
- [Izh00b] IZHIKEVICH, Eugene. M.: Subcritical elliptic bursting of bautin type. In: *SIAM Journal of applied mathematics* 60 (2000), S. 503–535 29, 43, 48, 84
- [JW94] JOHNSTON, Daniel ; WU, Samuel Miao-Sin: *Foundations of Cellular Neurophysiology*. Cambridge : MIT Press, 1994 14, 15
- [Koc98] KOCH, Christof: *Biophysics of computation*. Oxford University Press, 1998. – Information processing in single neurons 14, 15
- [KR88] KERNIGAN, Brian W. ; RITCHIE, Dennis M.: *The C Programming Language, Second Edition*. Prentice-Hall, 1988 80
- [KS98] KEENER, James ; SNEYD, James: *Mathematical physiology*. New York : Springer-Verlag, 1998 13, 30, 37, 43, 45
- [Kuz95] KUZNETSOV, Yuri A.: *Applied Mathematical Sciences*. Bd. 112: *Elements of applied bifurcation theory*. New York : Springer-Verlag, 1995 48

- [Mat] MATHWORKS: *Matlab 6.12.1*. Friedlandstr. 18, D- 52064 Aachen: The MathWorks GmbH 6, 81
- [ML81] MORRIS, C. ; LECAR, H.: Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. In: *Biophys. J.* 35 (1981), S. 193–213 11
- [MW89] MARCUS, C. M. ; WESTERVELT, R. M.: Stability of analog neural networks with delay. In: *Phys. Rev. A (3)* 39 (1989), Nr. 1, S. 347–359 4, 9
- [NAY62] NAGUMO, J. ; ARIMOTO, S. ; YOSHIZAWA, S.: An active pulse transmission line simulating nerve axon. In: *Proc. IRE* (1962), S. 2061–2071 4, 5, 11, 12, 13, 34
- [Nej85] NEJSHTADT, A.: Asymptotic investigation of the loss of stability by an equilibrium as a pair of eigenvalues slowly cross the imaginary axis. In: *Usp. Mat. Nauk* 40 (1985), S. 190 – 191 48
- [NMW95] NICHOLLS, John G. ; MARTIN, A. R. ; WALLACE, Bruce G.: *Vom Neuron zum Gehirn*. Gustav Fischer Verlag, 1995 3, 7, 8, 11, 30, 58
- [Per94] PERNAROWSKI, M.: Fast subsystem bifurcations in slowly varying Liénard system exhibiting bursting. In: *SIAM J. App. Math.* 54 (1994), S. 841–832 4, 5, 11, 12, 13, 29, 30, 32, 34, 38, 40, 41, 43, 44, 47
- [Pla81] PLANT, R.E.: Bifurcation and resonance in a model for bursting nerve cells. In: *Journal of Mathematical Biology* 11 (1981), S. 15–32 4, 30
- [PMK91] PERNAROWSKI, Mark ; MIURA, Robert M. ; KEVORKIAN, J.: The Sherman-Rinzel-Keizer model for bursting electrical activity in the pancreatic β -cell. In: UND M. MARTELLI, S. B. (Hrsg.): *Differential equations models in biology, epidemiology and ecology*. Berlin : Springer, 1991, S. 34–53 4
- [RGG00] ROȚȘOREANU, C. ; GEORGESCU, A. ; GIURGIȚEANU, N.: *The FitzHugh-Nagumo model*. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 2000. – Bifurcation and dynamics 35
- [RH85] ROSE, R. M. ; HINDMARSH, J. L.: A model of the thalamic neuron. In: *Proc. R. Soc. Lond. B* 225 (1985), S. 161–193 12, 13, 29, 37
- [Rin85] RINZEL, J.: Bursting oscillations in an excitable membrane model. In: SLEEMAN, B.D. (Hrsg.) ; JARVIS, R.J. (Hrsg.): *Ordinary and Partial Differential Equations*. New York : Springer-Verlag, 1985 4, 30, 43, 45

- [Rin87] RINZEL, J.: A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems. In: TERAMOTO, E. (Hrsg.) ; YAMAGUTI, M. (Hrsg.): *Mathematical Topics in Population Biology, Morphogenesis, and Neurosciences* Bd. 71. Berlin : Springer-Verlag, 1987 40
- [ST01] SHAMPINE, L. F. ; THOMPSON, S.: Solving DDEs in MATLAB. In: *Appl. Numer. Math.* 37 (2001), Nr. 4, S. 441–458 81
- [TM91] TRAUB, R. D. ; MILES, R.: *Neural networks of the hippocampus*. Cambridge : Cambridge University Press, 1991 4
- [Vog99] VOGEL, H.: *Gerthsen Physik*. 20. Heidelberg : Springer-Verlag, 1999 (Springer-Lehrbuch) 91
- [Vri98] DE VRIES, G.: Multiple bifurcations in a polynomial model of bursting oscillations. In: *J. Nonlinear Sci.* 8 (1998), Nr. 3, S. 281–316 40
- [Wal96] WALTER, Wolfgang: *Gewöhnliche Differentialgleichungen*. Sechste. Berlin : Springer-Verlag, 1996 16
- [WC72] WILSON, H. R. ; COWAN, J. D.: Excitatory and inhibitory interaction in localized populations of model neurons. In: *Biophys. J.* 12 (1972), S. 1–24 4, 9
- [WR95] WANG, X.-J. ; RINZEL, J.: Oscillatory and bursting properties of neurons. In: ARBIB, M. (Hrsg.): *The handbook of Brain Theory and Neural Networks*. MIT Press, 1995 30, 31
- [WTM86] WONG, R.K.S. ; TRAUB, R.D. ; MILES, R.: Cellular basis of neuronal synchrony in epilepsy. In: DELAGDO-ESCUETA, A.V. (Hrsg.) ; WARD, J. (Hrsg.) ; WOODBURY, D.M. (Hrsg.) ; PROTER, R.J. (Hrsg.): *Advances in Neurology* Bd. 44. New York : Raven Press, 1986, S. 583–592 28
- [Zap97] ZAPP, Andreas: *Verzweigungseigenschaften bei nichtlinearen Differentialgleichungen mit Zeitverzögerung*, Universität zu Köln, Diplomarbeit, 1997 6, 27, 71, 72, 73, 89, 90