

Membrane eccitabili ed equazioni di Fitzhugh-Nagumo

Antonucci Daniele, Di Marino Luigi

25 Luglio 2022

0.1 Introduzione

Nei tessuti neuronali e cardiaci, gli impulsi momentanei della membrana di potenziale sono detti potenziali di azione e risultano essere causati dalle correnti elettriche di natura ionica, che scorrono attraverso i canali delle cellule di tali membrane. Le correnti cellulari prese in esame, si dividono in due differenti tipi, in base alla loro composizione ionica:

1. La corrente 'veloce' (Fast-response excitatory variable u) aumenta all'aumentare della conduttanza delle membrane, per mezzo degli ioni positivi di Na e di Ca. Ergo, tali ioni positivi fanno aumentare l'intensità della corrente e pertanto depolarizzano la differenza di potenziale della membrana (che supponiamo negativa). E' proprio tale corrente a causare i potenziali di azione, ossia gli impulsi neuronali o cardiaci.
2. La corrente 'lenta' (Slow-response inhibitory variable v) è causata dalla risposta ritardata dei canali di K^+ , che permettono a questi ioni negativi di uscire dalla cellula, causando così la fase di recupero. Fisicamente, tali pompe ioniche agiscono come batterie per mantenere i gradienti di concentrazione di ioni tra le cellule.

Da una trattazione meramente matematico-computazionale, le equazioni, e i suoi parametri, che risultano adatti a descrivere un sistema di due variabili per l'eccitazione di membrane neuronali e cardiaci, sono le equazioni di Fitzhugh–Nagumo:

$$\frac{du}{dt} = u(u - a)(1 - u) - v + s(t)$$

(0.0)

$$\frac{dv}{dt} = e(u - bv)$$

(0.1)

Con i seguenti parametri scelti: $a = 0.15$, $b = 2.5$, $e = 0.01$ (tale parametro deve essere piccolo per rappresentare la risposta lenta inibitoria), $s(t) = 0.01 - 0.06$ (termine di sorgente variabile che entro tale range simula un impulso auto-stimolato).

Dal fenomeno biologico riguardante le eccitazioni delle membrane neuronali e cardiache, si può istaurare un parallelismo con circuiti elettronici.

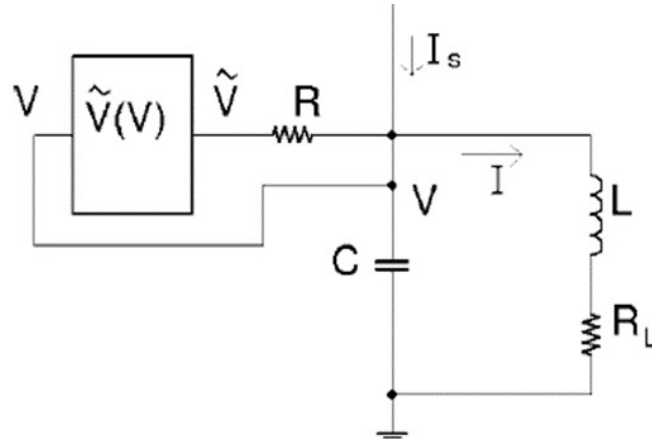
Di fatto, l'obiettivo di tale elaborato sarà descrivere nelle section 0.2 ed 0.3, l'eccitazione delle membrane e quindi ricavare i potenziali di azione cardiaci/neuronali, tramite due modelli circuitali diversi strutturalmente ma equivalenti nella descrizione: il circuito di Nagumo e il circuito a tre transistor.

Per fare ciò, il modus operandi sarà ricondurre le legge delle maglie di tali circuiti alle equazioni matematiche di Fitzhugh–Nagumo, sottolineando l'importanza della scelta dei parametri ma soprattutto delle condizioni iniziali, per la stabilità di tale modello. E' bene notare che l'impostazione pratica per la realizzazione dei modelli-circuiti, seppur algoritmicamente simile, è molto differente e permette di evidenziare sfumature diverse relative alla stessa tematica biologica.

Nell'ultima parte dell'elaborato, si descriverà il modo in cui tali impulsi cardiaci/neuronali si diffondono, con l'analisi di un segmento unitario di una linea di trasmissione tra due nodi a potenziale differente (per continuare l'analogia circuitale), tramite la nota equazione della diffusione.

0.2 Circuito di Nagumo

0.2.1 descrizione Circuito



1. C , il condensatore rappresenta la capacità della membrana cellulare “di caricarsi e scaricarsi”;
2. V , la fast variable u , ad una resistenza della membrana fissata, è la tensione del condensatore analoga al potenziale di membrana dovuta alle correnti che caricano il condensatore (con ioni Na^+ e Ca^+);
3. I , proporzionale alla slow variable u , rappresenta le correnti che scaricano il condensatore, analoghe alle correnti di membrana di potassio verso l'esterno;
4. R , resistenza dei canali cellulari;
5. L , rappresenta il solenoide che stabilisce la corrente di induzione I . Il suo valore è scelto per rendere I piccolo;
6. V_g , rappresenta un circuito regolatore della V . Il circuito per la generazione di V_g non verrà trattato a livello computazionale, (circuito composto da due multipliers del MLT04 e due a terra) in quanto non attinente alla fisica del problema, ma facente parte solo della fisica costruttiva del circuito. Ciò che è importante sapere è che: 1. Produce la tensione V_g , che è una funzione cubica della tensione V ; 2. per motivi costruttivi e di giusta erogazione di V_g , si scelgono i Valori di R e di C ;
7. I_s , è una corrente di scala per far sì che il parametro $s(t)$ sia un termine di sorgente auto-stimolato, compatibile alla stabilità e alla efficienza delle equazioni di N-F, ossia tale che $s(t)$ sia tra 0.00 e 0.06;
8. R_L , la resistenza dell'induttore, scelta ad hoc tale che $b = 2.5$.

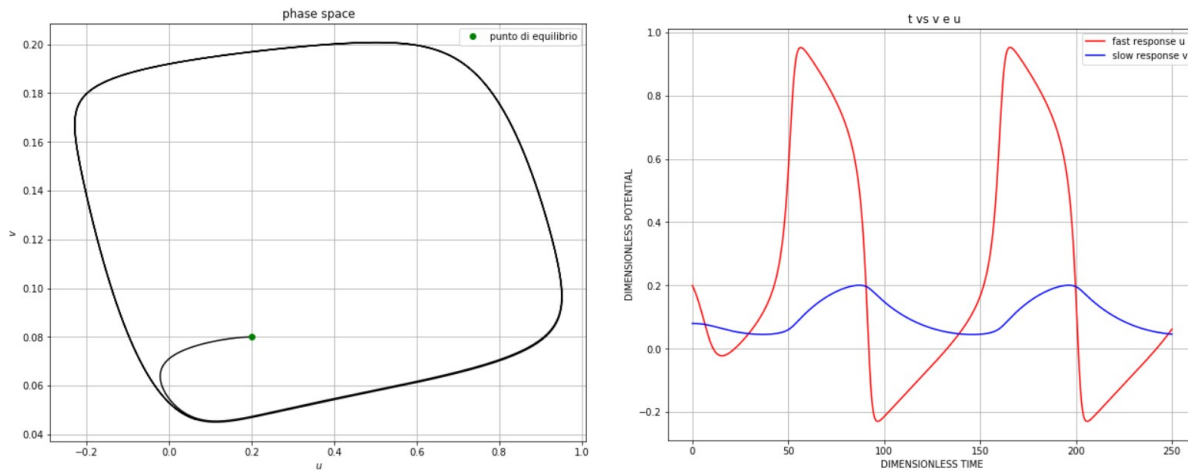
0.2.2 descrizione algoritmo applicato al modello di F-N.

Le equazioni delle maglie descriventi il circuito sono le seguenti:

$$C \frac{dV}{dt_s} = \frac{V_g - V}{R} - I + I_s$$

$$\frac{dI}{dt_s} = \frac{V - IR_l}{L}$$

1. Riconduciamo tali equazioni, con opportuni cambi di parametri e sostituzioni, alle equazioni di F-N (0.0)e(0.1);
2. Si scelgono i valori delle componenti circuitali tali che vengono rispettati i valori dei parametri di tali equazioni (tali valori sono esplicitati nel programma);
3. Dopo aver semplificato la struttura di tale equazioni, essendo un sistema di equazioni differenziali accoppiate del primo ordine, viene implementato l'algoritmo di Runge-Kutta-Fehlberg per equazioni accoppiate fino al sesto ordine;
4. Dopo tale implementazione vengono eseguiti i plot di u Vs v ossia dello spazio delle fasi avente sull'asse delle ascisse la variabile fast u , e sulle ordinate la variabile slow v ;
5. Si plotta anche v VS t e u VS t , per avere un'immagine visiva degli impulsi relativi all'eccitazione della membrana.



0.2.3 Stabilità del modello e condizioni iniziali

Si entra nel vivo dell'analisi circa la stabilità delle equazioni di F-N, relative al circuito di Nagumo. Prima di fare ciò, è doveroso richiamare brevi definizioni teoriche relative al concetto di equilibrio e stabilità di un sistema:

- Il punto di equilibrio del sistema è definito come il punto di intersezione delle traiettorie (dette nullclines)

$$\frac{du}{dt} = 0; \frac{dv}{dt} = 0$$

nello spazio delle fasi.

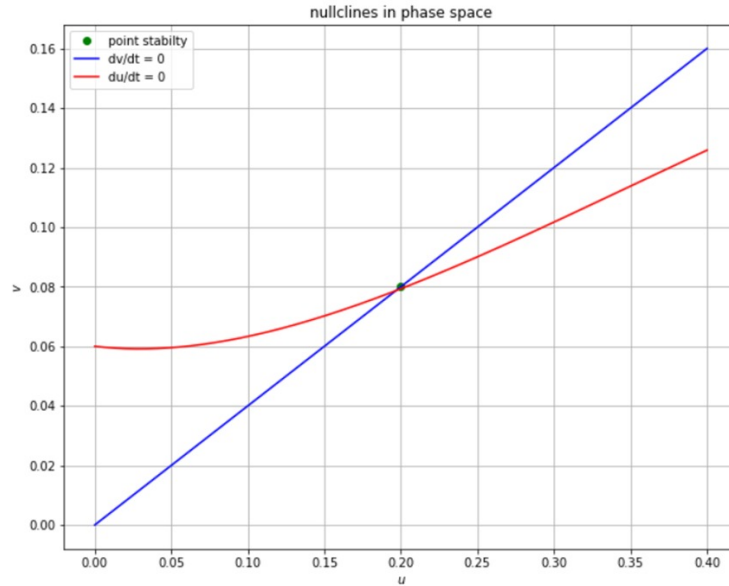
- Un punto di equilibrio è detto stabile (secondo Ljapunov) se ogni orbita del sistema nello spazio delle fasi, che parte sufficientemente vicina al punto di equilibrio, rimane nelle vicinanze del punto di equilibrio.

Il sistema di equazioni che stiamo analizzando è un sistema non lineare, vogliamo quindi verificare se sia stabile al variare delle condizioni iniziali. Precedentemente abbiamo risolto il sistema scegliendo una particolare condizione iniziale: $t_0 = 0$; $u_0 = 0.2$; $v_0 = 0.08$, il motivo di tale scelta è dovuta al fatto che questi punti sono punti di stabilità del sistema, informazione ottenuta dall'intersezione grafica delle nullclines previste dal modello di F-N:

$$u \cdot (u - a) \cdot (1 - u) - v + s = 0$$

$$e \cdot (u - b \cdot v) = 0$$

Computazionalmente, attraverso l'intersezione di tali traiettore, abbiamo ottenuto le coordinate del punto di stabilità.



Se si prova ad effettuare una variazione delle condizioni iniziali, in un intorno del punto di equilibrio, si ottiene l'evidenza che le equazioni di F-N. risultano molto sensibili e pertanto non stabili rispetto a un minima variazione delle condizioni iniziali. Ciò è evidente in quanto l'orbita nello spazio delle fasi di *Figura2*, devia rispetto all'andamento della condizione iniziale di equilibrio descritta precedentente ,in riferimento alla *Figura1*; nello specifico la traiettoria non è più chiusa e si allontana dal punto di equilibrio.

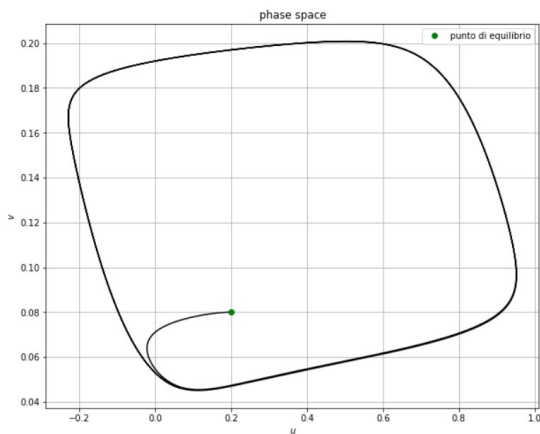


Figura1

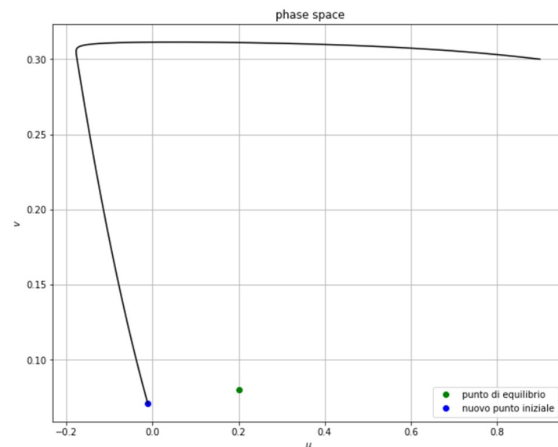
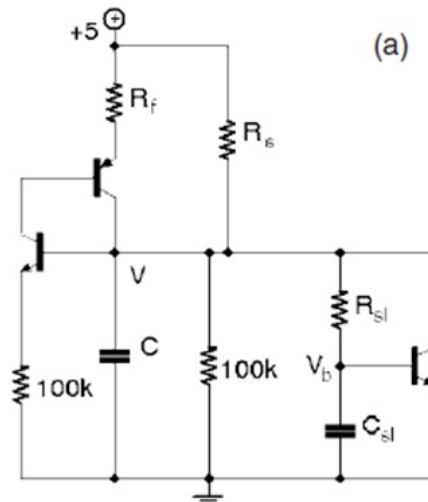


Figura2

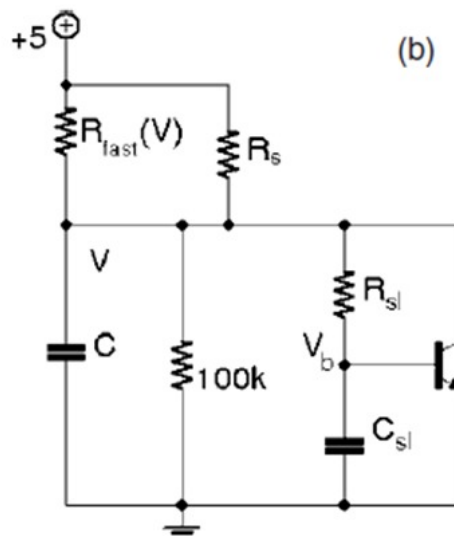
0.3 Circuito a tre transistor

0.3.1 Descrizione Circuito e delle equazioni delle maglie

Un modello equivalente al circuito di Fitzhugh-Nagumo è il modello a tre transistor mostrato in figura:



Il circuito può essere reso più semplice sostituendo ai primi due transistor una resistenza $R_{fast}(V)$, che è funzione della tensione V applicata al condensatore C . Tale tensione rappresenta la variabile eccitatoria del nodo senotriale. La tensione V_b della base del transistor rappresenta la variabile inibitoria.



Applicando le leggi di Kirchoff alle due maglie si ottengono le seguenti equazioni:

$$\begin{cases} C \frac{d}{dt} V = \frac{5-V}{R_{fast}(V)} + \frac{5-V}{R_s} - \frac{V}{100k\Omega} - \frac{V-V_b}{R_{sl}} - I_C(V, V_b) \\ C_{sl} \frac{d}{dt} V_b = \frac{V-V_b}{R_{sl}} - I_B(V, V_b) \end{cases}$$

un lungo tempo di carica del condensatore C_{sl} caratterizza la slow response del modello autoeccitante; la corrente $\frac{(5-V)}{R_s}$ svolge un ruolo analogo al termine di sorgente $s(t)$ che compare nel modello di F-N, ovvero essa rappresenta la corrente ionica di sodio e calcio entranti nelle membrane cellulari che eccitano il sistema. La scelta di R_s fissa il periodo tra due pulsazioni eccitatorie.

I_B e I_C sono le correnti di base e collettore del transistor, la loro espressioni sono date dal modello di Ebers-Moll:

$$I_C(u, v) = -\frac{I_0}{\beta_r} [e^{200(\frac{v}{5} - \frac{v_b}{5})} - 1] + I_0 [e^{200\frac{v}{5}} - e^{200(\frac{v}{5} - \frac{v_b}{5})}]$$

$$I_B(u, v) = \frac{I_0}{\beta_f} [e^{200\frac{v}{5}} - 1] + \frac{I_0}{\beta_r} [e^{200(\frac{v}{5} - \frac{v_b}{5})} - 1]$$

Le equazioni delle due maglie possono essere espresse nella forma delle equazioni di F-N. normalizzando le variabili rispetto alla tensione di polarizzazione dei transistor, ovvero 5V.

$$\begin{cases} C \frac{d}{dt} u = (1-u)g_{fast}(u) + (1-u)\frac{R_f}{R_s} - u\frac{R_f}{100k\Omega} - (u-v)\frac{R_f}{R_{sl}} - \frac{R_f}{5} I_C(u, v) \\ C_{sl} \frac{d}{dt} v = \epsilon [u - v - \frac{R_f}{R_{sl}} I_B(u, v)] \end{cases}$$

dove $g_{fast}(u)$ è il rapporto $\frac{R_{fast}(u)}{R_f}$; ϵ è il parametro che regola la slow response della variabile u , ed è dato dal rapporto dei tempi di carica dei due condensatori $\frac{R_f C}{R_{sl} C_{sl}}$.

0.3.2 Scelta dei parametri per il modello a tre transistor

Affinché il nostro sistema di equazioni differenziali descriva una soluzione fast response ed una slow response, è necessario fissare i valori delle capacità e delle resistenze in modo tale che il tempo di carica del condensatore C sia più veloce del tempo di scarica del condensatore C_{sl} . In particolare ϵ che è il rapporto tra queste due grandezze, analogamente al caso di F-N., viene fissato ad un valore pari a 0.01. Quindi, scegliamo i seguenti valori per le capacità e resistenze: $C = 0.33\mu f$, $C_{sl} = 1\mu f$, $R_f = 1k\Omega$, $R_{sl} = 33k\Omega$.

Per avere un periodo di eccitazione abbastanza lungo e che sia dell'ordine di grandezza del periodo di eccitazione del nodo senotriale, il valore di R_s deve essere settato tra [10 kΩ ; 1 MΩ], pertanto R_s viene fissato a 330 kΩ.

I parametri caratteristici delle correnti di base ed emettitore del transistor, dipendono ovviamente dal tipo di transistor utilizzato. Per lo studio di questo circuito è stato utilizzato un 2N3904, ad esso sono associati i seguenti parametri:

$$I_0 = 6.7 \cdot 10^{-15} A;$$

$$\beta_r = 0.737$$

$$\beta_f = 416$$

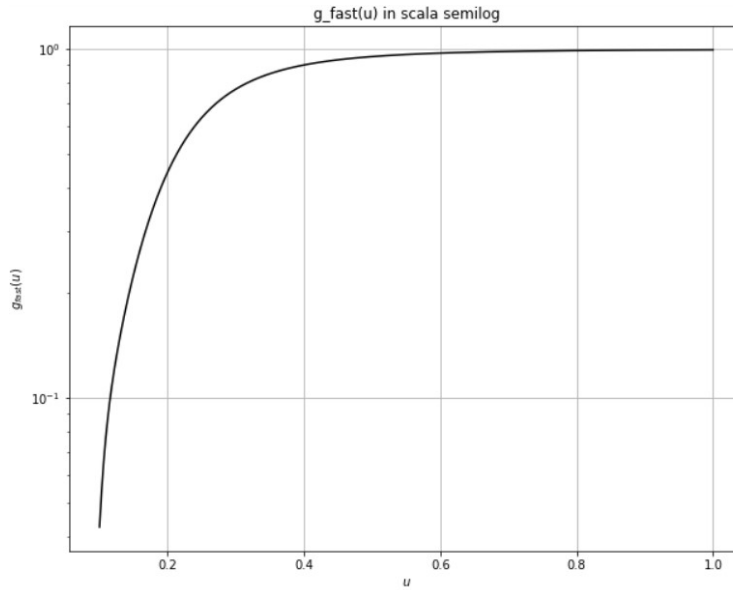
Rimane solo trovare un'espressione della funzione $g_{fast}(u)$; Quando V aumenta da zero e passa attraverso un certo valore di soglia, si accendono i due transistor, permettendo alla corrente di fluire attraverso la combinazione in serie di R_f e il transistor pnp. Questa corrente funge da trigger a feedback positivo che carica rapidamente il condensatore. Pertanto $R_{fast}(V)$ deve avere una transizione ripida fino a raggiungere il valore R_f . Sulla base di queste considerazioni, il rapporto $\frac{R_{fast}}{R_f} = g_{fast}$ può essere espresso con questa funzione:

$$g_{fast}(u) = \frac{1}{[1 + e^{w_1(V_{t1}-5u)]} \cdot [1 + (\frac{V_{t2}}{5u})^{w_2}]}$$

A partire dai dati sperimentali, è possibile ottenere un best fit ed i parametri presenti all'interno di $g_{fast}(u)$, tale procedura è stata effettuata nell'articolo di Jarrett L. Lancaster e Edward H. Hellenb, ottenendo i seguenti valori:

$$w_1 = 30; w_2 = 3.5; V_{t1} = 0.48; V_{t2} = 1.25$$

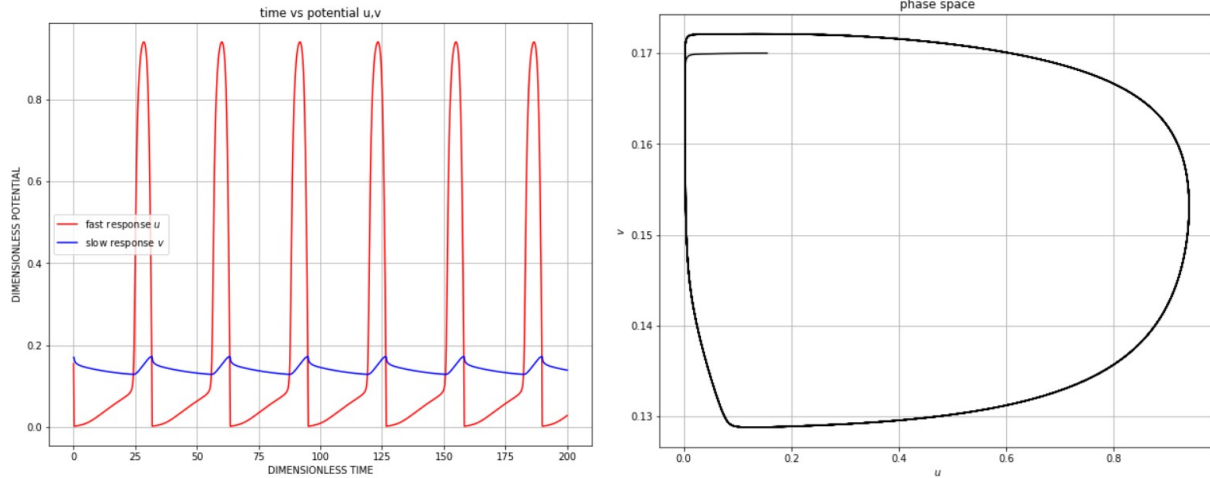
Segue l'andamento di $g_{fast}(u)$ in scala-semilogaritmica:



Dal grafico notiamo che $g_{fast}(u)$ cresce rapidamente fino a raggiungere il valore asintotico 1.

0.3.3 Descrizione algoritmo applicato al modello a tre transistor.

Il modus operandi di tale algoritmo è il medesimo della prima sezione: dopo la riscrittura delle equazione delle maglie nella forma di quelle di F-N, si è implementato nuovamente un algoritmo di Runge-Kutta-Fehlberg per equazioni accoppiate fino al sesto ordine. Dopo tale implementazione vengono eseguiti i plot di u vs v , v vs t e u vs t .



0.3.4 Stabilità del modello e condizioni iniziali

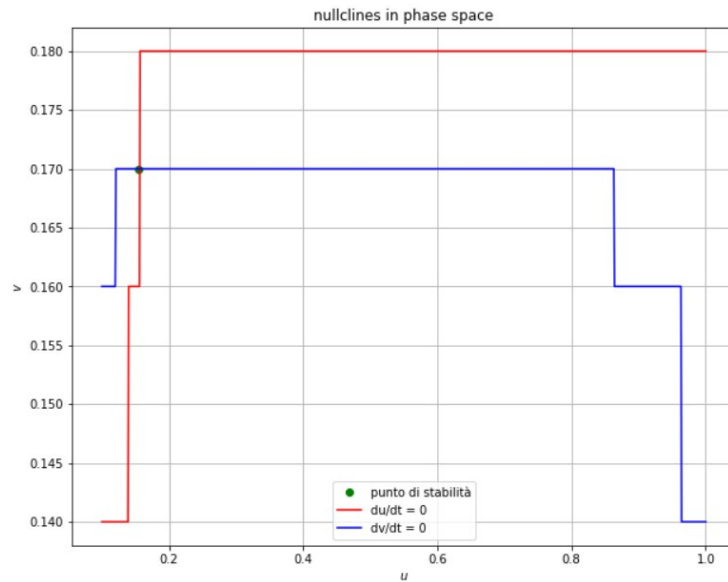
In modo analogo a quanto fatto con il modello circuitale di F-N. vogliamo verificare la stabilità alla Ljapunov del modello a tre transistor. Le equazioni delle traiettorie associate a $\frac{du}{dt} = 0$ e $\frac{dv}{dt} = 0$ risultano essere:

$$\begin{cases} (1-u)g_{fast}(u) + (1-u)\frac{R_f}{R_s} - u\frac{R_f}{100k\Omega} - (u-v)\frac{R_f}{R_{sl}} - \frac{R_f}{5}I_C(u,v) = 0 \\ u - v - \frac{R_f}{R_{sl}}I_B(u,v) = 0 \end{cases}$$

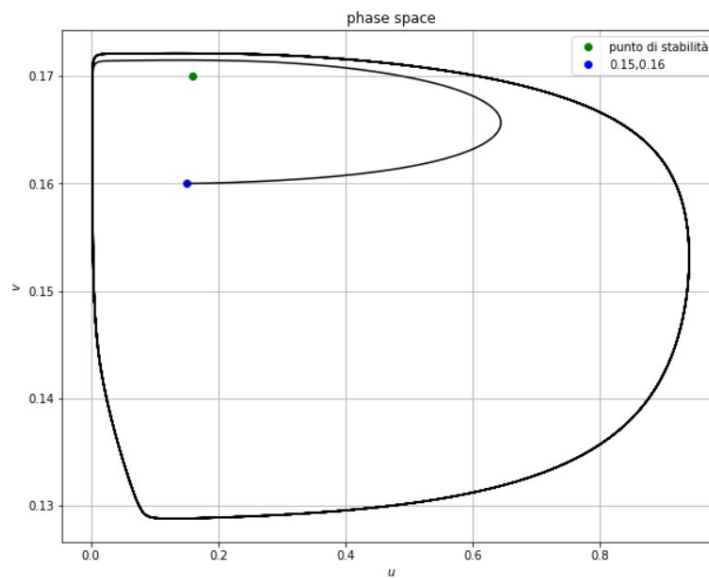
La soluzione del sistema si può ricavare applicando il metodo di bisezione alle due traiettorie. Scelti il punto iniziale v_i e finale v_f del dominio su cui ricercare lo zero ed ϵ_1 ϵ_2 quantità arbitrariamente piccole, l'algoritmo procede come segue: per un dato valore di u e scelto l'intervallo su cui ricercare lo zero $[v_i, v_f]$:

1. Si calcola $vn = \frac{v_i + v_f}{2}$;
2. Si calcola $f(u, vn)$
3. Se $(f(u, vn) < \epsilon_1 \quad \text{e} \quad |v_f - v_i| < \epsilon_2)$ il ciclo si arresta: vn è il valore approssimato di uno zero della funzione. Se vn non rispetta tale condizione allora:
4. l'algoritmo calcola $f(u, vn) \cdot f(u, v_i)$.
5. se $f(u, vn) \cdot f(u, v_i) > 0$, vn viene sostituito ad v_i e ritorna al Passo 1, altrimenti sostituisce vn a v_f e ritorna al Passo 1.

l'algoritmo è stato ripetuto un numero di i volte al variare della variabile u .



Il punto ricavato dall'intersezione ha coordinate $(0.16, 0.17)$ corrispondente alla condizione iniziale che abbiamo assegnato nella ricerca delle soluzioni del modello. Se ripetiamo l'algoritmo RKF variando la condizione iniziale si ha che:



Il punto di equilibrio del modello a tre transistor risulta stabile, infatti scelta una condizione iniziale diversa da quella di stabilità, si ha che la nuova traiettoria data, ripercorre gli stessi punti della traiettoria data dalla condizione di equilibrio. Indipendentemente dalla condizione iniziale le traiettorie del sistema tendono alla stessa curva.

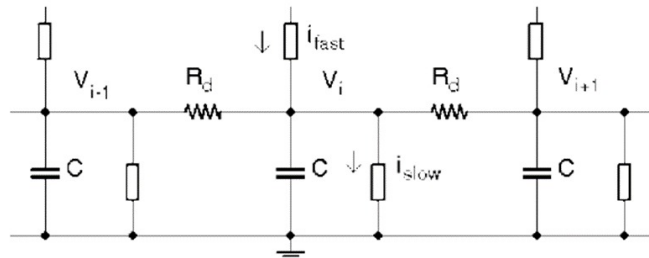
0.4 Diffusione dell'impulso cardiaco

0.4.1 Descrizione biologica del processo

I sistemi autoeccitanti che abbiamo precedentemente descritto sono analoghi al nodo senoatriale, il pacemaker naturale del cuore, situato nella parte superiore dell'atrio destro. I termini sorgente $s(t)$ e $(1 - u)Rf/Rs$ nelle equazioni dei due modelli corrispondono alle correnti di calcio che fluiscono nelle cellule del nodo senoatriale. Queste correnti sono responsabili dell'aumento del potenziale di membrana, generando l'impulso del pacemaker. Il segnale del battito cardiaco generato dal nodo senoatriale si propaga attraverso le cellule muscolari degli atri, provocando la loro contrazione e l'invio di sangue nei ventricoli. Contemporaneamente, il segnale viaggia attraverso le membrane cellulari del sistema di conduzione cardiaca fino ad arrivare al nodo atrioventricolare, situato tra l'atrio destro e il ventricolo.

0.4.2 Descrizione del processo come rete di trasmissione

I segnali del battito cardiaco e i segnali nervosi si propagano come potenziali d'azione (impulsi) in un mezzo eccitabile. Questo mezzo è modellato accoppiando le cellule del circuito eccitabile con un resistore R_d , simulando la struttura di una rete di trasmissione come mostrato nella seguente figura:



La diffusione del segnale viene descritta dall'equazione della Diffusione in una dimensione:

$$\frac{dV}{dt} = D \frac{d^2V}{dx^2}$$

0.4.3 Algoritmo per la risoluzione dell'equazione della diffusione 1D

Prima di descrivere, l'algoritmo, si è deciso, per semplicità, di scegliere un tratto di trasmissione unitario ($L = 1cm$) e di tracciare in tale intervallo 10 nodi, ognuno con il proprio potenziale $V[i]$:

1. Dal momento che il nodo numero 1 (indicizzato con Python con 0), non comunica, nel seguente algoritmo, con il nodo $V[-1]$, e parimenti, il nodo numero 10, $V[n - 1]$, con il successivo nodo $V[n]$, si sono scelte due condizioni iniziali con valori verosimili e compatibili con i risultati ottenuti nella sezione 2 dell'elaborato:

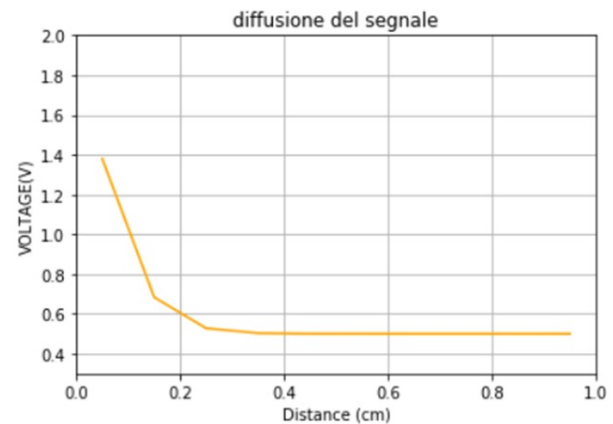
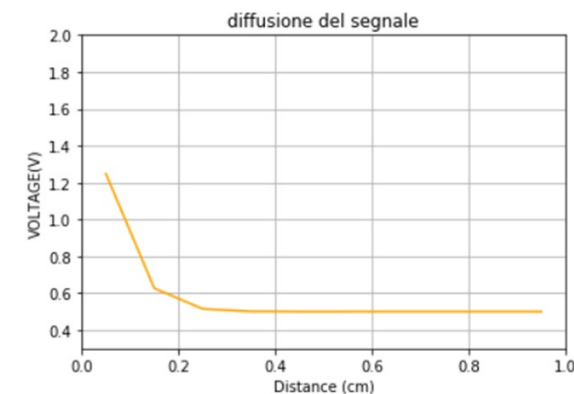
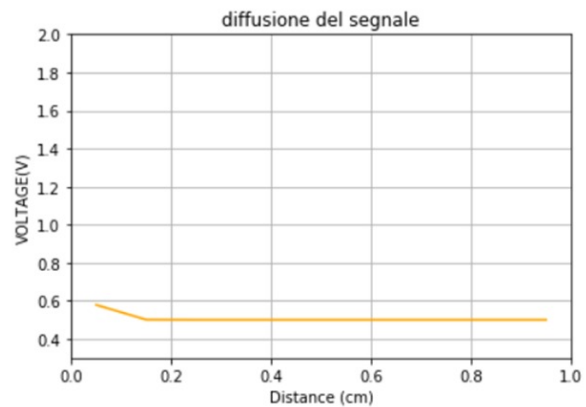
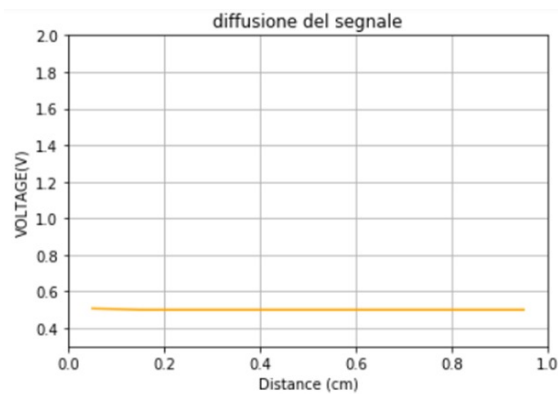
$$V[-1] = V1s = 3.2V$$

$$V[n] = V2s = 0.5V$$

2. E' stato scelto V_0 compatibilmente con un valore di u_0 di stabilità, ricavato nella sezione 2, sapendo che $V = 5u$;
3. Si è usato un time step caratteristico di diffusione cardiaca, di $\Delta t = 2.5\mu s$ e come coefficiente di Diffusività $D = 10^{-5} cm^2/\mu s$;
4. Come origine dell'asse x , si è scelto il centro della rete unitaria L e si sono definiti intervalli $dx/2$ per rendere tale asse una stringa equispaziata. L'obiettivo è vettorizzare la componente spaziale.
5. è stato vettorizzato anche V , inteso come vettore che ripete sempre V_0 se non soggetto a variazione.
6. Viene definita la variazione $dV \cdot dt$ come variazione del potenziale per dt e, a questo punto si è avviato un ciclo *for* sugli intervalli di tempo definiti dallo step time del punto 2.
7. All'interno di tale ciclo *for*, si definisce un altro loop *for* innestato, scorrendo lungo i nodi spaziali, dove viene definita una derivata seconda discreta, nello spazio, del potenziale V , come variazione del potenziale rispetto al nodo immediatamente precedente e successivo:

$$D \frac{V_{i+1} - V_i}{dx^2} - D \frac{V_i - V_{i-1}}{dx^2}$$

8. Viene aggiunto tale contributo al valore V_0 e iterato il processo per tutto l'intervallo di tempo definito arbitrariamente.



Tale trend, senza entrare nel dettaglio della tecnica utilizzata, nè di finezze ulteriori, è confermato anche dai risultati sperimentali della diffusione cardiaca tramite la tecnica

della risonanza magnetica (MRI= Magnetic Resonance Imaging).FIG.3.3 della pubblicazione:
https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-53001-7_3.

Anche un altro paper conferma il seguente trend per la diffusione cardiaca:
<https://www.semanticscholar.org/paper/Cardiac-diffusion-tensor-imaging-based-on-sensing-Huang-Wang/c2d1210a2329dcdc4fe8eb61cf6cef2fa3265f4f>.