FREDERIKSBERG GYMNASIUM

Studieretningsprojektet 2024

Omfanget forventes at være 15-20 sider excl. bilag

Elevnavn: Adam Hayajneh

Klasse: 3.y

Fag: Bioteknologi A og Matematik A

Emne: Toksiners neurologiske virkning og matematisk modellering af dette fænomen.

Elevens problemstilling: Hvilken neurologisk virkning forårsages af toksiner og hvordan kan dette modelleres matematisk?

Opgaveformulering:

- Redegør kort for nervesystemets opbygning, og kom herunder ind på neuronernes kommunikation og synapsens opbygning.
- Redegør for mindst et toksins kemiske opbygning og biokemiske funktion.
- Redegør for det valgte toksins virkning på det neuromuskulære aktionspotentiale.
- Redegør for matematikken bag koblede differentialligninger og opstil FitzHugh-Nagumo modellen (FHN-Modellen) til modellering af det neuromuskulære aktionspotentiale.
- Redegør for sammenhængen mellem løsningerne til en homogen anden ordens differentialligning og et system af to koblede lineære første ordens differentialligninger og bevis på den baggrund "sætning 1 karakteristik af ligevægtspunkter" (statistiske metoder i hverdagsliv og neurovidenskab s. 8).
- Redegør kort for matematikken bag numerisk løsning af koblede differential ligninger, og undersøg ved hjælp af en sådan løsningsmetode hvorledes FHN-modellen kan anvendes til modellering af toksiners virkning på det neuromuskulære aktionspotentiale.
- Analysér FHN-modellen matematisk med henblik på hvorledes modelparametrene skal justeres for at modellen kan beskrive toksiners virkning på det neuromuskulære aktionspotentiale.

- Diskuter og vurder med udgangspunkt i FHN-modellen hvordan og i hvilken grad matematisk modellering kan anvendes til at øge forståelsen af toksiners påvirkning af nervesystemet, og overvej praktiske anvendelsesmuligheder.

Vejleders navn: Jon Schultz Jensen (bioteknologi – kemi) Line Sheila Dyreborg (biotek – biologi) **Fag:** Bioteknologi A	**Vejleders navn:** Torsten Tranum Rømer **Fag:** Matematik A

Ved aflevering i Netprøver bekræfter eleven, at

- Opgavebesvarelsen er udarbejdet af eleven selv.
- Der er ikke anvendt tidligere bedømt arbejde uden henvisning hertil, og
- Opgavebesvarelsen er udfærdiget uden anvendelse af uretmæssig hjælp og uden brug af hjælpemidler, der ikke har været tilladt under prøven.

Udleveres: 8/3-2024 kl. 14.00
Afleveres senest: 22/3-2024 kl. 14.00 på www.netproever.dk

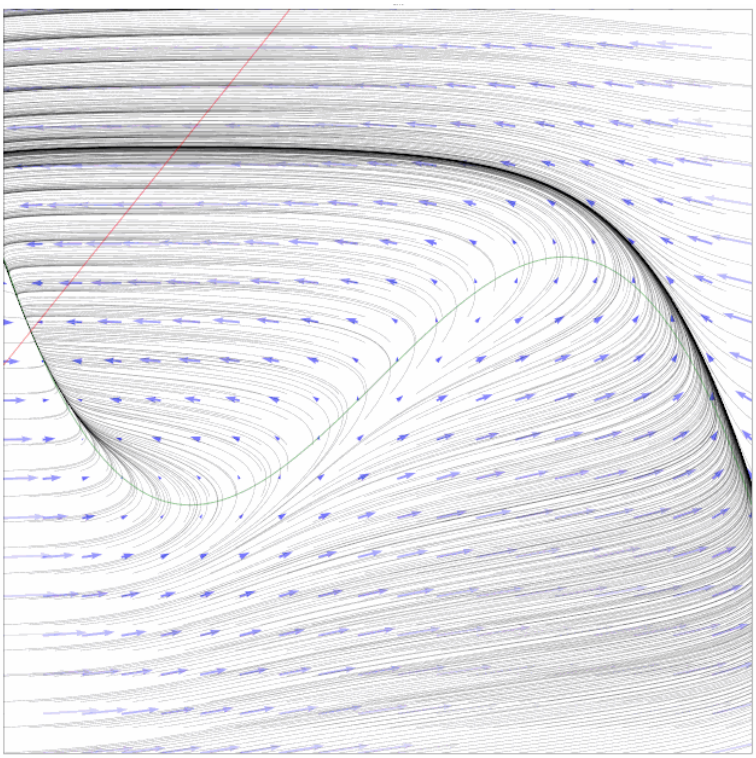
FREDERIKSBERG GYMNASIUM

SRP marts 2024
Neurologiske perspektiver på toksiner: En analyse med FitzHugh-Nagumo modellen

Bioteknologi A & Matematik A

Vejledere:
Torsten Tranum Rømer (matematik A)
Line Sheila Dyreborg (bioteknologi A) & Jon Schultz Jensen (bioteknologi A)

Elev: Adam Hayajneh, 3.y



Faseportræt af et trajektorie, der viser en given indvirkning på aktionspotentialet.
Kilde: FitzHugh–Nagumo model - Wikipedia

Resumé

10-20 linjer

Med udgangspunkt i FitzHugh-Nagumo modellen undersøger følgende projekt den neurologisk virkning, der forårsages af toksiner. Dette inkluderer en undersøgelse af den numeriske løsningsmetode, Eulers metode, anvendt til at modellere den toksiske indvirkning på aktionspotentialet. Hertil følger teori om det neuromuskulære aktionspotentiale og toksinernes biokemiske funktion på dette. Lige så vel følger den matematisk teori, der står til grundlag for modellen. Projektet viser, med en vis sikkerhed, at FitzHugh-Nagumo modellens demonstrerer en stærk evne til at modellere toksiske indvirkninger ved brug Eulers metode. På trods af modellens evne til at modellere noget ret så komplekst, viser der sig alligevel at være en mangel på nuancer indbygget i FHN-modellen. Eulers metode gør det muligt at tilnærme sig løsninger til systemet, men indeholder også usikkerheder i sine approksimationer, der bliver mindre præcis over tid.

Indholdsfortegnelse

1. Indledning 6

2. **Nervesystemet** **7**

1.1 Nervesystemets opbygning 7

1.2 Herunder: Neuroners kommunikation og synapsens opbygning 9

2. β-Methylamino-L-alanine & Muscimol **11**

2.1 Kemisk opbygning samt biokemisk funktion 5

2.3 Indvirkning på det neuromuskulære aktionspotentiale 7

3. FitzHugh-Nagumo modellen **11**

3.1 Grundlæggende matematik bag modellen 12

3.1.1 Ligevægtspunkter og numerisk løsning 12

3.1.2 Linearisering 12

3.1.3 Karakterisering af ligevægtspunkter 12

3.2 Opstilling af FitzHugh-Nagumo modellen 12

4. Bevis - karakterisering af ligevægtspunkter **8**

4.1 Løsninger til andenordens homogene differentialligninger 9

4.2 Løsninger til et system af to koblede differentialligninger 13

4.2 Sammenhæng mellem 4.1 & 4.2 13

4.3 Bevis 13

5. Analyse **8**

5.1 Bestemmelse af nullclines for FHN .....

5.2 Parameteresteimering - eulers metode .....

5.3 FHN's anvendelighed mht. numerisk løsning 13

5.2 Komparativ analyse .....

6. Diskussion & vurdering **4**

7. **Konklussion** .....

Indledning

Nervesystemer er formentlig det som mennesket afhænger mest af, både i udførslen af hverdagspligterne, men også når det kommer til noget så essentielt som at trække vejret. Det er takket være nervesystemet, at mennesket kan tale, tie og tænke. En trussel for dette er toksiner, som er giftige stoffer, der kan gå ind og forstyrre dette nervesystem. Det er ikke altid farligt, men selv de mindste koncentrationer kan ændre på netophvordan du tænker, tier og taler. Nogle toksiner virker beroligende, mens andre virker igangsættende. Andre toksiner dræber. Men hvordan er det overhovedet muligt at kende forskel mellem de to, uden at skulle afprøve dem selv?

Dette kan gøres gennem FitzHugh-Nagumo modellen, der modellerer aktionspotentialet i et nervesystem. Gennem denne model er det muligt at se, hvilke virkninger forskellige toksiner har på kroppen, uden at man behøver at afprøve dem. Forudsætningen her er, at toksinernes biokemiske funktion er kendt. Derfor vil projektet starte ud med en introduktion til nervesystemet og to toksiner. For at kunne lave modellerne samt fortolke dem, er det vigtigt at kende matematikken bag modellen. Her skal man kende blandt andet kende til ligevægtspunkter. Dette følger der en grundig gennemgang af samt et bevis, der nuancerer det. Modellen der anvendes til undersøgelsen bygger på et sæt differentialligninger, der ikke bare kan løses. Derfor tilnærmes løsningerne ved brug af Eulers Metode, der er en numerisk løsningsmetode. Derved kan der laves modeller, og muligvis kan disse modeller nuancere forståelsen af toksinernes virkning på aktionspotentialet.

Afslutningsvis diskuteres det, hvorledes Eulers metode er nyttig til modellering, samt hvilke nuancer der går tabt eller erhverves gennem brugen af FitzHugh-Nagumo modellen. Hertil følger en overordnet vurdering og en overvejelse af modellens praktiske anvendelsesmuligheder, taget dens egenskaber i betragtning.

Nervesystemet

Nervesystemets opbygning

Nervesystemet opdeles overordnet i det centrale nervesystem (CNS) og det perifere nervesystem (PNS). CNS omfatter hjernen, den forlængede marv samt rygmarven og er anatomisk afgrænset af hjerne- og rygamarvshinder, der kaldes meninges meninges.[1] CNS modtager, processerer og koordinerer stimuli fra selve kroppen og sender også motorisk information til kroppen.[2] Dette er muligt, da CNS har både ascenderende (opadgående) og descenderende (nedadgående) ledningsbaner, som går fra henholdsvis rygmarven til hjernen og fra hjernen til rygmarven.[3] I nervesystemet omdannes stimuli altså til elektriske impulser, der via PNS sendes til perifere organer herunder muskler. Disse impulser sendes ud til perifere organer via motoriske neuroner. Disse motoriske neuroner sender impulsen fra CNS og ud til musklerne som innerveres af det motoriske neuron. Hele denne proces fører til en muskelkontraktion. PNS består af alle nerver og nervevæv uden for CNS.

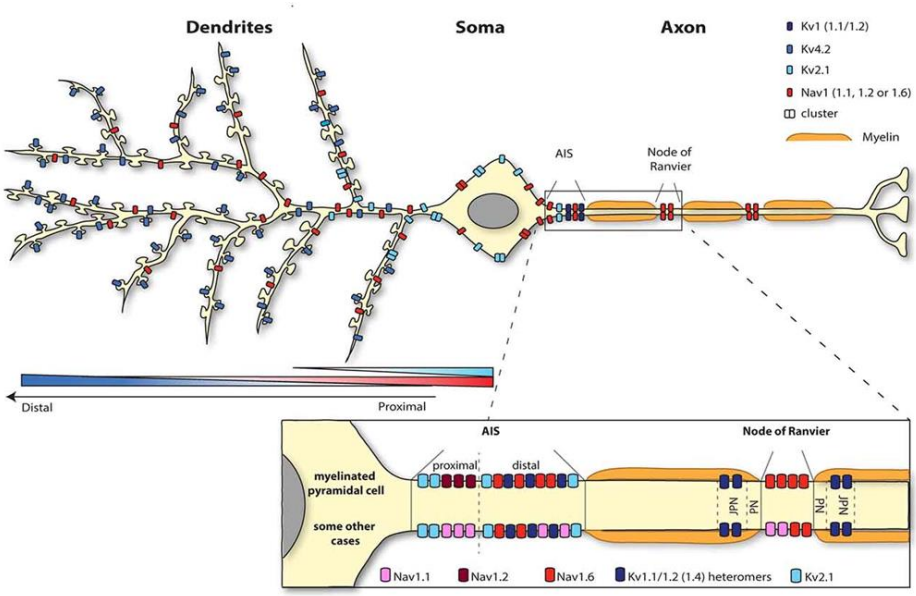
Neuroners kommunikation

CNS-neuroner er organiseret i komplekse strukturer kaldet neurale netværk. Neuronerne i netværket er forbundet indbyrdes via synapser.[4] En synapse er et område, hvor mødet mellem et præ-synaptisk neuron og et post-synaptisk neuron sker. Impulsoverførslen mellem de to neuroner foregår i synapsekløften mellem disse to. En impuls transmitteres langs axonet på det præ-synaptiske neuron og denne skal sende impulsen videre til det post-synaptiske neuron. Neurotransmittere frigives fra den præsynaptiske neurons terminal, som også kaldes for axonterminalen, hvorefter de binder sig til receptorer på den postsynaptiske neurons membran. Disse receptorer er nødvendige for at impulsen kan sendes videre. Se evt. figur 1. Området, hvor neurotransmitterne frigives er synapseterminalen, der ses yderst til højre på figuren.
Det elektriske signal fra det præ-synaptiske neuron omdannes således til et kemisk signal, når neurotransmitterne afgives og optages til og fra synapsekløften. Herefter bliver signalet elektrisk

[1] Cleveland Clinic professional, Meninges
[2] Christensen, Jakob. ''Hjernen og nervesystemet''
[3] Pauly, Nico. ''Menneskets nervesystem'', s. 7
[4] Lautrup, Benny. ''Neurale netværk,'' ll. 1

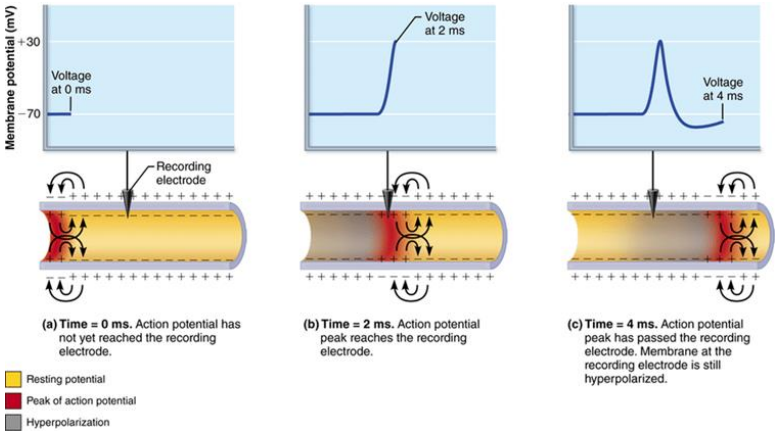
igen i det præ-synaptiske neuron. Dette er nødvendigt, da der mellem neuronerne findes en synapsekløft på ca. 20-40 nm.[5] Selve omdannelsen fra elektrisk til kemisk og tilbage igen sker ved, at en impuls omsættes via spændingsfølsomme ionkanaler til en biokemisk pathway, der resulterer i frigivelsen af neurotransmitter, som er signalstoffer, til synapsekløften.[6] Disse elektriske impulser som er nervernes måde at kommunikere, virker i celler gennem aktionspotentialer, som er en kortvarig ændring i en cellemembrans elektriske potentiale. Det elektriske potentiale udgøres af ioner. Primært natrium-, kalium-, klorid- og calciumioner.
Det er iongradienten mellem det intracellulære og extracellulære rum og membranens permeabilitet for de forskellige ioner, der afgør membranpotentialet. (ibid) Når et neuron er i hvile, ved hvilemembranpotentialet, stabiliseres membranen ved en negativ spænding på omkring -70 mV (millivolt). Det negative hvilemembranpotentiale er et resultat af membranens permeabilitet for de forskellige ioner samt forskellige koncentrationer af ioner på henholdsvis yder- og indersiden af membranen. Membranen er særlig permeabel overfor K+ og i lavere grad Cl^- og Na^+.[7] I denne sammenhæng er koncentrationen af natriumioner og kaliumioner meget vigtig. Koncentration af natriumioner indenfor cellen er ca. 10 mM og udenfor cellen er den ca. 145 mM. For kaliumionerne er koncentrationen indenfor cellen ca. 140 mM og udenfor cellen er den ca. 5 mM.[8] Disse intra- og ekstracellulære koncentrationer opretholdes af natrium/kalium-pumpen. Cellemembranen er mere permeabel for kalium relativt til natrium, som følge af kalium-leak kanaler, hvilket resulterer i det let negative potentiale.[9] Opdelingen af natrium- og kaliumionerne giver samtidig mulighed for at der kan genereres et aktionspotentiale, hvilket vil blive behandlet nærmere i løbet af de næste afsnit.

[5] Size of synaptic cleft
[6] National Library of Medicine, ''The biochemical pathways of central nervous system neural degeneration in niacin deficieny'',
[7] Ukendt skribent, The neuronal membrane, ll. 3
[8] Den levende celles membranpotentiale, afsnit: værdier
[9] (Li, Kiang-Yao. ''Role of leak potassium channels in pain signaling



Figur 1: Oversigt over et neuron og dets bestanddele

Når en impuls ledes via axonet, sker det som følge af en skiftevis åbning, inaktivering og lukning af de spændingsafhængige natrium- og kaliumkanaler. På figur 1 ses et neuron, hvor der langs membranen til dendritterne og soma sidder kanaler, udtrykt gennem de små farvede klodser.[10] Herudover ses de randvierske indsnørringer mellem myelinskederne. Disse fungerer som isolation og øger hastigheden, hvormed nerveimpulsen kan ledes.[11] Til venstre i figuren ses de mange synapser til dendritterne, der kan opdeles i to. Nogle sender inhibitoriske transmitterstoffer medens andre synapser virker excitatoriske. Balancen mellem de inhibitoriske og excitatoriske afgør, om der bliver sendt en impuls, som også kaldes for et aktionspotentiale.



Figur 2: Oversigt over aktionspotentialets gang over cellemembranen relativt til spændingen

[10] **Yamakawa, Kazuhiro. ''Nav1.2''**
[11] **Pauly, Nico. ''Menneskets nervesystem', s. 7**

Ved 0 ms, hvad der svarer til (a) på figur 2, er cellen er i hvile, og det ses at membranpotentialet er -70 mV. Målelektroden befinder sig i et gult område, som repræsenterer hvilemembranpotentialet. På venstre side ses aktionspotentialet, der endnu ikke er propageret til målelektroden. (b) Til tiden 2 ms ses det, at membranpotentialet bliver positivt, da aktionspotentialet har nået måleelektroden. (c) til tiden 4 ms falder membranpotentialet til under hvilemembranpotentialet til omkring -75 mV. Aktionspotentialet er altså hele grundlaget for forståelsen af nervesignaler. Aktionspotentialer opstår som følge af skiftevis åbning, inaktivering og lukning af spændingsfølsomme natrium- og kaliumkanaler. Membranpotentialet er i hvile ca. -70 mV, hvilket repræsenteres yderst til venstre (a) på figur 2. Det vil sige, at der er et overskud af positivt ladet ioner på ydersiden af cellemembranen og et underskud heraf på indersiden. Denne polarisering af ioner forårsages primært af de føromtalte kalium-leak-kanaler, som øger membranens kaliumpermeabiliten.[12] Hvis membranpotentialet når omkring -50 mV vil spændingsfølsomme natriumkanaler åbnes. Denne spænding svarer til tærskelværdien. Dette er udtrykt på figur 2, hvor der ses sløjfer af depolariserende strøm, der løber foruden for aktionspotentialet (''peak of action potential''). Dette vil kortvarigt føre til en positiv spændingsforskel, der på figur 2 repræsenteres af billedet i midten (b). Her er der tale om en depolarisering. Den positive spændingsforskel medfører en aktivering/åbning af spændingsafhængige kaliumkanaler. Når disse kanaler åbner sig, tillader de kaliumioner at strømme ud af cellen, hvilket igen vil medføre et negativt membranpotentiale, hvilket fremgår yderst til højre (c). Her ses en repolarisering efterfulgt af en hyperpolarisering, der er farvet med gråt. Inaktiveringsstadiet er et stadie for kanalen, hvor kanalen er lukket, men samtidig ikke kan åbnes desuagtet membranpotentialet. Stadiet giver derfor anledning til en refraktærperiode. I tilstanden mellem (b) og (c) findes refraktærperioden herunder den absolutte efterfulgt af den relative. Den absolutte refraktære periode er, hvor et neuron uanset elektriske stimuli ikke kan udløse en ny aktionspotentale, da ionkanalerne er inaktiverede. Udløsningen af et nyt aktionspotentiale er dog mulig under den relative refraktære periode, men det kræver højere stimuli end sædvanligt.[13]

[12] Wiki contributer, kemisk polaritet
[13] Nervecellen, ''Det godt at vide''

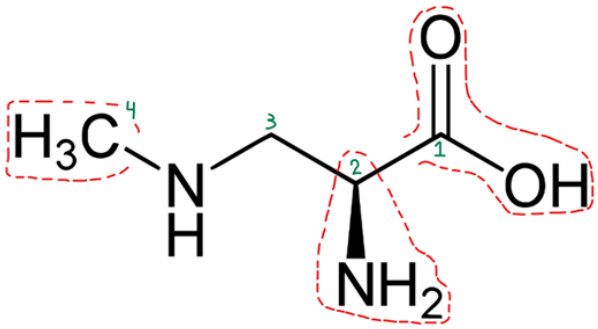
Toksinerne β-Methylamino-L-alanine & Muscimol

Nervesyetemet er komplekst og særdeles vigtig idet det bærer magten over simple reflekser, såvel som komplekse tanker og følelser. Toksiner har en betydelig indflydelse på aktionspotentialet og kan derfor forstyrre denne normale transmission af impulser. Hvis nervesystemets funktion påvirkes af et toxin, er det sandsunligt at neuronaktiviteten vil hæmmes, alt afhængig af toksinets virkning og kocentration.

Neurotoksinet β-Methylamino-L-alanine

Dette neurotoksin findes naturligt i visse cyanobakterier, som er en type mikroalger. Toksinet er også fundet i fødevarer, såsom skaldyr, der lever i farvande hvor cyanobakterierne trives.[14] Neurotoksinet beta-Methylamino-L-alanine (BMAA) er en ikke proteinogen aminosyre, hvilket betyder at den ikke indgår i de 20 standard aminosyrer, der findes i proteiner.[15] Dog ligner BMAA alanin, en almindelig aminosyre, men adskiller sig ved at have en methylgruppe (CH_3) bundet til sit nitrogenatom (fjerde carbonatom i figur 3)

BMAA består af fire carbonatomer, 10 hydrogenatomer, 2 nitrogenatomer og 2 oxygenatomer, derved den kemiske formel C3H10N2O2. Af figur 3 ses en carboxylgruppe bundet til første carbonatom. Derudover forekommet en aminogruppe bundet til andet carbonatom. Denne aminogruppe karakteriserer stoffer som en aminosyre. Afslutningsvis forekommer der en methylgruooe bundet til carbonatom nummer fire.



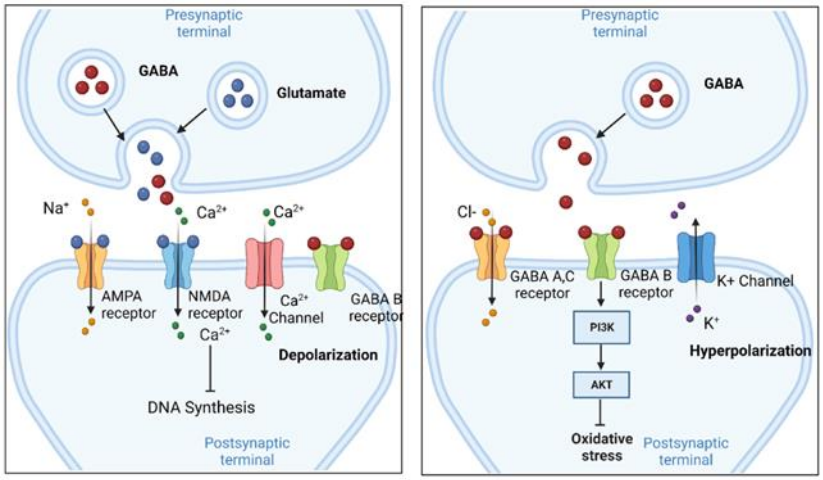
Figur 3: en kemiske struktur af ß-Methylamino-L-alanin

BMAA's biokemiske funktion

BMAA påvirker neurotransmissionen og virker ved at aktivere glutamat-receptorerne i CNS. Det sker, da BMAA er agonist til glutamat og binder til de forskellige glutamatreceptorer på det

[14] Main, Brendan J. ''Detection of the suspected BMAA in cyanobacterial bloom''
[15] Wiki contributer, ''Non-proteinogenic amino acids''

postsynaptiske celles cellemebran. På figur 4 ses receptorerne AMPA- og NMDA receptorer og kainatreceptorerne, der hver især står for excitatorisk transmission.[16] Når BMAA aktiverer disse receptorer, resulterer det i en overdreven influx af calcium- og natriumioner. Den overdrevne excitatoriske transmission forårsaget af BMAA, fører til en overdreven stimulering af nervecellerne. BMAA's lethaldose angivet på rotter er 3mg/g.[17] (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26604922/)



Figur 4: Synapsekløften og de forskellige receptorer

Muscimol

I fluesvampen Amanita Muscaria, og i forskellige andre svampetyper, findes en naturlig neurotoksin Ibotensyre. Syren er en excitatorisk neurotransmitter, hvilket betyder at den ligesom BMAA kan øge den neurale aktivitet i CNS. Det interssante ved ibotensyre er, at når det indtages i krppen, omdannes det ved decarboxylering til et andet toksin, Muscimol.[18] På figur 5 ses forskellen i den kemiske struktur for de to stoffer. Bemærk, at der i muscimol er fjernet en carboxylgruppe (-COOH).

Biokemiske funktion

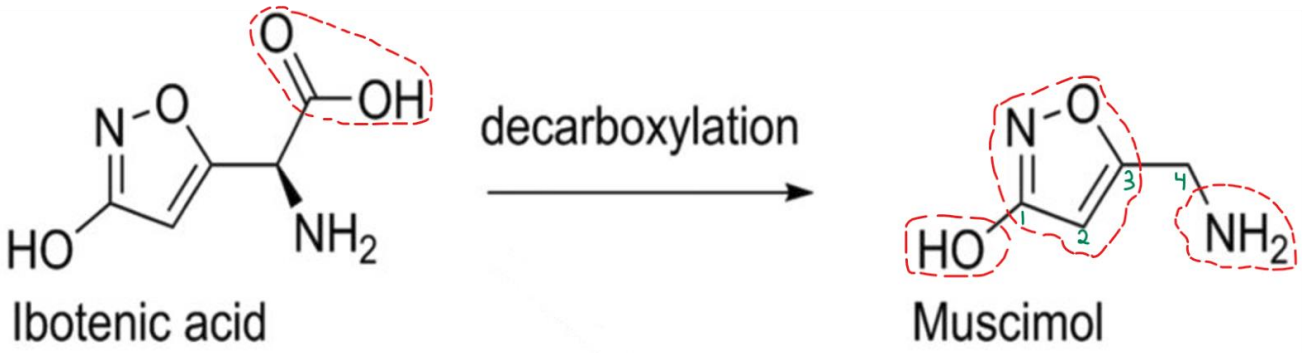
På trods af, at ibotensyre er en prodrug til muscimol, så har muscimol den modsatte effekt på det neuromuskulære aktionspotentiale. Mens ibotensyre har excitatorisk virkning på CNS, har muscimol en hæmmende og derved beroligende virkning. Muscimol er et psykoaktivt stof med en psykoaktiv dose på mellem 8 og 15 mg. Muscimolslethal dose LD50 værdi angivet for rotter er ved

[16] National Academy of Science, ''Overview of the Glutamatergic System''
[17] Al-Sammak, Ahmed Maitham. ''Acute b-N-Methylanimo-L-alanine toxicity in mouse model'',
[18] Sørensen, Christoffer Vinther. ''Hallucinationer og lægemidler: psykelideske svampes funktioenr''

4,5 mg/kg. Stoffet er kendt i forskellige psykelidelse fællesskaber, hvilket afspejler at det ikke er dødeligt i mindre doser.

Muscimol trænger gennem blod-hjerne barrieren og aktiverer GABA-A-receptorerne i CNS.[19] Se figur 4. På GABA-receptorerne har musclimol en kraftig stimulerende effekt.

fungerer som en hæmmende neurotransmitter. Det betyder, at når muscimol binder sig til GABA-A-receptorerne, øges permeabiliteten af kloridioner gennem cellemembranen. Det skyldes, at GABA-A-receptorerne er ionkanaler, der normalt åbnes i respons til GABA, der binder sig. Derfor ændres membranpotentialet til en mere negativ spændingsforskel. Dette forårsager hyper polarisering af membranpotentialet. I den forstand bliver det iongradienten i det intracellulære rum mere negativ i forhold til det ekstracellulære rum. Det betyder at den stimuli, der skal til for at udløse et aktionspotentiale stiger. Med andre ord, er neuronen mindre tilbøjelig for at affyre et aktionspotentiale. Det betyder også, at kroppen er mindre følsom reagerbar på impulser og ydre indvirkninger, hvorved den psykedliske funktion forekommer.



Figur 5: den kemiske struktur af prodrugget Ibotensyre til Muscimol. For ibotensyre er den røde markering den (-COOH)-struktur, der fjernes ved decarboxylering og derved bliver til Muscimol.

[19] Krogsgaard-Larsen, povl, ''fra svampegift til potentielt lægemiddel''

FitzHugh-Nagumo modellen

FitzHugh-Nagumo modellen (FHN) kan yderligere fordybe forståelsen af toksinernes biokemiske virkning og deres påvirkning på det neuromuskulære aktionspotentiale. FHN-modellen er baseret på et sæt af koblet førsteordens differentialligninger, som er essentiel at beyse forstå før arbejdet med den.

Koblede differentialligninger

Almindeligvis anvendes x og y som variable. Dette princip bevares fortsat her, dog med den præcisering, at disse variable nu vil være tidsafhængige og derved fungere som funktioner af tiden. Denne afhængighed noteres typisk som $x(t)$ og $y(t)$, hvor t i parentesen kan udelades, hvilket implicerer at x og y varierer over tid. Ydermere er det muligt at differentiere disse funktioner med hensyn til den variable t. Til dette formål er indført en mere kompakt betegnelse/skrivemåde for de respektive differentialkvotienter: $\frac{dx}{dt} = \dot{x}$ og $\frac{dy}{dt} = \dot{y}$, hvor prikken over variablene, betegnet som ''x punkt'' eller ''y punkt'', indikerer differentiation/differentiering med hensyn til tiden.[20]

Strengt taget kunne man sige, at t er den eneste variable i vores system, og at vi blot har to funktioner x og y, som afhænger af denne variable. Hvis vi kender forskrifterne for funktionerne, er deres værdier entydigt bestemt for en given værdi af t.

Nu er det imidlertid sådan, at det pågældende system er beskrevet ved differentialligninger indeholdende $\dot{x}$ og $\dot{y}$ sammen med deres stamfunktioner x og y. Generelt kan sådanne differentialligninger skrives som

$$\dot{x} = f(x, y) \qquad (1a)$$

$$\dot{y} = g(x, y) \qquad (1b)$$

… hvor $f(x, y)$ og $g(x, y)$ er nye ofte komplicerede funktioner af x og y.[21] Man siger, at de to differentialligninger er koblede, fordi y indgår i differentialligningen for x og x indgår i differentialligningen for y.

[20] Ukendt skribent, (16/3-24) Dansk lungefunktionsstandard, s. 35

[21] Ditlevsen, Statistiske metoder i hverdagsliv og neurovidenskab, s. 3

Ligevægtspunkter og numerisk løsning

I de fleste interessante tilfælde er det ikke muligt at løse de koblede differentialligninger af ovenstående type (dvs. at bestemme x(t) og y(t)), så man må ty til numerisk løsning. En numerisk metode for at tilnærme en løsning er Eulers metode. Denne vil blive uddybet senere.

Dog er det sådan, at det normalt er muligt at finde de såkaldte ligevægtspunkter eller stationære punkter, som er samhørende værdier af x og y, der udgør en stilstand i systemet, dvs. at x og y ikke ændrer sig med tiden medmindre der kommer en påvirkning udefra.[22]

Da ligevægtspunkter er punkter, hvor systemet ikke ændrer sig med tiden, er de defineret som løsninger til ligningerne $\dot{x} = \dot{y} = 0$. Det fører til ligningerne $f(x, y) = 0$ og $g(x, y) = 0$, der normalt kan løses. Løsningspunkterne afgøres ved beregning af skæringen mellem såkaldte nullclines, der netop opstår når $\dot{x} = \dot{y} = 0$. Dette vil blive uddybet senere. Løsningspunkterne kaldes som nævnt ligevægtspunkter og betegnes (x^*, y^*). Afhængigt af systemets involverede parametre, deres funktion og værdi, kan der forekomme flere ligevægtspunkter end blot et.

Af særlig interesse er ligevægtspunkters *stabilitet*, dvs. om systemet efter en lille forskydning væk fra et ligevægtspunkt vender tilbage til punktet eller bevæger sig bort fra det. For at undersøge det behøver man ikke kende de fulde løsninger x(t) og y(t) til differentialligningerne, men kun hvordan x(t) og y(t) ser ud i umiddelbar nærhed af ligevægtspunkter.

Linearisering

Det fører til begrebet linearisering, som bygger på tangentligningen til grafen for en funktion. Det er en metode til at løse koblede differentialligninger, men det er ikke en fuldstændig løsning på ligningerne. Det er derimod en tilgang, hvor de ikke-lineære ligninger betragtes omdannet til lineære i omegnen af ligevægtspunktet. For en funktion $f(x)$ af en variabel x vides det, at tangentligningen i et punkt på grafen $\big(x_0, f(x_0)\big)$ er en god tilnærmelse til funktionen $f(x)$ i en lille omegn af punktet $\big(x_0, f(x_0)\big)$. Dette er illustreret på figur 6. Det udtrykkes på formen

$$f(x) \approx f(x_0) + \frac{df}{dx}(x_0) \cdot (x - x_0) \qquad \text{(sætning 130, stx A formler)}$$

[22] *Ibid*. S. 3.

For en funktion af to variable $f(x,y)$ skal blot tilføjes det tilsvarende udtryk med differentialkvotienten for den anden variable y og får dermed ligningen for tangentplanet i punktet $(x_0, y_0, f(x_0, y_0))$, dvs.

$$f(x,y) \approx f(x_0,y_0) + \frac{\partial f}{\partial x}(x_0,y_0) \cdot (x - x_0) + \frac{\partial f}{\partial y}(x_0,y_0) \cdot (y - y_0) \qquad (2a)$$

… hvor differentialkvotienterne med krøllede d'er kaldes partielle afledede. $\frac{\partial f}{\partial x}$ betegner den funktion, man får ved at differentiere $f(x,y)$ med hensyn til x samtidig med, at man betragter alle y'erne som konstanter. Tilsvarende gælder for $\frac{\partial f}{\partial y}$, med hensyn til y, hvor x betragtes en konstant.

Meningen er så, at man erstatter $f(x,y)$ og $g(x,y)$ i differentialligningerne for $\dot{x}$ og $\dot{y}$ med den deres lineariserede udgave(r). Det giver:

$$\dot{x} = f(x,y) \approx f(x_0,y_0) + \frac{\partial f}{\partial x}(x_0,y_0) \cdot (x - x_0) + \frac{\partial f}{\partial y}(x_0,y_0) \cdot (y - y_0) \qquad (3a)$$

$$\dot{y} = g(x,y) \approx g(x_0,y_0) + \frac{\partial g}{\partial x}(x_0,y_0) \cdot (x - x_0) + \frac{\partial g}{\partial y}(x_0,y_0) \cdot (y - y_0) \qquad (3b)$$

Det er i analogi til tangentligningen for en funktion af en variabel helt fint i en lille omegn af punkterne $\big(x_0, y_0, f(x_0,y_0)\big)$ og $\big(x_0, y_0, g(x_0,y_0)\big)$.

De interessante punkter i det videre forløb er ligevægtspunkterne, dvs. vi indsætter $(x_0,y_0) = (x^*,y^*)$, hvor som bekendt gælder $f(x^*,y^*) = g(x^*,y^*) = 0$, således:

$$\dot{x} \approx \frac{\partial f}{\partial x}(x^*,y^*) \cdot (x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*,y^*) \cdot (y - y^*) \qquad (4a)$$

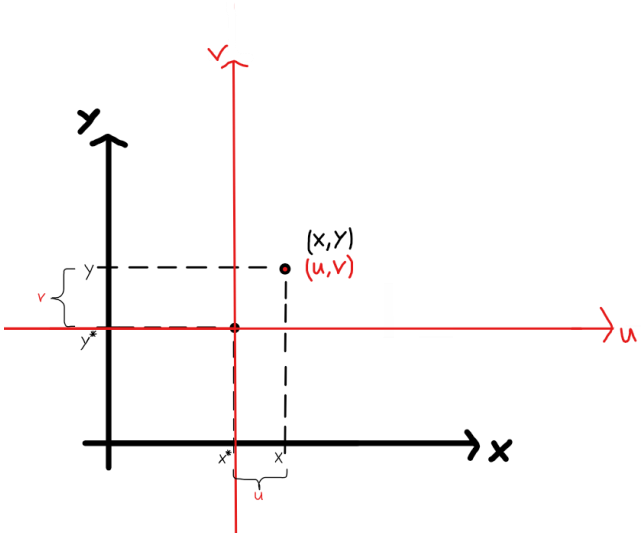
$$\dot{y} \approx \frac{\partial g}{\partial x}(x^*,y^*) \cdot (x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*,y^*) \cdot (y - y^*) \qquad (4b)$$

Eftersom interessen kun forekommer små omegne af ligevægtspunkterne, er det praktisk at definere de variable i forhold til afstanden fra ligevægtspunkterne, dvs. nye variable u og v:

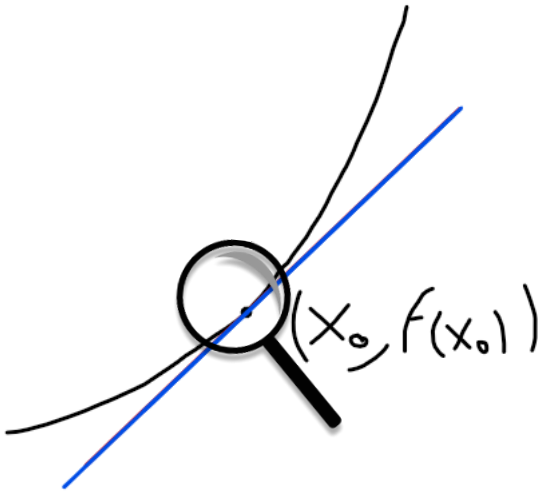
$$u = x - x^* \quad \Rightarrow \quad \dot{u} = \dot{x} \qquad (24a)$$

$$v = y - y^* \quad \Rightarrow \quad \dot{v} = \dot{y} \qquad (24b)$$

da x* og y* er konstanter. Skiftet fra (x,y) til (u,v) svarer til indførsel af et nyt koordinatsystem med origo i (x*, y*), som illustreret på figur 7.



Figur 7: Grafisk repræsentation af skiftet fra (x, y) til (u, v) ved indførslen af nyt koordinatsystem med origo i (x^*, y^*)



Figur 6: Tangentligningen i et punkt på grafen $(x_0, f(x_0))$ som en god tilnærmelse til funktionen $f(x)$ i en lille omegn af punktet $(x_0, f(x_0))$.

Disse relationer (24a/b) indføres i differentialligningerne ovenfor (4a/b), hvor de krøllede lighedstegn erstattes med normale lighedstegn og opnår det endelige resultat:

$$\dot{u} = \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*) \cdot u + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*) \cdot v \qquad (5a)$$

$$\dot{v} = \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*) \cdot u + \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0) \cdot v \qquad (5b)$$

Disse differentialligninger kan skrives på kompakt matrixform:

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*) & \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*) \\ \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*) & \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} + højreordensled \qquad (6)$$

2x2 matricen med de partielle afledede i et ligevægtspunkt kaldes Jacobi-matricen for systemet i dette punkt.[23]

Karakterisering af ligevægtspunkter

[23] Ditlevsen, Susanne. Statistiske metoder i hverdagsliv og neurovidenskab, s. 16.

Når Jacobimatricen er opskrevet og evalueret i ligevægtspunktet (x*,y*), kan stabiliteten systemets ligevægtspunkter karakteriseres ud fra fortegnet af spor og determinanten af jacobimatricen[24].

Sporet Tr og determinanten Δ af en matrix $M = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$for et lineært system beregnes som følgende:

$$Tr(M) = a + d \qquad (7a)$$

$$\Delta(M) = \Delta = (a \cdot d) - (c \cdot b) \qquad (7b)$$

Det gælder, for $(x*, y*)$ (sætning 1)[25]

- (x^*, y^*) er stabilt hvis $Tr < 0$ og $\Delta > 0$
- (x^*, y^*)er ustabilt hvis Tr > 0 og Δ > 0
- (x^*, y^*)er et saddeltpunkt (tiltrækkende i én retning og frastødende i en anden) hvis Δ < 0

Ligevægtspunkterne til et system bestående af nullclines en banekurve eller også kaldet en trajektorie, observeres i et xy-koordinatsystem kaldt faserummet. Læs bilag 1 for uddybning om faserummet.

Opstilling af FitzHugh-nagumo modellen

OVERGANG. FitzHugh-Nagumo modellen (FHN) er en simplificeret model Hodgin-Huxkley-modellen, som blev udviklet i 1961 af Richard Fitzhugh og Jinichi Nagumo. [26]Modellen anvendes til at beskrive og analysere dynamikken af nonlineære systemer, herunder er beskrivelsen af aktionspotentialer i neuroner. Det gøres netop ved at observere forløbet af et trajektorie, der afhænger af ligevægtspunkters stabilitet og parameterværdier. FHN er formuleret i to dimensioner og forankret i et system af to koblede førsteordens differentialligninger:

$$\dot{V} = V - \frac{V^3}{3} - w + I_{ext} \qquad (9a)$$

$$\dot{w} = \frac{1}{\tau}(V + a - bw) \qquad (9b)$$

[24] *Ibid*. s. 7-8.
[25] *Ibid*. s., s. 8.

[26] Wikipedia contributer, ''FitzHugh-Nagumo mode''

Variablen 'V' repræsenterer membranpotentialet og 'w' beskriver en mekanisme, der begrænser neuronets excitabilitet over tid:

$\boldsymbol{V}$**:** variabel, der beskriver en størrelse, der ændrer sig over tid. Dens afledte med hensyn til tid er betegnet ved $\dot{V}$. 'V' repræsenterer membranpotentialet af et neuron. Altså forskellen i den elektriske spænding over membranen, udgjort af iongradienterne.

$\boldsymbol{w}$: En genopretningsvariabel eller recovery variabel, der arbejder for at genoprette membranpotentialet til dets hviletilstand efter et aktionspotentiale. Dens tidsafledte betegnes $\dot{w}$.

Parametre:

I_{ext}: En ekstern stimulus eller en ekstern strøm, der påføres neuronet.

τ: En skalerinsfaktor, der i nogen grad beskriver hvor hurtigt w ændrer sig i forhold til V. Lavere værdier aftau fører til hurtigere respons.

a og b: Dimensionsløse parametre, der justerer dynamikken af membranpotentialet og recovery processen. Disse parametre justeres for at simulere forskellige typer neuroner og tilstande.[27]

Linerarisering af FitzHugh-Nagumo modellen

Metoden om linearisering benyttes til at forsimple ellers komplekse differentialligninger. Dette kan også anvendes på FHN-modellens system af to koblede differentialligninger, således:

Givet systemets to koblede differentialligninger (9a/b), er det ifølge (1a/b) muligt, at gøre følgende:

$$\dot{V} = f(V,w) = V - \frac{V^3}{3} - w + I_{ext}$$

$$\dot{w} = g(V,w) = \frac{1}{\tau}(V + a - bw)$$

En funktion $f(x)$ af en variabel x med en tangentligning i et punkt på grafen $(x_0, f(x_0)$ er en god tilnæremsle til funktionen $f(x)$ i en lille omegn af samme punkt. Givet en funktion af to variable, fremgår i sætning (2a) og (3a/b), at det kan skrives således:

$$\dot{V} \approx f(V_0,w_0) + \frac{\partial f}{\partial V}(V_0,w_0)\cdot(V - w_0) + \frac{\partial f}{\partial w}(V_0,w_0)\cdot(V - w_0) \qquad (10a)$$

[27] Ditlevsen, Susanne, ''Statistiske metoder i hverdagsliv og neurovidenskab'', s. 13

$$\dot{w} \approx g(V_0, w_0) + \frac{\partial g}{\partial V}(V_0, w_0) \cdot (V - w_0) + \frac{\partial g}{\partial w}(V_0, w_0) \cdot (V - w_0) \qquad (10b)$$

De partielle afledte for de specifikke funktioner af to variable $f(V, w)$ og $g(V, w)$ er givet ved:

$$\frac{\partial f}{\partial V}(V_0, w_0) = -V^2 + 1$$

$$\frac{\partial f}{\partial w}(V_0, w_0) = -1$$

$$\frac{\partial g}{\partial V}(V_0, w_0) = \frac{1}{tau}$$

$$\frac{\partial g}{\partial w}(V_0, w_0) = \frac{-b}{tau}$$

Disse indsættes i (10a/b):

$$\dot{V} \approx f(V_0, w_0) + (-V^2 + 1)(V_0, w_0) \cdot (V - w_0) + (-1)(V_0, w_0) \cdot (V - w_0)$$

$$\dot{w} \approx g(V_0, w_0) + \frac{1}{tau}(V_0, w_0) \cdot (V - w_0) + \frac{-b}{tau}(V_0, w_0) \cdot (V - w_0)$$

Med henvisning til (4a) og (4b), gøres følgende

$$\dot{V} \approx -V^2 + 1(V^*, w^*) \cdot (V - w^*) + (-1)(V^*, w^*) \cdot (V - w^*)$$

$$\dot{w} \approx \frac{1}{tau}(V^*, w^*) \cdot (V - w^*) + (-\frac{b}{tau})(V^*, w^*) \cdot (V - w^*)$$

Der defineres nye variable ud fra deres forskydning i henholdsvis retning V og w. I (24b), er den nye variabel kaldt v, men af hensyn til variablen V og læserens overblik, erstattes v med s. Disse relationer indføres, som (5a/b):

$$\dot{u} = -V^2 + 1(V^*, w^*) \cdot u + (-1)(V^*, w^*) \cdot s$$

$$\dot{s} = \frac{1}{tau}(x^*, y^*) \cdot s + (-\frac{b}{tau})(x_0, y_0) \cdot u$$

Opskrevet i en jacobi-matrice evalueret i ligevægtspunktet (V^*, w^*), som gjort i (6):

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{s} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(V^*)^2 + 1 & -1 \\ \frac{1}{tau} & -\frac{b}{tau} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} u \\ s \end{pmatrix} \qquad (11)$$

Yderligere er det muligt at omdøbe $\binom{u}{s} = p$ og matricen $\begin{pmatrix} -(V^*)^2 + 1 & -1 \\ \frac{1}{tau} & -\frac{b}{tau} \end{pmatrix} = J$, hvorved (11) kan opskrives således[28]:

$$p' = J|_(\mathrm{x}^*, y^*)$$

Karakterisering af ligevægtspunkter for FitzHugh-Nagumo modellen

Jacobimatricen for FHN systemets ligninger er opskrevet, samt evalueret i punktet (V^*, w^*), og det altså muligt at bestemme stabiliteten af ethvert ligevægtspunkt tilhørende det system. Ifølge (7a) og (7b), samt sætning 1, kan stabiliteten af ligevægtspunkter i dette system karakteriseres efter følgende:

Stabilt hvis:

$$-(V^*)^2 + 1 - \frac{b}{tau} < 0 \qquad og \qquad \frac{b}{tau}((V^*)^2 - 1) + \frac{1}{tau} > 0 \qquad (12a)$$

Ustabilt hvis

$$-(V^*)^2 + 1 - \frac{b}{tau} > 0 \qquad og \qquad \frac{b}{tau}((V^*)^2 - 1) + \frac{1}{tau} > 0 \qquad (12b)$$

Et saddelpunkt, hvis:

$$\frac{b}{tau}((V^*)^2 - 1) + \frac{1}{tau} < 0 \qquad (12c)$$

Ligevægtspunkter kan således karakteriseres efter værdien af deres Trace (spor) og determinant Δ

Bevis

Følgende bevis vil vise netop, hvorfor ligevægtspunkter kan karakteriseres baseret på værdien af Tr og Δ for en matrice. Sætning 1, som er den, der bevises. Beviset er både et eksempel på, hvorfor karakteriseringen baserer sig på Tr og Δ, men fungerer delvist også som en måde at overskueliggøre komplekse andenordens ligninger. Disse komplekse ligninger kan som alternativ være gavnlige at omskrive til et system af førsteordens differentialligninger. Således bliver de

[28] Wallisch, Pascal. ''Exploring the FitzHugh-Nagumo Model'', afsnit 15.2

lettere at analysere og løse, både analytisk og numerisk. Dette kan gøres ved at introducere en ny variabel, hvilket transformerer den oprindelige andenordens ligning til et system af koblede førsteordens ligninger. I sådan et system af førsteordens differentialligninger er den oprindelige funktion repræsenteret ved en variabel, og dens afledte ordener er er så udtrykt som seperate variabler. På den måde bibeholdes de grundlæggende relationer og begrænsninger mellem variablerne, hvilket sikrer, at de samme løsninger findes i begge formuleringer.

Betragt den homogene anden ordens differentialligning

$$ay'' + by' + cy = 0 \qquad (13)$$

, hvor a, b og c er konstanter, og hvor $a \neq 0$. Ved at introducere en ny variabel $z = y'$, transformeres andenordens differentialligningen ligningen til et system af to koblede differentialligninger. Ved indsættelse af den nye variabel fås direkte den første ligning i systemet af de koblede førsteordens differentialligninger:

$$y' = z$$

Den anden differentialligning, som $y' = z$ er koblet til, fås ved at finde den anden afledte til y, som er y'', og den første afledte af z som er z'. Med andre ord differentieres $y' = z$ med hensyn til tiden t, således fås $y'' = z'$. Herved erstattes y'' og y' i den oprindelige andenordens ligning med z og z', således:

$$ay'' + by' + cy = 0 \quad \Rightarrow \quad az' + bz + cy = 0$$

Den nye ligning kan nu løses for z', ved at isolere z' på den ene side:

$$az' = -bz - cy \Leftrightarrow z' = -\frac{b}{a}z - \frac{c}{a}y$$

Herved fås differentialligningen for z', som en førsteordens lineær inhomogen differentialligning.

Således er den oprindelige andenordens differentialligning transformeret til et system af to første ordens Differentiallignigner:

$$z' = -\frac{b}{a}z - \frac{c}{a}y \qquad \text{og} \qquad y' = z \qquad (14)$$

Løsningen til den oprindelige ligning er en funktion y(t), der opfylder ligningen for alle t inden for et bestemt interval. Denne løsning afhænger naturligvis af de specifikke værdier af a, b og c, samt af begyndelsesbetingelserne. På den anden side er løsningerne til det koblede system to funktioner, y(t) og z(t) =y'(t), der opfylder begge ligninger i systemet. Herved opstår en ækvivales mellem det koblede system og den oprindelige ligning, da den funktion y(t), der løser den oprindelige vil sammen med sin afledte y'(t) løse det koblede system. Det skyldes, at transformationen til det koblede system direkte afspejler den oprindelige lignings struktur og relationer mellem y, y' og y''. Omvendt vil en løsning til y(t) til det koblede system også opfylde den oprindelige andenordens differentialligning, da systemet er konstrueret til at repræsentere den samme relation.

På baggrund af transformationen, er det nu muligt at bevise, hvorfor ligevægtspunkter kan karakteriseres baseres på værdien af Tr og Δ, for en given matrice

Systemet af to koblede førsteordens differentialligninger (14) som udledt af (13) med en ny variabel introduceret, kan opskrives på matrix-formen (FODNOTE SD s. 27):

$$\mathrm{M} = \begin{pmatrix} z' \\ y' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{b}{a} & -\frac{c}{a} \\ 1 & 0 \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} z \\ y \end{pmatrix} \tag{15}$$

Matricen for det koblede system (14) er omdøbt til M, hvis spor $Tr(M) = a + d$ og determinant $\det(M) = \Delta = \mathrm{ad} - \mathrm{bc}$

$$Tr(M) = a + d = -\frac{b}{a}$$

$$\Delta = \mathrm{ad} - \mathrm{bc} = -\frac{b}{a} * 0 - \left(-\frac{c}{a}\right) * 1 = \frac{c}{a}$$

Disse indsættes i den homogene andenordens differentialligning (13)

$$ay'' + by' + cy = 0$$

Der divideres igennem med a

$$y'' + \frac{b}{a}y' + \frac{c}{a}y = 0$$

Herved fremgår det tydeligt, hvor $Tr(M) = -\frac{b}{a}$ og $\Delta = \frac{c}{a}$ skal indsættes, udført:

$$y'' - Tr(M) * y' + \Delta * y = 0$$

Sætning 3 - hjælpesætning

Da det tidligere er bevist, at der er fuldstændig ækvivalens mellem løsningsmulighederne for et system at to koblede første ordens differentialligninger (14) og en andenordens homogen differentialligning (13), så kan sætninger gældende for den ene type altid anvendes på den anden. I den anledning refereres der til en **hjælpesætning** om løsning af den lineære anden ordens differentialligning (FODNOTE SD s. 26). Den foreskriver, at den fuldstændige løsning til den homogene andenordens ligning (13), og derved også til et system af to koblede førsteordens ligninger, afhænger af diskriminanten $d = b^2 - 4ac$ i det karakteristiske polynomium $ax^2 + bx + c = 0$:

1) Hvis $d > 0$, og x_1 og x_2 er de to forskellige reelle rødder i det karakteristiske polynomium, så er den fuldstændige løsning lig med mængden af alle funktioner, der kan skrives på formen:

   $$y = c_1 * e^{x_1 * t} + c_2 * e^{x_2 * t}$$

   …c_1 og c_2 er konstanter

2) Hvis $d = 0$, og x_0 er dobbeltroden i det karakteristiske polynomium, så er den fuldstændige løsning lig med mængden af alle funktioner, der kan skrives p¨å formen:

   $$y = c_1 * e^{x_0 * t} + c_2 * e^{x_0 * t}$$

   … hvor c_1 og c_2 er konstanter og $x_0 = \frac{Tr(M)}{2}$

3) Hvis $d < 0$, og ω sættes lig meed tallet $\omega = \frac{\sqrt{4ac - b^2}}{2a}$, så er den fuldstændige løsning lig med mængden af alle funktioner, der kan skrives på formen:

   $$y = e^{\frac{B}{2a}t} * (c_1 * \cos(\boldsymbol{\omega})\, \boldsymbol{t} + \boldsymbol{c_2} * \boldsymbol{sin}(\boldsymbol{\omega}) * \boldsymbol{t})$$

   … hvor c_1 og c_2 er konstanter og $\boldsymbol{\omega} = \frac{\sqrt{4 * \Delta - (\mathrm{Tr(M)})^2}}{2}$

Sætningen anvendes, hvilket forudsætter at udregne diskriminanten d af det karakteristiske polynomium $ax^2 + bx + c = 0$. Dette gøres ved at udregne d, udtrykt gennem $Tr(M)$ og Δ

Koefficienterne a, b og c i det karakteristiske polynomium kan udtrykkes gennem $Tr(M)$ og Δ**,** således:

$$a = 1$$
$$b = -Tr(M)$$
$$c = \Delta$$

Disse indsættes i formlen for diskriminanten d:

$$d = b^2 - 4ac \quad \Rightarrow \quad d = (-Tr(M))^2 - 4 * 1 * \Delta \quad \Rightarrow \quad d = Tr(M)^2 - 4\Delta$$

Således er formlen for diskriminanten d udtrykt gennem $Tr(M)$ og Δ

Det karakteristisk polynomium opstår altså, når det forsøges at finde løsninger til andenordens homogenedifferentialligninger, som givet i (13). I forsøget på dette bliver andenordensligningeen (13) omskrevet til et karakteristisk polynomium, hvilket er nøglen til at forstå systemets dynamik omkring et ligevægtspunkts stabilitet. Betragt de tre opskrevet fuldstændige løsninger givet i sætning 3. Det er nu kendt, hvordan d udregnes udtrykt gennem $Tr(M)$ og Δ, og det er derfor muligt, at opskrive en **udvidet sætning 3**, hvor løsningformlerne for rødderne også er udtrykt gennem $Tr(M)$ og Δ, således:

1) Hvis $d = \left(Tr(M)\right)^2 - 4\Delta > 0$, så kan løsningen være givet ved:

   $y = c_1 * e^{x_1 * t} + c_2 * e^{x_2 * t}$, hvor c_1 og c_2 er konstanter, $x_1 = Tr(M) - \sqrt{\frac{\left(Tr(M)\right)^2 - 4\Delta}{2}}$ og

   $x_2 = Tr(M) + \sqrt{\frac{\left(Tr(M)\right)^2 - 4\Delta}{2}}$ er løsningsformlen for rødderne til det karakteristiske polynomium

2) Hvis $d = \left(Tr(M)\right)^2 - 4\Delta = 0$, så kan løsningen være givet ved:

   $y = c_1 * e^{x_0 * t} + c_2 * e^{x_0 * t}$, hvor c_1 og c_2 er konstanter og $x_0 = \frac{Tr(M)}{2}$

3) Hvis $d = \left(Tr(M)\right)^2 - 4\Delta < 0$, så kan løsningen være givet ved:

$y = e^{\frac{B}{2a}t} * (c_1 * \cos(\boldsymbol{\omega})\, \boldsymbol{t} + \boldsymbol{c_2} * \boldsymbol{sin}(\boldsymbol{\omega}) * \boldsymbol{t})$**,** hvor c_1 og c_2 er konstanter og $\boldsymbol{\omega} = \frac{\sqrt{4 * \Delta - \left(\mathrm{Tr(M)}\right)^2}}{2}$

Ved betragtning af løsningsformlerne for d i den udvidede sætning 3 foroven, opstår begrundelsen for, hvordan et system får tiltrækkende og frastødende ligevægtspunkter, samt spiralerende og cirkulære bevægelser i faseplottet:

Frastødende ligevægtspunkt (tilfælde 1, sætning 3)

Når $d > 0$, findes der to reelle og forskellige rødder x_1 og x_2, hvor mindst én af rødderne vil være positiv. Hvis dette er opfyldt, resulterer det i et eksponentielt voksende led i løsningen. Det gør ligevægtspunktet frastødende og ustabilt, da løsningerne bevæger sig væk fra punktet over tid.

Det betyder, at summen af egenværdierne er positiv, hvilket indikerer at mindst én af egenværdierne er positiv og derfor er Tr(M) > 0. Ud fra røddernes løsningsformler i samme tilfælde 1, ses det, at når Tr(M) > 0, står der noget positivt trukket fra Δ (som er negativ), hvilket giver noget positivt. Herved opstår den eksponentielle vækst og det ustabile ligevægtspunkt.

Tiltrækkende ligevægtspunkt (tilfælde 2, sætning 3)

, Her gælder det omvendte, hvor der haves en løsning der ikke stikker af, men bare falder ned til en værdi.

Saddelpunkt (tilfælde 3, sætning 3)

I dette tilfælde er løsningsformlerne til rødderne yderst komplekse, da determinanten $\Delta < 0$, hvilket er negativt. Her haves et system, der både inkluderer eksponentiel vækst/aftagning og oscillerende bevægelser. Når $\Delta < 0$, betyder det, at produktet af egenværdierne af matricen har forskellige fortegn.

Analyse

Med den rette viden om ligevægtspunkter, karakteriseringen af disse, samt forståelse for dynamikken bag FitzHugh-Nagumo-modellen, sættes det hele nu i praksis. På side xx. blev det kort nævnt, at et systems ligevægtspunkter findes der, hvor systemets nullclines skær hinanden. I FHN-modellen er en kubusk nullcline, repræsenteret i (9a), som kan forskydes lodret gennem I_{ext}. Der findes også en lineær nullcline, repræsenteret i (9b), der gennem leddet $a - bw$ kan varieres i hældning og skæring med den lodrette akse. Dermed kan der opstå mellem en og tre ligevægtspunkter - stabile, ustabile og saddel.

Bestemmelse af nullclines for FitzHugh-Nagumo modellen

Som det er forklaret førhen, er nullclines der, hvor $\dot{V} = \dot{w} = 0$, således for FHN-systemet:

$$\dot{V} = 0 \Rightarrow V - \frac{V^3}{3} - w + I_{ext} = 0 \Leftrightarrow w = -\frac{V^3}{3} - w + I_{ext} = p(V) \qquad (13a)$$

$$\dot{w} = 0 \Rightarrow \frac{1}{\tau}(V + a - bw) = 0 \Leftrightarrow w = \frac{1}{b}V + \frac{a}{b} = q(V) \qquad (13b)$$

Dermed er systemets to nullclines identificeret, omdøbet og klar til at blive plottet i faserummets (V,w)-koordinatsystem. Disse vil udgøre de to banekurver i faserummet.

Parameterestimering v. Eulers metode - numerisk løsning

(https://projekter.aau.dk/projekter/files/175520247/Rapport.pdf)

Det er som benævnt ikke muligt at løse de koblede differentialligninger af typen tilhørende FitzHugh-Nagumo modellen analytisk. Derfor kan der gøres brug af diverse numeriske løsningsmetoder for at tilnærme sig løsningen. En af disse metoder er Eulers Metode, som bruges til at approksimere en løsning til en differentialligning, hvor der fås en approksimeret tilvækst per skridt (pr tidsinterval). Her beregnes værdierne af variablerne i små tidsintervaller, baseret på et startgæt af værdierne for begyndelsesbetingelserne V og w, og baseret på de pågældende parameterværdier for a, b og tau, som fremgår i (13a/b). Disse baseringer danner grundlaget for at estimere værdierne af variablerne ved næste tidsinterval. Se skemaet for struktur i **bilag 2**. Det komplette regneark med parameterværdier er også vedhæftet i **bilag 2**, hvori der betragtes et neuron i hvile. Generelt for Eulers Metode gælder, at den approksimerede tilvækst per skridt er

ikke eksakt, og approksimationen bliver mere upræcis jo flere skridt man kommer væk. Dette fører til begrebet *trunkeringfejl*, der bruges til at vurdere, hvor god en approksimation er. Effektiviteten af Eulers numeriske løsningsmetode undersøges gennem brugen FitzHugh-Nagumo modellens til modellering af toksiners indvirkning på det neuromuskulære aktionspotentiale. Med forståelse for toksinet β-Methylamino-L-alanine (BMAA) & det psykoaktive stof Muscimol biokemiske funktion og viden om neuroner under forskellige forhold, undersøges, hvorledes modelparametre skal justeres for at modellen kan beskrive stoffernes virkning.

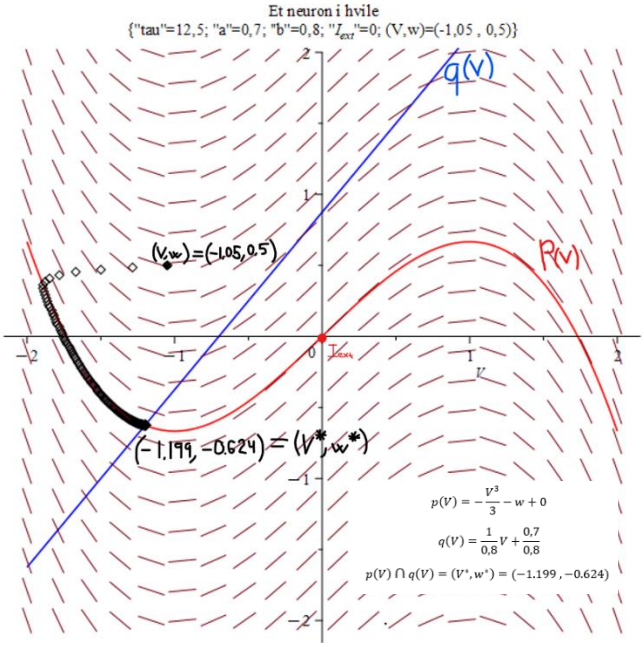
Modellering

Det første plot af aktionspotentialets forløb mod hvile, fungerer som sammenligningsgrundlag til de næste plots, hvor toksinet BMAA- og stoffet Muscimol's virkning modelleres. Ligeledes fungerer dette plot som en illustration af, hvad de forskellige matematiske elementer betyder biokemisk. Parametrene for a, b og c er standardparametre taget fra LMFKBLADET, mens begyndelsesværdierne (V,w)=(-1.05, 0.5) er baseret på en forstyrret tilstand, da punktet i hvert af de gennemgående tilfælde afviger fra ligevægtspunkterne. Det er praktisk, da det giver øget mulighed for at analysere og observere, hvordan trajektorien vil forløbe over tid.

Modellerne er alle plottet i Maple, hvor der approksimationerne fra Eulers metode er importeret fra Excel. Herefter er (13a/b) defineret og plottet med de pågældende parameterværdier for hvert plot. Herved fås Begyndelsesværdierne er ens gennem alle plot.

Et neuron mod hvile - stabilt ligevægtspunkt

Givet parameterværdierne $a = 0{,}7$; $b = 0{,}8$; $\tau = 12{,}5$; $\boldsymbol{I_{ext}} = \mathbf{0}$ og begyndelsesbetingelser $(V, w) = (-1.05, 0.5)$ modelleres grænsecyklen i faseportrættet gående mod hvileforhold.



Figur 8: Faseportrættet af aktionspotentialets reaktionsbane for et neuron...

Karakterisering af stabilitet til ligevægtspunktet $(-1,199, -0,624)$

Beregnes som vist i (12a)

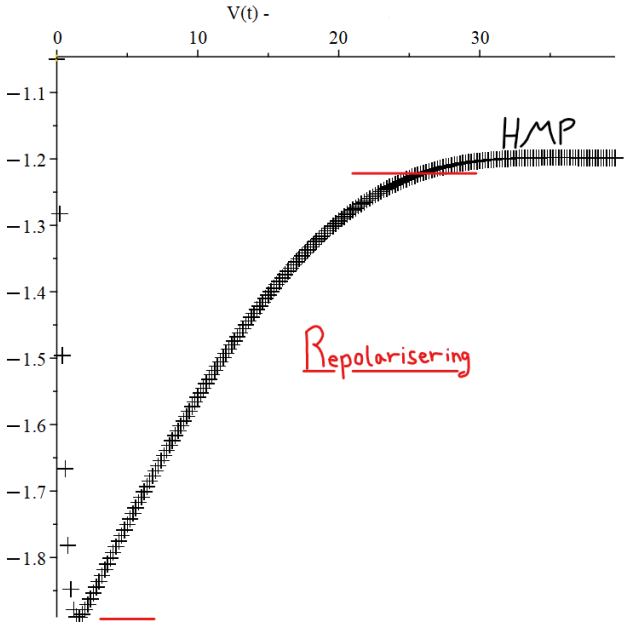
$$-(-1{,}19)^2 + 1 - \frac{0{,}8}{12{,}5} \approx -0{,}48 < 0 \quad \boldsymbol{og} \quad 0{,}8/12{,}5\,((-1{,}19)\text{^}2\ -1)\ +\ 1/12{,}5 \approx 0{,}106\ >\ 0$$

Der er altså tale om ét stabilt ligevægtspunkt.

Fortolkning af plottet:

Den blå lineære linje på figur 8 repræsenterer nullcline (13b) for membranpotentialet V. Den røde kurve repræsenterer den kubiske nullcline (13a). Skæringen mellem de to nullclines er, hvor tidsændringen af V relativt til V' er nul, og hvor tidsændringen af w relativt til w' er 0. De sorte punkter skitserer trajektoriet, der som nævnt kan fortolkes som en reaktionsbane, der viser den aktionspotentialets respons på eksterne stimuli. Startsbetingelserne (-1,05,0,5) afgør, hvor trajektorien skal starte. På figur 8 bliver trajektorien forholdsvis hurtigt tiltrukket systemets stabile ligevægtspunkt. Hvorvidt det sker ''hurtigt'' eller ''langsomt'', tydes kvalitativt på afstanden mellem punkterne. Når startsbetingelserne er tættere på nullclinens banekurve, vil trajektorien, som bestemt ved Eulers metode, hurtigere konvergere mod det rigtige forløb. Jo mindre afstanden er mellem punkterne, desto langsommere bevæger trajektorien sig. Ved betragtning af figuren, bemærkes det, at jo tættere trajektorien er på systemets ligevægtspunkt, desto langsommere bevæger den sig. Dette er i analogi til princippet om flowet ved ligevægtspinkter, der per definition

er nul. Der bemærkes ingen grænsecykel i faseportrættet og altså ingen fuld ekskursion i faserummet.[29] Det ses, at trajektorien startende i (V,w) finder frem til det tiltrækkende ligevægtspunkts, og stopper der. Ligevægtspinktet $(-1.199\ , -0.624)$ repræsenterer en stabil tilstand, hvor neuronet er i hvile og spændingsforskellen i det ekstra- og intracellullære rum er på de -70 mV. Det vil sige at der i neuronet ikke er en strøm af ioner over membranen, da neuronets excitabilitet er inaktivt. Det er også afspejlet i trajektoriets forløb, der ikke passerer ligevægtspunktet, da de eksterne stimuli ikke er nul. Den samme dynamik kan nuanceres yderligere ved at kigge på faserummet, der afspejler virkeligheden:



Figur 9: Faserummet over spændingsforskellen over membranen over tid

Fordelen ved faserummet er, at det er et plot over en enkel variabel over tid. Dette giver mulighed for at studere spændingsforskellen uafhængig af andre variable, der kræver en nærstudering i sig selv. Blot over tid. I faserummet ses spændingsforskellen over tid. Her bemærkes det, at trajektorien starter ud fra begyndelsesbetingelserne (-1,05,0,5), men finder hurtigt ind til banekurven, hvorefter spændingsforskellen begynder at aftage. Denne aftagning svarer til en repolarisering, da begyndelsesbetingelserne sætter trajektoriet i en forstyrret tilstand fra start. Fysiologisk indebærer det, at kaliumkanalerne åbnes, hvorved kaliumioner vil strømme ud af cellen. På den måde opstår den negative ændring i membranpotentialer, der bringer den tilbage til

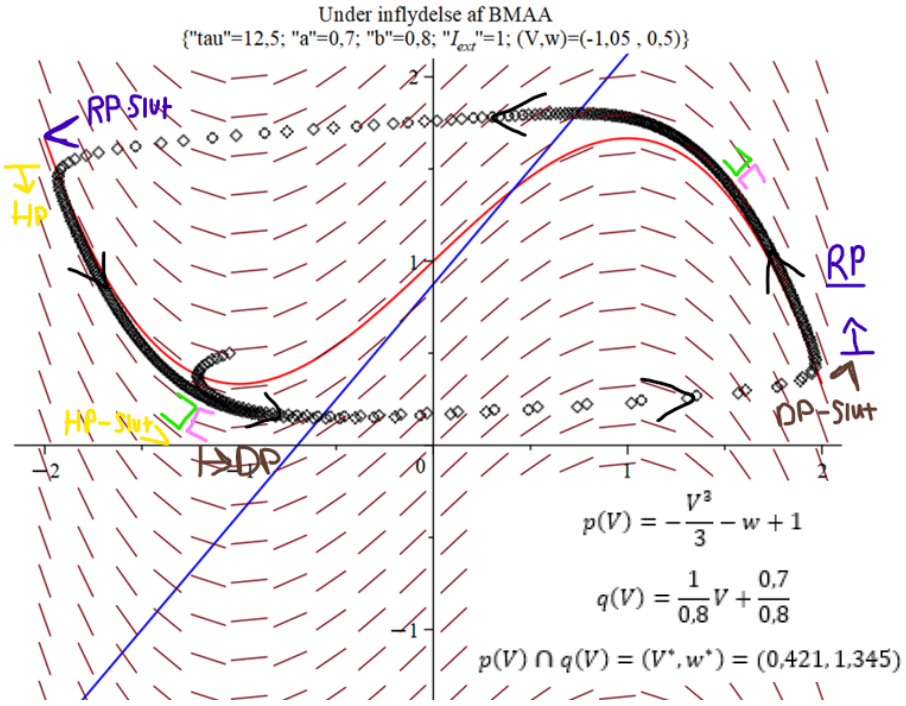
[29] SD s. 11

hviletilstanden. Det er netop det, der er afspejlet på figuren, hvor spædningsforskellen aftager til en værdi, der fysiologisk svarer til ca. -70 mV, hvad der svarer til hvilemembranpotentialet. Her forbliver trajektoriet (uendeligt), indtil der kommer en impuls.

Et neuron under indflydelse af BMAA hvile - ustabilt ligevægtspunkt

BMAA har en excitatorisk virkning på membranpotentialet, hvilket betyder en overdreven influx af calcium- og natriumioner. Den overdrevne excitatoriske transmission forårsaget af BMAA, fører til en overdreven stimulering af nervecellerne.

Givet parameterværdierne $a = 0{,}7$; $b = 0{,}8$; $\tau = 12{,}5$; $\boldsymbol{I_{ext}} = \mathbf{1}$ og begyndelsesbetingelser $(V, w) = (-1.05, 0.5)$ modelleres grænsecyklen i faseportrættet i en excitatorisk tilstand i aktionspotentialet.



Figur 10: Faseportræt af et aktionspotentiale i en yderst excitatorisk tilstand, med et ligevægtspunkt i (0,421 , 1,345)

Karakterisering af stabilitet til ligevægtspunktet $(\mathbf{0,421}\ ,\ \mathbf{1,345})$

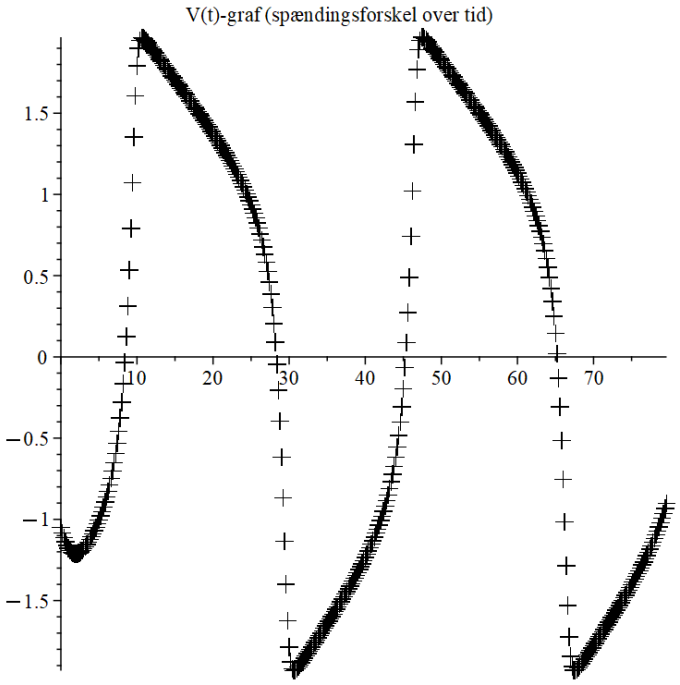
Beregnes som vist i (12a)

$$-(0{,}42)^2 + 1 - \frac{0{,}8}{12{,}5} \approx 0{,}75 > 0 \quad \boldsymbol{og} \quad 0\frac{12{,}5}{0{,}8}((0{,}42)^2 - 1) + \frac{1}{12{,}5} \approx -12{,}78 > 0$$

Der er altså tale om ét ustabilt ligevægtspunkt.

Gennemgang og fortolkning af plottet:

I den givne model har Eulers Metode beregnet 400 skridt, der er plottet ind i faseportrættet. I modsætning til den første model observeres nu en fuldstændig grænsecyklus, der løber af flere omgange, startende ved begyndelsesbetingelserne (-1,05, 0,5). En fysiologiske fortolkning af de gentagne cyklusser er, at BMAA påvirker det neuromuskulære aktionspotentiale excitatorisk til at udløse gentagne aktionspotentialer, hvilket forhindrer membranpotentialet i at nå sin hviletilstand ved -70 mV. På baggrund af den overdrevne excitabilitet forårsaget af BMAA er det fysiologisk forventet, at membranpotentialet ikke når ned til sit hvilemembranpotentiale. Det er dog ikke muligt gennem modellen at argumentere for, at hvilemembranpotentialet ikke nås. Det skyldes, at modellen, uvilkårligt af parameterværdierne og startsbetingelserne, skal helt igennem alle faser foruden for et aktionspotentiale. I stedet undersøges det ustabile ligevægtspunkt, der frastøder trajektoriet. Dette ustabile ligevægtspunkt indikerer en ubalance i systemet, hvor en excitatorisk udløsning af aktionspotentialer betragtes som en ubalance i systemet. Fysiologisk set betragtes denne også en ubalance, der blandt andet fører til kramper. De gentagende aktionspotentialer og manglen på hensyn til refraktære perioder er yderligere udtrykt i samme systems faserum:

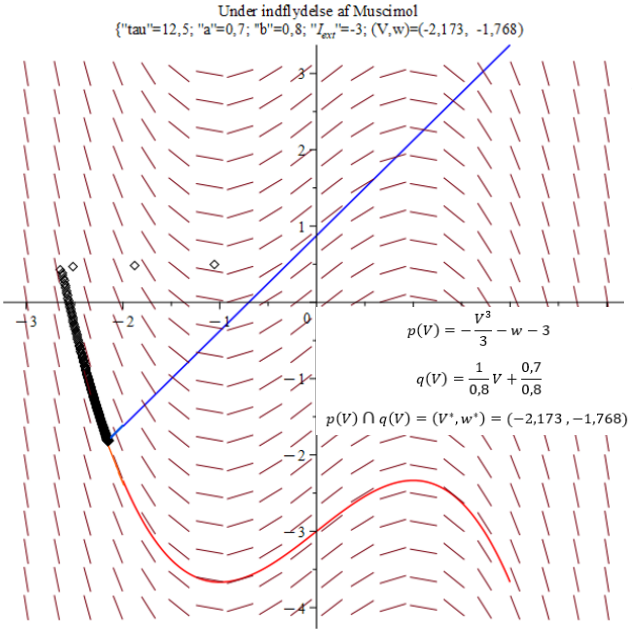


Figur 10: Faserummet viser spændingsforskellen over tid for aktionspotentialer under indflydelse af BMAA.

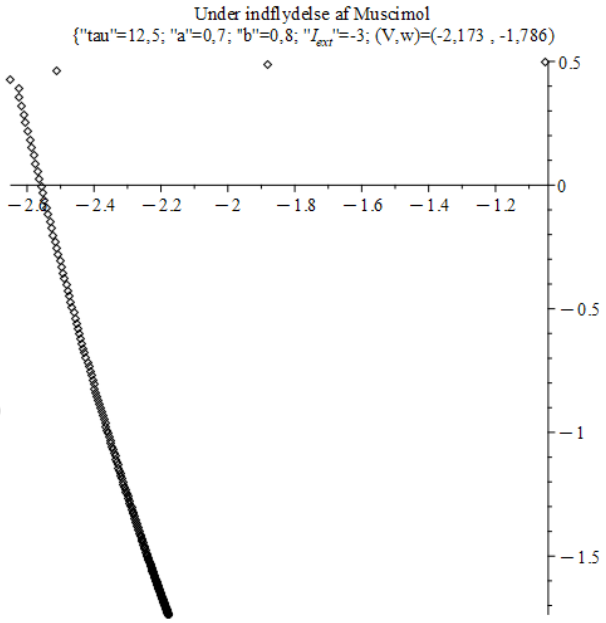
Her bemærkes, forløbet af aktionspotentialet udtrykt gennem spændingsforskellen. Forløbet starter som bekendt i en forstyrret tilstand som følge af startsbetingelserne (-1,05 , 0,5), hvilket svarer til den depolariserende fase. Stigningen fortsætter indtil de spændingsfølsomme natriumkanaler inaktiveres og kalium kanaler fører spændingsforskellen til en hyperpolariseringsfase.

Et neuron under indflydelse af Muscimol - stabilt ligevægtspunkt

Givet parameterværdierne $a = 0{,}7$; $b = 0{,}8$; $\tau = 12{,}5$; $\boldsymbol{I_{ext}} = \boldsymbol{-3}$ og begyndelsesbetingelser $(V, w) = (-1.05, 0.5)$ modelleres systemet til en hæmmende virkning på aktionspotentialet.



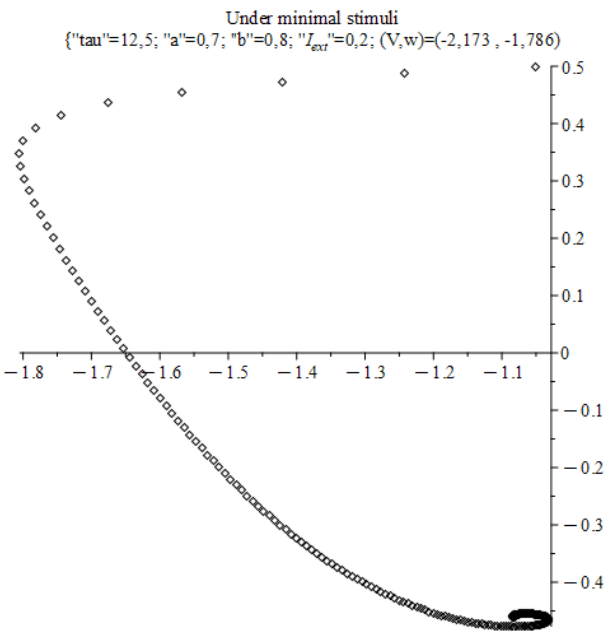
Figur 11: Faseportræt af et aktionspotentiale i en yderst excitatorisk tilstand, med et ligevægtspunkt i $(-2{,}173\ , -1{,}768)$



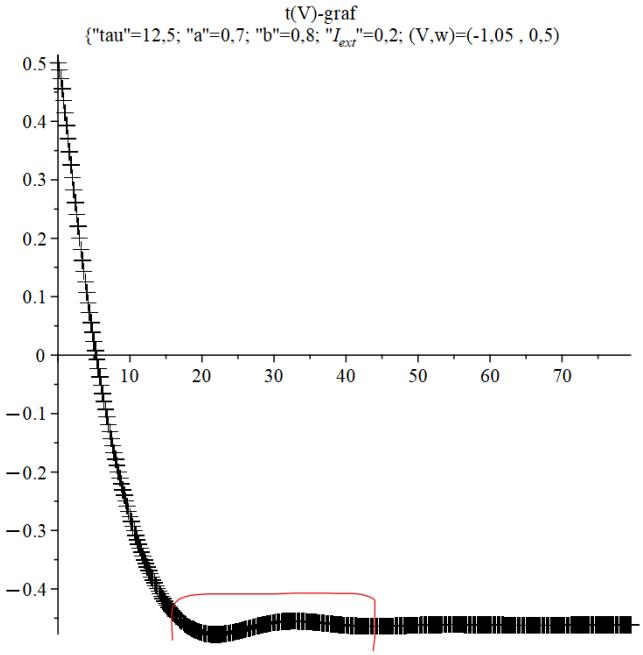
Figur 12: Plots for forløbet af et aktionspotentiale påvirket af Muscimol,

BMAA binder til GABA-A-receptorer, hvorved der sker en øget aktivering af disse receptorer. Når disse aktiveres, tillader de et influx af kloridioner, hvilket skaber en hyperpolarisering af cellembranen. Derved bliver det vanskeligere for neuronent at nå tærsklen for aktionspotentialet. Af figur 10 fremgår det, hvordan trajektoriet der starter i en forstyrret tilstand, forholdsvis hurtigt finder ind til banekurven, hvorefter den tiltrækket af det stabile ligevægtspunkt. Det er ikke direkte observerbart i modellen, hvordan aktionspotentialet påvirkes af Muscimol. Derfor etableres et sammenligningsgrundlag ved at undersøge et aktionspotentiale under minimal stimulering. Formålet med dette sammenligningsgrundlag er at differentiere, hvordan et aktionspotentiale under påvirkning af Muscimol bevæger sig i forhold til et, der påvirkes af minimale stimuli, når de når ligevægtspunkter.

Det kan ikke direkte ud fra modellen konstateres at aktionspotentialet er under indflydelse af Muscimol. Derfor dannes et sammenligningsgrundlag. Dette er et aktionspotentiale under en minimal stimulus. Meningen med dette sammenligningsgrundlag er, at kunne skelne mellem hvorledes et aktionspotentiale under indflydelse af muscimol bevæger sig i ligevægtspunktet relativt til et, der påvirkes af minimale stimuli. For nemmere at kunne tyde deres bevægelse omkring ligevægtspunktet, er der indsat et koordinatsystem, hvor kun plots fremgår.



13: Faseportræt af et aktionspotentiale i en yderst excitatorisk tilstand, med et ligevægtspunkt i $(-2{,}173\,, -1{,}768)$



Figur 14: Plots for forløbet af et aktionspotentiale påvirket af Muscimol.

Forskellen i figur 12 og figur 13 er deres bevægelse omkring ligevægtspunktet, hvilket ses i enden af trajekorien. For figur 12 af aktionspotentialet under indflydelse af Muscimol, ses det hvordan trajektorien løber forbi ligevægtspunktet. Det afspejler muscimols påvirkning på aktionspotentialet, der sender den mod en hyperpolarisering. Det er dog som FitzHugh-Nagumo modelle ikke kan modellere, hvilket er derfor det er praktisk at sammenligne med et aktionspotentiale under minimum stimulans (figur 13). Her ses det, at trajektorien løber forbi ligevægtpunktet, hvorefter det vender tilbage. Fysiologisk afspejler det et tilfælde, hvor membranpotentialet stiger i værdi gående mod tærskelværdien, men uden at nå værdien. Herefter vender membranpotentialet tilbage til hviletilstanden. Det ses også i figur 14, der viser spændingsforskellen over tid. Det betyder altså, at de minimale stimuli ikke var kraftig nok. Det afspejler samtidigt en egenskab ved udløsning af aktionspotentialer, som er enten eller. Derved er det også illustreret, hvordan Muscimol påvirker membranpotentialet.

Diskussion

Ved diskussion af de anvendte metoder, opnås en dybere forståelse for resultater og de kompromisser, der er forbundet med disse. Givet et system bestående af to koblede differentialligninger, der ikke kan løses analytisk, har Eulers metode vist sig nyttig til at tilnærme løsninger. Eulers metode kommer med den såkaldte lokale trunkeringfejl, der referer til differensen mellem den approksimerede funktionstilvækst og den eksakte tilvækst per skridt. Det betyder, at over tid vil tilnærmelsen blive mindre præcis. Alligevel har undersøgelsen ikke vist sig påvirket af denne. Med udgangspunkt i modellen over BMAA's excitatoriske virkning på aktionspotentialet, er der andre mangler på nuancer i modellen. Her var det ikke muligt med sikkerhed at konstatere, at aktionspotentialet var under indflydelse af det excitatoriske BMAA. Dette afspejler en egenskab ved modellen, som er at modellen ikke viser en entydig indvirkning. Det er derimod kun muligt at argumentere for, hvad der kunne foregå. Det er ikke muligt at vurdere, hvorvidt et nyt aktionspotentiale udløses i den relative refraktære periode, som den teoretiske forventning anslog. Modellen formod alligevel at udtrykke at aktionspotentialet var udsat for en unaturlig høj stimulus, udtrykt gennem det ustabile ligevægtspunkt, der sikrer at grænsecyklussen ikke finder ende i ligevægtspunktet. Med andre ord er det muligt at analysere stabilitetsmønstre. Da modellen over figur 10 Men i og med den muligvis viser en excitatorisk virkning, men samtidig ikke viser, at den udløser gentagne aktionspotentialer i den relative refrakætre peirode, afspejler indbygget modsigelser i modellen. Det viste sig også ikke at være muligt at modellere en hæmmende effekt på aktionspotentialet, uden et sammenlignigsgrundlag. Med andre ord kan modellen typisk ikke stå alene, hvis det ikke skal være på bekostning af andre vigtige nuancer.

Naturligvis er det også begrænset, hvor nuanceret en model baseret på to differenialligninger af to varible kan være. Der er i modellen taget hensyn til de to afgørende faktorer i modelleringen af et aktionspotentiale. Spændingsforskellen V og recovery variablen w. Derfor er der læring at hente i modellen, der alligevel viser egenskaber ved aktionspotentialer. Herunder enten eller princippet, når det kommer til udløsnign af aktionspotentialer. På den anden side er faseportrættet blot en abstraktion, der viser interaktionen mellem V og w i to dimensioner. Det gør det muligt at analysere aktionspotentialers adfærd på et overordnet niveau. Herved er det også klart begrænset, hvorvidt FHN-modellen kan bidrage til et givent toksins påvirkning af nervesystemet. På trods af de indbyggede begrænsninger har modellen vist sig ikke at være bedre til at modellere toksiner end

andre fænomener. I praksis kan den naturligvis bruges til at fordybe sig i den almene aktionspotentiale forløb, dordybet gennem matematik. På den måde opnås en nuanceres forståelse for, hvordan et aktionspotentiale forløber under end almindelig stimulans.

Konklusion

Toksiner kan betydeligt påvirke nervesystemet, afhængigt af toksinet og dets koncentration. Dette kan føre til overdreven aktionspotentiale-generering som i BMAA's tilfælde, eller omvendt føre til hyperpolarisering som for Muscimol. Mens FitzHugh-Nagumo modellen er desginet tila t modellerer visse aspekter af aktionspotentialer, er den ikke fyldestgørende og har altså klare begræsninger. Alligevel tillader matematisk modellering at visualisere toksinernes virkning ud fra en given biokemisk funktion. Gennem Eulers metode er det muligt at simulere virkningen. Den eksperimentelle tilgang betyder dog, at modellen kun viser det, der ønskes påvist. Det er blevet klart, at matematisk modellering bidrager til forståelsen af toksinets indvirkning, men at modellens indbyggede begrænsninger også skal tages i betragtning. Selvom FHN er nyttig da den er forsimplet, skal det anerkendes at der godt kan være tale om en overforsimpling, taget projektets problemstilling i betragtning.

Litteraturliste

1. Christense, Jakob. ''Hjernen og nervesystemet", (25/1-2023)

https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hjerne-og-nerver/om-hjerne-og-nerver/hjernen-og-nervesystemet/

2. Department of Neurosurgery. (15/08-2014), '' The biochemical pathways of central nervous system neural degeneration in niacin deficiency", PubMed Central

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4192966/

3. Ditlevsen, Susanne. ''Statistiske metoder i Hverdagslivet.'' *LR Uddannelse Egmont, 2015.*

https://static.gymportalen.dk/sites/lru.dk/files/lru/docs/Projektmaterialer_i_tilknytning_til_Susannes_film_-_2_del_-_FHN.pdf

4. *innervere — ODS*. (n.d.).

https://ordnet.dk/ods/ordbog?query=innervere

5. Li, Kiang-Yao, X., & Toyoda, H. (2015). ''Role of leak potassium channels in pain signaling.'' *Brain Research Bulletin*, *119*, 73–79.

6. Lentz, T. L., & Erulkar, S. D. (2024, March 7). *Nervous system | Definition, Function, Structure, & Facts*. Encyclopedia Britannica.

https://www.britannica.com/science/nervous-system/Neurotransmitters-and-neuromodulator

7. *neurale netværk*. (2023, January 18). Den Store Danske.

https://denstoredanske.lx.dk/neurale_netv%C3%A6rk

8. Ukendt skribent, ''Dansk lungefunktionsstandard.'' *Dansk Selskab for Lungemedicin*, (16/03-23)

https://www.kfnm.dk/attachments/article/15/Dansk_lungefunktionsstandard_2023.pdf

9. Professional, C. C. M. (n.d.). ''*Meninges*.'' ClevelandClinic.

https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22266-meninges

10. *Size of synaptic cleft - ''Human Homo sapiens'' - BNID 108451*. (n.d.).

https://bionumbers.hms.harvard.edu/bionumber.aspx?id=108451

11. Thomassen, Majbritt Sloth. ''Approksimation af løsninger til systemet af første ordens differentialligninger'', *Aalborg Universitet - et afgangsprojekt*, (9/1-2014)

Rapport.pdf (aau.dk)

12. Wikipedias brugere. (2022, July 25). ''*Kemisk polaritet*.'' Wikipedia, Den Frie Encyklopædi.
13. **Yamakawa, Kazuhiro**. (2007). ''NAV1.2 Voltage-Gated Sodium Channel.'' In *Elsevier eBooks* (pp. 1–6).

https://doi.org/10.1016/b978-008055232-3.60408-8

14. Wiki, C. T. C. (n.d.). *Den levende celles membranpotential*. Cellebiologi Wiki.

https://cellebiologi.fandom.com/da/wiki/Den_levende_celles_membranpotential

15. *innervere — ODS*. (n.d.).

https://ordnet.dk/ods/ordbog?query=innervere

16. Wikipedia contributors. ''B-Methylamino-L-alanine''. *Wikipedia*, (16/3-24)

https://en.wikipedia.org/wiki/%CE%92-Methylamino-L-alanine

17. Wikipedia contributors. ''B-Methylamino-L-alanine''. *Wikipedia*, (16/3-24)

https://en.wikipedia.org/wiki/%CE%92-Methylamino-L-alanine

18. Wikipedia contributer, ''FitzHugh-Nagumo model.'' *Wikipedia*, (sidst redigeret: 20/6-23),

https://en.wikipedia.org/wiki/FitzHugh%E2%80%93Nagumo_model

19. Wallisch, Pascal. ''Exploring the FitzHugh-Nagumo Model'', *ScienceDirect*, 2014

Fitzhugh-Nagumo Model - an overview | ScienceDirect Topics

20. Wikipedias brugere. (2022b, November 13). ''*Aktionspotential*''. Wikipedia, Den Frie Encyklopædi.

https://da.wikipedia.org/wiki/Aktionspotentia

Bilag

Bilag 1: **Faserummet**

Faserummet er et xy-koordinatsystem med banekurver eller trajektorier, der viser sammenhørende værdier af x(t) og y(t) på samme måde som grafen for en funktion f(x) i et koordinatsystem viser sammenhørende værdier af x og f(x).

Selvom x og y er funktioner af tiden siger et punkt på en banekurve intet om, hvornår de dertilhørende sammenhørende værdier af x og y forekommer. Det vides blot, at et banekurvepunkts x- og y-værdi forekommer på samme tidspunkt men ikke hvornår eller for hvilken værdi af t.

Når differentialligningerne med $\dot{x}$ og $\dot{y}$ ikke kan løses og levere x(t) og y(t) kan man naturligvis heller ikke uden videre bestemme samhørende værdier af x og y, men der er som nævnt metoder til at beregne banekurverne numerisk ud fra differentialligningerne.

Noget, som til gengæld er let at plotte i faserummet, er vektorpile eller samhørende værdier af $\dot{x}$ og $\dot{y}$. En sådan vektorpil beregnes ved at vælge et punkt (x,y) og indsætte den dertilhørende x- og y-værdi i differentialligningerne for $\dot{x}$ og $\dot{y}$. Det giver et koordinatsæt for vektoren og denne vektor tegnes med startpunkt i det valgte punkt (x,y). Disse vektorpile kendes også som linjelementer.

Sådan en vektor angiver i hvilken retning systemet vil bevæge sig i faserummet, hvis det befinder sig i startpunktet for vektoren. Beregner man et stort antal af vektorer $\begin{pmatrix}\dot{x}\\ \dot{y}\end{pmatrix}$ spredt ud over faserummet, får man en indikation af, hvordan banekurverne ser ud, fordi disse vektorer er tangenter til banekurverne.

Bilag 2: Eulers metode

Skridt	A V	B w	C $\dot{V}$	D $\dot{w}$
1	Gæt	Gæt	$A1 - \frac{A1^3}{3} - B1 + I_{ext}$	$= \frac{1}{tau}(A1 + a - b \cdot b1)$

2	$= A1 + \Delta t \cdot C1$	$= B1 + \Delta t \cdot D1$	$= A2 - \frac{A2^3}{3} + B2 + I_{ext}$	$= 1/tau(A2 + a - b \cdot B2)$
3	$= A2 + \Delta t \cdot C2$	$= B2 + \Delta t \cdot D2$	…	…
4	…	…		

Excel fil:

..\Downloads\EulersAlgoritme.xlsx