



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS
LICENCIATURA EN MATEMÁTICAS APLICADAS

Modelos matemáticos de actividad cerebral

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADA EN MATEMÁTICAS APLICADAS

PRESENTA

Daniela Torres Ramírez

DIRECTORES DE TESIS

Dra. Laura Rocío González Ramírez (ESFM, IPN)

Dr. Vladimir Alexandrov (FCFM, BUAP)

PUEBLA, PUE.

Julio, 2023.

*A mi ser amado, José Juan Vidal.
Gracias por tanto, por todo, lo que es invaluable.*

Agradecimientos

El fin de este trabajo es muy importante debido a que mi formación como científica, se fortalece. Durante esta etapa, tuve muchas experiencias en compañía de personas especiales quienes me han acompañado en mi crecimiento y a quienes quiero agradecer.

En primer lugar agradezco a mis padres por apoyarme y confiar en mi. También al mejor abuelo, José Juan Vidal, por enseñarme con el ejemplo y por compartir conmigo lecciones que han influido en todos los aspectos de mi vida.

Agradezco infinitamente a mi amiga de la vida, quien me ha acompañado en todo momento, a través de los años. A mis amigos que me han hecho disfrutar más de esta etapa, y a mis amigos de la facultad por todas aventuras dentro de la facultad y por el gran apoyo que he recibido, que yo también espero haber ofrecido.

También agradezco a la Mtra. Norma Angélica Pulido Berridi quien me ha impulsado a seguir mis sueños. A la Dra. Laura Cruzado Lima por motivarme a seguir aprendiendo y por compartirme de sus valiosos conocimientos.

Un agradecimiento especial a mis asesores de tesis. A la Dra. Laura Rocío González Ramírez, por apoyarme en todos los sentidos y a cada paso, para poder entender las

maravillas de la neurociencia matemática. Y al Dr. Vladimir Alexandrov quien me ha mostrado las herramientas para poder seguir aprendiendo y me ha instruido sobre la esencia e importancia de la modelación matemática.

Asimismo, agradezco a mis sinodales, al Dr. Andrés Anzo Hernández, al Dr. Jacobo Oliveros Oliveros y a la Dra. Beatriz Bonilla Capilla, por interesarse en mi trabajo, dedicarle tiempo para leerlo y mejorarlo con sus adecuadas correcciones.

Finalmente, agradezco a los profesores de la facultad que me apoyaron en mi formación académica.

Contenido

Introducción	I
1 Preliminares Matemáticos y Biológicos	1
1.1 Conceptos matemáticos sobre la estabilidad de un sistema de ecuaciones diferenciales	1
1.1.1 Estabilidad de las soluciones de un sistema de ecuaciones diferenciales por primera aproximación	5
1.1.2 Estabilidad orbital	8
1.2 Modelo de Hodgkin-Huxley	12
1.3 Descripción del sistema dinámico de Hodgkin-Huxley con modificaciones de Soto-Alexandrov	26
2 Análisis del Sistema Dinámico de Hodgkin-Huxley con Modificaciones de Soto-Alexandrov	31
2.1 Análisis sobre la estabilidad de los puntos críticos del sistema dinámico de Hodgkin-Huxley con modificaciones de Soto-Alexandrov	32
2.2 Búsqueda numérica por tiempo inverso del ciclo límite	35
2.3 Búsqueda numérica por tiempo directo del ciclo límite	38
3 Análisis del Modelo Matemático de Rubin	45

3.1	Descripción del modelo de Rubin	46
4	Modelación de Actividad Neuronal	
	Promedio en Poblaciones Neuronales	51
4.1	Discusión sobre la existencia de patrones	
	espacio-temporales observados en actividad cerebral	52
4.2	Descripción del modelo de tasas de disparo	57
4.2.1	Discusión de la función potencial postsináptico $\Phi_{ij}(t)$	60
4.2.2	Construcción de ecuaciones diferenciales con retardo para po- blaciones no homogéneas	61
5	Solución de Tipo Protuberancia Viajera con Pesos Asimétricos	67
5.1	Descripción del modelo matemático de actividad promedio	68
5.2	Existencia de soluciones de tipo	
	protuberancia viajera con pesos asimétricos	70
6	Descripción Numérica de la Protuberancia Viajera en el Campo Neuronal	77
6.1	Descripción del método de Runge Kutta de orden 4	77
6.2	Resolución numérica del modelo de Amari con pesos asimétricos . . .	79
6.3	Cálculos de velocidad de protuberancia viajera de las simulaciones numéricas y comparación con las condiciones de existencia analíticas .	83
	Conclusión	85
	Bibliografía	88

Introducción

El presente trabajo corresponde a la rama de ecuaciones diferenciales con un enfoque en la neurociencia matemática. Particularmente en el análisis del modelo matemático nombrado *Sistema dinámico de Hodgkin-Huxley con modificaciones de Soto-Alexandrov* (2021) sobre la generación del potencial de acción de una sola neurona, que ha servido para investigar a la neurona primaria aferente del aparato vestibular que está relacionado con la conciencia de la posición espacial de nuestro cuerpo y del equilibrio, permitiendo así, el control del movimiento propio (Aleksandrova et al., 2021). Además, de una descripción de la *Ecuación de cable* que describe la propagación del impulso nervioso a través de la neurona a un ritmo constante sin decaer, asociada a corrientes locales entre las regiones de reposo y excitadas, según los análisis de A. Rubin (Rubin., 2004). Y finalmente, un análisis del *Modelo de Amari* (Amari, 1977) que describe la actividad neuronal promedio de una población de neuronas con pesos asimétricos, cuya importancia radica en que éstas protuberancias modulan transitoriamente la excitabilidad neuronal (Muller et al., 2018).

El propósito de esta tesis es ofrecer algunos resultados sobre los análisis de los modelos de actividad cerebral mencionados previamente. Cada análisis se realiza con una perspectiva específica que se adapta a los intereses de cada modelo. La finalidad de este trabajo es que sea objeto de consulta para posibles futuros trabajos relacio-

nados con los modelos abordados.

La presentación de este trabajo se encuentra organizado de la siguiente manera: en el Capítulo 1, se exponen definiciones y se enuncian teoremas sobre la estabilidad de las soluciones de un sistema autónomo de ecuaciones diferenciales: estabilidad por primera aproximación y estabilidad orbital. Conjuntamente, se describirá el modelo de Hodgkin-Huxley y el *Sistema dinámico de Hodgkin-Huxley con modificaciones de Soto-Alexandrov*. Esto nos permite poder hacer el análisis de estabilidad del sistema previamente mencionado, en el Capítulo 2. A lo que respecta el Capítulo 3, se describirá el modelo matemático de Rubin sobre la *Ecuación de cable* que explica el proceso de la propagación de un potencial de acción a lo largo de la neurona. Por otro lado, en el Capítulo 4, se discutirá sobre la existencia de patrones espacio-temporales observados en diferentes grabaciones donde se estudió la actividad cerebral en diferentes mamíferos. Adicionalmente, se presentará el Modelo de tasas de disparo, el cual, es relevante en este trabajo porque en su diseño se considera a la probabilidad de disparo del potencial en una población neuronal. Ahora bien, en el Capítulo 5 se especificará el *Modelo de Amari* que describe la actividad media en una columna cortical. Posteriormente, se discutirá sobre las condiciones de existencia de soluciones de tipo protuberancia viajera con pesos asimétricos. La suposición de pesos asimétricos, consiste en un diseño realista, puesto que se basa en la hipótesis de que las interacciones sinápticas neuronales son no homogéneas. Finalmente, en el Capítulo 6 se expondrá la rutina numérica para poder resolver el modelo matemático que describe la actividad de la protuberancia viajera. Esto nos permitirá hacer una comparación con las condiciones de existencia calculadas analíticamente en el capítulo anterior.

Capítulo 1 ---

Preliminares Matemáticos y Biológicos

En este capítulo se presentan algunas definiciones y teoremas que se emplearán posteriormente al presentar el análisis de la estabilidad del *Sistema dinámico de Hodgkin-Huxley con modificaciones de Soto-Alexandrov*. Además, se expondrá de manera sencilla la construcción del Modelo de Hodgkin-Huxley como base para conocer el sistema que se analizará en el capítulo siguiente.

1.1. Conceptos matemáticos sobre la estabilidad de un sistema de ecuaciones diferenciales

Los teoremas y definiciones se mostrarán para las ecuaciones diferenciales en \mathbb{R}^n de acuerdo con el libro *Texts in Applied Mathematics 7 Differential Equations and Dynamical Systems* (Perko, 1991). Además, se puede usar este libro para consultar las demostraciones de los teoremas mencionados.

Los elementos o puntos en \mathbb{R}^n se denotarán en minúsculas, así como sus componentes con subíndices, de manera que $x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$. Las definiciones se

destinan a sistemas de ecuaciones no lineales autónomos de la forma

$$\dot{x} = f(x), \tag{1.1.1}$$

donde la función $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$ es continua y de clase C^1 , E es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n . La condición para el sistema no lineal (1.1.1) es que tiene una única solución a través de cada punto $x_0 \in \mathbb{R}^n$ definido en un intervalo máximo de existencia $(\alpha, \beta) \in \mathbb{R}$. En general, no es posible resolver un sistema no lineal (1.1.1), sin embargo, se puede obtener información cualitativa sobre el comportamiento local de la solución a través de una aproximación del sistema.

La manera de estudiar el comportamiento local de un sistema no lineal (1.1.1) cercano a un punto de equilibrio x_0 , donde $f(x_0) = 0$, está determinado por el comportamiento del sistema lineal conformado por la variable $y = x - x_0$ que representa la desviación del estado del sistema respecto al estado de equilibrio x_0 . El sistema que satisface $y = x - x_0$ es

$$\dot{y} = Ay, \tag{1.1.2}$$

donde el punto de equilibrio pasa a ser en la nueva variable, el origen y las propiedades de estabilidad de x_0 son, naturalmente, las mismas que las de x_0 como punto de equilibrio de (1.1.1), cuando $A = Df(x_0)$, que es la derivada de f en x_0 , siempre y cuando la parte real de los valores propios de la matriz A sean menores que cero. Esto se debe al Teorema de Hartman-Grobman (Philip, 2002). Más adelante discutiremos detalladamente la estabilidad.

En general, el sistema de ecuaciones diferenciales (1.1.1) tendrá solución si la función f es continua, sin embargo, también se requiere que la función f sea diferenciable.

Teorema 1. Si $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es diferenciable en x_0 , entonces las derivadas parciales $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$, $i, j = 1, \dots, n$ existen todas en x_0 y para todo $x \in \mathbb{R}^n$,

$$Df(x_0)x = \sum_{j=1}^n \frac{\partial f}{\partial x_j}(x_0)x_j.$$

De este modo, si f es una función diferenciable, la derivada Df está dada por la matriz Jacobiana $n \times n$

$$Df = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}, \quad i, j = 1, \dots, n.$$

Definición 1. Sea la función $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, decimos que $x_0 \in \mathbb{R}^n$ es un punto de equilibrio si $\frac{df}{dx}(x_0) = 0$.

Teorema 2. Propiedades de una norma

La norma de un operador lineal $T : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ se define como

$$\|T\| = \sup_{|x| \leq 1} |T(x)|,$$

donde $|x|$ denota la norma Euclidiana de $x \in \mathbb{R}^n$, es decir

$$|x| = \sqrt{x_1^2 + \dots + x_n^2}.$$

El operador norma tiene todas las propiedades habituales de una norma, para $S, T \in L(\mathbb{R}^n)$, donde $L(\mathbb{R}^n)$ es el espacio lineal de los operadores lineales en \mathbb{R}^n .

1. $\|T\| \geq 0$ y $\|T\| = 0$ si y solo si $T = 0$.
2. $\|kT\| = |k|\|T\|$, para $k \in \mathbb{R}$.
3. $\|S + T\| \leq \|S\| + \|T\|$.

Definición 2. Suponga que V_1 y V_2 son dos espacios lineales normados con sus respectivas normas $\|\cdot\|_1$ y $\|\cdot\|_2$. Entonces $F : V_1 \rightarrow V_2$ es continua en $x_0 \in V_1$ si para todo $\epsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que $\|x - x_0\|_1 < \delta$ implica que $\|F(x) - F(x_0)\|_2 < \epsilon$. Se dice que F es continuo en el conjunto $E \subset V_1$ si es continuo en cada punto $x \in E$. Si F es continuo en el conjunto $E \subset V_1$, escribimos $F \in C(E)$.

Definición 3. La función $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es diferenciable en $x_0 \in \mathbb{R}^n$ si existe el siguiente límite

$$\lim_{|h| \rightarrow 0} \frac{|f(x_0 + h) - f(x_0) - Df(x_0)h|}{|h|} = 0,$$

donde $Df(x_0)$ es la derivada de f en x_0 .

Definición 4. Supongamos que $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$ es diferenciable en E . Entonces $f \in C^1(E)$ si la derivada $Df : E \rightarrow L(\mathbb{R}^n)$ es continua en E .

Teorema 3. Supongamos que E es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n y que $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$ es diferenciable en E . Entonces $f \in C^1(E)$ si y solo si las derivadas parciales $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$, $i, j = 1, \dots, n$ existen y son continuas en E .

Definición 5. Suponga que $f \in C(E)$, donde E es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n . Entonces $x(t)$ es solución del sistema de ecuaciones diferenciales (1.1.1) en un intervalo $I \subset \mathbb{R}$ si $x(t)$ es diferenciable en I para todo $t \in I$, $x(t) \in E$ y

$$\dot{x}(t) = f(x(t)).$$

Y dado $x^0 \in E$, $x(t)$ es solución del problema de valor inicial

$$\dot{x} = f(x), \quad x(t_0) = x^0, \quad (1.1.3)$$

en un intervalo I si $t_0 \in I$, $x(t_0) = x^0$ y $x(t)$ es solución del sistema de ecuaciones diferenciales (1.1.1) en el intervalo I .

Teorema 4. Teorema Fundamental de Existencia y Unicidad

Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n que contiene a x^0 y asumiendo que $f \in C^1(E)$. Entonces existe un número $a > 0$ tal que el problema de valor inicial (1.1.3), tiene una única solución $x(t)$ en el intervalo $(-a, a)$.

Es de interés conocer la estabilidad del sistema de ecuaciones con respecto a variaciones en las condiciones iniciales, pues intuitivamente, una solución correspondiente a condiciones iniciales dadas es *estable* si pequeños cambios en dichas condiciones, causan pequeños cambios en la solución cuando el tiempo tiende al infinito.

1.1.1. Estabilidad de las soluciones de un sistema de ecuaciones diferenciales por primera aproximación

Previamente, se enuncian algunas definiciones y teoremas que permiten hablar sobre la teoría que involucra estudiar un sistema de ecuaciones lineal como aproximación a su correspondiente sistema de ecuaciones no lineal.

Teorema 5. Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n y $f \in C^1(E)$. Luego, para cada punto $x_0 \in E$, hay un intervalo abierto (α, β) en que el problema de valor inicial (1.1.3) tiene una solución única $x(t)$; es decir, si el problema de valor inicial tiene una solución $y(t)$ en un intervalo I , entonces $I \subset (\alpha, \beta)$ y $x(t) = y(t)$ para toda $t \in I$. El intervalo (α, β) se denomina *intervalo maximal*.

Como el intervalo maximal está dado por el problema de valor inicial, éste intervalo usualmente es denotado por $I(x^0)$.

Definición 6. Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n y $f \in C^1(E)$. Para $x^0 \in E$, sea $\varphi(t, x^0)$ la solución del problema de valor inicial (1.1.3) en el intervalo maximal de

existencia $I(x^0)$. Entonces para $t \in I(x^0)$, el mapeo $\varphi_t : E \rightarrow E$ definido por

$$\varphi_t(x^0) = \varphi(t, x^0),$$

se llama el flujo del sistema de ecuaciones diferenciales (1.1.1).

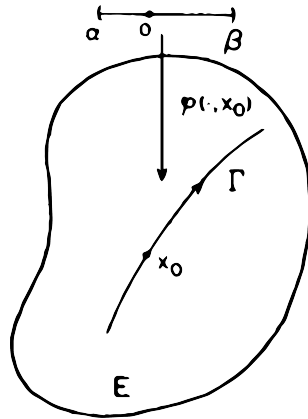


Figura 1.1.1: Trayectoria Γ del sistema (1.1.1) en el intervalo maximal (Perko, 1991). Imagen obtenida de (Perko, 1991).

Si el punto inicial x^0 es fijo, entonces, $I = I(x^0)$ y el mapeo $\varphi_t(\cdot, x^0) : I \rightarrow E$ define una curva o trayectoria del sistema (1.1.1) a través del punto $x^0 \in E$. Habitualmente el mapeo $\varphi_t(\cdot, x^0)$ se identifica con su gráfica en $(I \times E)$ donde una trayectoria es visualizada como el movimiento a lo largo de una curva Γ a través del punto x^0 en el subconjunto E del espacio de fase \mathbb{R}^n (Ver Figura ??).

Si pensamos que el sistema de ecuaciones diferenciales (1.1.1) describe el movimiento de un fluido, entonces la trayectoria de (1.1.1) describe el movimiento de una partícula individual en el fluido, mientras que el flujo del sistema (1.1.1) describe el movimiento de todo el fluido.

En general, para $x \in E$, la función $\varphi(\cdot, x) : \mathbb{R} \rightarrow E$ define una *curva solución*,

órbita o *trayectoria* a través del punto x en E . Si identificamos la función $\varphi(\cdot, x)$ con su gráfica, podemos pensar en una trayectoria a través del punto $x^0 \in E$ como un movimiento a lo largo de la curva

$$\Gamma_{x^0} = \{x \in E \mid x = \varphi(t, x^0), t \in \mathbb{R}\},$$

definido por el sistema (1.1.1). Esta curva atraviesa x^0 en el tiempo $t = 0$. Si el punto x^0 no juega ningún papel en la discusión, simplemente denotamos la trayectoria por Γ y dibujamos la curva Γ en el subconjunto E del espacio de fase \mathbb{R}^n .

Para estudiar la estabilidad de los sistemas de ecuaciones diferenciales autónomos no lineales (1.1.1), es útil analizar sus puntos de equilibrio x_0 . Para estudiar el punto de equilibrio x_0 , hay que analizar el comportamiento de las soluciones *próximamente* a x_0 . La noción *diferencial* de una función hace referencia a la acción de “aproximar localmente” una función no lineal por una lineal, es decir, el punto x_0 estará determinado cualitativamente por el comportamiento del sistema lineal (1.1.2). El sistema lineal (1.1.2) es llamada la *linealización* de (1.1.1) en x_0 (Fernández et al., 2003).

Como la aproximación es construida en un entorno del punto de equilibrio x_0 del sistema (1.1.1), entonces $f(x_0) = 0$ y por el Teorema de Taylor,

$$\dot{x} = f(x) = Df(x_0)(x - x_0) + g(x, x_0),$$

donde $(x - x_0)$ y $g(x, x_0)$, son valores tales que $\frac{\|g(x, x_0)\|}{\|x - x_0\|} \rightarrow 0$ cuando $\|x - x_0\| \rightarrow 0$, es decir, cuando $x \rightarrow x_0$. De esta manera, podemos hacer un análisis local mediante la comparación entre el comportamiento de las trayectorias del sistema (1.1.1), en el entorno del punto de equilibrio x_0 y las trayectorias de su aproximación lineal (1.1.2) en un entorno del origen (Fernández et al., 2003).

En la siguiente definición, $N_\delta(a)$ es la vecindad con centro en a y radio δ , es decir,

$$N_\delta(a) = \{x \in \mathbb{R}^n : |x - a| < \delta\}.$$

Definición 7. Sea φ_t el flujo del sistema de ecuaciones diferenciales (1.1.1) definido para toda $t \in \mathbb{R}$. Un punto de equilibrio x_0 de (1.1.1) es estable si para todo $\epsilon > 0$ existe un $\delta > 0$ tal que para toda $N_\delta(x_0)$ y $t \geq 0$ tenemos que

$$\varphi_t(x) \in N_\epsilon(x_0).$$

El punto de equilibrio x_0 es inestable si no es estable. Y x_0 es asintóticamente estable si existe un $\delta > 0$ tal que para toda $x \in N_\delta(x_0)$ se tiene

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_t(x) = x_0.$$

Teorema 6. El sistema lineal con coeficientes constantes (1.1.2) es estable en el sentido de Liapunov (pero no asintóticamente) si y sólo si todos los valores propios de la matriz A tienen partes reales negativas, hay valores propios que tienen parte real igual a cero, pero su multiplicidad en el polinomio mínimo de A es uno (Farkas., 1994).

Teorema 7. Si la matriz A del sistema de ecuaciones (1.1.2) tiene al menos un valor propio con la parte real positiva o al menos un valor propio tiene la parte real igual a cero, y su multiplicidad en el polinomio mínimo es más grande que uno, entonces el sistema es inestable (Farkas., 1994).

1.1.2. Estabilidad orbital

Sin pérdida de generalidad, podemos decir que el sistema de ecuaciones diferenciales (1.1.1) define un sistema dinámico $\varphi(t, x) \in E$. En esta sección hablaremos de

órbitas o *ciclos periódicos* y *ciclos límite* del sistema dinámico (1.1.1) $\varphi(t, x)$. Para definir algunos conceptos, trabajaremos con la distancia usual de \mathbb{R}^n .

Los ciclos del sistema (1.1.1) que corresponden a soluciones periódicas del sistema (1.1.1) desde $\varphi(\cdot, x_0)$, definen una curva solución cerrada del sistema (1.1.1) si y sólo si para cada $t \in \mathbb{R}$, $\varphi(t + T, x_0) = \varphi(t, x_0)$ para algún $T > 0$. La T mínima para la que se cumple esta igualdad se llama *periodo* de la órbita periódica $\varphi(\cdot, x_0)$.

Definición 8. *Un ciclo u órbita periódica Γ del sistema (1.1.1) es cualquier curva solución (la trayectoria de la solución φ) cerrada del sistema (1.1.1) que no es punto de equilibrio del sistema (1.1.1). Una órbita periódica es estable si para cada $\epsilon > 0$ existe una vecindad U de Γ tal que para cada $x \in U$ y $t \geq 0$, $\text{dist}(\varphi(t, x), \Gamma) < \epsilon$. Una órbita periódica Γ es inestable si no es estable, y es llamada asintóticamente estable si para todos los puntos x en alguna vecindad U de Γ*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \text{dist}(\varphi(t, x), \Gamma) = 0.$$

Decimos que la solución es *orbitalmente estable, inestable o asintóticamente estable* si su órbita periódica es *orbitalmente estable, inestable o asintóticamente estable*, respectivamente.

Podemos observar que si la solución φ es orbitalmente estable, entonces cada solución con la misma trayectoria Γ , es decir, cada solución $\varphi(t + T)$, también es orbitalmente estable. Por lo tanto, la estabilidad orbital de una solución significa, de hecho, la estabilidad de su órbita.

Además, esta definición dice aproximadamente que si un movimiento se acerca lo

suficiente a la trayectoria Γ en el tiempo $t = 0$, entonces permanece arbitrariamente cerca de ella en todo futuro $t > 0$.

Definición 9. *Un punto $p \in E$ es un punto ω -límite de la trayectoria $\varphi(\cdot, x)$ del sistema (1.1.1) si existe una sucesión $t_n \rightarrow \infty$ (tiempo directo) tal que*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \varphi(t_n, x) = p.$$

Análogamente, si existe una sucesión $t_n \rightarrow -\infty$ (tiempo inverso) tal que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \varphi(t_n, x) = q,$$

y el punto $q \in E$, entonces el punto q es llamado el punto α -límite de la trayectoria $\varphi(\cdot, x)$ del sistema (1.1.1). El conjunto de todos puntos ω -límite de la trayectoria Γ es llamado el conjunto ω -límite de Γ y es denotado por $\omega(\Gamma)$. El conjunto de todos puntos α -límite de la trayectoria Γ es llamado el conjunto α -límite de Γ y es denotado por $\alpha(\Gamma)$. El conjunto de todos puntos límite Γ , $\omega(\Gamma) \cup \alpha(\Gamma)$ es llamado el conjunto límite de Γ .

Definición 10. *Un conjunto invariante $A \subset E$ se llama conjunto atractor del sistema (1.1.1) si existe alguna vecindad U de A tal que para todo $x \in U$, $\varphi_t(x) \in U$, para todo $t \geq 0$ y $\varphi_t(x) \rightarrow A$ cuando $t \rightarrow \infty$.*

Note que cualquier punto de equilibrio x_0 es su propio conjunto α y ω -límite por el hecho de que $\varphi(t, x_0) = x_0$ para todo $t \in \mathbb{R}$. Es por eso que decimos que x_0 es un atractor puntual.

A continuación, consideramos las órbitas periódicas de un sistema plano, el sistema (1.1.1) con $x \in \mathbb{R}^2$.

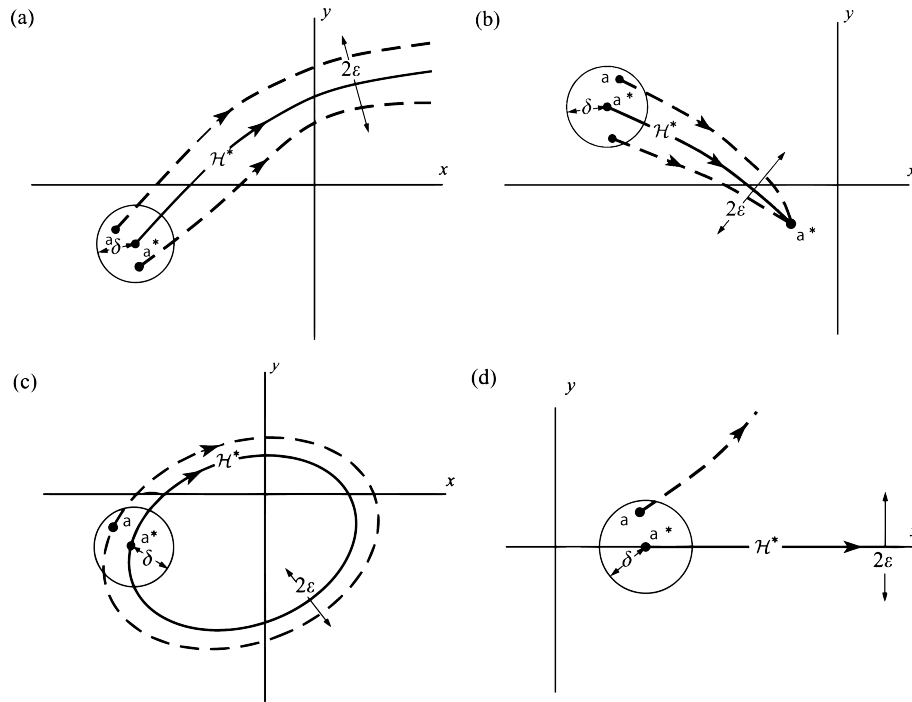


Figura 1.1.2: Ilustración esquemática sobre algunos casos de estabilidad orbital en el plano. En (a) las trayectorias diferentes de la trayectoria H^* se mantienen cercanas y dentro de la vecindad de H^* . En, (b), las trayectorias diferentes de la trayectoria H^* se acercan al punto de equilibrio a^* . Por otro lado, en (c), se tiene estabilidad asintótica orbitalmente de la órbita periódica H^* . Finalmente, en (d) se presenta un caso de inestabilidad, pues una trayectoria sale de la vecindad de H^* (Jordan y Smith, 2007). Imagen obtenida de (Jordan y Smith, 2007).

Definición 11. Un ciclo límite Γ de un sistema plano, es un ciclo del sistema (1.1.1) que es un conjunto α u ω -límite de alguna trayectoria de (1.1.1) distinta de Γ . Un ciclo Γ es el conjunto α -límite si las trayectorias se alejan del ciclo límite Γ y ω -límite si las trayectorias se acercan al ciclo límite Γ . Si un ciclo Γ es el conjunto ω -límite de cada trayectoria en una vecindad de Γ , entonces Γ es llamado un ciclo ω -límite o ciclo límite estable; si Γ es un conjunto α -límite de cada trayectoria en alguna vecindad de Γ , entonces Γ es llamado ciclo α -límite o un ciclo límite inestable; y si Γ es conjunto ω -límite de una trayectoria distinta de Γ y si es el conjunto α -límite de

otra trayectoria distinta de Γ , entonces Γ se llama ciclo límite semi-estable.

Por lo anterior, un ciclo límite estable es un ciclo asintóticamente orbitalmente estable en el sentido de la Definición 8 y cualquier ciclo límite estable es un atractor.

Los ciclos límites sólo pueden existir en sistemas no lineales. Un sistema con un ciclo límite estable puede generar auto-oscilaciones que pueden ocurrir en muchos procesos biológicos (Jordan y Smith, 2007).

1.2. Modelo de Hodgkin-Huxley

Para entender el modelo de Hodgkin-Huxley para la propagación de un potencial de acción a lo largo de un axón de una neurona del calamar gigante, se exponen algunos conceptos neurofisiológicos de acuerdo con el libro *Mathematical Foundations of Neuroscience* (Ermentrout y Terman, 2010) y del artículo *Transición determinística en sistema biestable* (Aleksandrov et al., 2017).

Las células vivas tienen un *voltaje eléctrico* o *diferencia de potencial* entre el interior y exterior de la membrana celular. A esta diferencia de potencial se le denomina *potencial de membrana* V_M definida como

$$V_M = V_{in} - V_{out},$$

donde V_{in} es el potencial dentro de la célula y V_{out} es el potencial fuera de la célula. La diferencia de potencial surge de las diferencias de las concentraciones de diversos iones dentro y fuera de la célula.

Además, el *potencial de reposo* se refiere al potencial a través de la membrana cuando la célula está en reposo. Una neurona típica tiene un potencial de reposo de aproximadamente $-70mV$.

Una corriente interna corresponde a un ion cargado positivamente, como Na^+ entrando a la célula, esto eleva el potencial de membrana, es decir, el potencial de membrana se acerca a cero. En este caso, se dice que la célula se *despolariza*.

Una corriente externa corresponde a un ion cargado positivamente como K^+ saliendo de la célula o un ion cargado negativamente como Cl^- entrando a la célula. En este caso, la célula se *hiperpolariza*. Dichos iones son los principales para el estudio del potencial de membrana.

La membrana celular contiene canales que permiten que los iones se muevan a través de ella. Estos canales se clasifican en *activados* y *no activados*. Éstos últimos siempre están abiertos, mientras que los canales activados pueden abrirse y cerrarse con una probabilidad de apertura que usualmente dependen del potencial de membrana; éstos se conocen como *canales controlados por voltaje*. La mayoría de estos canales están cerrados en reposo, debido a esto, los canales iónicos no activados son los principales responsables en establecer el potencial de reposo.

Modelo de circuito equivalente

Describir el comportamiento del potencial de membrana en términos de circuitos eléctricos con el modelo llamado *modelo de circuito equivalente* es útil, debido a que nos permite comprender intuitiva y cuantitativamente de cómo el movimiento de iones genera señales eléctricas en una neurona.

Podemos expresar dicho circuito a partir de tres componentes principales:

1. Conductores/resistencias representados por los canales iónicos.

2. Baterías/fuentes de energía que representan los gradientes de concentración de los iones, que es la magnitud la cual mide el cambio de concentración de los iones dentro y fuera de la membrana.
3. Capacitores que representan la capacidad de la membrana para almacenar la carga.

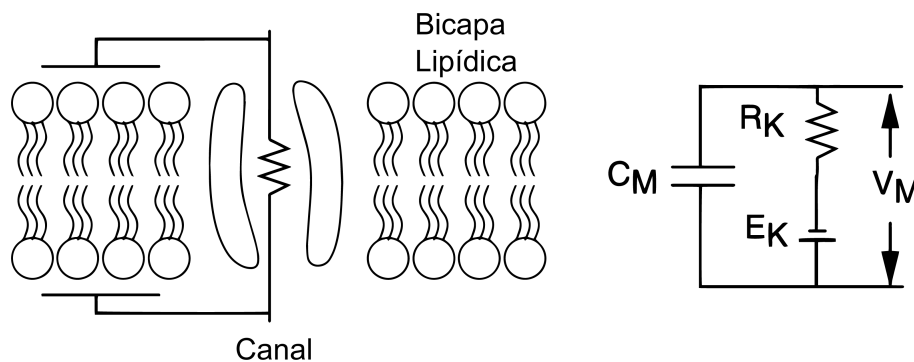


Figura 1.2.1: A la izquierda, se muestra la estructura de la membrana celular, donde la bicapa lipídica se comporta de la misma manera que un capacitor y un canal K^+ , que permite el flujo de corriente actuando como resistencia. El circuito eléctrico equivalente se muestra a la derecha (Ermentrout y Terman, 2010). Imagen obtenida de (Ermentrout y Terman, 2010).

Para comprender cómo se emplea un circuito equivalente, consideremos que una membrana es únicamente permeable al Potasio. El circuito equivalente se muestra en la Figura 1.2.1, donde la bicapa lipídica que constituye a la membrana celular tiene propiedades dieléctricas, las cuales, hacen que se comporte de manera similar a un capacitor que se encarga de almacenar carga para posteriormente liberarla en corriente.

La relación entre la carga almacenada y el potencial está dado por

$$q = C_M V_M; \quad (1.2.1)$$

donde la carga total q es proporcional al potencial V_M con una constante de proporcionalidad C_M llamada *capacitancia de la membrana*, la cual, permite mantener una carga eléctrica. La capacitancia por centímetro cuadrado se llama *capacitancia específica de membrana* denotada por c_M . Por lo tanto, la capacitancia total de la membrana C_M es la capacitancia específica de la membrana c_M multiplicada por el área superficial total de la célula.

Dado que la corriente es la derivada temporal de la carga, podemos derivar (1.2.1), dividir por el área de la célula y obtener una expresión para la corriente de capacitancia específica (corriente capacitiva)

$$i_{cap} = c_M \frac{dV_M}{dt}. \quad (1.2.2)$$

Esto da la corriente de capacitancia por unidad de área. Denotaremos la corriente de capacitancia total como I_{cap} . En el circuito equivalente, los canales de K^+ se representan como un conductor en serie con una batería. Si \hat{g}_K es la conductancia de un solo canal K^+ , entonces, usando la ley de Ohm, la corriente iónica a través de este canal es

$$\hat{I}_K = \hat{g}_K(V_M - E_K). \quad (1.2.3)$$

Aquí, E_K es el potencial correspondiente al gradiente de concentración de K^+ . La *fuerza impulsora* es $V_M - E_K$. Ahora suponga que hay N_K canales de K^+ en una unidad de área de membrana. Todos estos se pueden combinar en el circuito equivalente único que se muestra en la Figura 1.2.1. La conductancia por unidad de área, o conductancia específica de membrana (*Siemens/cm²*), viene dada por $g_K = N_K \times \hat{g}_K$ y la resistencia específica de membrana (Ωcm^2) es $r_K \equiv 1/g_K$. La corriente de K^+ , por unidad de área, está dada por

$$I_K = g_K(V_M - E_K) = \frac{V_M - E_K}{r_K}. \quad (1.2.4)$$

La ley de corriente de Kirchhoff establece que la corriente total en la célula debe sumar cero. Esto conduce, junto con la representación del circuito equivalente, a una ecuación diferencial para el potencial de membrana

$$0 = i_{cap} + I_K = c_M \frac{dV_M}{dt} + \frac{V_M - E_K}{r_K} \quad (1.2.5)$$

ó

$$c_M \frac{dV_M}{dt} = -\frac{V_M - E_K}{r_K} = -g_K(V_M - E_K). \quad (1.2.6)$$

Para incluir los canales iónicos correspondientes a los iones de K^+ , Cl^- , Na^+ , se necesita un circuito equivalente con tres conductancias paralelas y una fuente de corriente (corriente sináptica), $I_{syn}(t)$. Aquí, la corriente de capacitancia debe ser igual a la suma de las corrientes iónicas y la fuente de corriente. Como antes, la corriente de capacitancia, por unidad de área, viene dada por (1.2.2) y la corriente iónica, viene dada por

$$i_{ion} = -g_{Cl}(V_M - E_{Cl}) - g_K(V_M - E_K) - g_{Na}(V_M - E_{Na}). \quad (1.2.7)$$

Asumiremos que la fuente de corriente no se expresa como corriente por unidad de área, solamente es la corriente. Entonces se deduce que

$$C_M \frac{dV_M}{dt} = -g_{Cl}(V_M - E_{Cl}) - g_K(V_M - E_K) - g_{Na}(V_M - E_{Na}) + I_{syn}(t). \quad (1.2.8)$$

Se puede reescribir esta ecuación como

$$C_M \frac{dV_M}{dt} = -\frac{V_M - E_R}{r_M} + I_{syn}(t), \quad (1.2.9)$$

donde $E_R = (g_{Cl}E_{Cl} + g_KE_K + g_{Na}E_{Na})$ es el potencial de reposo de la célula y $r_M = \frac{1}{g_{Cl}+g_K+g_{Na}}$ es la resistencia específica de la membrana.

Canales controlados por voltaje

Para que las señales neuronales alcancen a propagarse por la célula a cualquier distancia se cuenta con los canales controlados por voltaje, que son proteínas que permiten el paso selectivo de diferentes especies iónicas a través de la membrana celular. La actividad de que estos canales se encuentren abiertos o cerrados, dependen del potencial local del canal. Por consiguiente, esta apertura y cierre de canales controlados por voltaje permite la generación del potencial de acción que se propaga a lo largo del axón de la neurona.

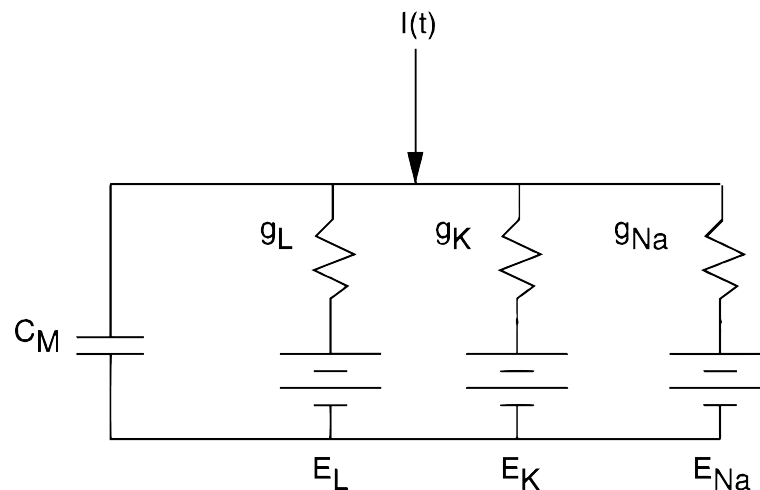


Figura 1.2.2: El circuito equivalente en paralelo para una membrana con tres canales y una fuente de corriente $I(t)$ (Ermentrout y Terman, 2010). C_M es la capacitancia total de la membrana; g_L , g_K , g_{Na} , son las conductancias de la fuga, del Potasio y del Sodio, respectivamente, y E_L , E_K , E_{Na} , es el potencial correspondiente al gradiente de concentración de la fuga, del Potasio y del Sodio, respectivamente. Imagen obtenida de (Ermentrout y Terman, 2010).

Hodgkin & Huxley (1952) fueron los primeros en proporcionar una descripción cuantitativa sobre las corrientes regenerativas que generan el potencial de acción a lo largo de un axón de una neurona del calamar gigante, el cual, tiene propiedades

eléctricas basadas principalmente en iones de K^+ y Na^+ . Para detallar este hecho, consideremos el circuito equivalente mostrado en la Figura 1.2.2, entonces la membrana satisface

$$C_M \frac{dV_M}{dt} = I_{syn}(t) - g_{Na}(V - E_{Na}) - g_K(V - E_K) - g_L(V - E_L). \quad (1.2.10)$$

En este caso, empleamos V en lugar de V_M , además, $I_L = g_L(V - E_L)$ es la *corriente de fuga*, el cual corresponde al flujo pasivo de iones a través de los canales no activados. La conductancia de fuga es constante, mientras que las conductancias g_{Na} y g_K pueden cambiar con el tiempo (Rubin., 2004).

También, podemos escribir el sistema (1.2.10) como

$$C_M \frac{dV_M}{dt} = I_{syn}(t) - (I_{Na} + I_K + I_L). \quad (1.2.11)$$

Los mecanismos básicos que permiten la generación del potencial de acción se muestran en la Figura 1.2.3. Si la célula se despolariza por encima de cierto umbral, entonces los canales de Na^+ se abren y esto despolariza aún más la célula. Esto permite que más canales de Na^+ se abran, permitiendo que más iones de Na^+ entren a la célula. Este es el movimiento ascendente del potencial de acción. El canal de Na^+ es transitorio, por lo que incluso cuando están despolarizados, los canales de Na^+ eventualmente se cierran. Mientras tanto, la despolarización abre canales de K^+ y los iones K^+ salen de la célula. Esto hiperpolariza la célula a medida que el potencial de membrana se mueve hacia el potencial de equilibrio de K^+ . Hasta que los canales de K^+ dependientes de voltaje se cierren nuevamente, la membrana es refractaria. Durante este tiempo, las bombas intercambian el exceso de iones de Na^+ dentro de la célula con el exceso de iones de K^+ fuera de la célula.

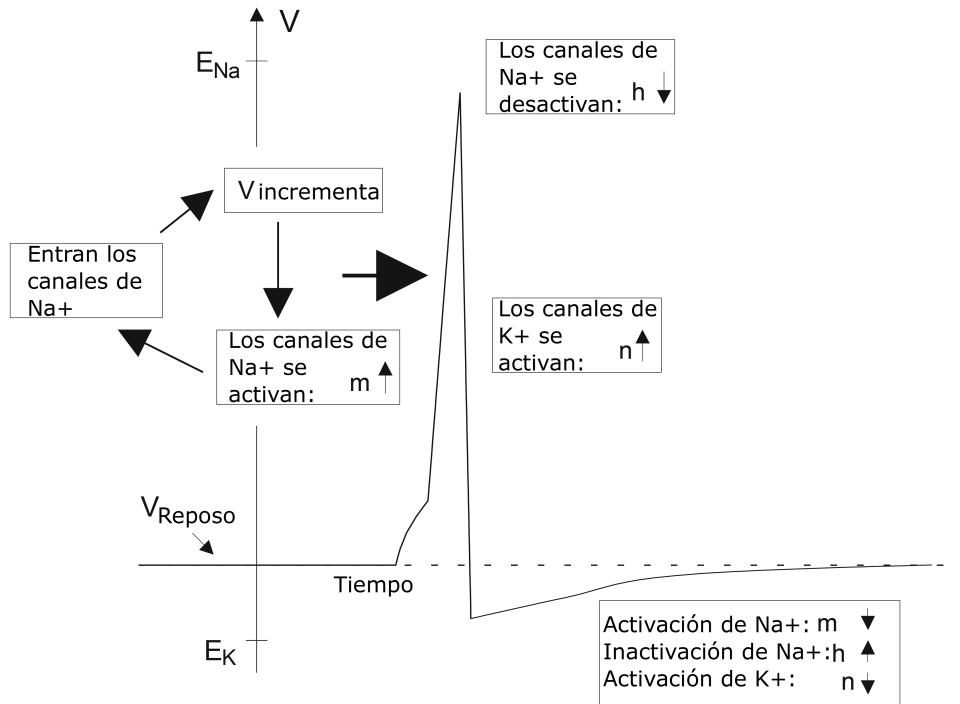


Figura 1.2.3: Representación del potencial de acción. Durante la trayectoria ascendente, los canales de Na^+ se abren. Durante la trayectoria descendente, los canales de Na^+ se cierran, los canales de K^+ se abren. Finalmente se presenta el periodo refractario para volver al potencial de reposo (Ermentrout y Terman, 2010). Imagen obtenida de (Ermentrout y Terman, 2010).

Aplicación del proceso de Markov

Consideremos que $P(t)$ es un proceso continuo de Markov con dos estados, que un canal esté abierto $P_A(t)$ y que el canal esté cerrado $P_C(t)$ en presencia de flujo de Poisson de transición de un estado a otro con intensidades λ y μ (Ver Figura 1.2.4), de acuerdo con la hipótesis:

1. Para cualquier intervalo de tiempo $(t, t + \Delta t)$, la probabilidad de ocurrencia de

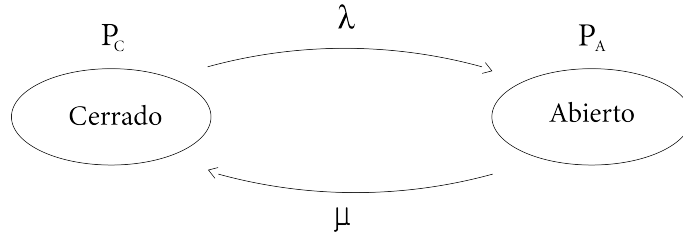


Figura 1.2.4: Proceso de Markov con dos estados de transición e intensidades λ y μ (Aleksandrov et al., 2017). Imagen obtenida de (Aleksandrov et al., 2017).

al menos un evento es proporcional a Δt y está dado por la expresión

$$P\{t < \tau < t + \Delta t\} = \lambda(t)\Delta t\sigma(t),$$

independientemente de la naturaleza del flujo hasta el momento t .

2. La probabilidad de que ocurra más de un evento de flujo en el intervalo de tiempo $(t, t + \Delta t)$ es $\sigma(t)$.

De acuerdo con lo anterior, la probabilidad del suceso A (P_A), es decir, cuando el canal se abra en el momento de tiempo $(t + \Delta t)$ es igual a la suma de las probabilidades de dos eventos incompatibles: el canal fue cerrado en el momento t y no ha cambiado su estado durante el tiempo Δt , lo que es el producto de las probabilidades independientes $[P_A(t)(1 - \mu\Delta t)]$, o que el canal está cerrado en el momento t y durante el tiempo Δt tuvo lugar a su apertura $[P_C(t)\lambda\Delta t]$. De manera análoga, se deduce la probabilidad del suceso C (P_C), es decir, cuando el canal se cierre en el momento de tiempo $(t + \Delta t)$.

El proceso de Markov para cada una de las probabilidades antes mencionadas queda de la siguiente manera:

$$P_A(t + \Delta t) = P_A(t)(1 - \mu\Delta t) + P_C(t)\lambda\Delta t + \sigma(t),$$

$$P_C(t + \Delta t) = P_C(t)(1 - \lambda\Delta t) + P_A(t)\mu\Delta t + \sigma(t),$$

$$P_A(t) + P_C(t) = 1.$$

Si $\Delta t \rightarrow 0$ podemos calcular el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con flujo de Poisson. Para P_A , tenemos

$$P_A(t + \Delta t) = P_A(t)(1 - \mu\Delta t) + P_C(t)\lambda\Delta t + \sigma(t) = P_A(t) - \mu\Delta t P_A(t) + P_C(t)\lambda\Delta t + \sigma(t)$$

$$\implies P_A(t + \Delta t) - P_A(t) = -\mu\Delta t P_A(t) + P_C(t)\lambda\Delta t + \sigma(t).$$

Entonces,

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P_A(t+\Delta t) - P_A(t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{-\mu\Delta t P_A(t) + P_C(t)\lambda\Delta t + \sigma(t)}{\Delta t}$$

$$\implies \frac{dP_A}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta t}{\Delta t} [-\mu P_A(t) + \lambda P_C(t)]$$

$$\implies \frac{dP_A}{dt} = -\mu P_A(t) + \lambda P_C(t).$$

De manera análoga, para P_C , tenemos

$$P_C(t + \Delta t) = P_C(t)(1 - \lambda\Delta t) + P_A(t)\mu\Delta t + \sigma(t) = P_C(t) - \lambda\Delta t P_C(t) + P_A(t)\mu\Delta t + \sigma(t)$$

$$\implies P_C(t + \Delta t) - P_C(t) = -\lambda\Delta t P_C(t) + P_A(t)\mu\Delta t + \sigma(t).$$

Entonces,

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P_C(t+\Delta t) - P_C(t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{-\lambda\Delta t P_C(t) + P_A(t)\mu\Delta t + \sigma(t)}{\Delta t}$$

$$\implies \frac{dP_C}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta t}{\Delta t} [-\lambda P_C(t) + \mu P_A(t)]$$

$$\implies \frac{dP_C}{dt} = -\lambda P_C(t) + \mu P_A(t).$$

Al añadir que $P_A(t) + P_C(t) = 1$, tenemos las ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned} \frac{dP_A}{dt} &= -\mu P_A(t) + \lambda P_C(t), \\ \frac{dP_C}{dt} &= -\lambda P_C(t) + \mu P_A(t), \end{aligned} \tag{1.2.12}$$

$$P_A(t) + P_C(t) = 1.$$

Introduciendo los parámetros

$$\tau = \frac{1}{\lambda + \mu}, \quad P_{A_\infty} = \frac{\lambda}{\lambda + \mu},$$

obtenemos que la ecuación para $P_A(t)$

$$\tau \frac{dP_A}{dt} + P_A = P_{A_\infty}. \quad (1.2.13)$$

Usando los datos de la fijación de voltaje, Hodgkin y Huxley derivaron expresiones para las conductancias K^+ y Na^+ . Ellos propusieron que

$$g_K = \bar{g}_K n^4 \quad y \quad g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h_{Na}. \quad (1.2.14)$$

donde \bar{g}_K y \bar{g}_{Na} son conductancias máximas y n , m y h_{Na} son variables activación de canales que toman valores entre 0 y 1. Específicamente, estas conductancias se basan en dos hipótesis:

1. La probabilidad de que un canal K^+ esté abierto es $P_K = n^4$, es decir, dicha probabilidad está determinada por la presencia de cuatro partículas de activación independientes, todas idénticas. De acuerdo con la ecuación (1.2.13), podemos derivar con intensidad del potencial $\alpha(V)$ y $\beta(V)$,

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} + n = n_\infty(V). \quad (1.2.15)$$

El proceso de Markov resultante, se aprecia en el diagrama de la Figura 1.2.5.

2. La probabilidad de que la puerta de activación de sodio esté abierta está determinada por la presencia de 3 partículas de activación m^3 y la probabilidad de que la puerta de inactivación de sodio esté abierta es h_{Na} .

Las ecuaciones para $m(t)$ y $h_{Na}(t)$ con similares a la ecuación (1.2.15) (Aleksandrov

et al., 2017).

Sea m la fracción de compuertas abiertas, entonces $1 - m$ es la fracción de compuertas cerradas y, de la ley de acción de masas se obtiene lo siguiente

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(V)(1 - m) - \beta(V)m = (m_\infty(V) - m)/\tau(V), \quad (1.2.16)$$

donde

$$m_\infty(V) = \frac{\alpha(V)}{\alpha(V) + \beta(V)} \quad y \quad \tau(V) = \frac{1}{\alpha(V) + \beta(V)}. \quad (1.2.17)$$

Si consideramos a V constante, la solución que comienza en $m(0)$ es

$$m_t = m_\infty(V) + (m(0) - m_\infty(V)) \exp\left(\frac{-t}{\tau(V)}\right). \quad (1.2.18)$$

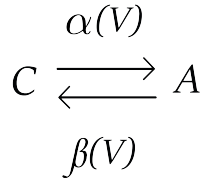


Figura 1.2.5: Proceso de Markov con dos estados de transición, donde C y A corresponden a los estados cerrado y abierto e intensidades $\alpha(V)$ y $\beta(V)$, específicamente, las constantes de velocidad dependientes del voltaje en las que una compuerta pasa del estado cerrado al abierto y del abierto al cerrado, respectivamente. (Aleksandrov et al., 2017). Imagen obtenida de (Aleksandrov et al., 2017).

Construcción del sistema de ecuaciones diferenciales de Hodgkin-Huxley

Finalmente, veamos en un principio que la Figura 1.2.6 nos muestra las conductancias respectivas a las corrientes I_K y I_{Na} para diferentes niveles de potenciales mantenidos, utilizando el *método de fijación de voltaje*. Podemos apreciar que la con-

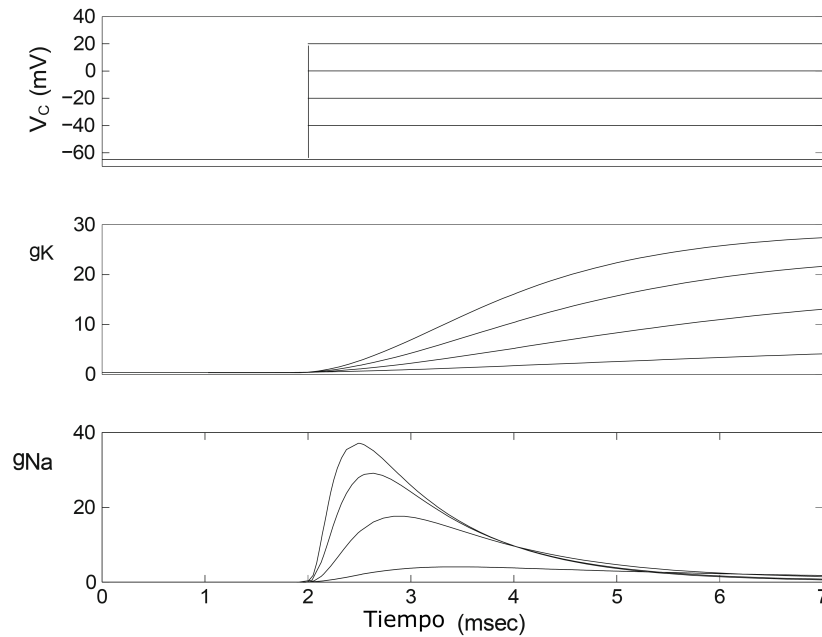


Figura 1.2.6: Experimento de *fijación de voltaje* calculado numéricamente. El potencial de membrana se posiciona a diferentes valores y se calculan las conductancias K^+ y Na^+ resultantes (Ermentrout y Terman, 2010). Imagen obtenida de (Ermentrout y Terman, 2010).

ductancia g_{Na} enciende más rápido de la conductancia g_K . Además, como los canales de Na^+ comienzan a cerrarse antes de que se apague la despolarización, mientras que los canales K^+ permanecen abiertos mientras la membrana se despolariza. Esto sugiere que el canal de Na^+ puede existir en tres estados: reposo, activado e inactivo.

En la Figura 1.2.7 se muestra una interpretación física del canal de Na^+ . Hay dos puertas en el canal Na^+ : una rápida (la puerta de activación), representada por la línea, y una lenta (la puerta de inactivación), representada por la bola. Ambas puertas deben estar abiertas para que el canal conduzca iones de Na^+ . En reposo, la puerta de activación está cerrada y la puerta de inactivación está abierta. Cuando la membrana se despolariza, la puerta de activación se abre, lo que permite que el Na^+ entre en la célula. La compuerta de inactivación (bola) se cierra al potencial más alto, por lo que el flujo de Na^+ es transitorio.

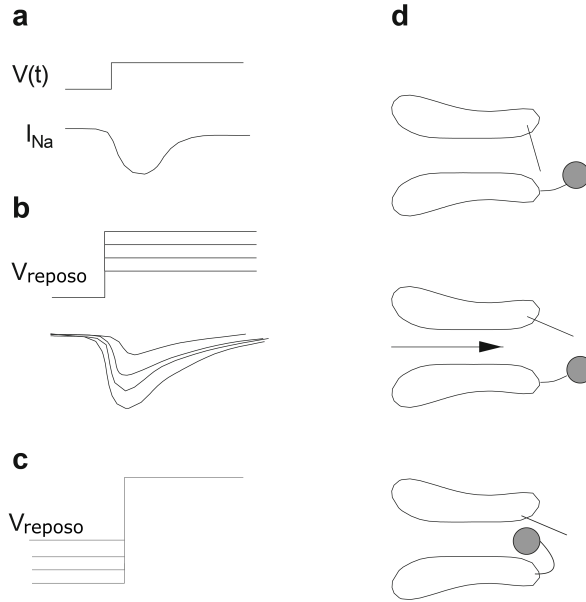


Figura 1.2.7: Esquema del canal de Hodgkin-Huxley para Na^+ . (a–c) Dinámica de fijación de voltaje, donde $V_{reposito}$ es el voltaje en reposo. (d) Modelo físico del canal. Si el paso de voltaje es pequeño (d, arriba), entonces la puerta (línea) de activación del canal Na^+ está cerrada pero la puerta (bola) de inactivación está abierta. En los pasos intermedios (d, medio), ambas puertas están parcialmente abiertas. Para voltajes grandes (d, abajo), la puerta de activación está abierta y la puerta de inactivación está cerrada (Ermentrout y Terman, 2010). Imagen obtenida de (Ermentrout y Terman, 2010).

Cada una de las variables de activación satisface una ecuación diferencial de primer orden de la forma (1.2.16). Es decir, satisfacen las ecuaciones para

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n = (n_\infty(V) - n)/\tau_n(V), \quad (1.2.19)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m = (m_\infty(V) - m)/\tau_m(V), \quad (1.2.20)$$

$$\frac{dh_{Na}}{dt} = \alpha_{h_{Na}}(V)(1 - h_{Na}) - \beta_{h_{Na}}(V)h_{Na} = (h_{Na\infty}(V) - h_{Na})/\tau_{h_{Na}}(V). \quad (1.2.21)$$

En conclusión, el modelo de Hodgkin-Huxley es un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales; hay una ecuación para el potencial de membrana y tres ecuaciones para las variables de activación del canal

$$\begin{aligned}
C_M \frac{dV_M}{dt} &= -\bar{g}_{Na} m^3 h_{Na} (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_L (V - E_L), \\
\frac{dn}{dt} &= \phi [\alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n], \\
\frac{dm}{dt} &= \phi [\alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m], \\
\frac{dh_{Na}}{dt} &= \phi [\alpha_{h_{Na}}(V)(1 - h_{Na}) - \beta_{h_{Na}}(V)h_{Na}],
\end{aligned} \tag{1.2.22}$$

donde ϕ este es el factor de temperatura. Debido a que los canales son de naturaleza estocástica, son sensibles a la temperatura, por lo que las tasas de cambio de estado dependen exponencialmente de la temperatura. Las temperaturas más altas provocan una conmutación más rápida.

1.3. Descripción del sistema dinámico de Hodgkin-Huxley con modificaciones de Soto-Alexandrov

Desde 1999, algunos matemáticos y fisiólogos de la Universidad Estatal Lomonosov de Moscú y de la Universidad Autónoma de Puebla en México, comenzaron a colaborar para el desarrollo de un modelo matemático de procesos informativos en los biosensores del sistema vestibular (V. Sadovnichii et al., 2011).

Los experimentos tanto en células ciliadas como en neuronas aferentes primarias del sistema vestibular de mamíferos (ratas) se realizaron en el Laboratorio de Neurofisiología Celular de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (México) durante nueve años a partir de la década de 2000.

El modelo de Hodgkin-Huxley resultante se sometió a análisis matemático con simplificación al segundo orden (Tikhonova, 2019), por ello, se realizaron dos modificaciones:

1. Se asumió que el valor $\tau_m(V)$ es demasiado pequeño, $0 < \tau_m \ll 1$, por lo que $\tau_m(V) \equiv 0$.
2. Introdujeron la integral $n(V) + h_{Na} = C(V) \approx 0.85$.

Por lo tanto, por el inciso 1, la ecuación (1.2.20) es igual a cero y por el inciso 2, al tener la integral, se omite la ecuación (1.2.21). Teniendo así, solamente la ecuación para el potencial de membrana y para la variable de activación del canal de Potasio (Aleksandrov et al., 2017).

Además, el supervisor de estos experimentos, Enrique Soto, introdujo un nuevo parámetro constante de inactivación del canal de Potasio h_k lo que corresponde a la consideración de este modelo en una variedad central $h_K = constante$ en un espacio tridimensional $\{(V, n, h_K)\}$ (Shilnikov et al., 2001), donde V es el potencial de membrana de una neurona aferente y n es la probabilidad de la presencia de una partícula de activación de corriente de Potasio.

Resultado de lo anterior, se muestra el modelo de Hodgkin-Huxley simplificado y modificado descrito por el sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{cases} C_m \frac{dV}{dt} = I_{syn} - \gamma_1 v_1(t) - g_L(V - V_L) - g_K n^4 h_k (V - V_K) - \\ \quad g_{Na} (m_\infty^3(V))(C(V) - n)(V - V_{Na}); \\ \frac{dn}{dt} = \frac{(n_\infty(V) - n)Q_{10}}{\tau_n(v)}. \end{cases} \quad (1.3.1)$$

Donde:

- V es el potencial de acción de la neurona.

- I_{syn} es el valor constante de corriente sináptica.
- τ_n es la constante de tiempo de activación de la corriente de potasio.
- Q_{10} es el factor de temperatura.

En la Tabla 1.3.1 se presentan a detalle los parámetros funcionales de activación de las partículas de Na^+ , K^+ . En la Tabla 1.3.2 se presentan los parámetros fijados a través del proceso experimental (V. A. Sadovnichii et al., 2021).

Parámetros funcionales	Expresión
Parámetro de activación en I_{Na}	$m_{\infty}(V) = \frac{1}{1+\exp\left(-\left(\frac{V+33.8}{5.2}\right)\right)}$
Parámetro de inactivación en I_{Na}	$h_{Na_{\infty}}(V) = \frac{1}{1+\exp\left(\frac{V+60.5}{9.9}\right)}$
Parámetro de activación en I_K	$n_{\infty}(V) = \frac{1}{1+\exp\left(-\left(\frac{V+35}{5}\right)\right)}$
Constante integral en V fija	$C(V) = n_{\infty}(V) + h_{Na_{\infty}}(V)$
Constante del proceso de activación de I_K	$\tau_n(V) = \frac{68}{\exp\left(-\left(\frac{V+25}{15}\right)\right) + \exp\left(\frac{V+30}{20}\right)}$
Factor de temperatura	$Q_{10} = \frac{a(T-T_0)}{10}$

Tabla 1.3.1: Parámetros funcionales del modelo.

Parámetros	Valor	Unidad de medida
Capacitancia de la membrana	$C_m = 1$	$\mu F/cm^2$
Parámetro de conductancia máxima para Na	$g_{Na} = 2.3$	mS/cm^2
Parámetro de conductancia máxima para K	$g_K = 2.4$	mS/cm^2
Parámetro de conductancia de la fuga dependiente del potencial	$g_L = 0.03$	mS/cm^2
Parámetro de inactivación de partículas de K	$h_k = 0.7329$	1
Potencial eléctrico para Na	$V_{Na} = 52$	mV
Potencial eléctrico para K	$V_K = -84$	mV
Potencial eléctrico para L	$V_L = -63$	mV
Temperatura fisiológica	$T = 37$	$^{\circ}C$
Temperatura ambiente	$T_0 = 20$	$^{\circ}C$
Parámetro de control	$\gamma_1 = 0.5$	1
Parámetro de temperatura	$a = 3$	1
I_{syn}	[0 – 150]	$\mu A/cm^2$
Q_{10}	8.4	1

Tabla 1.3.2: Parámetros constantes del modelo.

Capítulo 2

Análisis del Sistema Dinámico de Hodgkin-Huxley con Modificaciones de Soto-Alexandrov

En este capítulo se desea conocer la naturaleza de los puntos críticos del sistema dinámico (1.3.1). Además de encontrar posibles ciclos límites que nos podrán informar sobre la dinámica de este sistema, en particular en el comportamiento de las trayectorias presentes en ciertas regiones.

Para este estudio, se requiere el cálculo analítico, en el que se emplea la teoría mostrada en la primera sección del Capítulo 1 para encontrar los posibles puntos críticos. Por otro lado se requiere del cálculo computacional para poder apreciar diferentes gráficas y comparar algunos resultados analíticos. Para lo anterior, se empleará la interfaz construida por medio del toolbox Pplane8 para MATLAB desarrollado por David Arnold y John C. Polking, la cual, es una herramienta interactiva para estudiar sistemas planos autónomos de ecuaciones diferenciales (Arnold y Polking, 2003).

2.1. Análisis sobre la estabilidad de los puntos críticos del sistema dinámico de Hodgkin-Huxley con modificaciones de Soto-Alexandrov

Para realizar el análisis del modelo (1.3.1) se toman los parámetros $I_{syn} = 1$, $Q_{10} = 8.4$ y $\gamma_1 = 0$. Esto lo podemos hacer, ya que se tomó en cuenta el intervalo $(0.99, 1.147)$ para I_{syn} donde se puede encontrar una dinámica interesante (Aleksandrov et al., 2017).

Para encontrar los puntos críticos, igualamos cada una de las ecuaciones del sistema (1.3.1) a cero

$$\frac{I_{syn} - \gamma_1 v_1(t) - g_L(V - V_L) - g_K n^4 h_k(V - V_K) - g_{Na}(m_\infty^3(V))(C(V) - n)(V - V_{Na})}{C_m} = 0$$

$$\frac{(n_\infty(v) - n)Q_{10}}{\tau_n(v)} = 0.$$

Sustituyendo los parámetros antes presentados tenemos las siguientes ecuaciones

$$1 - 0.03(V + 63) - 2.4n^4 0.7329(V + 84) - 2.3 \left(\frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+33.8}{5.2}\right)} \right)^3 \left(\frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+35}{5}\right)} + \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+60.5}{9.9}\right)} - n \right) (V - 52) = 0; \quad (2.1.1)$$

$$6.473 \frac{\left(\frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+35}{5}\right)} - n \right)}{\frac{68}{\exp\left(-\frac{V+25}{15}\right) + \exp\left(\frac{V+30}{20}\right)}} = 0. \quad (2.1.2)$$

Despejando n de la ecuación (2.1.2) tenemos que

$$\frac{\frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+35}{5}\right)}}{\frac{68}{\exp\left(-\frac{V+25}{15}\right) + \exp\left(\frac{V+30}{20}\right)}} - \frac{n}{\frac{68}{\exp\left(-\frac{V+25}{15}\right) + \exp\left(\frac{V+30}{20}\right)}} = 0.$$

Entonces,

$$\frac{n}{\frac{68}{\exp\left(-\frac{V+25}{15}\right) + \exp\left(\frac{V+30}{20}\right)}} = \frac{\frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+35}{5}\right)}}{\frac{68}{\exp\left(-\frac{V+25}{15}\right) + \exp\left(\frac{V+30}{20}\right)}}.$$

Por lo tanto,

$$n = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+35}{5}\right)}. \quad (2.1.3)$$

Sustituyendo el valor de n de (2.1.3) en la ecuación (2.1.1) se calcula numéricamente el valor para V

$$1 - 0.03(V + 63) - 2.4 \left(\frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+35}{5}\right)} \right)^4 - 0.7329(V + 84) - 2.3 \left(\frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+33.8}{5.2}\right)} \right)^3 \left(\frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+35}{5}\right)} + \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+60.5}{9.9}\right)} - \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V+35}{5}\right)} \right) (V - 52) = 0.$$

Por lo que tenemos que: $V = -39.11316mV$ y sustituyendo en la ecuación (2.1.3) $n = 0.30521$.

También podemos verificar que este punto es la intersección entre las isoclinas del modelo (1.3.1).

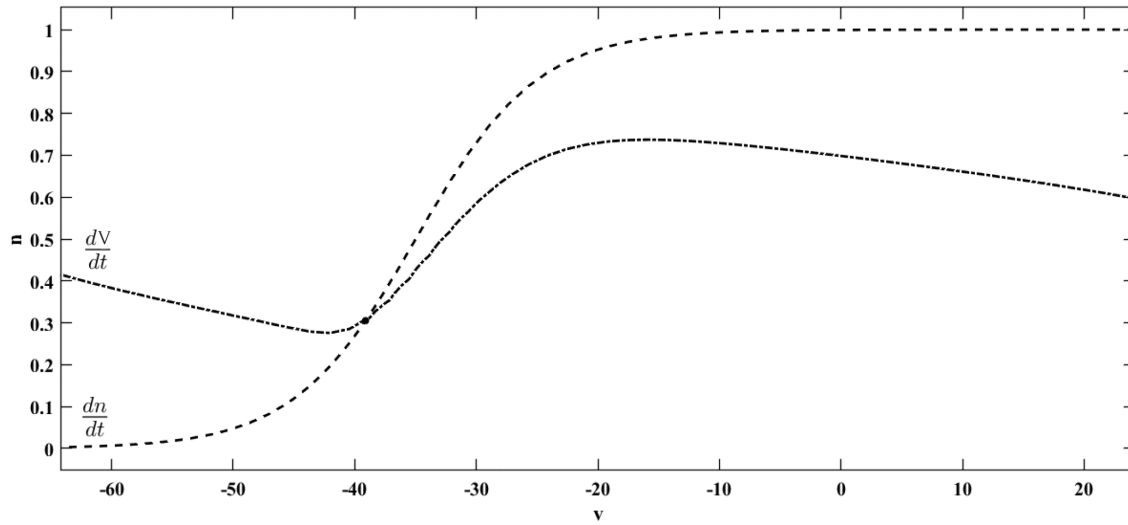


Figura 2.1.1: Isoclinas del sistema de ecuaciones (1.3.1) calculadas por la herramienta Pplane8 (Arnold y Polking, 2003).

Para calcular la estabilidad del punto de equilibrio, obtenemos el Jacobiano del sistema (1.3.1). Calculando las derivadas parciales respecto a V y n de las ecuaciones (2.1.1) y (2.1.2) donde etiquetamos la ecuación (2.1.1) como $f_1(V, n)$ y la ecuación (2.1.2) como $f_2(V, n)$, se tiene que el Jacobiano es de la siguiente manera

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(V, n)}{\partial V} & \frac{\partial f_1(V, n)}{\partial n} \\ \frac{\partial f_2(V, n)}{\partial V} & \frac{\partial f_2(V, n)}{\partial n} \end{pmatrix}.$$

Al linealizar alrededor del punto $(-39.11316, 0.30521)$ obtenemos numéricamente los valores de J

$$J_{(-39.11316, 0.30521)} = \begin{pmatrix} 0.24916 & -12.86648 \\ 0.012904 & -0.30426 \end{pmatrix}.$$

Al obtener los valores propios, podemos determinar de acuerdo al teorema de Liapunov, si la parte real de los valores propios son negativos, para decir que dicho punto crítico es estable. Después de calcular $\det(A - \lambda I_2) = 0$ obtenemos que $\lambda_1 = -0.02754 + 0.29906i$ y $\lambda_2 = -0.02754 - 0.29906i$. Por lo tanto, tenemos que $Re(\lambda_1) = Re(\lambda_2) < 0$ y los valores propios son complejos conjugados. Por lo tanto, tenemos un foco estable. Es decir, el punto $(-39.11316, 0.30521)$ es un atractor puntual.

Como los valores propios tienen parte real menor que cero, podemos conocer las características cualitativas del sistema no lineal (1.3.1) con lo que hemos calculado del sistema linealizado en el punto $x_0 = (-39.11316, 0.30521)$. Ya que, de acuerdo a lo mencionado en el capítulo anterior, el punto de equilibrio del sistema linealizado permite que las propiedades de estabilidad de x_0 sean las mismas que las de x_0 como punto de equilibrio del sistema no lineal (1.3.1), siempre y cuando la parte real de los valores propios de la matriz $Df(x_0) = J$ sean menores que cero, por el Teorema de Hartman-Grobman (Philip, 2002).

Una vez averiguada la naturaleza del atractor puntual, nos preguntaremos si existen regiones donde las trayectorias tomen un rumbo diferente a este atractor puntual.

2.2. Búsqueda numérica por tiempo inverso del ciclo límite

Para usar la interfaz de Pplane8 (Arnold y Polking, 2003), ingresamos el sistema de ecuaciones diferenciales (1.3.1) y sus parámetros correspondientes presentados anteriormente para poder tener un plano, en el cual, se puede verificar la existencia del punto de equilibrio con coordenadas $(-39.11316, 0.30521)$.

Se emplearon las herramientas que ofrece este programa. En un principio, se selecciona un punto de partida en el plano $(V \times n)$ relativamente cerca del punto de equilibrio con coordenadas $(-39.11316, 0.30521)$, para conocer su trayectoria correspondiente en tiempo inverso.

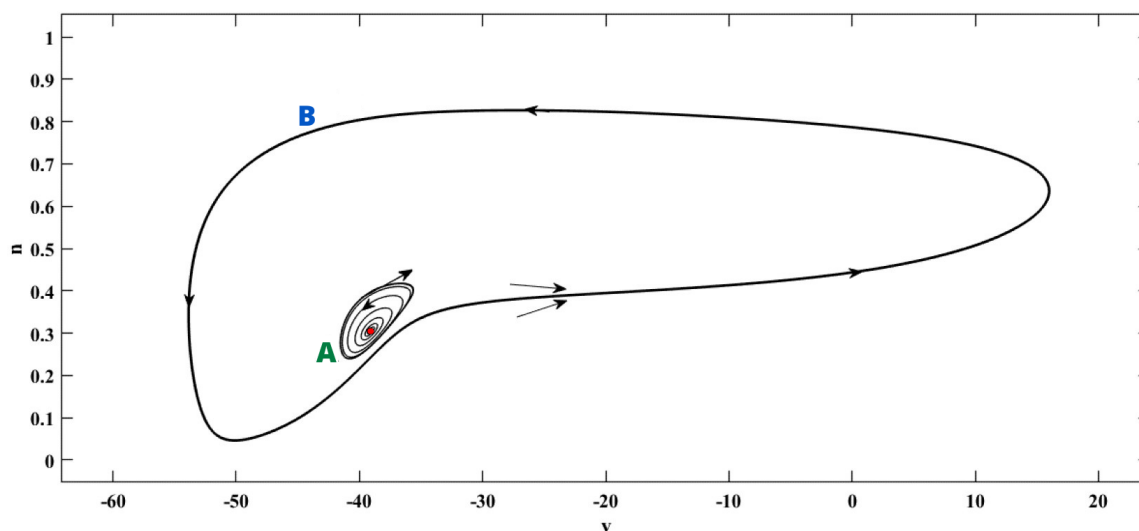


Figura 2.2.1: Dinámica de ciclos límites calculada por la herramienta Pplane8 (Arnold y Polking, 2003).

De acuerdo a la Figura 2.2.1, cerca del punto de equilibrio, se observa un pequeño borde que representa el límite de su región de atracción (al que denominamos con la letra A). Al seleccionar un punto sobre ese borde, la animación mostró que la trayectoria sigue el borde al paso el tiempo, por lo que hablamos de una órbita periódica.

Para saber lo que sucedía con las trayectorias fuera de esa región, se seleccionó un punto de partida cerca de la órbita periódica A para conocer en tiempo inverso, hacia dónde se dirigían. La simulación arrojó que trayectorias cercanas a la región de atracción, se acercaban en tiempo inverso a la órbita periódica A . Esto quiere decir

que en tiempo directo se alejarían las trayectorias con las condiciones cercanas dadas.

Se puede apreciar en la Figura 2.2.2 y en la Figura 2.2.3, los planos de fase donde, se seleccionó un punto, donde para la coordenada V (referente a la variable V del voltaje) se tomó un valor entre $-36mV$ y $-35mV$; y para la coordenada n (referente a la variable n de la probabilidad de activación de I_K) se tomó un valor entre 0.30 y 0.32. Dichos valores son las condiciones iniciales de los respectivos planos de fase. Se puede apreciar que existen oscilaciones, esto quiere decir, en tiempo inverso, que las trayectorias se acercan a la órbita periódica A .

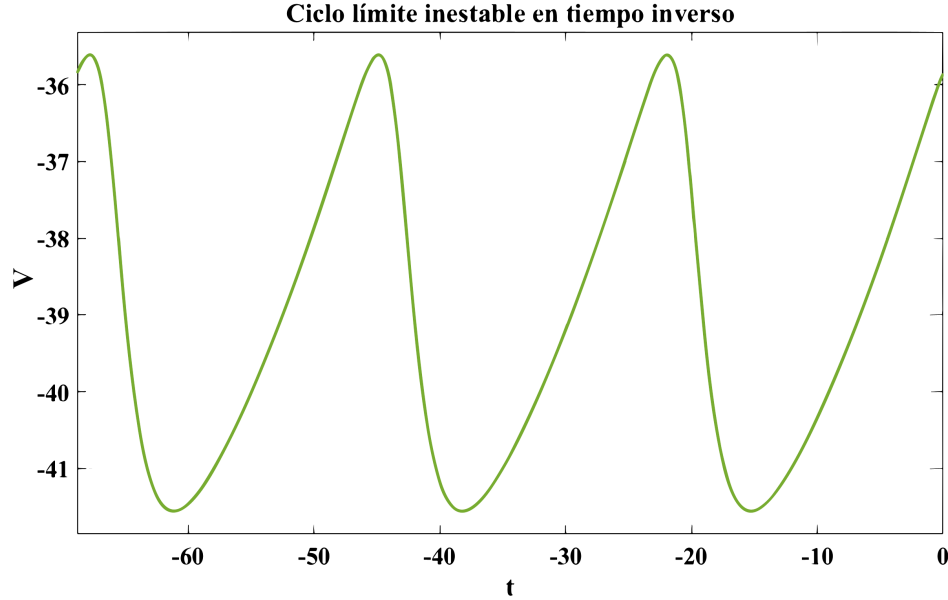


Figura 2.2.2: Plano del voltaje respecto al tiempo inverso calculada por la herramienta Pplane8 (Arnold y Polking, 2003).

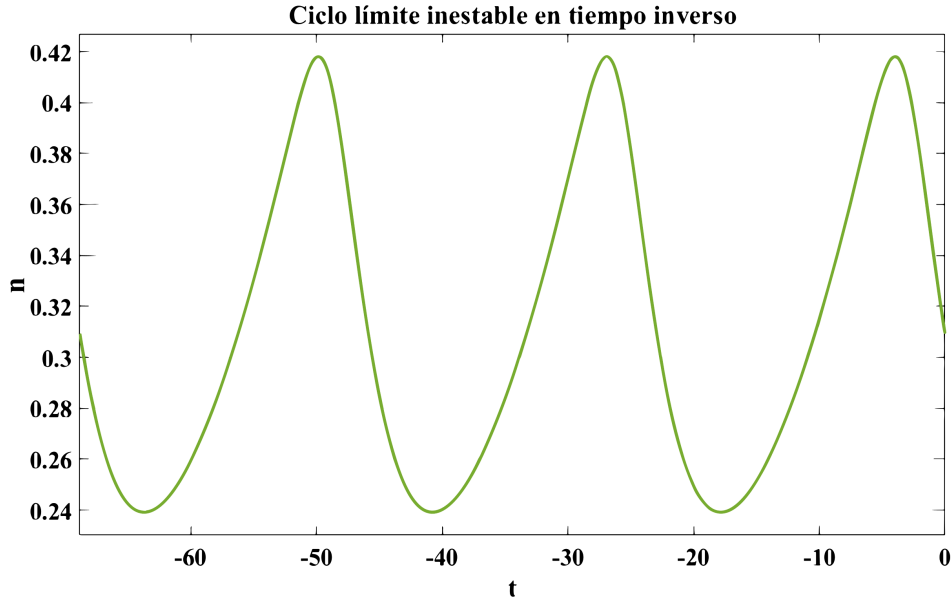


Figura 2.2.3: Plano de la probabilidad de activación de I_K respecto al tiempo inverso calculado por la herramienta Pplane8 (Arnold y Polking, 2003).

2.3. Búsqueda numérica por tiempo directo del ciclo límite

Como continuación del análisis en la sección anterior, se calculó en tiempo directo una trayectoria cerca de la órbita periódica A . Se descubrió otra órbita que rodea a la órbita cerrada A . La nueva órbita se define con la letra B . También se comprobó, que para cualquier punto sobre esta nueva órbita, la trayectoria permanecía sobre éste al paso del tiempo, por lo que hablamos de una órbita periódica.

Se puede apreciar en la Figura 2.3.1 y en la Figura 2.3.2, los planos de fase donde, se seleccionó un punto, donde para la coordenada V (referente a la variable V del voltaje) se tomó un valor entre $10mV$ y $15mV$; y para la coordenada n (referente a la variable n de la probabilidad de activación de I_K) se tomó un valor alrededor de

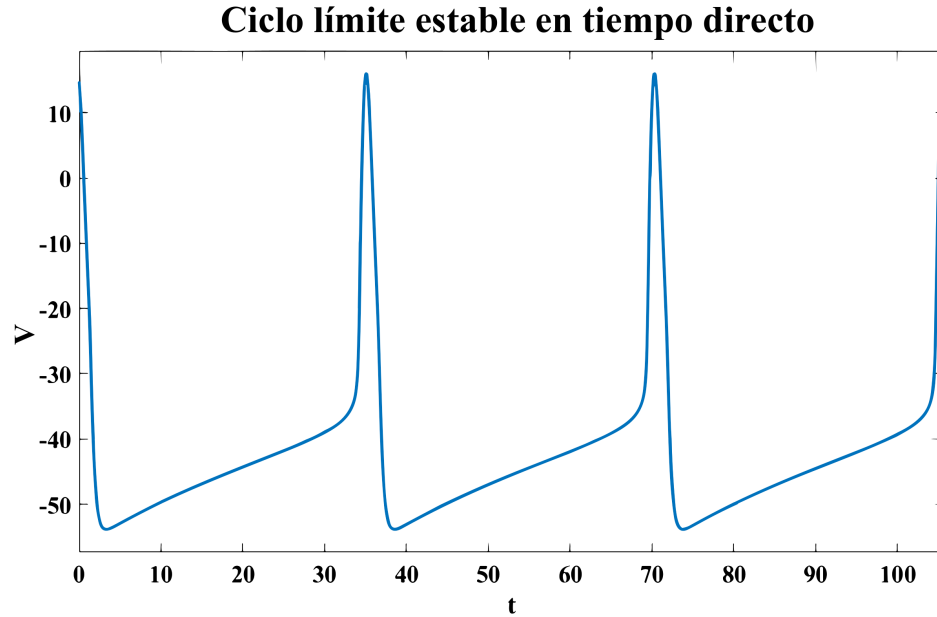


Figura 2.3.1: Plano del voltaje respecto al tiempo directo calculada por la herramienta Pplane8 (Arnold y Polking, 2003).

0.7. Dichos valores son las condiciones iniciales de los respectivos planos de fase. Se puede apreciar que existen oscilaciones, esto quiere decir, en tiempo directo, que las trayectorias se acercan a la órbita periódica B .

Posteriormente, se partió de un punto por fuera del borde de B , cercano a la órbita periódica B para saber qué sucedía en tiempo inverso con alguna trayectoria. Se obtuvo que esta trayectoria, se acercaba a la órbita periódica B . Se puede apreciar en la Figura 2.3.3 y en la Figura 2.3.4, los planos de fase donde, se seleccionó un punto, donde para la coordenada V (referente a la variable V del voltaje) se tomó un valor entre $40mV$ y $60mV$; y para la coordenada n (referente a la variable n de la probabilidad de activación de I_K) se tomó un valor cercano al 0. Dichos valores son las condiciones iniciales de los respectivos planos de fase. Se puede apreciar que existen oscilaciones, esto quiere decir, en tiempo inverso, que las trayectorias se acercan a la

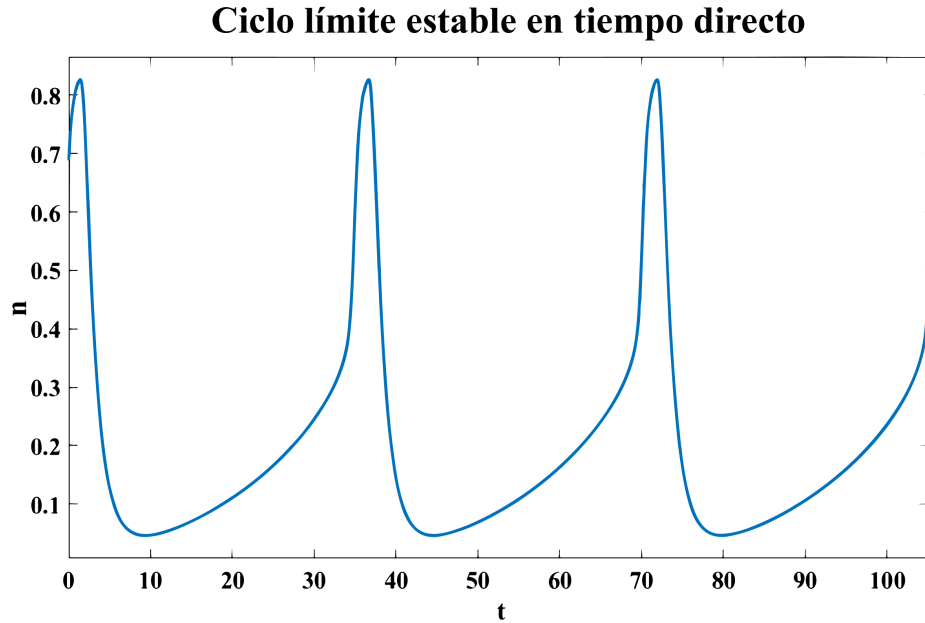


Figura 2.3.2: Plano de la probabilidad de activación de I_K respecto al tiempo directo calculado por la herramienta Pplane8 (Arnold y Polking, 2003).

órbita periódica B .

Finalmente, se pudo corroborar en tiempo directo que las trayectorias dentro de la región A se acercan al punto $(-39.1132, 0.3052)$ y en tiempo inverso al ciclo límite A . Se puede ver la comparación con los planos de fase de la Figura 2.3.5 y en la Figura 2.3.6, pues se seleccionó un punto, donde para la coordenada V (referente a la variable V del voltaje) se tomó un valor entre $-41mV$ y $-42mV$; y para la coordenada n (referente a la variable n de la probabilidad de activación de I_K) se tomó un valor entre de 0.30 y 0.32. Dichos valores son las condiciones iniciales de los respectivos planos de fase.

Se puede apreciar que existen oscilaciones, esto quiere decir, en tiempo directo (valores de t positivos mostrados en los planos de fase), que las trayectorias se acer-

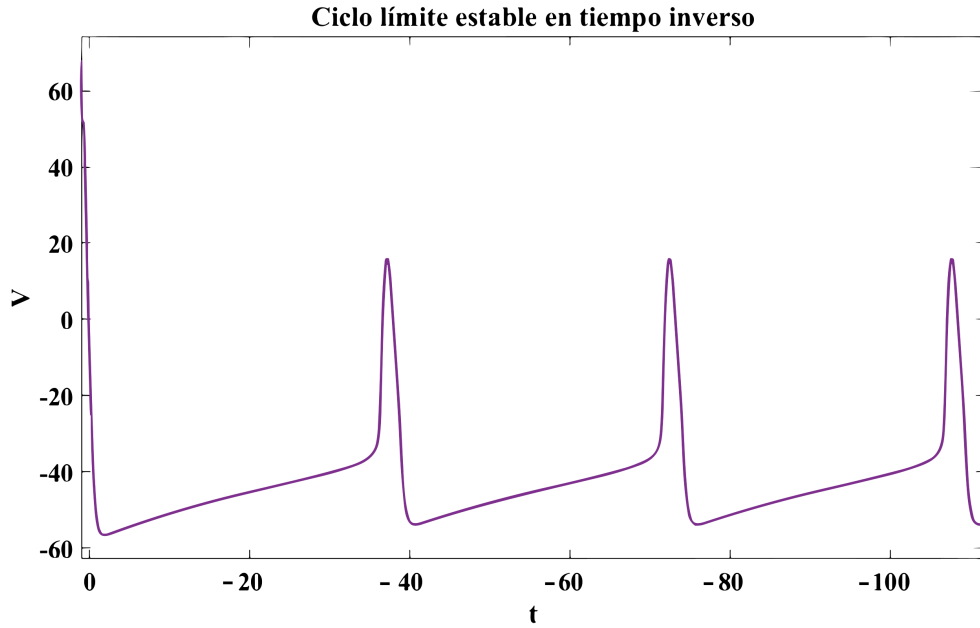


Figura 2.3.3: Plano del voltaje respecto al tiempo inverso calculado por la herramienta Pplane8 (Arnold y Polking, 2003).

can a la coordenada $V = -39.147$ del atractor puntual para la variable V y a la coordenada $n = 0.304$ del atractor puntual para la variable n . Además, en tiempo inverso, (valores de t negativos mostrados en los planos de fase), se acercan a los valores de V entre -36 y -35 , correspondientes a la órbita periódica A y al valor de n aproximándose a 0.4 , correspondiente a la órbita periódica A .

En conclusión, podemos decir que el ciclo límite A es inestable, puesto que para valores iniciales dentro y fuera del ciclo, las trayectorias se alejan (dentro, las trayectorias se acercan al atractor puntual y fuera, las trayectorias se acercan a la órbita periódica B). Además, se puede decir que el ciclo límite B es estable debido a que las trayectorias dentro y fuera del ciclo, se acercan a éste.

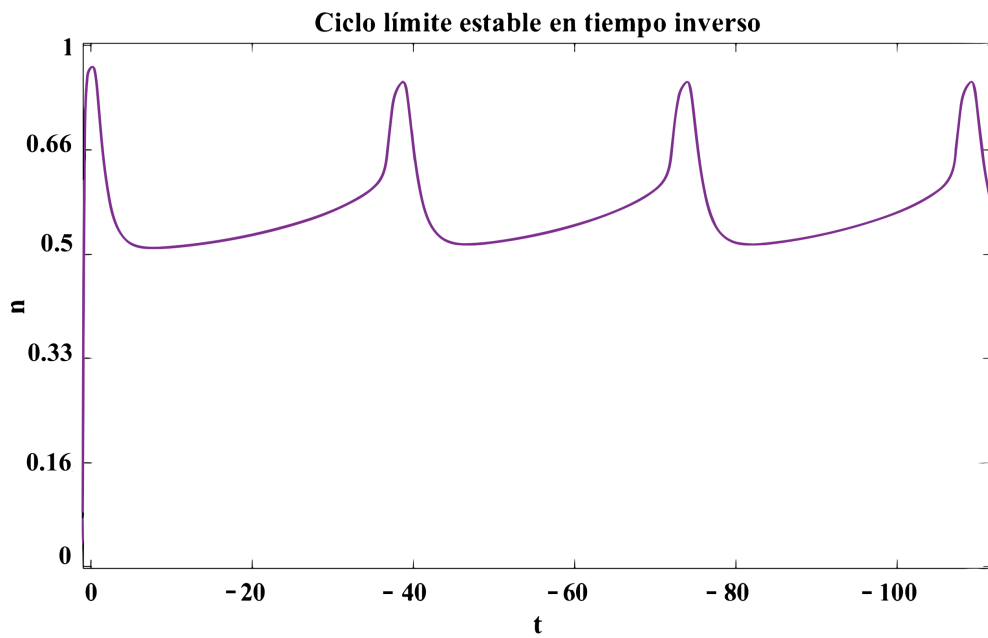


Figura 2.3.4: Plano de la probabilidad de activación de I_K respecto al tiempo inverso calculado por la herramienta Pplane8 (Arnold y Polking, 2003).

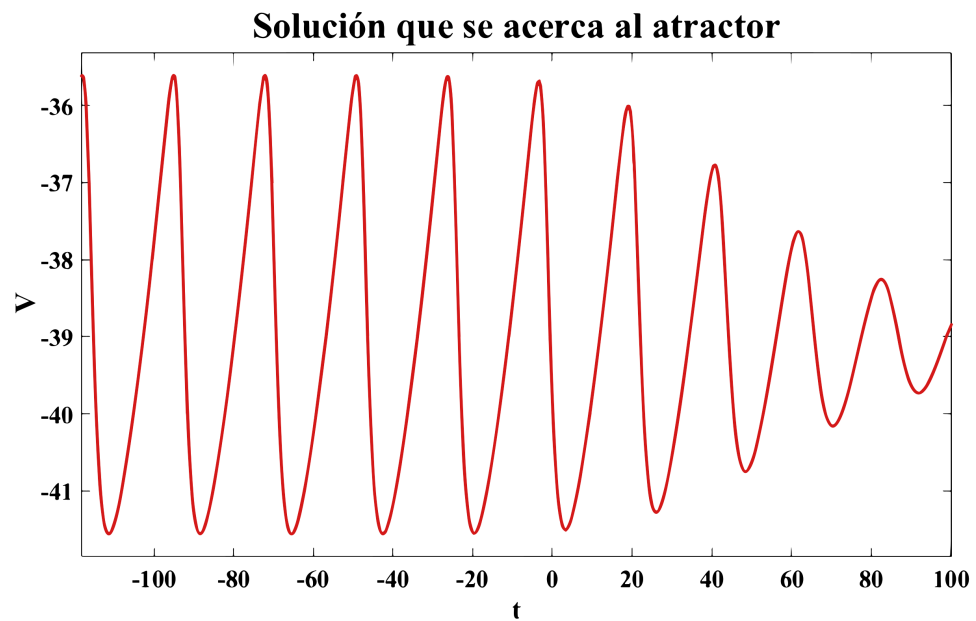


Figura 2.3.5: Plano del voltaje respecto al tiempo inverso (valores negativos) y tiempo directo (valores positivos) calculado por la herramienta Pplane8 (Arnold y Polking, 2003).

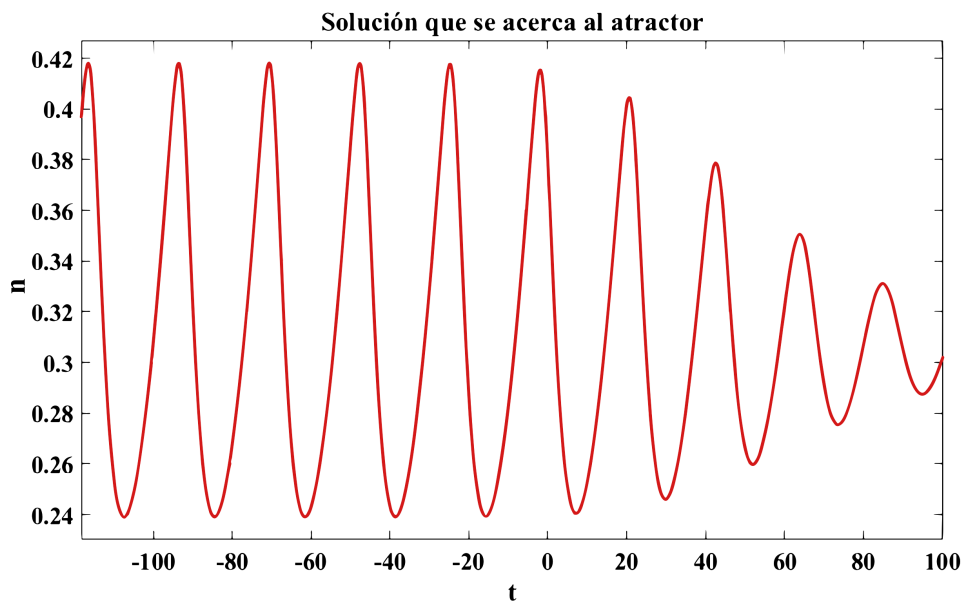


Figura 2.3.6: Plano de la probabilidad de activación de I_K respecto al tiempo inverso (valores negativos) y tiempo directo (valores positivos) calculado por la herramienta Pplane8 (Arnold y Polking, 2003).

Capítulo 3 ---

Análisis del Modelo Matemático de Rubin

La derivación de la *Ecuación de cable* que se presenta a continuación se expone de acuerdo a los cálculos presentados en el libro de *Biofísica* (Rubin., 2004). En éste capítulo se pretende mostrar la forma en que A. Rubin construye la *Ecuación de cable infinito*. Dicha ecuación, permite comprender cómo la geometría celular afecta en la propagación de la señal y puede ayudar a determinar si es suficiente para que se genere un potencial de acción (Ermentrout y Terman, 2010). Para ello, se considera a la célula nerviosa de forma cilíndrica, donde al aplicarle una señal de voltaje que inicia en un punto del axón o dendrita, el voltaje de la célula disminuirá en amplitud con la distancia (que va creciendo) desde el punto de iniciación (Ermentrout y Terman, 2010).

Específicamente, al considerar a la célula de forma cilíndrica (como un cable) de diámetro D , también se supone que el flujo de la corriente existe a lo largo de una sola dimensión espacial, siendo x la posición en la longitud del cable, por lo que el potencial de membrana sólo dependerá de la variable x (y del tiempo t) (Ermentrout y Terman, 2010).

La *Ecuación de cable* es una ecuación diferencial parcial que describe cómo el potencial de membrana $V(x, t)$ depende de las corrientes que fluyen hacia dentro y hacia fuera de la neurona (Ermentrout y Terman, 2010).

3.1. Descripción del modelo de Rubin

La propiedad de un impulso nervioso es su capacidad de propagarse a lo largo de la célula a un ritmo constante sin decaer. La propagación de la excitación está asociada con las corrientes locales entre las regiones de reposo y de excitación.

Al suponer que en la superficie externa del axón se tiene la misma conductividad eléctrica que en el interior, y del hecho que la parte interna del axón está cargado positivamente, mientras que en las regiones vecinas no excitadas se tiene carga negativa; surge una corriente local entre las regiones excitadas y de reposo en el axón que despolariza la membrana justo antes de la región activa. Al alcanzar esta despolarización, esta región también se excita. Por lo que tenemos transferencia de excitación.

En los axones de los vertebrados, una gran parte de su superficie está cubierta por mielina que actúa como aislante, por lo que la corriente local fluye entre los canales de Ranvier. En este capítulo sólo consideraremos a los axones no mielinizados.

Los axones a lo largo de los cuales se propaga el impulso nervioso, generalmente se comparan con un cable (como se representa en la Figura 3.1.1) que tiene propiedades eléctricas imperfectas como: baja conducción eléctrica de la bicapa lipídica, propiedades aislantes insuficientes de la membrana y alta capacitancia de la membrana.

La resistencia interna por unidad de longitud se denota por r_i (*ohm/cm*) y la resistencia de la membrana por unidad de longitud se denota por r_M (*ohm · cm*).

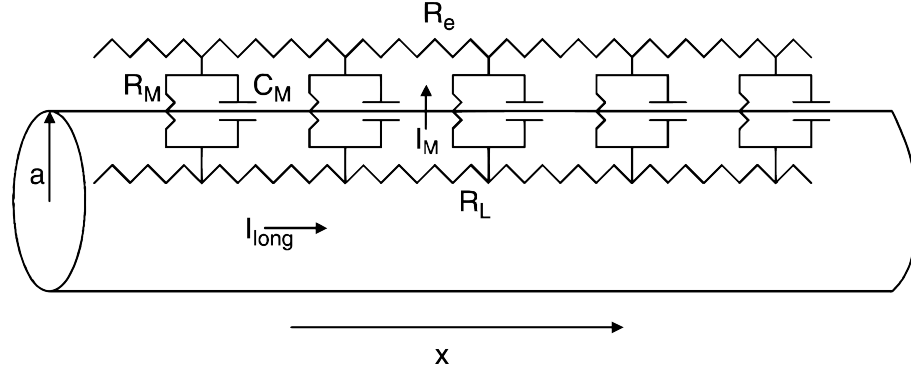


Figura 3.1.1: Circuito equivalente para un cable pasivo uniforme. I_{long} (corriente longitudinal) es la suma de las corrientes iónicas a lo largo del interior del cable, I_M es la corriente a través de la membrana, R_L es la resistencia interna del citoplasma, R_e es la resistencia del espacio extracelular, R_M es la resistencia de la membrana, x es la longitud del axón, a es el radio del axón y C_M es la capacitancia de la membrana (Ermentrout y Terman, 2010). Imagen obtenida de (Ermentrout y Terman, 2010).

La corriente total es común igualarla a la suma de la corriente capacitiva e iónica causada por el movimiento de los canales

$$I_{total} = C_M \frac{dV}{dt} + I, \quad (3.1.1)$$

donde C_M es la capacidad de la membrana, $\frac{dV}{dt}$ es la tasa de cambio de la capacidad de la membrana e I , la suma de las corrientes iónicas.

Supongamos que en un punto del axón se aplica la diferencia de potencial V_0 en relación con el nivel del potencial de reposo. La capacidad de distribución a lo largo del axón en condiciones en los que la membrana no está excitada, está determinada por la fuerza de la corriente longitudinal en el axoplasma. Según la Ley de Ohm, la corriente longitudinal i_l es proporcional a la conducción de la zona del axoplasma y a la caída de tensión (diferencia de potencial o volyaje) de la zona

$$i_l = -\frac{1}{r_i} \frac{dV}{dx}. \quad (3.1.2)$$

Donde V es el potencial a distancia x del punto de aplicación del potencial V_0 . A medida que aumenta la distancia x , la corriente longitudinal disminuye debido a la corriente de fuga en el exterior, por lo que esta parte constituye a la corriente de la membrana. Dado que la corriente a través de la membrana i_M es igual a la pérdida de la corriente longitudinal en la sección dx , se puede escribir

$$i_M = -\frac{di_l}{dx} = \frac{1}{r_i} \frac{d^2V}{dx^2} \quad (3.1.3)$$

Por otro lado, la corriente de la membrana es $i_M = V/r_M$. En total, tenemos

$$\frac{r_M}{r_i} \frac{d^2V}{dx^2} = V, \quad (3.1.4)$$

o $\lambda^2 \frac{d^2V}{dx^2} = V$, donde $\lambda^2 = \frac{r_M}{r_i}$.

A. Rubin, muestra que la solución de la ecuación anterior es $V = V_0 \exp(-x\lambda)$.

El potencial decae exponencialmente con el aumento de la distancia, debilitándose V_0/e en $x = \lambda$. La magnitud $\lambda = \sqrt{r_M/r_i}$ se denomina constante de la longitud del axón. Por lo que, dependiendo de r_M y r_i , la resistividad de la membrana R_M en cm^2 y la resistividad del axoplasma R_i en cm^3 se expresa de la siguiente manera

$$r_M = \frac{R_M}{\pi D}, \quad r_i = \frac{4R_i}{\pi D^2},$$

donde D es el diámetro del axón. Por lo tanto, la constante de la longitud del axón es $(DR_m/4R_i)^{1/2}$, es decir, proporcional a la raíz cuadrada del espesor del axón.

La distribución del potencial de membrana sobre el axón $V(x, t)$ se describe en general por la *Ecuación de cable* resultante de la condición de igualdad de la corriente total a través de la membrana i_M (ver la ecuación (3.1.1)) y la suma de la corriente

capacitiva e iónica (ver la ecuación (3.1.3))

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = I + C \frac{\partial V}{\partial t}, \quad (3.1.5)$$

donde C es la capacitancia de la membrana por unidad de longitud del axón, r_i es la resistencia del axoplasma por unidad de longitud, I es la corriente de iones que fluye a través de la membrana que es la suma de las corrientes iónicas: para el Sodio, Potasio y corrientes de fuga (Figura 3.1.1). El valor del potencial V cuenta a partir del potencial de reposo. La dinámica en los cambios de cada una de las corrientes parciales se describe en el sistema de ecuaciones de Hodgkin y Huxley.

Capítulo 4 ---

Modelación de Actividad Neuronal Promedio en Poblaciones Neuronales

A partir de este capítulo se trabajará a escala de población neuronal. En particular, el objeto de estudio es conocer las condiciones de existencia de una protuberancia viajera con pesos asimétricos bajo la hipótesis sobre la presencia de interacciones sinápticas no homogéneas.

Se presentarán las características de una protuberancia viajera, se mencionarán algunos trabajos donde se han encontrado y se resaltarán la importancia de ellas.

Además, se expondrá el modelo de tasas de disparo que es de utilidad para entender el modelo matemático de actividad promedio que nos permitirá tener una solución de tipo protuberancia viajera con pesos asimétricos.

4.1. Discusión sobre la existencia de patrones espacio-temporales observados en actividad cerebral

Ondas Viajeras

La presencia de ondas viajeras (o protuberancias viajeras) ha sido de interés en la actualidad debido a que modulan transitoriamente la excitabilidad neuronal (Takahashi et al., 2015). Viajan a lo largo de las redes cerebrales en diversas capas corticales a través de diferentes estados cerebrales y condiciones sensoriales. Además, pueden ser reconocidas y diferenciadas debido al estado cerebral (vigilia o sueño) (Muller et al., 2016; Muller et al., 2014) y a la actividad sináptica en ese momento (Muller et al., 2018).

La diferencia entre una onda viajera y una protuberancia estacionaria, es que en ésta última la actividad neuronal permanece centrada en el punto de entrada más fuerte a la corteza, con la posibilidad de aumentar su radio con el tiempo hasta extinguirse, como la dinámica de un chorro de agua sobre tela. En cambio, en una onda viajera cortical, las células en el punto de entrada más fuerte emiten un pico de actividad que se expande progresivamente a través de una región, como las ondas generadas al dejar caer una piedra en un lago (Ver Figura 4.1.1) (Muller et al., 2018).

Estas ondas pueden viajar en la escala espacial mesoscópica (áreas corticales individuales que abarcan milímetros) y en la escala macroscópica (donde se presentan patrones globales de actividad en regiones de varios centímetros) y se extienden en escalas temporales de decenas a cientos de milisegundos. Las ondas macroscópicas tienen velocidades de propagación de 1 a 10 metros por segundo (Girard et al., 2001); mientras que las ondas mesoscópicas, de 0.1 a 0.8 metros por segundo en la sustancia

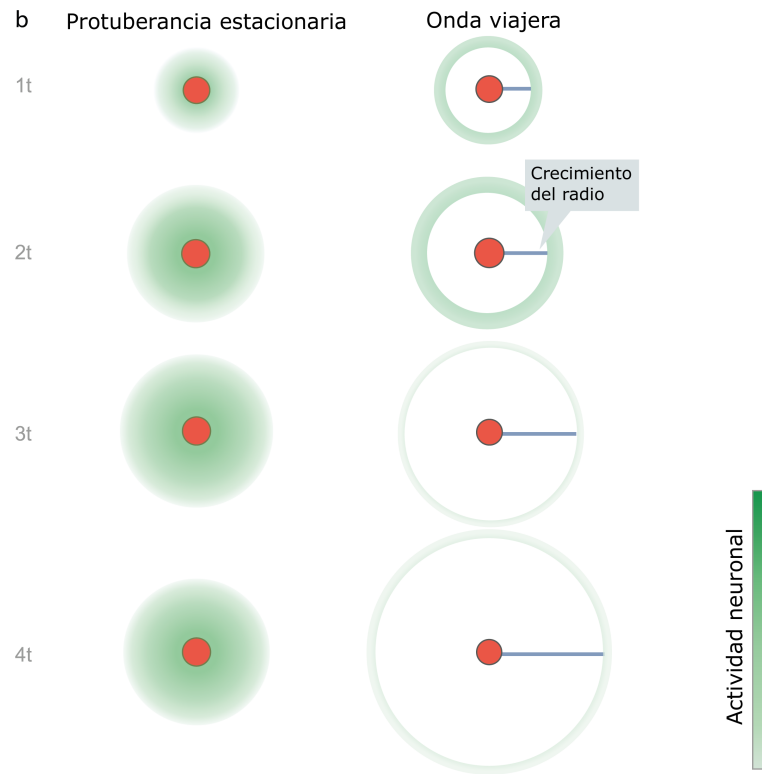


Figura 4.1.1: Protuberancias estacionarias y ondas viajeras observadas en grabaciones clínicas. Imagen obtenida de (Perrard et al., 2016).

blanca cortical (Swadlow y Waxman, 2012).

Según estudios, a escala macroscópica, las ondas viajeras permiten la formación de acoplamientos celulares distribuidos a gran escala donde se desarrolla la memoria a largo plazo (Hebb, 2005; Sejnowski, 1999). En cuanto a la escala mesoscópica, diversos resultados experimentales sugieren que estas ondas son una forma en que los circuitos neuronales almacenan y utilizan información del pasado reciente (Muller et al., 2018).

Diversas tecnologías de grabación y registro de actividad sináptica han revelado la existencia de ondas viajeras en los sistemas sensoriales, motores y cognitivos; generadas espontáneamente por circuitos reiterativos o provocadas por estímulos externos.

Así mismo, diversos tractos de la fibra axonal transportan estas ondas en las dos escalas cerebrales donde se aprecia la extensión espacial y la velocidad de propagación como características de una dinámica resultante.

Ondas viajeras macroscópicas

Las ondas viajeras se observaron por primera vez en la escala macroscópica. Las ondas macroscópicas generalmente se registran mediante electroencefalogramas (EEG) donde se conecta un conjunto de electrodos fuera del cráneo; o electrocorticogramas (ECoG) cuyos electrodos se sitúan directamente en la superficie cortical. Estas técnicas registran potenciales de poblaciones neuronales con alta resolución temporal (milisegundos) pero baja resolución espacial (en centímetros).

Por medio de EEG se informó que la oscilación lenta de 0.1-1.0 Hz que ocurre durante el sueño es una onda viajera de anterior a posterior (Massimini et al., 2004). Por otro lado, en un análisis de grabaciones de ECoG registró ondas viajeras durante el estado de vigilia, donde las ondas alfa viajeras, de entre 8 y 12 Hz (Sánchez et al., 2018), tuvieron una dirección de propagación dorsoventral (que atraviesa los hemisferios cerebrales), cuya dirección diferente de las ondas observadas en los registros de EEG (Bahramisharif et al., 2013).

Además, estudios con ECoG han demostrado que los husos del sueño en humanos exhiben ondas viajeras espaciotemporales que se esparcen desde una fuente puntual o que giran a través de la corteza en una dirección preferida, viajando desde la corteza temporal a la corteza parietal (Muller et al., 2016). Las longitudes de onda observadas son similares al tamaño del cerebro, descartando cualquier efecto de los pliegues de los surcos y giros corticales.

Ondas viajeras mesoscópicas

Las ondas mesoscópicas generalmente son observadas en el potencial de campo local (LFP), mediante el sistema de conjuntos de electrodos múltiples (MEA) o en señales de imágenes ópticas registradas con tintes sensibles al voltaje (VSD). Estas técnicas abarcan regiones individuales en la corteza con alta resolución temporal y espacial (Maynard et al., 1997; Shoham et al., 1999).

Las primeras evidencias donde los estímulos visuales propiciaron ondas viajeras se registraron en imágenes de campo amplio con colorantes sensibles al voltaje para registrar la actividad eléctrica cerebral de una tortuga prácticamente intacta y sin anestesia (Prechtl et al., 1997). Además se descubrieron registros intracelulares en la corteza cerebral V1 de gatos anestesiados, en los que se observó que la respuesta dada visualmente se retrasó gradualmente a medida que aumentaba la distancia desde el campo receptivo de la neurona (Bringuiet et al., 1999).

Por otro lado, los primeros estudios sobre señales de imágenes ópticas registradas con tintes sensibles al voltaje (VSD) en la corteza cerebral V1 de monos despiertos se encontraron protuberancias estacionarias como respuesta a estímulos, sin embargo, se creó que estos resultados requirieron promediar varios ensayos para aumentar la relación señal/ruido, por lo que esto pudo haber ocultado a las ondas viajeras.

En cambio, los primeros estudios VSD capaces de obtener imágenes de la dinámica cortical en el nivel de un solo ensayo se realizaron en la corteza cerebral V1 de ratones anestesiados (Han et al., 2008; Xu et al., 2007), donde la onda viajera activa se propagó desde la ubicación del estímulo en la corteza.

Finalmente, al aplicar grabaciones VSD de prueba única en monos que se mantuvieron despiertos, se reveló que un pequeño estímulo visual de alto contraste provocaba

consistentemente una onda de ciclo único que viajaba a través de varios milímetros de la corteza cerebral V1, que estaba oculta por el promedio de la prueba. Además, se demostró que estas ondas son naturalmente confiables, pues aunque el inicio de la onda fue variable entre los ensayos, su variabilidad entre ensayos no aumentó a medida que viajaban a través de la corteza, a lo que se le refiere un sustrato de propagación con una velocidad casi constante (Sit et al., 2009).

También, se han observado relaciones de fase firmes a través de diferentes áreas visuales (en magnetoencefalografía) (van Ede et al., 2015), lo que indica que el patrón espaciotemporal puede ser parte de la dinámica cortical visual durante el estado de vigilia (Maris et al., 2016); y dentro de áreas visuales individuales, por ejemplo, en LFP registradas desde V4 (Maris et al., 2013). Incluso se ha demostrado que la estructura espaciotemporal específica de la LFP durante ondas theta viajeras, de entre 4 y 7 Hz (Sánchez et al., 2018), que contiene información precisa sobre la ubicación de un animal (Agarwal et al., 2014).

Otro estudio (Takahashi et al., 2015), reveló que durante la función cortical normal en animales despiertos, las ondas viajeras modularon débilmente la actividad de picos neurales en la corteza motora. Esto coincidió con observaciones en puntos únicos de la corteza visual, donde oscilaciones alfa y gamma, de entre 13 y 30 Hz (Sánchez et al., 2018) condujeron débilmente la actividad de picos (Fries et al., 2001; van Kerkoerle et al., 2014), aumentando y disminuyendo la probabilidad de picos durante el ciclo de oscilación. Se puede contrastar con las ondas viajeras observadas en modelos *in vitro* de epilepsia (Pinto et al., 2005; Trevelyan et al., 2007), donde las ondas densas dominaron la actividad de potenciales de acción del circuito local a medida que transcurrieron.

La generación y propagación de ondas viajeras espontáneas, inducidas y provo-

cadadas por estímulos en la escala mesoscópica es debido al retraso en la conducción axonal del fibras horizontales de capas superficiales en la corteza (Bringuier et al., 1999; Grinvald et al., 1994; Muller et al., 2014). Éstas son proyectadas a lo largo de una trayectoria relevante a través de la capa cortical (Angelucci et al., 2002; Stettler et al., 2002), proporcionando el sustrato para las ondas viajeras y controlando la disminución de su amplitud.

Las interacciones que propician las ondas viajeras pueden ser modeladas con el apoyo de las descripciones de población a gran escala, como las ecuaciones de Wilson-Cowan (Wilson y Cowan, 1972) y el modelo de Amari (Amari, 1977) que se presentará en el capítulo siguiente.

4.2. Descripción del modelo de tasas de disparo

En el modelo de tasa de disparo se estudia la trayectoria que describe el promedio de potenciales de acción para poblaciones neuronales (Ermentrout y Terman, 2010). Los modelos de tasa son de las técnicas más antiguas (finales de la década de 1930) sobre el modelado del cerebro y el sistema nervioso.

Además de la eficiencia computacional (porque usar estos modelos permiten el análisis de un gran grupo de neuronas), el usar modelos de tasas de disparo permite hacer comparaciones con los experimentos al utilizar electrodos desde diversos enfoques, puesto que en este modelo se considera a la probabilidad de disparo en lugar del valor único del potencial de acción entre neuronas. De esta manera, podemos analizar otras cuestiones que no bastan con observar los potenciales de acción.

En la Figura 4.2.1, se muestra la interacción de la neurona presináptica a la

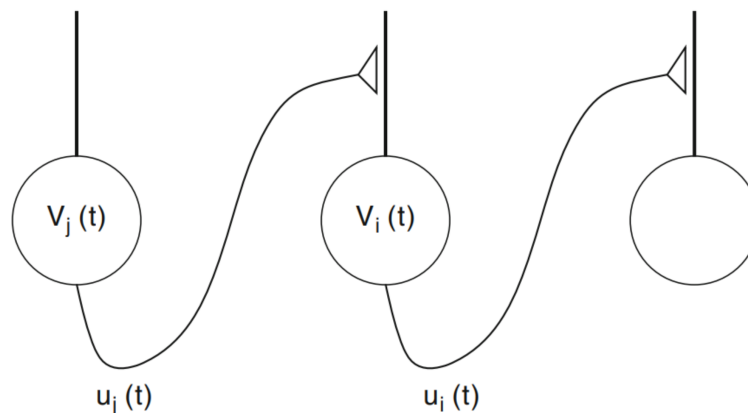


Figura 4.2.1: Transferencia de información sináptica entre neuronas. El potencial de acción se transfiere de la neurona presináptica ($v_j(t)$), a la neurona postsináptica ($v_i(t)$) (Ermentrout y Terman, 2010). Imagen obtenida de (Ermentrout y Terman, 2010).

postsináptica (Ermentrout y Terman, 2010). La salida es la tasa de disparo $u_i(t)$ (potencial de membrana promedio de las neuronas) que depende de forma no lineal del potencial somático $V_i(t)$

$$u_i(t) = F_i(V_i(t)).$$

Se asume que la corriente fluye a lo largo del axón (que es el sitio de potenciales de acción) y es proporcional a la caída de voltaje entre el soma y el potencial de reposo. Por lo tanto, el potencial somático es convertido a la corriente del axón a través de la ley de Ohm; esto es, $I = \frac{V}{R_M}$, donde R_M es la resistencia de membrana.

Cada vez que la neurona presináptica dispara un potencial de acción, el potencial postsináptico es producido en el soma; donde el tamaño como el signo del potencial dependen de algunas características como la posición de la dendrita, la naturaleza de la sinapsis, etc.

Definimos $\Phi_{ij}(t)$ como el potencial postsináptico que aparece en la neurona postsináptica i debido al potencial de acción proveniente de la neurona presináptica j . Y definimos también los tiempos de disparo de la neurona presináptica t_1, t_2, \dots, t_m .

Asumiendo que potenciales postsinápticos se suman linealmente, el potencial total recibido en el soma es

$$G_{ij} = \sum_l^m \Phi_{ij}(t - t_l).$$

Como la tasa de disparo $u_j(t)$ determina el número instantáneo de potenciales de acción que dispara una neurona en un intervalo de tiempo infinitesimal, podemos considerar a $u_j(t)dt$ como la probabilidad de ocurrencia de un potencial de acción en el intervalo de tiempo $(t, t + dt)$. Por lo tanto, la suma anterior puede reescribirse como

$$G_{ij} = \int_{t_0}^t \Phi_{ij}(t - s)u_j(s - \tau_{ij})ds,$$

donde τ_{ij} es el posible retraso axonal promedio en el que se produzca un potencial de acción de la neurona j .

Ahora, si consideramos la suma lineal de todas las neuronas presinápticas, construimos una ecuación integral para cada potencial somático V_i o u_i

$$V_i(t) = \sum_{i=l}^m G_{ij} = \sum_{i=l}^m \int_{t_0}^t \Phi_{ij}(t - s)F_j(V_j((s - \tau_{ij})))ds, \quad (4.2.1)$$

$$u_i(t) = F_i \left(\sum_j \int_{t_0}^t \Phi_{ij}(t - s)u_j(s - \tau_{ij})ds \right). \quad (4.2.2)$$

4.2.1. Discusión de la función potencial postsináptico $\Phi_{ij}(t)$

Analicemos la función del potencial postsináptico $\Phi_{ij}(t)$ considerando a una membrana pasiva con constante de tiempo (postsináptico) τ_m a la que se le suministra una corriente presináptica

$$\tau_m \frac{d\Phi}{dt} + \Phi = R_M I(t),$$

donde $I(t)$ es una función alpha de la forma

$$I(t) = \exp(-t/\tau_d) - \exp(-t/\tau_r).$$

En la expresión anterior, τ_d es el tiempo de disminución de la corriente sináptica y τ_r es el tiempo de aumento de la corriente sináptica.

Asumiendo que $\Phi(0) = 0$, podemos resolver la ecuación diferencial obteniendo la reacción del voltaje postsináptico

$$\tau_m \frac{d\Phi}{dt} + \Phi = R_M I(t) \Leftrightarrow \frac{d\Phi}{dt} + \frac{\Phi}{\tau_m} = \frac{R_M I(t)}{\tau_m},$$

donde podemos identificar al factor integrante de la ecuación lineal de primer orden como $\mu(t) = \exp\left(\int \frac{1}{\tau_m} dt\right)$.

Multiplicando el factor integrante a la ecuación, desarrollamos

$$\mu(t) \frac{d\Phi}{dt} + \mu(t) \frac{\Phi}{\tau_m} = \mu(t) \frac{R_M I(t)}{\tau_m}.$$

Como $\mu(t) = \exp\left(\int \frac{1}{\tau_m} dt\right)$, entonces $\mu'(t) = \frac{1}{\tau_m} \exp\left(\int \frac{1}{\tau_m} dt\right) = \frac{1}{\tau_m} \mu(t)$, así

$$\frac{d}{dt}(\mu(t)\Phi) = \frac{\mu(t)R_M I(t)}{\tau_m}.$$

Integrando, tenemos

$$\begin{aligned} \exp\left(\int \frac{1}{\tau_m} dt\right) \Phi &= \int \exp\left(\int \frac{1}{\tau_m} dt\right) \frac{1}{\tau_m} R_M t (\exp(-t/\tau_d) - \exp(-t/\tau_r)) dt = \\ &= \int \exp\left(\frac{t}{\tau_m} + c\right) \frac{R_M}{\tau_m} (\exp(-t/\tau_d) - \exp(-t/\tau_r)) dt = \\ &= R_M \exp\left(\frac{t}{\tau_m} + c\right) \left(\frac{\tau_d \exp(-t/\tau_d)}{\tau_d - \tau_m} - \frac{\tau_d \tau_r \exp(-t/\tau_r)}{\tau_d \tau_r - \tau_m \tau_d}\right). \end{aligned}$$

Por lo tanto,

$$\Phi = R_M \left(\frac{\tau_d \exp(-t/\tau_d)}{\tau_d - \tau_m} - \frac{\tau_d \tau_r \exp(-t/\tau_r)}{\tau_d \tau_r - \tau_m \tau_d}\right).$$

Finalmente se llega a la solución (absorbiendo R_M)

$$\Phi(t) = \frac{\tau_d}{\tau_d - \tau_m} (\exp(-t/\tau_d) - \exp(-t/\tau_m)) - \frac{\tau_r}{\tau_r - \tau_m} (\exp(-t/\tau_r) - \exp(-t/\tau_m)). \quad (4.2.3)$$

Esta respuesta depende de tres parámetros: la constante de tiempo postsináptica τ_m y los tiempos de aumento τ_r y disminución τ_d presináptica. Si la respuesta no es lineal, entonces no podemos simplemente sumar las entradas de diferentes neuronas, ni siquiera podemos sumar los potenciales postsinápticos individuales para formar la integral.

4.2.2. Construcción de ecuaciones diferenciales con retardo para poblaciones no homogéneas

Debido a la complejidad de las ecuaciones integrales de Volterra (4.2.1) y (4.2.2), se intentan convertir en una ecuaciones diferenciales o de retardo diferencial.

Para $\Phi(t)$ representado como una suma finita de de exponenciales, podemos invertir la ecuación integral para formar un conjunto de ecuaciones diferenciales. Para ver esto, consideremos primero el siguiente lema.

Lema 8. *Una ecuación integral de la forma*

$$x(t) = \int_{t_0}^t \exp(-(t-s)/\tau)y(s-r)ds$$

puede escribirse como una ecuación diferencial de la forma

$$\frac{dx}{dt} + \frac{x}{\tau} = y(t-r). \quad (4.2.4)$$

Demostración. Diferenciando la ecuación integral a x con respecto a t , obtenemos

$$\frac{dx}{dt} = y(t-r) - \frac{1}{\tau} \int_{t_0}^t \exp(-(t-s)/\tau)y(s-r)ds.$$

Reescribiendo en la expresión anterior el término integral por $x(t)$ por hipótesis

$$\frac{dx}{dt} = y(t-r) - \frac{x}{\tau}.$$

Por lo tanto,

$$\frac{dx}{dt} + \frac{x}{\tau} = y(t-r).$$

□

Si la red de interés consiste en una población de neuronas donde sus constantes de tiempo sinápticas son las mismas y tienen la misma constante de tiempo de membrana, entonces podemos escribir $\Phi_{ij}(t) = w_{ij}\Phi(t)$, donde w_{ij} representan las magnitudes de las conexiones. Suponga que los retrasos, τ_{ij} son los mismos para todas las células, decimos que $\tau_{ij} = r$. Aplicando el lema anterior, la ecuación de voltaje (4.2.1) se

vuelve

$$(LV_i)(t) = \sum_j w_{ij} F_j(V(t-r)), \quad (4.2.5)$$

donde L es un operador diferencial homogéneo lineal de la transformación (4.2.4).

Si definimos el impulso sináptico

$$(z_i)(t) = \int_{t_0}^t \Phi(t-s) u_i(s-r) ds, \quad (4.2.6)$$

entonces, aplicando el lema anterior,

$$(Lz_i)(t) = u_i(t-r) = F_i \left(\sum_j w_{ij} z_j(t-r) \right), \quad (4.2.7)$$

que es la simplificación para (4.2.2).

Si examinamos (4.2.1) y asumimos que $\Phi_{ij}(t) = w_{ij}\Phi_i(t)$ para obtener

$$(L_i V_i)(t) = \sum_j w_{ij} F_j(V_j(t-r)). \quad (4.2.8)$$

En cambio, si para (4.2.2) asumimos que $\Phi_{ij}(t) = w_{ij}\Phi_j(t)$, entonces

$$(L_i z_i)(t) = F_i \left(\sum_j w_{ij} z_j(t-r) \right). \quad (4.2.9)$$

En lugar de un sistema de N^2 ecuaciones diferenciales para una red de N neuronas, solo tenemos N ecuaciones diferenciales. Por consiguiente, examinaremos más de cerca lo que implican estos dos supuestos.

Supongamos $\Phi_{ij}(t) = w_{ij}\Phi_i(t)$, esto significa que la respuesta de la neurona i a cualquier entrada depende solo de las propiedades de la célula postsináptica. Esta suposición es válida si la forma y las propiedades temporales de las corrientes presinápticas son las mismas sin importar el tipo de célula presináptica. Además, observando (4.2.3), vemos que si $\tau_m \gg \{\tau_d, \tau_r\}$, entonces $\Phi_i \approx \exp(-t/\tau_m)/\tau_m$, que es independiente de las escalas de tiempo presinápticas. Siendo ese el caso, nuestro sistema de ecuaciones diferenciales es de primer orden de (4.2.8):

$$\tau_m \frac{dV_i}{dt} + V_i(t) = \sum_j w_{ij} F_j(V_j(t-r)). \quad (4.2.10)$$

Ahora, supongamos $\Phi_{ij}(t) = w_{ij}\Phi_j(t)$. Esto significa que la forma del potencial postsináptico depende sólo de la célula presináptica. Esta es una suposición más realista ya que podemos distinguir diferentes tipos de sinapsis. Supongamos también que $\tau_d \gg \{\tau_m, \tau_r\}$, entonces $\Phi_j \approx \exp(-t/\tau_d)/\tau_d$. Es así como derivamos la siguiente ecuación para el impulso sináptico de (4.2.9)

$$\tau_d \frac{dz_i}{dt} + z_i(t) = F_i \left(\sum_j w_{ij} z_j(t-r) \right). \quad (4.2.11)$$

Como podemos notar, se vuelve más sencillo analizar las ecuaciones diferenciales (4.2.10) y (4.2.11) de las ecuaciones integrales (4.2.1) y (4.2.2), con la suposición de tener una población con la hipótesis de la existencia de una influencia de neuronas excitadoras e inhibitorias, la cual, permite el diseño de un modelo más realista. Sin embargo, tenemos una ecuación diferencial para cada suposición. En el siguiente capítulo se mostrará una ecuación integro-diferencial que modela la actividad sináptica promedio de una población neuronal incluyendo la influencia espacial de las poblaciones neuronales excitatorias e inhibitorias.

Los modelos de campo neuronal continuo representan la dinámica a gran escala

de redes de neuronas estructuradas espacialmente en términos de ecuaciones integro-diferenciales no lineales, cuyos núcleos integrales asociados representan la distribución espacial de conexiones sinápticas neuronales (Wilson y Cowan, 1972).

Capítulo 5 ---

Solución de Tipo Protuberancia Viajera con Pesos Asimétricos

El interés de este capítulo es describir el modelo matemático que permite estudiar el mecanismo de formación de un patrón de excitación localizado en campos neuronales no homogéneos. Posteriormente, se calcularán las condiciones de existencia de soluciones de tipo protuberancia viajera con pesos asimétricos.

El cálculo analítico se apoyará del cálculo numérico con el entorno de Mathematica para encontrar puntos de equilibrio.

Con este fin, primero consideramos campos neuronales simples que son

1. unidimensionales,
2. no homogéneos,
3. tienen un retraso de tiempo insignificante y
4. consisten en una sola capa, que incluye neuronas excitatorias e inhibitorias.

Previamente definiremos lo que es una *convolución de funciones*, pues es una parte del modelo que se describirá.

Definición 12. Si f y g son funciones integrables en el intervalo $(-\infty, \infty)$, se define

$$f * g(x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x-t)g(t)dt = \int_{-\infty}^{\infty} f(x)g(x-t)dt,$$

como la convolución de f y g (Simons y Krantz, 2007).

5.1. Descripción del modelo matemático de actividad promedio

Es importante recordar los modelos derivados en la construcción de ecuaciones diferenciales con retardo para poblaciones no homogéneas del Capítulo 4, debido a la influencia que tienen en el modelo de Amari que se presentará a continuación. Dicha influencia se da al tomar un límite continuo de las ecuaciones (4.2.10) y (4.2.11). De acuerdo con la teoría del Capítulo 4, podemos definir a $u(x, t)$ como el potencial de membrana promedio de las neuronas ubicadas en la posición x en el tiempo t de una sola capa cortical (Ermentrout y Terman, 2010). El *Modelo de Amari* (Shun-ichi Amari, 1977) nos proporciona una ecuación integro-diferencial con derivadas parciales para poder describir la propagación de un impulso en forma de onda viajera. La ecuación es la siguiente

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = -u + \int_{-\infty}^{\infty} W(x) * H(u(x, t) - \theta)dt.$$

Se puede apreciar que en el modelo, se presenta una convolución entre las funciones W y H , θ es el umbral para el potencial de acción, $W(x) = J(x + \alpha)$ es la intensidad promedio de conexión de las neuronas, donde α es una constante para trasladar la gráfica y J es la función llamada *wizard hat o sombrero de mago* (Ver Figura 5.1.1). Al emplear la función sombrero de mago $J(x + \alpha)$, se tiene un traslado de la función que provoca que dicha función no sea simétrica.

$$J(x) = \exp\left(-\frac{x^2}{\sigma_e}\right) - A\left(-\frac{x^2}{\sqrt{\sigma_e^2 + \sigma_i^2}}\right). \quad (5.1.1)$$

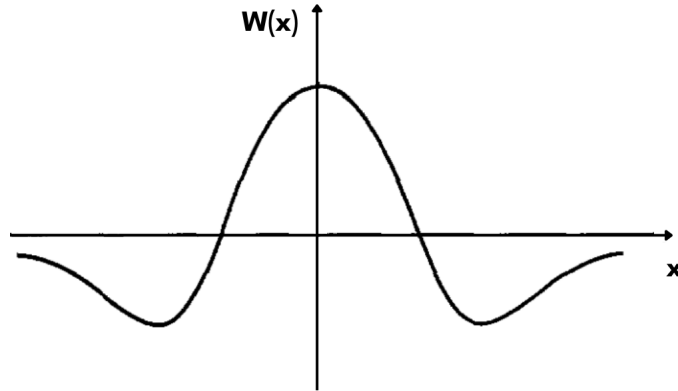


Figura 5.1.1: Función de ponderación $W(x)$ de un campo neural de tipo inhibición lateral. Imagen obtenida de (Amari, 1977).

Consideramos además un caso especial en el que la función de salida no lineal es la función escalón

$$H(u(y, t) - \theta) = \begin{cases} 1, & u(y, t) - \theta \geq 0 \\ 0, & u(y, t) - \theta < 0. \end{cases} \quad (5.1.2)$$

Esto significa que una columna cortical tiene suficiente actividad para activar las interacciones sinápticas cuando la actividad en ella excede el umbral. La función escalonada se elige sólo por conveniencia matemática para simplificar el análisis.

Buscamos una solución donde $\alpha \neq 0$, para que $W(x)$ no sea simétrica, esto nos permite asumir interacciones no homogéneas.

5.2. Existencia de soluciones de tipo protuberancia viajera con pesos asimétricos

A partir del modelo matemático de Amari para la construcción de una protuberancia viajera, tomamos $u(x, t) = u(x + ct)$ donde c es la velocidad del movimiento de la protuberancia. En este trabajo se construye una protuberancia viajera en la que se encuentre c en función de α .

Tenemos que el *Modelo de Amari* es una ecuación en derivadas parciales

$$u_t(x, t) = \frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = -u(x, t) + \int_{-\infty}^{\infty} W(x - y) * H(u(y, t) - \theta) dy. \quad (5.2.1)$$

Realizando el cambio de variable $z = x + ct$ equivalente al movimiento coordinado (Ver Figura 5.2.1), y $t = t$ tenemos que $u(x, t) = U(z, t) = U(x + ct, t)$. Entonces,

$$\begin{aligned} u_t(x, t) &= \frac{\partial U(z, t)}{\partial t} \\ &= \frac{\partial U(z, t)}{\partial z} \frac{\partial z}{\partial t} + \frac{\partial U(z, t)}{\partial t} \\ &= c \frac{\partial U(z, t)}{\partial z} + \frac{\partial U(z, t)}{\partial t}. \end{aligned}$$

Reemplazando en la ecuación (5.2.1) tenemos lo siguiente

$$c \frac{\partial U(z, t)}{\partial z} + \frac{\partial U(z, t)}{\partial t} = -U(z, t) + \int_{-\infty}^{\infty} W(z - s) * H(U(s, t) - \theta) ds. \quad (5.2.2)$$

Asumiendo soluciones estacionarias, $\frac{\partial U(z, t)}{\partial t} = 0$, entonces $U(z, t) = U(z)$. Además, por la función (5.1.2) donde calculamos la integral para aquellos valores donde la actividad promedio excede el umbral, podemos asumir la integración sólo en el intervalo $[0, a]$ donde se excede el umbral (Ver Figura 5.2.2). Así que la ecuación (5.2.2) se

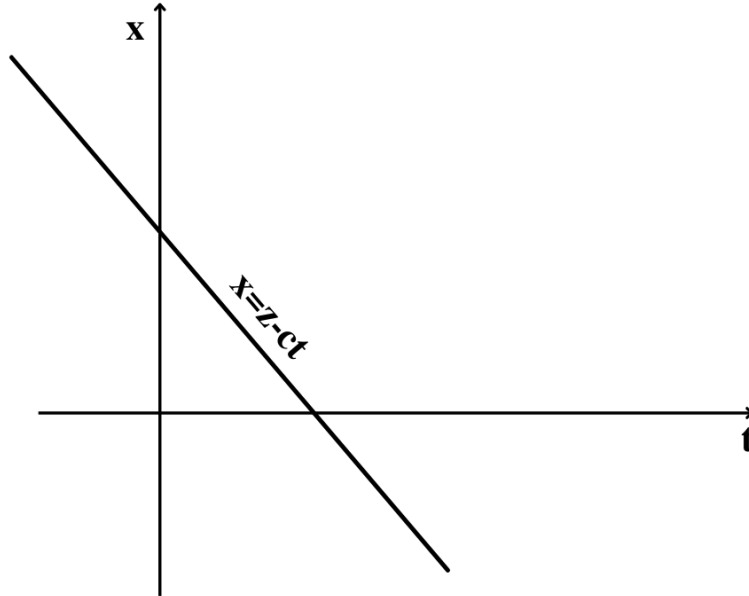


Figura 5.2.1: Representación del cambio de variable para estudiar la existencia de una protuberancia viajera sobre la trayectoria $x = z - ct$.

reduce a la forma

$$C\dot{U}(z) = -U(z) + \int_0^a W(z - y)dy, \quad (5.2.3)$$

donde $z = x + ct$ es el movimiento coordinado.

El sentido del cambio de variable se concentra al estudio de una sola dirección dentro del plano $(t \times z)$ por donde se busca encontrar una protuberancia viajera al paso del tiempo (cuando el valor de $t \geq 0$, incrementa). Como veremos más adelante, la ecuación (5.2.2), con el cambio de variable se reducirá en una ecuación diferencial ordinaria en un nuevo marco de referencia, donde la propagación se moverá sobre $z = x + ct$ a una velocidad c positiva de derecha a izquierda de manera natural en el

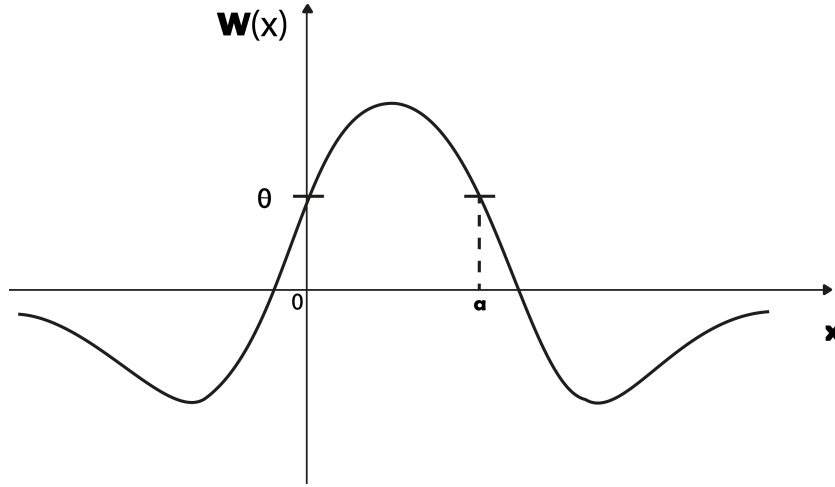


Figura 5.2.2: Gráfica de la función $W(x) = J(x + \alpha)$ y ubicación de los valores donde se excede el umbral θ . El valor de a determina el ancho de la protuberancia.

plano ($t \times z$) (Ver Figura 5.2.3).

La ecuación (5.2.3) tiene dos parámetros (c, a). Éstos parámetros están determinados por la condición de que $u(0) = \theta$ y $u(a) = \theta$, donde la intensidad promedio de conexión de las neuronas alcanza el umbral, permitiendo que entre $u(0) = \theta$ y $u(a) = \theta$, la intensidad sea mayor que el valor de θ .

Al resolver la ecuación diferencial (5.2.3) por factor integrante, obtenemos que la solución está dada por

$$U(z) = \exp(-z/c) \left(\theta + \int_0^z \exp(x/c) f(x) dx \right), \quad (5.2.4)$$

donde

$$f(z) = -\frac{1}{c} \int_0^a W(z-y) dy.$$

Para obtener la expresión anterior, consideramos las siguientes condiciones al infinito

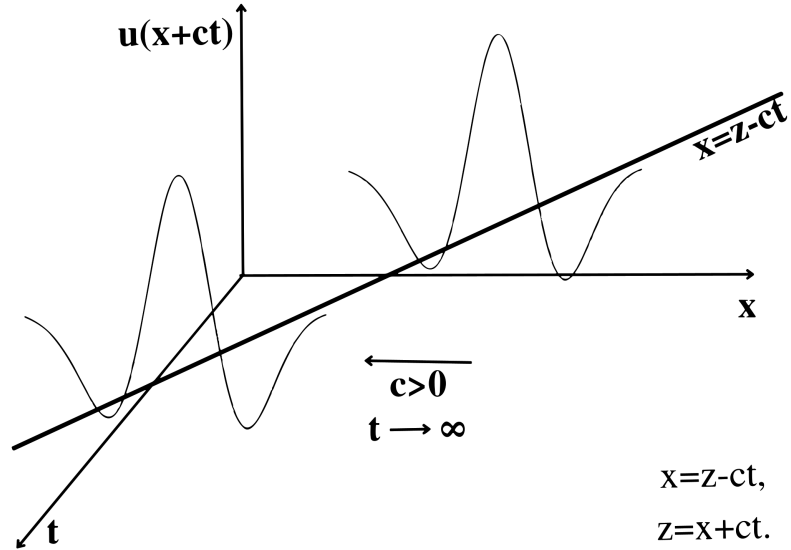


Figura 5.2.3: Una protuberancia viajera sobre la trayectoria $x = z - ct$ con condiciones de existencia dadas, se moverá a una velocidad positiva c con dirección hacia la izquierda conforme el tiempo t aumenta.

1. $\lim_{z \rightarrow \infty} U(z) = 0$.

2. $\lim_{z \rightarrow -\infty} U(z) = 0$.

Debido a la naturaleza de la solución (5.2.4), la condición 1 se cumple.

Se requiere analizar la condición 2 más a detalle. Basta analizar cuando

$$\lim_{z \rightarrow -\infty} \left(\theta + \int_0^z \exp(x/c) f(x) dx \right) = 0.$$

Entonces,

$$\begin{aligned} \lim_{z \rightarrow -\infty} \left(\theta + \int_0^z \exp(x/c) f(x) dx \right) &= 0 \\ \Rightarrow \theta - \int_{-\infty}^0 \exp(x/c) f(x) dx &= 0 \\ \Rightarrow \int_{-\infty}^0 \exp(x/c) f(x) dx &= \theta. \end{aligned}$$

Sustituyendo el valor de θ que satisface la condición 2 en la ecuación (5.2.4) tenemos lo siguiente

$$U(z) = \exp(-z/c) \left(\int_{-\infty}^0 \exp(x/c) f(x) dx + \int_0^z \exp(x/c) f(x) dx \right).$$

De donde se llega a que

$$U(z) = \exp(z/c) \int_{-\infty}^z \exp(-x/c) f(x) dx, \quad (5.2.5)$$

$$f(z) = -\frac{1}{c} \int_0^a W(z-y) dy.$$

Con la solución anterior, podemos iniciar el análisis sobre la dinámica de una protuberancia viajera a partir de determinar valores que permitan su existencia.

Se encontró numéricamente la existencia de los valores c y a que permiten la formación de una protuberancia viajera en función de la ecuación (5.2.5). En éste análisis se integró numéricamente la ecuación (5.2.5) con los parámetros para la ecuación (5.1.1) presentados en la Tabla 5.2.1 en el entorno de Mathematica. Los cálculos arrojaron dos pares de parámetros que satisfacen la condición de existencia, donde cada uno, representa una opción para los valores c (eje de las abscisas) y a (eje de las ordenadas) (ver Figura 5.2.4). Los pares de parámetros son: (0.606515, 2.00915) y

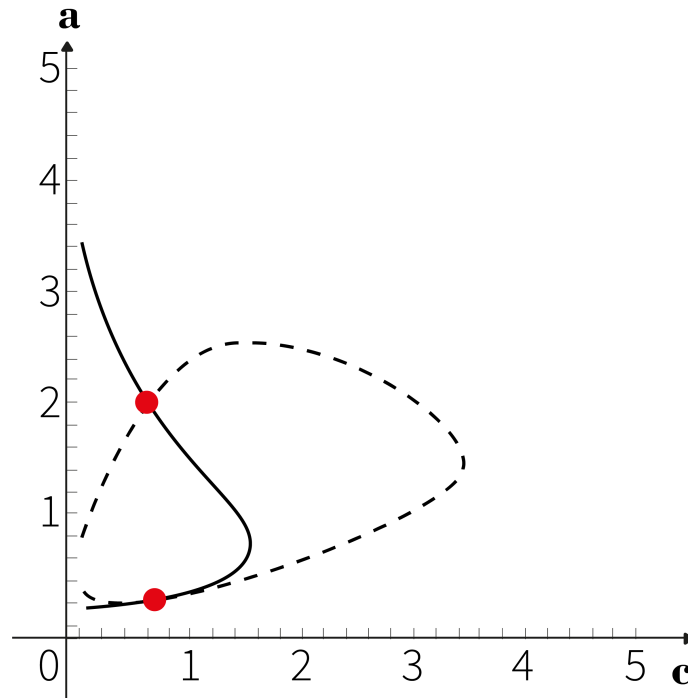


Figura 5.2.4: Los puntos marcados representan la existencia de pares de parámetros que satisfacen la condición de existencia del *Modelo de Amari* cuyos valores son: $(0.606515, 2.00915)$ y $(0.685364, 0.224913)$. Gráfica obtenida con el entorno de Mathematica.

$(0.685364, 0.224913)$.

Además, en la Figura 5.2.5 se aprecia la forma de la protuberancia viajera evocada por los parámetros de la Tabla 5.2.1, obtenida en el entorno de Mathematica.

En el siguiente capítulo se verificará la existencia de dicha protuberancia viajera por medio de una rutina numérica para aproximarnos a la solución (5.2.5) y determinar qué par ordenado (c, a) se relaciona con la protuberancia viajera obtenida.

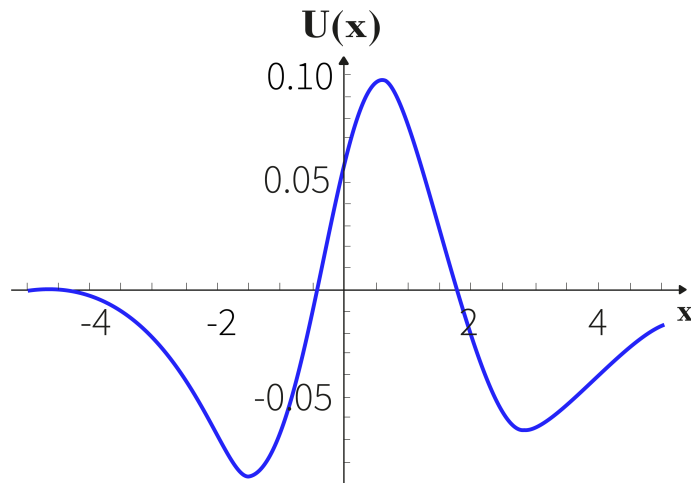


Figura 5.2.5: Resultado de una protuberancia viajera con los parámetros de la Tabla 5.2.1. Gráfica obtenida con el entorno de Mathematica.

θ	0.03
A	0.8
σ_e	2
σ_i	3
α	0.5

Tabla 5.2.1: Parámetros para la función W y valor del umbral para el potencial de acción θ .

Capítulo 6 ---

Descripción Numérica de la Protuberancia Viajera en el Campo Neuronal

Una vez calculado de forma analítica las condiciones de existencia de soluciones de tipo protuberancia viajera con pesos asimétricos, compararemos los resultados obtenidos con el cálculo numérico para la ecuación (5.2.1). Para ello, se empleará el método de Runge Kutta de orden 4 en el entorno de MATLAB.

Es por ello que primeramente, se expondrá el método de Runge Kutta de orden 4 y posteriormente se mostrarán los resultados obtenidos.

6.1. Descripción del método de Runge Kutta de orden 4

Al resolver ciertas ecuaciones diferenciales ordinarias, es necesario aplicar alguno de los diversos métodos numéricos donde se obtiene una aproximación de la solución debido a que dicha solución no puede ser calculada de forma analítica (Digital, s.f.).

El realizar un cálculo numérico permite obtener una sucesión de puntos distintos cuyas coordenadas se aproximen a las coordenadas de los puntos de la curva real de la solución. Dichos problemas de valores iniciales deben ser de la forma:

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y)$$

$$y(x_0) = y_0.$$

El método de Runge Kutta de orden m se construye a partir del desarrollo de series de Taylor. Es uno de los métodos más efectivos porque proporciona un pequeño margen de error con respecto a la solución real y permite una implementación en software de manera sencilla.

El método surge al suponer una regla de integración de la forma:

$$y_{n+1} = y_n + h(\alpha_1 k_1 + \alpha_2 k_2 + \alpha_3 k_3 + \alpha_4 k_4)$$

donde h es el tamaño del paso por iteración, dicho de otra forma, es el incremento Δx_n entre x_n y x_{n+1} ; $k_1 = f(x_n, y_n)$ y $k_i = f(x_n + \lambda_i h, y_n + \mu_i k_{i-1} h)$, $i = 2, \dots, m$ y las constantes α_i , λ_i y μ_i se determinan al hacer coincidir las expresiones formuladas con el polinomio de Taylor de orden m para resolver un sistema de ecuaciones.

En el presente trabajo se empleará el método de Runge Kutta de orden 4 para la construcción numérica de la protuberancia viajera. Por lo que la solución del sistema de ecuaciones asociado con la formulación anterior para $m = 4$ se presenta a continuación:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4),$$

$$k_1 = f(x_n, y_n),$$

$$k_2 = f(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_1),$$

$$k_3 = f(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_2),$$

$$k_4 = f(x_n + h, y_n + hk_3).$$

De esta manera se puede hacer el cálculo numérico de una ecuación diferencial.

6.2. Resolución numérica del modelo de Amari con pesos asimétricos

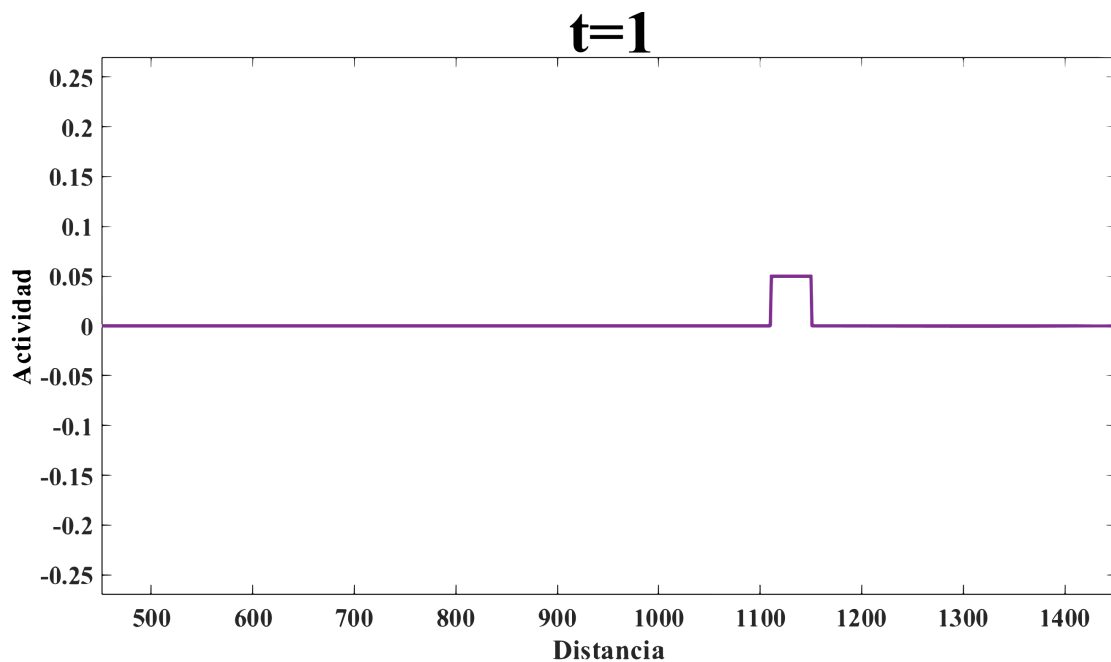


Figura 6.2.1: La gráfica muestra el impulso en el tiempo $t = 1$.

En este apartado se muestran los resultados obtenidos por medio de una rutina numérica usando el *Modelo de Amari* en el entorno de MATLAB (Ver ecuación (5.2.1)), que permite la construcción de una protuberancia viajera. Los parámetros para la función W vienen dados en la Tabla 5.2.1.

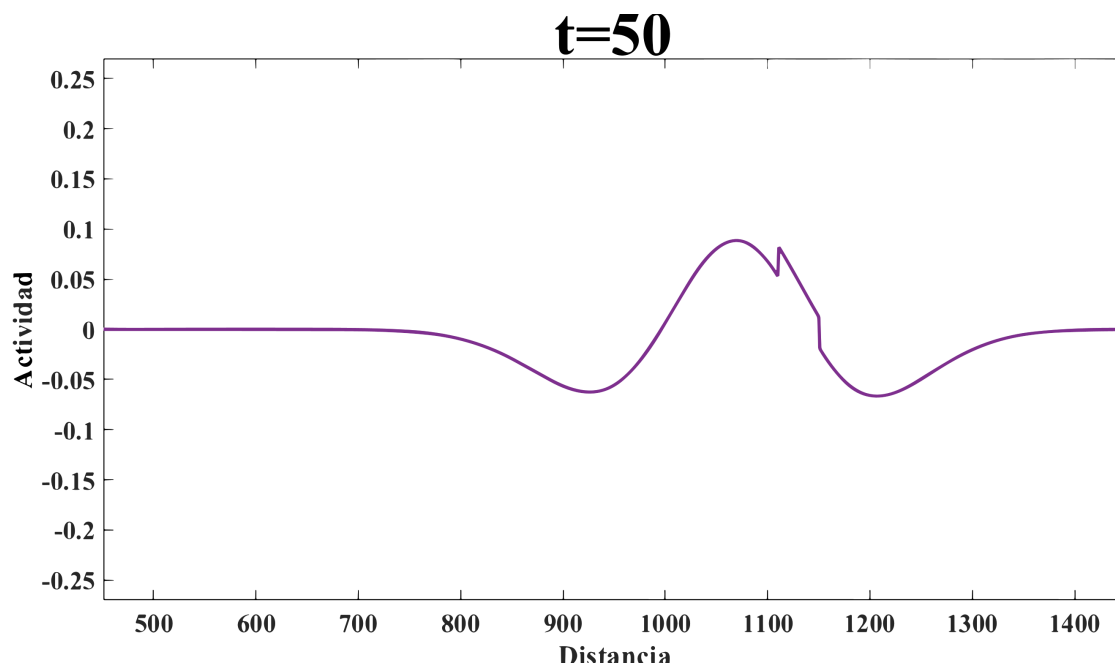


Figura 6.2.2: La gráfica muestra el inicio de la propagación hacia la izquierda después del impulso en el tiempo $t = 50$.

Comenzando con un impulso en un grupo de 40 columnas corticales localizadas en la zona central de un conjunto de 1450 columnas corticales. La actividad de este grupo de 40 columnas corticales es la misma para todas y supera el umbral $\theta = 0.03$ (Figura 6.2.1).

Al ejecutar el método de Runge Kutta de orden 4 para la ecuación (5.2.1) en un periodo de 2000 unidades de tiempo, hay propagación de actividad con la forma de protuberancia viajera como se aprecia en la Figura 5.2.5 que describiremos en las gráficas de esta sección.

La Figura 6.2.2 muestra la actividad para $t = 50$, notando que se mantiene la actividad después del impulso y que la propagación se dirige hacia la izquierda. En la gráfica de la Figura 6.2.3, se presenta la formación de la protuberancia para $t = 100$,

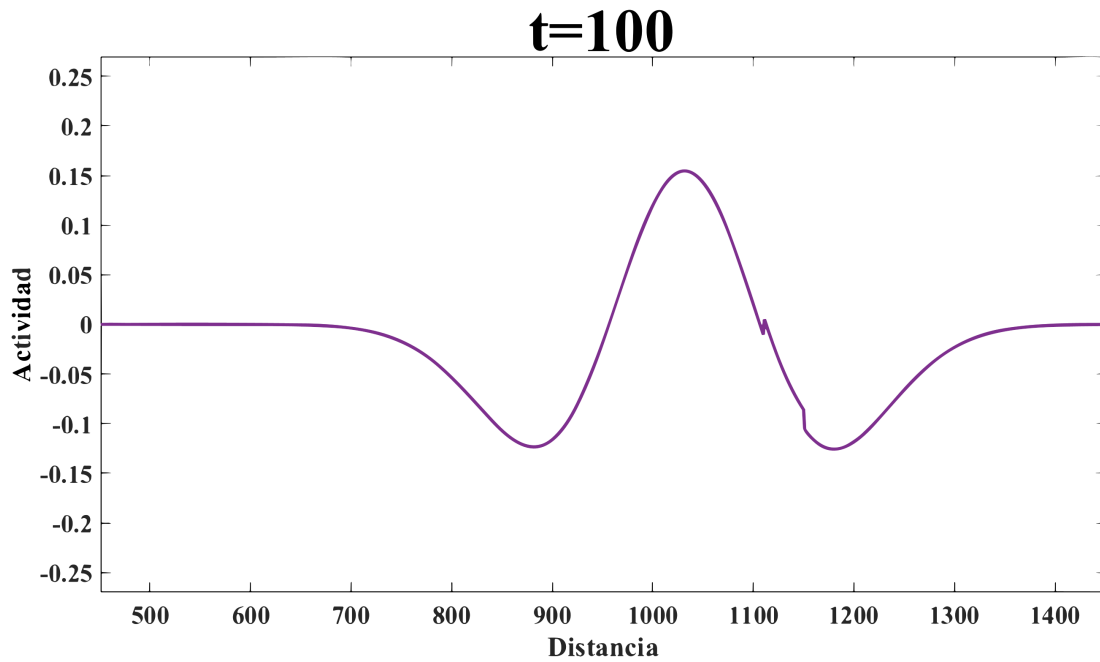


Figura 6.2.3: La gráfica muestra la formación de la protuberancia viajera hacia la izquierda en el tiempo $t = 100$.

por lo que vemos, que la actividad continúa sin decaer y el pico de activación de mueve transitoriamente hacia la izquierda. Se puede visualizar en la gráfica de la Figura 6.2.4 cuando $t = 500$ que se logra obtener una protuberancia viajera tipo *sombrero de mago* semejante a la forma mostrada en la Figura 5.2.5. Esto nos indica que podemos generar una protuberancia viajera que se dirige hacia la izquierda sin que se pierda la actividad de forma inmediata (relativamente hablando).

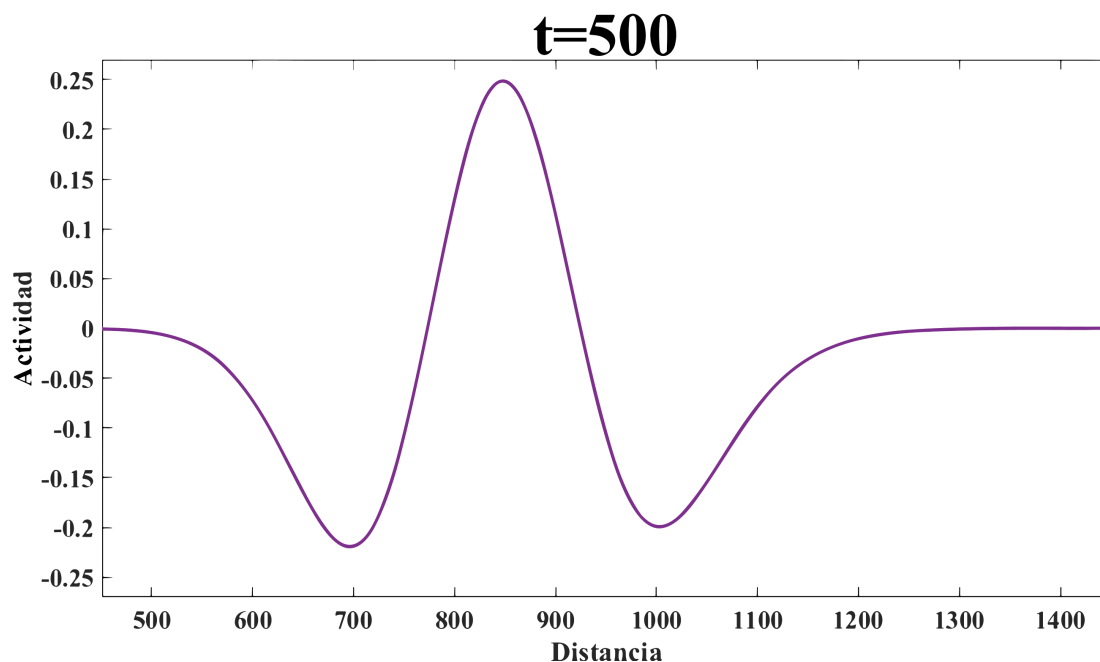


Figura 6.2.4: La gráfica muestra la propagación similar a la gráfica que se presenta en la Figura 5.2.5 hacia la izquierda en el tiempo $t = 500$.

Recordemos que en el capítulo anterior se mencionó que la reducción de la ecuación diferencial parcial (5.2.2) daría como resultado una ecuación diferencial lineal (5.2.5) con un diferente marco de referencia, pues al elegir el cambio de variable $z = x + ct$, se seleccionaba una dirección del plano ($t \times z$). De acuerdo con las condiciones de existencia, sobre esta línea podría propagarse una protuberancia viajera con una velocidad positiva, con dirección de la propagación de derecha a izquierda. Con la simulación, se corroboró este hecho, debido a que en las gráficas de esta sección (Figura 6.2.1, Figura 6.2.2, Figura 6.2.3 y Figura 6.2.4), se puede apreciar que después del impulso, se va formando la protuberancia y se va desplazando hacia la izquierda cuando el tiempo $t \geq 0$, aumenta.

6.3. Cálculos de velocidad de protuberancia viajera de las simulaciones numéricas y comparación con las condiciones de existencia analíticas

De acuerdo a la simulación numérica de una protuberancia viajera en un periodo de 2000 unidades de tiempo, se calculó la velocidad de propagación y el ancho de la protuberancia viajera. La velocidad de la protuberancia construida tiene un valor de $c = 0.6$ y el ancho de la protuberancia fue de $a = 2.07$. Por lo que los valores obtenidos se aproximan a las componentes del primer par de parámetros que satisface la condición de existencia mostrados en el Capítulo 5: $(0.606515, 2.00915)$ (Ver Figura 5.2.4). Por lo tanto, decimos que este par de parámetros determinan las condiciones de existencia de soluciones de tipo protuberancia viajera a partir del *Modelo de Amari*.

Podemos concluir que la simulación numérica permitió una visualización de la protuberancia viajera evocada por un estímulo inicial semejante a la protuberancia viajera obtenida por medio de la solución analítica (5.2.5) al emplear los mismos parámetros. Incluso se consiguieron los mismos valores para los parámetros a y c .

De acuerdo a las definiciones sobre estabilidad mostradas en el Capítulo 1, posiblemente, la solución asociada a los parámetros a y c es estable, pues, debido a una serie de ensayos con la simulación donde se variaron ligeramente los parámetros para la función de *sombrero de mago*, se siguió observando la propagación de una protuberancia viajera. De igual manera, se piensa que el otro par de parámetros visualizados en la Figura 5.2.4, corresponden a una solución inestable, debido a la sensibilidad con los otros parámetros involucrados y al no poder obtener soluciones con la velocidad

indicada en dicho par.

Se distingue que la actividad se va transfiriendo en una región de ancho a conforme se traslada la protuberancia viajera, debido al retraso en la conducción axonal. Este comportamiento se contrasta con la protuberancia estacionaria, pues las conexiones sinápticas se dan de manera inmediata únicamente aumentando la región de alcance desde el punto de partida en el estímulo evocado.

Es interesante el análisis realizado para el *Modelo de Amari*, ya que la protuberancia viajera permite visualizar la influencia de la intercomunicación entre las neuronas para la propagación de la actividad sináptica entre columnas corticales con interacciones espaciales no homogéneas. Además, podemos apreciar la efectividad del modelo debido a que se evidenció la congruencia de toda la rigurosidad matemática con lo calculado a modo de aproximación en este capítulo.

Conclusión

Han pasado más de 50 años y el trabajo realizado por Hodgkin y Huxley sigue siendo la base para poder hacer análisis y modelos matemáticos exclusivos sobre la dinámica neuronal desde diferentes enfoques y escalas.

Un ejemplo es este trabajo, debido a que se manejaron dos escalas: a nivel de una sola neurona al analizar la estabilidad del *Sistema dinámico de Hodgkin-Huxley con modificaciones de Soto-Alexandrov* y al describir la *Ecuación de Cable*; y a nivel de poblaciones neuronales al calcular las condiciones de existencia para la *solución de tipo protuberancia viajera con pesos asimétricos*.

El sistema de ecuaciones diferenciales de Hodgkin y Huxley permitió la creación de un sistema dinámico que ha permitido una serie de experimentos exhaustivos tanto en células ciliadas como en neuronas aferentes primarias del sistema vestibular de roedores.

Además, dicho sistema de ecuaciones diferenciales puede derivar una sola ecuación a través de una simplificación, por ejemplo, una ecuación en derivadas parciales como lo es la *Ecuación de Cable* y la *Ecuación integro-diferencial de Amari*, donde en ésta última, se pudo reducir aún más a una ecuación diferencial lineal ordinaria.

Propiamente, al analizar la estabilidad del *Sistema dinámico de Hodgkin-Huxley con modificaciones de Soto-Alexandrov*, se encontró un atractor estable con una región de atracción delimitada por un ciclo límite inestable, donde, para condiciones iniciales dentro de la región de atracción, las soluciones tenderán a ese atractor. Mientras que para el ciclo límite inestable, las soluciones cercanas y fuera de esta órbita cerrada, se alejarán, dirigiéndose hacia otro ciclo límite mucho mayor y que lo rodea. Éste ciclo límite es estable, debido que para condiciones iniciales externas cercanas, las soluciones se acercarán a esta órbita cerrada.

Por otro lado, el enfoque que proporciona la *Ecuación de Cable*, nos permite conocer la influencia de la longitud del axón para generar un potencial de acción. La descripción de los elementos de la ecuación, permitió reconocer la influencia de un circuito equivalente para este modelo, al hacer las analogías de los elementos de un circuito en paralelo con las propiedades de conductividad tanto en interior como en el exterior de la neurona de acuerdo con su naturaleza.

En cuanto a la discusión sobre la presencia de protuberancias viajeras en grabaciones clínicas, se mostró la importancia del estudio de éstas. Evidentemente, el análisis de las protuberancias viajeras es gran escala, el cual, permite un inmenso mundo de posibles enfoques y suposiciones. Sin embargo, el enfoque presentado en estas páginas, nos aproxima al entorno real de la actividad cerebral, pues el *Modelo de Amari* nos permite suponer que los pesos en la protuberancia son asimétricos, es decir, la influencia de las neuronas de las columnas corticales vecinas a las neuronas de la columna cortical activa, no tiene que ser en todas a la misma magnitud.

El poder generar la propagación de una protuberancia viajera con ciertos parámetros iniciales, nos permite ejemplificar la eficiencia del *Modelo de Amari* para ser

considerado en otras investigaciones de campos neuronales.

Asimismo, la *Ecuación de Cable*, nos permite reflexionar acerca de la modelación del potencial de acción, considerando la geometría de la célula neuronal, por el hecho de que a medida que se propaga el potencial de acción a través de la célula, se disminuye la señal cuando la distancia de propagación, crece.

De igual importancia, sigue siendo el *Sistema dinámico de Hodgkin-Huxley con modificaciones de Soto-Alexandrov* para la creación de biosensores del sistema vestibular, y por qué no, de otras investigaciones que puedan encontrar la utilidad en el parámetro h_k para el ion de potasio en la dinámica neuronal.

Bibliografía

- Agarwal, G., Stevenson, I., Berényi, A., Mizuseki, K., Buzsáki, G., & Sommer, F. (2014). Spatially distributed local fields in the hippocampus encode rat position. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1250444>
- Aleksandrov, V. V., Burgov, D. I., & Tikhonova, K. V. (2017). Transición determinística en sistema biestable.
- Aleksandrova, O. V., Aleksandrov, V. V., KoZIK, I. A., & Semenov, Y. S. (2021). A Modification of the Hodgkin-Huxley Model and a Mathematical Interpretation of the Principal Neurophysiological “All-or-None” Law. *Moscow University Mechanics Bulletin*, 76(3).
- Amari, S.-I. (1977). Dynamics of Pattern Formation in Lateral-Inhibition Type Neural Fields. *Biol. Cybern.*, 27(2). <https://doi.org/10.1007/BF00337259>
- Angelucci, A., Levitt, J., Walton, E., Hupe, J., Bullier, J., & Lund, J. (2002). Cortical point-spread function and long-range lateral interactions revealed by real-time optical imaging of macaque monkey primary visual cortex. *J Neurosci*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-19-08633.2002>
- Arnold, D., & Polking, J. C. (2003). Pplane Matlab [[Accesado 20-nov-2022]].
- Bahramisharif, A., van Gerven, M., Aarnoutse, E., Mercier, M., Schwartz, T., Foxe, J., Ramsey, N., & Jensen, O. (2013). Propagating neocortical gamma bursts

-
- are coordinated by traveling alpha waves. *J Neurosci*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2455-13.2013>
- Bringuier, V., Chavane, F., Glaeser, L., & Frégnac, Y. (1999). Horizontal propagation of visual activity in the synaptic integration field of area 17 neurons. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.283.5402.695>
- Digital, R. (s.f.). ANEXO V. Método de Runge-Kutta para Ecuaciones Diferenciales. [[Accesado 20-nov-2022]]. <https://repositorio.upct.es/bitstream/handle/10317/282/ANEXO%20V.M%C3%89TODO%20DE%20RUNGE-KUTTA.pdf?sequence=8>
- Ermentrout, G., & Terman, D. (2010). En S. Antman, J. Marsden, S. L. & S. Wiggins (Eds.), *Interdisciplinary Applied Mathematics Mathematical Foundations of Neuroscience* (pp. 331-336). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-87708-211>
- Farkas., M. (1994). *Applied Mathematical Sciences Periodic Motions* (Vol. 104). Springer-Verlag.
- Fernández, C., Vázquez, F. J., & Vegas, J. M. (2003). *Ecuaciones diferenciales y en diferencias. Sistemas dinámicos*. THOMSON.
- Fries, P., Reynolds, J., Rorie, A., & Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1055465>
- Girard, P., Hupé, J., & Bullier, J. (2001). Feedforward and feedback connections between areas V1 and V2 of the monkey have similar rapid conduction velocities. *J Neurophysiol*. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.3.1328>
- Grinvald, A., Lieke, E., Frostig, R., & Hildesheim, R. (1994). Cortical point-spread function and long-range lateral interactions revealed by real-time optical imaging of macaque monkey primary visual cortex. *J Neurosci*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-05-02545.1994>

-
- Han, F., Caporale, N., & Dan, Y. (2008). Reverberation of recent visual experience in spontaneous cortical waves. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.08.026>
- Hebb, D. (2005). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. *Psychology Press*.
- Jordan, D., & Smith, P. (2007). *Nonlinear Ordinary Differential Equations: An Introduction for Scientists and Engineers*. Oxford University Press.
- Maris, E., Fries, P., & van Ede, F. (2016). Diverse Phase Relations among Neuronal Rhythms and Their Potential Function. *Trends Neurosci*. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.12.004>
- Maris, E., Womelsdorf, T., Desimone, R., & Fries, P. (2013). Rhythmic neuronal synchronization in visual cortex entails spatial phase relation diversity that is modulated by stimulation and attention. *Neuroimage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.007>
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S., & Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *J Neurosci*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004>
- Maynard, E., Nordhausen, C., & Normann, R. (1997). The Utah intracortical Electrode Array: a recording structure for potential brain-computer interfaces. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. [https://doi.org/10.1016/s0013-4694\(96\)95176-0](https://doi.org/10.1016/s0013-4694(96)95176-0)
- Muller, L., Chavane, F., Reynolds, J., & Sejnowski, T. (2018). Cortical travelling waves: Mechanisms and computational principles. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.20>
- Muller, L., Piantoni, G., Koller, D., Cash, S., Halgren, E., & Sejnowski, T. (2016). Rotating waves during human sleep spindles organize global patterns of activity that repeat precisely through the night. *eLife*. <https://doi.org/10.7554/eLife.17267>

-
- Muller, L., Reynaud, A., Chavane, F., & Destexhe, A. (2014). The stimulus-evoked population response in visual cortex of awake monkey is a propagating wave. *Nature Communications*.
- Perko, L. (1991). *Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer-Verlag.
- Perrard, S., Fort, E., & Couder, Y. (2016). Wave-Based Turing Machine: Time Reversal and Information Erasing. *Phys Rev Lett*. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.117.094502>
- Philip, H. (2002). *Ordinary Differential Equations*. Society for Industrial; Applied Mathematics.
- Pinto, D., Patrick, S., Huang, W., & Connors, B. (2005). Initiation, propagation, and termination of epileptiform activity in rodent neocortex in vitro involve distinct mechanisms. *J Neurosci*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2278-05.2005>
- Prechtl, J., Cohen, L., Pesaran, B., & Mitra, D., PP.and Kleinfeld. (1997). Visual stimuli induce waves of electrical activity in turtle cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.14.7621>
- Rubin., A. (2004). *Biofísica Procesos Celulares* (Vol. 2). Editorial de Moscú.
- Sadovnichii, V., Aleksandrov, V. V., Aleksandrova, T., Vega, R., & Soto, E. (2011). Information process in the lateral semicircular canals. *Doklady biological sciences : proceedings of the Academy of Sciences of the USSR, Biological sciences sections / translated from Russian, 436*, 1-5. <https://doi.org/10.1134/S0012496611010030>
- Sadovnichii, V. A., Aleksandrov, V. V., Aleksandrova, T. B., Konovalenko, I. S., Tikhonova, K. V., Shulenina, N. E., & Soto, E. (2021). The Galvanic Correction of the Gaze Stabilization Neural Control: Part 1. *Moscow University Mechanics Bulletin, 76*(6).
- Sánchez, J., Jofré, M., & M., B. (2018). Las ondas alfa del electroencefalograma cuantificado y su relación con la evocación imaginaria de contenidos diferenciados. *PSIUC, (4)*.

-
- Sejnowski, T. (1999). The book of Hebb. *Neuron*. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81025-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81025-9)
- Shilnikov, L. P., Shilnikov, A. L., Turaev, D. V., & Chua, L. O. (2001). *Methods of Qualitative Theory in Nonlinear Dynamics*. World Scientific, Singapore.
- Shoham, D., Glaser, D., Arieli, A., Kenet, T., Wijnbergen, C., Toledo, Y., & Hildesheim, A., R. Grinvald. (1999). Imaging cortical dynamics at high spatial and temporal resolution with novel blue voltage-sensitive dyes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81027-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81027-2)
- Simons, G. F., & Krantz, S. G. (2007). *Differential equations Theory, Technique, and Practice*. Mc Graw Hill.
- Sit, Y., Chen, Y., Geisler, W., Miikkulainen, R., & Seidemann, E. (2009). Complex dynamics of V1 population responses explained by a simple gain-control model. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.041>
- Stettler, D., Das, A., Bennett, J., & Gilbert, C. (2002). Lateral connectivity and contextual interactions in macaque primary visual cortex. *Neuron*. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01029-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01029-2)
- Swadlow, H., & Waxman, S. (2012). Axonal conduction delays. *Scholarpedia*.
- Takahashi, K., Kim, S., Coleman, T. P., Brown, K. A., Suminski, A. J., Best, M. D., & Hatsopoulos, N. G. (2015). Large-scale spatiotemporal spike patterning consistent with wave propagation in motor cortex. *Nature communications*, 6. <https://doi.org/10.1038/ncomms8169>
- Tikhonova, K. V. (2019). Mathematical problems of activity correction of vestibular mechanoreceptors. *Candidate's Dissertation in Mathematics and Physics*.
- Trevelyan, A., Sussillo, D., & Yuste, R. (2007). Feedforward inhibition contributes to the control of epileptiform propagation speed. *J Neurosci*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0145-07.2007>

-
- van Ede, F., van Pelt, S., Fries, P., & Maris, E. (2015). Both ongoing alpha and visually induced gamma oscillations show reliable diversity in their across-site phase-relations. *J Neurophysiol.* <https://doi.org/10.1152/jn.00788.2014>
- van Kerkoerle, T., Self, M., Dagnino, B., Gariel-Mathis, M., Poort, J., van der Togt, C., & Roelfsema, P. (2014). Alpha and gamma oscillations characterize feedback and feedforward processing in monkey visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* <https://doi.org/10.1073/pnas.1402773111>
- Wilson, H. R., & Cowan, J. D. (1972). Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons. *Biophysical Journal*, *12*(1), 1-24. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(72\)86068-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3495(72)86068-5)
- Xu, W., Huang, X., Takagaki, K., & Wu, J. (2007). Compression and reflection of visually evoked cortical waves. *Neuron.* <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.016>