Modelle zur Beschreibung von Schwellwertphänomenen in Nervenmembranen Fitzhugh-Nagumo-Gleichungen

Katrin Schmietendorf

Vortrag im Rahmen der Veranstaltung
Numerische Methoden für Dynamische Systeme
SoSe 2008

Aufbau einer Nervenzelle

Neuron: auf Erregungsleitung spezialisierte Zelle

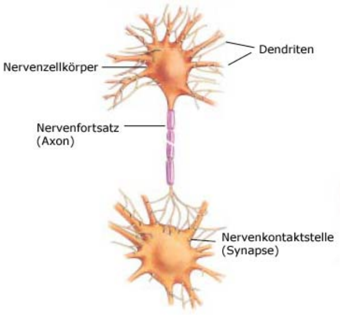

Abbildung: Aufbau einer Nervenzelle

- **Dendriten**: Empfang von Signalen anderer Nervenzellen, Kontakt über **Synapsen**
- **Axon**: Übertragung des Signals an Synapsen $\rightarrow$ andere Zellen, einige μm bis 1m Länge

Zur Funktionsweise einer Nervenzelle

- Zelle hält über Zellmembran elektr. Spannungsdifferenz aufrecht, Ruhezustand: Membranaußenseite (+), -innenseite (-)
- Reiz oberhalb eines bestimmten Schwellwertes $\rightarrow$ Umkehrung der Spannung, sog. **Aktionspotential** ($\sim$ 100mV, $\sim$ 1ms)
- **Alles-oder-nichts-Verhalten**
- Ladungstransport via Ionenströmen (Na^+, K^+, Cl^-, ...)

Das Hodgkin-Huxley-Modell

Abbildung: Tintenfisch [1]

- Alan Lloyd Hogkin, Andrew Fielding Huxley 1952
- zentrales Modell der Neurophysiologie
  Basis: Experimente am Riesenaxon des Tintenfisches
- 1963 NP für Medizin

- Elektrisches Modell, Kabelmodell
- Ionenströme werden durch Membranpotential bestimmt (Ionenkanäle)
- Modellation der Ströme mithilfe spannungsabhängiger Membranwiderstände
- Membrankapazität $\sim$ Kondensator

Hodgkin-Huxley-Gleichungen

$$I = C\dot{V} + g_{Na}m^3h(V+115) + g_K n^4(V-12) + g_L(V+10,5989)$$

$$\dot{m} = (1-m)\alpha_m(V) - m\beta_m(V)$$

$$\dot{h} = (1-h)\alpha_h(V) - h\beta_h(V)$$

$$\dot{n} = (1-n)\alpha_n(V) - n\beta_n(V)$$

V: Membranpotentialdifferenz
I: Membranstromdichte
C: Membrankapazität
m, h: Natriumaktivität bzw. Inaktivität
n: Kaliumaktivität
g_i: elektr. Leitfähigkeiten
α, β: empirisch bestimmte Funktionen

Das BVP- oder Fitzhugh-Nagumo-Modell

vereinfachte Version des HH-Modells:

Van-der-Pol-Oszillator:

$$\ddot{x} + c(x^2 - 1)\dot{x} + x = 0 \quad , \quad c > 0$$

mithilfe Liénards-Transformation

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

folgt

$$\dot{x} = c(y + x - \frac{x^3}{3}) \qquad \dot{y} = -\frac{x}{c}$$

BVP-Modell

$$\dot{x} = c(y + x - \frac{x^3}{3} + z)$$

$$\dot{y} = -\frac{1}{c}(x - a + by)$$

$1 - \frac{2}{3}b < a < 1, \quad 0 < b < 1, b < c^2$

x,y: Aktivität/Renitenz
z: Reizintensität $\sim$ I (HH-Glg.en)

BVP-Modell:

- zwei Zustandsvariablen x,y anstelle von V,m,n,h im HH-Modell $\rightarrow$ Verhalten im Phasenraum darstellbar
- repräsentiert Klasse von nichtlinearen Systemen, welche anregbares, oszillatorisches Verhalten und Schwellwertphänomene zeigen können $\rightarrow$ Verständnis des HH-Modells

Phasenraumdiagramm des BVP-Modells

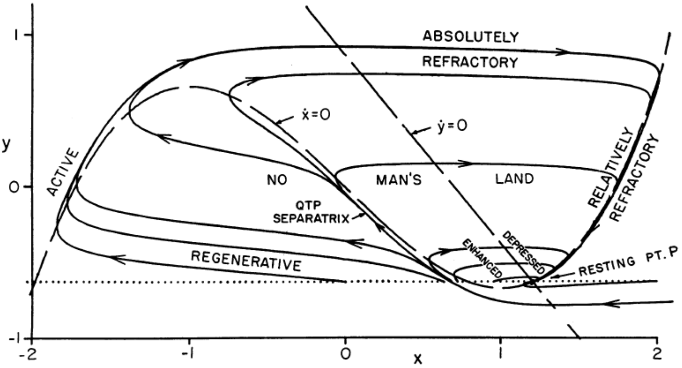

Abbildung: x-y-Phasenraumdiagramm BVP-Modell

Zustände im (x,y)-Phasenraum = physiologische Zustände einer Nervmembran x- und y-Nullklinen: aus $\dot{x} = 0$ bzw. $\dot{y} = 0$ folgt:

$$y = -x + \frac{x^3}{3} - z \quad ; \quad y = \frac{a - x}{b}$$

Schnittpunkt der Nullklinen → stabiler Ruhepunkt P(1,2;-0,625)

Analysemethode: Betrachtung zweier Subsysteme

- y verändert sich im Vergleich zu x wesentlich langsamer
- y konstant gehalten → reduziertes System mit einer Zustandsvariablen x
- Phasenlinie durch Ruhepunkt: drei Schnittpunkte mit x-Nullkline
  rechts: stabiler Ruhepunkt P
  Mitte: instabil → Schwellwertphänomen
  links: stabiler angeregter Punkt

- **QTP-**(quasi threshold phenomena)**Separatrix**:, Phasenpunkt wandert weder zu Activ noch direkt zu P, benachbarte Pfade divergieren
- Anregung $\triangleq$ Verschieben des Phasenpunktes über die Separatrix von rechts nach links (kathodischer Schock)
- **Absolutely Refractory**: Phasenpunkt über Separatrix $\rightarrow$ Überqueren unmöglich
- **Relatively Refractory**: benötigter Reiz z größer als für P
- **Enhanced**/**Depressed**: $\rightarrow$ benötigtes z kleiner/größer als für P

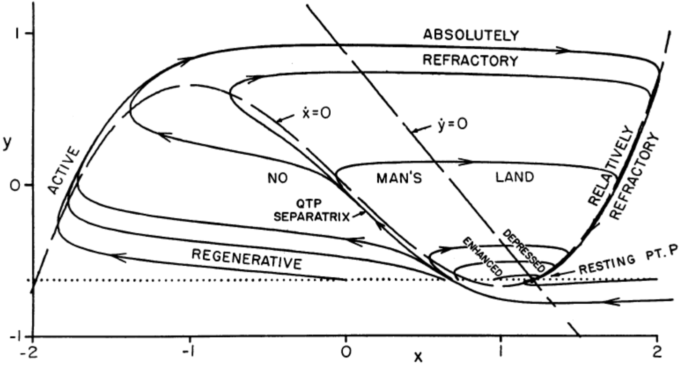

Abbildung: x-y-Phasenraumdiagramm BVP-Modell

Zum Programm

Verfahren: Finite Differenzen

$$\dot{x} = \frac{x_{i+1} - x_i}{\Delta t} = c(y_i + x_i - \frac{x_i^3}{3} + z_i)$$

$$\Rightarrow x_{i+1} = x_i + \Delta t c(x_i + y_i - \frac{x_i^3}{3} + z_i)$$

entsprechend:

$$y_{i+1} = y_i - \frac{\Delta t}{c}(x_i - a + b y_i)$$

<u>Grund:</u> später Erweiterung der BVP-Gleichungen

Spezialfall: Van-der-Pol-Oszillator

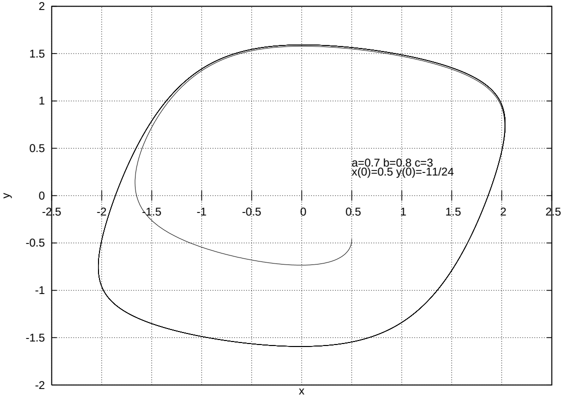

Abbildung: x-y-Phasendiagramm; a=b=z=0, c=1,5

Spezialfall: Van-der-Pol-Oszillator

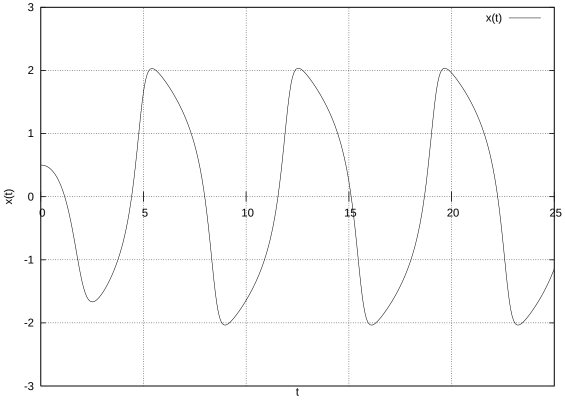

Abbildung: x(t)-Diagramm; a=b=z=0, c=1,5

Aktionspotenzial

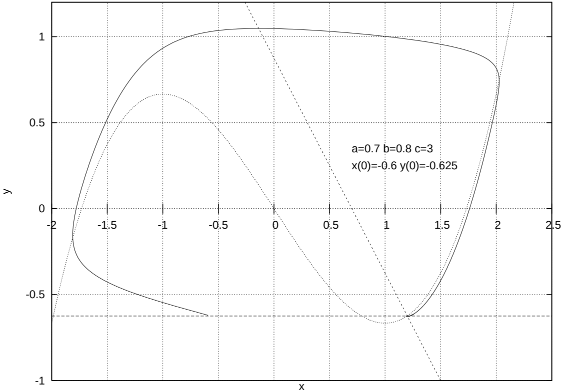

Abbildung: x-y-Phasendiagramm a=0,8 b=0,7 c=3 x(0)=-0,6 y(0)=-0,625

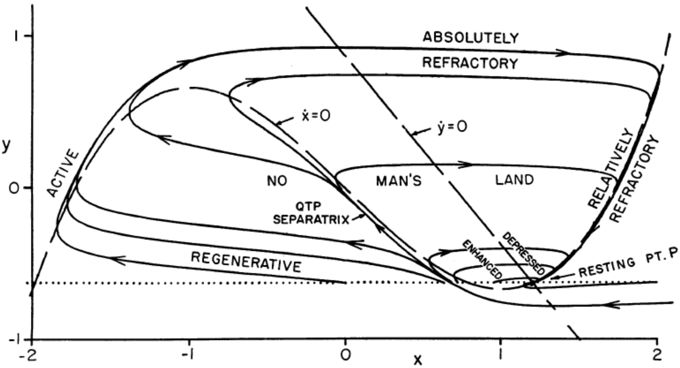

Abbildung: x-y-Phasenraumdiagramm BVP-Modell

Aktionspotenzial

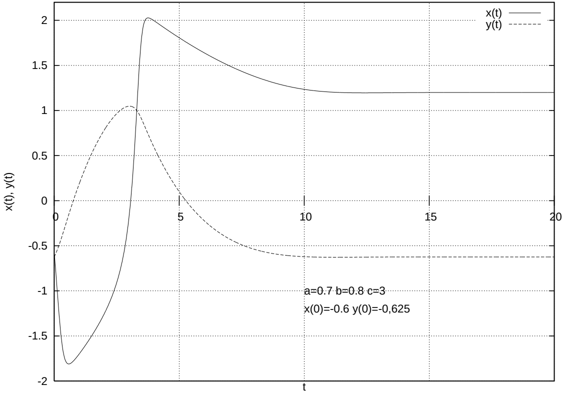

Abbildung: x(t),y(t)-Diagramm a=0,8 b=0,7 c=3 x(0)=-0,6 y(0)=-0,625

Anregung unterhalb des Schwellwertes

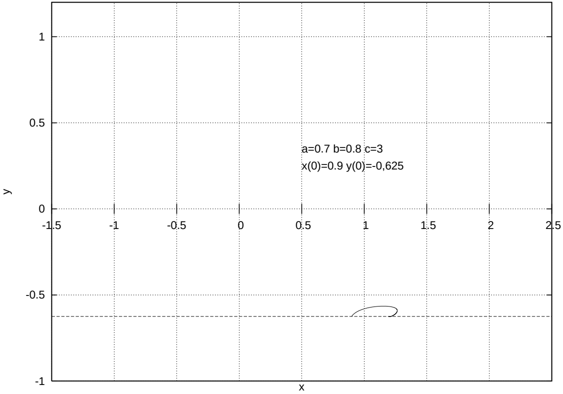

Abbildung: x-y-Phasendiagramm a=0,8 b=0,7 c=3 x(0)=0,9 y(0)=-0,625

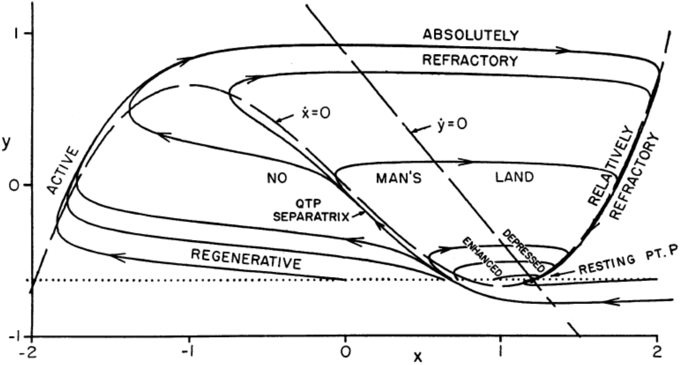

Abbildung: x-y-Phasenraumdiagramm BVP-Modell

Anregung unterhalb des Schwellwertes

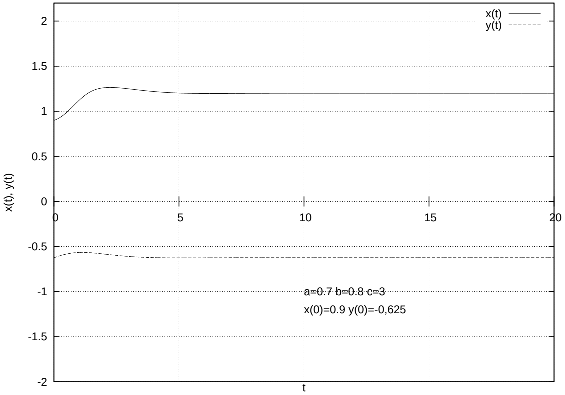

Abbildung: x(t),y(t)-Diagramm a=0,8 b=0,7 c=3 x(0)=0,9 y(0)=-0,625

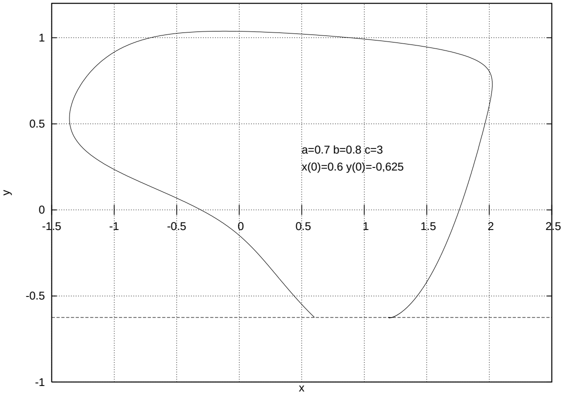

Abbildung: x-y-Phasendiagramm a=0,8 b=0,7 c=3 x(0)=0,6 y(0)=-0,625

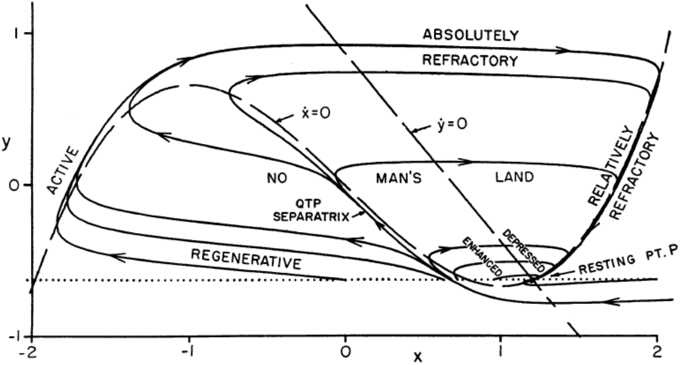

Abbildung: x-y-Phasenraumdiagramm BVP-Modell

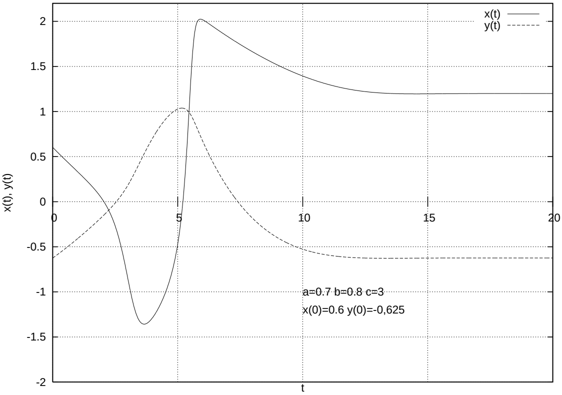

Abbildung: x(t),y(t)-Diagramm a=0,8 b=0,7 c=3 x(0)=0,6 y(0)=-0,625

Pulszüge

Anregung z=konst. → Ruhezustand instabil → Pulszüge

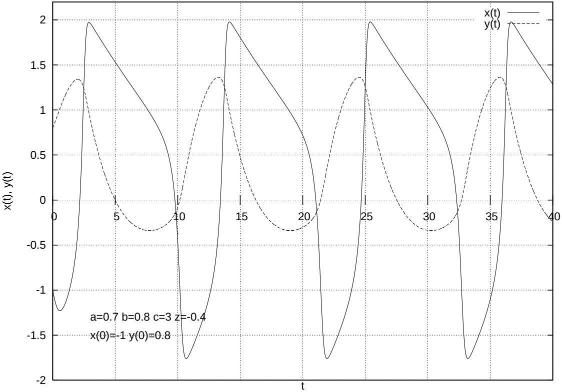

Abbildung: x-y-Phasendiagramm a=0,8 b=0,7 c=3 z=-0,4

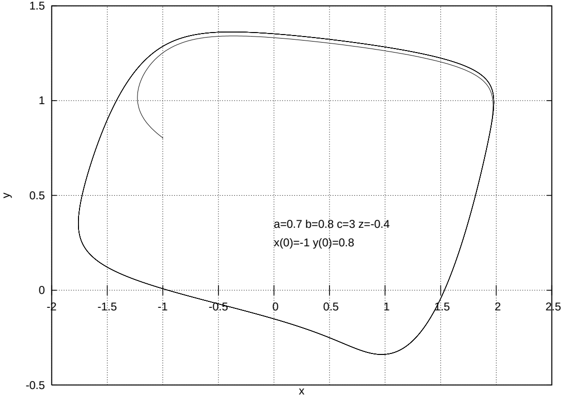

Abbildung: x(t),y(t)-Diagramm a=0,8 b=0,7 c=3 z=-0,4

1D

$$u_t = u_{xx} + (\alpha - u)(u - 1)u - v = \Delta u + f(x, y)$$
$$v_t = \epsilon(\beta u - \gamma v + \delta)$$

$\rightarrow$ Reaktions-Diffusionsgleichungen

Kopplung von Anregbarkeit und Diffusion $\rightarrow$ viele Propagationsphänomene
z. B. Herz besitzt als anregbares System travelling waves als Lösungen

Zum Programm

1D:

$$\Delta u = \frac{u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}}{2\Delta x^2}$$

$$u_i^j = u_i^{j-1} + dt\dot{u}$$

$$v_i^j = v_i^{j-1} + dt\dot{v}$$

$$\dot{u} = \Delta + (\alpha - u_i^{j-1})(u_i^{j-1} - 1) - v_i^{j-1}$$

$$\dot{v} = \epsilon(\beta u_i^{j-1} - \gamma v_i^{j-1} + \delta)$$

VIELEN DANK FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT!

Literaturangabe

- Richard Fitzhugh: Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane, Biophysical Journal Vol. I, 1961 [Fitz 61]
- Richard Fitzhugh: Mathematical Models of Threshold Phenomena in the Nerve Membrane, Bullentin of Mathematical Biophysics Vol. 17, 1955
- Richard Fitzhugh: Thresholds and Plateaus in the Hodgkin-Huxley Nerve Equation, The Journal of General Physiology Vol. 43, 1960
- www.sinnesphysiologie.de [1]