

Modelli per la propagazione del segnale in un neurone

1 Derivazione delle equazioni di Hodgkin-Huxley

Le equazioni di Hodgkin-Huxley si basano sull'analogia di un neurone con un circuito elettrico con resistenze e condensatori. Bisogna però considerare il fatto che le forze che agiscono sui vari ioni sono non solo di tipo elettrico, ma anche di tipo osmotico; ossia il moto medio attraverso la membrana sarà nella direzione della minore concentrazione. Con considerazioni di tipo termodinamico, si dimostra che esiste, per ogni ione i , un potenziale V_i di equilibrio, al quale cioè le forze elettriche sono compensate da quelle osmotiche.

Applicando ora la legge di Ohm, abbiamo che I_i , la corrente dello ione i attraverso la membrana, soddisfa

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

dove g_i rappresenta la conduttanza (ossia la permeabilità della membrana allo ione i), e si è adottata la convenzione che V è il potenziale all'interno meno il potenziale all'esterno, e I_i è espresso nel senso del moto di cariche positive dall'interno verso l'esterno.

Poiché la membrana funge da conduttore, si applica anche la legge di Faraday, ossia

$$Q = CV$$

dove Q è la carica separata dal condensatore (poiché si può considerare la sostanza extracellulare praticamente neutra, Q viene a rappresentare la carica totale all'interno) e C la sua capacità.

Applichiamo queste idee ad un assone di un neurone, considerato come un cilindro di raggio a . Cominciamo dividendo il cilindro in tante sezioni lunghe Δx , in cui immaginiamo potenziale e correnti costanti.

Sia $q(x, t)$ la densità di carica (per unità di lunghezza) al punto x al tempo t . Ossia la carica totale nelle celle centrate in x è $q(x, t)\Delta x$.

Se C è la capacità della membrana per unità di area, la legge di Faraday dà

$$q(x, t)\Delta x = 2\pi a\Delta x C v(x, t) \quad (1)$$

Sia poi $I_i(x, t)$ la densità di corrente (per unità di area) dello ione i attraverso la membrana. Come detto sopra vale

$$I_i(x, t) = g_i(v(x, t) - V_i) \quad (2)$$

dove g_i è una conduttanza per unità di area. Per quanto riguarda la corrente in senso longitudinale, vale la legge di Ohm normale, non essendoci differenza di concentrazione ionica. La densità di corrente da x a $x + \Delta x$ (per unità di area) $i_+(x, t)$ soddisfa

$$r\Delta x i_+(x, t) = v(x, t) - v(x + \Delta x, t)$$

dove r è la resistenza per unità di lunghezza. Integrando sull'area della sezione, abbiamo che la corrente totale da x a $x + \Delta x$

$$I_+(x, t) = \frac{\pi a^2}{r\Delta x} (v(x, t) - v(x + \Delta x, t)) \quad (3)$$

Usando (2) (integrato su tutta l'area) e (3) abbiamo che la derivata della carica totale nelle celle in x soddisfa

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} q(x, t)\Delta x &= - \sum_i g_i(v(x, t) - V_i) 2\pi a\Delta x - I_+(x, t) + I_+(x - \Delta x, t) = \\ &= -2\pi a\Delta x \sum_i g_i(v(x, t) - V_i) + \frac{\pi a^2}{r\Delta x} (v(x + \Delta x, t) - 2v(x, t) + v(x - \Delta x, t)). \end{aligned}$$

Usando (1) e dividendo per $2\pi a\Delta x$ abbiamo

$$C \frac{\delta}{\delta t} v(x, t) = - \sum_i g_i(v(x, t) - V_i) + \frac{a}{2r} \left(\frac{v(x + \Delta x, t) - 2v(x, t) + v(x - \Delta x, t)}{(\Delta x)^2} \right) \quad (4)$$

Mandando $\Delta x \rightarrow 0$ otteniamo

$$\frac{\delta}{\delta t} v(x, t) = - \frac{1}{C} \sum_i g_i(v(x, t) - V_i) + \frac{a}{2rc} \frac{\delta^2}{\delta x^2} v(x, t). \quad (5)$$

Come si diceva sopra, le conduttanze (permeabilità) g_i non sono costanti. Altrimenti, considerando soluzioni di (5) omogenee nello spazio, otterremmo,

dopo una perturbazione, semplici ritorni all'equilibrio, anziché risposte tipo potenziale di azione.

Sulla base dei vari esperimenti in voltage-clamp e space-clamp, Hodgkn e Huxley hanno ipotizzato che g_{Na} e g_K si potessero descrivere nel modo seguente:

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad g_K = \bar{g}_K n^4 \quad (6)$$

dove \bar{g}_{Na} e \bar{g}_K rappresentano le conduttanze massime e m, h, n ($0 \leq m, h, n \leq 1$) rappresentano la proporzione di molecole (di tipo m, h, n) in posizione ON. Le espressioni (6) verrebbero allora a significare che perché un poro del potassio sia aperto devono esserci 4 molecole n in posizione ON; un poro del sodio è aperto invece quando siano in posizione ON 3 molecole m e 1 molecola h . Va notato però che (6) sono stati ottenuti tramite un fit di dati; meccanismi come quelli descritti sembravano plausibili a Hodgkn-Huxley ma mancava completamente conferma sperimentale.

m, n e h soddisfano poi le equazioni differenziali

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \delta_n(v)(1-n) - \beta_n(v)n \\ \frac{dm}{dt} &= \delta_m(v)(1-m) - \beta_m(v)m \\ \frac{dh}{dt} &= \delta_h(v)(1-h) - \beta_h(v)h \end{aligned} \quad (7)$$

$\delta_l(v)$ (per $l = m, n, h$) rappresenta quindi il tasso a cui molecole in posizione OFF si mettono in posizione ON, mentre $\beta_l(v)$ è il tasso a cui molecole in posizione ON si spostano in posizione OFF.

Il comportamento di (7) si capisce meglio riscrivendole come

$$\frac{dl}{dt} = -\frac{1}{\tau_l(v)}(l - l_\infty(v)) \quad [\text{per } l = m, n, h] \quad (8)$$

dove $l_\infty(V) = \frac{\delta_l(V)}{\delta_l(V) + \beta_l(V)}$ [per $l = m, n, h$] rappresenta il livello a cui l tenderebbe se V fosse costante e $\tau_l(V) = \frac{1}{\delta_l(V) + \beta_l(V)}$ è il tempo medio in cui avviene una transizione.

Le funzioni $n_\infty(V), m_\infty(V), h_\infty(V), \tau_m(V), \tau_h(V), \tau_n(V)$ sono presentate in Figura 1.

Si può notare che n_∞ e m_∞ sono crescenti con V , mentre h_∞ è decrescente. Inoltre $\tau_m(V)$ è molto più piccolo di $\tau_h(V)$ e $\tau_n(V)$, quindi m è una variabile "veloce" mentre n e h sono variabili "lente".

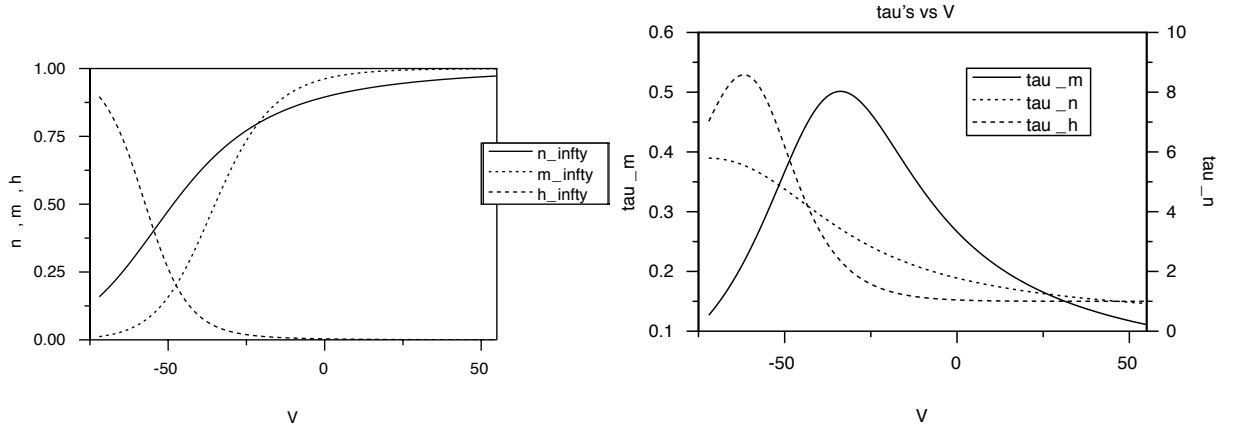


Figura 1: Le funzioni del modello di Hodgkin-Huxley

Mettendo insieme (5) e (8) riscriviamo il sistema completo:

$$\begin{cases} \frac{\delta V}{\delta t} = -\bar{g}_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - \bar{g}_kn^4(V - V_k) - \bar{g}_l(V - V_l) + \eta V_{xx} \\ \frac{dm}{dt} = -\frac{1}{\tau_m(V)}(m - m_\infty(V)) \\ \frac{dn}{dt} = -\frac{1}{\tau_n(V)}(n - n_\infty(V)) \\ \frac{dh}{dt} = -\frac{1}{\tau_h(V)}(h - h_\infty(V)) \end{cases} \quad (9)$$

\bar{g}_l è la conduttanza rispetto ad altri ioni (specialmente Cl^-) che si suppone indipendente da V .

2 Analisi dei modelli di Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo senza diffusione

Prima di tutto ignoriamo il termine V_{xx} in (9), studiando cioè la situazione di “space-clamp”.

In Figura 2 è presentata una “tipica” soluzione delle equazioni di Hodgkin-Huxley. Al tempo $t = 0$ il potenziale V è spostato dal suo valore di equilibrio (ca. -60 mV) a -40 mV. Le successive variazioni di V , g_{Na} e g_k sono mostrate in a). La curva $V(t)$ ha la tipica forma del potenziale di azione con una veloce depolarizzazione (V diventa positiva) e una ripolarizzazione più lenta fino ad una iperpolarizzazione (V arriva a 70 mV per $t \simeq 4$ ms) e un lento ritorno all’equilibrio. g_{Na} sale velocemente quando V sale per tornare

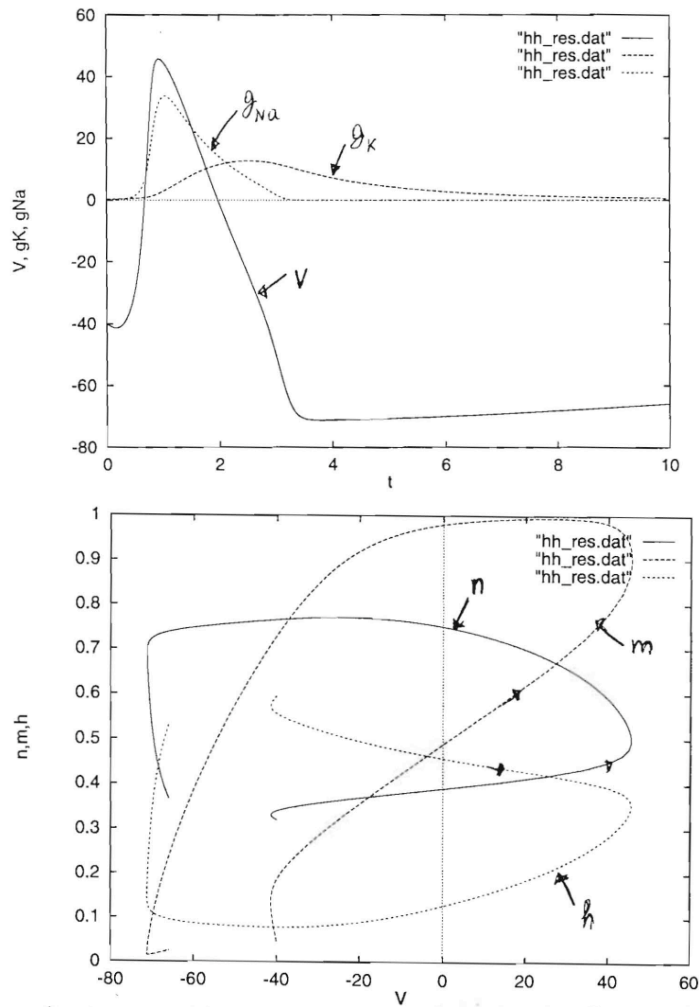


Figura 2: Una soluzione numerica delle equazioni di Hodgkin-Huxley. a) Il potenziale V e la conducibilità al sodio (g_{Na}) e al potassio (g_K) dopo una perturbazione dallo stato di riposo. Si nota la classica forma del potenziale d'azione. b) Le variabili m , n e h rispetto a V dopo la perturbazione come in a). Si nota che m ha una risposta veloce ai cambiamenti di V , mentre n e h seguono un "ciclo di isteresi".

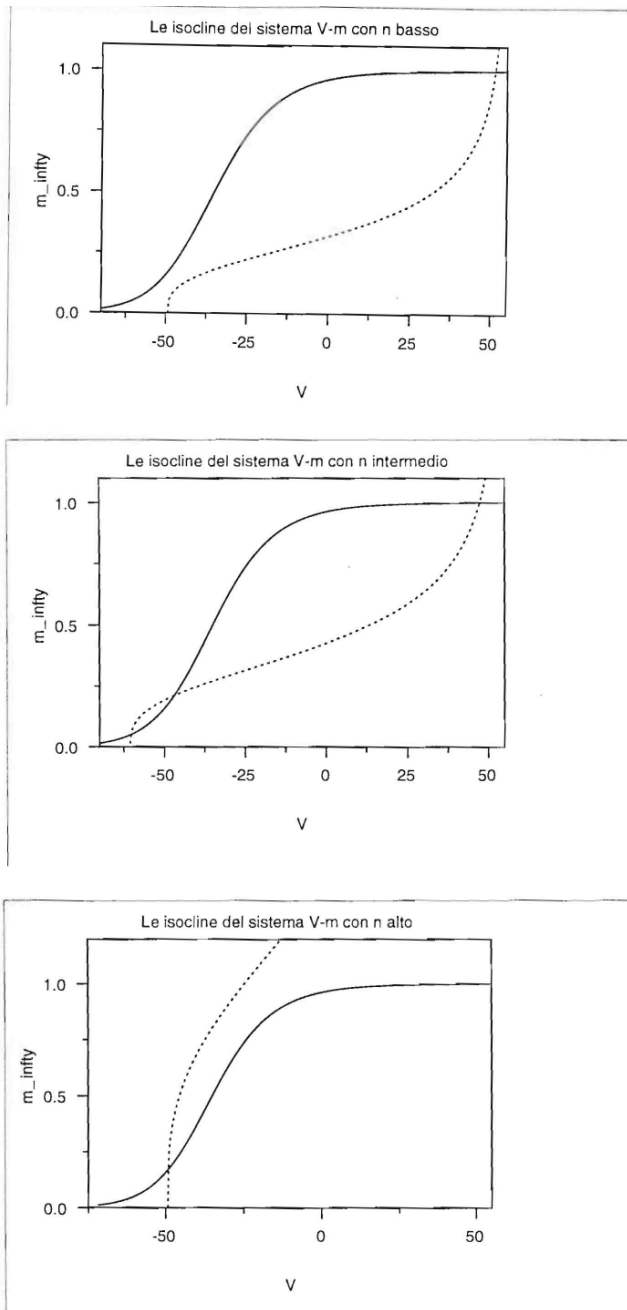


Figura 3: Le isocline del sistema ridotto $V - m$ con n e h fissati. Quando n è basso (~ 0.1) si ha un solo equilibrio per V alto; quando n è alto (~ 0.8) si ha un solo equilibrio con V basso. Per n intermedio (~ 0.4) si hanno 3 equilibri, i due più esterni stabili, quello in mezzo instabile.

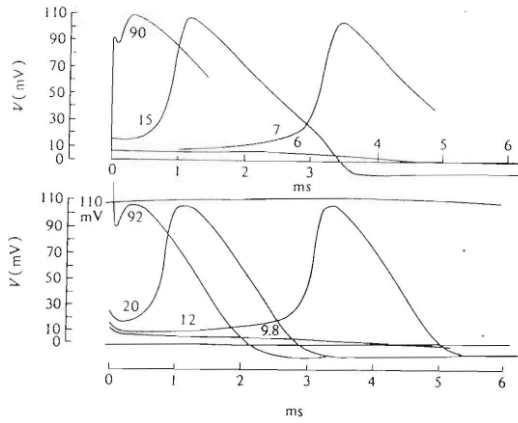


Figure 12. Upper family: solutions of equation (26) for initial depolarizations of 90, 15, 7 and 6 mV (calculated for 6°C). Lower family: tracings of membrane action potentials recorded at 6°C from axon 17. The numbers attached to the curves give the shock strength in $\mu\text{C cm}^{-2}$. The vertical and horizontal scales are the same in both families (apart from the slight curvature indicated by the 110 mV calibration line). In this and all subsequent figures depolarizations (or negative displacements of V) are plotted upwards.

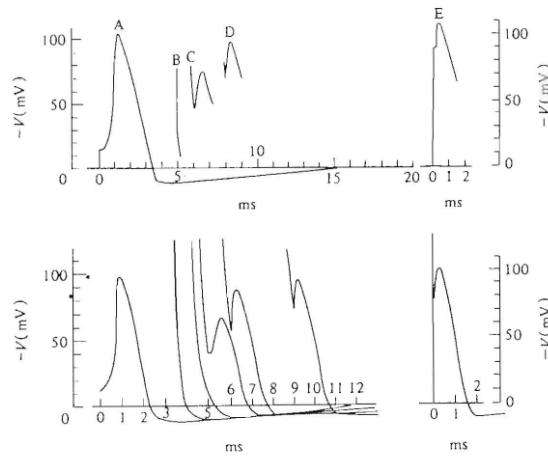


Figure 20. Theoretical basis of refractory period. Upper curves: numerical solutions of equation (26) for temperature of 6°C. Curve A gives the response to $15 \mu\text{C cm}^{-2}$ applied instantaneously at $t=0$. Curve E gives the response to $90 \mu\text{C cm}^{-2}$ again applied in the resting state. Curves B-D show effect of applying $90 \mu\text{C cm}^{-2}$ at various times after curve A. Lower curves: a similar experiment with an actual nerve, temperature 9°C. The voltage scales are the same throughout. The time scales differ by a factor appropriate to the temperature difference.

Figura 4: Alcuni dei confronti effettuati da Hodgkin-Huxley fra teoria ed esperimenti

velocemente a valori prossimi a 0. g_k ha invece una salita e un rilassamento piú lento. In b) è mostrata la stessa soluzione nel piano delle fasi.

La curva di Figura 3a è simile a risultati empirici. Hodgkin e Huxley hanno ottenuto anche ottimi confronti con gli esperimenti (Fig. 4).

Dal punto di vista qualitativo le equazioni (9) hanno le seguenti caratteristiche:

- Soglia: se lo spostamento iniziale di V è piccolo, si ha un veloce rilassamento allo stato di equilibrio; se lo spostamento supera un valore di soglia, allora si ha (provvisoriamente) un grande cambiamento delle variabili del sistema (uno stato di equilibrio con queste proprietà viene detto stato eccitabile).
- Risposta 0 – 1: quando la soglia viene superata, il comportamento successivo è quasi uguale qualunque sia il valore esatto di $V(0)$, nella classica forma della Fig. 3 detta potenziale di azione.
- Periodo refrattario: se il potenziale viene nuovamente alzato subito dopo la fine di un potenziale d'azione (diciamo fra 3 e 6–8 ms in Fig. 3) non si ha una nuova eccitazione ma solo un nuovo rilassamento all'equilibrio.
- Infine il sistema (5)–(7) considerando la variabile spaziale ha soluzioni in forma di onda viaggiante (vedi sotto).

Una spiegazione intuitiva di questi fenomeni si può avere osservando le Fig. 1 e 3. τ_m è molto piú piccolo di τ_n e τ_h . In prima approssimazione, si può quindi ritenere che per tempi piccoli n e h rimangano costanti, mentre V e m seguono l'equazione differenziale ridotta ponendo $\frac{dn}{dt} = \frac{dh}{dt} = 0$. Le isocline del sistema ridotto sono in Fig. 3: per certi valori di n e h (vicini a quelli di equilibrio) il sistema ha 3 equilibri (grafico di mezzo). Se la perturbazione iniziale è piccola si rimarrà nel bacino di attrazione dell'equilibrio A e tutto finirà lí; altrimenti si entrerà nel bacino di attrazione di C e le soluzioni del sistema ridotto tenderanno verso C . In questo secondo caso, è necessario però considerare il sistema completo (9); su una scala di tempi piú lenta n e h si sposteranno verso i valori $n_\infty(V_C)$ e $h_\infty(V_C)$ (chiamando V_C il valore di V all'equilibrio C) e dalla Fig. 1 si vede che $n_\infty(V_C) \gg n_\infty(V_A)$ e $h_\infty(V_C) \ll h_\infty(V_A)$ (dal punto di vista biologico aumenta la conducibilità al potassio e diminuisce quella al sodio). Questi cambiamenti di n e h fanno sí che il sistema ridotto passi da una situazione come in Fig. 3b) ad una come in Fig. 3c), ossia gli equilibri B e C scompaiono e rimane solo A : di conseguenza V e m saltano velocemente all'equilibrio A . Infine, su una scala piú lenta, n e h ritornano verso i valori $n_\infty(V_A)$ e $h_\infty(V_A)$.

Questa spiegazione, ancorché suggestiva, è chiaramente non rigorosa. Le equazioni (9) sono sufficientemente complesse da non permettere facili dimostrazioni; perfino l'unicità dello stato di equilibrio non è banale da dimostrare: sembra infatti che sia vera per i valori dei parametri usati da Hodgkin e Huxley ma non per ogni scelta arbitraria. Inoltre le equazioni di Hodgkin e Huxley sono sufficientemente accurate per la propagazione dell'impulso negli assoni giganti del calamoro, ma certamente non per tutti i tipi di neurone in tutte le specie; rimane quindi la necessità di capire quali sono le caratteristiche delle equazioni che rendono possibile il meccanismo del potenziale di azione.

Per questi motivi FitzHugh (1961) ha formulato un sistema più semplice di equazioni con le stesse caratteristiche, noto come sistema di FitzHugh-Nagumo. Casten *et al.* hanno mostrato che è possibile ottenere FitzHugh-Nagumo (FHN) come limite formale di Hodgkin-Huxley (HH) ma è più semplice considerarle un modello ottenuto seguendo le considerazioni precedenti. Prima di tutto, si sfrutta l'idea delle due scale temporali, supponendo che V vari su una scala veloce, mentre un'altra variabile (w , che idealmente riassume n e h) sia "lenta". L'equazione per V (che riassume la dinamica del sistema ridotto (V, m)) abbia le caratteristiche simili alla Fig. 3: ossia per w intermedio $\frac{dV}{dt}$ abbia 3 equilibri, mentre per w elevato vi sia un solo equilibrio. Un sistema di questo tipo è stato ottenuto da FitzHugh modificando l'equazione di Vander Pol, un'equazione nota per descrivere le oscillazioni dei circuiti elettrici:

$$\ddot{x} + \mu(x^2 - 1)\dot{x} + x = 0 \quad (10)$$

ponendo $y = -\frac{x^3}{3} + x - \frac{\dot{x}}{\mu}$

Si ottiene da (10)

$$\begin{cases} \dot{x} = \mu(x - \frac{x^3}{3}) - \mu y \\ \mu \dot{y} = x \end{cases} \quad (11)$$

Ponendo ora $\tau = \mu t$ e $\varepsilon = \frac{1}{\mu^2}$ si ha da (11)

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = x - \frac{x^3}{3} - y \\ \frac{dy}{d\tau} = \varepsilon x \end{cases} \quad (12)$$

Se in (10) $\mu \gg 1$ sarà $\varepsilon \ll 1$.

L'equazione FHN è una lieve modifica di (12) sostituendo a $x - \frac{x^3}{3}$ un'altra cubica e aggiungendo, per maggior flessibilità un altro termine in $\frac{dy}{d\tau}$.

Precisamente

$$\begin{cases} \frac{dV}{d\tau} = V(V - a)(1 - V) - w \equiv f(V) - w \\ \frac{dw}{d\tau} = \varepsilon(V - \gamma w) \end{cases} \quad (13)$$

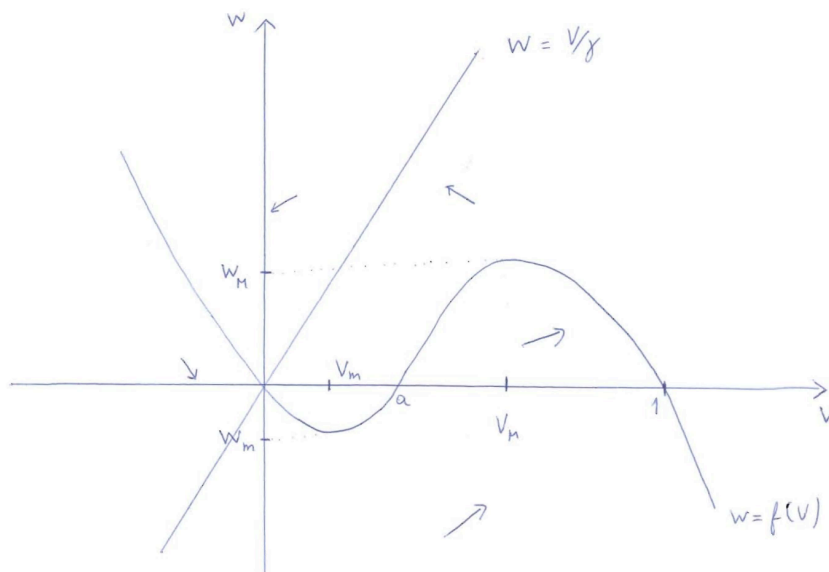


Figura 5: Il piano delle fasi del sistema (13)

con $0 < a < 1/2$ e $0 \leq \gamma \leq 1/3$.

È immediato verificare che $(0, 0)$ è l'unico equilibrio di (13). La Jacobiana calcolata in $(0, 0)$ è $J_0 = \begin{pmatrix} -a & -1 \\ \varepsilon & -\varepsilon\gamma \end{pmatrix}$. Si ha $\text{tr}(J) < 0$, $\det J_0 > 0$, per cui $(0, 0)$ è asintoticamente stabile.

Dalla Fig.5 si vede anche che dato un punto iniziale $(V_0, 0)$, se $0 < V_0 < a$, $V'(t)|_{t=0} < 0$ e si avrà un rilassamento verso l'origine. Se invece $a < V_0 < 1$, $V'(t)|_{t=0} > 0$; V e W dovranno crescere almeno fino a raggiungere l'isocliva $W = f(V)$. Per studiare meglio il comportamento delle soluzioni in quest'ultimo caso, scegliamo ε piccolo e applichiamo il teorema di Tikhonov sulle perturbazioni singolari (vedi Appendice).

Il sistema (13) non è singolare in $\varepsilon = 0$. Dal teorema sulla dipendenza continua delle soluzioni di equazioni ordine della funzione al secondo membro, segue che in ogni intervallo di tempo finito $[0, t]$ la soluzione $(V_\varepsilon(t), W_\varepsilon(t))$ di (13) con dato iniziale $V_\varepsilon(0) = V_0$, $W_\varepsilon(0) = W_0$, converge per $\varepsilon \rightarrow 0^+$ alla soluzione di (13) con $\varepsilon = 0$ ossia $W_0(t) = W_0$, $V_0(t) = z(t)$ dove $z(t)$ risolve

$$\begin{cases} \frac{dz}{dt} = f(V) - W_0 \\ z(0) = V_0 \end{cases} \quad (14)$$

Questo risultato non ci dice però molto sul comportamento asintotico delle soluzioni di (13). Per usare il teorema di Tikhonov, bisogna cambiare scala temporale ponendo $t = \varepsilon\tau$ e otteniamo

$$\begin{cases} \varepsilon \frac{dV}{dt} = f(V) - W & V(0) = V_0 \\ \frac{dW}{dt} = V - \gamma W & W(0) = W_0 \end{cases}$$

che è nella forma (27). Gli zeri di $\frac{dV}{dt}$ (punti a cui le soluzioni di (2) convergono velocemente) sono tutti i punti (V, W) in cui $W = f(V)$. Per applicare il teorema di Tikhonov occorre scrivere tali punti come $V = \Phi(W)$; come si vede dalla Fig.5 questo non si può fare univocamente: si possono però definire tre funzioni:

$\Phi_1(W)$ definite su $(W_m, +\infty)$ e a valori in $(-\infty, V_m)$;
 $\Phi_2(W)$ definite su (W_m, W_M) e a valori in (V_M, V_M) ;
 $\Phi_3(W)$ definite su $(-\infty, W_M)$ e a valori in $(V_M, +\infty)$;
 tali che $f(\Phi(W)) = W$. Sull'intervallo (W_m, W_M) in cui tutte le funzioni sono definite si ha $\Phi_1(W) < \Phi_2(W) < \Phi_3(W)$.

Si vede poi subito che $\Phi_1(W)$ e $\Phi_3(W)$ sono equilibri asintoticamente stabili per il sistema (14), mentre $\Phi_2(W)$ è un equilibrio instabile. Applichiamo ora il teorema di Tikhonov per un punto iniziale $(V_0, 0)$ con $V_0 < a$. Scegliendo la funzione $\Phi_1(W)$ vediamo che tutte le ipotesi del teorema di Tikhonov sono soddisfatte. Il sistema degenera

$$\frac{dW}{dt} = \Phi_1(W) - \gamma(W) \quad (15)$$

ha 0 come equilibrio globalmente asintotico; si ha infatti $\Phi_1(W) > \gamma(W)$ per $W < 0$ e $\Phi_1(W) < \gamma(W)$ per $W > 0$. Poiché a (15) dobbiamo aggiungere la condizione iniziale $W(0) = 0$, possiamo concludere, ritornando alla scala di tempo originale, che,

se $V_0 < a$

$$\begin{aligned} V_\varepsilon(\tau) &\xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0^+} z(\tau) \quad \text{soluzione di (14)} \\ W_\varepsilon(\tau) &\xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0^+} 0 \quad \text{uniformemente per } \tau \in [0, +\infty) \end{aligned}$$

Se invece $V_0 > a$, il discorso è più complicato. Dobbiamo scegliere la funzione $\Phi_3(W)$; si verifica che tutte le ipotesi del teorema di Tikhonov e otteniamo il sistema degenera

$$\frac{dW_0}{dt} = \Phi_3(W_0) - \gamma W_0 \quad W_0(0) = 0 \quad (16)$$

Ricordiamo che Φ_3 è definita solo sull'intervallo $(-\infty, W_M)$. Inoltre in ogni punto di tale insieme $\Phi_3(W) > W$; quindi $W_0(t)$ ha sempre derivate positive, anzi $\geq \Phi_3(W_M) - W_M > 0$.

Quindi l'intervallo massimale di esistenza (in avanti) di (16) sarà $[0, T]$ per qualche $T > 0$ e si avrà $\lim_{t \rightarrow T} W_0(t) = W_M$.

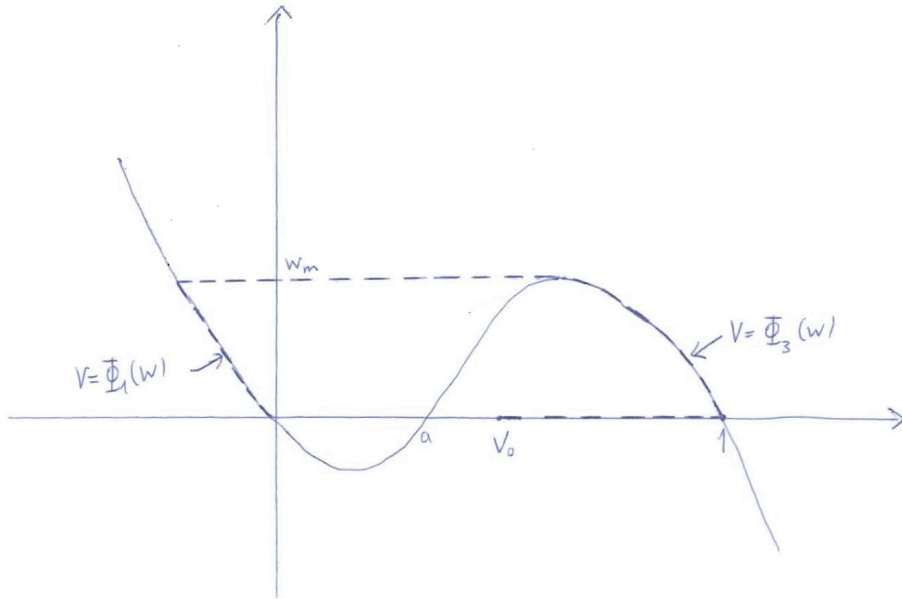


Figura 6: Viene mostrata con la linea tratteggiata la “soluzione non-differenziabile” limite per $\varepsilon \rightarrow 0$ della soluzione di (2) per $V_0 > a$. Essa è costituita dai due segmenti orizzontali ai valori $w = 0$ e $w = w_M$ (percorsi velocemente) e dai due tratti lungo l’isoclina $w = f(v)$ (percorsi lentamente)

Possiamo allora applicare il teorema di Tikhonov ad ogni $t_0 < T$, ottenendo

$$\begin{aligned} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} V_\varepsilon(t) &= \Phi_3(W_0(t)) \quad \forall t \quad 0 < t \leq t_0 \\ \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} W_\varepsilon(t) &= W_0(t) \quad \forall t \quad 0 \leq t \leq t_0 \end{aligned}$$

con convergenza uniforme sui compatti.

Cosa succede oltre l’istante T richiede considerazioni ulteriori. Poiché quando $V = V_M$, $W = W_M$, si ha $\frac{dV}{dt} = 0$, $\frac{dW}{dt} > 0$, è ragionevole pensare che si avrà $W_\varepsilon(T+\delta) > W_M$ per δ sufficientemente piccolo e contemporaneamente $V_\varepsilon(t+\delta) \sim V_M$.

A questo punto si potrebbe applicare il teorema di Tikhonov usando $\Phi_1(W)$ e punto iniziale $(V_M \pm \eta_1, W_M \pm \eta_2)$ che appartiene al bacino di attrazione di $\Phi_1(W_M + \eta_2)$ rispetto a (14). Non si può usare direttamente T come nuovo tempo iniziale perché (V_M, W_M) non appartiene al bacino di attrazione di $\Phi_1(W_M)$ rispetto a (14). Con questa giustificazione intuitiva (che può essere resa rigorosa, vedi Mishchenko e Rozov, 1980) annunciamo il risultato finale.

Se $V_0 > a$, costruiamo una “soluzione non differenziabile” (vedi Fig. 6) in

questo modo. Definiamo $W_0(t)$ come la soluzione di (16) per $t \in [T, \infty)$ e

$$\begin{aligned} V_0(t) &= \Phi_3(W_0(t)) \quad \text{per } t \in (0, T) \\ &= \Phi_1(W_0(t)) \quad \text{per } t \in (T, \infty) \end{aligned}$$

Per le soluzioni di (2) si ha

$$\begin{aligned} V_\varepsilon(\tau) &\xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0^+} V_0(t) \quad 0 < t < T \quad \text{o} \quad t > T \\ W_\varepsilon(\tau) &\xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0^+} W_0(t) \quad 0 \leq t \end{aligned}$$

e uniformemente sui compatti inclusi.

Questa soluzione si può riportare alla scala di tempi originale.

Abbiamo quindi ottenuto un risultato preciso di soglia. Se $V_0 < a$, $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} V_\varepsilon(t)$ è un ritorno immediato a 0; se $V_0 > a$, $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} V_\varepsilon(t)$ è il ciclo del potenziale di azione. Notiamo però che tale soglia precisa vale solo nel limite di $\varepsilon \rightarrow 0^+$. Per ogni $\varepsilon > 0$ fissato, esisteranno (pochi) dati iniziali per cui si ha una risposta intermedia; questo a causa della dipendenza continua delle soluzioni di (13) da V_0 .

3 Fitz-Hugh-Nagumo con uno stimolo aggiunto

Consideriamo lo stesso sistema di equazioni con l'aggiunta di un termine $I(t)$ di corrente applicata dall'esterno. Ci limiteremo al caso in cui $I(t) \equiv i$, a cui ci si può ricondurre se $I(t) = I\chi_{[0, T]}(t)$. Alcuni hanno anche studiato il caso in cui $I(t)$ è una funzione periodica del tempo t .

Dal sistema (13) otteniamo

$$\begin{cases} v' = f(v) - w + I & \text{dove } f(v) = v(1-v)(v-a) \\ w' = \varepsilon(v - \gamma w) & 0 < a < 1 \end{cases} \quad (17)$$

Un equilibrio del sistema (17) soddisferà

$$F(v, I) \equiv f(v) - \frac{v}{\gamma} + I = 0 \quad (18)$$

Poiché $f'(v) < 3$, $\forall v \in \mathbb{R}$ e $\gamma \leq 1/3$ abbiamo che $F_v < 0$, $\forall (v, I)$; d'altra parte abbiamo $\lim_{v \rightarrow +\infty} F(v, I) = -\infty$, $\lim_{v \rightarrow -\infty} F(v, I) = +\infty$ per ogni $I \geq 0$, di conseguenza per ogni $I \geq 0$ esiste unico $v^*(I)$ tale che $F(v^*(I), I) = 0$. Dal teorema delle funzioni implicite segue poi

$$\frac{d}{dI} v^*(I) = -\frac{F_I}{F_v} = -\frac{1}{f'(v^*(I)) - \frac{1}{\gamma}} > 0$$

Inoltre vale chiaramente

$$\lim_{I \rightarrow \infty} v^*(I) = +\infty$$

Consideriamo ora la stabilità dell'equilibrio $(v^*(I), \gamma v^*(I))$ per il sistema (17). Lo Jacobiano calcolato nel punto è

$$A = \begin{pmatrix} f'(v^*(I)) & -1 \\ \varepsilon & -\varepsilon\gamma \end{pmatrix}$$

Vediamo che $\text{tr}A = f'(v^*(I)) - \varepsilon\gamma$

$$\det A = \varepsilon(1 - \gamma f'(v^*(I)))$$

Avendo già supposto $\gamma \leq 1/3$ e assumendo ε piccolo, in particolare $\varepsilon < 1$, abbiamo $\varepsilon\gamma < 1/\gamma$. Se quindi vale

$$0 > \text{tr}(A) = f'(v^*(I)) - \varepsilon\gamma$$

a maggior ragione vale $f'(v^*(I)) < 1/\gamma$ e quindi $\det(A) > 0$. Abbiamo quindi

Proposizione 1 *Se $f'(v^*(I)) < \varepsilon\gamma$, l'equilibrio $(v^*(I), \gamma v^*(I))$ è (localmente) asintoticamente stabile. Se $f'(v^*(I)) > \varepsilon\gamma$, l'equilibrio è instabile.*

Poiché $f'(v)$ è una quadrica con coefficiente principale negativo, si vede subito che se

$$\varepsilon\gamma < \max_v f'(v) \tag{19}$$

esistono $0 < v_1 < v_2$ tali che $f'(v) > \varepsilon\gamma$ per $v \in (v_1, v_2)$ $f'(v_1) = f'(v_2) = \varepsilon\gamma$, $f'(v) < \varepsilon\gamma$ altrimenti.

Poiché $v^*(I)$ è monotona e suriettiva su $[0, \infty)$, otteniamo:

Teorema 2 *Sia ε sufficientemente piccolo in modo che*

$$\varepsilon\gamma < \max_v f'(v) = \frac{1}{3}(a+1)^2 - a$$

allora esistono I_1, I_2 $0 < I_1 < I_2$ tali che per $I \in (I_1, I_2)$ l'equilibrio $(v^(I), \gamma v^*(I))$ è instabile per $0 \leq I < I_1$, oppure $I > I_2$ l'equilibrio è asintoticamente stabile.*

Dim. Basta scegliere I_1 tale che $v^*(I_1) = v_1$, I_2 tale che $v^*(I_2) = v_2$. Il resto segue dalle osservazioni precedenti. ■

Per stabilire il comportamento per $I \in (I_1, I_2)$, vogliamo usare il teorema di Poincaré-Bendixson. È necessario stabilire a priori che le soluzioni sono limitate. Questo segue dalla seguente

Proposizione 3 Sia $B_R = \{(v, w) : \frac{1}{2}(\varepsilon v^2 + w^2) \leq R^2\}$ Per ogni $I > 0$, esiste R_0 tale che per $R \geq R_0$, B_R è positivamente invariante.

Dim. Calcoliamo la normale esterna a B_R $\vec{n} = (\varepsilon v, w)$. Sia \vec{g} il secondo membro di (17) e calcoliamo

$$\vec{g} \cdot \vec{n} = \varepsilon(f(v)v + vI - \gamma w^2)$$

Se $v \leq 0$ chiaramente $\vec{g} \cdot \vec{n} < 0$. Se $v \geq 0$ $f(v)v + vI - \gamma w^2 =$ (quando $\varepsilon v^2 + w^2 = 2R^2$) $= f(v)v + vI - 2\gamma R^2 + \gamma \varepsilon v^2$. Sia $G(v) = f(v)v + vI + \gamma \varepsilon v^2$. Abbiamo $G(0) = 0$ e $G(+\infty) = -\infty$ quindi esiste M tale che $G(v) \leq M$ per $v \geq 0$. se $R^2 \geq \frac{M}{2\gamma}$, abbiamo che $\vec{g} \cdot \vec{n} \leq 0$ sul bordo di B_R e quindi B_R è positivamente invariante. ■

Dalla teoria di Poincaré-Bendixson, segue allora che per $I \in (I_1, I_2)$ esiste una soluzione periodica di (17) stabile dall'esterno e una [eventualmente co-incidente] stabile dall'interno. Anche in questo caso si può usare l'idea delle perturbazioni singolari. Nel caso in cui I sia tale che $v^*(I) \in (v_m, v_M)$, si può costruire una "soluzione periodica discontinua" Γ_0 (vedi figura 7); si dimostra (vedi Mishchenko e Rozov, 1980¹) che per $\varepsilon > 0$ esiste una regione anulare intorno alla "soluzione periodica discontinua" positivamente invariante.

In conclusione, si può dimostrare che, se $v^*(I) \in (v_m, v_M) \exists \varepsilon_0 > 0$ t.c. $\forall \varepsilon \leq \varepsilon_0$ esiste un unico ciclo limite Γ_ε che converge per $\varepsilon \rightarrow 0^+$ a Γ_0 . Studiando invece il sistema per ε fissato ($\varepsilon \gamma < \max f'(v)$), variando I come parametro di biforcazione, si può dimostrare che per certi valori dei parametri si possono avere più soluzioni periodiche (Troy, 1976).

¹Differential equations with small parameters and relaxation oscillations

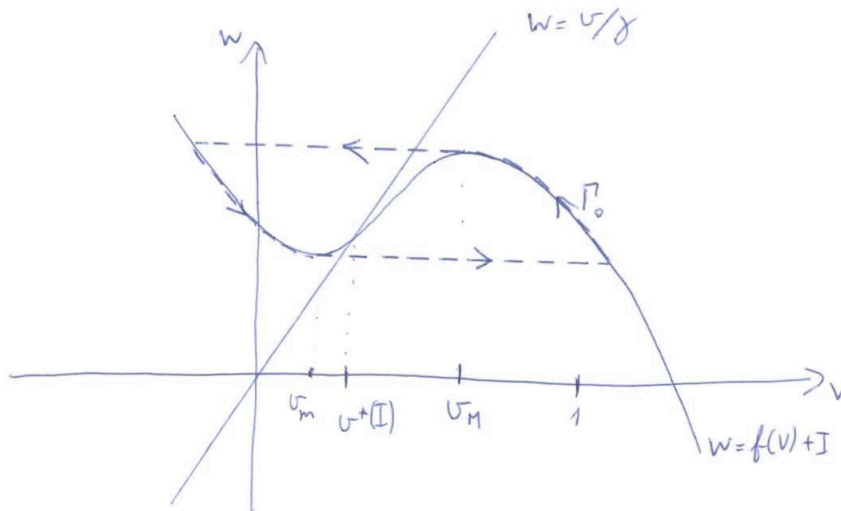


Figura 7: La soluzione periodica discontinua Γ_0 costituita dai due tratti spessi lungo la curva $w = f(v) + I$ (percorsi lentamente) e dai due tratti orizzontali ai valori $w = w_m$ e $w = w_M$ (percorsi velocemente)

A Tikhonov's theorem

TIKHONOV THEOREM

Let $z = z(t)$ and $y = y(t)$ denote n - and m -dimensional vectors respectively, and the (autonomous) system be

$$\mu \frac{dz}{dt} = F(z, y, \mu), \quad z(t_0) = z_0, \quad (2.7a)$$

$$\frac{dy}{dt} = f(z, y, \mu), \quad y(t_0) = y_0. \quad (2.7b)$$

Let $z = \phi(y)$ be a root of the equation $F(z, y, 0) = 0$ defined in some closed and bounded domain $D \subset \mathbb{R}^m$. Consider the degenerate system

$$\frac{dy}{dt} = f(\phi(y), y, 0), \quad y(t_0) = y_0, \quad (2.8)$$

and denote by $\bar{y}(t)$ its solution. If:

(a) $z = \phi(y)$ is an isolated root in D , positively stable with respect to the adjoined system

$$\frac{dz}{d\sigma} = F(z, y, 0), \quad \sigma = \frac{t}{\mu}, \quad (2.9)$$

uniformly in $y \in D$;

(b) the initial point (z_0, y_0) lies within the domain of influence of $\phi(y)$;

(c) the solution $\bar{y} = \bar{y}(t)$ of (2.8) belongs to D for all $t \in [t_0, T]$,

then the solution $(z(t, \mu), y(t, \mu))$ of the overall system (2.7) tends to the degenerate solution $(\bar{z}(t) = \phi(\bar{y}(t)), \bar{y}(t))$ as $\mu \rightarrow 0$, in the sense that, for any $T_0 \in (t_0, T)$,

$$\lim_{\mu \rightarrow 0} z(t, \mu) = \bar{z}(t) \quad (2.10a)$$

for $t_0 < t \leq T_0 < T$, and

$$\lim_{\mu \rightarrow 0} y(t, \mu) = \bar{y}(t) \quad (2.10b)$$

for $t_0 \leq t \leq T_0 < T$.

Inoltre se $\bar{y}(t)$ è una soluzione uniformemente asintoticamente stabile di (2.8), possiamo porre $T = \infty$. Se vogliamo avere (2.10a) anche per $t = t_0$, poniamo $z_0(\sigma)$ la soluzione di (2.9) con dato iniziale $z_0(0) = z_0$ e otteniamo

$$\lim_{\mu \rightarrow 0^+} [z(t, \mu) - \bar{z}(t) - (z_0(\frac{t-t_0}{\mu}) - \Phi(y_0))] = 0 \quad (2.11)$$

per $t \in [t_0, T_0]$

Le convergenze (2.10) e (2.11) sono uniformi per t che varia in ogni compatto contenuto nei rispettivi domini di convergenze.