

# FitzHugh–Nagumo modellen

## – matematisk modellering af signaler i nerve- og muskelceller

TORSTEN TRANUM RØMER, Frederiksberg Gymnasium

Fagene matematik og idræt supplerer hinanden godt inden for en lang række emner. Et af disse emner er beskrivelsen af de signaler, der aktiverer bl.a. menneskekroppens skeletmuskler – de såkaldte aktionspotentialer. Matematisk omhandler beskrivelsen af disse signaler koblede differentialligninger. Der findes mange modeller på området, hvoraf de fleste er for komplicerede til gymnasiebrug. En model der dog er tilgængelig for en dygtig gymnasieelev – fx til en SRP – er den såkaldte FitzHugh–Nagumo model (herefter FHN–model) som består af to koblede differentialligninger, og som i kombination med idrætsfaget kan give en god indsigt i mekanismerne bag eksplosiv muskelkraft.

### Teori

Inden vi går i gang med at analysere FHN–modellen skitseres den nødvendige matematiske teori. Der er mange måder at analysere to koblede differentialligninger på, og analysen kan blive vilkårligt svær. Mange koblede differentialligninger kan ikke løses analytisk, hvilket også er tilfældet med FHN modellen. I denne artikel præsenteres en analyse, der dels bygger på lineær algebra og Taylorudvikling samt basisviden inden for differentialregning hos gymnasieelever med matematik A og dels muligheder med TI Nspire CAS software. Det grafiske arbejde er lavet vha. en Nspire skabelon (se link til sidst i artiklen), som løser to koblede differentialligninger. Alternativt kan analysen foretages via menuen 'grafindtastninger–differentialligninger' som har de samme funktionaliteter og god brugerflade, og hvor man tilmed kan koble flere end to differentialligninger.

### Lineære og ikke–lineære systemer

Et simpelt system af to koblede differentialligninger er det såkaldte lineære system. Dette er et system på formen

$$x' = ax + by \quad (1a)$$

$$y' = cx + dy \quad (1b)$$

Et fikspunkt, altså en  $x$ - og en  $y$ -værdi hvor systemet er stationært, for ligningssystemet (1) bestemmes som løsningen til ligningerne  $x' = 0$  og  $y' = 0$ , idet disse to ligninger netop fastslår, at hverken variabelen  $x$  eller  $y$  ændrer sig over tid. Fikspunktet betegnes  $(x^*, y^*)$ .

Systemet (1) skrives på matrixform som

$$\mathbf{x}' = A\mathbf{x} \quad \text{hvor} \quad A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \quad \text{og} \quad \mathbf{x} = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}.$$

Her er vektorer skrevet med **fed** skrift.

For et ikke–lineært system på den generelle form

$$x' = f(x, y) \quad (2a)$$

$$y' = g(x, y) \quad (2b)$$

hvor (2) ikke har formen (1), kan man udføre en såkaldt linearisering. Denne metode går ud på, at man ved Taylorudvikling, beregner den lineære tilnærmelse til systemet omkring et fikspunkt.

Det lineariserede system udtrykkes med variabelnavnene  $u$  og  $v$  for ikke at bruge samme variabelnavne som det lineære system der tilnærmes. Det har følgende form:

$$\begin{pmatrix} u' \\ v' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} + \text{højereordens led} \quad (3)$$

Matricen kaldes Jakobimatricen for systemet og højereordens leddene er så små, at vi ser bort fra dem<sup>1)</sup>.

Den afsluttende del af analysen består i at karakterisere fikspunkter. Der er i denne artikel ikke plads til en detaljeret gennemgang af de forskellige fikspunktstyper. For en grundig gennemgang se [1] side 126–137.

Et fikspunkts type vurderes ud fra nogle kriterier. Til dette formål får vi brug for definitioner af spor og determinant af matricen  $A$  samt en dertilhørende sætning.

**Definition** For en matrice  $M = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$  benævnes *sporet* for

$M$  med  $Tr$  (eng.: trace) og er givet ved  $Tr = a + d$ .

**Definition** For en matrice  $M = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$  benævnes *determinanten* for  $M$  med  $\Delta$  og er givet ved  $\Delta = a \cdot d - c \cdot b$ .

**Sætning 1**<sup>2)</sup> Lad matricen  $A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$  være enten matricen

for et lineært system af to koblede differentialligninger eller lineariseringen af et ikke–lineært system af to koblede differentialligninger. Om fikspunktet  $(x^*, y^*)$  gælder:

$(x^*, y^*)$  er stabilt hvis  $Tr < 0$  og  $\Delta > 0$

$(x^*, y^*)$  er ustabil hvis  $Tr > 0$  og  $\Delta > 0$

$(x^*, y^*)$  er et sadelpunkt hvis  $\Delta < 0$

Bemærkning: For  $Tr^2 - 4\Delta = 0$ ,  $Tr = 0$  og  $\Delta = 0$  skal der yderligere analyse til for at udtale sig om fikspunktets opførsel.

## FitzHugh–Nagumo modellen

Et elektrisk signal, der aktiverer kroppens nerve- og muskelceller kaldes et aktionspotentiale. FHN-modellen beskriver et aktionspotentiale og er en forsimpning af den mere detaljerede Huxley–Hudgkin model. FHN-modellen består af to koblede differentialligninger, og findes i lidt varierende udgaver.

Vi tager her udgangspunkt i en form, der tydeliggør dynamikken i de indgående variable<sup>3)</sup>:

$$V' = V - \frac{V^3}{3} - w + I_{\text{ext}} \quad (4a)$$

$$w' = \frac{1}{\tau}(V + a - bw) \quad (4b)$$

Modellens variable og parametre er:

$V$ : Den elektriske spændingsforskel (elektriske potentiale) på tværs af en cellemembran.

$w$ : En ”recovery”variabel, der sikrer, at strømmen gennem cellemembranen vender retning, når det elektriske potentiale  $V$  bliver for stort.

$I_{\text{ext}}$ : En ekstern elektrisk stimulans.

$\tau$ : En tidsskalakonstant, der styrer, hvor hurtigt  $w$  ændrer sig i forhold til  $V$ .

$a$  og  $b$ : Dimensionsløse modelparametre, der beskriver kinetikken af variabelen  $w$ .

En skematisk illustration af et *aktionspotentiale* (AP) kan ses på figur 1. Det er grundlæggende karakteristika ved dette AP, som FHN-modellen forsøger at beskrive. En nerve- eller muskelcelle har et hvilemembranpotentiale på  $-70$  mV. Påvirkes denne værdi ved en ekstern elektrisk stimulans (irritament) ( $I_{\text{ext}}$  i FHN-modellen), så tærskelværdien på  $-55$  mV passerer, bliver et AP udløst. Den første del af processen, hvor membranpotentialet vokser, kaldes *depolarisering*. Her åbner cellen først for natriumkanalerne, så  $\text{Na}^+$ -ioner strømmer ind i cellen. Processen forstærker sig selv men bevirker samtidig, at  $\text{K}^+$ -ioner diffunderer hurtigere ud af cellen. I starten vokser membranpotentialet hurtigt, men efter kort tid starter en repolarisering, hvorved potentialet aftager brat bl.a. fordi åbne natriumkanaler inaktiveres. Ofte ender potentialet under udgangspunktet på  $-70$  mV. Dette kaldes *hyperpolarisering*.

Efter et AP er der en såkaldt refraktærperiode, i hvis første del (absolut refraktærperiode) depolarisering slet ikke kan finde sted, og i hvis anden del (relativ refraktærperiode) denne kun kan finde sted ved et højere irritament end normal. Jo kraftigere et irritament er, jo tidligere i den relative refraktærperiode kan det bevirke et nyt AP. Det er bl.a. derfor at et kraftigere irritament ikke giver et kraftigere AP men i stedet en højere frekvens af AP'er. Det er altså samspillet mellem refraktærperiodens længde og irritamentets størrelse, der bestemmer, hvornår et nyt aktionspotentiale kan skydes af. Et aktionspotentiale varer kun få millisekunder. For en detaljeret gennemgang se [3] side 33–41 og 110.

Figur 1  
Skematisk fremstilling af aktionspotentialer.

## Modelvariabelen $V$

Ser vi udelukkende på  $V$ -afhængigheden af (4a), kan vi få et simpelt indblik i dynamikken. For positivt membranpotentiale stiger  $V$  eksponentielt for små værdier, hvilket udtrykkes i det første led af (4a) med<sup>4)</sup>  $V' = V$ . Fysiologisk vender ionstrømmen retning, når potentialet  $V$  bliver for stort.

Dette modelleres gennem leddet  $-\frac{V^3}{3}$ . Altså vokser  $V' = V - \frac{V^3}{3}$

stort set eksponentielt ( $V' = V$ ) for  $0 < V \ll 1$  og holder sig positiv for  $V < \sqrt{3}$ .

Bliver  $V > \sqrt{3}$  sørger leddet  $-\frac{V^3}{3}$  for, at  $V'$  bliver negativt, så  $V$  ikke bliver meget positiv, idet  $V' < 0$  for  $V > \sqrt{3}$  og  $V' > 0$  for  $V < \sqrt{3}$ . Tilsvarende for negative værdier af  $V$ .

Dette stemmer netop overens med fysiologiske målinger på aktionspotentialer, der vokser stejlt op til en høj positiv  $V$ -værdi, hvorefter  $V$  aftager brat til en negativ værdi, der numerisk set er mindre end den er positive top. Efter at  $V$  har antaget minimum opbygges det langsomt til en nul-værdi, hvorfra det på ny kan gennemløbe en cyklus.

## Undersøgelse af nullclines

En nullcline (eller ligevægtskurve) er en kurve i faserummet, et  $(V, w)$ -koordinatsystem, hvor den tidsafledte af en variabel er nul. Et systems fikspunkter findes der, hvor nullclines skærer hinanden.

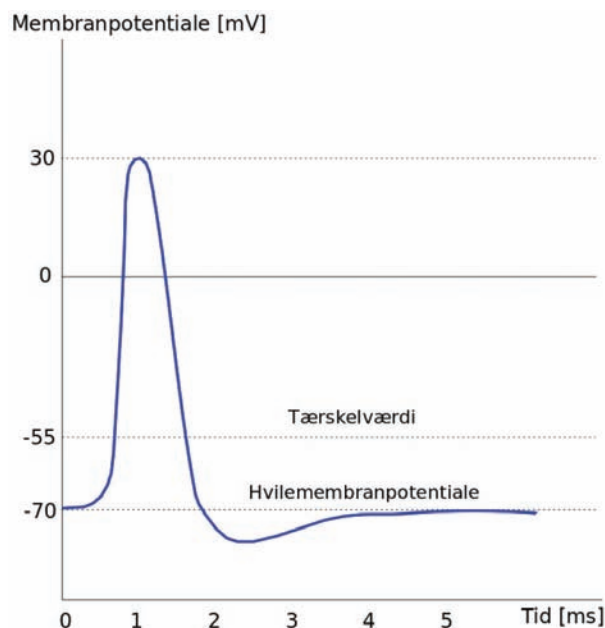
Nullclines bestemmes:

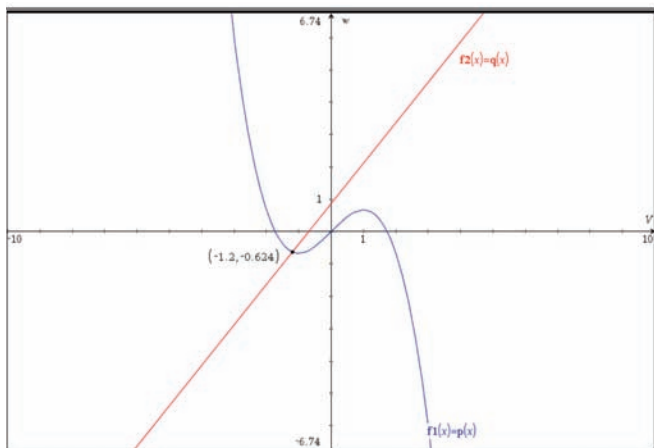
$$V' = 0 \Rightarrow V - \frac{V^3}{3} - w + I_{\text{ext}} = 0 \Leftrightarrow w = -\frac{V^3}{3} + V + I_{\text{ext}}$$

$$w' = 0 \Rightarrow \frac{1}{\tau}(V + a - bw) = 0 \Leftrightarrow w = \frac{1}{b}V + \frac{a}{b}$$

Vi døber nu, for senere reference, de to funktioner for nullclines

$$p(V) = -\frac{V^3}{3} + V + I_{\text{ext}} \text{ og } q(V) = \frac{1}{b}V + \frac{a}{b}.$$



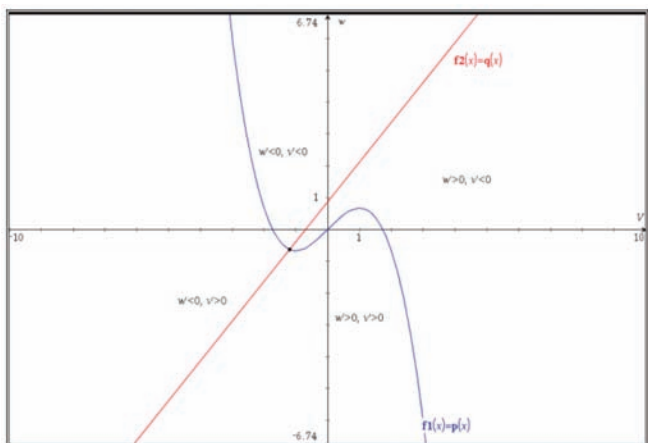


Figur 2  
De to nullclines for FHN-modellen, plottet for værdierne  $a = 0,7$ ,  $b = 0,8$ ,  $\tau = 13$  og  $I_{\text{ext}} = 0$ . Bemærk, at grafeditoren i Nspire kun accepterer  $x$  som uafhængig variabel – derfor svarer  $x$  til  $V$ . Fikspunktets koordinater bestemt med grafværktøjet stemmer overens med det beregnede.

På figur 2 kan de to nullclines  $p(V)$  og  $q(V)$  ses plottet i et  $(V, w)$ -koordinatsystem – altså i faserummet. Fikspunktets koordinater er indtegnet.

I FHN-modellen sikrer leddet  $I_{\text{ext}}$  i (4a), at den kubiske nullcline kan bevæges lodret, mens den lineære opførsel  $a - bw$  i ligning (4b) sikrer, at den lineære nullcline er skrå og med mulighed for at variere både hældningskoefficient og skæring med den lodrette akse. Matematisk er antallet af skæringer mellem de to nullclines mellem et og tre, afhængigt af parameterne  $a$ ,  $b$  og  $I_{\text{ext}}$ . Med et passende krav til værdien af  $b$  kan det sikres, at der kun vil være en skæring mellem de to nullclines og dermed kun et fikspunkt. Dette giver fysiologisk set den bedste model.

Fikspunktets koordinater kan bestemmes analytisk ved at løse ligningen  $p(V) = q(V)$  og med parameterværdierne  $a = 0,7$ ,  $b = 0,8$ ,  $\tau = 13$  og  $I_{\text{ext}} = 0$  fås i overensstemmelse med Nspires grafiske løsningsværktøj fikspunktet  $(V^*, w^*) = (-1,19941, -0,624259)$ . Monotoniforholdene for  $V$  og  $w$  kan nu bestemmes på baggrund af nullclines:



$$V' > 0 \Rightarrow V - \frac{V^3}{3} - w + I_{\text{ext}} > 0 \Leftrightarrow w < -\frac{V^3}{3} + V + I_{\text{ext}}$$

$$w' > 0 \Rightarrow \frac{1}{\tau}(V + a - bw) > 0 \Leftrightarrow w < \frac{1}{b}V + \frac{a}{b}$$

Tilsvarende udregninger laves for de negative værdier af  $V$  og  $w$  og resultatet ses i figur 3.

### Linearisering af modellen og karakterisering af fikspunkt

Ved at skrive systemet (4) som

$$V' = f(V, w) \tag{5a}$$

$$w' = g(V, w) \tag{5b}$$

Opskrives ligningerne (2):

$$\begin{pmatrix} V' \\ w' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial V} & \frac{\partial f}{\partial w} \\ \frac{\partial g}{\partial V} & \frac{\partial g}{\partial w} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} V \\ w \end{pmatrix} + \text{højereordens led}$$

Dette giver Jacobimatricen

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial V} & \frac{\partial f}{\partial w} \\ \frac{\partial g}{\partial V} & \frac{\partial g}{\partial w} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -V^2 + 1 & -1 \\ \frac{1}{\tau} & \frac{-b}{\tau} \end{pmatrix}$$

Jacobimatricen evalueres nu i fikspunktet  $(V^*, w^*)$ , hvilket giver:

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial V} & \frac{\partial f}{\partial w} \\ \frac{\partial g}{\partial V} & \frac{\partial g}{\partial w} \end{pmatrix}_{(V^*, w^*)} = \begin{pmatrix} -(V^*)^2 + 1 & -1 \\ \frac{1}{\tau} & \frac{-b}{\tau} \end{pmatrix}$$

Vi ved fra sætning 1, at vi på korrekt vis kan karakterisere fikspunktets stabilitet ved at se på fortegn af spor og determinant af Jacobimatricen. Vi får:

$$\begin{aligned} \text{Tr} &= -(V^*)^2 + 1 - \frac{b}{\tau} \\ \Delta &= \frac{-b}{\tau} \cdot (-(V^*)^2 + 1) + \frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau} \cdot (b(V^*)^2 + 1 - b) \end{aligned}$$

Vi kan nu opstille kriterierne:

Stabilt fikspunkt:  $\text{Tr} < 0 \Rightarrow V^* < -\sqrt{1 - \frac{b}{\tau}}$  eller  $V^* > \sqrt{1 - \frac{b}{\tau}}$   
med  $\sqrt{1 - \frac{b}{\tau}} = 0,96874$ , hvor de tidligere angivne parameter-

værdier er anvendt. Dertil kommer kravet  $\Delta > 0$ , hvilket i denne artikel ikke udregnes generelt, idet dette vil kræve en egenverdianalyse. I stedet tjekkes det blot i konkrete tilfælde om  $\Delta > 0$  er opfyldt.

$$\text{Ustabilt fikspunkt: } \text{Tr} > 0 \Rightarrow -\sqrt{1 - \frac{b}{\tau}} < V^* < \sqrt{1 - \frac{b}{\tau}}$$

Jf. sætning 1 skal det herefter i hvert tilfælde undersøges om  $\Delta > 0$ .

Figur 3  
Monotoniforhold for  $V$  og  $w$ .

Man kan på tilsvarende vis udregne et krav for, at  $T^2 - 4\Delta \neq 0$ . Dette vil vi ikke gøre som et generelt udtryk, idet dette bliver ret besværligt, men blot opfordre til at værdien udregnes i hvert konkret tilfælde, hvor parametrene  $b$  og  $\tau$  antager bestemte værdier. Det skal bemærkes, at stabile og ustabile fikspunkter kan opdeles i en række typer, bl.a. spiraler, nodes (eng.), centre og stjerner. Disse inddelinger er spændende men undladt i denne artikel for at begrænse omfanget. Interesserede kan fx se [1] s. 134–137.

### Ekstremumsundersøgelse af kubisk nullcline<sup>5)</sup>

Vi kan på baggrund af helt normal A-niveau matematik fra gymnasiet sige en del om fikspunktets stabilitet når  $I_{\text{ext}} \neq 0$ . Vi lader derfor  $I_{\text{ext}} \neq 0$  og foretager en ekstremumsundersøgelse:

$$p'(V) = 0 \Leftrightarrow -V^2 + 1 = 0 \Leftrightarrow V = \pm 1$$

Vi kan nu opstille et simpelt kriterie for, om den lineære nullcline  $q(V)$  skærer den kubiske  $p(V)$  på det midterste stykke mellem lokalt minimum og lokalt maksimum, hvilket er af-

gørende for stabiliteten. Det antages i det følgende, at der kun er en skæring mellem den kubiske og den lineære nullcline.

Da  $p(-1) = -\frac{2}{3} + I_{\text{ext}}$  ses det at:

Hvis  $q(-1) < -\frac{2}{3} + I_{\text{ext}}$ :  $q(V)$  skærer  $p(V)$  til højre for  $p(V)$ 's minimum. Dette svarer til et ustabil fikspunkt.

Hvis  $q(-1) > -\frac{2}{3} + I_{\text{ext}}$ :  $q(V)$  skærer  $p(V)$  til venstre for  $p(V)$ 's minimum. Dette svarer til et stabilt fikspunkt.

Hvis  $q(1) > \frac{2}{3} + I_{\text{ext}}$ :  $q(V)$  skærer  $p(V)$  til venstre for  $p(V)$ 's maksimum. Dette svarer til et ustabil fikspunkt.

Hvis  $q(1) < \frac{2}{3} + I_{\text{ext}}$ :  $q(V)$  skærer  $p(V)$  til højre for  $p(V)$ 's maksimum. Dette svarer til et stabilt fikspunkt.

### Numerisk løsning af FHN-modellen

FHN-modellen er som sagt ikke analytisk løslbar, og vi har derfor benyttet et af Nspires værktøjer til numerisk løsning. Den anvendte skabelon benytter sig af en fjerde ordens Runge–Kutta algoritme. Bruger man menuen 'grafindtastninger–differentialligninger' kan man vælge mellem en Euler- og en Runge–Kutta algoritme. Det kan dog sagtens lade sig gøre at arbejde numerisk i Nspire ved egen kraft, fx ved at benytte regnearket

#### Eksempel 1 Stabilt fikspunkt

Vi anvender parameterværdierne  $a = 0,7$ ,  $b = 0,8$ ,  $\tau = 13$  og  $I_{\text{ext}} = 0$ , hvilket er typiske parameterværdier<sup>6)</sup>.

Ved at sætte de to nullclines lig hinanden giver dette fikspunktet:  $(V^*, w^*) = (-1, 19941, -0,624259)$ .

Evalueres spor og determinant af Jakobimatricen i dette fikspunkt fås:

$$\begin{aligned} Tr &= -V^2 + 1 - \frac{b}{\tau} = \\ &= -(-1,19941)^2 + 1 - \frac{0,8}{13} = -0,50012 < 0 \end{aligned}$$

Dette stemmer overens med kravet

$$V^* < -\sqrt{1 - \frac{b}{\tau}} \text{ eller } V^* > \sqrt{1 - \frac{b}{\tau}} \text{ da } \sqrt{1 - \frac{b}{\tau}} = 0,968742$$

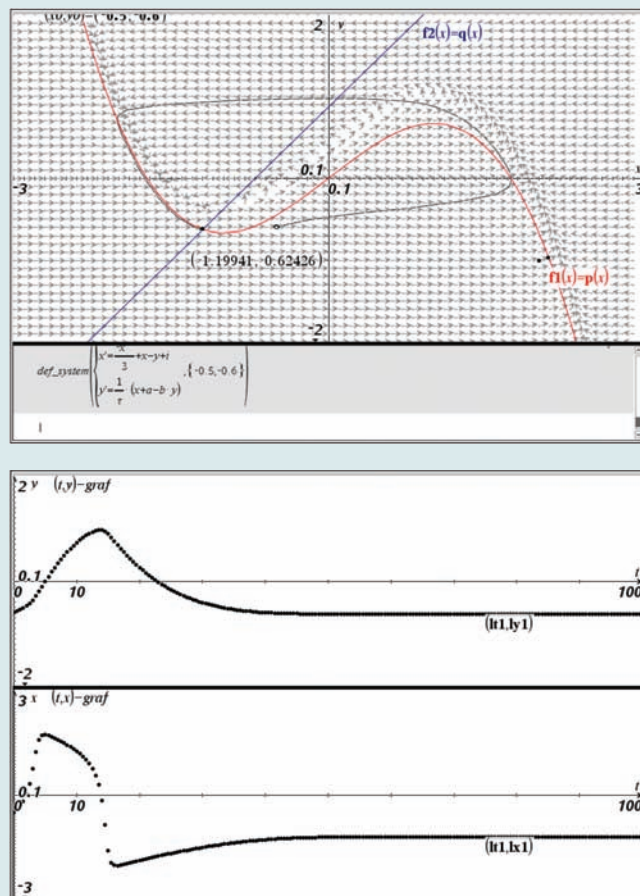
Vi fortsætter med at anvende sætning 1 for at sikre, at analysen er lovlig:

$$\Delta = \frac{1}{\tau} \cdot (bV^2 + 1 - b) = 0,1039 > 0$$

$$Tr^2 - 4\Delta = 5,2347 \neq 0.$$

Der er altså tale om et stabilt fikspunkt.

Figur 4 viser resultater fra Nspire-skabelonen til numerisk løsning.



Figur 4

Et eksempel på FHN-modellen for parameterværdierne  $a = 0,7$ ,  $b = 0,8$ ,  $\tau = 13$  og  $I_{\text{ext}} = 0$ .  $x$  svarer til  $V$  og  $y$  svarer til  $w$ . Det ses øverst, at fikspunktet er stabilt og efter en næsten fuld ekskursion i faserummet finder fasepunktet hvile når det rammer fikspunktet. Dette svarer altså til et aktionspotential, der udsendes og derefter dør hen. Refraktærperioden ses (nederst på  $(t,x)$ -graf) som en (uendelig) lang opbygning mod hvileniveauet.



### Eksempel 2 Ustabilt fikspunkt

Vi anvender parameterverdierne  $a = 0,7$ ,  $b = 0,8$ ,  $\tau = 13$  og  $I_{\text{ext}} = 0,5$ .

$I_{\text{ext}} \neq 0$  medfører, at den kubiske nullcline forskydes opad, og altså vil fikspunktet for givne værdier af  $a$ ,  $b$  og  $\tau$  opføre sig anderledes, end hvis  $I_{\text{ext}} = 0$ .

Skæring mellem nullclines giver fikspunktet  $(V^*, w^*) = (-0,804848, 1,88106)$ . Evalueres spor af Jakobimatrixen i dette fikspunkt fås:

$$\begin{aligned} Tr &= -V^2 + 1 - \frac{b}{\tau} = \\ &= -(-0,804848)^2 + 1 - \frac{0,8}{13} = 0,29068 > 0 \end{aligned}$$

Dette stemmer overens med kravet

$$-\sqrt{1 - \frac{b}{\tau}} < V^* < \sqrt{1 - \frac{b}{\tau}} \text{ da } \sqrt{1 - \frac{b}{\tau}} = 0,968742$$

For at sikre, at analysen er korrekt, udregnes som før:

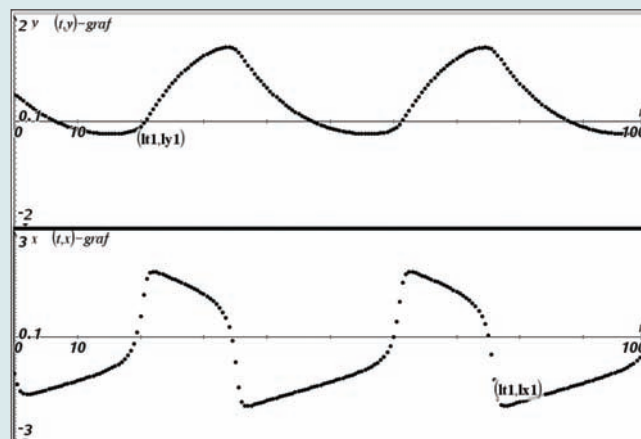
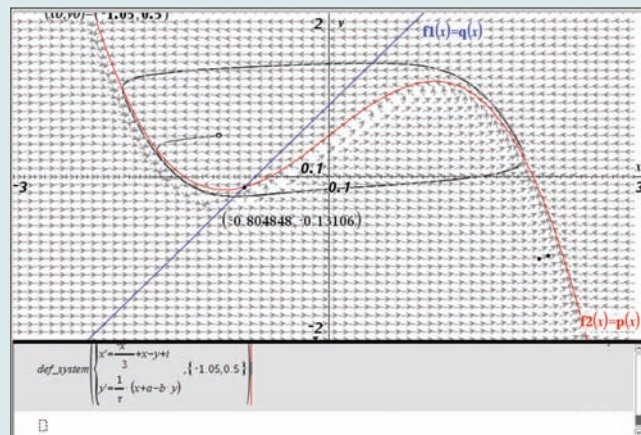
$$\Delta = \frac{1}{\tau} \cdot (bV^2 + 1 - b) = 0,05525 > 0$$

$$Tr^2 - 4\Delta = -0,13651 \neq 0.$$

Der er altså tale om et ustabil fikspunkt.

Vi kan supplere den netop udførte fikspunktsanalyse med en normal ekstremumsundersøgelse som beskrevet ovenfor. Vi starter med at beregne  $q(-1) = -0,375$  og  $q(1) = 2,125$ , hvilket giver et kriterium om ustabil fikspunkt for  $0,291667 < I_{\text{ext}} < 1,45833$ . For alle andre værdier af  $I_{\text{ext}}$  er fikspunktet stabilt.

Med  $I_{\text{ext}} = 0,5$  skal vi derfor have et ustabil fikspunkt og dermed oscillerende løsninger, der modellerer på hinanden følgende aktionspotentialer. At dette netop er tilfældet ses i figur 5. Visuelt er det tydeligt, at der i faserummet er tale om en grænsecykel.



Figur 5

Et eksempel på FHN-modellen for parameterverdierne  $a = 0,7$ ,  $b = 0,8$ ,  $\tau = 13$  og  $I_{\text{ext}} = 0,5$ .  $x$  svarer til  $V$  og  $y$  svarer til  $w$ . Det ses, at fikspunktet er ustabil og fasepunktet udfører cykliske bevægelser i faserummet (øverst). I det nedre panel ses nederst på hinanden følgende aktionspotentialer,  $(t, x)$ -graf. I samme panel øverst ses  $w(t)$  som  $(t, y)$ -grafen, som ikke umiddelbart har en fysiologisk fortolkning.

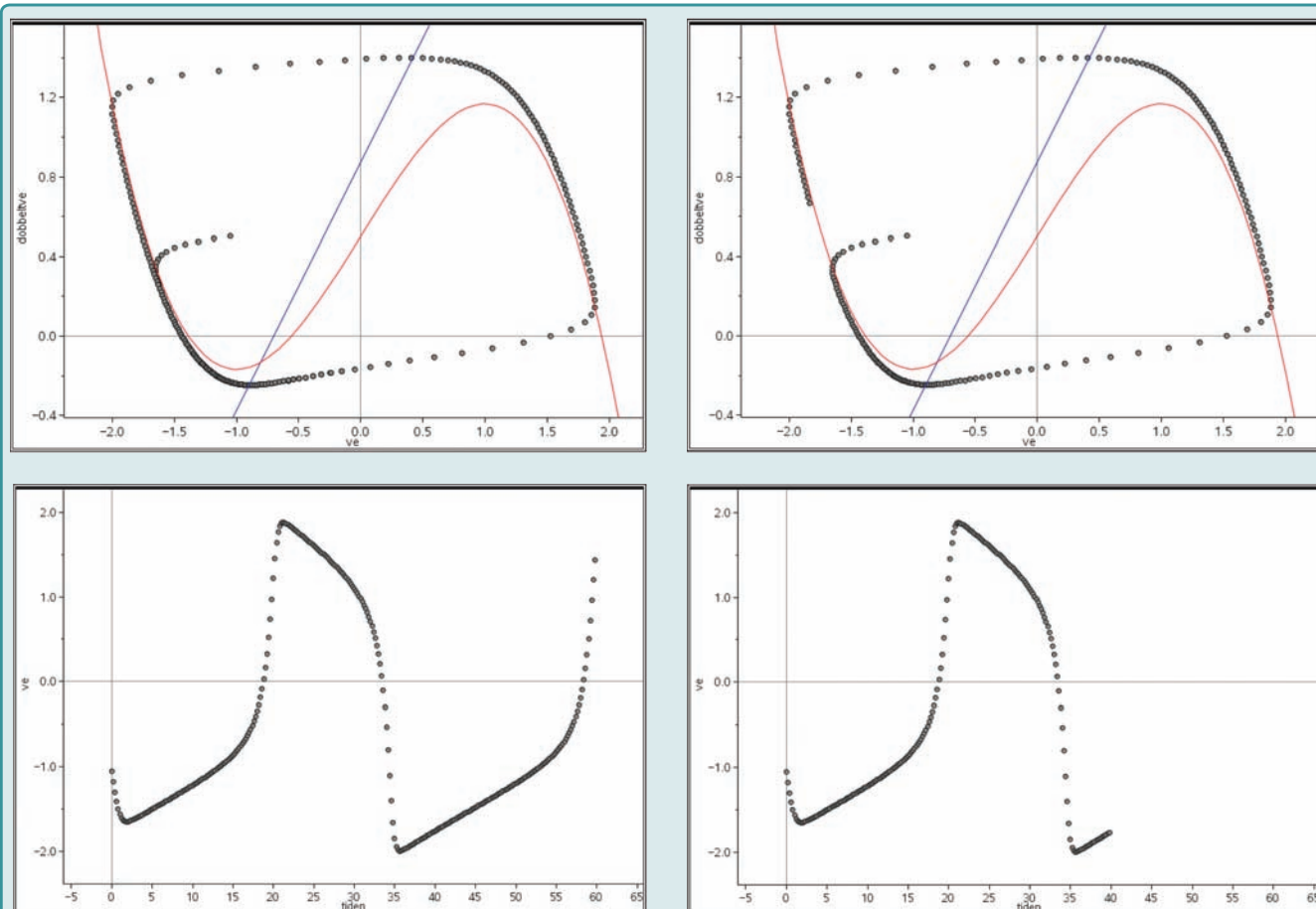
til løsning ved Eulers metode. Her kendes værdien af en variabel,  $x$ , samt variabelens ændring per tid,  $x'$ , hvorfra variabelens værdi tidsrummet  $\Delta t$  senere estimeres som  $x_{i+1} = x_i + x'_i \Delta t$ . Metoden bygger altså på en tilnærmelse til lineær bevægelse i korte tidsrum. Har man ligeledes ligninger der bestemmer  $x'$  som funktion af  $x$  kan  $x'_{i+1}$  også beregnes ud fra  $x_{i+1}$ .

Eulers metode anvendt på FHN-modellens  $V$ ,  $w$ ,  $V'$  og  $w'$  er opstillet skematisk nederst i boksen på næste side, hvor man skal forestille sig, at hver rubrik svarer til en rubrik i et Nspire regneark. Ved at markere de beregnede felter og trække med musen, beregnes hurtigt flere hundrede punkter. Når punkterne er beregnet laves en hurtigraf, hvilket ses i figur 6. Her er

også de to nullclines indtegnet ved i værktøjsmenuen at vælge 'undersøg graf' og derefter 'plot funktion'. Bemærk forskellen i den strækning, som faserumspunktet når at bevæge sig i de to tilfælde – 300 skridt øverst til venstre og 200 skridt øverst til højre. Sammenlignes figur 6 med figur 5 ses det, at i omegnen af den kubiske nullclines ekstrema "reagerer" Eulers algoritme forventligt langsommere end den fjerde ordens Runge-Kutta som Nspire skabelonen benytter sig af.

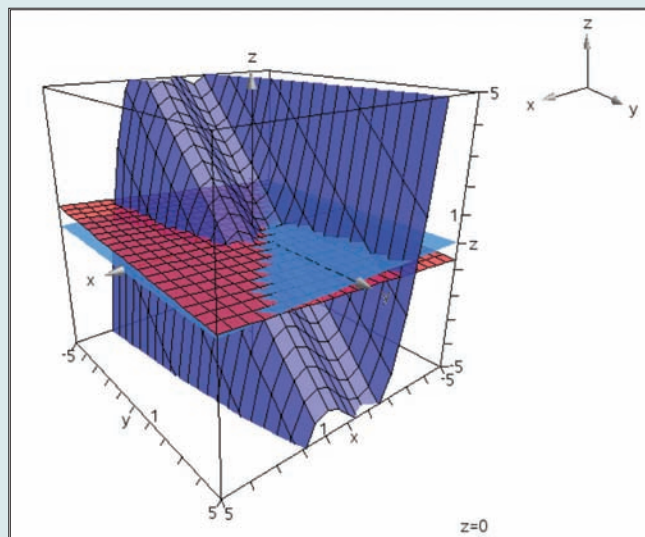
### Visualisering af Nullclines i 3D

Et tredimensionelt plot af FHN-modellens ligninger (4) kan udvide forståelsen af nullclines. I figur 7 ses dette vha. Nspire værktøj til 3D plots.

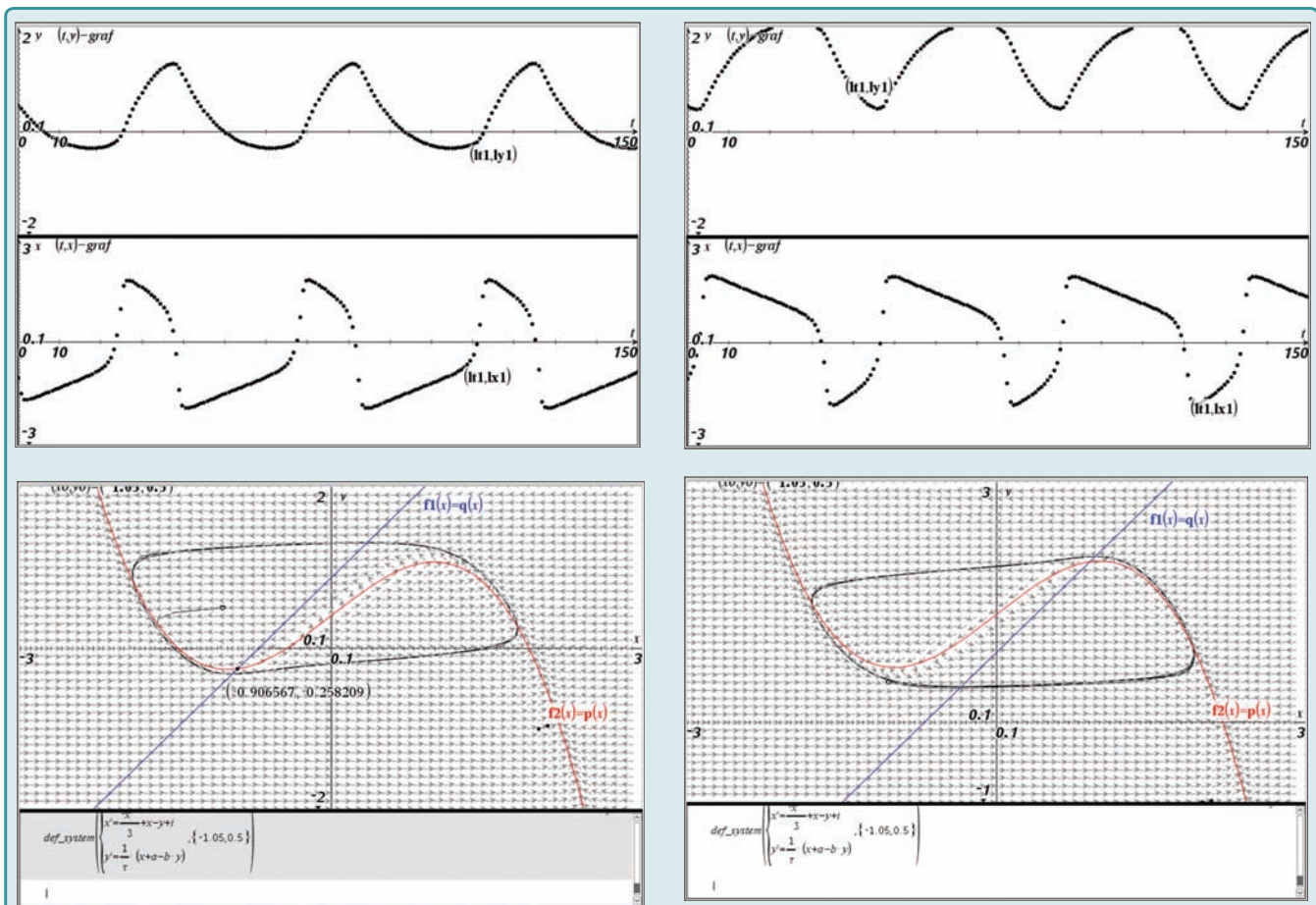


Figur 6  
Øverst faserummet, nederst  $V(t)$ . Beregninger er baseret på Eulers algoritme med  $\Delta t = 0,2$ . I venstre kolonne har algoritmen taget 300 skridt og når mere end en hel cyklus. I højre kolonne er der taget 200 skridt og det ses i faserummet (øverst), at en hel tur rundt i cyklen ikke opnås. Parameterverdierne  $a$ ,  $b$ , og  $\tau$  samt begyndelsesværdien  $(V, w) = (-1,05, 0,5)$  er ens i alle paneler og magen til figur 5.

Figur 7  
Nspires værktøj til 3D plots (værktøjsmenuen 'Vis-3D-graftegning') er brugt til en alternativ undersøgelse af nullclines. Den mørkeblå flade er fastlagt af funktionen  $z = x - \frac{x^3}{3} - y + I_{ext}$  og den røde flade af  $z = \frac{1}{\tau}(x + a - b \cdot y)$ , altså svarende til hhv.  $V'$  og  $w'$ . Den lyseblå plan definerer  $z = 0$ .  $x$  svarer til  $V$  og  $y$  til  $w$ . Den lineære og den kubiske nullcline ses som de to skæringskurver mellem den mørkeblå hhv. den røde plans skæring med den lyseblå  $z = 0$  plan. Planen  $z = 0$  svarer netop til  $V' = w' = 0$ . Fikspunktet kan lokaliseres som det fælles skæringspunkt mellem de tre flader.



	A	B	C	D
	$V$	$w$	$V'$	$w'$
1	Gæt	Gæt	$=A1 - \frac{A1^3}{3} - B1 + I_{ext}$	$=\frac{1}{\tau}(A1 + a - b \cdot B1)$
2	$=A1 + \Delta t \cdot C1$	$=B1 + \Delta t \cdot D1$	$=A2 - \frac{A2^3}{3} - B2 + I_{ext}$	$=\frac{1}{\tau}(A2 + a - b \cdot B2)$
3	$=A2 + \Delta t \cdot C2$	$=B2 + \Delta t \cdot D2$	...	...
4	$\vdots$	$\vdots$		



Figur 8

Venstre kolonne har  $I_{\text{ext}} = 0,4$ . Højre kolonne har  $I_{\text{ext}} = 1,35$ . Begge værdier sikrer et ustabil fikspunkt. Øverst ses den numeriske løsning for  $x(t)$  og  $y(t)$ , og nederst ses faserumsportrættet. Det er  $(t, x)$ -graf (nederste graf i øverste række), der skal fortolkes som aktionspotentialet, idet variabelen  $x$  svarer til variabelen  $V$ . Det ses tydeligt, at refraktærperioden (tiden fra  $x$  variabelen passerer 0 oppefra til den passerer 0 nedefra) er længere for den lave værdi af  $I_{\text{ext}}$  end for den høje.

### FHN-modellen og træning af det neurale drive

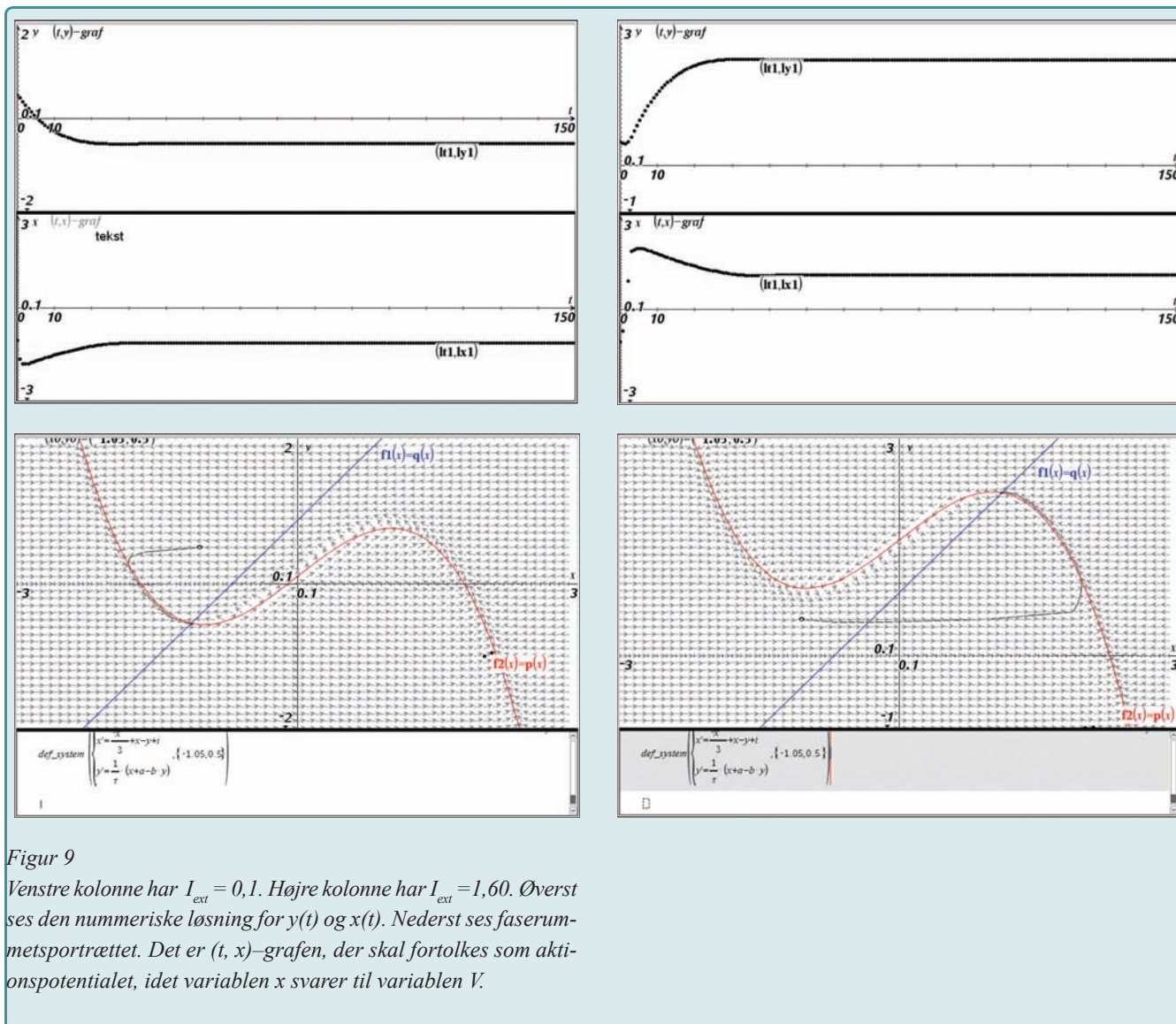
I mange idrætsgrene gælder det om at kunne udvikle mest mulig kraft på kortest tid. Kraftudvikling per tid kaldes inden for idrætsfaget *rate of force development* (RFD), og på fx sprinterdistancerne i løb, styrkeløft og kuglestød kan en god udøver præstere en høj RFD. Den neurale stimulation af en muskel starter med at et AP overføres til muskelfiberen fra nervesystemets omkringliggende nerveceller. En kraftig stimulus skabes ved en høj frekvens af aktionspotentialerne og jo højere denne frekvens er, jo højere bliver RFD. Op til en vis grænse, hvor musklen overstimuleres, gælder det altså for udøvere, der ønsker en høj RFD, om at kunne generere højfrekvente aktionspotentialer. Opnår udøveren dette, siger man, at *det neurale drive* er forbedret<sup>7)</sup>. En træningsmetode der ifølge litteraturen<sup>8)</sup> øger kroppens evne til at generere et større irritament er tung og/eller eksplosiv styrketræning. FHN-modellen kan således hjælpe til at forstå grundlæggende neurofysiologiske mekanismer, som spiller ind, når tung og/eller eksplosiv styrketræning bruges som træningsmetode til at forbedre RFD for idrætsudøvere.

Vi har tidligere i denne artikel set, at for de valgte parameter-værdier  $a = 0,7$ ,  $b = 0,8$  og  $\tau = 13$  er fikspunktet ustabil når  $I_{\text{ext}} > 0,291$ . I figur 8 ses FHN-modellens beskrivelse af aktionspotentialer for to karakteristisk forskellige værdier af  $I_{\text{ext}}$ :  $I_{\text{ext}} = 0,4$  og  $I_{\text{ext}} = 1,35$ . Det ses tydeligt, at den høje værdi af  $I_{\text{ext}}$  giver en kortere refraktærperiode og altså kortere tid inden aktionspotentialer kan ”skyde” igen. FHN-modellen fanger altså mekanismen, hvor størrelsen af det irritament  $I_{\text{ext}}$ , som nervesystemet kan producere, afgør frekvensen af aktionspotentialerne.

I figur 9 ses to situationer, hvor aktionspotentialer ikke skydes af. Den mindste værdi  $I_{\text{ext}} = 0,1$  kan tolkes som et irritament, der ikke overstiger tærskelværdien, hvor et aktionspotential kan skyde. Den største værdi  $I_{\text{ext}} = 1,60$  kan tolkes som en overstimulans, der bevirker, at mekanismen bag aktionspotentialer kollapser. Dette kan fortolkes som en krampetilstand i musklen.

Stor tak til Susanne Ditlevsen, Institut for matematiske fag, Københavns Universitet, for hjælp til faglige og didaktiske overvejelser.





Figur 9  
 Venstre kolonne har  $I_{\text{ext}} = 0,1$ . Højre kolonne har  $I_{\text{ext}} = 1,60$ . Øverst ses den numeriske løsning for  $y(t)$  og  $x(t)$ . Nederst ses faserumetsportrættet. Det er  $(t, x)$ -graften, der skal fortolkes som aktionspotentialet, idet variabelen  $x$  svarer til variabelen  $V$ .

## Noter

- 1) [1] afsnit 6.3, side 150–151.
- 2) [1] side 137 og 151.
- 3) Se fx [en.wikipedia.org/wiki/FitzHugh%E2%80%93Nagumo\\_model](http://en.wikipedia.org/wiki/FitzHugh%E2%80%93Nagumo_model)
- 4) Tænk på løsningen til en differentialligning af typen  $y' = k \cdot y$ .
- 5) Gode animationer, der viser FHN-modellens opførsel for varierende parametre, kan ses på følgende hjemmeside, der bl.a. er lavet af Fitzhugh og Izhikevich: [scholarpedia.org/article/FitzHugh-Nagumo\\_model](http://scholarpedia.org/article/FitzHugh-Nagumo_model)
- 6) [scholarpedia.org/article/FitzHugh-Nagumo\\_model](http://scholarpedia.org/article/FitzHugh-Nagumo_model) eller *Simple Neuron Models: FitzHugh–Nagumo and Hindmarsh–Rose*, R. Zillmer, INFN, Sezione di Firenze.
- 7) [2] side 238, tabel 11.
- 8) [2] side 237–238.

## Litteratur, nyttige links og dokumenter

- [1]: Steven H. Strogatz, *Nonlinear dynamics and chaos*, Westview, 1994.
- [2]: Jesper Franch m.fl., *Idræt B – idrætsteori*, 1. udg., Systime, 2009–2010.
- [3]: Bente Schibye, Klaus Klausen m. fl., *Menneskets fysiologi*, 1. udg., 5. opl., FADL 2000.

Der findes på nettet en del litteratur om både FitzHugh–Nagumo modellen og om løsning af koblede differentialligninger generelt. Nedenfor findes nyttige links.

*Note om grafisk løsning af differentialligninger*

Knud Nissen og Bjørn Felsager, [education.ti.com/sites/DANMARK/downloads/pdf/NUMERI-1.PDF](http://education.ti.com/sites/DANMARK/downloads/pdf/NUMERI-1.PDF)

*Skabelonen til numerisk løsning af koblede differentialligninger*  
 Philippe Fortin, [education.ti.com/da/danmark/nonproductsingle/mat\\_infinitesimal](http://education.ti.com/da/danmark/nonproductsingle/mat_infinitesimal)

*Scholarpedia om FitzHugh–Nagumo modellen*

Izhikevich og FitzHugh, [scholarpedia.org/article/FitzHugh-Nagumo\\_model](http://scholarpedia.org/article/FitzHugh-Nagumo_model)

*Wikipedia*

[en.wikipedia.org/wiki/FitzHugh%E2%80%93Nagumo\\_model](http://en.wikipedia.org/wiki/FitzHugh%E2%80%93Nagumo_model)