

# A dinâmica de condução nervosa via modelo de FitzHugh-Nagumo

(*Dynamics of nervous conduction via the FitzHugh-Nagumo Model*)

Thiago Albuquerque de Assis<sup>1</sup>, José Garcia Vivas Miranda<sup>2</sup>  
e Sílvia Larisse do Patrocínio Cavalcante<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Grupo de Sistemas Complejos, Departamento de Física y Mecánica ETSI Agrónomos,  
Universidad Politécnica de Madrid, Ciudad Universitaria, Madrid, España*

<sup>2</sup>*Instituto de Física, Departamento de Física da Terra e do Meio Ambiente,  
Universidade Federal da Bahia, Campus Universitário da Federação, Salvador, Bahia, Brasil*

<sup>3</sup>*Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación,  
Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, Madrid, España*

Recebido em 27/4/2009; Revisado em 8/11/2009; Aceito em 23/11/2009; Publicado em 26/3/2010

O mecanismo de transmissão dos impulsos elétricos em uma célula nervosa é muito diferente do mecanismo da condução eletrônica nos metais. A física, apesar disso, tem uma importante função na explicação deste processo. Neste trabalho, são estudadas algumas características destas células especializadas. Para isto, faremos uso do modelo de equações diferenciais de FitzHugh-Nagumo, especialmente para a análise dos pontos fixos, estabilidades e bifurcações. As características fundamentais do mecanismo de propagação do pulso sináptico em um neurônio, são mostradas em um simples cenário possibilitando a compreensão do fenômeno de excitabilidade, em um contexto geométrico. Portanto, a análise do espaço de fases apresenta-se como um item fundamental para a compreensão visual da dinâmica da propagação do impulso nervoso.

**Palavras-chave:** equações diferenciais, não linearidade, espaço de fase.

The transmission mechanism of the electric impulses in a nerve cell is completely different from the mechanism of electronic conduction in metals. However, physics has an important role in explaining the dynamics of this process. In this work, we discuss some characteristics of these specialized cells. For this, we use the differential equation model of FitzHugh-Nagumo, especially in the analysis of the fixed points, stabilities and bifurcations. The main characteristics of the synaptic pulse propagation mechanism at a neuron, are shown in a simplest scenario to make possible the comprehension of the excitability phenomenon, in a geometrical context. Therefore, the analysis of the phase space is a fundamental item for the visual comprehension of the dynamic of nerve impulse propagation.

**Keywords:** differential equations, nonlinearity, phase space.

## 1. Introdução

Durante uma tempestade, em 1786, Luigi Galvani encostou o músculo da perna de um anfíbio em um instrumento metálico e observou que, neste membro, produzia-se uma contração. Este fato levou-o a concluir que parte da eletricidade proveniente da tempestade havia sido conduzida através dos nervos do anfíbio, o que promoveu como resposta tal efeito. Durante muito tempo, considerou-se que o impulso nervoso seria composto por um fluxo de íons através de uma célula nervosa, semelhantemente ao fluxo de elétrons em um condutor metálico. No entanto, as propriedades elétricas das células nervosas apresentam-se distintamente àquelas verificadas em um condutor metálico,

de maneira que uma condução nervosa ocorre de forma muito mais lenta, regular e sem mudanças de intensidade. Devido a tais características, costuma-se denominar tal processo de condução “tudo ou nada”.

O sistema nervoso tem a função de receber as informações que procedem dos meios exterior e interior da célula; estas informações são utilizadas, por sua vez, para coordenar o funcionamento geral do corpo. Este sistema é composto por células denominadas neurônios, delimitadas por uma membrana lipoprotéica, cuja espessura é de algumas dezenas de angstroms e que separa o meio intracelular do meio extracelular. Esta membrana exerce um papel fundamental na transmissão das informações neurais. Didaticamente, um neurônio pode ser dividido em três partes: os dendritos, o corpo celu-

<sup>1</sup>E-mail: t.albuquerque@uam.es.

lar e o axônio. Os dendritos consistem em uma ramificação da membrana celular, cuja função é a de receber os estímulos provenientes de outros neurônios, transmitindo-os ao corpo celular. Sua estrutura ramificada proporciona uma grande superfície para a recepção das informações. No corpo celular, localizam-se o núcleo e as organelas citoplasmáticas, estas responsáveis pelos processos metabólicos necessários à sobrevivência da célula. Ademais, no corpo celular são processadas as informações traduzidas pelos dendritos. Finalmente, o axônio corresponde a uma fibra alongada que conduz a outras células os pulsos de tensão gerados pelo corpo celular. O esquema simplificado de um neurônio é representado na Fig. 1.

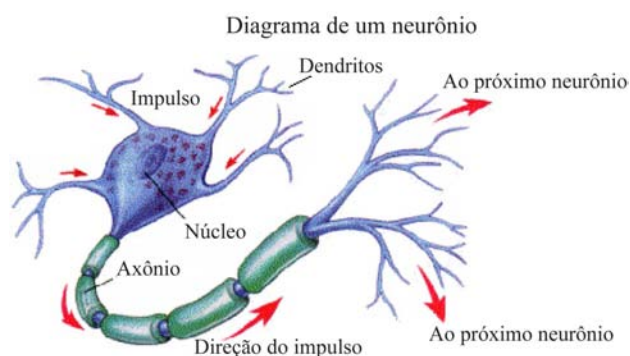


Figura 1 - Diagrama representativo de um neurônio. As setas vermelhas representam a propagação do impulso nervoso pela célula neural (<http://portalsaofrancisco.com.br/alfa/corpo-humano-sistema-nervoso/sistema-nervoso-1.php>).

Entre o interior de um neurônio e o fluido extracelular que o envolve, existe uma diferença de potencial denominada *potencial da membrana*. Ao conectar-se um pólo de um voltímetro no interior da célula a outro no fluido extracelular, pode-se verificar que o potencial da membrana apresenta uma intensidade próxima de  $-70$  mV [1], assumindo-se que o potencial elétrico do meio exterior é adotado como o de referência. Efetivamente, esta ocorrência retrata que a parte interna da membrana está negativamente carregada, enquanto que a parte externa possui carga positiva, de maneira análoga ao que ocorre nas placas de um capacitor. Desta maneira, o axônio apresenta-se eletricamente neutro: a soma de suas cargas positivas e negativas se equiparam em ambas regiões separadas pela membrana celular. Neste sentido, a diferença de potencial elétrico entre o interior do neurônio e o fluido extracelular se estabelece devido à semi-permeabilidade das membranas aos íons. No interior da célula neural há íons de potássio ( $K^+$ ), sódio ( $Na^+$ ), cloro ( $Cl^-$ ) e ânions protéicos moleculares: estas proteínas negativamente carregadas também são encontradas no meio extracelular, no entanto, em diferentes concentrações. Caso a membrana celular fosse permeável a esses íons, as concentrações iônicas nos meios intra e extracelulares seriam idênticas devido ao processo de difusão. Por outro lado, se houvesse total impermeabilidade, as

concentrações iônicas permaneceriam inalteradas [2].

O funcionamento do sistema nervoso consiste nas mudanças do potencial elétrico da membrana e na transmissão dessas mudanças para outros neurônios. Estas variações, desencadeadas por estímulos internos ou externos ao organismo, constituem informações codificadas na forma de pulsos que são processados e utilizados para o comando das respostas deste organismo [2].

Na membrana de um neurônio existem canais específicos, através dos quais determinadas espécies iônicas têm acesso. Os mais importantes são os canais que permitem o trânsito dos íons potássio e sódio. Porém, a dinâmica de abertura destes canais e o conseqüente fluxo iônico sucedido por essas vias limita-se a uma situação específica: quando algum estímulo externo promove uma mudança local no potencial elétrico da membrana, provocando uma despolarização inicial resultante em um potencial limiar excitatório (também conhecido como *limiar de despolarização*) ocorrida em resposta à abertura dos canais iônicos, tem-se um pulso denominado *potencial de ação*. A geração deste potencial apresenta um caráter “tudo ou nada” no sentido de que o não alcance deste limiar implica em sua ausência. Entretanto, a superação deste limiar resulta na presença deste potencial que apresentará uma forma e uma duração praticamente independentes da intensidade do estímulo [3].

Portanto, o processo de codificação e transmissão da informação neural segue uma lógica baseada na chegada de estímulos aos dendritos de um determinado neurônio, onde a soma desses estímulos deve superar o limiar de excitabilidade do corpo celular. Na sequência, é gerado o potencial de ação que é conduzido ao longo do axônio, podendo ser transmitido para o dendrito de um neurônio próximo. Essa transmissão, no entanto, deverá superar um intervalo físico entre os neurônios, cujo comprimento é de algumas centenas de angstroms, configurando um processo conhecido como sinapse.

Recentemente, estudos da fisiologia neural têm sido incorporados à psicologia, resultando na *Neuropsicologia* [4]. Este ramo de investigação objetiva analisar o funcionamento do sistema cerebral e suas expressões nas condutas humanas. Poderíamos citar as emoções como exemplo de aplicação da dinâmica neural. Tremores, fraquezas, rigidez muscular, obnubilação dos sentidos, alterações nos movimentos cardíacos e respiratórios, espasmos intestinais, todas essas emoções seriam componentes emotivas conseqüentes de intensas descargas elétricas em áreas específicas do cérebro. Fatos como estes podem surgir, por exemplo, a partir de situações ameaçadoras que caracterizam o *medo* [5]. Nesse sentido, trabalhos visando a análise e interpretação de modelos de equações diferenciais que descrevem a dinâmica de propagação do pulso neural e suas expressões na fisiologia humana vêm sendo cada vez mais frequentes.

O objetivo deste trabalho é descrever a dinâmica

de propagação de um pulso nervoso, utilizando-se para isso um modelo simples de equações diferenciais não lineares, chamado FitzHugh-Nagumo, a partir de um ponto de vista analítico-numérico. Na seção 2, descrevemos analiticamente o modelo utilizado, analisando os pontos de equilíbrio no espaço de fases e enfatizando a estabilidade e o método de linearização. Na seção 3, descrevemos numericamente o fenômeno de excitabilidade de uma célula neural e a presença de bifurcações e ciclos limite. Por fim, na seção 4, apresentamos um resumo dos principais resultados encontrados e as conclusões associadas ao presente trabalho.

## 2. Tratamento analítico do modelo de FitzHugh-Nagumo

R. FitzHugh e J.S. Nagumo (1961) e S. Arimoto e S. Yoshizawa (1962) propuseram um modelo simples que reproduz os principais resultados do modelo dinâmico de Hodgkin-Huxley [6], não detalhado matematicamente neste trabalho. O modelo de Hodgkin-Huxley (HH) estima que a membrana de um neurônio apresenta a propriedade de armazenamento de carga, tal como acontece com as placas de um capacitor, e também considera que esta membrana apresenta a propriedade de resistir ao fluxo de carga, papel análogo ao de um resistor. A hipótese de Hodgkin e Huxley indica que a membrana consiste em canais que permitem a passagem de íons, produzindo correntes elétricas e gerando o potencial de ação, como resultado do aumento da condutância associada ao íon Sódio,  $g_{Na}$ . Este, uma vez permitida a sua entrada na célula nervosa, carrega seu interior positivamente, aumentando a sua condutância. Portanto,  $g_{Na}$  depende do tempo,  $t$ , e diminui em direção ao máximo do potencial de ação. Este fato faz com que  $g_{Na}$  também dependa da voltagem da membrana  $V$ , de maneira que  $g_{Na} = f(V, t)$ . Simultaneamente a este efeito, a condutância dos íons de Potássio,  $g_K$ , também muda como função da voltagem e do tempo, ou seja,  $g_K = j(V, t)$ . Assim, o problema a se resolver neste correspondente modelo consistiu essencialmente em se determinar como as condutâncias  $g_{Na}$  e  $g_K$  dependem da voltagem da membrana e do tempo, descrevendo assim o comportamento do Sódio e do Potássio durante a atividade de despolarização neural.

Devido às dificuldades em se determinar a dinâmica associada à condutância do Sódio, Hodgkin e Huxley postularam a existência de duas variáveis: uma de ativação,  $m$ , e outra de inativação,  $h$ , relacionando-as ao fato de que, durante o processo de despolarização,  $g_{Na}$  pode ser ativada ou desativada. Para a descrição da dinâmica de  $g_K$ , ativada durante a despolarização da membrana do neurônio, foi postulada a variável de atuação denotada por  $n$ . Assim, este modelo pode ser representado por um espaço de fases de dimensão 4 (cuas variáveis são  $(V, m, h, n)$ ), o que torna

o entendimento intuitivo da atividade neuronal mais complicado. Em vista de tais dificuldades foi estabelecida uma estratégia para um melhor entendimento do fenômeno neural, utilizando como ferramenta a geometria do espaço de fases: a redução da dimensionalidade do modelo.

Nesse contexto, foi observado que ocorriam evoluções semelhantes em dois pares de variáveis distintas que apareciam no modelo  $HH$ , representando o fluxo iônico através da membrana. Por isso, FitzHugh e Nagumo representaram a atividade neural, utilizando apenas um par de variáveis que aqui mencionaremos  $v(t)$  (variável rápida) e  $\omega(t)$  (variável lenta), representando respectivamente a voltagem através da membrana celular e a variável de recuperação após sua excitação. A variável  $\omega(t)$  representa a dinâmica do potencial elétrico da membrana neural ao retornar para os seus valores de repouso, sem um significado biofísico específico. Esta redução de variáveis permitirá, como veremos, a análise intuitiva da dinâmica do correspondente sistema no espaço de fases.

Assim, motivados pela descrição de um modelo que permitisse representar, de maneira adequada, as características qualitativas dos impulsos elétricos, tais como a existência de um limiar de excitabilidade e a geração de trens de pulso sob a ação de correntes elétricas externas, R. FitzHugh e J.S. Nagumo concluíram às seguintes equações diferenciais [7]

$$\frac{dv}{dt} = v(a - v)(v - 1) - \omega + I, \quad (1)$$

e

$$\frac{d\omega}{dt} = b(v - c\omega). \quad (2)$$

Os parâmetros  $a$ ,  $b$  e  $c$  são positivos e representam respectivamente o limiar de excitação e os parâmetros que simulam a mudança do estado de repouso e da dinâmica do sistema, enquanto que o termo  $I$  representa o estímulo externo aplicado ao neurônio. A não linearidade na forma cúbica presente na Eq. (1) tem por objetivo simular realisticamente a relação tensão-corrente elétrica para a membrana neural. É importante perceber também que as grandezas associadas a este sistema de equações são adimensionais. Isto significa que as equações originais que compõem o modelo de FitzHugh-Nagumo foram escaladas de maneira a tornar as grandezas  $v$  e  $\omega$  adimensionais. Isto é interessante quando se pretende analisar qualitativamente um sistema dinâmico sem uma preocupação com respeito às unidades associadas às grandezas envolvidas.

### 2.1. Isóclinas nulas (IN)

Ao se resolver de maneira analítica ou numérica um sistema de equações diferenciais que descreve a dinâmica de um neurônio, determinamos a evolução temporal

das variáveis de estado do sistema,  $(v(t), \omega(t))$ , considerando alguma condição inicial,  $(v(0), \omega(0))$ . O espaço onde habitam as variáveis de estado  $(v, \omega)$  denomina-se espaço de estados onde é possível visualizar a evolução do sistema graficando as órbitas da equação diferencial. Os pontos desse espaço para os quais as derivadas com relação ao tempo das variáveis de estado se anulam simultaneamente constituem os estados de equilíbrio ou estados estáticos do sistema [8].

Assim, para o modelo de FitzHugh-Nagumo, igualando a zero as Eqs. (1) e (2), obtém-se

$$\omega = I - v(v - a)(v - 1) \quad (3)$$

e

$$\omega = \frac{v}{c}. \quad (4)$$

Os pontos  $(\omega, v)$  que satisfazem a Eq. (3), correspondem aos estados nos quais apenas a voltagem através da membrana celular,  $v$ , não varia com o tempo, ou seja, se uma condição inicial for escolhida com tais características, o sistema neural permanecerá com a mesma voltagem através da membrana indefinidamente, uma vez que  $\frac{dv}{dt} = 0$ . A mesma justificativa é válida para a variável de recuperação,  $\omega$ , ao serem considerados os pontos  $(\omega, v)$  relacionados pela Eq. (4).

Cada uma destas Eqs. (3) e (4) representa uma curva no espaço de estados  $(v, \omega)$  deste sistema, que neste caso corresponde ao gráfico de uma função  $\omega(v)$ . De fato, a Eq. (3) representa um polinômio de grau três e a Eq. (4) uma reta que passa pela origem. Os pontos onde estas curvas se interceptam, correspondem aos pontos de equilíbrio, de maneira que o número máximo destes pontos para o correspondente sistema é três (ver Fig. 2). Estas curvas são usualmente denominadas *Isóclinas Nulas (IN)* do sistema.

Pode-se verificar sob quais condições o conjunto dos parâmetros do modelo garante a existência de um único ponto de equilíbrio. Para isto, observamos que o parâmetro  $b$  não é importante neste estudo, uma vez que as coordenadas que definem os pontos de equilíbrio do sistema não dependem do mesmo, o que é explicitado nas Eqs. (3) e (4). Assim, é interessante fazer duas observações geométricas no plano de fases do sistema: (i) ao se manterem fixos os parâmetros  $a$  e  $c$ , a mudança dos valores do parâmetro  $I$  tem como consequência a translação da *IN* cúbica na direção do eixo  $\omega$ ; (ii) ao se manterem fixos os parâmetros  $I$  e  $a$ , a mudança do parâmetro  $c$  tem como efeito a mudança no valor da inclinação da *IN* reta. A partir destas considerações, é possível inferir a seguinte observação geométrica:

O número de pontos de interseção dependerá da relação entre a inclinação da *IN* reta  $(\frac{1}{c})$  e a inclinação do ponto de inflexão da *IN* cúbica  $(k)$  (Como podemos observar no exemplo dado na Fig. 2). Se a inclinação

$\frac{1}{c}$  da *IN* reta é maior ou igual a  $k$ , então, para todo valor do parâmetro  $I$ , o sistema FitzHugh-Nagumo tem um único ponto de equilíbrio.

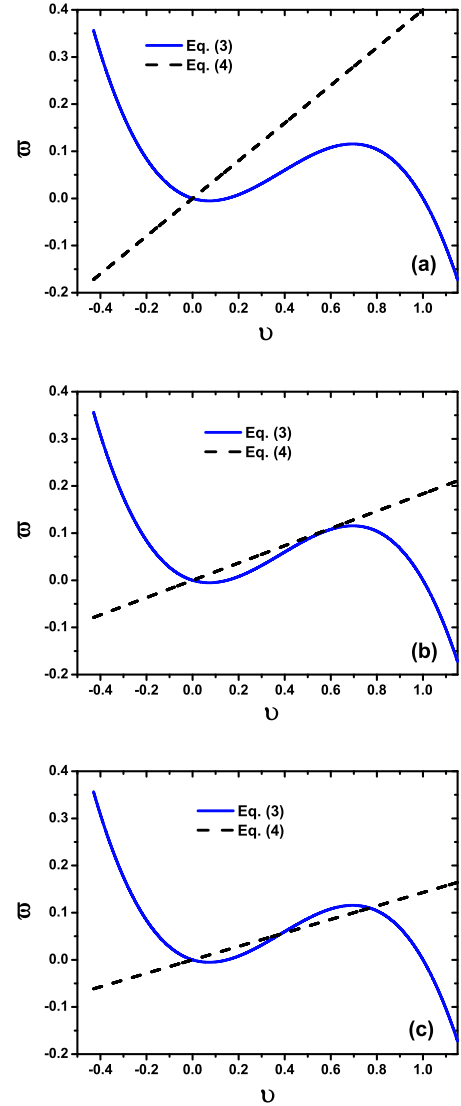


Figura 2 - Dependendo do valor dos parâmetros, podem-se ter uma, duas ou três interseções. (a) Caso em que  $\frac{1}{c} > k$ , onde  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$ ,  $c = 2.50$ ,  $I = 0.00$ , e observa-se apenas um ponto fixo. (b) Caso em que  $\frac{1}{c} < k$ , onde  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$ ,  $c = 5.45$ ,  $I = 0.00$  e observam-se dois pontos fixos. (c) Caso em que  $\frac{1}{c} < k$ , onde  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$ ,  $c = 7.00$ ,  $I = 0.00$  e observam-se três pontos fixos.

A inclinação da *IN* cúbica definida pela Eq. (3), em seu ponto de inflexão, pode ser calculada fazendo a segunda derivada da função  $\omega$ , com respeito a  $v$ , de maneira que

$$\frac{d^2\omega}{dv^2} = -6v + 2(a + 1). \quad (5)$$

Assim

$$\frac{d^2\omega}{dv^2} = 0 \Leftrightarrow v = \frac{a + 1}{3}. \quad (6)$$

A inclinação da  $IN$  para este valor de  $v$  será dada por

$$\frac{d\omega}{dv} \Big|_{v=\frac{a+1}{3}} = \frac{a^2 - a + 1}{3} = k. \quad (7)$$

A partir disso, concluímos que para qualquer seleção de parâmetros,  $(a; I; b; c)$  do sistema FitzHugh-Nagumo, se for satisfeita a condição

$$\frac{1}{c} \geq \frac{a^2 - a + 1}{3} = k, \quad (8)$$

existirá um único ponto de equilíbrio. Neste trabalho, suporemos que esta condição se cumpre no modelo e, então, analisaremos as diferentes possibilidades dinâmicas do sistema.

## 2.2. Estabilidade e linearização

Para analisar a dinâmica de um sistema de equações diferenciais, é importante estudar seus estados de equilíbrio e a estabilidade dos mesmos. Dois sistemas que possuam um número distinto de estados de equilíbrio, ou o mesmo número e diferentes estabilidades, apresentarão comportamentos qualitativamente diferentes. Os estados de equilíbrio de um sistema dinâmico podem ser estáveis, assintoticamente estáveis ou instáveis [9]. Um estado de equilíbrio denotado por  $\mathbf{x}^*$  é estável se e somente se, dado  $\epsilon > 0$ , existe  $\delta(\epsilon) > 0$ , de tal maneira que, para  $\|\mathbf{x}(0) - \mathbf{x}^*\| < \delta(\epsilon)$ , então  $\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}^*\| < \epsilon$  para todo  $t > 0$ . Assim, existe uma vizinhança de raio  $\delta$  no entorno do estado de equilíbrio, de maneira que, para uma dada condição inicial que pertença à vizinhança, a trajetória correspondente a essa condição inicial nunca se distancia mais que uma distância  $\epsilon$ . Um estado de equilíbrio  $\mathbf{x}^*$  é dito assintoticamente estável se e somente se existe um  $\delta > 0$ , de maneira que, para  $\|\mathbf{x}(0) - \mathbf{x}^*\| < \delta$  então  $\|\mathbf{x}(t) - \mathbf{x}^*\| \rightarrow 0$ , para  $t \rightarrow \infty$ . Por fim, se a trajetória se distancia da vizinhança de raio  $\epsilon$  em um tempo finito, o estado de equilíbrio é dito instável.

Sob determinadas condições, um sistema não linear pode ser aproximado, no entorno de um estado de equilíbrio, por um sistema linear. A este processo denominamos linearização. Estudando essa aproximação linear, às vezes é possível prever o comportamento das soluções do sistema não linear, que começam na vizinhança de um estado de equilíbrio. Para o caso de interesse deste trabalho, ou seja, para o sistema de equações diferenciais não lineares de primeira ordem,  $f(x, y)$  e  $g(x, y)$ , obtemos no entorno do estado de equilíbrio  $P = (x^*, y^*)$  as seguintes expansões [10]

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y) = f(x^*, y^*) + \frac{\partial f}{\partial x} \Big|_{(P)} (x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y} \Big|_{(P)} (y - y^*) + \dots \quad (9)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y) = g(x^*, y^*) + \frac{\partial g}{\partial x} \Big|_{(P)} (x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y} \Big|_{(P)} (y - y^*) + \dots \quad (10)$$

Por conveniência, podemos escolher um novo sistema de coordenadas, ou seja, um sistema em que o estado de equilíbrio  $P$  seja transladado para a origem. Este sistema é definido como

$$X(t) \equiv x(t) - x^*, \quad (11)$$

$$Y(t) \equiv y(t) - y^*. \quad (12)$$

As equações que governam a evolução temporal dessas novas variáveis são determinadas por

$$\frac{dX}{dt} = \frac{dx}{dt}, \quad (13)$$

$$\frac{dY}{dt} = \frac{dy}{dt}. \quad (14)$$

Além disso, como  $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$ , as Eqs. (9) e (10) ficam

$$\frac{dX}{dt} = \frac{\partial f}{\partial x} \Big|_{(P)} X + \frac{\partial f}{\partial y} \Big|_{(P)} Y, \quad (15)$$

$$\frac{dY}{dt} = \frac{\partial g}{\partial x} \Big|_{(P)} X + \frac{\partial g}{\partial y} \Big|_{(P)} Y. \quad (16)$$

Utilizando a notação matricial, obtemos

$$\frac{d\mathbf{Z}(t)}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{Z}(t), \quad (17)$$

onde  $\mathbf{Z}(t)$  é o vetor coluna das variáveis de estado e  $\mathbf{A}$  a matriz jacobiana. Portanto, a matriz de linearização para o modelo de FitzHugh-Nagumo, considerando  $I = 0$ , na vizinhança do ponto fixo  $(x^*, y^*) \equiv (v_0, \omega_0)$ , é dada por

$$\mathbf{A}_{(v_0, \omega_0)} = \begin{bmatrix} \frac{\partial V}{\partial v} & \frac{\partial V}{\partial \omega} \\ \frac{\partial W}{\partial v} & \frac{\partial W}{\partial \omega} \end{bmatrix}.$$

Logo

$$\mathbf{A}_{(v_0, \omega_0)} = \begin{bmatrix} -3(v_0)^2 + 2(a+1)v_0 - a & -1 \\ b & -bc \end{bmatrix}.$$

Então, o sistema linearizado na vizinhança do estado de equilíbrio será dado por

$$\frac{dv}{dt} = (-3(v_0)^2 + 2(a+1)v_0 - a)v - \omega, \quad (18)$$

$$\frac{d\omega}{dt} = b(v - c\omega). \quad (19)$$

A estabilidade dos pontos fixos está relacionada com os autovalores da matriz do correspondente sistema linear. Quando a parte real de todos os autovalores é negativa, o ponto fixo é assintoticamente estável; quando zero é

estável, e quando alguma é positiva, é instável [8]. Em princípio, estamos considerando nossa análise para o caso em que  $I = 0$ , o que significa que à membrana neural não se aplica estímulo. Sob estas condições, os experimentos fisiológicos [11] revelam que o potencial de repouso se comporta como um atrator, ou seja, caso ocorra uma perturbação no potencial da membrana, será verificado espontaneamente a recuperação e o retorno ao seu valor inicial.

Vamos analisar agora se este estado de equilíbrio do nosso modelo é estável, tal como deve corresponder à realidade fisiológica observada. Para isso, buscaremos condições sobre os parâmetros para que a parte real dos autovalores do sistema seja menor que zero. De acordo com as Eqs. (18) e (19), os autovalores do sistema,  $\lambda_{1,2}$ , resultam em

$$\lambda_{1,2} = -\left(\frac{a+bc}{2}\right) \pm \frac{\sqrt{(a-bc)^2 - 4b}}{2}. \quad (20)$$

Para o caso de  $\lambda_{1,2}$  real, tem-se que  $(a-bc)^2 \geq 4b$ . Para que os autovalores sejam menores que zero, tem-se que cumprir a condição  $a+bc > \sqrt{(a-bc)^2 - 4b}$ , o qual implica que  $ca > -1$ . Naturalmente, esta última condição se cumpre sempre, pois no modelo de FitzHugh-Nagumo foi suposto que  $a$  e  $b$  são positivos, e que  $c$  é positivo mas que também pode ser nulo. Já para o caso complexo,  $(a-bc)^2 < 4b$ , de maneira que a parte real dos autovalores é menor que zero se  $a+cb > 0$ ; isto também se cumpre com a condição de que  $a$ ,  $b$  e  $c$  são valores positivos. Assim, conclui-se que se neste sistema existe um único ponto fixo com ausência de estímulo externo, ou seja,  $I = 0$  para todos os valores dos parâmetros  $a$ ,  $b > 0$  e  $c \geq 0$ , o estado de equilíbrio  $(v_0, \omega_0) = (0, 0)$  é sempre assintoticamente estável.

### 3. Análise numérica

Neste trabalho, utilizamos o método de integração numérica *Runge-Kutta* de quarta ordem [12] para solucionar o sistema FitzHugh-Nagumo. Este método utiliza uma média dos valores de uma função  $f(t)$  no intervalo  $[t_j, t_{j+1}]$ . A ordem de um método de integração indica sua precisão com respeito à potência do passo de tempo  $h$ . O método pode ser expresso por

$$x_{j+1} = x_j + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \quad (21)$$

onde

$$k_1 = f(x_j, t_j), \quad (22)$$

$$k_2 = f(x_j + (hk_1/2), t_j + (h/2)), \quad (23)$$

$$k_3 = f(x_j + (hk_2/2), t_j + (h/2)), \quad (24)$$

$$k_4 = f(x_j + (hk_3), t_j + h). \quad (25)$$

### 3.1. Potencial de Ação

Consideremos os parâmetros  $a = 0.139$ ,  $b = 0.008$ ,  $c = 2.540$  e condições iniciais  $v(0) = 0$  e  $\omega(0) = 0$ . Os parâmetros  $a$ ,  $b$  e  $c$  foram *a priori* escolhidos, garantindo a existência de um único ponto de equilíbrio e uma representação realística do sistema neural, adotando-se a diferença de potencial entre os meios interior e exterior à membrana aproximadamente  $-70$  mV [13]. Solucionando o sistema para o intervalo de tempo  $0 \leq t \leq 150$  e conectando o estímulo  $I$  para  $10 \leq t \leq 20$ , o sistema altera seu estado estacionário. Dependendo da intensidade do estímulo, é possível a ocorrência de uma grande mudança em  $v(t)$  e  $\omega(t)$  anteriormente ao restabelecimento do estado estacionário (ver Fig. 3).

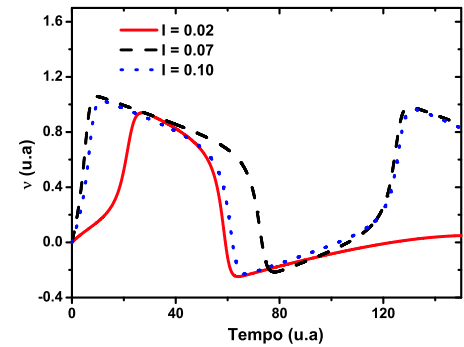


Figura 3 - Potencial da membrana como função do tempo em unidades arbitrárias, considerando os parâmetros  $a = 0.139$ ,  $b = 0.008$ ,  $c = 2.540$  e a perturbação  $I = 0.02$  (Linha Contínua),  $I = 0.07$  (Linha Tracejada) e  $I = 0.10$  (linha pontilhada).

É interessante observar também que, para  $I = 0.10$ , a evolução de  $v(t)$  não revela mudanças significativas em comparação com o caso  $I = 0.07$  (ver Fig. 3). Assim, a amplitude do pico e a forma de  $v(t)$  são parecidas e refletem o comportamento “tudo ou nada” no funcionamento de um neurônio, como já comentado anteriormente.

Uma discussão pode ser feita considerando os parâmetros  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$  e  $c = 2.5$ . Para estes valores, verifica-se a condição correspondente à desigualdade 8 e, em consequência, o sistema possui um único estado de equilíbrio. Como já sabemos, este estado de equilíbrio é um atrator, definido pelo ponto  $(v_0, \omega_0) = (0, 0)$ . Na Fig. 4 (a) estão representadas as *IN* do sistema e algumas órbitas no espaço de fases. Algumas evoluções temporais da voltagem são explicitadas na Fig. 4 (b), considerando o caso em que o estímulo é nulo,  $I = 0$ .

Ao se aplicar um pequeno e breve estímulo através da membrana celular, observa-se um incremento na voltagem, que decai assintoticamente até que posteriormente alcança-se, outra vez, o potencial de repouso. Se a amplitude do pulso de corrente aplicado for suficientemente significativa, o que corresponde a levar o potencial da membrana para valores acima do *limiar*, observar-se-á um aumento desproporcional da voltagem até que um valor máximo seja alcançado, sendo

seguido por um decréscimo com valores ainda menores que o correspondente ao potencial de repouso. Então, na última fase do processo, é possível observar a recuperação do potencial de repouso, lentamente. Em resumo, ao se aplicar no neurônio uma série de perturbações que tenham o efeito de incrementar progressivamente o valor da voltagem da membrana, será obtida primeiramente uma resposta linear da membrana, cuja voltagem excederá a amplitude da perturbação inicial. Já em seguida, quando a perturbação cruzar o valor limiar, será obtida uma resposta não linear, caracterizada por uma mudança desproporcional da voltagem  $v(t)$  até que se alcance um valor máximo. É possível também verificar que a diferença entre os cursos temporais, associados às perturbações que superam o limiar, é pouco significativa, dando lugar a potenciais que são praticamente indistinguíveis, tal como se pode constatar na Fig. 5.

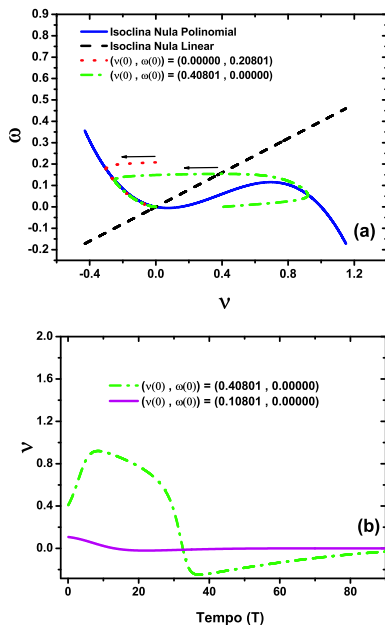


Figura 4 - (a) Fenômeno de excitabilidade: representação no espaço de estados com as correspondentes condições iniciais e com parâmetros  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$ ,  $c = 2.5$  e  $I = 0$ . (b) Evolução temporal do potencial elétrico para duas condições iniciais distintas.

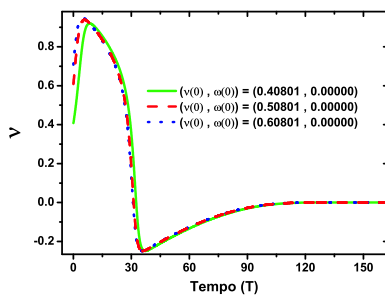


Figura 5 - Evolução temporal do potencial elétrico para valores de excitação maiores que o limiar. É possível observar a pouca diferença entre os cursos temporais.

### 3.2. Bifurcação Andronov-Hopf

Começaremos essa seção com uma definição qualitativa de *bifurcação*. Um diagrama de bifurcação mostra a transição entre flutuações cíclicas e caóticas do sistema, ou seja, situações de comportamento ordenado e complexo respectivamente.

Por exemplo, se associamos tais situações à medicina, é possível pensar na mudança entre a saúde e a doença como uma transição dinâmica. Por exemplo, em cardiologia, mudanças complexas de ritmo associadas às várias arritmias podem estar relacionadas com bifurcações em equações dinâmicas não lineares. A presença de ritmos alternados, de batimento para batimento, que levam a uma alteração nas formas da onda detectada em um eletrocardiograma, pode estar associada, algumas vezes, com bifurcações [14, 15].

Genericamente, em um sistema dinâmico, uma bifurcação corresponde a uma mudança nas características qualitativas deste sistema que surgem à medida que um parâmetro é variado. Estas bifurcações podem estar relacionadas com o surgimento ou desaparecimento de oscilações ou mudanças no período destas últimas [16].

Um importante aspecto do nosso sistema surge quando se pretende realizar uma análise com respeito à resposta emitida pela membrana quando lhe é aplicada uma corrente  $I$ , constante no tempo. Para isso, o primeiro passo é definir, de maneira mais formal, a ocorrência do fenômeno bifurcação. Este termo, introduzido por Poincaré em 1885, faz referência à mudança qualitativa no espaço de fases de um sistema dinâmico, caso algum parâmetro do sistema apresente um valor crítico. A idéia do fenômeno de bifurcação está ligada ao conceito de estabilidade estrutural [17].

Um sistema é estruturalmente estável se as propriedades geométricas no correspondente espaço de fases são mantidas após uma pequena perturbação. Por outro lado, se ao variar o valor de um parâmetro do sistema ao redor de um valor crítico, ocorrer uma alteração qualitativa no espaço de fases, então o sistema dinâmico será considerado estruturalmente instável para o correspondente valor crítico. Denomina-se então bifurcação a esta mudança na forma do espaço de fases.

Para o nosso sistema, quando se aumenta o valor do estímulo  $I$ , como já citado, translada-se o gráfico da  $IN$  cúbica verticalmente no sentido positivo do eixo  $w$  do plano de fases, o que tem como consequência o aumento do valor da componente  $v$  do estado de equilíbrio do sistema (ver Fig. 6). Estudar a variação da estabilidade na proximidade do ponto onde ocorre esta mudança, é importante na discussão das propriedades que governam a dinâmica de propagação do pulso.

Nesta seção, provaremos a existência da bifurcação *Andronov-Hopf* no sistema estudado, quando ocorrem mudanças no valor da corrente  $I$ . Este tipo de bi-

furcação se faz presente quando o determinante da matriz linearização,  $\mathbf{A}_{(v_0, \omega_0)}$  é maior que zero e o valor do traço da mesma matriz é nulo [8]. Para o caso, quando

$$-3v_0^2 + 2(a+1)v_0 - a - bc = 0, \quad (26)$$

onde as raízes do traço da matriz linearização são

$$v_{0\pm} = \frac{1+a \pm \sqrt{(1-a)^2 + a - 3bc}}{3} = f \pm \sqrt{\frac{1}{3}(k-bc)}. \quad (27)$$

Aqui,  $f = \frac{1+a}{3}$  e  $k = \frac{(1-a)^2 + a}{3}$  como já definido na Eq. (8). Observa-se que, para que existam soluções reais, é necessário que  $k \geq bc$ . Para  $k \leq bc$  o equilíbrio é assintoticamente estável para qualquer  $I$ . Neste caso, ao se incrementar o estímulo, tem-se como resultado o aumento da componente  $v$  de equilíbrio (*i.e.* o valor do potencial de repouso) como ilustra a Fig. 6.

Para uma configuração tal que  $bc < k$ , pode-se demonstrar a existência de dois valores da corrente aplicada,  $I_1(c, b)$  e  $I_2(c, b)$  para os quais o traço da matriz linearização do sistema no ponto de equilíbrio é zero. Nesse caso, variando o valor de  $I$ , o traço muda de sinal. Como o sinal do traço da matriz de linearização fornece o sinal da parte real dos autovalores do sistema linearizado, associado a esta transição, produz-se uma mudança na estabilidade do equilíbrio. É possível perceber este fato na Fig. 7. Então, nesta situação, é refletida a bifurcação Andronov-Hopf. Associado a este processo de mudança na estabilidade do equilíbrio, aparece um ciclo limite estável, ou seja, uma órbita periódica atra-

tora. Para ilustrar didaticamente a ocorrência da bifurcação Andronov-Hopf, considera-se na Fig. 8, um diagrama onde se representa uma prova submetida a um potencial cilíndricamente simétrico numa situação tri-dimensional. A projeção da dinâmica deste sistema em um plano demonstra os três estados da bifurcação Andronov-Hopf. Em (a), verifica-se a não existência de um ciclo limite com a origem sendo um foco estável; (b) é produzida a bifurcação de maneira que a tendência de chegada das trajetórias à origem é muito lenta; (c) aparece um ciclo limite onde a origem se converte em um foco instável.

Na Fig. 9 é mostrada uma sequência de ciclos limite associada à diminuição dos valores associados ao parâmetro  $b$ . Observa-se que quando o valor deste parâmetro satisfaz  $b \ll 1$ , obtém-se trajetórias quase horizontais devido ao fato de os valores de  $\frac{d\omega}{dt}$  se apresentam muito pequenos, como é possível verificar a partir da Eq. (2); próxima da  $IN$  cúbica, a situação anterior não se observa, já que nesta região os valores de  $\frac{dv}{dt}$  também são pequenos.

Quando  $b \rightarrow 0$ , o que se conhece como limite singular, e se cumprem as condições representadas pela Eq. (8) e a condição  $bc \geq k$  não são verdadeiras, o sistema de equações que compõem o modelo de FitzHugh-Nagumo é bastante razoável para descrever a dinâmica do potencial elétrico da membrana de uma célula nervosa. Na Fig. 10, exibe-se como, ao variar os valores da corrente  $I$ , é possível encontrar a transição entre o regime excitável e oscilatório associada à dinâmica da voltagem.

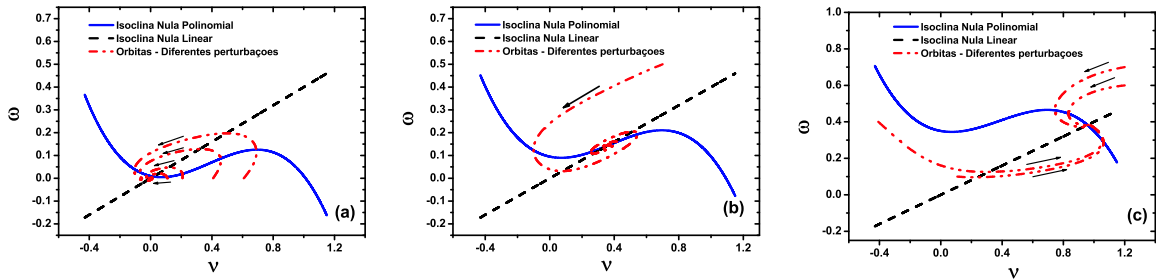


Figura 6 - Configuração paramétrica ( $a = 0.15$ ,  $b = 0.14$  e  $c = 2.5$ ) para o qual o ponto de equilíbrio resulta ser um atrator para todo valor de  $I$ ; os valores da corrente para cada um dos gráficos são: (a)  $I = 0.01$ , (b)  $I = 0.095$  e (c)  $I = 0.35$ .

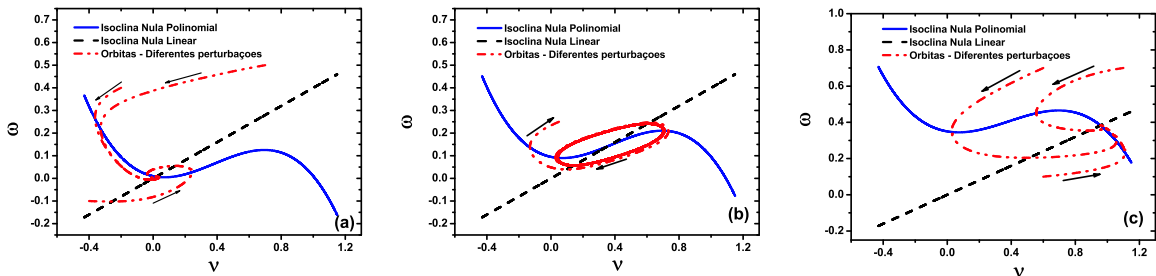


Figura 7 - Configuração paramétrica ( $a = 0.15$ ,  $b = 0.08$  e  $c = 2.5$ ) para o qual o estado de equilíbrio perde a estabilidade ao incrementar a intensidade da corrente aplicada. Observa-se que um incremento adicional da corrente aplicada pode voltar a estabilizar a voltagem de repouso. Os valores da corrente para cada um dos gráficos são: (a)  $I = 0.01$ , (b)  $I = 0.095$  e (c)  $I = 0.35$ .



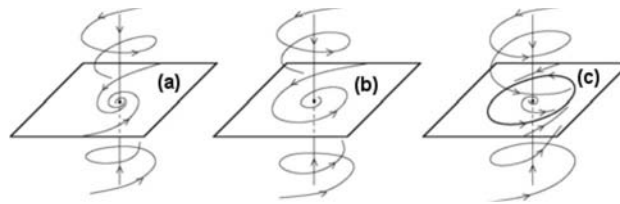


Figura 8 - Ilustração da ocorrência da bifurcação Andronov-Hopf, a partir da projeção do movimento de uma prova em um potencial cilindricamente simétrico. (a) Situação em que não se verifica a presença de um ciclo limite e a origem é um foco estável; (b) Ocorrência da bifurcação, de maneira que as trajetórias convergem para a origem muito lentamente; (c) Aparecimento de um ciclo limite com a origem sendo um foco instável.

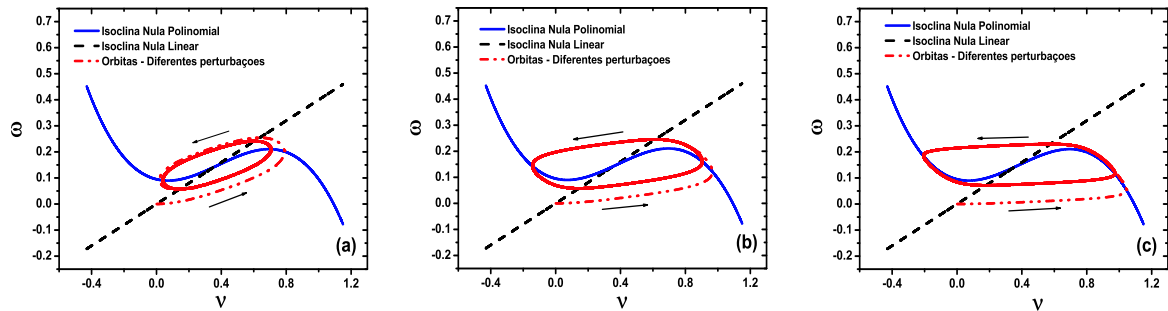


Figura 9 - Ciclos limite estáveis associados aos estados de equilíbrio instáveis. Em todos os casos se utilizou  $a = 0.15$ ,  $c = 2.5$  e  $I = 0.095$ . Os valores de  $b$  foram: (a)  $b = 0.08$ , (b)  $b = 0.03$  e (c)  $b = 0.01$ .

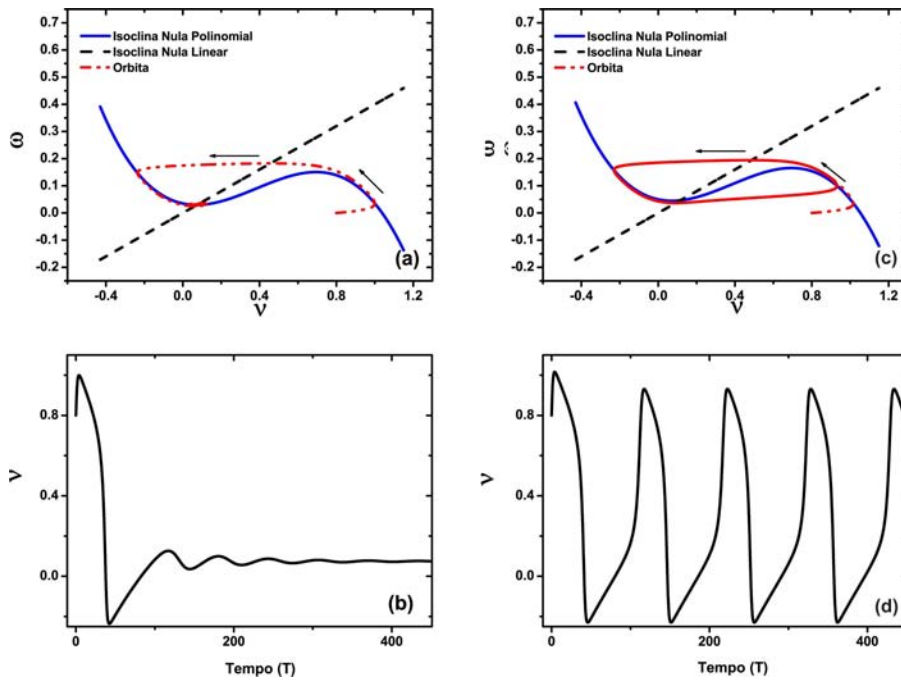


Figura 10 - Transição entre o regime excitável e o regime oscilatório do potencial elétrico de um neurônio ao aumentar a intensidade da corrente. Observa-se como a voltagem do potencial de equilíbrio aumenta com a corrente. Em todos os gráficos se utilizaram  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$  e  $c = 2.5$ . (a) e (b) Retrato de fase e o correspondente curso temporal para  $I = 0.035$ . (c) e (d) Retrato de fase e o correspondente curso temporal para  $I = 0.05$ .

#### 4. Considerações finais

Neste trabalho, estudamos as propriedades da dinâmica de propagação de um pulso nervoso em um neurônio, a partir das características geométricas apresentadas no espaço de fase do modelo de equações diferenciais de

FitzHugh-Nagumo. Apesar de se tratar de um modelo bastante simples, foi possível observar que o mesmo foi capaz de reproduzir características como a dependência da excitabilidade em função da corrente, padrões de bifurcação e ciclos limites no mecanismo de propagação do pulso elétrico da membrana de uma célula nervosa.

Tais aspectos confirmam, portanto, o potencial descritivo de tais ferramentas.

## Agradecimentos

Os autores manifestam o seu agradecimento ao estudante A.C. Pitta pela leitura crítica deste texto. O trabalho de pesquisa que os autores desenvolvem nas suas respectivas instituições tem o apoio da FAPESB (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e AECI (Agencia Española de Cooperación Internacional).

## Referências

- [1] T.H. Bullock, R. Orkand and A. Grinnel, *Introduction to Nervous Systems* (W.H. Freeman and Company, San Francisco, 1977).
- [2] A. Peters, S.L. Palay, H.D. Webster, *The Fine Structure of the Nervous System* (Oxford, New York, 1991).
- [3] B.A. Chizh, M.J. cumberbatch, J.F. Herrero, G.C. Stirk and P.M. Headley, *Neuroscience* **80**, 251 (1997).
- [4] A. Luria, *Fundamentos de Neuropsicologia* (EdUsp, São Paulo, 1981).
- [5] N.S. Canteras, *Rev. Bras. Psiquiatr.* **25**, 21 (2003).
- [6] A. Hodgkin and A.F. Huxley, *J. Physiol.* **117**, 500 (1997).
- [7] R. FitzHugh, *J. Biophysical* **1**, 1445 (1961).
- [8] L.H.A. Monteiro, *Sistemas Dinâmicos* (Livraria da Física, São Paulo, 2006).
- [9] P. Glendinning *Stability, Instability and Chaos: An Introduction to the Theory of Nonlinear Differential Equations* (Cambridge Texts in Applied Mathematics, New York, 1994).
- [10] S.H. Strogatz, *Nonlinear Dynamics and Chaos* (Addison-Wesley, Reading, 1994).
- [11] M. Tsodyks, *Neuron* **48**, 168 (2005).
- [12] J. Lambert, *Computational Methods in Ordinary Differential Equations* (Wiley, New York, 1973).
- [13] L. Glass and M.E. Josephson *Phys. Rev. Lett.* **75**, 2079 (1995).
- [14] C.S. Poon, *Congest Heart Fail.* **5**, 270 (1999).
- [15] A.L. Goldberger, L.A. Amaral, J.M. Hausdorff, P. Ivanov, C.K. Peng and H.E. Stanley *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1**, 2466 (2002).
- [16] L. Glass, *Time Series Analysis of Complex Dynamics in Physiology and Medicine* (Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, Ottawa, 1992).
- [17] M.M. Peixoto, *Topology* **1**, 101 (1962).