

Das FitzHugh-Nagumo Modell einer Nervenzelle

Jens Brouwer

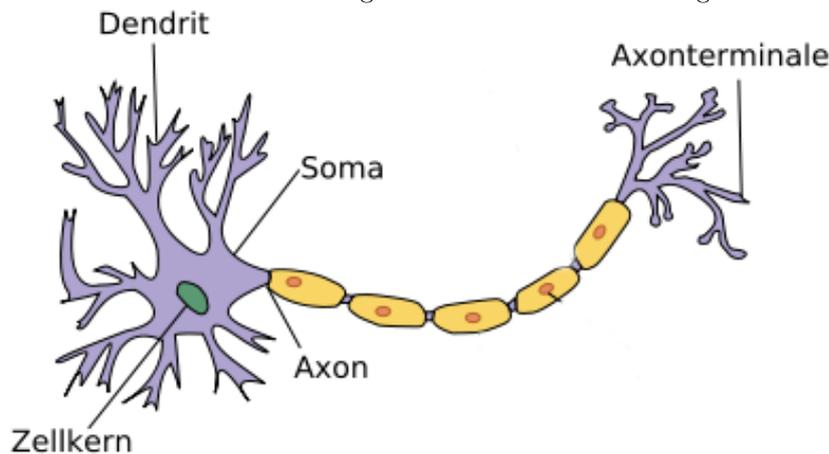
20.08.2007

*Universität Hamburg, Department Mathematik, Bundesstraße 53
teddy-k@wt.net.de*

Inhaltsverzeichnis

1	Biologische Grundlagen	2
2	Das Hodgkin-Huxley Modell	2
3	Das FitzHugh-Nagumo Modell	4
4	Qualitative Techniken zur Stabilitätsanalyse bei ebenen Systemen	4
5	Qualitative Analyse des FitzHugh-Nagumo Modells	7

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Nervenzelle



Ziel dieses Vortrags ist die Betrachtung des FitzHugh-Nagumo Modells zur Beschreibung einer Nervenzelle. Das FitzHugh-Nagumo Modell beruht auf den Forschungen von Hodgkin und Huxley, welche 1952 ein erstes Modell zur Simulation des Aktionspotentials im Riesenaxon des Tintenfisches entwickelten und dafür 1963 den Nobelpreis für Medizin erhielten. Das FitzHugh-Nagumo Modell ist ein rein qualitatives Modell des ursprünglichen Hodgkin-Huxley Modells. Mit Hilfe dieses Modells werden wir untersuchen, welche Zustände innerhalb einer Nervenzelle auftreten können.

1 Biologische Grundlagen

Um die nachfolgenden Modelle untersuchen zu können, ist es hilfreich ein wenig über die physiologischen Vorgänge innerhalb des Nervensystems und im speziellen der Nervenzellen, oder Neuronen, zu wissen.

Eine Nervenzelle ist eine Zelle, die auf das Leiten elektrischer Impulse spezialisiert ist. Durch das Empfangen und selektive Weiterleiten solcher Nervenimpulse sind Nervenzellen gemeinsam in der Lage Informationen zu verarbeiten und zu speichern. Ein Neuron besteht im wesentlichen aus 3 Teilen: dem Soma oder Zellkern, den Dendriten und dem Axon.

Über die Dendriten ist die Zelle mit anderen Nervenzellen verbunden. Sie empfangen sogenannte Aktionspotentiale von anderen Zellen. Mit Aktionspotential bezeichnet man eine kurzzeitige Abweichung des Membranpotentials, also der elektrischen Spannung zwischen Innen- und Aussenseite der Zellmembran, von ihrem Ruhepotential. Wenn wir von Nervenimpulsen sprechen, meinen wir Aktionspotentiale, welche auch mit Spike bezeichnet werden.

Der Zellkern ist im wesentlichen dafür zuständig, die durch die Dendriten eintreffenden Informationen zu verarbeiten, was durch eine Änderung des Membranpotentials geschieht. Ist diese Änderung groß genug generiert die Zelle selbst einen Spike.

Das Axon ist ein langer Fortsatz der Nervenzelle, der für die Übertragung des Aktionspotentials genutzt wird. Je nach Typ der Zelle kann das Axon zwischen $1 \mu\text{m}$ und 1m lang sein.

2 Das Hodgkin-Huxley Modell

Alan Hodgkin und Andrew Huxley untersuchten 1952 die Entstehung von Aktionspotentialen am Riesenaxon des Tintenfisches. Das Riesenaxon ist ein Axon, welches bis zu 1000-mal größer ist als das von Säugetieren. Die beiden fanden heraus, dass die Spannungsunterschiede zwischen Innen- und Aussenseite der Zellmembran dadurch zustande kommen, dass die Membran durchlässig für bestimmte

Ionen ist. Der Stromfluß durch die Membran ist also abhängig von den einzelnen Ionenströmen durch die Membran und der zeitlichen Veränderung im Membranpotential. Daraus folgern wir:

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} + I_i, \quad (1)$$

wobei $I(t)$ den Stromfluss vom Zellkern weg, I_i der Anteil am Stromfluß durch die Ionenströme durch die Membran, V das Membranpotential und C eine Konstante für die Membrankapazität bezeichnet. Hodgkin und Huxley fanden heraus, dass I_i hauptsächlich von Kalium- (I_K) und Natriumionen (I_{Na}) erzeugt wird, hinzu kommt noch eine Variable, welche die Ströme aller anderen Ionen umfasst und mit I_L für „Leakage“ oder Leck-Strom benannt ist. Aus (1) wird also

$$I(t) = C \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L. \quad (2)$$

Wird im Experiment eine Spannung (I_a) von extern an das Axon angelegt ergibt sich

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_L + I_a. \quad (3)$$

Aus diesen Experimenten schlossen die beiden, dass für die Ionenströme folgende Gleichung gelten muss:

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

Die Ströme sind also Funktionen von der Differenz zum jeweiligen Gleichgewichtspotential $V_{Na,K,L}$ und der Leitfähigkeit der Ionen $g_{Na,K,L}$. Der Leckstrom ist konstant, während die Natrium- und Kaliumströme zeitabhängig sind. Die Variablen m, h und n sind durch 0 und 1 begrenzt und steuern das zeitabhängige Verhalten dieser Ionenströme und unterliegen den Differentialgleichungen:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \end{aligned} \quad (5)$$

Wobei α und β Funktionen von V sind, die an die Meßdaten angepasst sind. α_m und α_n verhalten sich ungefähr wie $(1 + \tanh V)/2$, während für α_h ungefähr $(1 - \tanh V)/2$ gilt. m, h und n werden Gating-Variablen (Tor-Variablen) genannt, da sie steuern wie durchlässig die Membran für die einzelnen Ionen ist. m und n wirken dabei als Aktivatoren, das heißt ein großer Wert fördert den Stromfluss. h ist ein Natrium-Inhibitor, sorgt also dafür, dass nach einer bestimmten Zeit der Fluss an Natriumionen versiegt.

Die Gleichungen (4) und (5) beschreiben das 4-dimensionale Modell, welches Hodgkin und Huxley 1952 numerisch gelöst haben.

Die Lösung zeigt dabei einige interessante Eigenschaften. Bei einer angelegten Spannung $I_a = 0$ ist der Nullpunkt des Systems ein stabiler anregbarer Fixpunkt. Anregbar bedeutet, dass ein Punkt welcher ein wenig vom Fixpunkt gestört, wird sofort wieder zu diesem zurückkehrt, solange die Störung unterhalb einer gewissen Schwelle liegt. Ist die Störung größer als dieser Schwellenwert, so durchläuft der Punkt eine große Bahn mit starker Abweichung vom Nullpunkt im Phasenraum, bevor er wieder zu diesem zurückkehrt. Biologisch lässt sich dies wie folgt interpretieren: Ist die Veränderung im Membranpotential gering, so reagiert die Nervenzelle gar nicht. Übersteigt die Veränderung jedoch eine gewisse Größe, so wird ein Spike abgefeuert. Dieses Schwellenverhalten wird oft auch mit Alles-oder-Nichts-RRreaktion bezeichnet. Auch lässt sich beobachten, dass ein Bereich $I_a \in [I_1; I_2]$ existiert für den periodische Lösungen auftreten, die Neuronen feuern also in regelmäßigen Abständen.

3 Das FitzHugh-Nagumo Modell

Das 4-dimensionale Modell von Hodgkin und Huxley ist ein sehr komplexes System gewöhnlicher Differentialgleichungen. Es gibt deshalb viele Versuche, das System so zu vereinfachen, dass es trotzdem möglichst viele seiner Eigenschaften beibehält. Der Ansatz von FitzHugh und Nagumo ist dabei der folgende:

Die Zeitskalen der sogenannten Gatingvariablen m, n, h haben sehr verschiedene Größenordnungen. So ist die Zeitskala von m wesentlich kürzer als die der anderen Variablen. So kann man vereinfacht annehmen, dass m in jedem beliebig kleinen Zeitraum wieder zu seinem Ausgangspunkt zurückkehrt. Wir nehmen also an:

$$\frac{dm}{dt} = 0 \Rightarrow m = \text{const.}$$

Setzt man nun auch noch $h = h_0 = \text{const.}$, erhalten wir ein 2-dimensionales System der Form

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= -g_{Na}c_1(V - V_{Na}) - g_K n^4(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_a \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \end{aligned} \quad (6)$$

Dieses System approximieren FitzHugh und Nagumo nun qualitativ durch das einfachere System

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= v(a - v)(v - 1) + w - I_a \\ \frac{dw}{dt} &= bw - \gamma w. \end{aligned} \quad (7)$$

Hält man I_a konstant, so ist (7) ein 2-dimensionales, also ebenes, System gewöhnlicher Differentialgleichungen. Dies macht es uns wesentlich einfacher die Eigenschaften dieses Systems zu untersuchen. Im folgenden werden wir die Eigenschaften des FitzHugh-Nagumo Modells mit Hilfe von qualitativen Techniken untersuchen und feststellen, dass es in der Tat alle wichtigen Eigenschaften des Hodgkin-Huxley Modells reproduziert, die Approximation also gerechtfertigt ist. Die dazu nötigen Techniken werden wir jetzt kennenlernen.

4 Qualitative Techniken zur Stabilitätsanalyse bei ebenen Systemen

In diesem Abschnitt werden wir einige einfache Techniken zur Stabilitätsanalyse kennenlernen, welche uns später die Betrachtung des FitzHugh-Nagumo Modells wesentlich erleichtern werden. Dazu betrachten wir das autonome Differentialgleichungssystem 1-ter Ordnung

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y). \end{aligned} \quad (8)$$

Mit f und g stetig und differenzierbar. Ein wesentliches Hilfsmittel für unsere Betrachtungen sind die so genannten Isoklinen.

Definition:

Für jede Konstante c heißen die Kurven $f(x,y)=c$ sowie $g(x,y)=c$ Isoklinen. Insbesondere nennt man $f(x,y)=0$, $g(x,y)=0$ Nullkline.

Isokline sind also Kurven gleicher Steigung der Lösung unserer Differentialgleichung. Es folgt sofort das

Lemma:

Jeder Schnittpunkt der beiden Nullkline ist ein stationärer Punkt.

Mit Hilfe der Nullklinen können wir also sehr schnell alle stationären Punkte unseres Systems bestimmen. Die Nullklinen, in Kombination mit den Vorzeichen der Funktionen zu beiden Seiten dieser, helfen uns auch dabei die Stabilitätseigenschaften der stationären Punkte zu überprüfen. Dazu benötigen wir noch einige Sätze über gewöhnliche Differentialgleichungen, die wir hier ohne Beweis angeben werde.

Satz über linearisierte Stabilität:

Gegeben sei eine autonome Differentialgleichung (8) mit einer Ruhelage (x_0, y_0) . Die Abbildungen f, g seien in einer Umgebung von (x_0, y_0) stetig differenzierbar und A sei die Linearisierung von (8) im Punkt (x_0, y_0) . Dann gilt:

1. Haben alle Eigenwerte von A negative Realteile, so ist (x_0, y_0) stabil und asymptotisch stabil.
2. Gibt es einen Eigenwert von A , dessen Realteil positiv ist, so ist (x_0, y_0) weder stabil noch asymptotisch stabil.
3. Haben alle Eigenwerte von A positiven Realteil, so ist (x_0, y_0) instabil.

In unserem Fall ergibt sich für die Linearisierung um eine Ruhelage (x_0, y_0)

$$\begin{pmatrix} \frac{d(x-x_0)}{dt} \\ \frac{d(y-y_0)}{dt} \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} x-x_0 \\ y-y_0 \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{pmatrix}_{x_0, y_0} \tag{9}$$

Für die Eigenwerte von A ergibt sich:

$$\begin{aligned} \det(A - \lambda I) = 0 &\Rightarrow \lambda^2 - (trA)\lambda + \det(A) = 0 \\ &\Rightarrow \lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left\{ trA \pm [(trA)^2 - 4 \det(A)]^{\frac{1}{2}} \right\}. \end{aligned} \tag{10}$$

Aus dieser Darstellung der Eigenwerte lassen sich die folgenden notwendigen und hinreichenden Bedingungen für asymptotische Stabilität gewinnen:

$$trA = f_x + g_y < 0, \quad \det(A) = f_x g_y - f_y g_x > 0. \tag{11}$$

Wir werden jetzt aus der Art und Weise, wie sich die Nullklinen schneiden, Kriterien für die Stabilität eines Punktes erarbeiten. Betrachten wir die Situation in Fig. 2

Schaut man sich die Vorzeichen der Funktionen zu beiden Seiten der Nullklinen an, so kann man auch Informationen über die Vorzeichen der Stabilitätsmatrix A bekommen. Läuft man z.B. auf einer Linie parallel zur x -Achse durch den Schnittpunkt, sieht man, dass der Funktionswert von f entlang dieser Linie abnimmt. Im Schnittpunkt muss also $f_x < 0$ gelten. Auf ähnliche Weise erhält man auch $f_y < 0$, $g_x > 0$ und $g_y < 0$. A hat also die Gestalt

$$\begin{pmatrix} - & - \\ + & - \end{pmatrix} \Rightarrow tr(A) < 0, \quad \det(A) > 0.$$

Also ist ein stationärer Punkt in dieser Situation immer asymptotisch stabil.

Wir haben gesehen, dass im Hodgkin-Huxley Modell auch periodische Lösungen vorkommen können. Wir interessieren uns also auch dafür, ob wir Bedingungen für die Nullklinen finden können, die periodische Lösungen ermöglichen. Dafür benötigen wir das

Abbildung 2: Nullklinen mit einem stabilen Schnittpunkt

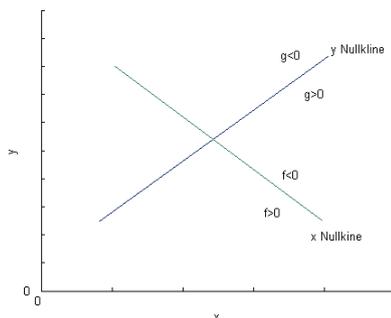
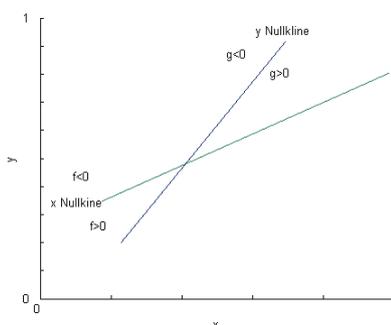


Abbildung 3: Nullklinen mit einem evtl. instabilen Schnittpunkt



Poincaré-Bendixon Theorem

Existiert eine abgeschlossene, positiv invariante Teilmenge M des Phasenraums, welche einen instabilen Punkt enthält, so existiert eine periodische Lösung in M .

Vorraussetzungen für einen instabilen stationären Punkt sind

$$\text{tr}(A) > 0, \quad \det(A) > 0. \quad (12)$$

Wir betrachten nun Fig. 3, aus der Graphik heraus können wir die folgenden Aussagen treffen:

$$\frac{dy}{dx} \Big|_{g=0} = -\frac{g_x}{g_y} > \frac{dy}{dx} \Big|_{f=0} = -\frac{f_x}{f_y} > 0. \quad (13)$$

Wobei die Gleichungen mit dem Satz über implizite Funktionen bewiesen werden können.

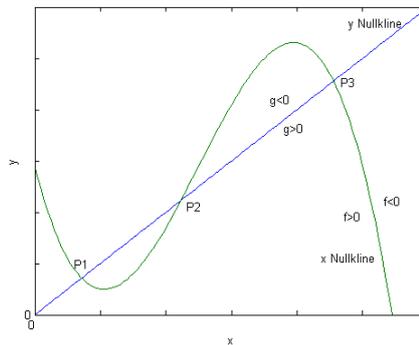
Für die Stabilitätsmatrix A muss gelten:

$$A = \begin{pmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} + & - \\ + & - \end{pmatrix} \quad (14)$$

Aus (13) und (14) können wir folgern:

$$\begin{aligned} & -\frac{g_x}{g_y} + \frac{f_x}{f_y} > 0 \\ \Rightarrow & -g_x f_y + f_x g_y > 0 \\ \Rightarrow & \det(A) > 0. \end{aligned} \quad (15)$$

Abbildung 4: Nullklinen mit 2 stabilen stationären Punkten und einem Sattelpunkt



Da es mit A wie (14) möglich ist $tr(A) > 0$ zu haben, ist es in dem in Fig. 3 dargestellten Fall möglich, dass periodische Lösungen auftreten. Nur die Existenz einer Menge M , wie von Poincaré-Bendixson gefordert, ist noch im konkreten Fall zu zeigen.

Ein dritter interessanter Fall tritt auf, wenn wir mehrere Schnittpunkte haben. Die Punkte P1 und P3 in Fig. 4 entsprechen der Situation, welche wir schon in Fig. 2 ausführlich betrachtet haben. Sie sind beide asymptotisch stabil. P2 jedoch zeigt eine andere Dynamik. Wie in der Situation Fig. 3 gilt für die Stabilitätsmatrix A wieder

$$A = \begin{pmatrix} + & - \\ + & - \end{pmatrix}$$

Wegen

$$\begin{aligned} 0 < \frac{dy}{dx}_{g=0} < \frac{dy}{dx}_{f=0} &\implies 0 < -\frac{g_x}{g_y} < -\frac{f_x}{f_y} \\ \implies \frac{f_x}{f_y} - \frac{g_x}{g_y} = f_x g_y - f_y g_x = \det(A) < 0 & \end{aligned} \quad (16)$$

können wir in (10) sehen, dass A 2 Eigenwerte mit verschiedenen Vorzeichen hat, P2 also ein Sattelpunkt ist.

5 Qualitative Analyse des FitzHugh-Nagumo Modells

In diesem Abschnitt werden wir die eben gewonnen Erkenntnisse nutzen um das FitzHugh-Nagumo Modell (7) zu untersuchen. Dabei werden wir unser Augenmerk auch darauf legen, in wie weit das Modell die experimentell bewiesenen Eigenschaften der Hodgkin-Huxley Gleichungen erfüllt. Wie wir im letzten Kapitel gesehen haben, verraten uns die Nullklinen eines ebenen Systems eine Menge über dessen Verhaltens. Die Nullklinen des Systems

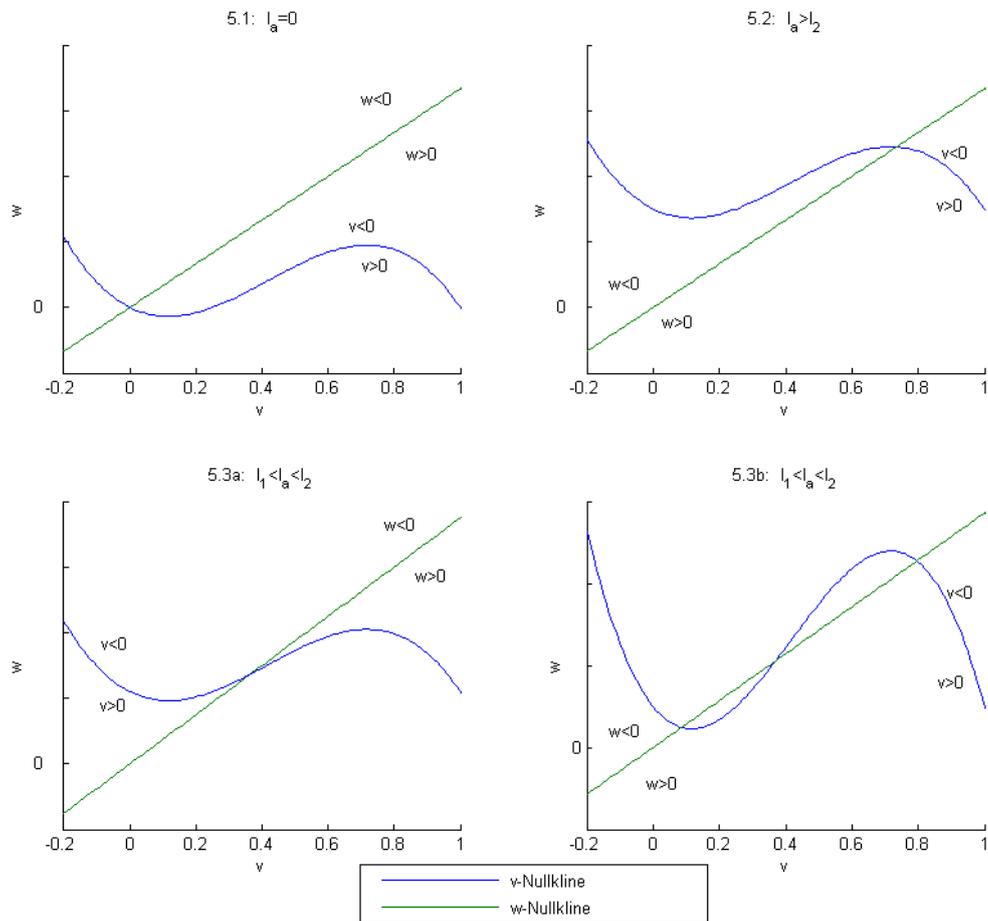
$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= v(a-v)(v-1) + w - I_a \\ \frac{dw}{dt} &= bv - \gamma w \end{aligned}$$

sind gegeben durch

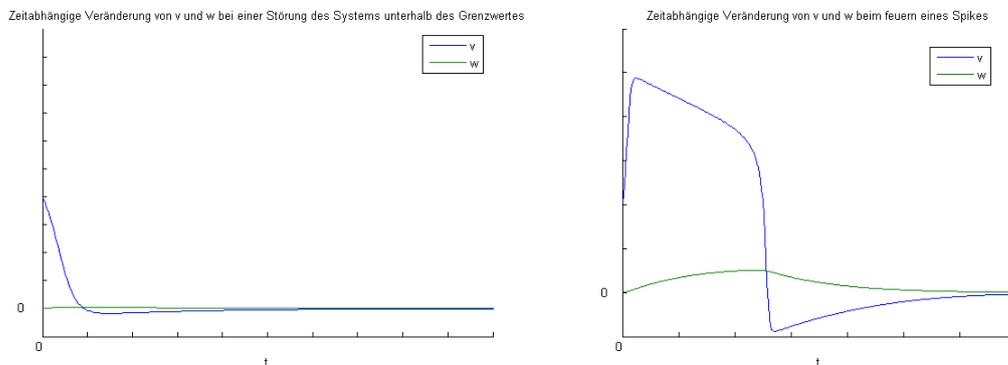
$$w = v(a-v)(v-1) + I_a, \quad v - \text{Nullkline} \quad (17)$$

$$w = \frac{b}{\gamma} v, \quad w - \text{Nullkline} \quad (18)$$

Durch unterschiedliche Wahl der angelegten Spannung I_a und der Parameter b und γ können im wesentlichen 4 verschiedene Fälle auftreten.

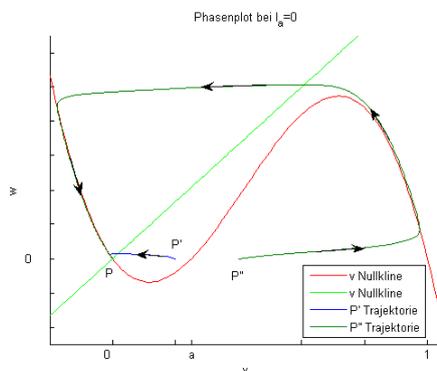


In 5.1 ist die angelegte Spannung 0. In Abschnitt 4 haben wir gesehen, dass der im Nullpunkt auftretende stationäre Punkt asymptotisch stabil ist. Diese Situation findet sich auch im Hodgkin-Huxley Modell wieder. Dort jedoch ist der Fixpunkt zusätzlich noch anregbar. Auch diese Charakteristik wird in unserem vereinfachten System übernommen. Schauen wir uns zunächst an wie sich v , unser Membranpotential, und w im Laufe der Zeit verhalten, wenn v um einen kleinen Wert gestört wird.



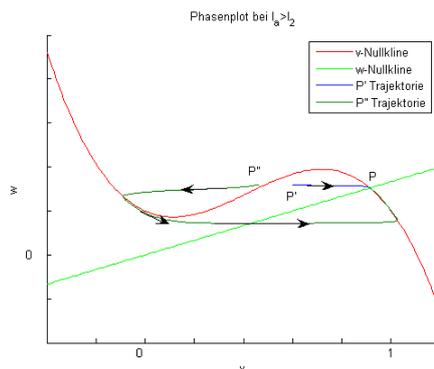
Wie man sieht, kehren nach einer kleinen Störung beide Werte sehr schnell wieder zu ihrem Ursprung zurück. Es wird also kein Spike erzeugt. Ist die Störung in der Membrankapazität aber groß genug, können wir ein ganz anderes Verhalten beobachten. Die ursprüngliche Störung wird sogar noch verstärkt und bevor sich die beiden Größen wieder zum Nullpunkt zurückbewegen, durchläuft die Zelle eine Phase negativen Potentials.

Noch anschaulicher wird dieses Verhalten im Phasenportrait

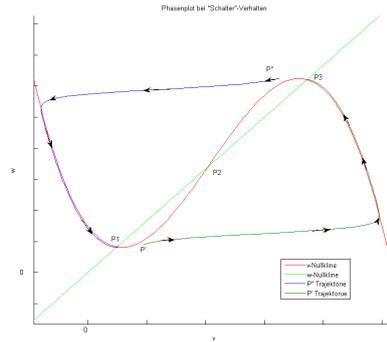


Hier erkennt man, dass ein Punkt der vom Fixpunkt P nach P' verschoben wird auf direkte Weise zu P zurückkehrt. Überschreitet die Störung jedoch die v -Nullkline auf der v -Achse, so läuft der Punkt auf einer weiten Bahn gegen den Uhrzeigersinn langsam zum Ursprung zurück.

Der Fall der in 5.2 dargestellt ist entspricht im wesentlichen dem eben diskutierten Fall. Der Fixpunkt ist asymptotisch stabil und anregbar, wie man im Phasenportrait gut erkennt.



Als nächstes untersuchen wir die Fälle 5.3a und 5.3b. 5.3b entspricht genau der Situation aus Fig. 4. Wir wissen also, dass hier 2 stabile stationäre Punkte und ein Sattelpunkt vorliegen. Der Sattelpunkt wirkt in dieser Situation wie ein Schalter. Anschaulich führt dies zu folgendem Verhalten. Wird ein Punkt ein wenig von einem der beiden stabilen Fixpunkte $P1$ oder $P3$ (Bezeichnung wie in Fig. 4) gestört, so kehrt der Punkt nicht wieder zu diesem zurück. Die Störung sorgt dafür, dass der Punkt weg von seiner ursprünglichen Lage wandert und vom jeweils anderen Fixpunkt angezogen wird. Befindet sich die Zelle im Ruhezustand, wird sie also von einer Störung dauerhaft in einen angeregten Zustand versetzt, also quasi angeschaltet. In diesem Zustand verbleibt die Zelle dann solange bis eine erneute Störung sie wieder in den Ruhezustand versetzt, also ausschaltet.

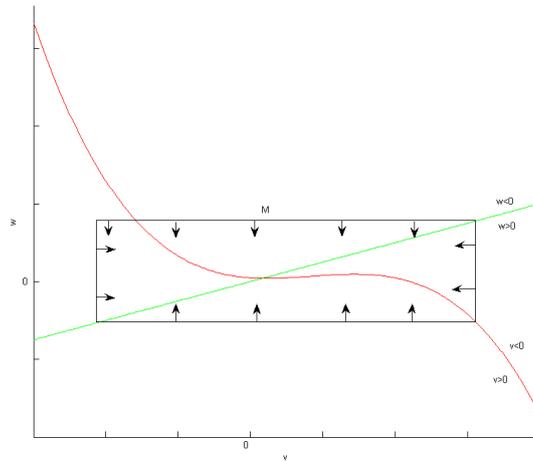


5.3a besitzt nur einen stationären Punkt, dessen Lage uns an Fig. 3 erinnert. Wir erinnern uns, dass es in dem dort besprochenen Fall möglich war einen instabilen Fixpunkt zu erhalten, der von einer stabilen periodischen Lösung umgeben ist. Die Bedingungen, die dafür noch zu überprüfen waren, sind zum einen $tr(A) > 0$, zum anderen die Existenz einer positiv invarianten Menge M um unseren Fixpunkt.

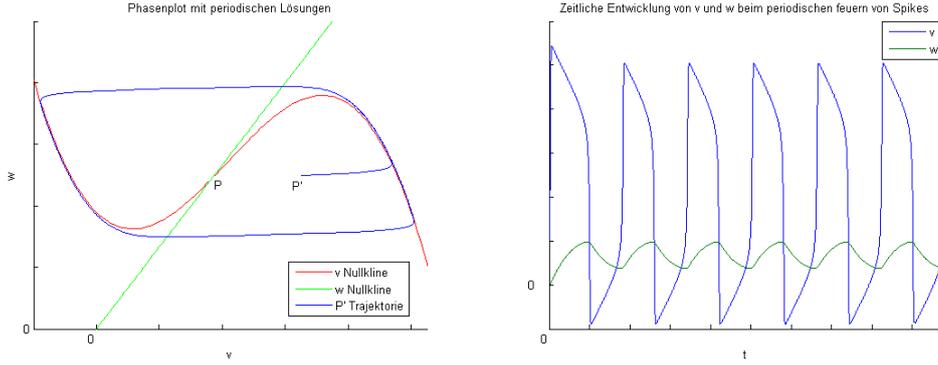
Unser Fixpunkt habe die Koordinaten (v_0, w_0) . Wir können nun die Spur der Stabilitätsmatrix A explizit angeben. Sie lautet:

$$tr(A) = f_v + g_w = (-3v_0^2 + 2(a+1)v_0 - a) + (-\gamma). \quad (19)$$

Da wir aus (15) wissen, dass f_v positiv ist, können wir $tr(A) > 0$ durch die Wahl des Parameters γ sichern. Eine den Voraussetzungen genügende Menge M lässt sich graphisch wie folgt finden.



Es lassen sich also mit dem FitzHugh-Nagumo Modell periodische Lösungen erzeugen. Dies entspricht dem periodischen Feuern von Spikes, welches ein Hauptmerkmal des Hodgkin-Huxley Modells ist und auch vielfach in Experimenten beobachtet wurde.



Das periodische Feuere von Signalen interessiert uns soweit, dass wir uns nun um Bedingungen für dessen Auftreten kümmern wollen. Da die FitzHugh-Nagumo Gleichungen bereits ein Modell des Hodgkin-Huxley Modells sind, liegt es nicht allzu fern dieses Modell noch weiter zu vereinfachen. Für unsere weiteren Betrachtungen vereinfachen wir dieses Modell nun noch weiter. Unsere Ansatz dabei ist es die kubische v -Nullkline stückweise linear zu approximieren. An diesem linearen Modell werden wir dann Bedingungen für das Auftreten periodischer Lösungen erarbeiten.

Für die stückweise lineare Approximation benötigen wir zunächst die lokalen Extrema der v -Nullkline. Diese ergeben sich als:

$$v_{1,2} = \frac{1}{3} \left[a + 1 \pm \{(a + 1)^2 - 3a\}^{1/2} \right]. \quad (20)$$

Mit den dazugehörigen Funktionswerten

$$w_{1,2} = v_{1,2}(v_{1,2} - a)(1 - v_{1,2}) + I_a. \quad (21)$$

So ergibt sich als Approximation der Nullkline die folgende Funktion

$$\tilde{f}(v) = \begin{cases} \frac{w_1}{v_1}v + I_a, & \text{falls } v \leq v_1 \\ \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1}v + w_1 - v_1 \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} + I_a, & \text{falls } v_1 < v \leq v_2 \\ \frac{-w_2}{1 - v_2}v + w_2 - v_2 \frac{-w_2}{1 - v_2} + I_a, & \text{falls } v_2 \leq v \end{cases} \quad (22)$$

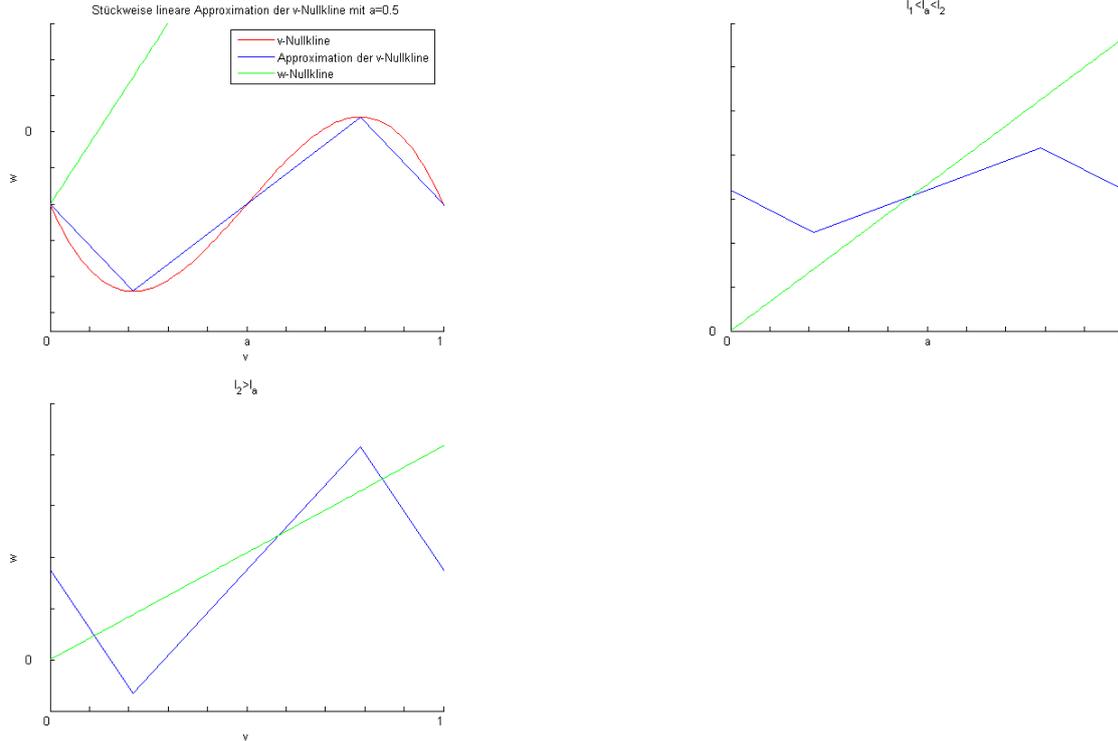
Wie man anhand der Graphen erkennt, ist also eine zwingende Voraussetzung für das Auftreten von periodischen Lösungen, dass die Steigung der v -Nullkline im Schnittpunkt geringer ist als die der w -Nullkline. In unserem linearisierten Modell können wir beide Steigungen explizit angeben. So verlangen wir

$$\frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} < \frac{b}{\gamma}. \quad (23)$$

Desweiteren muss der Schnittpunkt der beiden Nullklinen zwischen v_1 und v_2 gelegen sein. Mit Hilfe dieser Forderung erhalten wir Grenzen für unsere angelegte Spannung I_a , die periodische Lösungen ermöglichen.

Aus (18) und (22) erhalten wir die folgende Darstellung für den Schnittpunkt \tilde{v} :

$$\begin{aligned} \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} \tilde{v} + w_1 - v_1 \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} + I_a &= \frac{b}{\gamma} \tilde{v} \\ \Rightarrow \left(\frac{b}{\gamma} - \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} \right) \tilde{v} &= I_a + w_1 - v_1 \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} \\ \Rightarrow \tilde{v} &= \left(\frac{b}{\gamma} - \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} \right)^{-1} \left(I_a + w_1 - v_1 \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} \right). \end{aligned} \quad (24)$$



Mit der Forderung $v_1 < \tilde{v} < v_2$ ergibt sich also

$$\begin{aligned}
 v_1 &< \left(\frac{b}{\gamma} - \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} \right)^{-1} (I_a + w_1 - v_1 \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1}) < v_2 \\
 \Rightarrow v_1 \left(\frac{b}{\gamma} - \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} \right) - (w_1 - v_1 \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1}) &< I_a < v_2 \left(\frac{b}{\gamma} - \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} \right) - (w_1 - v_1 \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1}) \\
 \Rightarrow \frac{(v_1 (\frac{b}{\gamma} - \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1}) - (v_1(v_1 - a)(1 - v_1) - v_1 \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1}))}{2} &< I_a < \frac{(v_2 (\frac{b}{\gamma} - \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1}) - (v_1(v_1 - a)(1 - v_1) - v_1 \frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1}))}{2}.
 \end{aligned} \tag{25}$$

Es bleibt zu beachten, dass I_a auch in dem Term $w_2 - w_1$ enthalten ist, dort jedoch wegfällt, wie man anhand von (21) sehen kann. Zusammenfassend treten periodische Lösungen also genau dann auf, wenn (25) und die folgenden 2 Bedingungen erfüllt sind.

$$tr(A) = f_v + g_u = (-3v_0^2 + 2(a + 1)v_0 - a) + (-\gamma) > 0,$$

$$\frac{w_2 - w_1}{v_2 - v_1} < \frac{b}{\gamma}.$$

Nach dem wir nun das FitzHugh-Nagumo Modell eingehend untersucht haben, stellen wir fest, dass wir damit ein gutes qualitatives Modell des Hodgkin-Huxley Modells gefunden haben. Alle Lösungsverhalten, die wir in unserem 2-dimensionalen Modell gefunden haben, konnten auch im Hodgkin-Huxley Modell numerisch nachgewiesen werden. Auch wurden alle hier dargestellten Verhaltensweisen durch Experimente an realen Zellen nachgewiesen.

Quellen:

- J.D. Murray, *Mathematical Biology 1. An Introduction*, 2002, *Springer*
- R. FitzHugh, Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations, 1960, *The Journal of General Physiology* 43
- R. FitzHugh, Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, 1961, *Biophysical Journal* 1
- R. Gunesch, *Vorlesungsskript Gewöhnliche Differentialgleichungen*, 2006