



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS
FÍSICO MATEMÁTICAS**

*Análisis matemático y computacional del
modelo de Hodgkin Huxley modificado y
simplificado.*

Tesis para obtener el título de
Doctor en Ciencias Matemáticas

Presentado por:

*M.C. MARÍA ALICIA LIZBETH ANGELES
VÁZQUEZ*

Dirigido por:

*DR. VLADIMIR V. ALEXANDROV
DR. ALEXANDRE GREBENNIKOV*

PUEBLA, PUE., AGOSTO 2017



BUAP

DRA. LIDIA AURORA HERNÁNDEZ REBOLLAR
SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y
ESTUDIOS DE POSTGRADO, FCFM-BUAP
P R E S E N T E:

Por este medio le informo que el(la) C:

MARÍA ALICIA LIZBETH ÁNGELES VÁZQUEZ

estudiante del Doctorado en Ciencias (Matemáticas), ha cumplido con las indicaciones que el Jurado le señaló en el Coloquio que se realizó el día 22 de junio de 2016, con la tesis titulada:

***“ANÁLISIS MATEMÁTICO Y COMPUTACIONAL DEL MODELO
DE HODKING HUXLEY MODIFICADO Y SIMPLIFICADO”***

Por lo que se le autoriza a proceder con los trámites y realizar el examen de grado en la fecha que se le asigne.

A T E N T A M E N T E.

H. Puebla de Z, a 9 de agosto de 2017

DR. FERNANDO MACÍAS ROMERO
COORDINADOR DEL POSGRADO
EN MATEMÁTICAS.



DR.FMR/mtrv

80 AÑOS
DE UNIVERSIDAD

Facultad
de Ciencias
Físico Matemáticas

Av. San Claudio y 18 sur, edif. 111 A,
Ciudad Universitaria, Col. San
Manuel, Puebla, Pue. C.P. 72570
01 (222) 229 55 00 Ext. 7550 y 7552

Índice General

Dedicatorias	IX
Agradecimientos	XI
Introducción	1
1. Antecedentes y Modelo del tipo de HH modificado y simplificado de actividad neuronal.	7
1.1. Antecedentes fisiológicos.	7
1.1.1. Mecanismos de la recepción sensorial.	9
1.1.2. Las células nerviosas.	10
1.1.3. Sistema Vestibulo-ocular y reflejo vestibulo ocular (ROV)	12
1.2. Modelo clásico de Hodgkin - Huxley (axón gigante de calamar).	14
1.2.1. Modelo de Hodgkin- Huxley simplificado de orden 2.	17
1.3. Modelo de FitzHugh - Nagumo.	17
1.4. Modelo del tipo FitzHugh Nagumo propuesto por John Rinzel.	20
1.5. Modelo de Hodgkin- Huxley modificado y simplificado de orden 2 (Jeff Moehlis).	23
1.6. Modelo matemático modificado empleado en la prótesis vestibular.	25
1.7. Antecedentes matemáticos.	28
1.7.1. Órbitas periódicas y ciclos límites.	30
1.7.2. Estabilidad Orbital por Poincaré.	30
1.7.3. Estabilidad estructural.	31
1.7.4. Descripción matemática de ruido blanco gaussiano.	31
2. Análisis determinístico del modelo de Soto-Alexandrov.	35
2.1. Modelo de Hodgkin- Huxley modificado de orden 2 y planteamiento del análisis computacional.	35
2.1.1. Modelo de Hodgkin- Huxley modificado de orden 2.	35
2.1.2. Planteamiento del análisis computacional de la neurona aferente primaria.	38
2.2. Análisis algebraico: búsqueda de los puntos críticos y análisis de estabilidad de ellos.	39
2.3. Análisis y búsqueda de ciclo límite, puntos de bifurcación y análisis de estabilidad del ciclo límite con ayuda del teorema de Poincaré.	48
2.3.1. Puntos de bifurcación.	50

2.3.2. Existencia y estabilidad del ciclo límite.	55
2.3.3. Regiones de atracción	57
2.4. Descripción de pertenencia del modelo de S-A a la clases de sistemas “grósiérs” según la clasificación de Andronov-Pontriaguin.	64
3. Modificación estocástica del modelo de HH propuesto por Soto-Alexandrov.	67
3.1. Variantes de modificaciones estocásticas del modelo de HH.	67
3.2. Aproximaciones de ruido blanco y cálculos.	69
3.3. Modelo modificado propuesto por S-A y canal de aproximación de ruido blanco gaussiano.	70
3.4. Ráfaga (Bursting)	73
3.5. Análisis de las sucesiones de las espigas del modelo de S-A con modificación estocástica según se varía la intensidad de ruido blanco.	79
4. Algoritmo de corrección con estimulación galvánica de la actividad de las neuronas aferentes primarias.	83
4.1. Estimulación galvánica	84
4.2. Planteamiento y estructura del algoritmo de estimulación galvánica vestibular para $I_0 \equiv cte < I_{syn}^*$	85
4.3. Estimulación galvánica para el modelo de S-A.	85
4.4. Estimulación galvánica determinística y su aplicación.	88
4.5. Aplicación	88
4.6. Estimulación galvánica con modificación estocástica.	92
Conclusiones	94
A. Apéndice I	99
Bibliografía	100
Artículos	111

Índice de figuras

1.1.	<i>Aparato del Sistema Vestibular [63].</i>	8
1.2.	<i>Canales semicirculares, utrículo y sáculo [7].</i>	8
1.3.	<i>Esquema de la sucesión de eventos que surgen en el sistema vestibular ante un estímulo mecánico [7].</i>	9
1.4.	<i>Tipos de neurona. En la parte superior izquierda la neurona bipolar, en la parte superior derecha es la neurona multipolar y en la parte inferior la neurona monopolar [2].</i>	10
1.5.	<i>Fases del espiga al introducirse un impulso [11].</i>	11
1.6.	<i>Esquema del reflejo vestibulo-ocular cuando la cabeza tiene una rotación pasiva a la izquierda [5].</i>	13
1.7.	<i>Ceroclinas de las ecuación (1.9) y (1.10) del modelo clásico simplificado de H.-H. cuando $n+h=0.85$</i>	18
1.8.	<i>Solución de (1.11) con corriente de estímulo $I = 0.2$. Observamos espigas, para un tiempo de 0 a 3</i>	19
1.9.	<i>Solución de (1.12) con corriente de estímulo $I = 0.2$, para un tiempo de 0 a 3</i>	19
1.10.	<i>Plano de fase de las ecuaciones (1.11)- (1.12) con corriente de estímulo cuando $\alpha = 0.1$ e $I = 0$, cuando $f(v, w) = +v(v - \alpha)(1 - v) - w$.</i>	20
1.11.	<i>Plano fase del modelo (1.16) para un estímulo de $12\mu A/cm^2$ [54].</i>	21
1.12.	<i>Plano fase del modelo (1.16) para un estímulo de $15\mu A/cm^2$ [54].</i>	22
1.13.	<i>Proyecciones, n Vs. V, de estable (curva exterior) e inestables (interior) de las ecuaciones HH para cuatro valores de corriente constante $I(\mu A/cm^2)$. Temperatura a $18.5^\circ C$, el punto crítico, se muestra con un +, es estable para estos valores de I. [55].</i>	23
1.14.	<i>Plano de fase de las órbitas periódicas [42].</i>	24
1.15.	<i>Esquema del plano de fase de las órbitas periódicas. La línea punteada es la ceroclina del sistema, para una trayectoria que sigue la trayectoria de M_s, y que pase cerca de M puede: a) cruzar la ceroclina y va hacia el punto fijo; o bien, (b,c) a lo largo de una excursión puede regresar a M_s, con oscilaciones periódicas relajadas. En b) hay una órbita periódica inestable que rodea al punto fijo estable.[42]</i>	25
2.1.	<i>Valor de la variable h_K para valores de $V \in [-60mV, 60mV]$.</i>	36

2.2.	Ceroquinas de modelo (2.1)-(2.2), la primer línea de color azul es para $I_{st} = 0.5\mu A/cm^2$, la segunda es para un valor de $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$, la línea de color negro es la ceroquina para la cual se tiene el centro, es decir, $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$, las otras líneas azules corresponden a $I_{st} = 2\mu A/cm^2$ e $I_{st} = 20\mu A/cm^2$ respectivamente	40
2.3.	Ceroquinas de modelo (2.1)-(2.2) en el mínimo local para distintos valores de I_{st}	41
2.4.	<i>Puntos críticos de los valores de la tabla 2.5. Las estrellas de color azul son los puntos críticos asociados a los valores de $0 < I_{st} \leq 0.6\mu A/cm^2$ están sobre el eje real, tomando valores $0.7\mu A/cm^2 \leq I_{st} \leq 1.13358\mu A/cm^2$ debido a que son valores muy pequeños (focos estables) se encuentran muy pegados antes del eje imaginario puntos de color azul. Sobre el eje imaginario se encuentran los dos centros estrellas de color negro , el primero que interseca al eje imaginario en $0.3715i$ y $-0.3715i$. Los puntos de color rojo son los focos inestables.</i>	46
2.5.	<i>Gráfico ampliado de la gráfica 2.4 de los puntos críticos de los valores de la tabla 2.5 cerca del primer centro, cuando $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$.</i>	47
2.6.	Potencial de membrana cuando $I_{st} = 0.97\mu A/cm^2$ para condiciones iniciales $(v_0, n_0) = (-37mV, 0.5)$	48
2.7.	a) Potencial de membrana para la ecuación (2.1) para un valor de $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ y b) plano fase para condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-45.66mV, 0.11)$	49
2.8.	Diagrama de bifurcación de los puntos críticos del modelo. Los nodos estables están representados por los círculos azules, los focos estables con asteriscos de color rojo, el centro es una estrella de color negro y por ultimo los focos inestables con signo de más azul	52
2.9.	Ajuste de la parte real del modelo.	54
2.10.	Esquema de puntos críticos para distintos valores de I_{st}	55
2.11.	Regiones de atracción de los atractores puntuales para cada valor de I_{st} . a) Para $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ y b) para $I_{st} = 1\mu A/cm^2$	58
2.12.	Regiones de atracción de los atractores puntuales para cada valor de I_{st} . a) Para $I_{st} = 1.1\mu A/cm^2$ y b) para $I_{st} = 1.1476\mu A/cm^2$	59
2.13.	Plano fase para $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ para distintas condiciones iniciales, dos en la región de atracción del ciclo límite y una en la región del punto atractor.	61
2.14.	Plano fase para cada valor de I_{st} , en cada figura las flechas esquematizan las trayectorias.	62
2.15.	Esquema de los planos fases para distintos valores de I_{st} con condiciones iniciales en la región de atracción del ciclo límite $(v_0, n_0) = (-45.66mV, 0.11)$. I_{st} . a) Para $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$, b) para $I_{st} = 1\mu A/cm^2$, c) para $I_{st} = 1.1\mu A/cm^2$ y d) para $I_{st} = 1.1476\mu A/cm^2$	63
2.16.	Esquema de pertenencia a los sistemas “grossiérs” en función del parámetro I_{st} , PPB es el primer punto de bifurcación $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$, SPB es el segundo punto de bifurcación, las siglas SG se refieren a sistemas “grossiérs”.	65

3.1. Espigas para un valor de $I_{st} = 0.98\mu A/cm^2$ con condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual. a) Para $\gamma_0 = 0.1\mu A/cm^2$, b) para $\gamma_0 = 0.2\mu A/cm^2$, c) para $\gamma_0 = 7\mu A/cm^2$	71
3.2. Espigas para un valor de $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ con condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual. a) Para $\gamma_0 = 0.1\mu A/cm^2$, b) para $\gamma_0 = 0.2\mu A/cm^2$, c) para $\gamma_0 = 7\mu A/cm^2$	72
3.3. Espigas para una $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$	74
3.4. Solución de la ecuación (4.1) con varias intensidades de ruido blanco gaussiano y para condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual.	75
3.5. Solución de la ecuación (4.1) con varias intensidades de ruido blanco gaussiano y para condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual con $I_{st} = 1\mu A/cm^2$	76
3.6. Descarga de una neurona aferente vestibular ante diferentes intensidades de estímulo. Se muestran registros intracelulares de la descarga de potenciales de acción ante tres estímulos de intensidad creciente. La neurona tenía un potencial de reposo de -67 mV. La calibración en el registro superior aplica a los tres registros. La línea punteada representa cero mV.	77
3.7. Solución de la ecuación (4.1) con varias corrientes de estímulo con las siguientes condiciones iniciales $(v_0, n_0) = (-67mV, 0.1)$	78
3.8. Número promedio de espigas del modelo (4.1)-(4.2) con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$	80
3.9. Número promedio de espigas para distintas intensidades de ruido blanco y una $I_{st} = 0.97\mu A/cm^2$ con intervalos de confianza, con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$	81
3.10. Número promedio de espigas para distintas intensidades de ruido blanco y una $I_{st} = 1\mu A/cm^2$ con intervalos de confianza, con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$	81
4.1. Registro de actividad eléctrica de las neuronas aferentes vestibulares de la preparación del vestíbulo aislado en dos condiciones experimentales. En ambos casos se trata de registros extracelulares multiunitarios. En el registro de la izquierda, se registra un conjunto de neuronas aferentes en condiciones control y luego de una inclinación de la plataforma de registro de 30 grados. Al inicio del estímulo se produce un aumento de la actividad que decae (fenómeno de adaptación) hasta un valor estable. Al término del estímulo mecánico se observa una ligera depresión de la descarga neuronal. En la parte derecha, mismas condiciones de registro, pero en este caso luego de un periodo control se aplica un potencial eléctrico de campo de $10\mu A$ (línea azul). Se puede observar que la descarga de las neuronas es similar a la que se produce con el estímulo mecánico, con un aumento inicial de actividad seguido de un fenómeno de adaptación que hace decaer la respuesta aunque el estímulo se mantiene constante. Al final del estímulo se observa una depresión de la actividad. La línea punteada representa cero impulsos por segundo (ips), agradecemos nuevamente al Dr Soto por esta figura.	87

4.2.	Potencial de membrana cuando $I_0 = 1\mu A/cm^2$ para condiciones iniciales $(v_0, n_0) = (-37mV, 0.5)$ [4].	88
4.3.	Potencial de membrana del modelo (4.1)-(4.2) con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-39mV, 0,3)$ para $P(t) = 1 + sign(\text{sen}(\omega_0 t))$	89
4.4.	<i>Esquema del reflejo vestibulo- ocular cuando la cabeza tiene una rotación pasiva a la izquierda [5].</i>	91
4.5.	Esquema de estimulación galvánica con electrodos atrás de las orejas [4]. . .	91
4.6.	Potencial de membrana del modelo (4.1)-(4.2) con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-37mV, 0,5)$, para un valor de $I_0 = 1\mu A/cm^2$ y $P(t) = 1 + sign(\text{sen}(\omega_0 t))$, e intervalo de tiempo de 100ms.	93

Índice de tablas

1.1.	<i>Valores de los parámetros utilizados en el modelo clásico de HH [31]</i>	16
1.2.	<i>Funciones utilizados en el modelo de la prótesis vestibular [51].</i>	27
1.3.	<i>Valores numéricos utilizados en el modelo de la prótesis vestibular [51].</i>	28
2.1.	<i>Funciones del modelo modificado de HH propuesto por Soto - Alexandrov.</i>	37
2.2.	<i>Valores numéricos del modelo modificado de HH propuesto por Soto - Alexandrov.</i>	37
2.3.	<i>Derivadas de las funciones del modelo modificado de HH propuesto por Soto - Alexandrov.</i>	42
2.4.	<i>Valores de la matriz del sistema (2.5) con sus puntos críticos asociados a cada valor de I_{st}.</i>	44
2.5.	<i>Valores de los puntos críticos del modelo simplificado de HH propuesto para distintos valores de I_{st} y raíces de la ecuación característica.</i>	45
2.6.	<i>Algunos valores de I_{st} en el que el ciclo límite es estable orbitalmente por el teorema de Poincaré.</i>	56
A.1.	<i>Coefficientes $\{a_{n-i+1}\}$ para la prueba de normalidad de Shapiro Wilk [43]</i>	100
A.2.	<i>Tabla de valores n/p para la prueba Shapiro-Wilk [43].</i>	103

Dedicatorias

A mi Hija Nelli mi acompañante en este largo viaje.

A mi Papá y Mamá(†) que me enseñaron a luchar por mis sueños y conseguirlos.

A mis hermanos, Kevin y Alejandro por estar conmigo.

Y a toda mi familia.

Agradecimientos

Agradezco a mi hija Nelli por su amor para que pudiera realizar esta tesis, gracias Momo por existir, eres tú mi motor y mi fuerza, discúlpame todas las veces que no pude estar contigo, gracias por ser mi compañera de viaje y mi mejor equipo, te amo.

Agradezco enormemente a mi Papá y a Kevin su apoyo constante y los cuidados que tuvieron con mi hija para que pudiera asistir a clases y para la realización de este trabajo, muchas gracias porque sino fuera por Ustedes no lo hubiera logrado.

A mi Mamá(†) le agradezco sus consejos y sé que donde quiera que esté me ayuda, gracias Mamá.

A mi hermano Alejandro y a mi sobrino Adam les agradezco su cariño y amor, que me han ayudado y sostenido este tiempo.

A mis asesores Dr. Vladimir V. Alexandrov y al Dr Grebennikov, al Dr. Enrique Soto E. por sus enseñanzas y consejos, pero sobre todo por su apoyo y paciencia. A los miembros de mi jurado por su paciencia y sus observaciones. Al Dr. Juan Alberto Escamilla que me aconsejo, me brindo su apoyo durante la maestría y me ayudo con sus lecciones en el doctorado.

Agradezco a CONACyT por la beca otorgada durante mi estancia en el doctorado.

Introducción

Antecedentes

El hombre siempre ha buscado entender su entorno, observar fenómenos para entender y dar una explicación o predecir comportamientos de los mismos, sobretodo aquellos relacionados con alguna enfermedad o aquellos que al estudiarse y modificarse de alguna manera mejoran la salud o el desempeño del ser humano.

Algunas enfermedades y bajos rendimientos del hombre que se han estudiado están relacionados a la disminución de la habilidad para mantener el equilibrio, esta disminución aumenta las probabilidades de una caída; también la pérdida de equilibrio y que los reflejos al darse una caída sean deficientes. Otro problema, es el retardo en el reflejo vestibulo ocular sobretodo en condiciones extremas, es decir, en condiciones de microgravedad se retarda el reflejo vestibulo ocular. Por ejemplo, al pilotar la nave o un equipo en donde se den condiciones que perturben al piloto estas pueden ocasionar desorientación, lo que conlleva en algunos casos a reflejos tardíos perjudiciales porque pueden ocasionar daños al equipo y potencialmente un accidente, véase [5, 8, 18, 45, 51].

Los problemas mencionados están relacionados con un mal funcionamiento vestibular. La ubicación espacial, así como los movimientos lineales y aceleraciones angulares a las que se ve sometida la cabeza de un hombre, y cómo estos cambios afectan la postura y los reflejos del ser humano dependen del sistema vestibular.

El sistema vestibular como cualquier otro sistema sensorial (auditivos, visuales, olfativas, gustativas y somatosensorial) tiene como función básica la traducción de la información ambiental en señales biológicas, véase [2, 8, 22, 30, 34, 47, 58, 61]. El sistema vestibular mantiene la orientación espacial y la conduce los reflejos que estabilizan la visión y el equilibrio. Dentro de los elementos que lo componen se encuentran las células ciliadas y las neuronas, véase [2, 8, 14, 30, 34, 61, 70].

El sistema vestibular está dentro del oído interno y formado por: Vestíbulo, dentro se encuentran el utrículo y el sáculo, en el utrículo y el sáculo se encuentra un órgano receptor denominado mácula, que está integrado por células receptoras sensoriales ciliadas clasificadas del tipo I y de tipo II. Están recubiertas por una membrana horizontal, que contiene una serie de cristales que reciben el nombre de otolitos y que son muy susceptibles a cambios de la gravedad, véase [8, 22, 58, 61].

También hay tres conductos semicirculares que están orientados en los tres planos del espacio presentan una dilatación en su parte inferior denominada ampolla, en el interior de la cual se encuentra un órgano, que está integrado por células sensoriales receptoras ciliadas, recubiertas por una membrana gelatinosa en forma de cúpula. Estas células ciliadas están conectadas a las neuronas aferentes primarias que inician el nervio que conducirá la información hasta el sistema nervioso central, véase [8, 22, 58, 61], en el Capítulo I describimos de manera más amplia el sistema vestibular y las partes que lo componen.

Cuando hay fallas en el desempeño del sistema vestibular, existen medicamentos y ejercicios que permiten mejorar la función vestibular, estas mejoras son pocas o deficientes. También se han desarrollado diversas prótesis vestibulares que ayudan y mejoran el funcionamiento vestibular, véase [28, 40, 51]. Un tipo de prótesis vestibulares son aquellas que proveen información directa al sistema nervioso central con estimulación eléctrica a las vías vestibulares relacionadas con la orientación espacial, que se diseñaron con tecnologías MEMS (*Micro-Electro-Mechanical Systems*, giróscopos y acelerómetros, y de CI (Circuitos Integrados), véase [28, 40, 51].

El desarrollo de estas prótesis vestibulares fue posible llevarlo a cabo al estudiar y analizar el sistema vestibular, para entender y mejorar este tipo de sistemas biológicos es importante conocer los modelos matemáticos que reproducen los datos experimentales, y que permiten introducir mejoras o realizar simulaciones bajo distintas condiciones que en los experimentos reales serían difíciles de realizar, es decir, considerar tiempos mayores de estímulo, aumentar el estímulo, considerar condiciones extremas, etc.

En este trabajo se considera como base la prótesis vestibular desarrollada en 2011, véase [51], este tipo de prótesis vestibular provee información directa al sistema nervioso central, se diseñó un sistema de control de un simulador dinámico de postura vertical que integra los MEMS de la función vestibular, el algoritmo de estabilización y la estrategia de pruebas. Con este tipo de prótesis vestibulares es posible modificar la postura vertical y estabilizarla, véase [51].

Problema de estudio

Como mencionamos anteriormente el conocer y analizar el modelo matemático de un fenómeno de estudio nos permite entender, simular y cambiar las condiciones del mismo. Para el presente trabajo es de nuestro interés analizar a la neurona aferente primaria del sistema vestibular. En lo que respecta a la neurona hay una relación directa entre la dinámica de los modelos que describen su comportamiento y la generación de espigas, por lo que es de nuestro interés analizar de forma minuciosa la dinámica del modelo de la neurona aferente del sistema vestibular al considerar dos casos: en estado de reposo y al darse un estímulo. En trabajos realizados anteriormente, véase [7, 24, 51], el análisis de la dinámica de la neurona aferente primaria no se realizó detalladamente, sobretodo para los datos numéricos utilizados en la prótesis vestibular [51]. Cabe mencionar tres

distinciones entre los trabajos realizados en [7, 24] y el presente trabajo: la primera, no se analizó la dinámica del plano fase del modelo; segunda, no se analizó bajo qué condiciones del valor de estímulo es posible abandonar la región de atracción del modelo ; y por último, en ningún momento se utilizó estimulación estocástica, ni galvánica.

Uno de los problemas que estudiamos en el presente trabajo es estudiar en qué condiciones la neurona está en reposo, es decir, no genera espigas y bajo qué condiciones es posible abandonar ese estado de reposo. Además, fue de interés el caso que al darse un estímulo la neurona genere espigas y rafagas. Determinamos los cambios en la generación de espigas que permitió desarrollar un algoritmo de estimulación que simula los movimientos que cambian la respuesta de la neurona aferente primaria bajo ciertas condiciones.

Como mencionamos anteriormente una parte importante de este estudio fue el análisis de la neurona aferente en estado de reposo y de las condiciones necesarias para que abandone este estado de reposo, debido a que observamos cuando no hubo espigas y cuando se generaron. Para este análisis dividimos al estímulo de tres formas: una constante, para identificar las propiedades cuantitativas del modelo de la neurona sujeto a los valores que se presenta en [51]; una variable con aproximación de ruido blanco gaussiano, que nos permitió determinar la intensidad de ruido blanco necesaria para que la trayectorias del modelo abandone condiciones en las que no generó espigas y comience a generarlas y por último, una con estimulación galvánica, desarrollamos un algoritmo que permite el cambio de la respuesta de la neurona en una condición de estímulo.

La primera, se desarrolló en el Capítulo II analizamos la dinámica de la neurona aferente primaria específicamente para los datos numéricos usados en la prótesis vestibular, simplificamos el modelo, determinamos la cantidad y localización de los puntos críticos, cómo se divide el plano fase de acuerdo al estímulo que se presenta, el tipo de bifurcaciones que se tiene. Las otras estimulaciones están desarrollando en los Capítulos II y IV, respectivamente.

En la segunda parte del análisis, si bien existen muchos estudios que emplean ruido para modelos de tipo Hodgking Huxley, véase [23, 56, 67–69], entre otros, su empleo es complicado, en [67, 68] usan ecuaciones de Ito, y para otro tipo de modelos con condiciones distintas al que presentamos aquí. Para el segundo tipo de estímulos estudiamos el comportamiento al añadir corriente de ruido en su forma más simple, véase [27], al considerar una corriente de ruido adicional, el uso de esta corriente de ruido adicional permite abandonar la condición de reposo de una neurona aferente y generar rafagas, véase Capítulo III.

Mencionamos que dentro de los problemas de funcionamiento es el retardo del reflejo vestíbulo ocular que en condiciones extremas alenta la estabilización de la mirada, véase [5, 8, 18], el corregir o disminuir este retardo está relacionado con la generación de espigas de la neurona aferente primaria, por lo que comprender la dinámica permitió sintetizar el algoritmo que se presenta en el Capítulo IV.

Toda vez que analizamos la neurona y su dinámica, y bajo qué condiciones es posible abandonar su estado de reposo, proponemos en el Capítulo IV un algoritmo usando

estimulación galvánica, el objetivo de este algoritmo es simular la influencia de los canales semicirculares dada una condición de reposo, mediante estimulación galvánica, que permitirá estimular la neurona aferente primaria y cambiar la generación de espigas. Con los resultados de los capítulos II, III y IV del modelo que estudiamos es posible sintetizar algoritmos y corregirlos que conlleven a una mejora en el efecto de la posición, en los reflejos vestibulo oculares bajo condiciones extremas, este algoritmo que es a nivel celular se añadirá a la prótesis vestibular en la parte de la computadora, esta parte de implementación quedará pendiente para futuros trabajos, así como determinar la eficiencia del algoritmo.

Otro problema de interés es la posible aplicación del algoritmo, actualmente en México, el Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE) construyó un simulador para pilotos, que permite capacitar y entrenar a los pilotos en el uso y manejo de la aeronave, evaluando bajo condiciones controladas, normales, anormales y de emergencia. La mayoría de las pruebas para pilotos de aviones están diseñadas sobre la base de esquemas cinemáticos como la plataforma de Stewart, todos ellos se caracterizan por las limitaciones geométricas de desplazamiento, por lo que la simulación del reflejo vestibulo ocular de los canales semicirculares es imposible o ineficiente [4], es por ello que buscamos simular este reflejo mediante estimulación galvánica.

Por lo anterior, es de suma importancia que entendamos completamente la dinámica del modelo para realizar simulaciones u optimizaciones que sean aplicables o de interés científico, por ello fue realizamos el análisis del modelo propuesto y posteriormente su estocastización para aplicarlo en la síntesis de un algoritmo de estimulación galvánica, que permitió simular el efecto de los canales semicirculares dado un giro de la cabeza y así modificar la generación de espigas, véase [4].

Objetivos

Los objetivos que se persiguen en el presente trabajo son:

- Analizar la dinámica del modelo de HH modificado y simplificado propuesto por el Dr. Soto y Dr. Alexandrov de la neurona aferente primaria del sistema vestibular del ganglio vestibular de rata, usados en la prótesis vestibular, véase [39, 51]. Para este análisis se dividió al estímulo de tres formas: una constante, una variable con aproximación de ruido blanco gaussiano, y por último una con estimulación galvánica.
- Estudiar la dinámica de la neurona para cuando se estimula al modelo con una corriente constante, y determinar: puntos críticos y su estabilidad, localizar puntos de bifurcación en el plano fase, si existen ciclos límite y su estabilidad, y si en caso de que el modelo presente biestabilidad determinar la región donde sucede.
- Estocastizar el modelo al añadir ruido a la corriente de estímulo, ésta corriente de ruido la usamos en su forma más simple, véase [27]. Con esta adición estudiaremos la

posibilidad de abandonar la condición de reposo de una neurona aferente y generar espigas y bajo que condiciones rafagas.

- Estudiar si existe resonancia estocástica en el modelo estocastizado.
- Proponer un algoritmo usando estimulación galvánica, que simula la influencia de los canales semicirculares dada una condición de reposo, que permitirá estimular la neurona aferente primaria y cambiar la generación de espigas.

Organización del trabajo

Agradecemos la colaboración del Laboratorio Neurofisiología Sensorial del Instituto de Fisiología de la BUAP. El responsable del laboratorio, el prestigiado Dr. Enrique Soto Eguibar, y su ex-estudiante de doctorado Dr. Agenor Limón, con ayuda del método de clampfit obtienen datos fisiológicos del ganglio vestibular de ratas, véase [39]. Estos datos se usaron en el trabajo de la prótesis vestibular de la Dra. Maribel Reyes Romero, véase [51], que agradecemos también su valioso trabajo sin el cual la realización de esta tesis no sería posible.

La tesis está compuesta de cuatro capítulos, en el Capítulo I muestran los preliminares fisiológicos y matemáticos que enmarcan el presente trabajo, se describen desde el modelo de Hodgkin Huxley hasta las distintas modificaciones y simplificaciones que se han hecho del modelo clásico. Tal es el caso de modelo de Fitz Hugh Nagumo [21], el modelo de Jeff Moehlis [42], Rinzel [54] y la modificación y simplificación propuesta por Soto-Alexandrov [3].

En el Capítulo II, se realizó un análisis determinístico del mismo, se determinaron sus puntos críticos para distintos valores de la corriente de estímulo considerada como constante, con un factor de temperatura Q_{10} , localizamos los dos puntos de bifurcación que separan el comportamiento del plano fase, se determinó numéricamente la existencia de un ciclo límite así como se estudió su estabilidad para algunos valores de interés de la corriente de estímulo. Delimitamos numéricamente las regiones de atracción del atractor puntual y el ciclo límite. Procedimos a determinar bajo que condiciones el modelo de estudio pertenece a los sistemas “grossiers” [59].

Para el Capítulo III modificamos la corriente de estímulo al añadir una corriente de ruido de forma adicional, los valores de la corriente constante y de la intensidad del ruido blanco gaussiano, consideramos los cambios en las soluciones del modelo al añadir este tipo de señal. Presentamos que es posible abandonar la región de atracción del atractor puntual con este estímulo para valores donde no se podía.

En el Capítulo IV, al modelo propuesto por Soto-Alexandrov lo estimulamos con una corriente galvánica I_{st} , dada como $I_{st} = [I_{syn} + \gamma_0 G(t)] + \gamma_1 P(t)$ que simula la estimulación de los canales semicirculares, determinamos el número de espigas que se dan, para ver la influencia en la descarga de salida de la neurona.

En la parte final de esta tesis se encuentran los artículos publicados durante la estancia doctoral: "The correction of the vestibular system inertial biosensor" que se presentó en Portugal en junio de 2015, el segundo "An output signal correction algorithm for vestibular mechanoreceptor to simulate passive turns" en publicado en junio de 2015. Se participó en una conferencia en Londres del 7 al 8 de agosto en "5th International Conference on Otorhinolaryngology" con la ponencia "The modified Hodgkin-Huxley's model and correction of the vestibular function activity".

Durante la estancia doctoral asistí a los siguientes congresos:

1. Ponencia en el XLV Congreso Nacional de la SMM: "Método local de recuperación de coeficientes para el sistema de ecuaciones diferenciales Hodgkin Huxley usando splines cúbicos ", celebrado en Querétaro, octubre de 2012.
2. Ponencia en el XLVI Congreso Nacional de la SMM: "Modelación Matemática De Resonancia Estocástica En El Modelo Modificado De Hodgkin Huxley De Actividad Neuronal ", celebrado en Mérida Yucatán, octubre de 2013.
3. Presentación del cartel en el Tercer Encuentro conjunto de la RSME y SMM SMM: "Modificación Del Modelo De Hodgkin Huxley Y Modelación De "bursting" ", celebrado en Zacatecas, 31 de agosto al 4 de septiembre de 2014.
4. Ponencia en el XLVII Congreso Nacional de la SMM: " Modificación Del Modelo De Hodgkin Huxley Y Modelación De "bursting" ", celebrado en Durango, Octubre de 2014.

Los cálculos y simulaciones los realizamos en Matlab R2013a de 64-bits en los capítulos II,III y IV, las simulaciones numéricas se realizamos con una precisión de 10^{-14} , aunque por brevedad sólo se incluyen algunas cifras significativas.

Capítulo 1

Antecedentes y Modelo del tipo de HH modificado y simplificado de actividad neuronal.

El hombre siempre ha buscado entender su entorno, observar fenómenos para entender y dar una explicación o predecir comportamientos de los mismos, uno de los fenómenos fisiológicos que se han estudiado es el sistema vestibular, qué elementos lo componen y su funcionamiento. Dentro de los elementos que lo componen se encuentran las células ciliadas y las neuronas. En este capítulo previo al modelo de Hodgkin Huxley clásico y sus modificaciones se presenta los antecedentes fisiológicos del sistema vestibular, las partes que lo componen, así como se da una breve explicación del mecanismo que sucede en el aparato vestibular que origina que la neurona aferente primaria genere espigas. En el sistema vestibular la información visual que se recibe es muy importante, dado que al girar la cabeza se genera un reflejo vestíbulo-ocular, y en condiciones extremas (microgravedad) hay un retraso en la estabilización de mirada (véase [5]), en el capítulo IV sintetizamos un algoritmo que permita, matemáticamente, generar un cambio en la salida de la neurona aferente primaria dado un estímulo, es decir, modificar la generación de espigas.

1.1. Antecedentes fisiológicos.

El sistema vestibular es el encargado de informar al sistema nervioso central (SNC) de la posición de la cabeza y de la dirección y velocidad de los movimientos a que ésta es sometida, de manera que se puedan generar los reflejos apropiados para mantener el equilibrio [61]. Una vez que se recibe movimiento el sistema nervioso recibe información precisa sobre la dirección y velocidad de cambio de movimiento de la cabeza, esta información aunada con la visual y espacio-temporal permite generar un esquema de la posición del organismo y su dinámica, de manera que sea posible mantener el equilibrio, y controlar la posición de los ojos [8, 22, 61].

En los mamíferos, la cóclea y el sistema vestibular forman el oído interno (ver figura 1.1). Éste está ubicado en la porción petrosa del hueso temporal, en cuyo espesor se

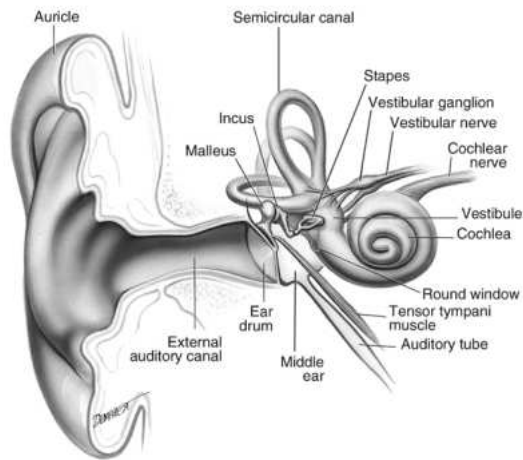


Figura 1.1: *Aparato del Sistema Vestibular [63].*

encuentra prácticamente esculpido, formando el laberinto óseo. En su parte vestibular forma unos pequeños sacos llamados utrículo y sáculo, y tres túbulos denominados canales semicirculares [8, 61].

El utrículo y el sáculo reciben el nombre de órganos otolíticos, son estructuras especializadas en detectar aceleraciones lineales, sean producidas por cambios en la velocidad con que se mueve la cabeza o por la gravedad. En el utrículo, la mácula se encuentra en un plano horizontal (detecta desplazamientos en el plano horizontal), en tanto que la mácula sacular está en un plano vertical (detecta los desplazamientos producidos por aceleraciones dirigidas en sentido vertical) [1, 22, 61]. Los canales semicirculares son pequeños tubos en forma de semicírculo cuyas terminaciones se abren al utrículo, se encuentran orientados en los tres planos del espacio, especialmente adaptados para recibir los giros de la cabeza (aceleraciones angulares) [1, 22, 61, 63].

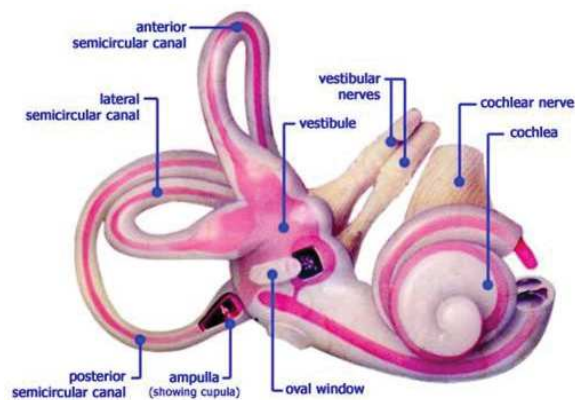


Figura 1.2: *Canales semicirculares, utrículo y sáculo [7].*

1.1.1. Mecanismos de la recepción sensorial.

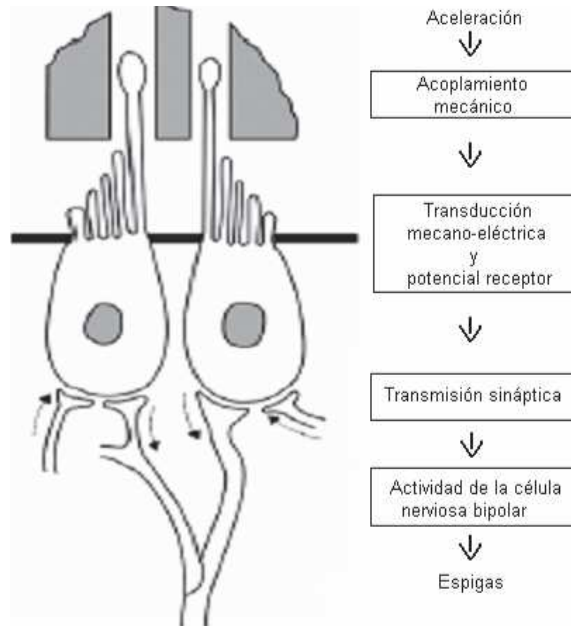


Figura 1.3: Esquema de la sucesión de eventos que surgen en el sistema vestibular ante un estímulo mecánico [7].

La serie de eventos en el sistema vestibular se muestra en la figura (1.3). Comienza cuando se recibe un estímulo, todo estímulo capaz de producir un movimiento de los cilios originará una activación de las células ciliadas (sucede en los otolitos en el sáculo y utrículo, y las cúpulas en los canales semicirculares) [47, 61]. Los cilios tienen fibras de unión entre sus puntas, en un extremo se encuentra el kinocilio (un cilio mayor), todos los cilios están unidos por resorte y la unión de ellos forma un haz de cilios. Si el haz de cilios se mueve hacia el lado del kinocilio incrementa la frecuencia de espigas y se genera una despolarización en la neurona aferente por el contrario si el movimiento se produce en la dirección opuesta reduce los espigas y se produce una hiperpolarización, ambos en la línea lateral de las células [22, 47].

En respuesta al movimiento de los cilios, se produce en las células un cambio de energía en otra - la energía mecánica en energía eléctrica- se le denomina *transducción*, posteriormente hay un cambio en el potencial de reposo de la célula sensorial que se origina como consecuencia de la transducción se le denomina *potencial receptorial*[22]. La modificación de la actividad de esta sinapsis produce un cambio en el potencial de la neurona aferente primaria (potencial generador), que a su vez determina la frecuencia de descarga de espigas [22, 61]. El acoplamiento mecánico es el elemento distintivo de la fisiología del vestíbulo respecto a la de la cóclea o la línea lateral (este último órgano está en la piel del cuerpo y en la cabeza de algunos peces y anfibios, y es responsable de la detección de cambios mecánicos y eléctricos) [1, 22, 61].

1.1.2. Las células nerviosas.

La célula nerviosa se le conoce como neurona, su tamaño y forma varían unas con otras, su tamaño puede variar de $5\mu m$ hasta $135\mu m$; son células excitables que transmiten impulsos a otras células [38]. En la figura (1.4) muestra los distintos tipos de neuronas, la neurona aferente primaria del sistema vestibular es la neurona bipolar [2].

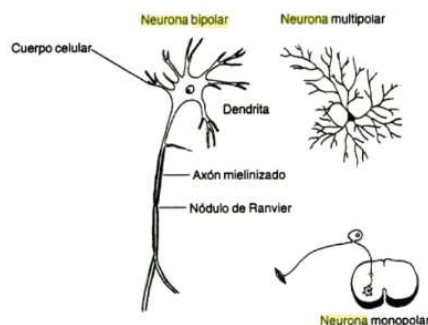


Figura 1.4: Tipos de neurona. En la parte superior izquierda la neurona bipolar, en la parte superior derecha es la neurona multipolar y en la parte inferior la neurona monopolar [2].

- *Axon*. Es un tubo delgado que surge del cuerpo de la célula y su tamaño va de micrómetros hasta metros. Proteínas especializadas en el plasma de la membrana axonal permite al axon transmitir señales eléctricas rápidas a lo largo de su longitud, del soma hasta la terminal. El diámetro del axon permanece casi siempre sin cambio a través de su longitud, es el que se encarga de la transferencia de información a nivel intracelular [38].
- *Dendrita*. Es usualmente donde la información se recibe de otras neuronas. Son delgadas y mucho más cortas que el axon y tienen muchas ramificaciones, dando lugar a una red densa llamada *árbol de dendrita*. Tienen proyecciones llamadas *espinas dendríticas* son entradas sinápticas en la cual la neurona recibe información de otra célula. El rol de la dendrita no sólo es como recipiente de información, algunas comparten con el axon la habilidad de transmitir señales eléctricas y en algunos casos se producen entrada y salida de información [38].
- *Soma*. Es la unidad central de procesamiento que contiene al núcleo de la célula, en cuyo interior actúan los mecanismos bioquímicos sintetizadores de enzimas y ocurren los demás procesos esenciales para la vida de la célula.

Excitabilidad y espigas.

Las células nerviosas y musculares son “excitables” o sea capaces de generar impulsos electroquímicos en sus membranas y, en la mayoría de los casos emplearlos para transmitir señales a lo largo de estas membranas. Las neuronas como células excitables y capaces de transportar información a otras células, envían los mensajes mediante un proceso electroquímico donde se dan movimiento de iones, todo a través de su membrana selectiva que es permeable a algunos iones y a otros no. Los iones más comúnmente encontrados

tanto dentro como fuera de las células son: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- , se encuentran también en el exterior otras sustancias como: Mg^{2+} , Ca^2 , glucosa, urea, aminoácidos y hormonas [29].

En una neurona se encuentra en “reposo” (sin actividad) cuando no se ha estimulado, o el estímulo es muy pequeño que no se generan espigas. El potencial de reposo se obtiene de la diferencia entre el voltaje en el interior de la célula y el voltaje del exterior de la célula [11].

Como se mencionó anteriormente las señales nerviosas son transmitidas por *espigas*, que son cambios rápidos en el potencial de membrana. Cada espiga comienza con un cambio brusco del potencial negativo de reposo normal a un potencial de membrana positivo, luego termina con un cambio de nuevo hacia el potencial negativo. Estas espigas se dan cuando al recibir un estímulo y despolarizar la célula, se abren los canales de sodio y la membrana se vuelve más permeable a éste ion [11, 38]. La difusión de iones de sodio hacia el interior crea un potencial de membrana ahora de polaridad opuesta, con negatividad afuera y positividad adentro. Una diferencia de concentración de iones a través de una membrana selectivamente permeable puede, en condiciones apropiadas, crear un espiga [11].

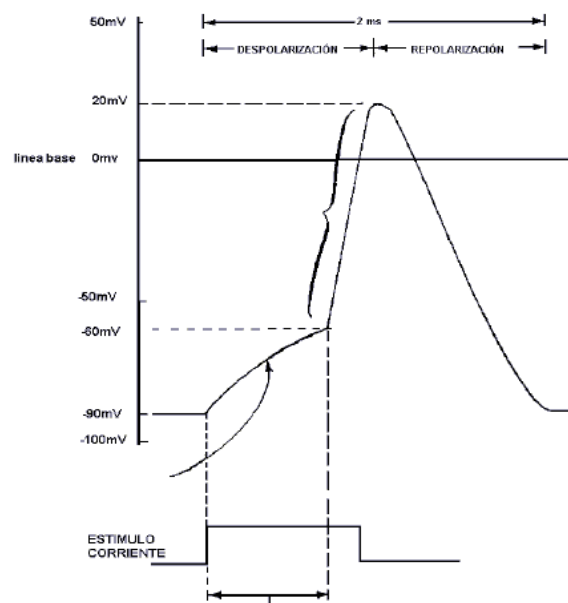


Figura 1.5: Fases del espiga al introducirse un impulso [11].

Neurona aferente primaria

Las neuronas aferentes vestibulares, cuyos cuerpos celulares se localizan en el ganglio de Scarpa, hacen sinapsis periférica con las células ciliadas y, a nivel central, con las neuronas de los núcleos vestibulares en el tallo cerebral y con neuronas del cerebelo [8, 61, 62]. La actividad eléctrica de las neuronas aferentes vestibulares tiene una dinámica compleja que varía en función de las aceleraciones tanto lineales como angulares, llevando información

acerca de los movimientos y de la posición de la cabeza a las áreas del sistema nervioso central involucradas en el control de la postura y del movimiento de los ojos[62].

1.1.3. Sistema Vestibulo-ocular y reflejo vestibulo ocular (ROV)

El sistema vestibular como cualquier otro sistema sensorial (es decir, auditivo, visual, olfatorio, gustatorio, y somatosensorial) su función básica es traducir la información del ambiente en información biológica [8, 26].

Los movimientos de la cabeza naturales consisten en una combinación de rotación y traslación . Los movimientos de traslación son percibidas por los órganos otolitos del oído interno , y los movimientos oculares compensatorios son generados por los reflejos oculares otolitos [8]. La información sobre el movimiento de la cabeza llega de los canales semicirculares por el nervio estatoacústico a los núcleos vestibulares. Éstos se conectan con los núcleos de los nervios oculomotores y contralaterales mediante fibras [26].

Los movimientos oculares constituyen una estrategia motora que contribuye de tres modos distintos a evitar la pérdida de información visual [18]:

1. Estabilizando el mundo visual en movimiento mediante el mantenimiento de la mirada sobre puntos fijos en el espacio. Esto es posible debido a la existencia de dos movimientos oculares reflejos, entre ellos el vestíbulo-ocular.
2. Orientando la mirada y explorando el medio externo, llevando y manteniendo la mirada hacia determinados blancos visuales.
3. Fijando sobre la zona de mayor percepción visual la imagen de objetos que se desplazan en el espacio por medio del sistema de seguimiento.

Los movimientos de la cabeza son captados por los receptores de aceleración angular de los canales semicirculares del laberinto posterior, que emiten señales rápidamente para generar movimientos oculares que contrarrestan el desplazamiento de la cabeza asegurando la estabilidad de la imagen en la retina. La verificación de los RVO (reflejos vestibulo oculares) es fundamental para determinar la naturaleza de los déficits oculomotores [8, 18, 26].

Los reflejos vestíbulo-oculares son respuestas automáticas para compensar los movimientos de la cabeza y del entorno visual para estabilizar la imagen retiniana sobre un determinado punto de fijación [8, 26]. En la figura (4.4) muestra el reflejo vestibulo-ocular al hacer un giro a la izquierda, se observa como al girar la cabeza hay un reflejo que compensa el movimiento [5].

El estado de este sistema puede explorarse clínicamente mediante el reflejo oculocefálico, que consiste en realizar un movimiento pasivo de giro de la cabeza (horizontal o vertical) observando la posición de los globos oculares. En condiciones normales los ojos deben mantener la posición de partida, es decir, deben realizar un movimiento relativo opuesto al giro de la cabeza [5, 8, 26].

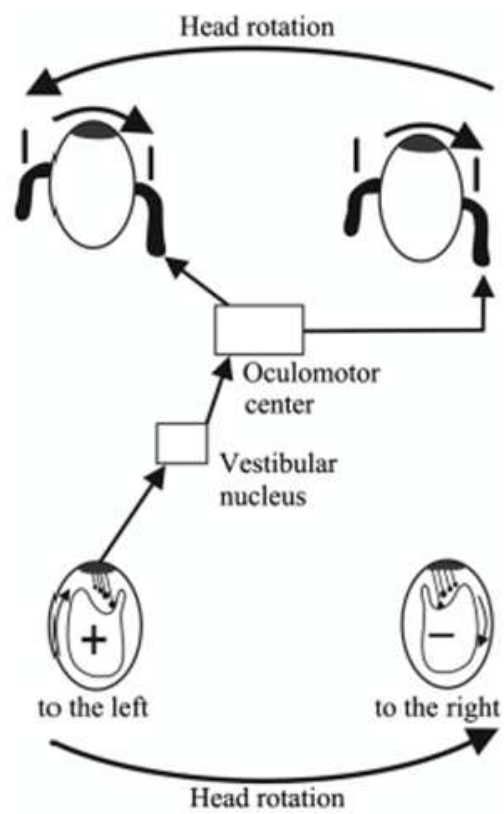


Figura 1.6: Esquema del reflejo vestibulo-ocular cuando la cabeza tiene una rotación pasiva a la izquierda [5].

Para estudiar los RVO se han utilizado multitud de protocolos utilizando sillones rotatorios y dispositivos análogos. Hoy se dispone de sistemas electrónicos e informatizados que permiten controlar los parámetros del estímulo y registrar con alta precisión las respuestas oculares [5, 26]. Analizando parámetros como la ganancia (cociente entre la velocidad del movimiento ocular y la velocidad de rotación de la cabeza) y la fase (relación temporal entre el inicio del movimiento cefálico y el inicio del movimiento ocular) y comparando las respuestas de ambos lados, pueden definirse patrones de afectación periférica y central, uni o bilateral del sistema vestibular [18, 26].

En el trabajo de la presente tesis nos enfocamos en la neurona aferente primaria (neurona bipolar) y el reflejo vestibulo ocular. Los datos experimentales fueron proporcionados por el Dr. Enrique Soto Eguibar responsable del Laboratorio de Neurofisiología Sensorial en el Instituto de Fisiología, de la Universidad Autónoma de Puebla. Los experimentos se realizaron en el ganglio vestibular de rata [39]. Se tiene que dentro del sistema vestibular, las neuronas aferentes de primer orden (neuronas bipolares) su actividad depende de sus propiedades activas y pasivas así como de la entrada sináptica que se de. Mencionan que su comportamiento se puede describir principalmente con dos corrientes: la de Na^+ y la de K^+ [39]. La corriente de Na^+ es muy parecida a la de otras neuronas, un hecho a resaltar es que emplean sólo un tipo de corriente de Na^+ , donde no afectan los patrones de descarga en el reposo de las neuronas que inervan a las células ciliadas [39]. En el caso de la corriente de potasio se encuentran las dependientes de calcio $I_{K_{Ca}}$ y las I_M , que está relacionada con la repolarización de la espiga [39].

Además en el presente trabajo fue importante el estudio de modelos neuronales que sirvan de antecedente y reflejen similitudes en la dinámica de la neurona que se estudie, en primer lugar, mencionamos el trabajo del modelo de Alan Hodgkin y Andrew Huxley desarrollado en 1952 [31], es un modelo fenomenológico que a partir de datos experimentales del axón gigante de calamar y que permite reproducir los experimentos fisiológicos de una neurona. Posteriormente estudiamos algunas simplificaciones y modificaciones hechas al modelo clásico de HH, entre ellas, la de FN que si bien no utiliza datos experimentales al estudiar su plano fase y trayectorias obtienen un ciclo límite [21]. Otro modelo de interés es el que estudió John Rinzel [54, 55], es un modelo del tipo FN donde observamos un comportamiento similar además de encontrar para ciertos valores de la corriente de estímulo una región de biestabilidad. Por último, tanto en el modelo simplificado estudiado por Rinzel y Moehlis encontraron un ciclo límite inestable que rodea el punto crítico estable, véase [54, 55] y [42].

1.2. Modelo clásico de Hodgkin - Huxley (axón gigante de calamar).

La generación y propagación de señales en las células ha sido estudiado por más de 100 años por varios fisiólogos, dentro de los trabajos de mayor importancia es el desarrollado por Alan Hodgkin y Andrew Huxley en 1952 [31]. La membrana puede ser modelada como un capacitor paralelo con corriente iónica, basados en su investigación con el axón gigante del calamar al inyectar voltaje al axón, HH estudiaron el comportamiento de las

conductancias de Na^+ y K^+ . Si bien en un principio del hecho que los voltajes axonales están descritos por la Ecuación del Cable Lineal (ver figura de [31]), que con esto los modelos eran de tipo determinístico, se fueron dando los procedimientos estocásticos que comenzaron a utilizarse a partir de los años 60, donde el modelo fue perfeccionado mediante un proceso Markov discontinuo, que incorporaba el decaimiento exponencial del potencial de membrana [31]. Es un modelo matemático determinado a partir de datos experimentales del axón gigante de calamar y que permite reproducir los experimentos fisiológicos obtenidos de la propagación de información neuronal.

Las ecuaciones del modelo clásico de HH se describen de la siguiente manera:

$$C_M \frac{dV}{dt} = I_{st} - I_{Na} - I_K - I_L \quad (1.1)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad (1.2)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad (1.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad (1.4)$$

donde C_M es la capacitancia de la membrana;

V es el potencial de la membrana;

I_{st} es la corriente de estímulo;

I_{Na} es la corriente de sodio dada por: $I_{Na} = g_{Na}^{max} m^3 h (V - V_{Na})$, g_{Na}^{max} es la conductancia máxima de sodio, m es la variable de activación del canal para la corriente de sodio, h es la variable de inactivación del canal para la corriente de sodio y V_{Na} es el potencial de inversión del sodio;

I_K es la corriente de potasio dada por: $I_K = g_K^{max} n^4 (V - V_K)$, g_K^{max} es la conductancia máxima de potasio, n es la variable de activación del canal para la corriente de potasio y V_K es el potencial de inversión del potasio;

I_L es la corriente de pérdida dada por: $I_L = g_L^{max} (V - V_L)$, g_L^{max} es la conductancia máxima para la corriente de pérdida y V_L es el potencial de inversión para la corriente de pérdida;

Asumimos que los canales iónicos sólo pueden estar en dos estados (para una sola partícula) cerrados o abiertos, la probabilidad de que una partícula de activación este estado permitido o abierto está dada por n , m (corriente de potasio y sodio respectivamente), donde la posición de cerrados corresponde al cero y la de abiertos al uno [12, 36]. Los parámetros α_m, α_n son funciones dependientes del voltaje y no del tiempo que determinan el número de transiciones de que se dan del canal abierto a cerrado [12, 36]; mientras que las funciones β_m, β_n determinan el número de transiciones del canal de cerrado al abierto, para la corriente de sodio y potasio respectivamente [12, 36].

A continuación se muestran las funciones y datos numéricos utilizados en el modelo clásico de HH:

$$\alpha_m = 0.01 \frac{25-V}{(e^{\frac{25-V}{10}})-1}, \quad \beta_m = 4e^{\frac{-V}{18}},$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{10-V}{(e^{\frac{10-V}{10}})-1}, \quad \beta_n = 0.125e^{\frac{-V}{80}},$$

$$\alpha_h = 0.07e^{\frac{-V}{20}}, \quad \beta_h = \frac{1}{(e^{\frac{30-V}{10}})+1}.$$

Constante	Unidades	Valor seleccionado	Media	Rango
C_M	$\mu F/cm^2$	1	0.91	0.8 a 1.5
V_{Na}	mV	-115	-109	-95 a -119
V_K	mV	12	11	9 a 14
V_L	mV	10.6	-11	-22 a -4
g_{Na}^{max}	mS/cm^2	120	80 y 160	65 a 90 y 120 a 260
g_K^{max}	mS/cm^2	36	34	26 a 49
g_L	mS/cm^2	0.3	0.26	0.13 a 0.5

Tabla 1.1: Valores de los parámetros utilizados en el modelo clásico de HH [31]

Es posible reescribir el modelo de HH clásico al considerar las funciones α_n , α_m y α_h como dependiente del voltaje y tiempo ($\tau_m(V)$, $\tau_n(V)$ y $\tau_h(V)$) y un valor en estado estacionario ($m_\infty(V)$, $n_\infty(V)$ y $h_\infty(V)$), respectivamente. Si el voltaje de membrana V se mantiene fijo para algún valor V , entonces la función del estado abierto, eventualmente alcanzará un valor estacionario (es decir $\frac{dn}{dt} = 0$, $\frac{dm}{dt} = 0$ o $\frac{dh}{dt} = 0$) cuando $t \rightarrow \infty$. de la siguiente forma:

$$C_M \frac{dV}{dt} = I_{st} - I_{Na} - I_K - I_L \quad (1.5)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m(V)}, \quad (1.6)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n(V)}, \quad (1.7)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h(V)}, \quad (1.8)$$

donde las funciones están definidos a continuación [12, 31, 36].

El modelo clásico de HH para cada corriente de estímulo I_{st} la solución de la ecuación (1.5) muestra una sola espiga, las corrientes principales son las de sodio y de potasio. El estudio de este modelo clásico, sus modificaciones y simplificaciones han sido y es de interés para estudiar la dinámica de las células neuronales. Al describir el modelo clásico por las ecuaciones (1.5)-(1.8) simplificamos las interpretaciones físicas, así como su manejo matemático [36].

$$\begin{aligned}
m_\infty(V) &= \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}, & \tau_m(V) &= \frac{1}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}, \\
h_\infty(V) &= \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)}, & \tau_h(V) &= \frac{1}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)}, \\
n_\infty(V) &= \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}, & \tau_n(V) &= \frac{1}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}.
\end{aligned}$$

El modelo que se trabaja en esta tesis esta dado de manera similar a la que se presenta en esta segunda forma del modelo clásico, es decir, las ecuaciones (1.5)-(1.8). En este trabajo de tesis estudiamos una modificación y simplificación del modelo de HH propuesta por el Dr Soto y el Dr Alexandrov, con las funciones y valores numéricos del ganglio vestibular de ratas, mismos que se implementaron en la prótesis vestibular [7, 24, 31, 39, 51].

1.2.1. Modelo de Hodgkin- Huxley simplificado de orden 2.

Una de las simplificaciones fue propuesta por algunos fisiólogos, se aplican en el modelo de HH se obtienen al considerar lo siguiente: a) m es una función instantánea de v [20, 35], $\tau_m(V) \ll \tau_h$ y $\tau_m(V) \ll \tau_n$ debido a que la conductancia de sodio actúa en escala de tiempo más rápido que del voltaje [35]; y $n + h = 0.85$ observado durante el curso de un espiga [20, 35, 54]. La modificación del modelo clásico de HH queda de la siguiente manera:

$$C_M \frac{dV}{dt} = I_{st} - g_{Na}^{max} (m_\infty(V))^3 (0.85 - n) (V - v_{Na}) - g_K^{max} (V - v_K) - g_L^{max} (V - v_L), \quad (1.9)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V) (1 - n) - \beta_n(V) n. \quad (1.10)$$

Las funciones y datos numéricos son los del modelo clásico [35]. Era de nuestro interés estudiar el comportamiento del modelo, estudiamos el plano fase del sistema (1.9) y (1.10) obtenemos las siguientes ceroclinas (el conjunto de puntos donde el campo vectorial cambia en una dirección se llama ceroclina [32], sea $\dot{X} = f(x, y) = 0$, con $f \in C^1(E)$, $E \in \mathbb{R}^2$ un abierto) para las ecuaciones que se intersectan en un punto. Las soluciones del sistema dado por (1.9) y (1.10) muestran una sola espiga, esto es, dado un impulso y considerar la geometría en el plano fase cuando tomamos una trayectoria fuera de la región del punto de equilibrio estable es posible generar una espiga, pero su trayectoria termina en el punto de equilibrio estable y ya no sale de ahí por lo que no se generan más espigas, no hay ciclo límite [32].

1.3. Modelo de FitzHugh - Nagumo.

El investigador Richard FitzHugh, basado en los trabajos previos de Balthazar van der Pol y K. F. Bonhoeffer, propuso una simplificación del modelo de HH [21, 54]. Su modelo - a quien él llamó el modelo de van der Pol-Bonhoeffer - consta de dos ecuaciones diferenciales de primer orden, una lineal y la otra cúbica [21, 36, 54]. Simultánea e

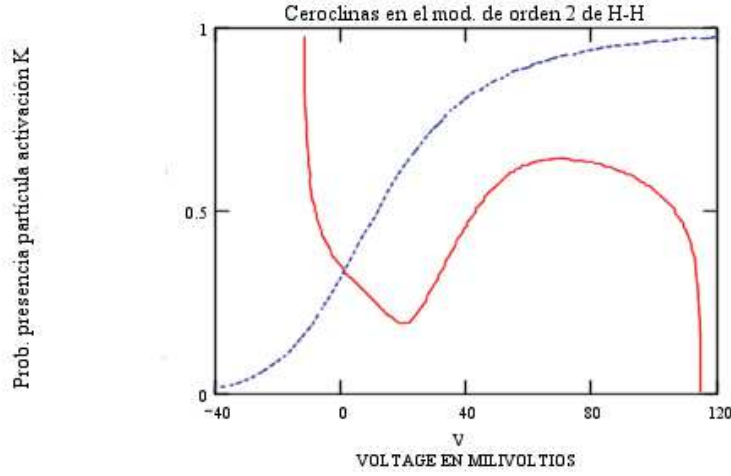


Figura 1.7: Ceroclinas de las ecuación (1.9) y (1.10) del modelo clásico simplificado de H.-H. cuando $n+h=0.85$

independientemente del trabajo de FitzHugh, el investigador japonés Jin-ichi Nagumo propuso, como análogo neuronal, un circuito electrónico no lineal, modelado por un sistema de dos ecuaciones, también semejantes a las de van der Pol, llamado modelo rápido-lento de FitzHugh-Nagumo (para futuras referencias FN), puesto que tiene dos variables una rápida (v) y una lenta (w), la variable rápida es llamada de excitación y la variable lenta de recuperación [36]. El modelo de ecuaciones se deriva de un modelo de la célula simplificado, consta de tres elementos el capacitor (capacitancia de la membrana), una corriente no lineal de la corriente rápida y un resistor, inductor y batería en serie de la corriente de recuperación [35].

El modelo de FN es un modelo teórico, no contiene cantidades biofísicas como conductancias de sodio y potasio, o potencial reversal [54]. Al ser un modelo del tipo van der Pol-Bonhoeffer y estudiar su dinámica se observó que la dinámica es muy diferente a la del modelo clásico de HH, se generan espigas y un ciclo límite [21, 36, 54].

El modelo BVP ayuda a comprender y explicar el modelo HH, la generación de espigas depende del análisis de la estabilidad de los puntos de equilibrio [21]. El interés por este modelo surge del comportamiento de su dinámica, ya que se producen espigas y existe un ciclo límite [21, 36, 54]. Los valores para la corriente de estímulo I se consideraron pequeños al igual que en este trabajo de tesis.

$$\mu \frac{dv}{dt} = I + v(v - \alpha)(1 - v) - w = f(v, w), \quad (1.11)$$

$$\frac{dw}{dt} = (v - \beta w) = g(v, w), \quad (1.12)$$

donde v es el voltaje

n es la probabilidad de activación de los canales de potasio

$$\begin{aligned} \mu &> 0 \\ 0 &< \alpha < 1 \\ \beta &> 0. \end{aligned}$$

Si consideramos $I = 0.2$, $\alpha = 0.1$, $\mu = 0.01$ y $\beta = 0.5$ y determinar las soluciones del sistema observamos que se tienen autooscilaciones (oscilaciones relajadas) para un intervalo de tiempo de 0 a 3ms, se dan espigas (ver figura 1.8) consideramos condiciones iniciales de $(v_0, w_0) = (0.2, 0)$, la segunda solución de la ecuación (1.12) muestra el comportamiento de la variable lenta (ver 1.9); el plano fase del modelo existe un ciclo límite como el de las ecuaciones de Van der Pool (ver figura 1.10).

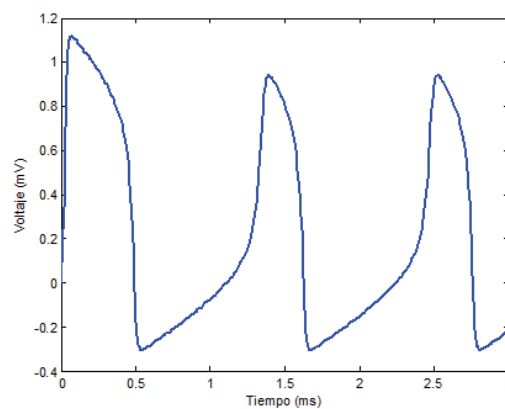


Figura 1.8: Solución de (1.11) con corriente de estímulo $I = 0.2$. Observamos espigas, para un tiempo de 0 a 3 .

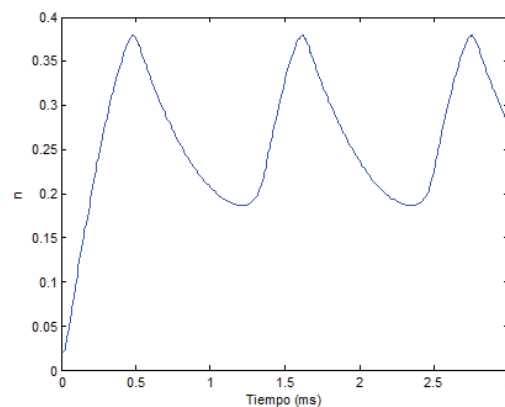


Figura 1.9: Solución de (1.12) con corriente de estímulo $I = 0.2$, para un tiempo de 0 a 3 .

El modelo de FN no es un modelo cuantitativo exacto del axón, en el sentido de la reproducción de la forma de las curvas experimentales; su forma algebraica se eligió como

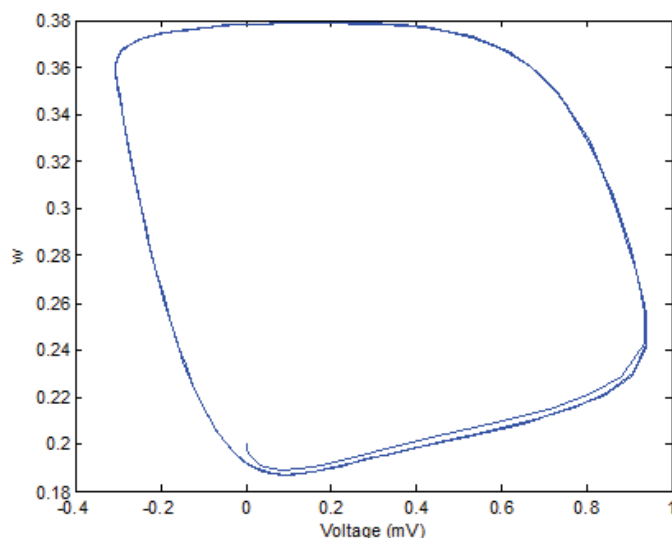


Figura 1.10: Plano de fase de las ecuaciones (1.11)- (1.12) con corriente de estímulo cuando $\alpha = 0.1$ e $I = 0$, cuando $f(v, w) = +v(v - \alpha)(1 - v) - w$.

la más simple [21]. El hecho de que el modelo de FN sea simple y además el estudio de su plano fase sea rico en cuanto al contenido del comportamiento de la neurona respecto a su dinámica es la razón por la cual lo consideramos.

1.4. Modelo del tipo FitzHugh Nagumo propuesto por John Rinzel

Este modelo propuesto por John Rinzel en 1978 [54], retoma la modelación geométrica propuesta por FN del modelo de HH. Identifica y combina variables con la misma escala de tiempo y roles biofísicos. Rinzel propone un modelo de dos dimensiones, realiza un estudio cuantitativo del modelo, reconoce la dinámica del plano fase como un oscilador de Van der Pool y utiliza un sistema de dos variables (Bonhoeffer-Van der Pool) [54].

El modelo corresponde a un circuito eléctrico no lineal, utiliza una alternativa al modelo de FN. Considera una simplificación al desestimar el retraso de activación de los canales de sodio (m(V)), por lo que $m = m_\infty(v)$. Del estudio de FN del plano fase de las variables n y h del modelo clásico, en donde observó que la proyección de la trayectoria de una espiga sigue un comportamiento lineal [54], propone el siguiente ajuste:

$$L = h + S_n = 1, \quad (1.13)$$

donde $S = \frac{1-h_0}{n_0}$, con h_0 y n_0 son los valores de las variables respectivas en reposo.

Rinzel propone además la variable W que puede ser inhibitoria o de recuperación [54], está definida por la combinación lineal:

$$W = \frac{S[n + S(1 - h)]}{1 + S^2}. \quad (1.14)$$

Propone dos simplificaciones básicas al resolver estas dos ecuaciones (1.13) y (1.14), se tiene que: $n = W/S$ y $h = 1 - W$ y obtiene el siguiente modelo:

$$C\dot{V} = I_{app} - \bar{g}_{Na}m_{\infty}^3(V)(1 - W)(V - V_{Na}) - \bar{g}_K(W/S)^4(V - V_K) - \bar{g}_L(V - V_L), \quad (1.15)$$

$$\dot{W} = \frac{\phi[W_{\infty}(V) - W]}{\tau(V)}, \quad (1.16)$$

donde I_{app} es la corriente aplicada,

$$W_{\infty}(V) = \frac{S[n_{\infty}(V) + S(1 - h_{\infty}(V))]}{1 + S^2},$$

$$\tau(V) = 5e^{\frac{(-V+10)^2}{55^2}} + 1,$$

ϕ es el factor de corrección de temperatura, y

$$S = \frac{1 - h_0}{n_0}.$$

Comparó las respuestas de su modelo con el modelo de FN, consideró un estímulo de $15\mu A/cm^2$ en un milisegundo y observó que la respuestas eran muy similares (ver figura 1.11). Para un valor de $12\mu A/cm^2$ para un tiempo de 5ms se generan espigas y en el plano fase hay un ciclo límite, muy similar al modelo de FN, ver figura 1.12.

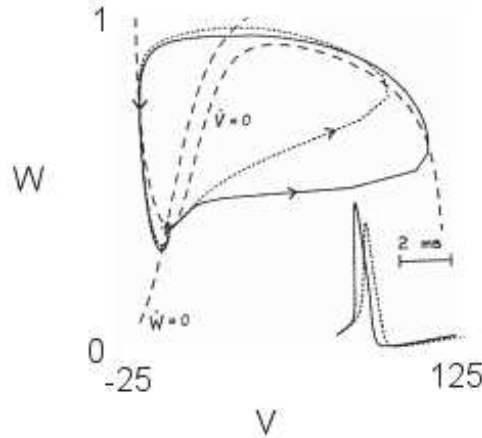


Figura 1.11: Plano fase del modelo (1.16) para un estímulo de $12\mu A/cm^2$ [54].

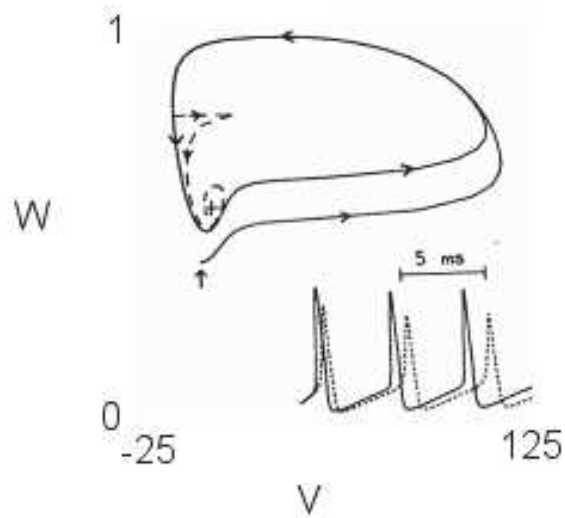


Figura 1.12: *Plano fase del modelo (1.16) para un estímulo de $15\mu A/cm^2$ [54].*

Con este modelo que propone Rinzel podemos observar otra simplificación del modelo de HH en el que muestra espigas y ciclos límite que permite estudiar la dinámica de la neurona a partir de su geometría. En 1980, Rinzel *et al.* [55] el control de la descarga repetitiva de espigas del axón gigante de calamar como un modelo neurooscilador.

Encuentran que el potencial de membrana y corrientes iónicas muestra oscilaciones hacia un estado estacionario amortiguado. Encuentran biestabilidad para datos experimentales obtenidos que se comparan con los cálculos de las ecuaciones del modelo de HH donde observan un dominio para un ciclo límite estable y un dominio de atracción de un punto singular estable que coexistentes [55]. Presentan que la generación de espigas esta asociada a un ciclo límite, encuentran dos valores en los que existe biestabilidad, con un ciclo límite estable, asociado a la generación de espigas y un punto crítico estable, menciona además la existencia de un ciclo límite inestable que disminuye conforme aumenta el estímulo (ver figura 1.13) [55].

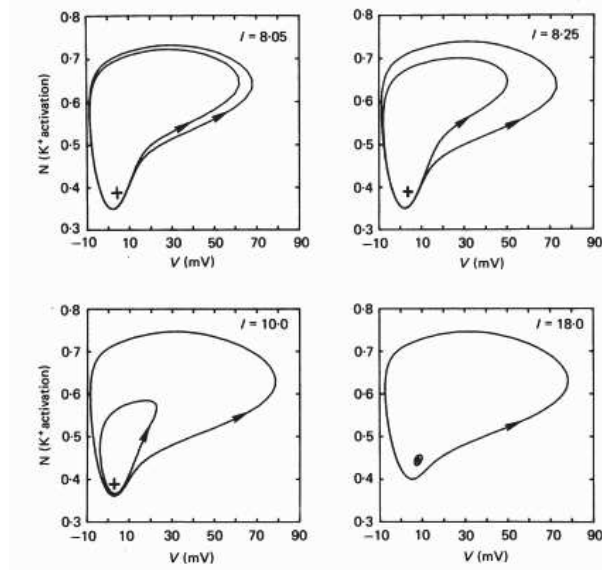


Figura 1.13: Proyecciones , n Vs. V , de estable (curva exterior) e inestables (interior) de las ecuaciones HH para cuatro valores de corriente constante $I(\mu A/cm^2)$. Temperatura a $18.5^\circ C$, el punto crítico , se muestra con un + , es estable para estos valores de I . [55].

1.5. Modelo de Hodgkin- Huxley modificado y simplificado de orden 2 (Jeff Moehlis).

Las neuronas son sistemas dinámicos, estudiar el plano fase de una neurona dice mucho sobre el comportamiento de la neurona, así como la frecuencia de información que transmite. En 2006, otra simplificación que se hace del modelo clásico de HH es la propuesta por el Jeff Moehlis, donde también toma en consideración lo siguiente: $\tau_m \ll \tau_n$ y $\tau_m \ll \tau_h$, aunado a esto propone una pequeña variación $\frac{5}{4}h + n = \lambda$ donde λ es una constante [42].

El modelo simplificado está descrito por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$C \frac{dV}{dt} = I - g_{Na}^- [m_\infty(V)]^3 (k - \frac{4}{5}n)(V - V_{Na}) - g_K^- (V - V_K) - g_L(V - V_L), \quad (1.17)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (1.18)$$

se usan los siguientes funciones:

donde k es una constante, que en el artículo toma los valores de $k = 0.9$ y $k = 1$ y se da un punto de bifurcación en $I = 3.36 \mu A/cm^2$ e $I = 6.14 \mu A/cm^2$.

Realiza un estudio al modelo de Hodgkin Huxley modificado y compara numéricamente las suposiciones hechas anteriormente: $\tau_m(V) \ll \tau_h$ y $\tau_m(V) \ll \tau_n$ debido a que m se desarrolla más rápidamente que n y h lo que se comprueba por simulaciones numéricas. Compara primeramente a m con m_∞ , y toma a $m = m_\infty$. En la figura se muestra el comportamiento de las ceroclinas, en la variación que propone Jeff Moehlis

$$\begin{aligned}
m_\infty(V) &= \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V)+\beta_m(V)}, & \alpha_m(V) &= \frac{0,1(V+40)}{1-e^{-\frac{(V+40)}{10}}}, \\
\beta_m(V) &= 4e^{-\frac{(V+65)}{18}}, & n_\infty(V) &= \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V)+\beta_n(V)}, \\
\alpha_n(V) &= \frac{0,01(V+55)}{1-e^{-\frac{(V+55)}{10}}}, & \beta_n(V) &= 0.125e^{-\frac{(V+65)}{80}},
\end{aligned}$$

para la relación $\frac{5}{4}n + h$, se puede observar que la reducción del modelo clásico de HH que hizo Jeff Moehlis [42].

La figura 1.14 presenta el plano de fase asociado al modelo propuesto por el Jeff Moehlis, encuentra que los puntos estacionarios y las órbitas periódicas son estables para valores de $6.26\mu A/cm^2 \leq I \leq 9.78\mu A/cm^2$.

Analizó minuciosamente la parte inferior del plano fase, el mínimo local de la cero-clina de (1.17) dónde propone que se presentan distintos comportamientos. Jeff Moehlis encontró numéricamente que al estudiar más finamente lo que sucede en el mínimo local de la cero-clina de la ecuación (1.17) del plano fase existen órbitas periódicas llamadas *canards*. En este mínimo local hay un punto de equilibrio estable, si considera una trayectoria cerca de este punto puede suceder uno de los siguientes comportamientos: a) que se dirija al punto de equilibrio, b) que se aleje por un momento del punto de equilibrio y después retorne a él, c) que se dirija a una trayectoria cerrada inestable [42], como se ilustra en la figura 1.15.

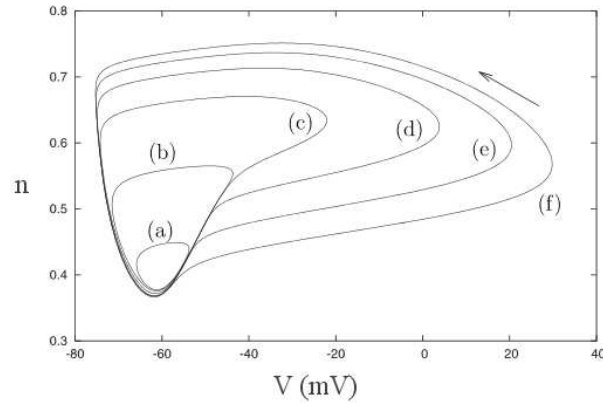


Figura 1.14: Plano de fase de las órbitas periódicas [42].

De lo anterior se concluyó que numéricamente existen *canards*, que del modelo simplificado considera que un punto de equilibrio pierde estabilidad en una bifurcación subcritica de Hopf, al considerar valores de I dentro de cierto intervalo, existe un valor de I en el cual la órbita periódica rápidamente cambia a una órbita periódica grande al pasar por una *canards* para un parámetro ε . Tanto el punto de equilibrio como una órbita periódica son estables en el intervalo $6.26\mu A/cm^2 \leq I \leq 9.78\mu A/cm^2$ [42].

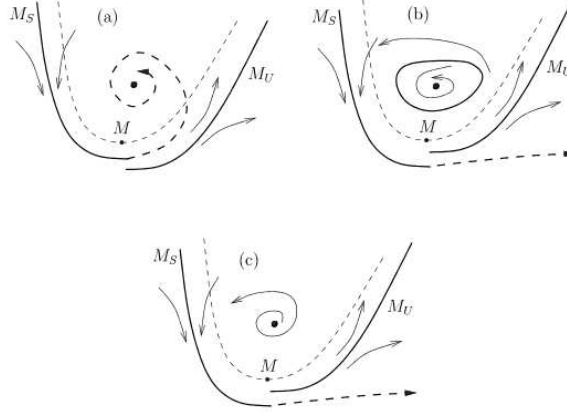


Figura 1.15: Esquema del plano de fase de las órbitas periódicas. La línea punteada es la ceroclina del sistema, para una trayectoria que sigue la trayectoria de M_s , y que pase cerca de M puede: a) cruzar la ceroclina y va hacia el punto fijo; o bien, (b,c) a lo largo de una excursión puede regresar a M_s , con oscilaciones periódicas relajadas. En b) hay una órbita periódica inestable que rodea al punto fijo estable.[42]

En el modelo que se estudia en la presente tesis también estudiamos de manera minuciosa la dinámica del modelo cerca del punto de equilibrio, es de nuestro interés verificar si también existe un ciclo límite inverso alrededor del punto de equilibrio, y así determinar en que región o bajo que consideraciones se generaran espigas.

1.6. Modelo matemático modificado empleado en la prótesis vestibular.

El último modelo que mostramos en esta sección es el que se utilizó para la simulación y diseño de la prótesis vestibular, y cuyas funciones y valores numéricos sirven para el presente trabajo [51]. El modelo original era de tres ecuaciones diferenciales descrito como sigue (ver más en [7, 9, 24]):

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{st} - I_{Na} - I_K - I_L, \quad (1.19)$$

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n, \quad (1.20)$$

$$\tau_{h_K}(V) \frac{dh_K}{dt} = h_{K_\infty}(V) - h, \quad (1.21)$$

donde C_m es la capacitancia,

I_{st} corriente de estímulo,

$I_{Na} = g_{Na}^{max} m_\infty^3 (C(V) - n)(V - V_{Na})$, I_{Na} corriente de sodio,

$I_K = g_K^{max} n_\infty^4 h_K (V - V_K)$, I_{Ka} corriente de potasio,

$I_L = g_L (V - V_L)$, I_L corriente de pérdida, n_∞ y h_{K_∞} son los parámetros de activación e

inactivación, respectivamente, en estado estacionario.

En [51] el modelo (1.19)-(1.21) se modifica al considerar un factor de temperatura Q_{10} , este factor de temperatura se introduce también en el modelo de HH clásico para variar temperatura a 18°C. Posteriormente este modelo se simplifica y el modelo se describe como sigue:

$$C_{m_2} \frac{dV_2}{dt} = I_{Syn}(V_1) - I_{Na} - I_K - I_{L_2}, \quad (1.22)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V_2) - n}{\tau_n(V_2)} Q_{10}, \quad (1.23)$$

$$\frac{dh_K}{dt} = \frac{h_{K_\infty}(V_2) - h_K}{\tau_K(V_2)} Q_{10}, \quad (1.24)$$

donde $I_{Syn}(V_1) = \frac{59.6962}{1 + \exp\left(\frac{-(V_1 + 40.6031)}{4.5979}\right)}$ es la corriente sináptica que depende del voltaje de la célula ciliada V_1 ,

C_{m_2} es la capacitancia de la neurona aferente,

$I_{Na} = g_{Na}^{max} (m_\infty(V_1))^3 (C(V_2) - n)(V_2 - V_{Na})$ la corriente de sodio,

$I_K = g_K^{max} n^4 h_K (V_2 - V_K)$ la corriente de potasio,

$I_L = g_L^{max} (V_2 - V_L)$ la corriente de pérdida,

V_2 es el potencial de membrana de la neurona aferente primaria,

Q_{10} , este factor de temperatura.

Las tablas 1.2 y 1.3 presentan las funciones y valores numéricos asociados.

Función de activación de canales de Na	$m_{\infty}(V_2) = \frac{1}{1+e^{-\frac{(V_2+33.8)}{5.2}}}$
Función de Constante de Tiempo de activación de canales de Na	$\tau_m(V_2) = \frac{1}{e^{-\frac{40+V_2}{-11}} + e^{-\frac{45+V_2}{9}}} + 0.05$
Función de inactivación canales de Na	$hNa_{\infty}(V_2) = \frac{1}{1+e^{-\frac{V_2+60.5}{9}}}$
Función de Constante de Tiempo de inactivación canales de Na	$\tau_{hNa}(V_2) = \frac{1}{0.01+e^{-\frac{79+V_2}{-15}} + e^{-\frac{30+V_2}{5}}} + 0.5$
Función de de activación canales de K	$n_{\infty}(V_2) = \frac{1}{1+e^{-\frac{(V_2+5.5)}{9.14}}}$
Función de Constante de Tiempo de activación de canales de K	$\tau_n(V_2) = \frac{68}{e^{-\frac{25+V_2}{-15}} + e^{-\frac{30+V_2}{20}}}$
Función de inactivación canales de K	$hK_{\infty}(V_2) = \frac{0.96408-0.7329}{1+e^{-\frac{V_2+33.87968}{10.24986}}} + 0.7329$
Función de Constante de Tiempo de inactivación canales de K	$\tau_{hK}(V_2) = \frac{1250}{e^{-\frac{15+V_2}{-15}} + e^{-\frac{25+V_2}{10}}} + 500$
Función $C(V_2)$	$C(V_2) = n_{\infty}(V_2) + hNa_{\infty}(V_2)$

Tabla 1.2: *Funciones utilizados en el modelo de la prótesis vestibular [51].*

Constante	Unidades	Valor seleccionado
C_{M_2}	$\mu F/cm^2$	11.6
V_{Na}	mV	52
V_K	mV	-84
V_L	mV	-63
g_{Na}^{max}	mS/cm^2	2.3
g_K^{max}	mS/cm^2	2.4
g_L	mS/cm^2	0.08

Tabla 1.3: Valores numéricos utilizados en el modelo de la prótesis vestibular [51].

1.7. Antecedentes matemáticos

En el estudio de las ecuaciones diferenciales, uno de los problemas centrales es obtener soluciones, exponiendo algunos métodos de resolución de ciertos tipos de ecuaciones y sistemas diferenciales. También es de suma importancia el analizar y comprender la información cualitativa sobre el comportamiento de las soluciones. Deseamos estudiar la estabilidad de las soluciones del modelo de HH modificado y simplificado propuesto por el Dr. Soto y el Dr. Alexandrov (modelo no lineal), para ello es necesario el conocer definiciones y teoremas de estabilidad, y en caso de darse ciclos límite también si estos son estables o no.

Algunos conceptos básicos que permiten describir la dinámica neuronal son: (1) puntos de equilibrio (puntos críticos) permiten determinar dependiendo del tipo que se tenga si se generan espigas o no, (2) ciclos límite aparecen cuando la neurona genera rafagas, (3) plano fase, (4) órbitas periódicas, y (5) bifurcaciones de puntos fijos se dan cuando cambia la dinámica de la neurona, es decir, dado un valor específico de parámetro en el modelo de la neurona, al considerar valores antes de este valor no hay espigas y posterior a este valor se dan [25], estos conceptos se definirán con mayor detalle en las secciones siguientes.

Estudiar la estabilidad de un sistema no lineal es complicado, una herramienta clásica para el estudio de sistemas no lineal que resulta más fácil es estudiar la estabilidad del sistema en desviaciones asociado al sistema no lineal alrededor de un punto. Para este fin es necesario conocer las siguientes definiciones.

En esta sección comenzaremos con la definición de estabilidad de Lyapunov para sistemas de primera aproximación por Lyapunov. Para futuras definiciones y teoremas consideremos el sistema no lineal:

$$\frac{dy}{dt} = F(y, t) \quad (1.25)$$

donde $F : E \rightarrow \mathbf{R}^n$, $E \in \mathbf{R}^n$ abierto, $F_1 C^1(E)$, $y \in \mathbf{R}^n$, $t \in I = [0, \infty)$ y sujeto a $y(t_0) = y_0$.

Definición 1.7.1 (Estabilidad) [65] *La solución $y(t)$ del sistema (1.25) es estable en el sentido de Lyapunov, si para cualquier $\epsilon > 0$ dado, existe $\delta(\epsilon)$, tal que para todo $t > 0$, $\|\Delta y_0\| < \delta(\epsilon)$ satisface la desigualdad:*

$$\|y(t, y_0 + \Delta y_0) - y(t, y_0)\| < \epsilon \quad (1.26)$$

Definición 1.7.2 (Estabilidad asintótica) [65] *La solución $y = y_0$ del problema planteado en el sistema (1.25) se dice que es asintóticamente estable, si: 1) es estable y 2) si existe un $\delta_0 > 0$ suficientemente pequeño tal que $\|\Delta y_0\| < \delta_0$ cumpliendo además:*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} (y(t, y_0 + \Delta y_0) - y(t, y_0)) = 0. \quad (1.27)$$

Definición 1.7.3 [65] *Si el sistema (1.25) no cumple con la definición de estabilidad se dice que es inestable.*

Estudiar la estabilidad de la solución del sistema (1.25) es estudiar la solución trivial del sistema lineal asociado. Sea $y_0(t)$ una solución del sistema (1.25), analizar su estabilidad se reduce al estudiar la estabilidad de la solución trivial del siguiente sistema en desviaciones:

$$\frac{dx}{dt} = F(y) - F(y_0) = f(x, y), \quad (1.28)$$

donde $x(t) = y(t) - y_0(t)$, $f(x, t) = F(x + y_0, t) - F(y_0, t)$ y $x(t_0) = y(t_0) - y_0(t_0) \neq 0$. Como $y = y(t)$ es solución de (1.25), $x(t) = y(t) - y_0(t)$ es solución del sistema (1.28).

Una estrategia clásica para estudiar un sistema no lineal de la forma (1.25) alrededor de un punto de equilibrio $y_0(t_0)$ es aproximar la dinámica de este sistema por la de un sistema lineal.

Deseamos construir un sistema en desviaciones, sea $y_0(t_0)$ un punto estacionario de (1.25), desarrollando la función $F(y, t)$, y $F(y_0(t_0), t) = 0$ para todo $t \in I$, por Taylor alrededor del punto $y_0(t_0)$, se tiene que:

$$F(y, t) \cong F(y_0, t) + \frac{\partial F(y_0, t)}{\partial y} y + \epsilon(y_0, t). \quad (1.29)$$

El sistema de primera aproximación asociado a (1.25) alrededor del punto de reposo $y_0(t_0)$ es de la siguiente forma:

$$\frac{dx}{dt} = A(t)x, \quad (1.30)$$

donde $A(t) = \frac{\partial F(x_0(t_0))}{\partial x}$ es una matriz de $n \times n$, y denota la derivada parcial $F(x_0(t_0))$ con respecto a x para cada entrada de $A(t)$. En el caso que la matriz A tenga coeficientes constantes se puede hablar de los siguientes teoremas de Lyapunov:

Teorema 1.7.1 (Teorema de Liapunov 1) [52]. *Si $Re(\lambda) < 0$ de la matriz A la solución trivial del sistema de ecuaciones (1.30) es asintóticamente estable.*

Teorema 1.7.2 (Teorema de Liapunov 2) [52]. *Si existe al menos un λ_0 tal que $Re(\lambda_0) > 0$ entonces la solución trivial del sistema (1.30) es inestable.*

En el caso en que los valores propios de la matriz A existiera al menos uno igual a cero y los restantes con partes reales negativas, la solución trivial del sistema (1.30) puede ser estable o inestable; su estabilidad del sistema (1.30) para su solución trivial tendrá que determinarse con criterios suplementarios.

1.7.1. Órbitas periódicas y ciclos límites

Para esta tesis es importante verificar la existencia de ciclo límite del modelo de estudio, el que el modelo tenga ciclo límite esta asociado a una descarga continua de espigas en la neurona, entonces para un sistema dinámico $\phi(t, x)$ definido por:

$$\dot{x} = f(x) \tag{1.31}$$

donde $f \in C^1(E)$, una función continua en un conjunto abierto $E \subset \mathbb{R}^2$.

El sistema (1.31) al estudiar su plano fase puede tener ciclos límite, por lo que es necesario conocer qué es un ciclo límite y cuándo se considera que es estable o inestable. La aparición de ciclos límite en el plano fase de modelos neuronales están ligados a la generación de espigas, el que aparezca un ciclo límite en la dinámica de una neurona es que se generan rafagas de espigas, de ahí la importancia de su estudio, bajo que condiciones es posible su existencia y su estabilidad para que genere espigas, véase [32, 48].

Definición 1.7.4 . *Un ciclo u órbita periódica de (1.31) es cualquier curva solución cerrada y aislada que no es un punto de equilibrio de (1.31).*

Definición 1.7.5 *Una órbita Γ se dice que es estable si para $\varepsilon > 0$ existe una vecindad U de Γ tal que para toda $x \in U$ y $t \geq 0$, $d(\phi(t, x), \Gamma) < \varepsilon$. Una órbita periódica se dice que es inestable si no es estable; y será estable asintóticamente si para todos los puntos $x \in U$ de Γ cumple que: $\lim_{t \rightarrow \infty} d(\phi(t, x), \Gamma) = 0$.*

Es importante comprobar la existencia de ciclos límite dentro de un sistema dinámico, y se puede comprobar por el criterio de Bendixon, véase [48].

Teorema 1.7.3 (Criterio de Bendixon) [48] *Sea $f \in C^1(E)$ donde E es una región simplemente conexa en \mathbb{R}^2 . Si la divergencia de f , $div(\nabla f)$, es no idénticamente cero o bien, no cambia de signo en E , entonces (1.31) no tiene órbitas periódicas totalmente contenidas en E .*

1.7.2. Estabilidad Orbital por Poincaré.

Para estudiar la estabilidad del ciclo límite usamos el teorema de estabilidad orbital por Poincaré. Sea el sistema:

$$\dot{x} = f(x) \tag{1.32}$$

donde $f \in C^1(E)$, que contiene una órbita periódica de periodo t_1 [48].

Teorema 1.7.4 [48] Sea $f \in C^1(E)$ que contiene una órbita periódica $\gamma(t + t_1) = \gamma(t)$ de periodo T del sistema (1.32), $\gamma(t)$ es estable orbitalmente si :

$$\int_0^{t_1} \nabla f(\gamma(t)) dt < 0, \quad (1.33)$$

Queremos estudiar la estabilidad de los ciclos límites del modelo que se estudia en este trabajo de tesis, para nuestro modelo tenemos el siguiente sistema:

$$\frac{dV}{dt} = P(V, n, I_{st}), \quad (1.34)$$

$$\frac{dn}{dt} = Q(V, n), \quad (1.35)$$

con $V(t + t_1) = V(t)$, $n(t + t_1) = n(t)$, el ciclo límite del sistema (1.35) es estable orbital y asintóticamente en un periodo t_1 si:

$$\lambda = \frac{1}{t_1} \int_0^{t_1} \left[\frac{\partial P(V, n, I_{st})}{\partial V} + \frac{\partial Q(V, n)}{\partial n} \right] dt < 0. \quad (1.36)$$

Hasta esta parte se han considerado conceptos importantes que ayudarán en el desarrollo del segundo capítulo, algunos otros conceptos se incluiren directamente en donde se requieran y algunos otros se volverán a repetir.

1.7.3. Estabilidad estructural

En [48] mencionan un teorema para determinar si un campo vectorial es estructuralmente estable o no.

Teorema 1.7.5 [48] Sea $f \in C^1(E)$, $E \subset \mathbb{R}^2$ un compacto, sea M un campo diferenciable. f es estructuralmente estable en M si y sólo si:

1. El número de puntos críticos y ciclos límite es finito y cada uno es hiperbólico.
2. No hay trayectorias conectando puntos silla.
3. El conjunto no errante Ω consiste únicamente de todos los puntos críticos y de todos los ciclos límite.

1.7.4. Descripción matemática de ruido blanco gaussiano.

Para el tercer capítulo buscamos estocastizar el modelo determinístico empleado en el Capítulo II, para ello es necesario conocer el concepto de ruido blanco, este concepto es difícil de emplear en problemas físicos, por ello se requiere el uso de aproximaciones que nos permitan emplearlo. En el capítulo III se emplean dos aproximaciones de ruido blanco, un proceso de Orstein Uhlenbeck y una sumatoria de Kac-Shinozuka, véase [64].

El ruido blanco es una señal aleatoria (proceso estocástico) que se caracteriza por el hecho de que sus valores de señal en dos tiempos diferentes no guardan correlación estadística. Como consecuencia de ello, su densidad espectral es una constante, es decir, su gráfica es una recta, la señal contiene todas las frecuencias y todas ellas muestran la misma potencia. Es un concepto meramente matemático por lo que no tiene una aplicación directa a algún fenómeno físico, para ello es necesario aproximarlos de alguna manera.

Definición 1.7.6 (Ruido blanco) [64] *El ruido blanco denotado por $\gamma_w G_w(t)$, donde γ_w es la intensidad del ruido blanco, está definido por la propiedad de que su función de covarianza desaparece para cualquier $\tau > 0$, donde τ es un tiempo (puede ser muy pequeño), y verse como la idealización de un proceso estocástico. La propiedad está definida como:*

$$R(\tau) = \gamma_w^2 \delta(\tau), \quad (1.37)$$

donde $\delta(\tau)$ es la función Delta de Dirac, definida como: $\Delta(\tau) = 0$ para $\tau \neq 0$,

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \int_{-\Delta t/2}^{\Delta t/2} \Delta(\tau) d\tau = 1 \quad (1.38)$$

El ruido blanco gaussiano se puede aproximar mediante dos procesos. El primero por un proceso de Ornstein-Uhlenbeck y posteriormente una sumatoria de Kaz Shinozuka. El proceso de Ornstein-Uhlenbeck, llamado así por Leonard Ornstein y George Eugene Uhlenbeck, es un proceso estocástico que describe la velocidad de la masa de partículas Brownianas bajo la influencia de fricción. El proceso es estacionario, gaussiano y markoviano.

Para este trabajo se utilizaron dos aproximaciones de ruido blanco gaussiano, la primera aproximación corresponde al proceso de Orstein Uhlenbeck sobre ruido de color, este proceso depende del parámetro c . Si $\lim c \rightarrow 0$ entonces el proceso de Orstein Uhlenbeck se aproxima al ruido blanco gaussiano, para después usar alguna de sus representaciones que se describen posteriormente, véase [64].

El ruido blanco definido anteriormente es sólo una aproximación matemática sin una aplicación física por la $\delta(\tau)$ que es la función Delta de Dirac. Para aproximar a ruido de color usamos el proceso de Orstein Uhlenbeck $U(t)$, con covarianza:

$$R_U(s) = (1/2c)e^{-\frac{|s|}{c}}. \quad (1.39)$$

Varianza $1/2c$ y una función espectral dada por:

$$\Psi_w(\omega) = \frac{a}{1 + c^2\omega^2} \quad (1.40)$$

donde $a = 1$ o $a = 2$ para densidad espectral de una cara o de dos caras.

El parámetro c es el tiempo de correlación, conforme $c \rightarrow 0$, $\Psi_U(\omega)$ es casi constante y muy pequeña, y el ruido de color es equivalente al ruido blanco. La autocovarianza del ruido de color se aproxima a la covarianza del ruido blanco, cuya intensidad está dada como sigue [64]:

$$\gamma_w = (2c)^{1/2} \cdot \gamma \quad (1.41)$$

Para simular el ruido blanco gaussiano es necesario usar además alguna representación como la de Bennett-Rice o la de Kac-Shinozuka (sumatorias de cosenos), esta última se emplea en el capítulo tres y cuatro de la presente tesis. Estas sumatorias se describen con mayor detalle en el capítulo III.

Capítulo 2

Análisis determinístico del modelo de Soto-Alexandrov.

En el presente capítulo se lleva a cabo un análisis del modelo de Hodgkin- Huxley modificado no lineal propuesto por Soto-Alexandrov, con los datos que se utilizaron en la prótesis vestibular, véase [51].

2.1. Modelo de Hodgkin- Huxley modificado de orden 2 y planteamiento del análisis computacional.

Inicialmente el modelo de Hodgkin- Huxley modificado no lineal propuesto por Soto-Alexandrov fue un modelo de tres ecuaciones diferenciales, véase [7, 9, 24, 51] , que describían la dinámica de la neurona aferente primaria del ganglio vestibular de Scarpa, estudiar la dinámica de este sistema es compleja, por lo que bajo la dirección del Dr Alexandrov junto con el Dr Soto determinaron simplificarlo a un modelo más simple de dos ecuaciones diferenciales.

Como se mencionó anteriormente estudiar el modelo de Hodgkin- Huxley modificado y simplificado no lineal propuesto por Soto-Alexandrov, se reduce a estudiar el sistema lineal asociado. Estudiar la estabilidad y conocer la dinámica de un modelo neuronal nos da información del comportamiento de la neurona, cuando genera espigas y cuando no, etc. [32, 33, 41, 50].

2.1.1. Modelo de Hodgkin- Huxley modificado de orden 2

En el capítulo anterior presentamos el modelo modificado (1.24) propuesto por S-A y las modificaciones que se le hicieron al modelo clásico. El Dr. Soto y el Dr. Alexandrov proponen una simplificación al modelo (1.24) para reducirlo a un sistema de orden 2, suponen que la tercera ecuación en (1.24), se simplifica al considerar $\frac{1}{\tau_{h_K}} (h_{K_\infty} - h_K) \cong 0$, que simplificamos aún más dado que $\frac{1}{\tau_{h_K}} \neq 0$ y entonces:

$$h_K(V) = h_{K_\infty}(V)$$

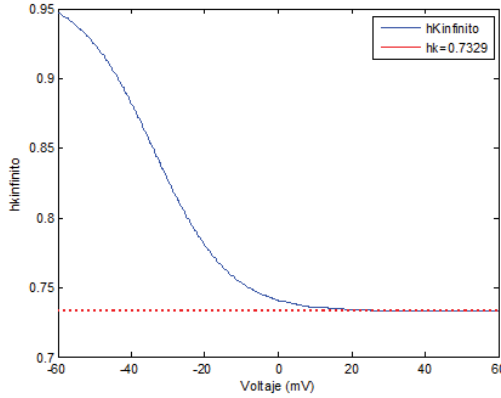


Figura 2.1: Valor de la variable h_K para valores de $V \in [-60mV, 60mV]$.

En la figura (2.1) muestra el comportamiento de h_K para $v \in [-70mV, 50mV]$; al estudiar $h_{K\infty}(V)$ con el valor descrito en la tabla (2.1), sin pérdida de generalidad se observa que si $V \rightarrow \infty$ entonces $h_{K\infty}(V) \rightarrow 0.7329$, por lo que se considera a $h_K = 0.7329$, una constante. Al considerar lo anterior el modelo (1.24) se simplifica como sigue:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{st} - I_{Na} - I_K - I_L, \quad (2.1)$$

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = (n_\infty(V) - n)Q_{10}, \quad (2.2)$$

donde I_{st} es una corriente de estímulo constante, en la tabla 1.2 muestra los valores que se consideraron, $I_{Na} = g_{Na}m_\infty^3(V)(C(V) - n)(V - V_{Na})$ de la corriente de sodio, corriente de potasio $I_K = g_Kn^4h_K(V - V_K)$ y la corriente de pérdida $I_L = g_L(V - V_L)$.

En el sistema (1.19)-(1.21) no se considera un factor de temperatura, posteriormente en [9] y [51] consideran un factor de temperatura Q_{10} . En los experimentos en el laboratorio de fisiología del Dr. Soto la temperatura que se consideró es de $20^\circ\text{C} - 22^\circ\text{C}$, muy por debajo de la temperatura normal de un mamífero, la temperatura promedio del ser humano es de 37°C , luego consideramos un valor de Q_{10} descrito en la tabla (1.2) para los valores de la tabla (1.3). En las tablas (2.1) y (2.2) se muestran los valores numéricos y funciones que se emplean en el modelo.

Este coeficiente de temperatura Q_{10} , es la medida de la tasa de variación de temperatura de sistemas químicos o biológicos como consecuencia del incremento de 10°C de la temperatura. Hay muchos ejemplos donde se usa el Q_{10} , uno de ellos es el cálculo de la velocidad de conducción del nervio y otro el del cálculo de la velocidad de la contracción de la fibra muscular [31]. Q_{10} es una cantidad sin unidades, ya que es el factor que expresa la variación de una tasa, y es una manera útil de expresar la dependencia de la temperatura que tiene un proceso determinado, se encuentra generalmente entre 2 y 3 [53], los valores de 2 y 3 se deben a que las velocidades de reacción de la mayoría de las reacciones biológicas se duplica o se triplica [53].

Función de activación de canales de Na	$m_{\infty}(V) = \frac{1}{1+e^{-\frac{(v+33.8)}{5.2}}}$
Función de inactivación de canales de Na	$hNa_{\infty}(V) = \frac{1}{1+e^{\frac{v+60.5}{9}}}$
Función de activación de canales de K	$n_{\infty}(V) = \frac{1}{1+e^{-\frac{(v+35)}{5}}}$
Función de Tiempo de activación de canales de K	$\tau_n(V) = \frac{68}{e^{\frac{25+v}{-15}} + e^{\frac{30+v}{20}}}$
$C(V)$	$C(V) = hNa_{\infty}(V) + n_{\infty}(V)$
Q_{10}	$Q_{10} = a^{\frac{T-T_0}{10}}$

Tabla 2.1: *Funciones del modelo modificado de HH propuesto por Soto - Alexandrov.*

Constante	Unidades	Valor seleccionado	Media	Rango
C_M	$\mu F/cm^2$	1	—	—
V_{Na}	mV	52	52	—
V_K	mV	-84	-84	—
V_L	mV	-63	-63	—
g_{Na}	mS/cm^2	2.3	5	2 a 8
g_K	mS/cm^2	2.4	1.8	1 a 2.649
g_L	mS/cm^2	0.03	0.08	0.02 a 0.16
I_{st}	$\mu A/cm^2$	varios	6.5	0 a 150
h_K	—	0.7329	—	—
T	$^{\circ}C$	37	—	—
T_0	$^{\circ}C$	22	—	—
a	—	3	—	—

Tabla 2.2: *Valores numéricos del modelo modificado de HH propuesto por Soto - Alexandrov.*

2.1.2. Planteamiento del análisis computacional de la neurona aferente primaria.

Uno de los resultados importantes del modelo de HH es que las neuronas son sistemas dinámicos, un sistema dinámico consiste en el estudio del comportamiento de las variables de modelo y su interacción, la evolución de las variables de estado con el tiempo [25, 32]. De acuerdo a la dinámica neuronal se sabe bajo que condiciones la neurona generará espigas, de ahí la importancia del estudio que hacemos en el presente capítulo, ya que deseamos estudiar la dinámica del modelo (2.1)-(2.2).

A continuación describiremos el planteamiento que se llevó a cabo para la realización del análisis computacional de la neurona aferente primaria. Primeramente se analizó el modelo (2.1)-(2.2) al considerar una corriente de estímulo I_{st} constante para este capítulo, posteriormente se estudiará el comportamiento del modelo al considerar I_{st} como estímulo variable, con las funciones y valores numéricos descritos en las tablas 2.1 y 2.2, ahora con un factor de temperatura.

En el modelo (2.1)-(2.2) se busca estudiar su plano fase, localizar los puntos dónde cambie la dinámica del sistema, encontrar y estudiar la estabilidad de sus puntos críticos. Primero se graficaran las ceroclinas del modelo en el plano fase, ahí se observará cuántos puntos críticos tiene el modelo para cada valor de I_{st} . Reescribiremos el modelo en un sistema en desviaciones y se estudiará la estabilidad de sus puntos críticos asociados a cada valor de I_{st} .

Se obtendrán las soluciones del modelo (2.1)-(2.2) y se graficarán el plano fase para analizar los distintos comportamientos que se presentan al variar el parámetro I_{st} , estos cambios están relacionados con la frecuencia de disparo de la neurona, esto es, se observará para qué puntos se producen cambios en el plano fase que muestran el cambio de la dinámica del sistema (si hay puntos de bifurcación) en la que la neurona: para algunos puntos este en reposo (no genere espigas), para otros dependiendo de las condiciones de inicio puede o no generar espigas. Y por último, generar una rafagas, es decir, se estudiará si se producen autooscilaciones asociadas a ciclos límites, que posteriormente se estudiará su estabilidad.

En trabajos de Izhikevich (1999) y otros muestran que para modelos del tipo de HH pueden darse un fenómeno que se llama de biestabilidad donde para cada valor de la corriente de estímulo se tienen dos regiones de estabilidad, una asociada al punto crítico y la otra al ciclo límite [33, 41, 55], uno de los modelos que presentan es el de Morris-Lecar (1981) estudian las fibras musculares de los percebes, pertenecen al grupo de los crustáceos [44], y la variedad de comportamiento oscilatorio del modelo cuando el medio interno contiene Ca^{++} .

Para el modelo (2.1)-(2.2) analizaremos si también se da el fenómeno de biestabilidad y encontraremos las regiones de atracción. También es de interés incluir al modelo de estudio (2.1)-(2.2) a una categoría de sistemas, es decir, determinar de acuerdo a su dinámica a qué tipo de sistemas pertenece. En capítulos posteriores se estudiará el

modelo (2.1)-(2.2) con corriente de estímulo variable I_{st} , en el capítulo tres se analizará el modelo al considerar una corriente de estímulo como una combinación de una función constante y una aproximación de ruido blanco que se añade de forma adicional. Para el capítulo cuatro la corriente de estímulo se considerará como una combinación de una función constante, una señal adicional de ruido blanco (descrita en el capítulo tres para valores de intensidad pequeños) y una función determinística adicional y observar el comportamiento del modelo.

En los capítulos siguientes al modelo modificado (2.1)-(2.2) para valores fijos de $g_{Na} = 2.3$ y $g_K = 2.4$ se realizará un análisis determinístico para I_{st} , un análisis estocástico al modificar la corriente de estímulo con dos aproximaciones de ruido blanco gaussiano de manera adicional y por último se añadirá de forma adicional estimulación galvánica, estos valores son los considerados en la prótesis vestibular en [51] de ahí su interés de estudio.

2.2. Análisis algebraico: búsqueda de los puntos críticos y análisis de estabilidad de ellos.

En experimentos fisiológicos que involucran neuronas el tiempo de estudio y las condiciones en las que se realizan son específicas y se llevan a cabo en poco tiempo, ya que la neurona muere. Analizar el comportamiento del modelo (2.1)-(2.2) es de interés para determinar que resultados se obtienen al modelar la neurona aferente primaria a distintas corrientes de estímulo y para intervalos de tiempo mayores.

Como se mencionó anteriormente algunos conceptos básicos que permiten describir la dinámica neuronal son: (1) puntos de equilibrio (puntos críticos) permiten determinar dependiendo del tipo que se tenga si se generan espigas o no, (2) ciclos límite aparecen cuando la neurona genera rafagas, (3) plano fase, (4) órbitas periódicas, y (5) bifurcaciones de puntos fijos se dan cuando cambia la dinámica de la neurona [25]. Para el modelo de HH modificado y simplificado propuesto por Soto-Alexandrov, deseamos para los valores específicos de la tabla 2.2 y distintos valores de I_{st} conocer la dinámica del sistema, es decir, para qué valores de I_{st} no hay espigas y cuando se dan.

En esta sección estudiamos el plano fase para determinar el comportamiento del sistema, así como los cambios que se puedan dar para distintos valores del parámetro I_{st} . Primero se estudia el comportamiento del modelo (2.1)-(2.2) para valores de I_{st} constante y $h_K = 0.7329$ a distintas condiciones iniciales. Al estudiar las ceroclinas del sistema (2.1)-(2.2) observamos cuántos puntos críticos tiene nuestro sistema se observa que solo se tiene un punto de intersección por lo que solo hay un punto crítico para cada valor de I_{st} . Rinzel en 1980 al estudiar el modelo de FitzHugh Nagumo encuentra la existencia de un ciclo límite estable y un ciclo límite inestable que encierra el punto crítico estable, observó un sistema de biestabilidad [54, 55]. En el artículo de Jeff Moehlis (2006) estudia el plano fase del modelo, menciona que en el mínimo local de las ceroclinas existe un comportamiento dependiendo del lugar donde se intersectan las ceroclinas, un caso es cuando la trayectoria va hacia el punto atractor y otro una órbita periódica inestable que rodea al punto crítico [42].

Primero, graficamos las ceroclinas del sistema para determinar el número de puntos críticos que se tienen, estos puntos están asociados a los cambios en la dinámica de la neurona y en su frecuencia de disparo. Una ceroclina es el conjunto de puntos de (v, n) que satisfacen: $dV/dt = 0$ y $dn/dt = 0$. De las figuras (2.2)-(2.3) se presentan las ceroclinas del sistema (2.1)-(2.2), la figura (2.2) muestra las ceroclinas para los siguientes valores de $I_{st} = 0.5, 0.99, 1.335912, 2, 20$, en esta figura es difícil determinar la intersección para valores de I_{st} pequeños, para esto agrandamos la región en el mínimo de las ceroclinas (figura 2.3). Determinamos las ceroclinas cerca del mínimo local para los siguientes valores de $I_{st} = 0.5$ la primera línea azul, 0.7 la línea azul de forma .-, 0.99 la línea negra asterisco, 1.335912, 2 la última línea azul. Observamos que cuando $I_{st} = 0.5$ las ceroclinas se intersecan antes del mínimo local y a partir de 0.7 se intersecan después del mínimo local, en la figura (2.3) es posible visualizar mejor las ceroclinas. En los puntos críticos mencionados anteriormente la dinámica de la neurona cambia, para estudiar esos cambios es necesario estudiar la estabilidad de cada uno de ellos y determinar cómo es que cambia la frecuencia de disparo de la neurona, este análisis está descrito a detalle en secciones posteriores de este capítulo.

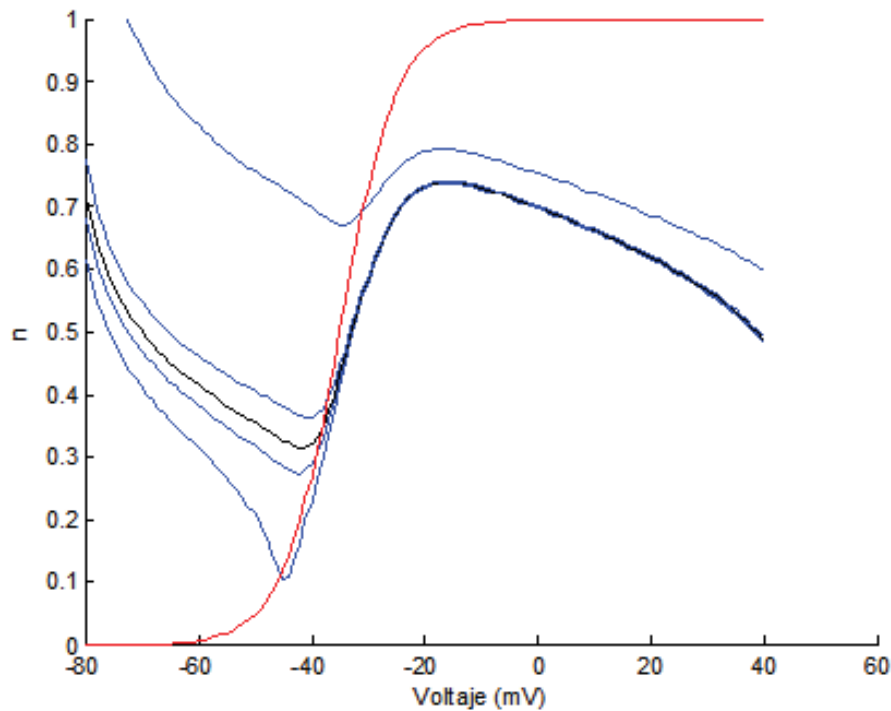


Figura 2.2: Ceroclinas de modelo (2.1)-(2.2), la primera línea de color azul es para $I_{st} = 0.5 \mu A/cm^2$, la segunda es para un valor de $I_{st} = 0.99 \mu A/cm^2$, la línea de color negro es la ceroclina para la cual se tiene el centro, es decir, $I_{st} = 1.335912 \mu A/cm^2$, las otras líneas azules corresponden a $I_{st} = 2 \mu A/cm^2$ e $I_{st} = 20 \mu A/cm^2$ respectivamente .

De la figura 2.2 observamos además que las ceroclinas que se intersectan en la parte izquierda del mínimo absoluto de las ceroclinas están asociadas a los puntos nodos

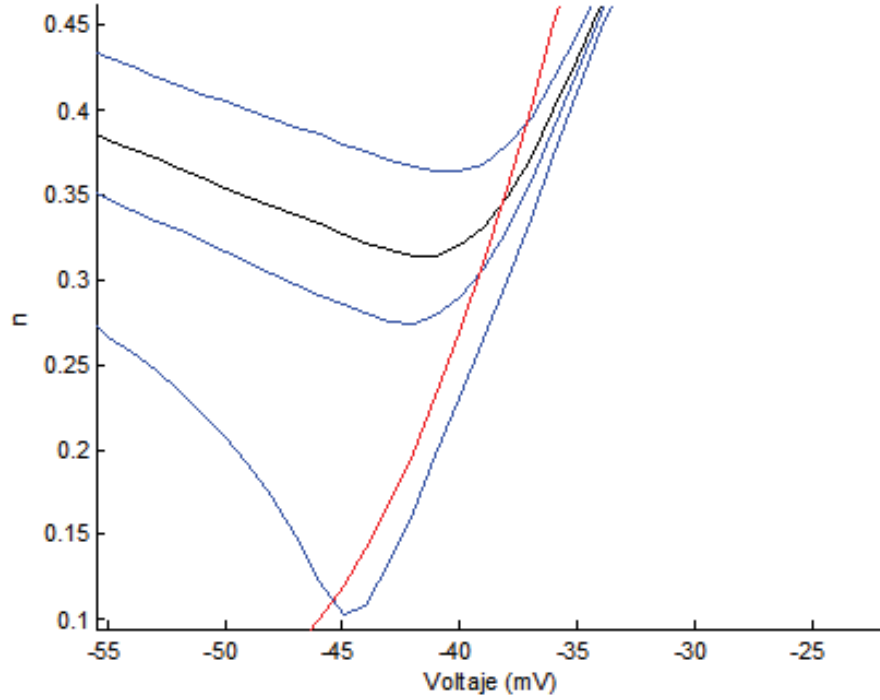


Figura 2.3: Ceroclinas de modelo (2.1)-(2.2) en el mínimo local para distintos valores de I_{st} .

estables, hay focos estables cuando se intersecan en la parte derecha del mínimo absoluto los puntos críticos y posteriormente los focos inestables.

Para estudiar la estabilidad de los puntos críticos del sistema (2.1)-(2.2) por el teorema de estabilidad de Lyapunov es necesario reescribirlo mediante un sistema en desviaciones y estudiar el comportamiento de la solución trivial del sistema en desviaciones. Del modelo (2.1)-(2.2) obtenemos el sistema de primera aproximación del modelo, usando un desarrollo de Taylor alrededor del punto (V_c, n_c) , punto crítico, asociado al sistema (2.1)-(2.2), para cada valor de I_{st} . Al considerar el siguiente sistema en desviaciones se tiene que: $v(t) = v_0(t) + \Delta v$ y $n(t) = n_0(t) + \Delta n$, entonces el sistema (2.1)-(2.2) se reescribe como:

$$\frac{d\Delta V}{dt} \cong \left(\frac{\partial f_1(I_{syn}, V, n)}{\partial V} \right)_{(V_c, n_c)} \Delta V + \left(\frac{\partial f_1(I_{syn}, V, n)}{\partial n} \right)_{(V_c, n_c)} \Delta n \quad (2.3)$$

$$\frac{d\Delta n}{dt} \cong \left(\frac{\partial f_2(V, n)}{\partial V} \right)_{(V_c, n_c)} \Delta V + \left(\frac{\partial f_2(V, n)}{\partial n} \right)_{(V_c, n_c)} \Delta n \quad (2.4)$$

donde $\Delta v = v(t) - v_0(t)$ y $\Delta n = n(t) - n_0(t)$.

Encontramos el sistema de primera aproximación asociado a éste sistema de ecuaciones en desviaciones (2.3)-(2.4) mediante un desarrollo de Taylor, para linealizar las ecuaciones

anteriores, se determina el jacobiano de la partes derechas de las ecuaciones en forma matricial, en la tabla (2.3) muestra las derivadas de forma explícita de (2.5):

$$\begin{bmatrix} \frac{d\Delta V}{dt} \\ \frac{d\Delta n}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(I_{st}, V, n)}{\partial V} & \frac{\partial f_1(I_{st}, V, n)}{\partial n} \\ \frac{\partial f_2(V, n)}{\partial V} & \frac{\partial f_2(V, n)}{\partial n} \end{bmatrix}_{V_c, n_c} \begin{bmatrix} \Delta V \\ \Delta n \end{bmatrix} \quad (2.5)$$

donde $\frac{\partial f_1(I_{st}, V, n)}{\partial V} = -g_L - 3g_{Na}(m_\infty(V))^2(C(V) - n)(V - V_{Na}) \left(\frac{dm_\infty(V)}{dV}\right) - g_{Na}(m_\infty(V))^3(V - V_{Na}) \left(\frac{C(V)}{dV}\right) - g_{Na}(m_\infty(V))^3(C(V) - n) - g_K n^4 h_K,$

$$\frac{\partial f_1(I_{st}, V, n)}{\partial n} = g_{Na}(m_\infty(V))^3(V - V_{Na}) - 4g_K n^3 h_K(V - V_K),$$

$$\frac{\partial f_2(V, n)}{\partial V} = \left(\frac{\tau_n(V) \frac{dn_\infty(V)}{dV} - (n_\infty(V) - n) \frac{d\tau_n(V)}{dV}}{(\tau_n(V))^2} \right) Q_{10} \text{ y,}$$

$$\frac{\partial f_2(V, n)}{\partial n} = -\frac{Q_{10}}{\tau_n(V)}.$$

Funciones	Derivada de la función
$m_\infty(V) = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v+33.8)}{5.2}}}$	$\dot{m}_\infty(V) = \frac{e^{\frac{-(V+33.8)}{5.2}}}{5.2 \left(1 + e^{\frac{-(V+33.8)}{5.2}}\right)^2}$
$h_{Na}(V) = \frac{1}{1 + e^{\frac{(v+60.5)}{9}}}$	$\dot{h}_{Na}(V) = -\frac{e^{\frac{(V+60.5)}{9}}}{9 \left(1 + e^{\frac{(V+60.5)}{9}}\right)^2}$
$n_\infty(V) = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(v+35)}{5}}}$	$\dot{n}_\infty(V) = \frac{e^{\frac{-(V+35)}{5}}}{5 \left(1 + e^{\frac{-(V+35)}{5}}\right)^2}$
$\tau_n(V) = \frac{68}{e^{\frac{25+V}{-15}} + e^{\frac{30+V}{20}}}$	$\dot{\tau}_n(V) = \frac{-68 \left(\frac{e^{\frac{25+V}{-15}}}{-15} + \frac{e^{\frac{30+V}{20}}}{20} \right)}{\left(e^{\frac{25+V}{-15}} + e^{\frac{30+V}{20}} \right)^2}$
$C(V) = h_{Na}(V) + n_\infty(V)$	$\dot{C}(V) = \dot{h}_{Na}(V) + \dot{n}_\infty(V)$

Tabla 2.3: Derivadas de las funciones del modelo modificado de HH propuesto por Soto - Alexandrov.

Del sistema de primera aproximación en desviaciones (2.5) analizamos la estabilidad por Lyapunov de la solución trivial del sistema, y así determinar la estabilidad del sistema no lineal, para ello usamos la ecuación característica asociada:

$$\det(\lambda E - A) = 0 \quad (2.6)$$

$$A = \begin{bmatrix} f_{11} = \frac{\partial f_1(I_{st}, V, n)}{\partial V} & f_{12} = \frac{\partial f_1(I_{st}, V, n)}{\partial n} \\ f_{21} = \frac{\partial f_2(V, n)}{\partial V} & f_{22} = \frac{\partial f_2(V, n)}{\partial n} \end{bmatrix}$$

$$\det(\lambda E - A) = (\lambda - f_{11})(\lambda - f_{22}) - f_{12}f_{21} = \lambda^2 + (-f_{11} - f_{22})\lambda + (f_{11}f_{22} - f_{12}f_{21}) = 0$$

Sea $a_1 = -f_{11} - f_{22}$ y $a_2 = f_{11}f_{22} - f_{12}f_{21}$, la ecuación característica tiene la siguiente forma: $\lambda^2 + a_1\lambda + a_2$. En la tabla (2.4) presenta los valores del determinante a_{11}, a_{12}, a_{21} y a_{22} para algunos valores de I_{st} . Para determinar la estabilidad de los puntos críticos del sistema de primera aproximación encontramos las raíces de la ecuación característica. En la tabla (2.5) se muestra los valores obtenidos de los puntos críticos para cada valor de $I_{st} \in [0.1\mu A/cm^2, 90\mu A/cm^2]$. Por el teorema de estabilidad para sistemas de primera aproximación de Lyapunov podemos determinar la estabilidad de cada punto crítico asociado del sistema en desviaciones (2.4), para así determinar la estabilidad del sistema (2.1)-(2.2). De la tabla se deduce que los comportamientos del plano fase son: nodos estables, focos estables, centro y focos inestables.

La gráfica 2.4 muestra los valores de lambda de la tabla 2.5, se observa que para $0 < I_{st} \leq 0.6\mu A/cm^2$ los valores están sobre el eje real (estrellas de color azul, nodos estables), tomando valores $0.7\mu A/cm^2 \leq I_{st} \leq 1.13358\mu A/cm^2$ debido a que son valores muy pequeños (focos estables) se encuentran muy pegados antes del eje imaginario (puntos de color azul, parte imaginaria positiva y negativa). Sobre el eje imaginario se encuentran los dos centros, el primero que interseca al eje imaginario en $0.3715i$ y $-0.3715i$ (estrellas negras antes del valor de 0.5 del eje imaginario, en la figura 2.5 se aprecia mejor este centro; y el segundo que lo interseca en $1.1559i$ y $-1.1559i$ (estrella de color negro), cerca del segundo centro se localizan los valores de $I_{st} = 79, 80, 85$ e $I_{st} = 90\mu A/cm^2$ (puntos de color rojo). Los gráficos 2.4 y 2.5 ilustran el paso de una dinámica estable (nodos estables y focos estables, después un centro y posteriormente una dinámica inestable (focos inestables) por lo que en el valor de $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$ hay un cambio en la dinámica del sistema; conforme se incrementa los valores de I_{st} es posible observar que nuevamente hay un cambio en la dinámica, con focos inestables luego un centro cuando $I_{st} = 80.1811\mu A/cm^2$ y el sistema vuelve a ser estable para valores de $I_{st} > 80.1811\mu A/cm^2$ ya que se tienen focos estables (ver los puntos más aislados cerca del segundo centro en la gráfica 2.4).

Por la tabla 2.5 se deduce que el plano fase para distintos valores de I_{st} se divide en:

- Nodos estables para valores de $0 \leq I_{st} \leq 0.6$, la neurona no genera espigas, cualquier trayectoria que se considere cerca de estos puntos críticos no la abandonaran.
- Foco estable para valores de $0.7 \leq I_{st} \leq 1.13358\mu A/cm^2$, la neurona no genera espigas al considerar cualquier trayectoria cerca de estos puntos críticos.
- Un centro cuando $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$ y,

I_{st}	V_c (mV)	n_c	a_{11}	a_{12}	a_{21}	a_{22}
0.1	-59.6653	0.0072	-0.0300	-0.0001	0.0014	-0.9816
0.2	-56.3262	0.0139	-0.0299	-0.0011	0.0022	-0.7939
0.3	-52.9653	0.0268	-0.0295	-0.0077	0.0034	-0.6443
0.4	-49.5031	0.0521	-0.0273	-0.0579	0.0052	-0.5229
0.5	-45.6535	0.1061	-0.0146	-0.5019	0.0080	-0.4207
0.6	-42.3666	0.1864	0.0359	-2.8106	0.0107	-0.3543
0.7	-41.0051	0.2313	0.0878	-5.4575	0.0118	-0.3316
0.8	-40.2589	0.2589	0.1303	-7.7280	0.0123	-0.3203
0.9	-39.7443	0.2791	0.1672	-9.7508	0.0126	-0.3129
0.97	-39.4585	0.2908	0.1907	-11.0714	0.0127	-0.3089
0.98	-39.4213	0.2923	0.1940	-11.2508	0.0128	-0.3084
0.99	-39.3848	0.2938	0.1973	-11.4313	0.0128	-0.3079
1	-39.3491	0.2953	0.2004	-11.6126	0.0128	-0.3074
1.1	-38.0268	0.3089	0.2309	-13.3534	0.0129	-0.3031
1.2	-38.7535	0.3207	0.2594	-15.0024	0.0131	-0.2996
1.3	-38.5157	0.3311	0.2863	-16.5705	0.0131	-0.2966
1.31	-38.4935	0.3321	0.2889	-16.7260	0.0131	-0.2963
1.32	-38.4715	0.3331	0.2914	-16.8821	0.0132	-0.2960
1.33	-38.4499	0.3340	0.2941	-17.0276	0.0132	-0.2957
1.335	-38.4391	0.3345	0.2954	-17.1060	0.0132	-0.2956
1.3359	-38.4372	0.334656	0.2956	-17.1212	0.0132	-0.2956
1.335912	-38.4371	0.3346	0.2956	-17.1214	0.0132	-0.2956
1.34	-38.4284	0.3350	0.2966	-17.1845	0.0132	-0.2955
1.35	-38.6750	0.3241	0.2993	-17.3311	0.0132	-0.2952
1.4	-38.3046	0.3405	0.3118	-18.0806	0.0132	-0.2939
1.5	-38.1145	0.3491	0.3362	-19.5415	0.0133	-0.2916
2	-37.3672	0.3838	0.4449	-26.2713	0.0134	-0.2830
3	-36.3749	0.4317	0.6225	-37.9958	0.0134	-0.2724
4	-35.6780	0.4662	0.7686	-48.4169	0.0132	-0.2656
5	-35.1284	0.4936	0.8944	-58.0162	0.0130	-0.2607
10	-33.2905	0.5847	1.3442	-99.6201	0.0120	-0.2462
20	-31.0623	0.6873	1.7830	-168.3922	0.0100	-0.2329
30	-29.4127	0.7535	1.88622	-228.3267	0.0084	-0.2258
40	-27.9680	0.8032	1.7767	-283.2086	0.0070	-0.2214
50	-26.5956	0.8430	1.5181	-336.4681	0.0058	-0.2187
60	-25.2207	0.8761	1.1510	-382.9458	0.0047	-0.2175
70	-23.7846	0.9041	0.7104	-428.9887	0.0038	-0.2177
80	-22.2278	0.9279	0.2282	-472.7280	0.0029	-0.2195
80.18108	-22.19811	0.92826	0.02195	-473.46658	0.00292	-0.21958
81	-22.0629	0.9300	0.1719	-476.8954	0.0029	-0.2198
82	-21.8960	0.9322	0.1296	-481.1941	0.0028	-0.2201
90	-20.4777	0.9481	-0.26504	-514.2777	0.0022	-0.2237

Tabla 2.4: Valores de la matriz del sistema (2.5) con sus puntos críticos asociados a cada valor de I_{st} .

Naturaleza	I_{st} $\mu A/cm^2$	a_1	a_2	λ_1	λ_2
Nodos estables asintóticamente	0.10	1.0116	0.0294	-0.0300	-0.9816
	0.20	0.8238	0.0237	-0.0299	-0.7939
	0.30	0.6738	0.0190	-0.0295	-0.6443
	0.40	0.5508	0.0146	-0.0280	-0.5229
	0.50	0.4354	0.0102	-0.0248	-0.4106
	0.60	0.3183	0.0175	-0.0705	-0.2478
Focos Estables	0.70	0.2299	0.2438	-0.1219 + 0.1428i	-0.1219 - 0.1428i
	0.80	0.1900	0.0532	-0.0950 + 0.2103i	-0.0950 - 0.2103i
	0.90	0.1456	0.0704	-0.0728 + 0.2552i	-0.0728 - 0.2552i
	0.97	0.1182	0.0821	-0.0591 + 0.2805i	-0.0591 - 0.2805i
	0.98	0.1144	0.0821	-0.0572 + 0.2805i	-0.0572 - 0.2805i
	0.99	0.1106	0.0853	-0.0553 + 0.2836i	-0.0553 - 0.2836i
	1	0.1070	0.0870	-0.0535 + 0.2900i	-0.0535 - 0.2900i
	1.10	0.0722	0.1028	-0.0361 + 0.3186i	-0.0361 - 0.3186i
	1.2	0.0402	0.1181	-0.0201 + 0.3431i	-0.0201 - 0.3431i
	1.3	0.0102	0.1328	-0.0051 + 0.3643i	-0.0051 - 0.3643i
	1.31	0.0074	0.1342	-0.0037 + 0.3354i	-0.0037 - 0.3354i
	1.32	0.0046	0.1358	-0.0023 + 0.3684i	-0.0023 - 0.3684i
	1.33	0.0016	0.1370	-0.0008 + 0.3702i	-0.0008 - 0.3702i
	1.335	0.0002	0.1378	-0.0001 + 0.3712i	-0.0001 - 0.3712i
1.3351	0.0002	0.1378	-0.000151 + 0.371310i	-0.000151 - 0.371310i	
Centro	1.335912	0.0000	0.1379	0.3714i	-0.3714i
Focos Inestables	1.4	-0.0017	0.1471	0.0089 + 0.3834i	0.0089 - 0.3834i
	1.5	-0.0444	0.1610	0.0222 + 0.4006i	0.0222 - 0.4006i
	2	-0.1619	0.2257	0.0809 + 0.4681i	0.0809 - 0.4681i
	3	-0.3501	0.3382	0.1750 + 0.5545i	0.1750 - 0.5545i
	5	-0.6338	0.5229	0.2515 + 0.6105i	0.2515 - 0.6105i
	10	-1.0980	0.8602	0.5490 + 0.7475i	0.5490 - 0.7475i
	20	-1.5501	1.2703	0.7751 + 0.8183i	0.7751 - 0.8183i
	30	-1.6604	1.4890	0.8302 + 0.8943i	0.8302 - 0.8943i
	40	-1.5554	1.5888	0.7777 + 0.09920i	0.7777 - 0.09920i
	50	-1.2993	1.6043	0.6497 + 1.0873i	0.6497 - 1.0873i
	60	-0.9335	1.5580	0.4667 + 1.1576i	0.4667 - 1.1576i
	70	-0.4928	1.4653	0.2464 + 1.1852i	0.2464 - 1.1852i
80	-0.0087	1.3390	0.0043 + 1.1571i	0.0043 - 1.1571i	
Centro	80.1810	0	1.3363	1.1559i	-1.1559i
Focos Estables	82	0.0904	1.3106	-0.0452 + 1.1439i	-0.0452 - 1.1439i
	83	0.1403	1.2963	-0.0701 + 1.1364i	-0.0701 - 1.1364i
	84	0.1901	1.2818	-0.09509 + 1.1281i	-0.09509 - 1.1281i
	90	0.4887	1.1919	-0.2443 + 1.0640i	-0.2443 - 1.0640i

Tabla 2.5: Valores de los puntos críticos del modelo simplificado de HH propuesto para distintos valores de I_{st} y raíces de la ecuación característica.

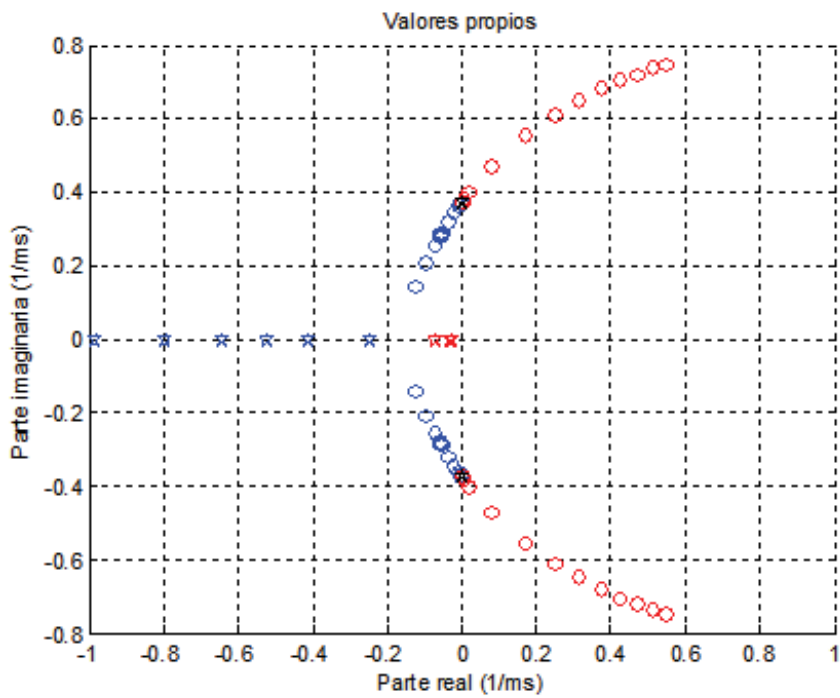


Figura 2.4: Puntos críticos de los valores de la tabla 2.5. Las estrellas de color azul son los puntos críticos asociados a los valores de $0 < I_{st} \leq 0.6 \mu A/cm^2$ están sobre el eje real, tomando valores $0.7 \mu A/cm^2 \leq I_{st} \leq 1.13358 \mu A/cm^2$ debido a que son valores muy pequeños (focos estables) se encuentran muy pegados antes del eje imaginario puntos de color azul. Sobre el eje imaginario se encuentran los dos centros estrellas de color negro, el primero que interseca al eje imaginario en $0.3715i$ y $-0.3715i$. Los puntos de color rojo son los focos inestables.

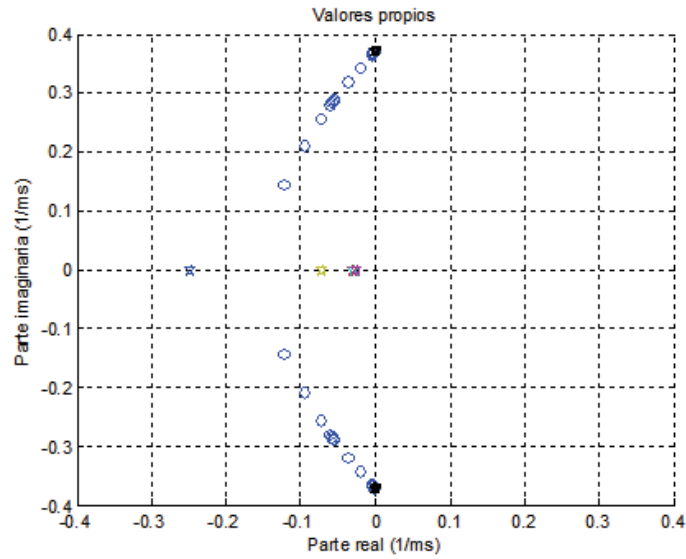


Figura 2.5: Gráfico ampliado de la gráfica 2.4 de los puntos críticos de los valores de la tabla 2.5 cerca del primer centro, cuando $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$.

- Para valores de $I_{st} > 1.335912\mu A/cm^2$ focos inestables, para este caso la neurona generará espigas, ya que cualquier trayectoria considerada cerca de estos puntos será repelida por los focos inestables .
- Otro centro para $I_{st} = 80.1811\mu A/cm^2$.
- Para valores de $I_{st} > 80.1811\mu A/cm^2$ focos estables, nuevamente la neurona no genera espigas, cualquier trayectoria que se considere cerca de estos puntos críticos no la abandonaran.

2.3. Análisis y búsqueda de ciclo límite, puntos de bifurcación y análisis de estabilidad del ciclo límite con ayuda del teorema de Poincaré.

Con el estudio de los puntos críticos del modelo (2.1)-(2.2) deseamos estudiar el comportamiento de las soluciones para distintas condiciones iniciales, cerca de los puntos críticos y lejos de los puntos críticos. Hallamos numéricamente las soluciones del modelo (2.1)-(2.2), considerando distintos valores de I_{st} y distintas condiciones iniciales, de entre las que se trabajan en éste capítulo y los posteriores son: $v_0 = -45.66mV$, $n_0 = 0.11$ en un inicio, y después $v_0 = -39mV$, $n_0 = 0.3$. Para distintos valores de la corriente de estímulo; al graficar el sistema (2.1)-(2.2) con las siguientes condiciones iniciales antes mencionadas se tiene que al tomar valores para I_{st} desde 0 hasta $0.98\mu A/cm^2$ no se observan espigas, a partir de $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ dependiendo de dónde se consideren las condiciones iniciales se generaran o no espigas, para valores de $I_{st} > 1.335912\mu A/cm^2$ sin importar dónde se consideren condiciones se generan espigas.

Estudiamos las soluciones para valores distintos $I_{st} \in [0, 0.98\mu A/cm^2]$ específicamente consideramos el valor de $I_{st} = 0.97\mu A/cm^2$ para las condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-37, 0.5)$ (lejos del punto atractor) no se observan espigas, como se muestra en la figura (4.2).

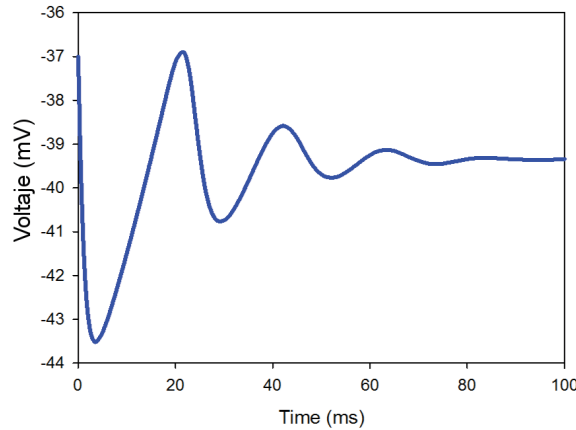
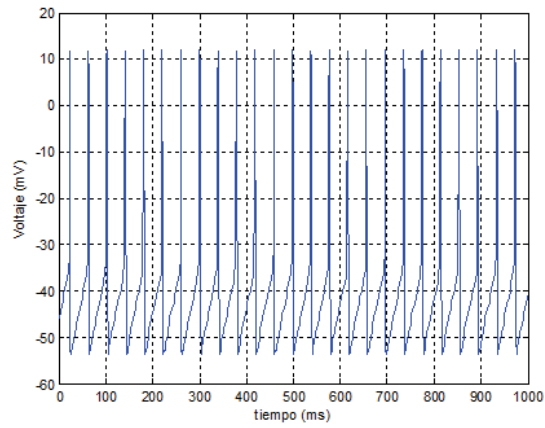
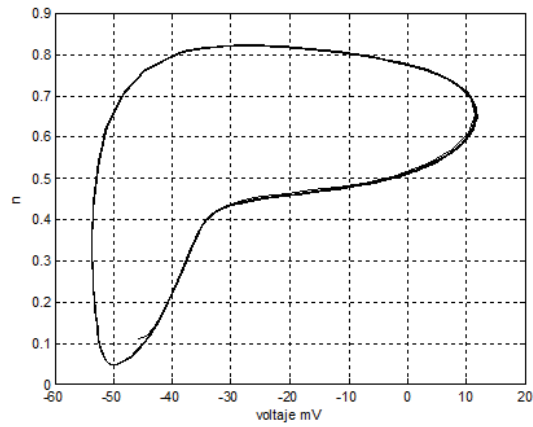


Figura 2.6: Potencial de membrana cuando $I_{st} = 0.97\mu A/cm^2$ para condiciones iniciales $(v_0, n_0) = (-37mV, 0.5)$.

En el caso de considerar valores más grandes de $0.99\mu A/cm^2 \leq I_{st} \leq 1.335912\mu A/cm^2$ se tienen dos comportamientos distintos, si consideramos las condiciones iniciales cerca del atractor puntual, es decir, $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$ no hay espigas. Al considerar las condiciones iniciales lejos del punto atractor $(v_0, n_0) = (-45.66mV, 0.11)$ se tienen espigas, como se observan en la figuras (a-2.7) y (b-2.7) es el plano fase, se generan espigas (26 espigas de amplitud aproximada de $-50mV$ a $15mV$) y hay un ciclo límite.



(a) Potenciales de membrana para $I_{st} = 0.99 \mu A/cm^2$ y condiciones iniciales $(v_0, n_0) = (-45.66 mV, 0.11)$, 25 espigas.



(b) Plano fase para $I_{st} = 0.99 \mu A/cm^2$ y condiciones iniciales $(v_0, n_0) = (-45.66 mV, 0.11)$

Figura 2.7: a) Potencial de membrana para la ecuación (2.1) para un valor de $I_{st} = 0.99 \mu A/cm^2$ y b) plano fase para condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-45.66 mV, 0.11)$.

2.3.1. Puntos de bifurcación.

Las neuronas son excitables porque, desde el punto de vista dinámico, están desde un estado de reposo o inactividad a un estado de generación de espigas, el tipo de bifurcación determina las propiedades excitables de la neurona. En el modelo (2.1).(2.2) la corriente de estímulo I_{st} es un parámetro que se puede controlar y que variar su valor en algunos casos cambia su dinámica, como se observó anteriormente bajo algunas condiciones iniciales para el parámetro I_{st} , por ejemplo $0,99\mu A/cm^2$ se tienen espigas y existe un ciclo límite, también se observa que se tienen focos estables, luego un centro y luego focos inestables, por lo que también hay un cambio en la dinámica del modelo, es por ello que buscamos los puntos de I_{st} en los que cambia la dinámica del plano fase del modelo de estudio. Previo a localizar los puntos de bifurcación del sistema (2.1).(2.2), consideramos algunas definiciones previas.

Bifurcación de Hopf

Consideremos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\dot{x} = f(x, \mu)$$

Antes de definir lo que es una bifurcación de Hopf consideramos primero lo que es un parámetro de bifurcación:

Definición 2.3.1 (Parámetro de Bifurcación) *Sea x_0 un punto de equilibrio o estacionario del sistema (2.7), μ se llama parámetro de bifurcación del sistema de ecuaciones anterior si existe un valor μ donde hay un cambio estructural básico en el espacio de fase del sistema de ecuaciones.*

Para el modelo (2.1).(2.2), el parámetro I_{st} es un parámetro de bifurcación.

Definición 2.3.2 (Bifurcación de Hopf) *El punto donde se pierde la estabilidad en combinación con el surgimiento de una solución auto-oscilatoria del sistema de ecuaciones, se llama bifurcación de Hopf.*

Puntos de bifurcación del modelo de HH

Consideraremos el modelo clásico de HH [31, 66]:

$$\frac{dV}{dt} = I_{st} - F(V, m, n, h) \quad (2.7)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty}(V) - m(V)}{\tau_m(V)} \quad (2.8)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty}(V) - h(V)}{\tau_h(V)} \quad (2.9)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(V) - n(V)}{\tau_n(V)} \quad (2.10)$$

$$(2.11)$$

donde $F(V, m, h, n) = g_L^{max}(V - v_L) + g_{Na}^{max}m^3h(V - v_{Na}) + g_K^{max}n^4(V - v_K)$.

Hay una solución del estado estable π_I de (2.8)-(2.11) correspondiente a cada solución de la ecuación (2.12) [66]:

$$I - F(V, m_\infty(V), h_\infty(V), n_\infty(V)) = 0 \quad (2.12)$$

Para cada $I \geq 0$, constante, existe un único V_1 continuamente diferenciable y creciente con respecto de I el cual satisface (2.12). También de (2.12) se sigue que para cada $V \geq 0$ hay un único $I(V)$, $I(V) = F(V, m_\infty(V), h_\infty(V), n_\infty(V))$, el cual satisface (2.12). Denotamos $v_{I(v^-)} = v^-$ y $v_{I(v^*)} = v^*$, además se denotará a $I(V^-)$ por I^- y a $I(V^*)$ por I^* , donde los valores V^- y V^* satisfacen lo siguiente [24, 66]:

$$\begin{aligned} F_V(V, m_\infty(V), h, n) + m_\infty(V)F_m(V, m_\infty(V), h, n) |_{V^-} &= 0. \\ F_V(V, m_\infty(V), h, n) + m_\infty(V)F_m(V, m_\infty(V), h, n) |_{V^*} &= 0. \end{aligned}$$

Así como para el modelo clásico de Hodgkin Huxley, para el modelo modificado propuesto por Soto-Alexandrov se tiene que para cada $I \geq 0$, constante, existe un único V_1 y se sigue que para cada $V \geq 0$ hay un único $I(V)$, tal que $I(V) = F(V, m_\infty(V), n_\infty(V), h_{K_\infty}(V))$, el cual satisface $I_{st} - I_{Na} - I_K - I_L$. Entonces existen dos valores $v_{I(v^-)} = v^-$ y $v_{I(v^*)} = v^*$, tales que a $I(V^-) = I^-$ y a $I(V^*) = I^*$, donde los valores V^- y V^* satisfacen lo siguiente [66]:

$$\begin{aligned} F_V(V, m_\infty(V), h_K, n) + m_\infty(V)F_m(V, m_\infty(V), h_K, n) |_{V^-} &= 0. \\ F_V(V, m_\infty(V), h_K, n) + m_\infty(V)F_m(V, m_\infty(V), h_K, n) |_{V^*} &= 0. \end{aligned}$$

Es decir, para un determinado intervalo de I se pueden localizar los puntos de bifurcación. Por el teorema de Troy [66] para modelos del tipo de Hodgkin Huxley es posible localizar los puntos de bifurcación de Hopf. En el modelo (2.1)-(2.2) por el sistema en desviaciones localizamos dos puntos de bifurcación de Hopf, y se estudió el plano fase a distintas condiciones iniciales y distintos valores de I_{st} [66]. Los puntos de bifurcación dependen del valor de I_{st} , donde para un valor de $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$ se localizó el primer punto de bifurcación y el segundo para un valor de $I_{st} = 80.1811\mu A/cm^2$. Para el caso donde la $I_{st} > 1.335912\mu A/cm^2$ sin importar dónde se consideren las condiciones iniciales hay espigas.

Estudiamos qué tipo de bifurcaciones tiene el sistema que estudiamos, en la figura 2.8 muestra el diagrama de bifurcación de los puntos críticos del modelo. observamos que hay un cambio de focos estables a focos inestables al aumentar el parámetro I_{st} , que pasa por un centro para el valor de $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$. Nuestro sistema tiene una bifurcación de Andronov Hopf, Izhikevich [32] (2007) menciona que una bifurcación de Andronov Hopf supercrítica es aquella que el punto de equilibrio pierde estabilidad hasta un ciclo límite atractor conforme crece el valor del parámetro I_{st} [32], además se localizan dos centros, dos raíces imaginarias puras [25, 32].

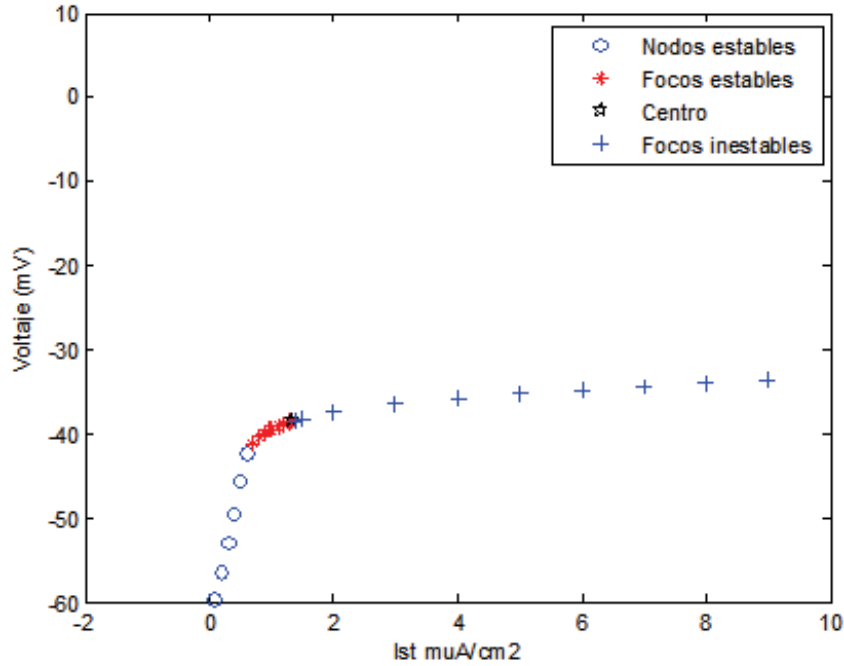


Figura 2.8: Diagrama de bifurcación de los puntos críticos del modelo. Los nodos estables están representados por los círculos azules, los focos estables con asteriscos de color rojo, el centro es una estrella de color negro y por ultimo los focos inestables con signo de más azul

Estudiamos si nuestro sistema tiene una bifurcación de Andronov Hopf, para ello consideramos un sistema [32]:

$$\dot{x} = F(x, y, b), \quad (2.13)$$

$$\dot{y} = G(x, y, b), \quad (2.14)$$

con punto de equilibrio $(x, y) = (0, 0)$ para un $b = b_0$ un parámetro de bifurcación, éste parámetro de bifurcación será de Andronov Hopf, es decir, el sistema (2.14) se somete a una bifurcación de tipo Andronov Hopf si cumple los siguientes condiciones [32]:

1. No hiperbolicidad. La matriz jacobiana en el punto de equilibrio tiene un par de valores imaginarios para $\pm i\omega \in \mathbf{C}$, con $\omega \neq 0$.
2. No degeneración. realizamos un cambio lineal de variables del sistema (2.14): $x = \xi$ y $F_y y = -F_x \xi - \omega \eta$, entonces obtenemos el sistema:

$$\dot{\xi} = -\omega \eta + f(\xi, \eta), \quad (2.15)$$

$$\dot{\eta} = \omega \xi + g(\xi, \eta) \quad (2.16)$$

donde $f(\xi, \eta) = F(x, y) + \omega\eta$ y $g(\xi, \eta) = \frac{-(F_x F(x, y) + F_y G(x, y))}{\omega(1-\xi)}$, no tienen términos lineales en ξ y η . Entonces el parámetro a es distinto de cero, con a como sigue:

$$a = \frac{1}{16}(f_{xxx} + f_{xyy} + g_{xxy} + g_{yyy}) + \frac{1}{\omega} \frac{1}{16}((f_{xy}(f_{xx} + f_{yy}) - g_{xy}(g_{xx} + g_{yy}) - f_{xx}g_{xx} + f_{yy}g_{yy})) \quad (2.17)$$

3. Transversalidad. Sean $c(b) \pm \omega(b)$ los valores complejos conjugados de la matriz Jacobiana del sistema (2.14) para b cerca de 0 con $c(0) = 0$ y $\omega(0) = \omega$. La parte real $c(b)$ no debe ser degenerada respecto a b , esto es, $c'(0) \neq 0$.

El signo de a determina el tipo de bifurcación de Andronov-Hopf: si $a < 0$ hay una bifurcación de Andronov Hopf supercrítica; si $a > 0$ se da una bifurcación de Andronov Hopf subcrítica.

Estudiamos las condiciones para determinar si hay una bifurcación de Andronov Hopf y de qué tipo es, por el momento sólo consideramos este tipo de bifurcación al obtener para dos valores de I_{st} raíces imaginarias puras. Se tiene que en nuestro sistema en desviaciones para $I_{st}^* = 1.335912 \mu A/cm^2$ los puntos críticos asociados son $\omega i = \pm 0.3715i$ cumple el criterio de no hiperbolicidad.

Para la segunda condición es necesario una traslación al origen desde el punto fijo asociado al valor de $I_{st} = 1.335912 \mu A/cm^2$ [32, 50], entonces sea $v = x + v_0$ y $n = y + n_0$, con $(v_0, n_0) = (-38.437144mV, 0.3334605)$. Obtenemos un nuevo sistema:

$$\dot{x} = F(x, y), \quad (2.18)$$

$$\dot{y} = G(x, y). \quad (2.19)$$

Realizamos un cambio de variables del sistema (2.19) de la siguiente forma: $\xi = x + v_0$ y $\eta = \frac{F_x x + F_y y}{-\omega}$, donde ω es el valor de la parte imaginaria, (v_0, n_0) es el punto fijo asociado a I_{st}^* . F_x y F_y son las derivadas parciales de la función $F(x, y)$, con respecto a x y con respecto a y . Con este cambio de variable el sistema (2.19) se reescribe como:

$$\dot{\xi} = -\omega\eta + f(\xi, \eta), \quad (2.20)$$

$$\dot{\eta} = \omega\xi + g(\xi, \eta) \quad (2.21)$$

donde $f(\xi, \eta) = F(x, y) + \omega\eta$ y $g(\xi, \eta) = \frac{-(F_x F(x, y) + F_y G(x, y))}{\omega(1-\xi)}$, no tienen términos lineales en ξ y η . Posteriormente estudiamos el parámetro a de la siguiente forma:

$$a = \frac{1}{16}(f_{xxx} + f_{xyy} + g_{xxy} + g_{yyy}) + \frac{1}{16\omega}((f_{xy}(f_{xx} + f_{yy}) - g_{xy}(g_{xx} + g_{yy}) - f_{xx}g_{xx} + f_{yy}g_{yy})) \quad (2.22)$$

determinamos su valor, para este problema el valor de $a = 23.1881$, que es mayor que cero. De lo anterior podemos concluir que se cumple la condición dos y al ser mayor que cero tenemos una bifurcación de Andronov Hopf subcrítica [32, 50].

El último criterio que verificamos fue el de transversalidad, para analizar este tercer condición es necesario de los valores característicos en una vecindad de I_{st}^* , sus partes reales. Para ello consideramos un conjunto de valores alrededor del 0 (la parte real del valor propio cuando $I_{st}^* = 1.335912 \mu A/cm^2$), como en [50] se utilizó el método de mínimos cuadrados y obtener una aproximación de la parte real de los valores propios. Numéricamente consideramos una vecindad de los valores propios (con precisión 10^{-14} y obtenemos la siguiente función para los valores propio $c(b) = 0.1531b - 0.2046$. Verificamos que efectivamente el modelo cumple con el tercer criterio ya que para $b_0 \neq \omega_0$ obtenemos que $c(b_0) = 0.1531 \neq 0$ (figura(2.9)), donde $\omega_0 = 0.33719$ (el valor dónde tenemos el imaginario puro).

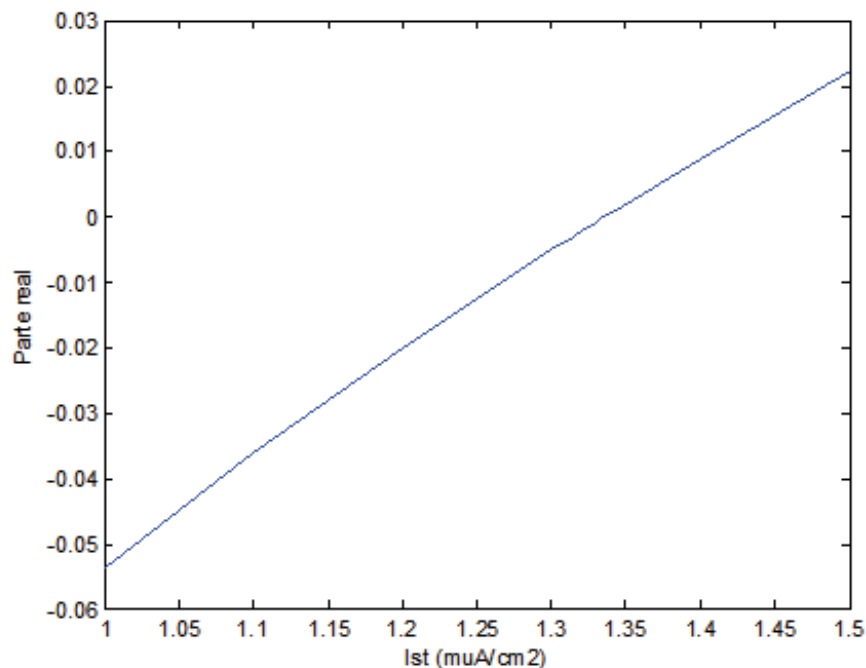


Figura 2.9: Ajuste de la parte real del modelo.

En la figura 2.8 presentamos el diagrama de bifurcación de los puntos críticos del modelo (2.1).(2.2), los círculos azules son los nodos estables, los asteriscos rojos muestran los focos estables, el círculo de color negro es el centro y primer punto de bifurcación, los signos de más azules son los focos inestables.

En la figura (2.10) muestra como se dividen los puntos críticos conforme se incrementa el valor de I_{st} . De la figura (2.10) y del análisis de puntos críticos para cada valor de I_{st}

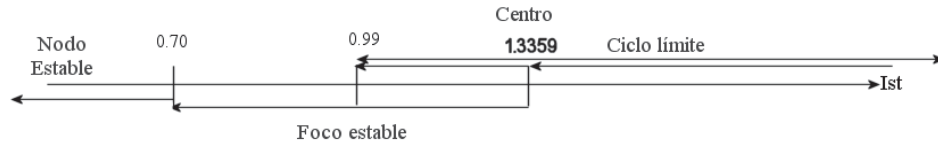


Figura 2.10: Esquema de puntos críticos para distintos valores de I_{st} .

se tiene como resultado lo siguiente:

1. Cuando $I_{st} \in [0.1\mu A/cm^2, 0.6\mu A/cm^2]$ se tienen nodos estables y sin importar donde se consideren las condiciones iniciales no hay espigas ni ciclos límite.
2. Cuando $I_{st} \in [0.7\mu A/cm^2, 0.98\mu A/cm^2]$ se tienen focos estables y sin importar donde se consideren las condiciones iniciales no hay espigas ni ciclos límite.
3. Cuando $I_{st} \in [0.99\mu A/cm^2, 1.3359126\mu A/cm^2)$ se tienen focos estables, además dependiendo de dónde se consideren las condiciones iniciales hay espigas y ciclos límite.
4. Para $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$ se tiene un centro, primer punto de bifurcación.
5. Cuando $I_{st} \in (1.335912\mu A/cm^2, 80.1811\mu A/cm^2)$ se tienen focos inestables y sin importar dónde se consideren las condiciones iniciales hay espigas ni ciclos límite.
6. En $80.1811\mu A/cm^2$ se tiene otro centro, que es el segundo punto de bifurcación.
7. Nuevamente si $I_{st} > 80.1811\mu A/cm^2$ hay focos estables.

En las siguientes secciones del presente capítulo y de los capítulos posteriores consideramos de interés el intervalo de bifurcación $I_{st} \in [0.99\mu A/cm^2, 1.3359127\mu A/cm^2)$, en este intervalo se tienen dos atractores, para cada valor de $0.99\mu A/cm^2 \leq I_{st} < 1.3359127\mu A/cm^2$ un foco estable, y al considerar ciertas condiciones iniciales se da también numéricamente un ciclo límite.

2.3.2. Existencia y estabilidad del ciclo límite.

En la sección de puntos críticos se estudió su localización y estabilidad, en esta sección estudiaremos la existencia y estabilidad de los ciclos límite que se dan a partir de valores de $I_{st} \geq 0.99\mu A/cm^2$ usando el criterio de Bendixon y el teorema de estabilidad orbital de Poincaré, véase [48].

Un ciclo límite es una trayectoria cerrada aislada, una curva cerrada en el plano fase que tenga curvas no cerradas moviéndose en espiral hacia ella, desde dentro o desde fuera cuando $t \rightarrow \infty$ se llama ciclo límite [48, 52].

Usamos el criterio de Bendixon para determinar si en la región en la que está definida nuestras variables. Definimos el dominio de nuestro sistema (2.1)-(2.2), sea E el dominio del

modelo, $E \subset \mathbb{R}^2$ simplemente conexo, definido de la siguiente manera $E = \{(v, n) \mid -60 \leq v \leq 40, 0 \leq n \leq 1\}$, reescribimos el sistema (2.1)-(2.2) en forma matricial de la siguiente manera:

$$\begin{pmatrix} C_m \frac{dV}{dt} \\ \tau_n(V) \frac{dn}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} I_{st} - I_{Na} - I_K - I_L \\ (n_\infty(V) - n)Q_{10} \end{pmatrix} = f(v, n)$$

Estudiamos el $div(\nabla f(v, n))$ en E , la región E la dividimos en varias regiones, utilizamos un programa en Matlab para determinar en cuáles de estas regiones hay cambio de signo con los siguientes resultados:

- Para una región $E_1 \subset E$, definida $E_1 = \{(v, n) \mid -60 \leq v \leq -47, 0 \leq n \leq 1\}$ no hay cambio de signo en la $div(\nabla f(v, n))$.
- Al considerar una región $E_2 \subset E$, definida $E_2 = \{(v, n) \mid -47 < v \leq 0, 0 \leq n \leq 1\}$ hay varios cambios de signo en la $div(\nabla f(v, n))$.
- Por último, en una región $E_3 \subset E$, definida $E_3 = \{(v, n) \mid 0 < v \leq 40, 0 \leq n \leq 1\}$ no hay cambios de signo en la $div(\nabla f(v, n))$.

De lo anterior concluimos que las regiones E_1 y E_3 cumplen el criterio de no existencia de ciclos límites, por lo que en estas regiones el modelo (2.23) no tiene ciclos límite totalmente contenidos en estas regiones de E , pero en la región E_2 no lo cumple por lo que posiblemente en esta región el sistema (2.23) tenga ciclos límites contenidos en ella. Numéricamente si consideramos valores en la región E_2 verificamos que efectivamente hay ciclos límites totalmente contenidos en ella.

Mediante el teorema de Poincaré se determinará la estabilidad orbital del ciclo límite para los valores de I_{st} del modelo (2.1)-(2.2) en un intervalo de tiempo $[0, 1000ms]$, Por brevedad consideramos los valores de $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$, $I_{st} = 1\mu A/cm^2$, $I_{st} = 1.1\mu A/cm^2$, $I_{st} = 1.3\mu A/cm^2$, $I_{st} = 3\mu A/cm^2$, $I_{st} = 4\mu A/cm^2$, $I_{st} = 10\mu A/cm^2$ y $I_{st} = 15\mu A/cm^2$, en las condiciones iniciales donde se den ciclos límite. La tabla (2.6) presenta los valores de I_{st} , el período asociado al valor de I_{st} y la estabilidad del ciclo límite:

$I_{st}\mu A/cm^2$	Periodo (ms)	Multiplicador de Floquet	Estabilidad
$0.99\mu A/cm^2$	$T = 39.6021ms$	$\lambda_2 = -0.4380$	Estable orbitalmente
$1.1\mu A/cm^2$	$T = 61.9015ms$	$\lambda_2 = -0.1617$	Estable orbitalmente
$1.3\mu A/cm^2$	$T = 24.2989ms$	$\lambda_2 = -0.5057$	Estable orbitalmente
$3\mu A/cm^2$	$T = 10.8428ms$	$\lambda_2 = -0.1669$	Estable orbitalmente
$4\mu A/cm^2$	$T = 9.3204ms$	$\lambda_2 = -0.2583$	Estable orbitalmente
$10\mu A/cm^2$	$T = 6.2627ms$	$\lambda_2 = -0.1551$	Estable orbitalmente
$15\mu A/cm^2$	$T = 5.7361ms$	$\lambda_2 = -0.8286$	Estable orbitalmente

Tabla 2.6: Algunos valores de I_{st} en el que el ciclo límite es estable orbitalmente por el teorema de Poincaré.

Del estudio anterior queda como problema abierto determinar si existen otro tipo de bifurcaciones asociadas al modelo de la neurona, para qué valores del parámetro I_{st} se dan y qué efectos tienen en la dinámica de la neurona y su frecuencia de disparo.

2.3.3. Regiones de atracción

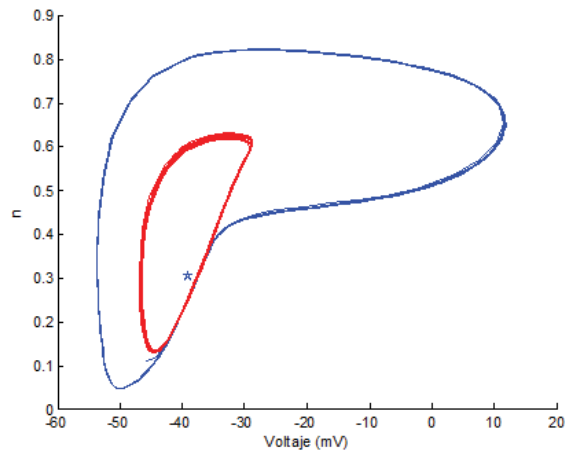
En las secciones anteriores presentamos que se tienen para algunos valores de la corriente de estímulo un foco estable y un ciclo límite estable, es de nuestro interés determinar las regiones de cada uno.

Hay una relación entre el mecanismo de bifurcación y la generación de espigas, en “Dynamical Systems in Neuroscience” muestran como dependiendo del tipo de bifurcación determina las propiedades neuro-computacionales de la célula [32, 33]. Dependiendo de la localización de la bifurcación hay un sólo espiga, espigas periódicas y lo que llaman rafaga, se basan en el modelo Morris- Lecar que es una modificación del modelo de HH para motoneuronas de un tipo de crustáceo [44]. Determinan que es posible tener dos atractores por lo que el sistema en este caso es biestable, del hecho que hay dos atractores, uno puntual y el ciclo límite tienen dos regiones de atracción y que al considerar las condiciones iniciales en alguna de ellas se generan o no espigas [25, 32, 33].

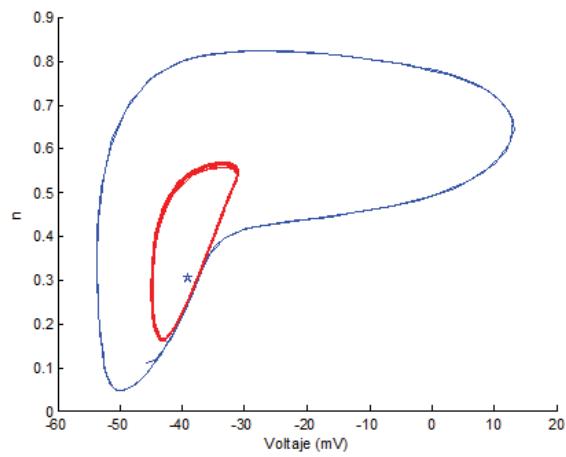
En el modelo de HH modificado y simplificado propuesto por S-A del la figura (2.10) el intervalo a considerar es el de $I_{st} \in [0.99\mu A/cm^2, 1.3359127\mu A/cm^2]$, en este intervalo se tienen dos atractores, esto es hay dos regiones de atracción: una del atractor puntual (foco estable) y la otra un ciclo límite, dependiendo de dónde se consideren las condiciones iniciales se generan o no los espigas, al tomarlas en la región de atracción del punto crítico estable no se generan espigas pero en la región de atracción del ciclo límite hay espigas. De acuerdo a lo que se encontró matemáticamente y de la definición vista en [32, 33], consideramos que la neurona aferente primaria es biestable.

En las figuras (2.11)-(2.12) observamos que la región de color rojo es la región de atracción del punto atractor para cada I_{st} , para valores de I_{st} muy pequeños la región de atracción del punto atractor es grande y se reduce al aumentar el valor de la I_{st} . En el caso de $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ el punto estrella corresponde al punto crítico para el valor que es $(v_c, n_c) = (-39.3848mV, 0.2938)$, para el valor $I_{st} = 1\mu A/cm^2$ que es $(v_c, n_c) = (-39.3491mV, 0.2953)$, cuando $I_{st} = 1.1\mu A/cm^2$ el punto atractor está en $(v_c, n_c) = (-39.0268mV, 0.3089)$ y por último para el valor $I_{st} = 1.1476\mu A/cm^2$ que es $(v_c, n_c) = (-38.8916mV, 0.3147)$.

Determinar las regiones de atracción en el intervalo de bifurcación $I_{st} \in [0.99\mu A/cm^2, 1.3359127\mu A/cm^2]$ es importante para el presente trabajo ya que ayuda a considerar las región dónde se generan espigas y la región dónde no se genera, es de nuestro interés estudiar dónde no se generan, este sería el caso en el que la neurona se encuentra en reposo. En el capítulo III y capítulo IV consideramos las condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual, situación dónde la neurona está en reposo, y añadimos un estímulo que permita que la trayectoria abandone esa región, es decir, se generen espigas.

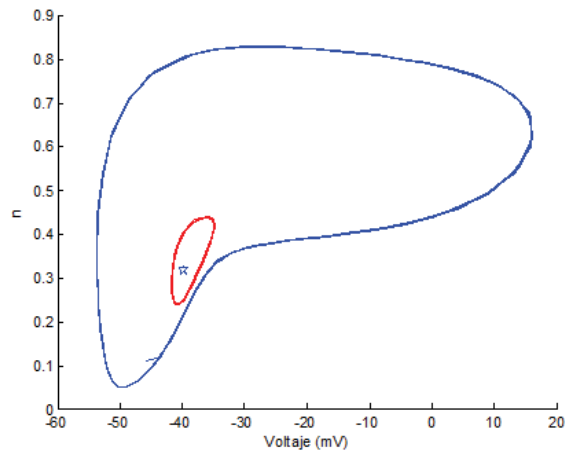


(a) Región atracción para $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$.

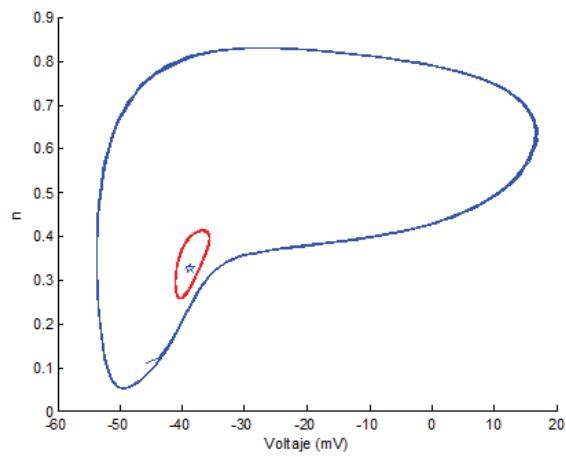


(b) Región atracción para $I_{st} = 1\mu A/cm^2$.

Figura 2.11: Regiones de atracción de los atractores puntuales para cada valor de I_{st} . a) Para $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ y b) para $I_{st} = 1\mu A/cm^2$.



(a) Región atracción para $I_{st} = 1.1 \mu A/cm^2$



(b) Región atracción para $I_{st} = 1.1476 \mu A/cm^2$

Figura 2.12: Regiones de atracción de los atractores puntuales para cada valor de I_{st} . a) Para $I_{st} = 1.1 \mu A/cm^2$ y b) para $I_{st} = 1.1476 \mu A/cm^2$.

Al considerar el sistema dentro del intervalo de bifurcación la neurona está en reposo, no hay estímulo mecánico, por ejemplo, el reflejo vestibulo ocular si se manda una señal pequeña sin daños y este estimula a la neurona y se generan espigas, es decir, esa trayectoria abandona la región de atracción del atractor puntual y se va a la del ciclo límite por lo que se generan espigas. Para el capítulo III se añadió ruido blanco gaussiano y para el capítulo IV se usó estimulación galvánica.

Biestabilidad

Muchos sistemas biológicos tienen la capacidad de operar en dos modos distintos, de una manera estable. El sistema dada una entrada externa específica puede cambiar de un modo estable a otro, este tipo de modelos por lo general exhiben (al menos) dos distintos estados estacionarios estables [32, 33, 41, 44, 54, 55]. En fenómenos fisiológicos observamos que algunos de ellos presentan simultáneamente para un determinado parámetro un punto atractor y una órbita periódica atractora, a este fenómeno se le llama biestabilidad. Izhikevich (2007) [32] define que un sistema es biestable (multiestable) como aquel que coexisten dos (o más) atractores [32, 54]. Muchos modelos neuronales son biestables o cuando ciertos parámetros tienen valores apropiados volverse biestables. En su mayoría la biestabilidad se da cuando existen dos atractores: uno que corresponde al punto atractor y el otro que corresponde a un ciclo límite atractor [32, 44, 54, 55].

Para estudios de la presente tesis es importante considerar los valores de la I_{st} en donde se den ambos fenómenos, dos puntos atractores, un punto crítico estable y un ciclo límite estable, en los capítulos posteriores se consideraran valores en la región de atracción del punto crítico, ya que al considerar valores iniciales en esta región las trayectorias no abandonan la región del punto crítico por lo que no se generan espigas. En resumen, para el intervalo $I_{st} \in [0.99\mu A/cm^2, 1.3359126\mu A/cm^2)$ hay dos atractores, un punto atractor (foco estable) y un ciclo límite estable, al considerar valores para I_{st} el sistema (2.1)-(2.2) es biestable, véase [32, 33].

Para observar mejor la biestabilidad, la figura (2.13) muestra el plano fase del sistema de estudio con el ciclo límite $((v_0, n_0) = (-45.66mV, 0.11))$, consideramos el valor de $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ con mayor región de atracción, dos de las trayectorias están en la región de atracción del ciclo límite una fuera del ciclo límite $(v_0, n_0) = (-50mV, 0.8)$ y la otra adentro $(v_0, n_0) = (-10mV, 0.5)$; la última (color azul) se consideró en la región de atracción del foco estable $(v_0, n_0) = (-37mV, 0.5)$, la estrella roja es el punto crítico asociado a $I_{st} = 0.99$ que mencionamos anteriormente, es posible observar la biestabilidad del modelo para el intervalo de interés, las trayectorias con condiciones iniciales en la región de atracción del ciclo límite generan espigas y al considerarlas en la región del punto atractor no habrá espigas.

Ciclo límite inestable

John Rinzel, Jeff Moehlis e Izhikevich mencionan (1980, 2006, 2007 respectivamente) que cerca del punto atractor existe una trayectoria cerrada inestable que lo rodea

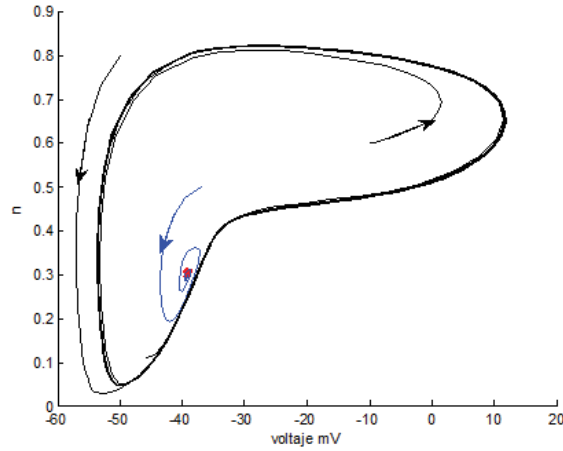
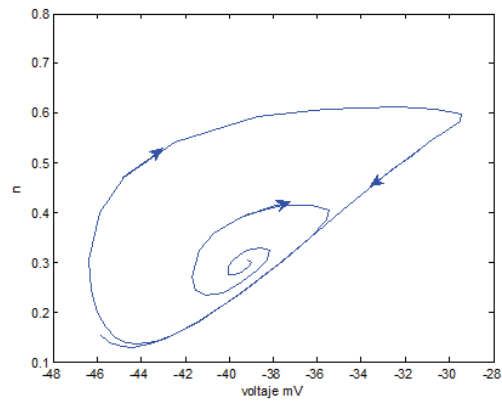


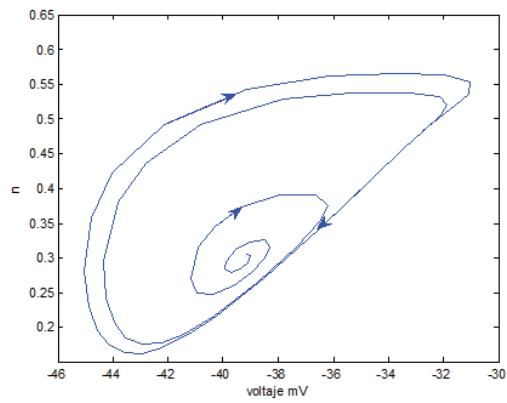
Figura 2.13: Plano fase para $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ para distintas condiciones iniciales, dos en la región de atracción del ciclo límite y una en la región del punto atractor.

[32, 42, 55], para el modelo (2.1)-(2.2) investigamos si sucede lo mismo, es decir, si entre la región de atracción del punto atractor y la región de atracción del ciclo límite existe una órbita periódica inestable [32, 42]. El análisis es dentro del intervalo de interés $I_{st} \in [0.99\mu A/cm^2, 1.3359126\mu A/cm^2)$ y estudiamos el plano fase del modelo en tiempo inverso, es decir, $\tau = -t$, queremos estudiar las trayectorias de ese tiempo inverso al considerar las condiciones iniciales en la región de atracción del punto atractor y en la región de atracción del ciclo límite. Sin pérdida de generalidad usamos tres valores para $I_{st} = 0.99, 1, 1.1$ y consideramos condiciones iniciales en la región de atracción del punto atractor, los casos que mostramos en las figuras (a,b,c 2.14) las condiciones iniciales están en la región de los puntos atractores respectivos para cada I_{st} , es decir, para $I_{st} = 0.99$ con $(v_0, n_0) = (-39.1165mV, 0.3051)$, cuando $I_{st} = 1$ con $(v_0, n_0) = (-39.3848mV, 0.2938)$ y por último $I_{st} = 1.07$ con $(v_0, n_0) = (-38.8918mV, 0.31472)$, todos estos valores antes del primer punto de bifurcación. Las condiciones iniciales en la región de atracción del ciclo límite para los tres casos se consideraron las mismas $(v_0, n_0) = (-45.66mV, 0.11)$, todo para un intervalo de tiempo de $100ms$.

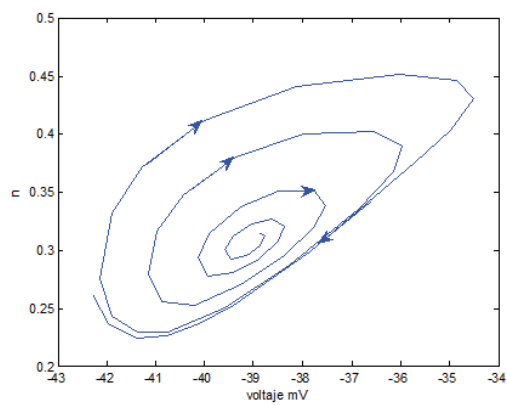
En las figuras (a,b y c 2.15) muestran el esquema de las trayectorias cuando las condiciones iniciales están en la región de atracción del ciclo límite, consideramos $(v_0, n_0) = (-45.66mV, 0.11)$ para todos los valores de I_{st} , observamos que al considerar el tiempo inverso en el plano fase las trayectorias van hacia la región de atracción del atractor puntual. Concluimos de (2.14)-(2.15) que existe un ciclo límite inestable.



(a) Para $I_{st} = 0.99 \mu A/cm^2$

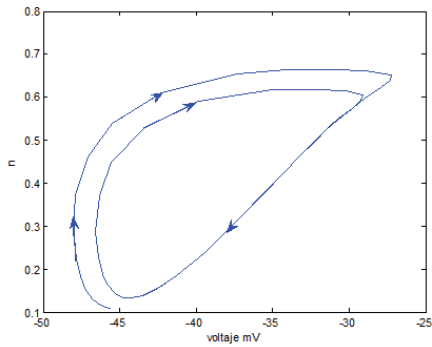


(b) Cuando $I_{st} = 1 \mu A/cm^2$

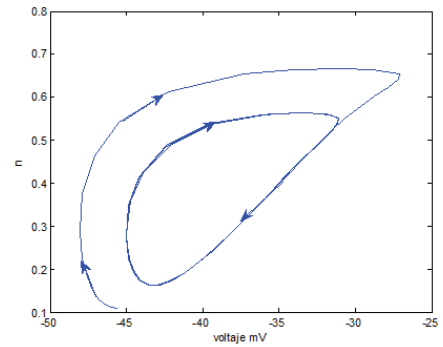


(c) $I_{st} = 1.07 \mu A/cm^2$

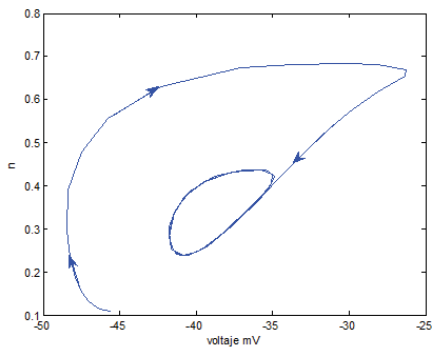
Figura 2.14: Plano fase para cada valor de I_{st} , en cada figura las flechas esquematizan las trayectorias.



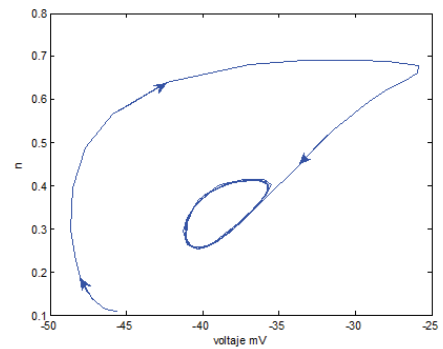
(a) Para $I_{st} = 0.99 \mu A/cm^2$.



(b) $I_{st} = 1 \mu A/cm^2$



(c) $I_{st} = 1.1 \mu A/cm^2$



(d) $I_{st} = 1.1476 \mu A/cm^2$

Figura 2.15: Esquema de los planos fases para distintos valores de I_{st} con condiciones iniciales en la región de atracción del ciclo límite $(v_0, n_0) = (-45.66 mV, 0.11)$. I_{st} . a) Para $I_{st} = 0.99 \mu A/cm^2$, b) para $I_{st} = 1 \mu A/cm^2$, c) para $I_{st} = 1.1 \mu A/cm^2$ y d) para $I_{st} = 1.1476 \mu A/cm^2$.

2.4. Descripción de pertenencia del modelo de S-A a la clases de sistemas “grossiérs” según la clasificación de Andronov-Pontriaguin.

Otra parte importante del presente trabajo de tesis es incluir de acuerdo a la dinámica del modelo, su pertenencia a alguna clase de sistemas dinámicos, de acuerdo a su estructura y qué condiciones cumple.

Considerese un sistema de dos dimensiones en el plano fase de la forma:

$$\dot{x} = X(x) \tag{2.23}$$

donde $X = (x_1, x_2)$ es una función clase C^r ($r \geq 1$), definida en una región $G \subset \mathbb{R}^2$.

A continuación presentamos el teorema de necesidad y suficiencia de Andronov - Pontryagin que establece las condiciones de un sistema “grossiérs”:

Teorema 2.4.1 *Un sistema es “grossiérs” en la región G si y sólo si [59]:*

1. *Los puntos de equilibrio no tienen exponenets característicos en el eje imaginario,*
2. *Las órbitas periódicas no tienen sus multiplicadores característicos en el círculo unitario,*
3. *Ninguna separatriz empieza en un punto silla y termina en el otro.*

Para el caso que estudiamos en la presente tesis se busca determinar a qué tipo de sistemas pertenece (2.1)-(2.2). Una bifurcación en sistemas dinámicos se entiende como un cambio cualitativo de cómo se dividen el comportamiento de las trayectorias en el plano fase, es decir, como cambia cualitativamente las propiedades del plano fase cuando varía un parámetro en particular. La teoría moderna de bifurcaciones de sistemas dinámicos está relacionada con la inestabilidad estructural del sistema o la noción de sistemas “grossiérs”. En sistemas de dos dimensiones los sistemas “pas grossiérs” llenan las fronteras entre diferentes regiones de estabilidad estructural en el espacio, previamente en el capítulo anterior incluimos un teorema que describe las características de estabilidad estructural.

Cualquier modificación del plano fase puede ocurrir cuando el sistema se vuelve estructuralmente inestable. Shilnikov menciona las características de los sistemas “pas grossiérs”, aquellos sistemas que son estructuralmente inestables por el teorema de Andronov Pontryagin y que cumplen al menos una de las siguientes características:

1. Un punto de equilibrio que tenga uno o una pareja de exponentes característicos en el eje imaginario,
2. Una órbita periódica con multiplicador unitario,
3. Una separatriz conectando puntos de silla,
4. Un lazo separatriz a un punto de silla.

Para el modelo de HH modificado y simplificado de Soto-Alexandrov (2.1)-(2.2) como se muestra en las figuras 2.4 y 2.5 se tiene dos multiplicadores de Lyapunov sobre el eje imaginario para los valores de $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$ e $I_{st} = 80.1811\mu A/cm^2$. Además, se tiene una órbita periódica con multiplicador unitario, por lo que el sistema (2.1)-(2.2) se considera un sistema que depende estructuralmente del valor del parámetro I_{st} , luego dependiendo del valor de éste parámetro estudiamos la pertenencia del sistema a los sistemas “grossièrs”. Consideramos a E definida anteriormente, es una región cerrada y acotada en \mathbb{R}^2 , es compacto, y sea M el campo diferenciable asociado a E .

De acuerdo al parámetro I_{st} podemos determinar que para $I_{st} \in [0\mu A/cm^2, 1.13358\mu A/cm^2]$ el modelo es estructuralmente estable, esta región es compacta, y cumple los requisitos del teorema de estabilidad estructura, hay una cantidad finita de puntos críticos y ciclos límite que son hiperbólicos, estos ciclos límite y puntos críticos constituyen mi conjunto no errante y no hay trayectorias conectando puntos suma. Lo mismo sucede para $I_{st} \in [1.1478\mu A/cm^2, 78\mu A/cm^2]$.

En la figura 2.16 esquematiza el cambio de la dinámica del sistema y su pertenencia a los sistemas “grossièrs”. El esquema de pertenencia a los sistemas “grossièrs” en función del parámetro I_{st} , PPB es el primer punto de bifurcación $I_{st} = 1.3359126\mu A/cm^2$, SPB es el segundo punto de bifurcación $I_{st} = 80.1811\mu A/cm^2$, las siglas SG se refieren a sistemas “grossièrs”, observamos que dentro de los intervalos el modelo (2.1)-(2.2) es un sistema “grossièrs”.

- Si $0 < I_{st} < 1.335912\mu A/cm^2$ el sistema (2.1)-(2.2) del presente trabajo de tesis es un sistema “grossièrs”.
- Si $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$ el sistema (2.1)-(2.2) es un sistema “pas grossièrs”.
- Cuando $I_{st} > 1.335912\mu A/cm^2$ nuevamente el sistema (2.1)-(2.2) es un sistema “grossièrs”.
- Si $I_{st} = 80.1811\mu A/cm^2$ el sistema (2.1)-(2.2) es un sistema “pas grossièrs”.
- Por último para $I_{st} > 80.1811\mu A/cm^2$ el sistema (2.1)-(2.2) otra vez es considerado un sistema “pas grossièrs”

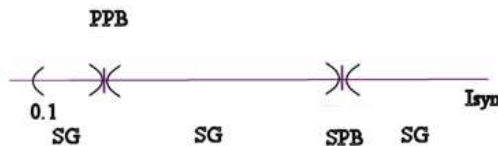


Figura 2.16: Esquema de pertenencia a los sistemas “grossièrs” en función del parámetro I_{st} , PPB es el primer punto de bifurcación $I_{st} = 1.335912\mu A/cm^2$, SPB es el segundo punto de bifurcación, las siglas SG se refieren a sistemas “grossièrs”.

Capítulo 3

Modificación estocástica del modelo de HH propuesto por Soto-Alexandrov.

En el capítulo I y II la modificación y simplificación del modelo de HH propuesto por Soto-Alexandrov se consideraba a la corriente de estímulo como constante, para este capítulo III y posteriormente para el capítulo IV, el estímulo a aplicar al modelo será variable, esto es, para este capítulo el estímulo será una función constante y una corriente adicional de una aproximación ruido blanco gaussiano, proveniente de dos aproximaciones de ruido blanco.

3.1. Variantes de modificaciones estocásticas del modelo de HH.

En la biología computacional el entender la dinámica y función que tiene al añadir ruido a un sistema celular es de gran relevancia. En los últimos años el estudiar la dinámica de los sistemas neurológicos al añadir una aproximación de ruido ha ganado mucha atención. En algunos estudios este ruido se introduce al sistema como un canal de ruido, y ha sido estudiado en diversos sistemas neuronales incluyendo: estimulación eléctrica del nervio auditivo en implante de coclea, así como en la corteza entorrinal, las células granulares del cerebelo, y las neuronas piramidales CA1 del hipocampo, etc. [27].

Algunos estudios sugieren que este canal de ruido influencia el proceso de información de la neurona, la fiabilidad de las espigas, resonancia estocástica, irregularidad del ciclo, la dinámica de subumbrales, la iniciación y propagación de espigas [27].

En el artículo “The what and where of adding channel noise to the Hodgkin Huxley equations” (2011) se muestra un resumen en donde se realizaron distintas investigaciones sobre añadir canales de ruido en forma adicional, ruido como una subunidad y como una conductancia [27]. Estas variaciones son tres: la primera es añadir ruido de forma adicional, la segunda es añadirlo en forma de una subunidad y por último añadir ruido en

las conductancias. Es decir,

$$C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_L (V - E_L) + I + \zeta_v(t)$$

Goldwyn menciona que el método más simple para la incorporación de ruido en las ecuaciones de HH es añadir un corriente adicional $\zeta_v(t)$. Supone que $\zeta_v(t)$ es sólo una función del tiempo, tiene la intención de representar el efecto de la actividad estocástica de los canales iónicos en la dinámica de la célula[27]. Este enfoque es simple, ya que el canal de ruido es generado por la actividad estocástica de los canales iónicos en la membrana celular, parece probable que el término $\zeta_v(t)$ también debe depender de las variables V o de subunidades.

El artículo que mencionamos anteriormente presenta además el caso cuando se añade ruido en las subunidades $x = m, n, h$ que determinan la activación o inactivación de los canales iónicos. Cada subunidad puede estar en un estado abierto o cerrado, para este caso sugiere que el lugar más apropiado para añadir ruido puede ser la de las ecuaciones que describen las fracciones de subunidades abiertas, dado que todas las subunidades son independientes y todas las subunidades del mismo tipo son estadísticamente idéntica, y regular las conductancias de la misma manera como se haría en las ecuaciones deterministas HH, el añadir ruido como subunidad fue propuesto por primera vez en el trabajo de Fox y Lu en (1994) [23].

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(1 - x) - \beta_x x + \zeta_x(t)$$

para $x = m, n, h$.

Por último, en el artículo presentan añadir ruido en las conductancias, de los canales abiertos de Na^+ y canales de K^+ están dadas por $m^3 h$ y n^4 . Conserva la estructura original de las ecuaciones HH y tiene la interpretación de vista biofísico deseable que el ruido de canal induce fluctuaciones en las conductancias iónicas.

$$C \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} (m^3 h + \zeta_{Na}(t)) (V - E_{Na}) - \bar{g}_K (n^4 + \zeta_K(t)) (V - E_K) - \bar{g}_L (V - E_L) + I$$

Algunas investigaciones previas sobre modelos estocásticos son: Tuckwell (1988), Rowat (2007) y otros [56, 67–69]. Tuckwell considera el modelo de HH y añaden ruido blanco gaussiano con un proceso de Weiner, las ecuaciones que presentan para el modelo son ecuaciones de Ito difíciles de integrar [67–69]. En Rowat [56] usan el modelo de Morris-Lecar en su forma estocástica, los parámetros del modelo se basan en un calamar. Determina que los mecanismos dinámicos descritos son bastante generales y se puede esperar que se aplican a cualquier neurona, que no sólo se puede aplicar ruido como un canal sino como ruido gaussiano [56].

Es de nuestro interés para esta tesis el efecto de añadir un canal de ruido adicional tal como lo realizaron Tuckwell (1988), Rowat (2007) y otros [56, 68]; y así verificar el tipo

de soluciones y fenómenos que se obtienen al estocastizar el modelo. El modelo de HH modificado y simplificado de dos ecuaciones diferenciales de primer orden propuesto en el capítulo II, en un inicio se considera a I_{st} como constante, en este capítulo la modificación que se plantea es una modificación estocástica al añadir de manera adicional, el caso 1 del Review mencionado anteriormente, ruido blanco con intensidad γ_0 como sigue:

$$C_m \frac{dV}{dt} = (I_{st} + \gamma_0 G(t)) - g_{Na} m_\infty^3 (C(V) - n)(V - V_{Na}) - g_K n^4 h_K (V - V_K) - g_L (V - V_L), \quad (3.1)$$

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = (n_\infty(V) - n) Q_{10}, \quad (3.2)$$

En las tablas (2.1) y (2.2) se muestran los valores numéricos y funciones. Con un factor de temperatura Q_{10} , que es la medida de la tasa de variación de temperatura de sistemas químicos o biológicos como consecuencia del incremento de 10 °C de la temperatura. Hay muchos ejemplos donde se usa el Q_{10} , uno de ellos es el cálculo de la velocidad de conducción del nervio y otro el del cálculo de la velocidad de la contracción de la fibra muscular [31]. Q_{10} es una cantidad sin unidades, ya que es el factor que expresa la variación de una tasa, y es una manera útil de expresar la dependencia de la temperatura que tiene un proceso determinado, se encuentra generalmente entre 2 y 3 [53].

3.2. Aproximaciones de ruido blanco y cálculos.

En el modelo (4.1)-(4.2) es un modelo determinístico-estocástico, se considera a I_{st} como una corriente adicional estocástica definida como $I_{st} = I_{det} + \mu_0 + \gamma_0 G(t)$ donde I_{det} es constante, μ_0 media cero y se usan dos aproximaciones de ruido blanco, la primera es un proceso estocástico de Orstein-Uhlenbeck, y posteriormente una sumatoria de Kac-Shinozuka, véase [64], dada como sigue :

$$G(t) = \left(\frac{2}{N} \right)^{1/2} \sum_{i=0}^N (\cos(\omega_i t + \varphi_{i0})) \quad (3.3)$$

donde N es un valor muy grande, para este caso lo consideramos $N = 100$, φ_{i0} es un valor aleatorio uniformemente distribuido en $[0, 2\pi]$. ω_i es un valor aleatorio con función de densidad: $f(\omega) = \frac{1}{2\pi} \Psi_0(\omega)$, y la densidad espectral: $\Psi_0(\omega) = \frac{2}{1+c^2\omega^2}$; γ es la intensidad de ruido blanco [64].

Otra aproximación para $G(t)$ después del proceso de Orstein-Uhlenbeck, es la sumatoria de Bennett-Rice, con media cero y varianza uno, y densidad espectral $\Psi_0(\omega)$ descrita a continuación:

$$G(t) = \sum_{k=1}^N a_k (\cos(\omega_k t + \varphi_{k0})) \quad (3.4)$$

donde $a_k = [2\Psi_0(\omega_k)\Delta\omega/(2\pi)]^{1/2}$, $N = 100$ valor grande, φ_{k0} es un valor aleatorio uniformemente distribuido en $[0, 2\pi]$. $\omega_k = k\Delta\omega$, $\Delta\omega = \omega_{cut}/N$, ω_{cut} es la frecuencia a la cual la densidad espectral $\Psi_0(\omega) = \frac{2}{1+c^2\omega^2}$ desaparece [64].

3.3. Modelo modificado propuesto por S-A y canal de aproximación de ruido blanco gaussiano.

En el capítulo II presentamos que para valores de $I_{st} < 0.99\mu A/cm^2$ sin importar dónde se toman las condiciones iniciales no hay espigas, para valores en el intervalo que consideramos de interés $0.99 \leq I_{st} < 1.13358852\mu A/cm^2$ considerando las condiciones en la región de atracción del atractor puntual no se generan espigas pero si se toman en la región de atracción del ciclo límite se tienen espigas.

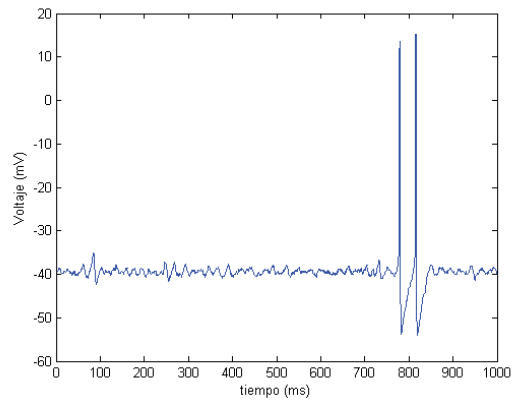
Estudios previos muestran la influencia del canal de ruido adicional en modelos de tipo HH, entre estas influencias esta el incremento de espigas, en casos donde la dinámica del plano fase en la que se tienen dos puntos atractores separado por separatrices es posible abandonar la región y cruzar esas separatrices, el fenómeno de ráfaga, entre otros [16, 56, 67–69].

Deseamos estudiar para el caso del modelo (4.1)-(4.2) cómo influye esta corriente de ruido adicional, si los resultados de las soluciones reflejan algunos fenómenos en la realidad [16]. Al calcular las soluciones observamos que en los casos en dónde no se generan espigas este comportamiento cambia al añadir una corriente de ruido adicional. Al modelo modificado de HH propuesto por Soto - Alexandrov, al añadirle ruido blanco adicional (4.1)-(4.2), se observa que considerando valores $I_{st} = 0.98\mu A/cm^2$ con intensidades de ruido $\gamma_0 = 0.1, 0.2$ y 7 (ver figura 3.1(a),(b) y (c)), con amplitudes de $-60mV$ a $20mV$.

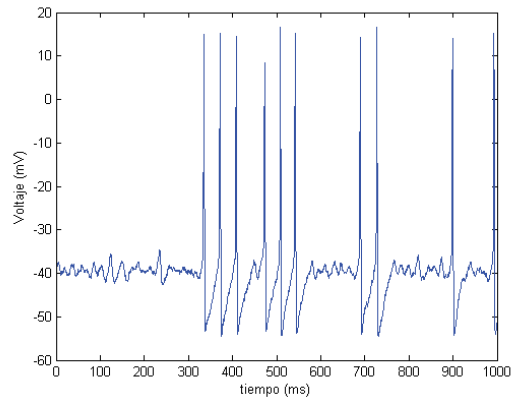
Dentro del intervalo $I_{st} \in [0.99\mu A/cm^2, 1.3359128\mu A/cm^2)$ se sigue estudiando la influencia del ruido blanco adicional para distintas intensidades γ . En la figura (3.2) se observa el potencial de membrana para un valor de $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ con intensidades de ruido $\gamma_0 = 0.1, 0.2$ y 7 .

Al estudiar el comportamiento del modelo, al añadirle la corriente de ruido adicional observamos que conforme aumenta la intensidad de ruido blanco, aumenta el número de espigas, para amplitudes pequeñas de γ_0 la amplitud promedio para el primer caso es de 2 espigas, mientras que para una intensidad de 7 el número de espigas promedio es de 29 espigas, con una amplitud de $-60mV$ a $20mV$.

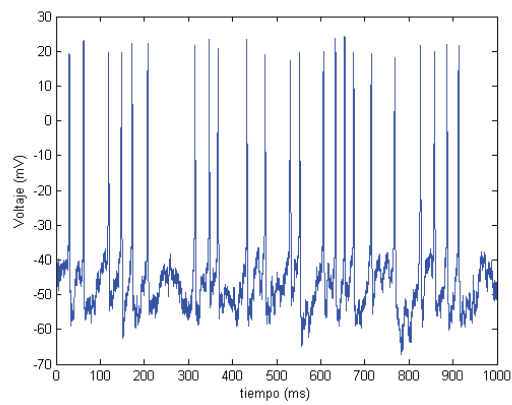
Analizamos las amplitudes de la intensidad de ruido blanco que aplicamos al modelo, observamos que conforme aumenta la intensidad aumenta la amplitud. Cuando $\gamma_0 = 0.1$ la amplitud es de $-2mV$ a $2mV$, para $\gamma_0 = 0.2$ la amplitud es de $-4mV$ a $4mV$, al considerara $\gamma_0 = 4$ la amplitud es de $-100mV$ a $100mV$. En la vida real considerar al añadir ruido blanco gaussiano, descrito anteriormente, con amplitudes muy grandes, es decir, al considerar intensidades de $\gamma_0 = 7$ o $\gamma_0 = 8$ no es factible, ya que podría causar daños a la salud. Sin embargo, cuando se considera valores de $\gamma_0 = 0.1$ y $\gamma_0 = 0.2$ con amplitudes muy pequeñas de 2 y de 4 respectivamente, el efecto de la intensidad es muy leve, además de que al considerar las condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual y añadir la corriente de ruido es posible que las trayectorias abandonen esa región y generen espigas aún para valores de γ_0 pequeños.



(a) Potencial de membrana para $\gamma_0 = 0.1$, 2 espigas.

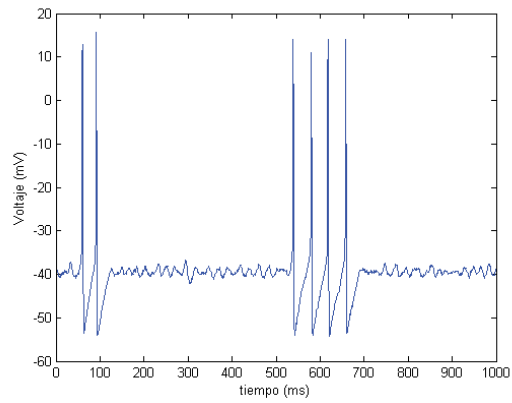


(b) Potencial de membrana para $\gamma_0 = 0.2$, 10 espigas.

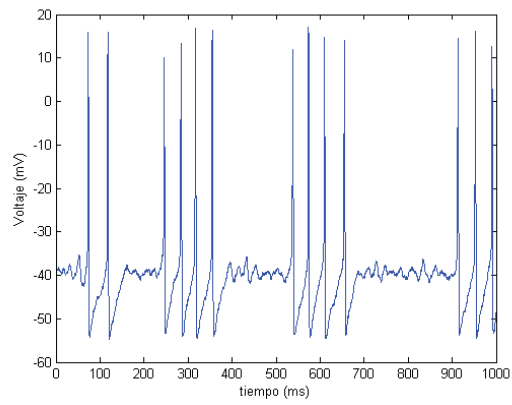


(c) Potencial de membrana para $\gamma_0 = 7$, 23 espigas.

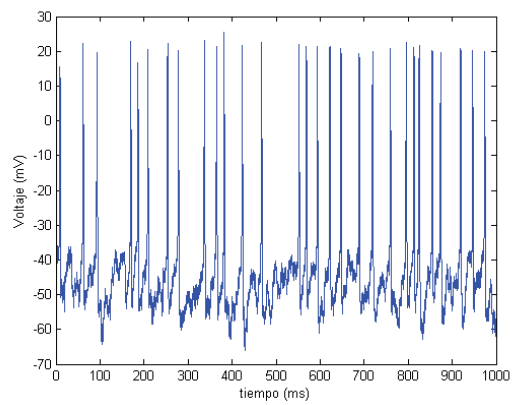
Figura 3.1: Espigas para un valor de $I_{st} = 0.98 \mu A/cm^2$ con condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual. a) Para $\gamma_0 = 0.1 \mu A/cm^2$, b) para $\gamma_0 = 0.2 \mu A/cm^2$, c) para $\gamma_0 = 7 \mu A/cm^2$.



(a) Potencial de membrana para $\gamma_0 = 0.1$, 6 espigas.



(b) Potencial de membrana para $\gamma_0 = 0.2$, 13 espigas.



(c) Potencial de membrana para $\gamma_0 = 7$, 29 espigas.

Figura 3.2: Espigas para un valor de $I_{st} = 0.99 \mu A/cm^2$ con condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual. a) Para $\gamma_0 = 0.1 \mu A/cm^2$, b) para $\gamma_0 = 0.2 \mu A/cm^2$, c) para $\gamma_0 = 7 \mu A/cm^2$.

3.4. Ráfaga (Bursting)

En experimentos fisiológico se observa un fenómeno llamado ráfaga (‘‘Bursting’’), Izhikevich (1999), Rowat (2007) muestran este fenómeno en sus estudios de modelos del tipo de Hodgkin Huxley (Morris -Lecar), entre otros [16, 32, 44, 56].

Definición 3.4.1 (Ráfaga) *Una ráfaga (‘‘Bursting’’) son dos o más espigas seguidos de un periodo de reposo, dependiendo de la naturaleza de la estimulación y de las propiedades intrínsecas de la neurona. Entonces el fenómeno de ráfaga se da cuando la actividad neuronal, es decir, la generación de espigas se alterna con períodos de reposo (sin espigas) dado un estímulo [32].*

Como se mencionó en el capítulo I algunos conceptos básicos que permiten describir la dinámica neuronal son las bifurcaciones de puntos fijos, se dan cuando cambia la dinámica de la neurona, es decir, dado un valor específico de parámetro en el modelo de la neurona, al considerar valores antes de este valor no hay espigas y posterior a este valor se dan[25], estos puntos de bifurcación están asociados al fenómeno de ráfaga.

En el modelo (4.1)-(4.2) al estudiar las distintas intensidades para γ_0 , considerar valores de I_{st} dentro del intervalo de interés y tomar las condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual se observó que la existencia de este fenómeno ráfaga para valores muy pequeños de intensidad γ_0 , es decir, de $\gamma_0 = 0.1\mu A/cm^2, 0.2\mu A/cm^2$ y $0.3\mu A/cm^2$. En la figura (3.3) muestra la solución de la ecuación (4.1) del modelo para una $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ con condiciones iniciales $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$ en un intervalo de tiempo de $5s$ observamos la presencia de este fenómeno de ráfaga, se alternan períodos con espigas y períodos de reposo.

La figura (3.4) muestra la existencia de rafagas para el modelo (4.1)-(4.2) a distintas intensidades, consideramos $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ en el intervalo de interés y con condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual, para distintos valores de la intensidad. En la figura (3.4 a)) la intensidad es de $\gamma_0 = 0.1$ se generan dos espigas, cuando $\gamma_0 = 0.2$ son 11 espigas (figura 3.4 b), y la figura (3.4 c) para $\gamma_0 = 0.3$ con 14 espigas.

Estudiamos si para otro valor de corriente I_{st} con los mismos valores de intensidad de ruido blanco el fenómeno aparece, en la figura (3.5) muestra la solución de la ecuación (4.1) para un valor de $I_{st} = 1\mu A/cm^2$ con las mismas intensidades y se observó lo siguiente: en a) son 2 espigas los que se generan, al aumentar $\gamma_0 = 0.2$ el número de espigas es de 11 y por último para $\gamma_0 = 0.3$ el número es de 21.

De lo anterior se deduce que el fenómeno de ráfaga se da para valores de γ_0 muy pequeños, $\gamma_0 = 0.1$ y $\gamma_0 = 0.2$ y valores de I_{st} dentro del intervalo de interés, si se consideran valores muy grandes de I_{st} pero menores que el primer punto de bifurcación éste fenómeno desaparece.

Al considerar las imágenes (2.11), (3.4) y (3.5) determinamos lo siguiente:

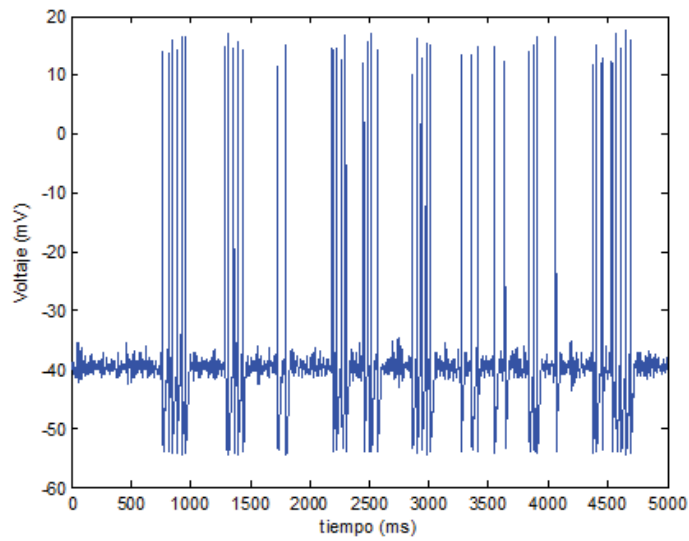
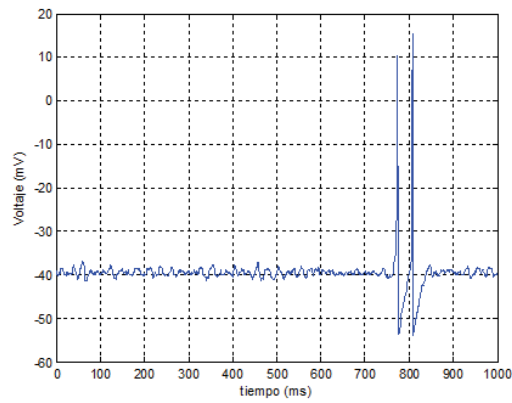
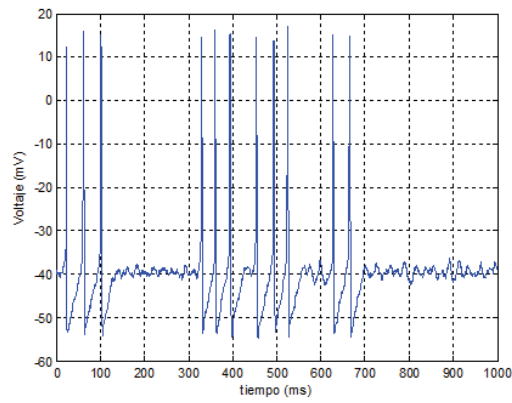


Figura 3.3: Espigas para una $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$.

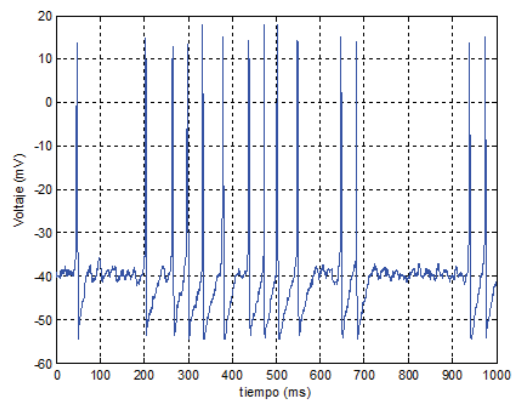
1. Considerar las condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual.
2. Los valores de I_{st} dentro del intervalo de interés $I_{st} \in [0.99\mu A/cm^2, 1.335912\mu A/cm^2)$.
3. No podemos considerar valores para la intensidad de la aproximación de ruido blanco gaussiano γ_0 muy grandes, es de nuestro interés considerar un valor pequeño $\gamma_0 = 0.1$.
4. Para este valor pequeño existe el fenómeno de ráfaga.



(a) Solución de la ecuación (4.1) para una intensidad $\gamma_0 = 0.1$, dos espigas.

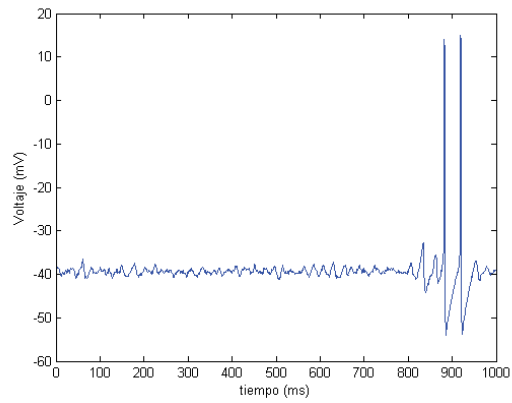


(b) Solución de la ecuación (4.1) para una intensidad $\gamma_0 = 0.2$, 11 espigas.

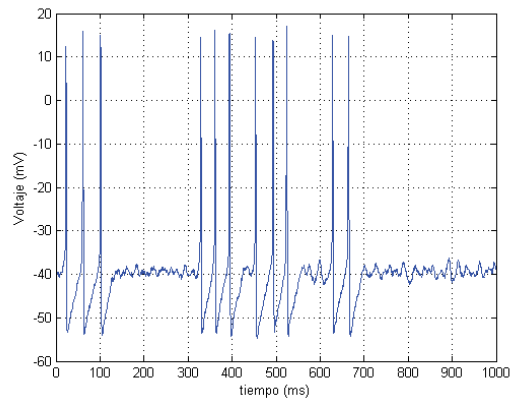


(c) Solución de la ecuación (4.1) para una intensidad $\gamma_0 = 0.3$, 31 espigas.

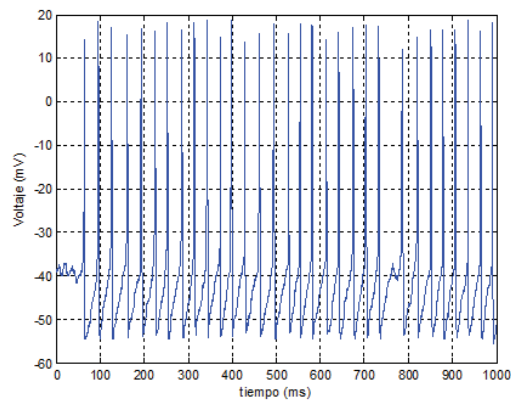
Figura 3.4: Solución de la ecuación (4.1) con varias intensidades de ruido blanco gaussiano y para condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual.



(a) Solución de la ecuación (4.1) para una intensidad $\gamma_0 = 0.1$.



(b) Solución de la ecuación (4.1) para una intensidad $\gamma_0 = 0.2$.



(c) Solución de la ecuación (4.1) para una intensidad $\gamma_0 = 0.3$.

Figura 3.5: Solución de la ecuación (4.1) con varias intensidades de ruido blanco gaussiano y para condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual con $I_{st} = 1\mu A/cm^2$

Comparación del modelo con datos experimentales

Para esta sección agradecemos la colaboración una vez más del Laboratorio de Neurofisiología Sensorial del Instituto de Fisiología de la BUAP dirigido por el Dr. Soto, por las figuras proporcionadas para la comparación del modelo. El modelo (4.1)-(4.2) lo comparamos con los datos experimentales proporcionados por el Dr. Soto, la figura 3.6 muestra la respuesta de la neurona aferente primaria estimulada a distintas intensidades, estas respuestas las comparamos usando las mismas condiciones iniciales presentadas en 3.6 y con una intensidad de $\gamma_0 = 0.1$.

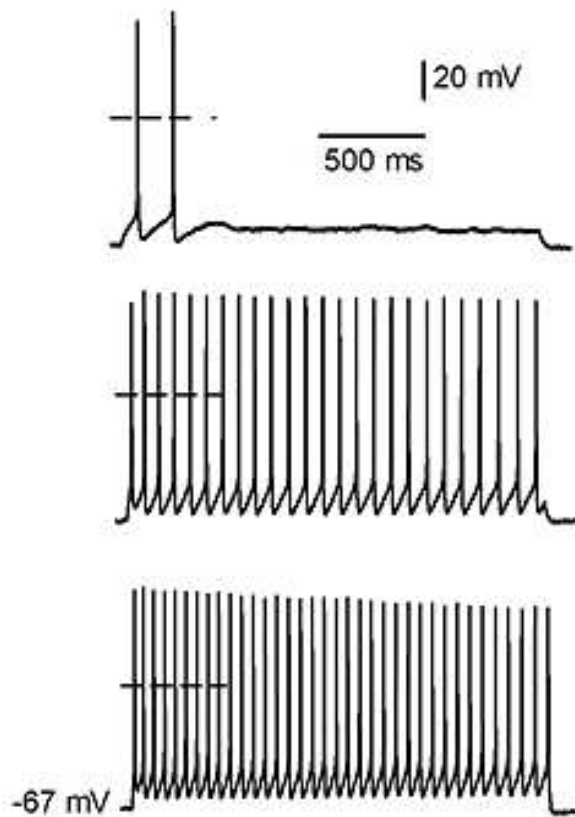
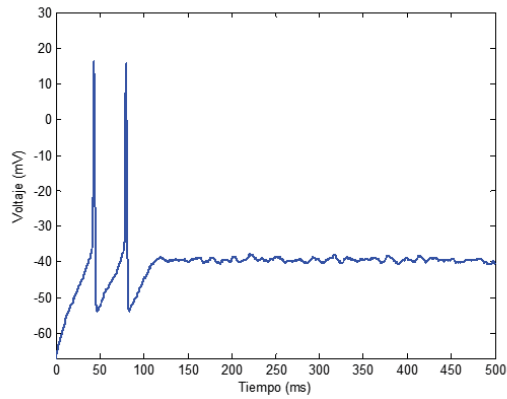
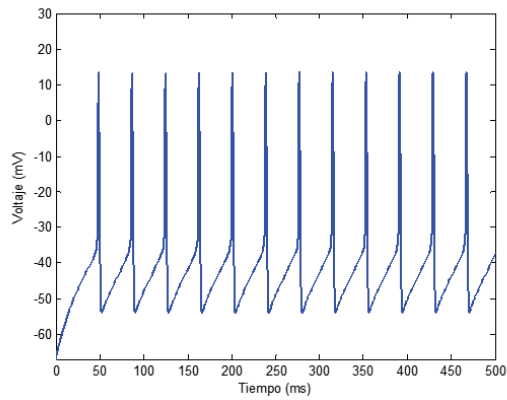


Figura 3.6: Descarga de una neurona aferente vestibular ante diferentes intensidades de estímulo. Se muestran registros intracelulares de la descarga de potenciales de acción ante tres estímulos de intensidad creciente. La neurona tenía un potencial de reposo de -67 mV. La calibración en el registro superior aplica a los tres registros. La línea punteada representa cero mV.

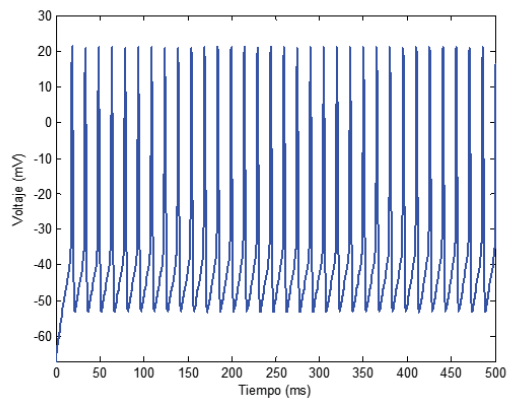
Al comparar 3.6 y 3.7 se observa que las respuestas similitud en las respuestas, en el modelo matemático para el primer caso con una intensidad muy pequeña, al considerar $I_{st} = 0,9$ en la parte derecha del primer punto de bifurcación, la trayectoria abandona la



(a) Solución de la ecuación (4.1) para una $I_{st} = 0.9$.



(b) Solución de la ecuación (4.1) para una $I_{st} = 1$.



(c) Solución de la ecuación (4.1) para una $I_{st} = 2$.

Figura 3.7: Solución de la ecuación (4.1) con varias corrientes de estímulo con las siguientes condiciones iniciales $(v_0, n_0) = (-67mV, 0.1)$.

región de atracción del atractor puntual y genera dos espigas, esto es visible en la primer respuesta experimental. En el modelo, a las mismas condiciones iniciales, a $I_{st} = 1$ menor del primer punto de bifurcación, en la segunda figura que muestra los datos experimentales hay 25 espigas, mientras que en la segunda del modelo son 12. Por último, al comparar las últimas figuras se generaron 36 espigas mientras que en la figura del modelo se generaron 33, para $I_{st} = 2$.

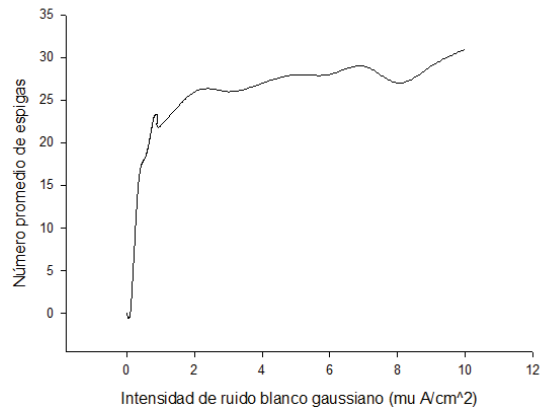
3.5. Análisis de las sucesiones de las espigas del modelo de S-A con modificación estocástica según se varía la intensidad de ruido blanco.

En esta sección presentamos el análisis estadístico del modelo propuesto por Soto-Alexandrov, donde muestra el número promedio de espigas para distintos valores de I_{st} , con las condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$. En la figura (3.8) muestra el número promedio de espigas al aumentar la intensidad de la aproximación del ruido blanco gaussiano, con las condiciones iniciales antes mencionadas, para $I_{st} = 0.98\mu A/cm^2, 0.99\mu A/cm^2, 1\mu A/cm^2$.

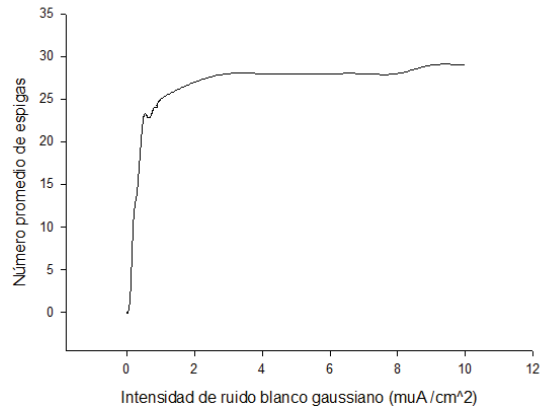
Al utilizar la prueba de Shapiro - Wilk (véase apéndice A) se determinó que algunos de los datos estadísticos de las realizaciones de los experimentos tienen una distribución normal, en las figuras (3.9)-(3.10) se muestran gráficos para distintos valores de I_{st} con intervalos de confianza, para estos valores en los intervalos de intensidad dados se tiene una distribución normal por lo que fue posible determinar los intervalos de confianza, con un nivel de significación de 0.05.

Del análisis que realizamos de las sucesiones de las espigas del modelo de S-A con modificación estocástica según se varía la intensidad de ruido blanco, observamos que el fenómeno de resonancia estocástica. Consideramos un intervalo de intensidad de ruido blanco pequeño, de 0 a 2, para valores fuera del intervalo de bifurcación $I_{st} = 0.97\mu A/cm^2$ e $I_{st} = 0.98\mu A/cm^2$ alcanzan un máximo de 23-24 espigas respectivamente, por lo que en este intervalo se produce resonancia estocástica. Para valores dentro del intervalo de bifurcación y valores muy pequeños en la intensidad de ruido blanco, $I_{st} = 0.99\mu A/cm^2$ e $I_{st} = 1\mu A/cm^2$ tiene un máximo de 24 y 25 respectivamente. De lo anterior al considerar un intervalo de intensidad pequeña se puede producir resonancia estocástica.

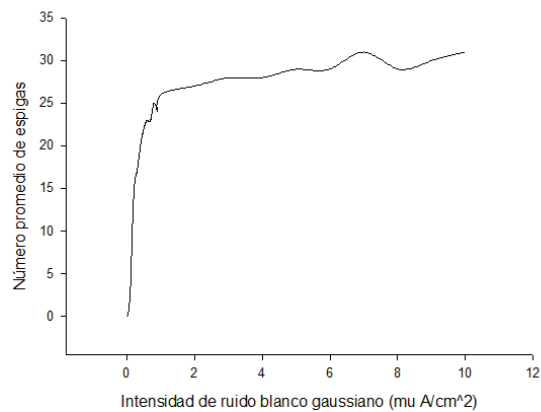
Para los valores anteriormente mencionados mostramos los intervalos de confianza de los valores de estímulo $I_{st} = 0.97\mu A/cm^2$ e $I_{st} = 1\mu A/cm^2$, véase figuras 3.9 y 3.9, por lo que para estos casos estas distribuciones son normales. Debido al tiempo de cálculo, para estudios posteriores queda determinar si los demás valores dentro del intervalo de bifurcación y fuera cumplen con los criterios de la prueba de Shapiro - Wilk.



(a) Para un valor de $I_{st} = 0.98 \mu A/cm^2$.



(b) Para un valor de $I_{st} = 0.99 \mu A/cm^2$.



(c) Para un valor de $I_{st} = 1 \mu A/cm^2$.

Figura 3.8: Número promedio de espigas del modelo (4.1)-(4.2) con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-39mV, 0,3)$.

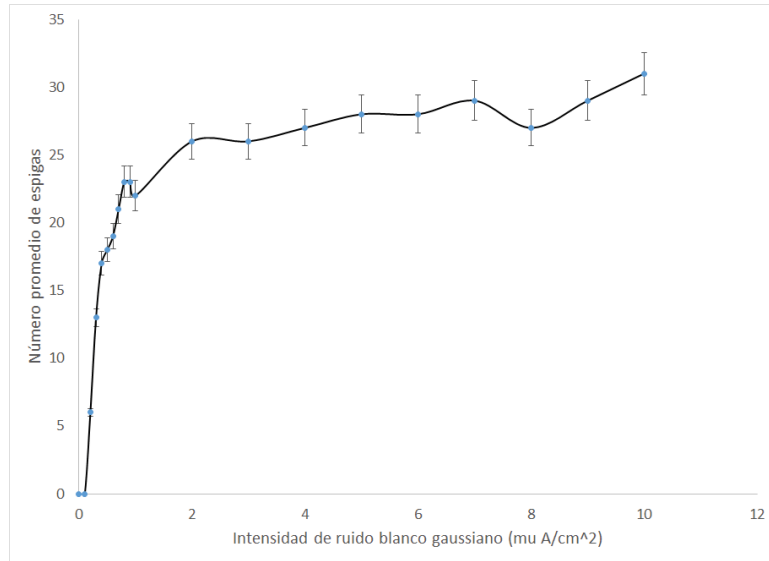


Figura 3.9: Número promedio de espigas para distintas intensidades de ruido blanco y una $I_{st} = 0.97 \mu A/cm^2$ con intervalos de confianza, con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$.

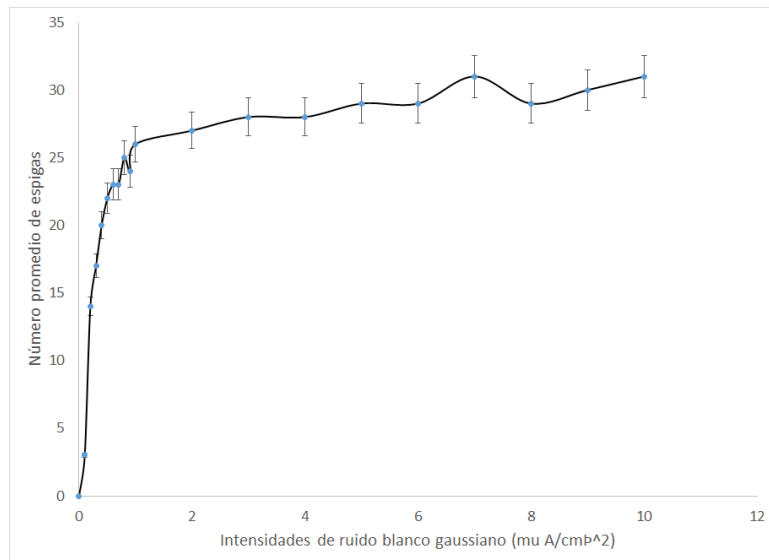


Figura 3.10: Número promedio de espigas para distintas intensidades de ruido blanco y una $I_{st} = 1 \mu A/cm^2$ con intervalos de confianza, con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$.

Capítulo 4

Algoritmo de corrección con estimulación galvánica de la actividad de las neuronas aferentes primarias.

En este capítulo sintetizamos un algoritmo de corrección usando estimulación galvánica, este algoritmo tiene la intención de modificar la generación de espigas en la neurona aferente primaria, y posteriormente utilizarlo en experimento de simulación dinámica para pilotos.

Como se mencionó en el capítulo I, el buen funcionamiento del aparato vestibular y el sistema oculomotor son esenciales en la vida del hombre. En condiciones extremas de movimiento (microgravedad o sobrecarga) cuando hay trastornos del aparato vestibular o debido al envejecimiento, el funcionamiento de los sensores que conforman el aparato vestibular es deficiente. Esto plantea la necesidad de su corrección, existen diversos prototipos, no clínicamente implementados, de prótesis vestibulares [5, 15, 17, 60], es necesario para el desarrollo adecuado del funcionamiento correctivo vestibular diseñar un software y un dispositivo para detectar y analizar el movimiento humano y generar las señales correctoras necesarias [4].

La función vestibular puede modelarse matemáticamente y la respuesta que proporciona este modelo es la frecuencia de descarga de una neurona, la cual depende de la aceleración a la que es sometida la cabeza. Se puede influir directamente en el sistema vestibular de una persona con estimulación galvánica. Matemáticamente es posible simular el efecto de un estímulo y obtener una respuesta deseada (por ejemplo: evitar una caída, simular el efecto de una fuerza, etc.), entonces es de interés optimizar un dispositivo que auxilie o controle en cierta medida el trabajo del sistema vestibular [13, 51].

Actualmente existen aplicaciones en el uso de estimulación galvánica. Sobre la base de los resultados obtenidos por M.B. Moser y E.I. Moser es posible especificar el contorno y la estructura del sistema de bionavegación humano [46], desde 1970 varios sistemas

de navegación inercial asistida se emplean extensamente en la teoría y la práctica de la navegación cuando se corrige la señal de salida. La mayoría de las pruebas para pilotos de aviones están diseñadas sobre la base de esquemas cinemáticos como la plataforma de Stewart, todos ellos se caracterizan por las limitaciones geométricas de desplazamiento. Por ejemplo, en el caso de plataformas con seis grados de libertad la rotación horizontal sólo es posible a un ángulo de 15° - 20° cuando un hidrocilindro se mueve a una distancia de un metro, otros esquemas no son viables de realizar, entonces la simulación del reflejo vestibulo ocular de los canales semicirculares es imposible o ineficiente [4]. Cuando el movimiento controlado personalmente se simula visualmente, la ausencia de la reacción correspondiente del aparato vestibular conduce a la pérdida de calidad en la simulación de pilotaje [4].

Es interesante estudiar la posibilidad de corrección de la señal de salida para los mecanorreceptores inerciales del aparato vestibular humano, para poder corregir el retardo debido al reflejo vestibulo ocular, en este capítulo usamos estimulación galvánica para simular el estímulo de los canales semicirculares y generar una respuesta en la neurona aferente primaria.

4.1. Estimulación galvánica

La estimulación galvánica vestibular se ha utilizado para estudiar el funcionamiento del sistema vestibular, es una manera simple, segura y específica para producir reflejos vestibulares [19, 45]. La estimulación galvánica con base en la forma de estimular se clasifica en:

- *Estimulación galvánica bilateral.* Dos electrodos se colocan en la apófisis mastoide de la persona, la corriente de estímulo va en la dirección de uno de los electrodos, por lo que uno de ellos tiene un potencial mayor que el otro.
- *Estimulación galvánica unilateral bipolar.* En esta estimulación uno de los electrodos se coloca frente del sujeto y el otro se coloca en su apófisis mastoide.
- *Estimulación galvánica bilateral unipolar.* Los sujetos se inclinan hacia adelante con estimulación galvánica catódica y hacia atrás con estimulación vestibular anódica.

En la presente tesis con el análisis de los estudios anteriores se determinó que la estimulación galvánica vestibular (VGS) consistió en estimular al sistema vestibular de las personas con electrodos superficiales colocados sobre las apófisis mastóides, por detrás del cartílago de las orejas, bajo esta estructura se encuentra el laberinto vestibular (se mencionó en el capítulo I), como se muestra en la figura (4.5), consta de un microprocesador, un modelo computacional de la función vestibular bajo condiciones extremas, un programa de procesamiento de corrección e inyección de señal y una fuente de poder [4]. El desplazamiento del fluido presente en el interior de los canales incide en la región sensorial del aparato vestibular donde se detectan los movimientos de la cabeza. Se utiliza una fuerza de corriente controlada de $1mA$, y al estimular a una persona con VGS hace que se incline hacia un lado.

4.2. Planteamiento y estructura del algoritmo de estimulación galvánica vestibular para $I_0 \equiv cte < I_{syn}^*$

Supongamos que un objeto controlado personalmente realiza movimiento en línea recta, después de un tiempo, el objeto gira a la izquierda en el plano horizontal, se da un reflejo vestibulo-ocular. Con el fin de simular la reacción de canales semicirculares laterales de acuerdo con la reacción real, es necesario aumentar la frecuencia de repetición de espigas de las neuronas aferentes primarias en el canal izquierdo y decrecer la frecuencia de la espiga para las neuronas aferentes primarias del canal derecho.

En esta sección planteamos un algoritmo para estimulación galvánica, hay que tener cuidado de estimular galvánicamente de forma segura ya que puede causar riesgos a la salud por lo que es importante determinar un algoritmo adecuado con una estimulación e intensidad correctas. Para el modelo (4.1)-(4.2) se estudia una estimulación galvánica para valores de I_0 menores al primer punto de bifurcación se añade una estimulación determinística-periódica y ruido blanco, la modificación estocástica del ruido blanco se planteó en el capítulo anterior, el algoritmo de estimulación galvánica vestibular se propone como:

$$C_m \frac{dV}{dt} = (I_0 + \gamma_0 G(t)) + \gamma_1 P(t) - g_{Na} m_\infty^3 (C(V) - n)(V - V_{Na}) - g_K n^4 h_K (V - V_K) - g_L (V - V_L), \quad (4.1)$$

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = (n_\infty(V) - n) Q_{10}, \quad (4.2)$$

donde para $P(t) = 1 + \text{sign}(\text{sen}(\omega_0 t))$ donde ω_0 es la frecuencia propia de cada I_0 del modelo en desviaciones, y para I_0 en el intervalo de bifurcación ($I_0 \in [0.99 \mu A/cm^2, 1.335912 \mu A/cm^2]$). En los capítulos anteriores consideramos I_{st} como la corriente de estímulo constante, para este capítulo cambiamos la notación a la I_0 propia de la neurona, cabe mencionar que esta I_0 la consideramos como valores constantes dentro del intervalo de bifurcación mencionado anteriormente.

4.3. Estimulación galvánica para el modelo de S-A.

Actualmente en México, el Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE) construyó un simulador para pilotos, que permite capacitar y entrenar a los pilotos en el uso y manejo de la aeronave, evaluando bajo condiciones controladas, normales, anormales y de emergencia. La mayoría de las pruebas para pilotos de aviones están diseñadas sobre la base de esquemas cinemáticos como la plataforma de Stewart, todos ellos se caracterizan por las limitaciones geométricas de desplazamiento, por lo que la simulación del reflejo vestibulo ocular de los canales semicirculares es imposible o ineficiente [4], es por ello que se busca simular este reflejo mediante estimulación galvánica y ver el cambio de la respuesta de salida en la neurona.

Para entrenar pilotos utilizan simuladores, pero la mayoría no cuenta con simuladores dinámicos, es por ello que se organiza una estimulación pequeña que pueda simular dicha fuerza, estimulación galvánica. En el caso de estudio al estimularla galvánicamente a la

neurona aferente primaria con intensidades pequeñas y frecuencia natural del sistema en desviaciones asociado al sistema no lineal, tendremos un cambio en la señal de salida en la neurona aferente primaria.

Como mencionamos es de nuestro interés, para la simulación, considerar a la neurona en reposo, es decir, cuando las condiciones iniciales se encuentran en la región de atracción del punto crítico, sin estímulo no se generarían espigas ni ciclo límite. Posteriormente estimulamos a la neurona galvánicamente, con una combinación del modelo estocástico y una perturbación periódica adicional, esta estimulación es la que provendría de los canales semicirculares, véase figura 4.1. Consideramos las intensidades tanto de la parte estocástica como de la parte determinística muy pequeñas para procurar un estado más natural y no dañar la salud de la persona. Al estimular galvánicamente con estas intensidades pequeñas observamos la generación de espigas conforme aumenta la intensidad, esto genera una respuesta general y se produce ciclo límite lo que con llevaría a que la neurona deje de estar en estado latente y tenga actividad.

El objetivo de estimular al modelo (4.1)-(4.2) es para simular, sin un simulador dinámico, el efecto del reflejo vestibulo-ocular en la neurona aferente primaria. Supongamos que en el intervalo de tiempo (t_0, t_1) el modelo que describe la actividad de la neurona aferente primaria está en la región de atracción del atractor puntual en el intervalo de bifurcación corresponde a la situación cuando no hay giro o rotación de la cabeza del hombre (pasivo o inactivo). Después en el intervalo de tiempo (t_1, t_2) tenemos una rotación de la cabeza y se genera RVO (reflejo vestibulo ocular). Para simular este reflejo en el entrenamiento de pilotos es necesario tener un simulador dinámico. Es posible realizar la estimulación galvánica del aparato vestibular al estimular el modelo de tal forma que la solución abandone la región de atracción del atractor puntual y entre a la región de atracción del ciclo límite para formar espigas y que se distribuyan en forma de autoondas hasta las motoneuronas de los músculos de los globos de los ojos.

Entonces es posible construir un algoritmo corrector con una función periódica cuya frecuencia propia es la frecuencia del sistema en variaciones que corresponde al atractor puntual. Determinamos las soluciones del modelo (4.1)-(4.2) para distintos valores de I_0 , para $P(t)$ mencionó anteriormente. Consideramos valores para I_0 en específico para valores en el intervalo de interés $I_0 \in [0.99\mu A/cm^2, 1.335912\mu A/cm^2)$ con condiciones iniciales en la región de atracción del punto atractor. Estudiamos los casos cuando se tiene influencia de la estimulación determinística-periódica sin influencia de ruido blanco gaussiano $\gamma_0 = 0$ y cuando se tienen ambas estimulaciones adicionales afectando al modelo es decir una influencia de ruido blanco gaussiano $\gamma_0 = 0.1$ (para representar una corriente similar a la vista en experimentos) y la estimulación galvánica periódica para distintos valores de γ_1 , siempre considerando el valor de I_0 antes del primer punto de bifurcación.

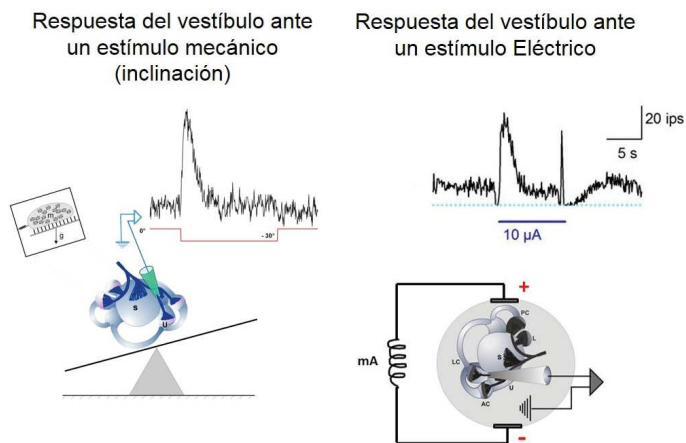


Figura 4.1: Registro de actividad eléctrica de las neuronas aferentes vestibulares de la preparación del vestíbulo aislado en dos condiciones experimentales. En ambos casos se trata de registros extracelulares multiunitarios. En el registro de la izquierda, se registra un conjunto de neuronas aferentes en condiciones control y luego de una inclinación de la plataforma de registro de 30 grados. Al inicio del estímulo se produce un aumento de la actividad que decae (fenómeno de adaptación) hasta un valor estable. Al término del estímulo mecánico se observa una ligera depresión de la descarga neuronal. En la parte derecha, mismas condiciones de registro, pero en este caso luego de un periodo control se aplica un potencial eléctrico de campo de $10\mu A$ (línea azul). Se puede observar que la descarga de las neuronas es similar a la que se produce con el estímulo mecánico, con un aumento inicial de actividad seguido de un fenómeno de adaptación que hace decaer la respuesta aunque el estímulo se mantiene constante. Al final del estímulo se observa una depresión de la actividad. La línea punteada representa cero impulsos por segundo (ips), agradecemos nuevamente al Dr Soto por esta figura.

Primero recordemos del capítulo II cuando el estímulo es determinístico y constante, es decir, $\gamma_0 = \gamma_1 = 0$ los resultados que se obtuvieron son los siguientes:

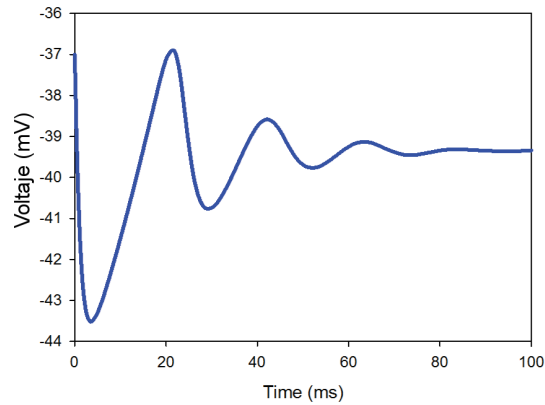


Figura 4.2: Potencial de membrana cuando $I_0 = 1\mu A/cm^2$ para condiciones iniciales $(v_0, n_0) = (-37mV, 0.5)$ [4].

Las condiciones iniciales se consideraron en la región de atracción del ciclo límite por lo que no hay espigas y no hay ciclo límite, la trayectoria no abandona la región de atracción del punto crítico.

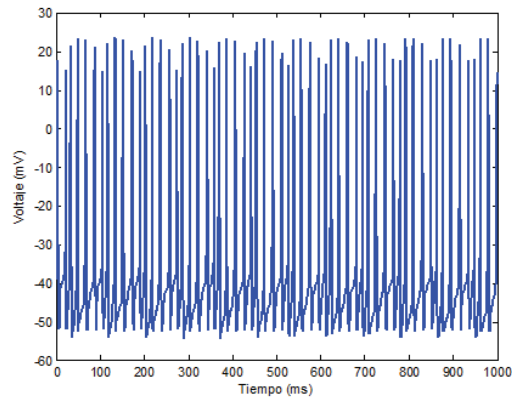
4.4. Estimulación galvánica determinística y su aplicación.

En esta sección mostramos las soluciones que se obtienen de la ecuación (4.1) para $P(t)$, como ya se mencionó considerando las condiciones iniciales en la región de atracción del punto atractor y para los valores de $I_0 = 0.99, 1\mu A/cm^2$ (la región de atracción de estos valores es más grande). Cuando $P(t) = 1 + \text{sign}(\text{sen}(\omega_0 t))$, distintos valores de γ_1, ω_0 propia del sistema lineal asociado con las mismas condiciones iniciales $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$.

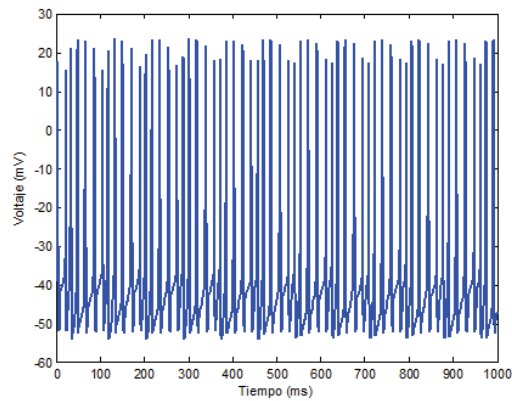
En este caso de estudio de las figuras (4.3) observamos que el número de espigas aumenta cuando aumenta la I_0 , y sin pérdida de generalidad al incrementar el valor de γ_1 observamos que aumenta el número de espigas, para $I_0 = 0.99$ y $\gamma_1 = 0.3$ 59 espigas y para $I_0 = 1$ y $\gamma_1 = 0.3$ 69 espigas, un promedio de frecuencia de $59 - 69HZ$.

4.5. Aplicación

En base en los resultados obtenidos por M.B: Moser y E.I. Moser, es posible especificar la estructura del sistema de bionavegación humano [46]. Desde 1970 los sistemas de navegación inercial auxiliares se emplean ampliamente en la teoría y la práctica de la navegación, cuando la corrección de las señales de salida se realiza utilizando información adicional. Como se mencionó en la introducción es de interés



(a) Para un valor de $I_0 = 0.99 \mu A/cm^2$ con $\gamma_1 = 0.3$, 59 espigas.



(b) Para un valor de $I_0 = 1 \mu A/cm^2$ con $\gamma_1 = 0.3$, 69 espigas.

Figura 4.3: Potencial de membrana del modelo (4.1)-(4.2) con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-39mV, 0.3)$ para $P(t) = 1 + \text{sign}(\text{sen}(\omega_0 t))$.

estudiar la posibilidad de corrección de la señal de salida para los mecanorreceptores inerciales del aparato vestibular humano (neuronas aferentes primarias). En este trabajo se discute esta posibilidad mediante el empleo de la simulación reflejo vestibulo-ocular utilizando el equipo de entrenamiento de movilidad limitada. La mayoría de los asientos de pruebas de aeronaves están diseñados sobre la base del esquema cinemático de la plataforma Stewart. Todos ellos se caracterizan por restricciones de desplazamiento geométrico. Por ejemplo, en el caso de asiento que soporta seis grados de libertad, la rotación horizontal sólo es posible en un ángulo entre $15-20^\circ$ cuando el hidrocilindro se mueve a una distancia de un metro. Otros sistemas no son capaces de llevar a cabo tal operación, por lo tanto, la estimulación vestibulo-ocular es imposible o ineficiente.

Cuando el movimiento controlado personalmente es simulado visualmente, la ausencia de la reacción correspondiente del aparato vestibular conduce a la pérdida de calidad en la simulación de pilotaje. Asumamos que un objeto controlado personalmente realiza un movimiento en línea recta, después de un tiempo el objeto da un giro a la izquierda en el plano horizontal y un piloto debe mantener la línea de visión, en este trabajo se considera un giro pasivo y el reflejo vestibulo-ocular correspondiente. En orden de simular la reacción de los canales semicirculares laterales en concordancia con una reacción real (véase 4.4), es necesario incrementar la tasa de repetición de espigas de la neurona aferente primaria en el canal izquierdo y disminuir la frecuencia de pulsación de las espigas de la neurona aferente primaria para el canal derecho [57].

En los últimos años se ha incrementado el número de estudios experimentales sobre estimulación galvánica para el aparato vestibular [61]. En el laboratorio de Neurofisiología celular de la BUAP se propone una estimulación segura de cuatro electrodos en el mastoide del hueso occipital. En la figura 4.5 muestra un esquema de esta estimulación. Con el fin de obtener las señales de estimulación galvánica utilizando los dos electrodos en la parte izquierda de la cabeza, elegimos una estructura del algoritmo de acuerdo a nuestro trabajo. Ya que el movimiento en línea recta se realiza antes del giro, la acción de los canales semicirculares laterales está ausente y el valor de la corriente de estímulo constante en (4.1) pertenece a la vecindad izquierda del punto de bifurcación. Ahora supongamos que que el valor de la corriente de estímulo pertenece al intervalo de bifurcación y las condiciones iniciales del sistema (4.1)-(4.2) pertenecen a la región de atracción del punto atractor.

Para escoger la estimulación correcta para la estimulación galvánica, usamos el sistema en desviaciones del sistema lineal asociado al sistema (4.1)-(4.2) del foco estable. Para ello consideramos la corriente galvánica dependiente del tiempo $P(t)$, como una corrección aditiva de la señal de salida de la neurona primaria. Como el sistema lineal expresado en desviaciones es un sistema oscilante, es posible generar la señal de entrada de los electrodos de la parte izquierda del corrector como una función periódica constante a trozos con una frecuencia circular cercana a la frecuencia propia del sistema lineal.

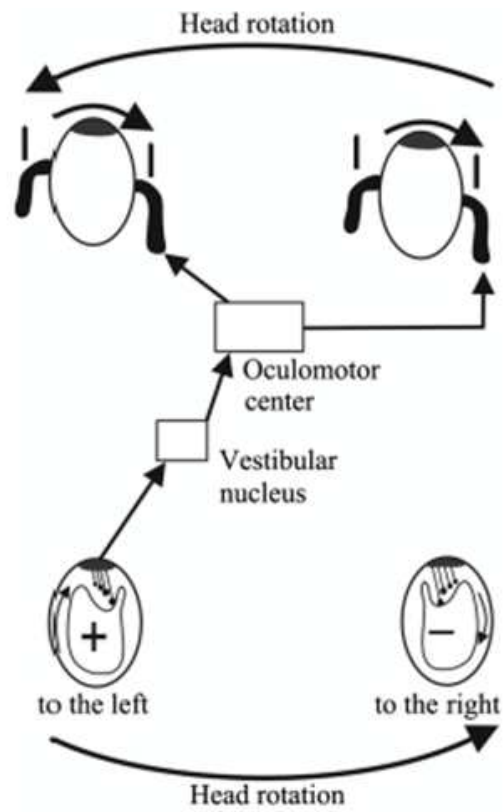


Figura 4.4: Esquema del reflejo vestibulo-ocular cuando la cabeza tiene una rotación pasiva a la izquierda [5].

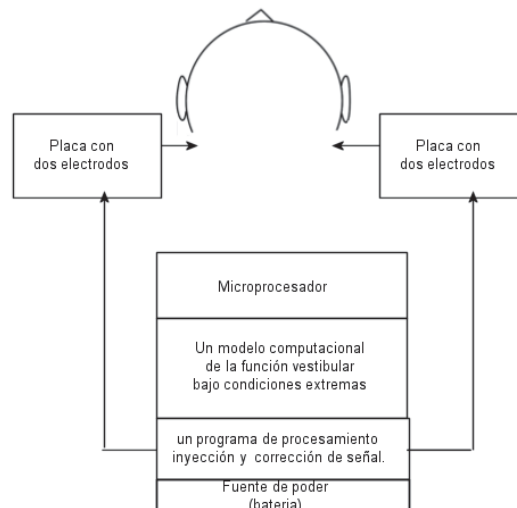
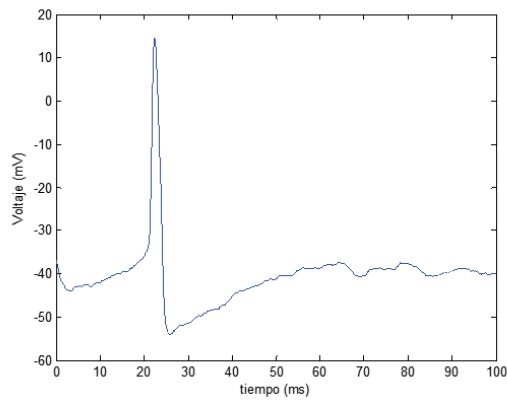


Figura 4.5: Esquema de estimulación galvánica con electrodos atrás de las orejas [4].

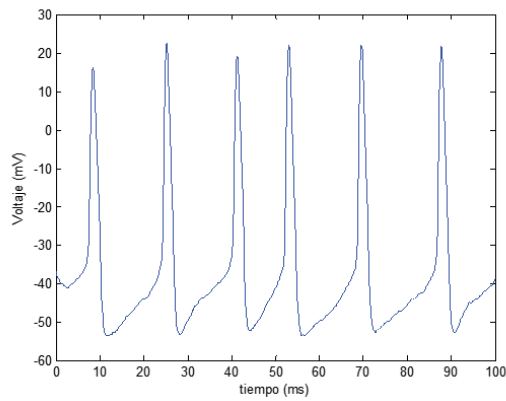
4.6. Estimulación galvánica con modificación estocástica.

En un simulador, cuando el asiento no puede rotar horizontalmente, no hay espigas de la neurona aferente primaria (véase figura 4.2), en este caso la neurona está en reposo y no recibe estímulo, cualquier trayectoria no abandona la región de atracción del atractor puntual, se busca estudiar si al estimularla abandonará esta región y cambiará la respuesta de la neurona. En la sección anterior se buscaron las soluciones para el algoritmo de estimulación galvánica vestibular con una perturbación determinística periódica, para este caso se añade de forma adicional estimulación estocástica, es decir, $\gamma_0 \neq 0$. De los resultados que se obtuvieron en el capítulo anterior al estimular el modelo con ruido blanco de forma adicional para este capítulo consideramos esta adición como un fenómeno propio para la neurona al usar valores pequeños para γ_0 , en este caso $\gamma_0 = 0.2$, en este valor la amplitud de la intensidad que se añade es muy pequeña de 2mV en promedio.

Consideramos $I_0 = 0.99, 1\mu A/cm^2$ con $\gamma_0 = 0.2$ y para distintos valores de γ_1 , con condiciones iniciales cerca del atractor puntual $(v_0, n_0) = (-37mV, 0.5)$ en un intervalo de tiempo de 1s. Sin pérdida de generalidad en la figura (4.6 se muestran algunos resultados obtenidos, una espiga y 48 espigas.



(a) Con intensidades de $\gamma_0 = 0.2$ y $\gamma_1 = 0$, hay 1 espigas.



(b) Con intensidades de $\gamma_0 = 0.2$ y $\gamma_1 = 0.5$, 48 espigas.

Figura 4.6: Potencial de membrana del modelo (4.1)-(4.2) con condiciones iniciales de $(v_0, n_0) = (-37mV, 0,5)$, para un valor de $I_0 = 1\mu A/cm^2$ y $P(t) = 1 + sign(\sin(\omega_0 t))$, e intervalo de tiempo de 100ms.

De las figuras (4,6) cuando consideramos valores de I_0 en el intervalo de interés (antes del primer punto de bifurcación) observamos que sin estimulación galvánica ($\gamma_1 = 0$), es decir, sólo con estimulación estocástica se puede generar una o dos espigas, mientras que al añadir estimulación galvánica el número de espigas se incrementa de 4 a 8 que corresponde a la aparición del fenómeno ráfaga con una aparición de frecuencia de 40-60Hz.

Podemos concluir de lo anterior que es posible cambiar la frecuencia de salida de las neuronas aferentes primarias al usar estimulación galvánica para estimular el reflejo vestibulo-ocular en el proceso de entrenar pilotos al usar un asiento con limitaciones de movilidad. En conclusión, es posible el uso de estimulación galvánica para mantener la postura vertical dada una disfunción vestibular tanto para ayudar a las personas de edades avanzadas como para el entrenamiento en pilotos.

Conclusiones

Al inicio del trabajo de tesis uno de los objetivos que se planteó fue el conocer la dinámica de la neurona aferente primaria del modelo de HH modificado y simplificado propuesto por Soto-Alexandrov para los valores numéricos dados en el trabajo de [51] al considerar distintas corrientes de estímulo I_{st} . Según el análisis y síntesis del modelo matemático de la neurona aferente primaria del aparato vestibular con datos experimentales de mamíferos (ratas) proporcionados por el laboratorio de fisiología se cumplió uno de los objetivos ya que se logró obtener un análisis del modelo de HH modificado y simplificado para su posterior estimulación donde se obtuvieron cambios significativos en la señal de salida de dicha neurona.

El que el sistema vestibular se vea influenciado por un movimiento genera una serie de eventos que conllevan que la neurona libere espigas, en caso de que no haya o de que éste sea mínimo la neurona permanecerá en estado de reposo, no hay espigas. Investigar la dinámica de la neurona determina para que valor del parámetro de estímulo I_{st} hay espigas o no; así como la existencia de ciertos valores para los que la neurona no genere espigas y para que valor genere una ráfaga, es decir, localizar los puntos de bifurcación donde se de lo anterior (capítulo II). En el segundo capítulo efectivamente realizamos un análisis más detallado del modelo determinístico. En primer lugar, localizamos dos puntos de bifurcación de Andronov Hopf cuando $I_{syn}^* = 1.335912\mu A/cm^2$ (subcrítica) e $I_{syn}^{**} = 80.1811\mu A/cm^2$, estos puntos de bifurcación dividen al plano fase respecto al parámetro I_{st} en nodos estables (en este caso no se generan espigas), focos estables (para algunos valores se generan espigas), un centro y focos inestables. Estos puntos de bifurcación están relacionados con las propiedades dinámicas de la neurona, ya que pasa de no generar espigas a generar ráfaga de espigas en algunos casos o tren de espigas (sucesión de espigas), se estudió sólo el tipo de bifurcación de Andronov Hopf debido al centro que se obtuvo, como problema abierto de este capítulo queda por determinar qué otro tipo de bifurcaciones existen en el plano fase y cómo esto afecta la dinámica de la neurona.

Observamos que como en la mayoría de los procesos fisiológicos neuronales se tiene biestabilidad. Para un intervalo de valores $I_0 \in [0.99 \leq I_{syn} \leq 1.13358\mu A/cm^2]$ tenemos dos atractores, un atractor puntual y un ciclo límite, y por eso podemos llamar a este intervalo como *intervalo de bifurcación*, en éste hay biestabilidad debido a los dos atractores.

En el *intervalo de bifurcación* dependiendo de dónde se consideren las condiciones iniciales pueden generarse espigas, de ahí la necesidad de delimitar las regiones de atracción. Para describir la región de atracción del atractor puntual busquemos y encontremos otro

ciclo límite estable por Poincaré en tiempo inverso. El considerar condiciones iniciales en la región de atracción del atractor puntual la trayectoria no abandona la región de atracción del atractor puntual, no hay generación de espigas, pero al considerarlas en la región del ciclo límite tienden a irse al ciclo límite y se generan trenes de espigas. Lo anterior es importante para determinar las condiciones de reposo de la neurona aferente primaria.

Finalmente, desde el punto de vista matemático es importante determinar a qué tipo de sistemas pertenece el modelo estudiado, afirmamos que para cada I_{st} constante en un intervalo abierto $(0, I_{syn}^*)$ y $(I_{syn}^*, I_{syn}^{**})$ este sistema es un sistema dinámicamente "grosiers", es decir, es estable estructuralmente, en esos intervalos no cambia la dinámica del modelo.

Estocastizamos el modelo de la forma más simple [27], en el capítulo III modificamos estocásticamente el modelo determinístico y para intensidades muy pequeñas existe resonancia estocástica $\gamma_0 \in [0.1, 0.3]$. Observamos que se da un fenómeno de ráfaga, este fenómeno también es posible observarlo en la naturaleza. Comprobamos que como en otros trabajos (véase [23, 27, 56, 67, 68]), es posible abandonar la región de atracción del atractor puntual, es decir, la neurona que inicialmente estaba en estado de reposo genere espigas, al añadir ruido blanco gaussiano como corriente adicional y de la forma más simple. El número de espigas que se generan está en función de la intensidad de ruido blanco que se usa. Al incrementar el valor de la intensidad del ruido blanco se observaron amplitudes muy grandes de más $150mV$ para una intensidad de $\gamma_0 = 7$, estas intensidades aplicadas a experimentos físicos pueden dañar la salud, por eso sólo consideramos intensidades pequeñas, $\gamma_0 = 0.2\mu A/cm^2$.

Por último, se cumplió otro objetivo del presente trabajo, en el capítulo IV sintetizamos un algoritmo de estimulación galvánica para simular el reflejo vestíbulo-ocular, que posteriormente se usará en el entrenamiento de pilotos y en la prótesis vestibular. Al considerar $\gamma_0 \neq 0$ y distintos valores de γ_1 pequeños es posible observar el fenómeno de ráfaga. Si $\gamma_0 \neq 0$ y distintos valores de γ_1 entonces es posible modificar la señal de salida de la neurona aferente primaria, hay de 24 a 69 espigas.

De lo anterior podemos concluir que se han alcanzado los objetivos del trabajo de esta tesis. Al conocer completamente el modelo modificado y simplificado de HH propuesto por Soto-Alexandrov, determinamos las condiciones en las cuales la neurona se encuentra en reposo y cómo se puede estimular para que abandone esa condición de reposo y genere espigas. Fue posible modificar matemáticamente la respuesta de la neurona aferente primaria al estimularla galvánicamente.

Aún existen cosas por investigar y problemas abiertos que quedan pendientes, falta determinar si existen otro tipo de bifurcaciones antes del primer punto de bifurcación de Andronov Hopf y su efecto en la descarga de la neurona. También no se ha puesto a prueba la efectividad del algoritmo en experimentos fisiológicos, aunque ya se han realizado algunas pruebas no contamos con resultados concluyentes.

También, queda pendiente toda vez que se ha optimizado el algoritmo introducirlo en la computadora de la prótesis vestibular y realizar experimentos para probar su eficacia. En el capítulo IV mencionamos que este algoritmo se usará en una prótesis vestibular así como para simulación dinámica para pilotos, estas partes faltan por concluir y probar.

Otro de los problemas abiertos que deja el presente trabajo es implementar el algoritmo en la simulación dentro del proyecto del INAOE y estudiar los resultados obtenidos. Así mismo en caso de que se requiera ajustar el algoritmo a las necesidades que surjan de los experimentos y las simulaciones.

En resumen, las conclusiones y resultados principales de este trabajo de tesis son:

1. La existencia de un intervalo de bifurcación en la vecindad izquierda del punto de bifurcación de Andronov Hopf.

La presencia en esta vecindad de un ciclo límite estable por tiempo inverso que corresponde al teorema de Andronov-Leantovich (L , una constante de Lyapunov positiva) (véase [6, 49, 59]).

2. El modelo de HH con modificaciones y simplificaciones según los resultados experimentales del laboratorio de neurofisiología del Dr. Soto es un modelo dinámico biestable cuando la corriente de estímulo es constante y pertenece al intervalo de bifurcación.
3. Según el primer esquema de [27] de estocastización del modelo de HH es posible obtener el fenómeno de ráfaga ("bursting").
4. En el último capítulo se demostró matemáticamente que es posible simular el reflejo vestibulo ocular [6].

Apéndice A

Apéndice I

Prueba de Shapiro Wilk

Para determinar si una muestra tiene cierta distribución se realizan pruebas de bondad, una de ellas es muy propicia cuando el tamaño de la muestra es pequeño, $n \leq 50$, corresponde a los autores Samuel S. Shapiro y Martin B. Wilk y fue publicada en 1965, actualmente se le conoce como prueba de Shapiro-Wilk [43].

Sean x_1, x_2, \dots, x_n una realización de X_1, X_2, \dots, X_n y se desea probar la hipótesis de que los datos tienen una distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk consiste en calcular la estadística de prueba W suponiendo que la muestra aleatoria proveniente de una distribución normal. La estadística W está dada por [43]:

$$W_c = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i x_i)^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = \frac{\left(\sum_{i=1}^k a_{n-i+1} (x_{n-i+1} - x_i)\right)^2}{(n-1)S_{n-1}^2} \quad (\text{A.1})$$

donde las x_i son los valores de la i -ésima estadística en orden, a_i es el i -ésimo elemento del vector:

$$a = (a_1, a_2, \dots, a_n)^T = \frac{m^T V^{-1}}{(m^T V^{-1} m)^{1/2}} \quad (\text{A.2})$$

Con $m = (m_1, m_2, \dots, m_n)^T$ y las m_1, m_2, \dots, m_n son los valores esperados de las estadísticas de orden de las variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas tomadas de una distribución normal estándar de tamaño n , y V es la matriz de varianzas y covarianzas de esas estadísticas de orden n , $k = \frac{n}{2}$ [43].

Para calcular a , es necesario conocer m y V . Sin embargo, ya que V sólo se conoce para tamaños de muestra $n \leq 20$, Royston (1995) desarrolló un algoritmo para calcular una aproximación de a para muestras de tamaño $3 \leq n \leq 5000$.

Consideramos la siguiente regla de decisión:

- Se rechaza la hipótesis a un nivel de significancia α si: $W_c < W_{t,\alpha,n}$. Donde $W_{t,\alpha,n}$ es un valor de la tabla (A.2)) que corresponde a un nivel de significancia de α .
- Se rechaza si el valor de W_c es muy pequeño.

A continuación mostramos los valores de las tablas usados para la prueba de Shapiro Wilk.

Tabla de valores para la prueba de Shapiro Wilk.

	i								
n	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0.7071	0.7071	0.6872	0.6646	0.6431	0.6233	0.6052	0.5888	0.5739
2	–	0.0000	0.1677	0.2413	0.2806	0.3031	0.3164	0.3244	0.3291
3	–	–	–	0.0000	0.0875	0.1401	0.1743	0.1976	0.2141
4	–	–	–	–	–	0.0000	0.0561	0.9470	0.1224
5	–	–	–	–	–	–	–	0.0000	0.0339

Tabla A.1: Coeficientes $\{a_{n-i+1}\}$ para la prueba de normalidad de Shapiro Wilk [43]

	i									
n	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	0.5601	0.5475	0.5359	0.5251	0.5120	0.5056	0.4968	0.4886	0.4808	0.4734
2	0.3315	0.3325	0.3325	0.3318	0.3306	0.3290	0.3273	0.3253	0.3232	0.3211
3	0.2260	0.2347	0.2412	0.2460	0.2495	0.2521	0.2540	0.2553	0.2561	0.2565
4	0.1429	0.1586	0.1707	0.1802	0.1878	0.1939	0.1988	0.2027	0.2059	0.2085
5	0.0695	0.0922	0.1099	0.1240	0.1353	0.1447	0.1524	0.1587	0.1641	0.1686
6	0.0000	0.0303	0.0539	0.0727	0.0880	0.1005	0.1109	0.1197	0.1271	0.1334
7	–	–	0.0000	0.0240	0.0433	0.0593	0.0725	0.0837	0.0932	0.1013
8	–	–	–	–	0.0000	0.0196	0.0359	0.0496	0.0612	0.0711
9	–	–	–	–	–	–	0.0000	0.0163	0.0303	0.0422
10	–	–	–	–	–	–	–	–	0.0000	0.0140

n	i									
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	0.4643	0.4590	0.4542	0.4493	0.4450	0.4407	0.4366	0.4328	0.4291	0.4254
2	0.3185	0.3156	0.3126	0.3098	0.3069	0.3043	0.3018	0.2992	0.2968	0.2944
3	0.2578	0.2571	0.2563	0.2554	0.2543	0.2533	0.2522	0.2510	0.2499	0.2484
4	0.2119	0.2131	0.2139	0.2145	0.2148	0.2151	0.2152	0.2151	0.2150	0.2148
5	0.1736	0.1764	0.1787	0.1807	0.1822	0.1836	0.1848	0.1857	0.1864	0.1870
6	0.1399	0.1443	0.1480	0.1512	0.1539	0.1563	0.1584	0.1601	0.1616	0.1630
7	0.1092	0.1150	0.1201	0.1245	0.1283	0.1316	0.1346	0.1372	0.1395	0.1415
8	0.0804	0.0878	0.0941	0.0997	0.1046	0.1089	0.1128	0.1162	0.1192	0.1219
9	0.0530	0.0618	0.0696	0.0764	0.0823	0.0876	0.0923	0.0650	0.1002	0.1036
10	0.0263	0.0368	0.0459	0.0539	0.0610	0.0672	0.0728	0.0778	0.0822	0.0862
11	0.0000	0.0122	0.0228	0.0321	0.0403	0.0476	0.0540	0.0598	0.0650	0.0697
12	–	–	0.0000	0.0107	0.0200	0.0284	0.0358	0.0424	0.0483	0.0537
13	–	–	–	–	0.0000	0.0094	0.1780	0.0253	0.3200	0.0381
14	–	–	–	–	–	–	0.0000	0.0084	0.0159	0.0227
15	–	–	–	–	–	–	–	–	0.0000	0.0076

n	i									
	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
1	0.4220	0.4188	0.4156	0.4127	0.4096	0.4068	0.4040	0.4015	0.3989	0.3964
2	0.2921	0.2898	0.2876	0.2854	0.2831	0.2813	0.2794	0.2774	0.2455	0.2737
3	0.2475	0.24630, 0.24439	0.2439	0.2427	0.2415	0.2403	0.2391	0.2380	0.2368	
4	0.2145	0.2141	0.2137	0.2132	0.2127	0.2121	0.2116	0.2110	0.2101	0.2098
5	0.1874	0.1878	0.1880	0.1882	0.1883	0.1883	0.1883	0.1881	0.1880	0.1878
6	0.1641	0.1651	0.1660	0.1667	0.1673	0.1678	0.1683	0.1686	0.1689	0.1691
7	0.1433	0.1449	0.1463	0.1475	0.1487	0.1496	0.1505	0.1513	0.1520	0.1526
8	0.1243	0.1265	0.1284	0.1301	0.1317	0.1331	0.1344	0.1356	0.1366	0.1376
9	0.1066	0.1093	0.1118	0.1140	0.1160	0.1179	0.1196	0.1211	0.1225	0.1237
10	0.0899	0.0931	0.0961	0.0988	0.1013	0.1036	0.1056	0.1075	0.1092	0.1108
11	0.0739	0.0777	0.0812	0.0844	0.0873	0.0900	0.0924	0.0947	0.0967	0.0986
12	0.0585	0.0629	0.0669	0.0706	0.0739	0.0770	0.0798	0.0824	0.0848	0.0870
13	0.0435	0.0485	0.0530	0.0572	0.0610	0.0645	0.0677	0.0706	0.0733	0.0759
14	0.2890	0.0344	0.0395	0.0441	0.0484	0.0523	0.0559	0.0582	0.0622	0.0651
15	0.1440	0.0206	0.0262	0.0314	0.0361	0.0404	0.0444	0.0481	0.0515	0.0546
16	0.0000	0.0068	0.0131	0.0187	0.0239	0.0287	0.0331	0.0372	0.0409	0.0444
17	–	–	0.0000	0.0062	0.0119	0.0172	0.0220	0.0264	0.0305	0.0343
18	–	–	–	–	0.0000	0.0057	0.0110	0.0158	0.0203	0.0244
19	–	–	–	–	–	–	0.0000	0.0053	0.0101	0.0146
20	–	–	–	–	–	–	–	–	0.0000	0.0049

n	i									
	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
1	0.3940	0.3917	0.3894	0.3872	0.3850	0.3830	0.3808	0.3789	0.3770	0.3751
2	0.2719	0.2701	0.2684	0.2667	0.2651	0.2635	0.2620	0.2604	0.2589	0.2574
3	0.2357	0.2345	0.2334	0.2323	0.2313	0.2302	0.2291	0.2281	0.2271	0.2260
4	0.2091	0.2085	0.2078	0.2072	0.2065	0.2058	0.2052	0.2045	0.2038	0.2032
5	0.1876	0.1874	0.1871	0.1868	0.1865	0.1862	0.1859	0.1855	0.1851	0.1847
6	0.1693	0.1694	0.1695	0.1695	0.1695	0.1695	0.1695	0.1693	0.1692	0.1691
7	0.1531	0.1535	0.1539	0.1542	0.1545	0.1548	0.1550	0.1551	0.1553	0.1554
8	0.1384	0.1392	0.1398	0.1405	0.1410	0.1415	0.1420	0.1423	0.1427	0.1430
9	0.1249	0.1259	0.1269	0.1278	0.1286	0.1293	0.1200	0.1306	0.1312	0.1317
10	0.1123	0.1136	0.1149	0.1160	0.1170	0.1180	0.1189	0.1197	0.1205	0.1212
11	0.1004	0.1020	0.1035	0.1049	0.1062	0.1073	0.1085	0.1095	0.1105	0.1113
12	0.0891	0.0909	0.0927	0.0943	0.0959	0.0972	0.0986	0.0998	0.1010	0.1020
13	0.0782	0.0804	0.0824	0.0842	0.0860	0.0876	0.0892	0.0906	0.0919	0.0932
14	0.0677	0.0701	0.0724	0.0745	0.0765	0.0783	0.0801	0.0817	0.0832	0.0846
15	0.0575	0.0602	0.0628	0.0651	0.0673	0.0694	0.0713	0.0731	0.0748	0.0764
16	0.0476	0.0506	0.0534	0.0560	0.0584	0.0607	0.0628	0.0648	0.0667	0.0685
17	0.0379	0.0411	0.0442	0.0471	0.0497	0.0522	0.0546	0.0568	0.0588	0.0608
18	0.0283	0.0318	0.0352	0.0383	0.0412	0.0439	0.0465	0.0489	0.0511	0.0532
19	0.0188	0.0227	0.0263	0.0296	0.0328	0.0357	0.0385	0.0411	0.0436	0.0459
20	0.0094	0.0136	0.0175	0.0211	0.0245	0.0277	0.0307	0.0335	0.0361	0.0386
21	0.0000	0.0045	0.0087	0.0126	0.0163	0.0197	0.0229	0.0259	0.0288	0.0314
22	–	–	0.0000	0.0042	0.0081	0.0118	0.0153	0.0185	0.0215	0.0244
23	–	–	–	–	0.0000	0.0039	0.0076	0.1110	0.0143	0.0174
24	–	–	–	–	–	–	0.0000	0.0037	0.0071	0.0104
25	–	–	–	–	–	–	–	–	0.0000	0.0035

n/p	0.01	0.02	0.05	0.1	0.2	0.5	0.91	0.95	0.99
3	0.753	0.756	0.767	0.789	0.959	0.998	0.999	1.000	1.000
4	0.687	0.707	0.748	0.792	0.935	0.987	0.992	0.996	0.997
5	0.686	0.715	0.762	0.806	0.927	0.979	0.986	0.991	0.993
6	0.713	0.743	0.788	0.826	0.927	0.974	0.981	0.986	0.989
7	0.730	0.760	0.803	0.838	0.928	0.972	0.979	0.985	0.988
8	0.749	0.778	0.818	0.851	0.932	0.972	0.978	0.984	0.987
9	0.764	0.791	0.829	0.859	0.935	0.972	0.978	0.984	0.986
10	0.781	0.806	0.842	0.869	0.938	0.972	0.978	0.983	0.986
11	0.792	0.817	0.850	0.876	0.940	0.973	0.979	0.984	0.986
12	0.805	0.828	0.859	0.883	0.943	0.973	0.979	0.984	0.986
13	0.814	0.837	0.866	0.889	0.945	0.974	0.979	0.984	0.986
14	0.825	0.846	0.874	0.895	0.947	0.975	0.980	0.984	0.986
15	0.835	0.855	0.881	0.901	0.950	0.975	0.980	0.984	0.987
16	0.844	0.863	0.887	0.906	0.952	0.976	0.981	0.985	0.987
17	0.851	0.869	0.892	0.910	0.954	0.977	0.981	0.985	0.987
18	0.858	0.874	0.897	0.914	0.956	0.978	0.982	0.986	0.988
19	0.863	0.879	0.901	0.917	0.957	0.978	0.982	0.986	0.988
20	0.868	0.884	0.905	0.920	0.959	0.979	0.983	0.986	0.988
21	0.873	0.888	0.908	0.923	0.960	0.980	0.983	0.987	0.989
22	0.878	0.892	0.911	0.926	0.961	0.980	0.984	0.987	0.989
23	0.881	0.895	0.914	0.928	0.962	0.981	0.984	0.987	0.989
24	0.884	0.898	0.916	0.930	0.963	0.981	0.984	0.987	0.989
25	0.888	0.901	0.918	0.931	0.964	0.981	0.985	0.988	0.989

Tabla A.2: Tabla de valores n/p para la prueba Shapiro-Wilk [43].

Bibliografía

- [1] Aidley D., 1998, *The Physiology of Excitable Cells*, Cambridge, Universal Press, EEUU.
- [2] Alcaraz V.M., 2000, *Estructura y función del sistema nervioso: recepción sensorial y estados del organismo*, Ed. El Manual Moderno.
- [3] Alexandrov V.V., Vega R., Soto E., Alexandrova T. B., García T., 2006, *Modification of Hodgkin-Huxley mathematical model for the primary neuron of vestibular apparatus*, Moscow University Mechanics Bulletin, Vol. 5, páginas:65-68.
- [4] Shulenina N.E.,Tikhonova K.V., Angeles V.M.A.L., Reyes R.M., Vega R., Soto E., Alexandrova T. B., Alexandrov V.V., Junio 2015, *An output signal correction algorithm for Vestibular Mechanoreceptor to stimulate passive turns*, Mechanical Bulletin, Universidad de Moscú, Vol. 70, Núm. 5, páginas: 67-71.
- [5] Alexandrova T. B., Alexandrov V.V., Vega R., Soto E., Reyes R.M.,Tikhonova K.,Angeles V.M.A.L., 29 de Junio a 2 de Julio 2015, *The correction of the Vestibular System inertial biosensors*, Congresso de Métodos Numéricos em Engenharia 2015, Lisboa, APMTAC.
- [6] Alexandrova T. B., Alexandrov V.V., Konovalenko I.,Reyes R.M., 2017, *Simulación del reflejo vestibulo ocular en la plataforma de Stweart*, Moscow University Mechanics Bulletin, por publicar.
- [7] Angeles V. M.A.L., 2009, *Análisis matemático y computacional del modelo de Hodgkin-Huxley modificado y simplificado de tres ecuaciones diferenciales de primer orden*, Tesis de Maestría, FCFM, BUAP, México.
- [8] Baloh R. W. *et al.*, 2011, *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*, Oxford University Press, páginas:3-5.
- [9] Castillo Q.G., 2010, *Método local de identificación y análisis computacional de parámetros probabilísticos en modelos tipo Hodgkin - Huxley*, Tesis de Doctorado, FCFM, BUAP.
- [10] Cervantes *et al.*, 2015, *Modelización matemática, Principios y aplicaciones*, Textos Científicos, BUAP.
- [11] Coro A.F., 1996, *Fisiología celular*, Texto científicos, BUAP.

- [12] Cronin J., 1987, *Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory*, Cambridge University Press.
- [13] Cubillo L. *et al.*, 2015, *Neurorehabilitación y la transdisciplinaria de las neurociencias ante la frontera del conocimiento*, Primer Congreso Iberoamericano de neurorehabilitación, Compilación, CMUCH.
- [14] Dabdoub A. *et al.*, 2016, *The primary auditory neurons of the mammalian Cochlea*, Springer, páginas:1-3.
- [15] Dai C. *et al.*, 2011, *Effects of vestibular prosthesis electrode implantation and stimulation on hearing in rhesus monkeys*, Hearing Res., Vol. 277, páginas:204-210.
- [16] Deco G. *et al.*, 2010, *The noisy brain: stochastic dynamics as a principle of brain function*, Oxford University Press, EEUU.
- [17] DiGiovanna J. *et al.*, 2012, *Alignment of angular velocity sensors for a vestibular prosthesis*, J. NeuroEngine Rehab., Vol. 9, páginas:1-14.
- [18] Enderle J., 2010, *Models of Horizontal Eye Movements Part I and Part 2*, Morgan and Claypool.
- [19] Fitzpatrick R.C. *et al.*, 2004, *Probing the human vestibular system with galvanic stimulation*, J Appl Physiol, Vol. 96, páginas:2301-2316.
- [20] Fitzhugh R., 1961, *Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory*, Biophysical Journal, Vol. 1, páginas:445-466.
- [21] FitzHugh R., *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane*, Biophysical Journal, Vol. 1, páginas:444-466.
- [22] Flores U. A. R. *et al.*, 2001, *El Sistema vestibular: aspectos generales y neurodesarrollo.*, UAM-PUIS, páginas:181-208.
- [23] Fox *et al.*, 1994, *Emergent collective behavior in large number of globally coupled independently stochastic ion channels*, Physical Review E., Vol. 49, Núm. 4, páginas:3421-3431.
- [24] García T.R., 2007, *Modelación Matemática del Sistema Mecanorreceptor Tipo II del Aparato Vestibular*, Tesis de Doctorado, FCFM, BUAP.
- [25] Gerasimos G. Rigatos, 2015, *Advanced Models of Neural Networks*, Springer-Verlag.
- [26] Gila L. *et al.*, 2009, An. Sist. Sanit. Navar, Vol. 32, páginas:9-26.
- [27] Goldwyn J.H. *et al.*, 2011, *The what and where of adding channel noise to the Hodgkin-Huxley equations*, Computational Biology, Vol. 7, Núm.11.
- [28] Gong W. *et al.*, Febrero 2002, *System design and performance of a unilateral horizontal semicircular canal prosthesis using patterned electrical simulation*, Vol. 49, Núm. 2, IEEE, páginas: 175-181.

- [29] Guyton A.C., 1994, *Anatomía y fisiología del sistema nervioso*, Medica Panamericana.
- [30] Helminski J. *et al.*, 2007, *Vestibular Rehabilitation*, Herdman.
- [31] Hodgkin A.L. *et al.*, 1952, *A quantitative description of membrane, current and its application to conduction and excitation in nerve*, Physiological laboratory of Cambridge, *Journal of Physiology*, vol. 117, páginas:500-544.
- [32] Izhikevich E., 2007, *Dynamical Systems in Neuroscience: The geometry of excitability and bursting*, Prensa de MIT.
- [33] Izhikevich E., 2000, *Neural Excitability, spiking and bursting*, *International Journal and Chaos*, Vol. 10, Núm. 6, páginas: 1171-1266.
- [34] Jacobson G.P. *et al.*, 1997, *Balance Function, Assessment and Management*, Plural Publishing INC, páginas: 3-5.
- [35] Keener J., 1998, *Mathematical Physiology*, Springer.
- [36] Koch C., 1999, *Biophysics of computation*, Oxford University Press.
- [37] Leigh *et al.*, *Estudios electrofisiológicos en el mono han identificado regiones del córtex cerebral que recibe inputs vestibulares.*
- [38] Leviatan B. I. *et al.*, 1997, *The Neuron, Molecular Biology*, Oxford University Press.
- [39] Limón A., 2004, *Electrofisiología de las Neuronas del Ganglio Vestibular de Scarpa en Cultivo*, Instituto de Fisiología, BUAP.
- [40] Liu J. *et al.*, 2003, *An electronic Prosthesis Mimicking the Dynamics Vestibular Function*, *IEEE*, páginas:996-1000.
- [41] McKiernan E. *et al.*, *Relating ion channel expression, bifurcation structure, and diverse firing patterns in a model of an identified motor neuron*, *Journal of Computational Neuroscience*, ISSN 0929-5313.
- [42] Moehlis J., 2006, *Canards for a Reduction of the Hodgkin-Huxley equations*, *Mathematical Biology*, página:141-153.
- [43] Morales R. L., 2010, *Análisis de Inferencia Estadística (Prueba de Hipótesis)*, Tesis de Licenciatura, Chapingo, Texcoco.
- [44] Morris *et al.*, 1981, *Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber*, *Biophysical Society*, Vol. 35, páginas: 193-213.
- [45] Moore S.T. *et al.*, 2011, *Galvanic vestibular stimulation as an analogue of spatial disorientation after spaceflight*, *Aviat. Space Environ Med.*, Vol. 82, páginas: 535-542.
- [46] Moser E. I. *et al.*, Febrero 2008, *Place cells, grid cells, and the brain spatial representation system*, Vol. 31, *Annu. Rev. Neurosci.*, páginas=69-89.

- [47] Nutall A., 1986, *Neurobiology of hearing: The Cochlea*, Raven Press, EEUU.
- [48] Perko L., 2001, *Differential Equations and Dynamical System*, Springer.
- [49] Przybycin J., 1999, *On bifurcation intervals for nonlinear eigenvalue problems*, *Anales Polonici Mathematici*. páginas:39-46.
- [50] Remedios S.L, 2016, *Estudio de bifurcaciones en un modelo biofísico de excitabilidad celular*, Tesis de Maestría, FCFM-BUAP.
- [51] Reyes R. M., 2011, *Diseño Computacional del Simulador Dinámico de Estabilización de la Postura Vertical*, Tesis de Doctorado. FCFM, BUAP.
- [52] Reyes R., 2002, *Sistemas de ecuaciones*, BUAP.
- [53] Reyes A.B. *et al.*, 2008, *Mammalian peripheral circadian oscillators are temperature compensated*, *J. Biol. Rhythms*, Vol. 23, páginas: 95-98.
- [54] Rinzel J., 2007, *Excitation dynamics: insights from simplified membrane models*, *Federation Proceedings*, Vol. 44, páginas:2944-2946.
- [55] Rinzel J., 1980, *Control of repetitive firing in squid axon membrane as a model for a neurooscillator*, *J phygiol.*, Vol. 305, páginas:377-395.
- [56] Rowat P., 2007, *Interspike Interval statistics in the stochastic Hodgkin Huxley Model: Coexistence of gamma frequency burst and highly irregular firing*, *Neural computation*, Vol. 19, páginas:1215-1250.
- [57] V. A. Sadovnichii, V. V. Alexandrov, T. B. Alexandrova, R. Vega, and E. Soto, 2011, *On the automatic correction of vestibular-sensori conflict under weightlessness conditions os space, based galvanic stimulation principle and on mathematical and computer modeling*, *Moscow Bulletin University*, páginas: 70-75.
- [58] Schubert M.C. *et al.*, 2005, *Balance Function*, Plural Pubising.
- [59] Shilnikov L.*et al.*, 2001, *Methods of qualitative theory in nonlinear dynamics*, Tomo I y II, World Scientific, Singapore.
- [60] Shkel A.M.*et al.*, 2006, *An electronic mimicking the dynamic vestibular function*, *Audiol Neurotol*, Vol. 11, páginas:113-122.
- [61] Soto E.*et al.*, 1998, *El sistema Vestibular. Fisiología:células, órganos y sistemas*, Fondo de Cultura Económica, Tomo V, páginas:173-183.
- [62] Soto E.*et al.*, S/N, *Características morfológicas y electrofisiológicas de las neuronas del ganglio vestibular en cultivo*, *Gaceta Médica de México*, páginas:1-13.
- [63] Strominger N. L. *et al.*, 2012, *Noback's Human Nervous System*, Humana Press.
- [64] Simiu E., 2002, *Chaotic Transitions in Deterministic and Stochastic Dynamical Systems*, Princeton University Press, Princeton and Oxford.

- [65] Tikhonov A. N. *et al.*, 1985, *Differential Equations*, Springer-Verlag.
- [66] Troy C.W., 1978, *The bifurcation of periodic solutions in de Hodgkin Huxley equations*, Quarterly of applied mathematics.
- [67] Tuckwell H. C. *et al.*, *Moment analysis of the Hodgkin-Huxley system with additive noise*, Max Planck Institute for Mathematics in the Sciences, Vol. 22.
- [68] Tuckwell C.H., 2005, *Spike in a stochastic Hodgkin Huxley system*, ByoSystems, Vol. 80, páginas:25-36.
- [69] Tuckwell C.H. *et al.*, 2012, *Analysis of inverse stochastic resonance and the long-term firing of Hodgkin-Huxley neurons with Gaussian white noise*, Max Planck Institute for Mathematics in the Sciences, Vol. 22.
- [70] Von Baumgarten RJ *et al.*, 1979, *A model for vestibular function in altered gravitational states*, Vol. 17, Life Sciences and Space Research. páginas:161-170.

BRIEF COMMUNICATIONS

An Output Signal Correction Algorithm for Vestibular Mechanoreceptors to Simulate Passive Turns

V. V. Aleksandrov^a, T. B. Aleksandrova^b, A. Angeles Vaskes^c, R. Vega^d,
M. Reies Romero^e, E. Soto^f, K. V. Tikhonova^g, and N. E. Shulenina^h

^a Moscow State University, Faculty of Mechanics and Mathematics,
Leninskie Gory, Moscow, 119899, Russia; e-mail: vladimiralexandrov366@hotmail.com

^b Moscow State University, Faculty of Mechanics and Mathematics,
Leninskie Gory, Moscow, 119899, Russia; e-mail: vladimiralexandrov366@hotmail.com

^c Autonomous University of Puebla, Institute of Physiology,
Puebla, Pue. 7200, Mexico; e-mail: esoto24@gmail.com

^d Autonomous University of Puebla, Institute of Physiology,
Puebla, Pue. 7200, Mexico; e-mail: esoto24@gmail.com

^e Autonomous University of Puebla, Institute of Physiology,
Puebla, Pue. 7200, Mexico; e-mail: esoto24@gmail.com

^f Autonomous University of Puebla, Institute of Physiology,
Puebla, Pue. 7200, Mexico; e-mail: esoto24@gmail.com

^g Moscow State University, Faculty of Mechanics and Mathematics,
Leninskie Gory, Moscow, 119899, Russia; e-mail: vladimiralexandrov366@hotmail.com

^h Moscow State University, Faculty of Mechanics and Mathematics,
Leninskie Gory, Moscow, 119899, Russia; e-mail: neshul@yandex.ru

Received March 27, 2015; in final form, June 24, 2015

Abstract—The possibility of output signal correction for the inertial mechanoreceptors of the human vestibular apparatus using additional information is discussed.

DOI: 10.3103/S0027133015050052

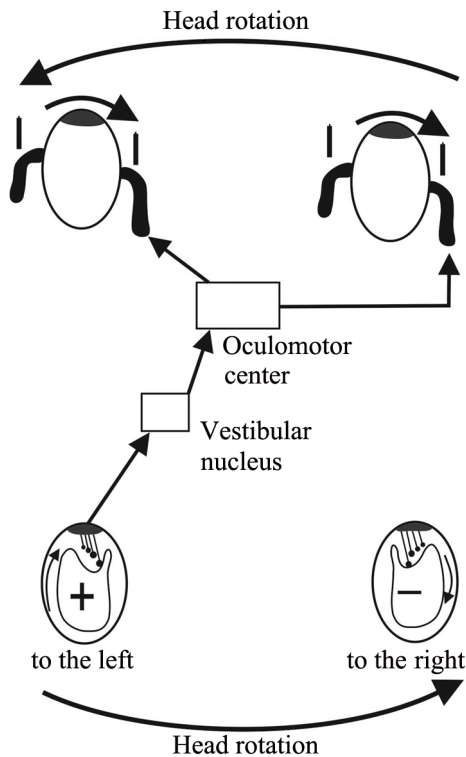


Fig. 1. Functional scheme of the reaction of semicircular canals to the head rotation.

1. INTRODUCTION

On the basis of the results obtained by M.-B. Moser and E. I. Moser, it is possible to specify the contour and structure of the human bionavigation system. Since 1970th, various aided inertial navigation systems are widely employed in the theory and practice of navigation when the correction of output signals is performed using additional information. It is interesting to study the possibility of output signal correction for the inertial mechanoreceptors of the human vestibular apparatus.

In this paper we discuss such a possibility by the example of the vestibulo-ocular reflex simulation using the training limited mobility equipment. The majority of aircraft test benches are designed on the basis of Stewart platform kinematic schemes. All of them are characterized by geometric displacement constraints. For example, in the case of supporting-type benches with six degrees of freedom, the horizontal rotation is possible only by an angle of 15–20° when a hydrocylinder moves at a distance of 1 m. Other schemes are not able to perform such an operation. Thus, the vestibulo-ocular reflex simulation is impossible or inefficient. When the personally controlled motion is visually simulated, the absence of the corresponding reaction of the vestibular apparatus leads to the quality loss in the piloting simulation.

Let us assume that a personally controlled object performs the straight-line motion. After a while, the object turns to the left in a horizontal plane. A pilot should maintain the line of sight.

Thus, we consider the passive turn and the corresponding vestibulo-ocular reflex. In order to simulate the reaction of lateral semicircular canals in accordance with a real reaction (Fig. 1), it is necessary to increase the spike repetition rate for the action potential of primary afferent neurons in the left canal and to decrease the pulsation frequency of the action potential for the primary afferent neurons of the right canal [1]. Below we consider the possibility of such a correction in the framework of our previously-proposed mathematical model [1, 2].

2. A SIMPLIFIED HODGKIN–HUXLEY MODEL OF PRIMARY AFFERENT NEURON ACTIVITY IN THE VESTIBULAR APPARATUS

Let us discuss the generation process of the action potential when this process can be considered as self-oscillations with a constant amplitude and with a variable frequency. Here we do not consider the propagation of these self-oscillations in the form of autowaves.

The mathematical model based on the Hodgkin–Huxley equations [3] is modified in [4, 5] according to the experimental results obtained for the vestibular afferent neurons of rats. Contrary to the models discussed in [6, 7], thus, our model is based on the physiological parameters measured experimentally for the mammalian vestibular apparatus. Our model contains the potassium current inactivation parameter whose dynamics is described by the Kolmogorov equation for the Markovian processes with a discrete number of states.

Our modification of the Hodgkin–Huxley equations consists in the following.

(i) In the representation of the potassium current I_K , the inactivation parameter h_K for I_K is introduced. In this connection, we use the Kolmogorov equation expressed in terms of the mean value of this parameter.

(ii) A decrease of the order of our mathematical model is mathematically substantiated because of the smallness of the parameter τ_m used at the derivative in the subsystem describing the dynamics in terms of the mean value of the activation parameter m for the sodium current I_{Na} .

(iii) The integral $n + h = C = \text{const}$, where n is the activation parameter for I_K and h is the inactivation parameter for I_{Na} , is used to simplify the Hodgkin–Huxley model in many publications (see [1]). In our model, according to the available experimental data, this integral is modified as $n + h = C(V)$, where V is the action potential for the primary neuron.

Thus, our model can be represented in the form of the third-order Cauchy equations with a small parameter in the right-hand side of the equation describing the dynamics of the new parameter h_K [1].

Equating the above small parameter to zero, we represent the simplified version of our modified model of primary afferent neuron activity as

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{\text{syn}} - I_{Na} - I_K - I_L, \quad (1)$$

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = (n_\infty(V) - n)Q, \quad (2)$$

where

$$I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3(V) (C(V) - n) (V - V_{Na}), \quad I_K = g_K n^4 h_K (V - V_K), \quad I_L = g_L (V - V_L),$$

$$C(V) = n_\infty(V) + h_{Na\infty}(V),$$

$$m_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(V+33.8)}{5.2}\right)}, \quad h_{Na}(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V+60.5}{9.9}\right)},$$

$$n_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(V+35)}{5}\right)}, \quad \tau_n(V) = \frac{68}{\exp\left(\frac{25+V}{-15}\right) + \exp\left(\frac{30+V}{20}\right)}.$$

Here I_{syn} is the synaptic current; I_L is the leakage current; V is the membrane potential of the afferent neuron; C_m is the membrane capacity of the nerve cell; n is the parameter describing the process of potassium current activation and corresponding to

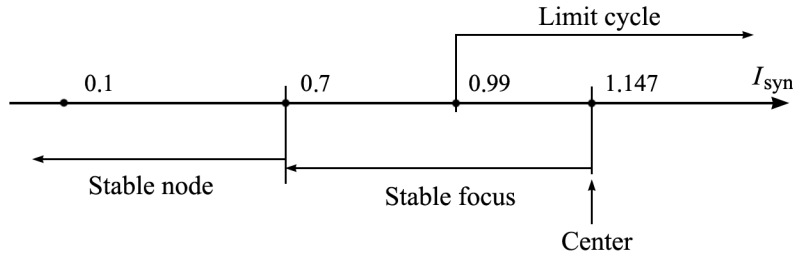


Fig. 2. A stability analysis of the system for various values of the constant synaptic current.

to the probability of absence of sodium current inactivation particles; τ_n is the time constant of the process of potassium current activation; n_∞ and m_∞ are the stationary values of the activation processes for the sodium and potassium currents, respectively; h_{Na_∞} and h_{K_∞} are the stationary values of the inactivation processes for the sodium and potassium currents, respectively; Q is the temperature dependence factor introduced because of the difference between the physiological temperature and the room temperature (20–25°C), since the parameters of our model are measured at room temperature.

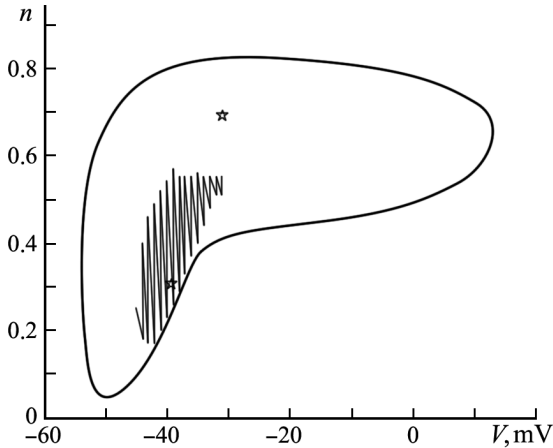


Fig. 3. Singular points of the system: the limit cycle for model (1), (2) with the initial conditions $(-45.66 \text{ mV}; 0,11)$ for $I_{\text{syn}}^0 = 1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (the solid line); the upper singular point corresponds to the unstable focus $(-30.957 \text{ mV}; 0.692)$; the lower singular point corresponds to the stable focus $(-39.113 \text{ mV}; 0.305)$ with the attraction region (the dashed line).

3. A GALVANIC STIMULATION ALGORITHM FOR THE VESTIBULAR APPARATUS TO SIMULATE THE VESTIBULO-OCULAR REFLEX

The number of publications devoted to the experimental studies of the galvanic stimulation for the vestibular apparatus is constantly increasing in recent years [8]. At the Cell Neurophysiology Laboratory of Autonomous University of Puebla (Mexico), a safe placement of 4 electrodes on the mastoid process of the occipital bone is proposed.

Figure 4 illustrates a scheme of galvanic stimulation corresponding to this approach. In order to form the signals of galvanic stimulation using the two electrodes in the left part of the corrector, we choose a structure of the correction algorithm according to our experiment discussed in the Section 1 of this paper. Since the straight-line motion is performed before the turn, the reaction of the lateral semicircular canals is absent and the value of the constant synaptic current in (1) belongs to the left neighborhood of the bifurcation point. Now we assume that this value belongs to the bifurcation interval (Fig. 2) and that the initial conditions of system (1), (2) belong to the attraction region of the point attractor (Fig. 3). In order to choose the shape of the input signal for the galvanic stimulation, hence, we can use the linear equations expressed in terms of deviations from the stable focus. To accomplish this, we consider the time-varying galvanic current $P_1(t)$ as an additive correction of the output signal from the primary neuron. Since the linear system expressed

the probability for the presence of potassium current activation particles in the potassium channels; h_K is the parameter describing the process of potassium current inactivation and corresponding to the probability for the absence of potassium current inactivation particles (here $h_K = h_\infty$); h_{Na} is the parameter describing the process of sodium current inactivation and corresponding

The parameters of our model are given in Table 2 of [2].

Figure 2 illustrates the following results of our numerical analysis of model (1), (2) when the synaptic current is constant:

(i) the point $I_{\text{syn}}^* = 1.147 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ of the Andronov–Hopf bifurcation is found; in the right neighborhood of this point, there exists an orbitally and asymptotically stable limit cycle;

(ii) in the left neighborhood $(0.7; 1.147)$ of this bifurcation point, there exists a point attractor (an asymptotically stable focus);

(iii) the part $(0.99; 1.147)$ of the left neighborhood is the bifurcation interval where there exist two attractors with the corresponding regions of attraction.

Figure 3 illustrates these two attractors and their regions of attraction. When the synaptic input current is constant, thus, in the bifurcation interval the system expressed by (1) and (2) is a bistable noncoarse dynamic system (according to the Pontryagin–Andronov classification).

in deviations is an oscillating system, it is possible to generate the input signal from the electrodes of the left part of the corrector as a piecewise constant periodic function with a circular frequency close to the eigenfrequency of the linear system. Thus, the structure of the output signal correction algorithm for the inertial mechanoreceptors (or the lateral semicircular canals) can be represented as

$$P_1(t) = 1 + \text{sign}(\sin(\omega_0 t)). \quad (3)$$

According to the stochastization of the Hodgkin-Huxley model given in [6], a Gaussian white noise is added to the synaptic current of model (1), (2). Then, Eq. (1) takes the form

$$C_m \frac{dV}{dt} = [I_{\text{syn}}^0 + \gamma_0 G(t)] + \gamma_1 P_1(t) - I_{\text{Na}} - I_{\text{K}} - I_{\text{L}}. \quad (4)$$

Figures 5a–5c illustrate the efficiency of our algorithm compared to the situation when such a correction is absent. If the bench in use is not able to horizontally rotate, then no spikes of the output signal from the primary afferent neurons of the left and right semicircular canals are observed (Fig. 5a). If the stochastic version of our model is considered without the galvanic correction, then the appearance of one or two spikes are possible (Fig. 5b). When the galvanic correction is added, the number of spikes becomes equal to 4–8 (Fig. 5c), which corresponds to the appearance of spike bursting with the repetition frequency 40–60 Hz. In the framework of our model (1)–(4), thus, we show the possibility of galvanic correction of output signals from the afferent neurons of the vestibular apparatus to simulate the vestibulo-ocular reflex in the process of training the pilots using the benches of limited mobility. Note that an experimental substan-

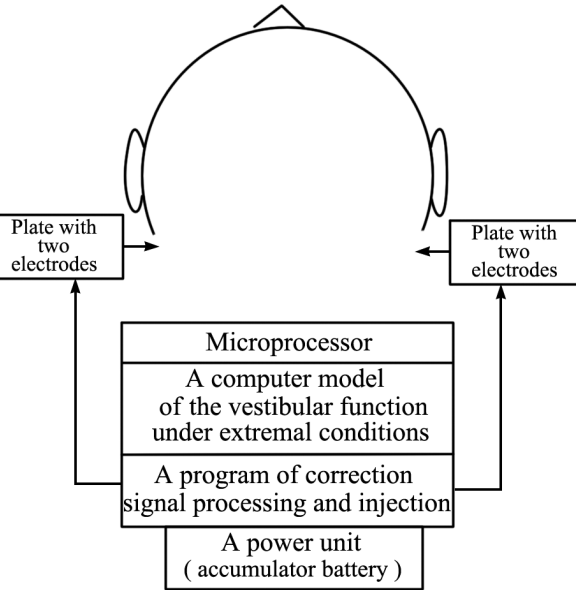
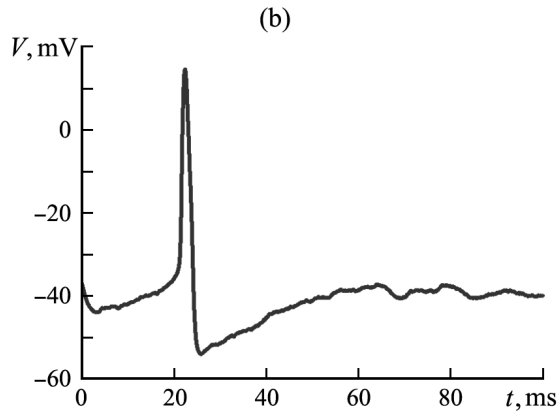


Fig. 4. A galvanic stimulation scheme with electrodes behind the ears.

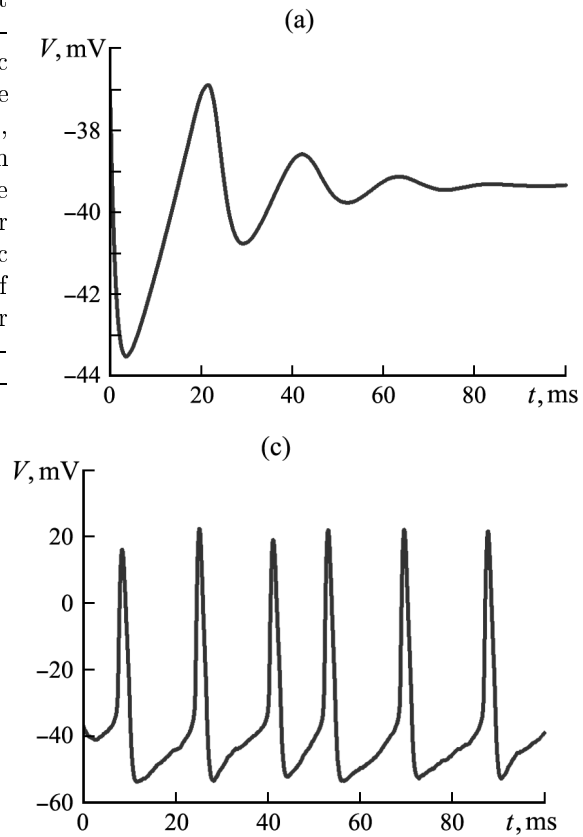


Fig. 5. Numerical analysis results (the output data obtained from the primary afferent neuron) in the case of galvanic stimulation for the initial conditions $(V_0, n_0) = (-37 \text{ mV}; 0.5)$ and $I_{\text{syn}}^0 = 1 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$: (a) $\gamma_0 = \gamma_1 = 0 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (b) $\gamma_0 = 0.2 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2, \gamma_1 = 0$; and (c) $\gamma_0 = 0.2 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2, \gamma_1 = 0.5 \text{ } \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Here $\omega_0 = 0.3 \text{ ms}^{-1}$ is the eigenfrequency of the system of equations in variations.

tiation of our results requires an increase of the input signal amplitude for the galvanic stimulation in permissible limits, since the electrodes are situated on the dermal surface of the mastoid process of the occipital bone.

4. CONCLUSION

Based on the model expressed by (1)–(4), we show that it is possible to use the galvanic stimulation to maintain the vertical posture in the case of vestibular dysfunction for elderly aged people [8] and to train and certificate the pilots of spacecrafts. The possibility of using the galvanic correction to train the astronauts to improve the quality of personal control of a spacecraft on entering the atmosphere is discussed in [9].

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 14–5000029).

REFERENCES

1. V. A. Sadovnichii, V. V. Alexandrov, T. B. Alexandrova, et al., “Information Process in the Lateral Semicircular Canals,” *Dokl. Ross. Akad. Nauk* **436** (1), 129–132 (2011) [*Dokl. Biol. Sci.* **436** (1), 1–5 (2011)].
2. V. A. Sadovnichii, V. V. Aleksandrov, T. B. Aleksandrova, et al., “Mathematical Simulation of Correction of Output Signals from the Gravito-inertial Mechanoreceptor of Vestibular Apparatus,” *Vestn. Mosk. Univ. Ser. 1: Mat. Mekh.*, No. 5, 54–59 (2013) [*Moscow Univ. Mech. Bull.* **68** (5), 111–116 (2013)].
3. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A Quantitative Description of Membrane Current and Excitation in Nerve,” *J. Physiol.* **117**, 500–544 (1952).
4. A. Limón, C. Pérez, R. Vega, and E. Soto, “Ca²⁺-Activated K⁺-Current Density is Correlated with Soma Size in Rat Vestibular-Afferent Neurons in Culture,” *J. Neurophysiol.* **94** (6), 3751–3761 (2005).
5. V. V. Aleksandrov, E. Yu. Mikhaleva, E. Soto, and R. Garsia-Tomayo, “A Modification of the Hodgkin–Huxley Model for Primary Neurons of the Vestibular Apparatus,” *Vestn. Mosk. Univ. Ser. 1: Mat. Mekh.*, No. 5, 65–68 (2006) [*Moscow Univ. Mech. Bull.* **61** (5), 21–24 (2006)].
6. J. H. Goldwyn and E. Shea-Brown, “The What and Where of Adding Channel Noise to the Hodgkin–Huxley Equations,” *PLoS Comput. Biol.* **7** (2011). doi:10.1371/journal.pcbi.1002247
7. M. Ospeck, “Auditory Nerve Spike Generator Modeled as a Variable Attenuator Based on a Saddle Node on Invariant Circle Bifurcation,” *PLoS ONE* **7** (2012). doi:10.1371/journal.pone.0045326
8. Y. K. Stolbkov, E. S. Tomilovskaya, I. B. Kozlovskaya, and Y. P. Gerasimenko, “Galvanic Vestibular Stimulation in Physiological and Clinical Studies in Recent Years,” *Usp. Fiziol. Nauk* **45** (2), 57–76 (2014).
9. S. T. Moore, V. Dilda, and H. G. MacDougall, “Galvanic Vestibular Stimulation as an Analogue of Spatial Disorientation after Spaceflight,” *Aviat. Space Environ. Med.* **82** (5), 535–542 (2011).

Translated by O. Arushanyan

THE CORRECTION OF THE VESTIBULAR SYSTEM INERTIAL BIOSENSORS

V V. Aleksandrov^{1,2*}, M. Reyes¹, M A L. Ángeles¹, T B. Alexandrova², K V.
Tikhonova², R. Vega¹, E. Soto¹.

1 Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
4 Sur 104, Col. Centro, C. P. 72000, Puebla, Puebla, México.
e-mail: {vladimiralexandrov366@hotmail.com, maribelrr@gmail.com,
mar_liange25@live.com.mx, esoto24@gmail.com}

2 Lomonosov Moscow State University
Moscow, Rusia, 119991.
e-mail: {tamara366@yahoo.com.mx, merry1000@hotmail.com}

Palabras clave: Mathematical Model, Correction Signals, Inertial Biosensors, Stochastic Resonance, Galvanic Vestibular Stimulation, Vestibulo-Ocular Reflex.

Resumen *We present a mathematical model that can be used to correct the output signals from the vestibular system, this is a modified model of Hodgkin-Huxley type with functional parameters experimentally determined in vestibular neurons isolated. From a mathematical and computational analysis of this model when we add white Gaussian noise and galvanic stimulation we are found that it is possible to use galvanic vestibular low current to correct the signals of the natural vestibular system. With these results we designed an algorithm that can be used in training pilots to simulate the vestibulo-ocular reflex during a passive rotation of the head.*

1. INTRODUCTION

Is under investigation how the vestibular apparatus and oculomotor system sense the movement when are subjected in extreme situations because they are essential for personal navigation. Sensors of the vestibular apparatus including the semicircular canals and otolith organs are inertial biosensors. With extreme conditions of movement (microgravity, overload), when there are disorders of the vestibular apparatus, or due to aging, the functioning of these sensors is limited. This creates the need for its correction. For this purpose various prototypes of vestibular prostheses have been proposed [1, 2, 3], but in the clinical practice they have not yet been implemented. One condition for the successful development of a vestibular function corrector is to design a software and device to detect and analyze human movement and generate the necessary corrective signals. In this work, the mathematical model of primary neuron activity, which is an output signal of vestibular inertial biosensors, is presented. A brief description of the model dynamics is presented in this work. The model can process corrective signal of the vestibular output in varied conditions. It has

been found that in microgravity there is a gaze stabilization lag, which can lead to disastrous results for manual control of a spacecraft, or for working in open space [4]. In these circumstances the need for correction of vestibular function of vestibule-ocular reflex is needed. Improving the professionalism of the pilots can be achieved with the help of simulators. We also propose the use of an algorithm developed for flight simulation that can be used in training. For these purposes, the use of surface electrodes to apply vestibular galvanic stimulation is proposed [5]. This raises a question about the adequate parameters for the galvanic stimulation to be used to avoid unwanted side effects. We found that a weaker galvanic current can be applied using stochastic resonance.

2. MATHEMATICAL HODGKIN-HUXLEY MODIFIED MODEL OF VESTIBULAR AFFERENT NEURON

We present a mathematical model to generation of action potentials of vestibular afferent neuron. We shall consider a description of action-potential- generation stochastic process, where the latter represents self induced relaxation oscillations with constant amplitude and time variant frequency (propagation of these auto oscillations in the form of auto-waves is not being considered here).

The mathematical model is based on the Hodgkin-Huxley equations [6], and was developed to simulate the action potential discharge dynamics of the vestibular afferent neurons of the rat [7, 8]. In contrast with other models [9, 10], our model is based in experimentally defined physiological parameters obtained from mammalian vestibule; and it includes a new coordinate related to the inactivation parameter of the potassium current, whose dynamics is described by the Kolmogorov equation for the Markov processes with a discrete number of states.

The novelties of the modified system that we are proposing are the following:

In the description of the potassium current (I_k), we introduced an inactivation parameter h_k of the I_k and as a consequence we use one more equation of Kolmogorov for the description on the average dynamics of this parameter [8]. The reduction of an order of the mathematical model in the presence of a small parameter m at a derivative of the subsystem describing the average dynamics of the activation parameter m of I_k has been justified. The integral $n+h=c=constant$, where n is the activation parameter of the I_k and h is the inactivation parameter of the sodium current (I_{Na}), were used as a simplification of the Hodgkin-Huxley equations in various models. In our work it is modified according to experimental data as $n+h=C(V)$ where V is the membrane voltage. Thus, the modified Hodgkin-Huxley model is introduced in Couchy's third order form with small parameter on the right side of the equation, with the perturbation describing the probabilistic parameter dynamics h_k [8]. In this work we do not consider the time dependence of this parameter. Here the modified Hodgkin-Huxley model is introduced as a second order system:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{com} - I_{Na} - I_K - I_L \quad (1)$$

$$\ddagger_n(V) \frac{dn}{dt} = (n_\infty(V) - n)Q \quad (2)$$

With

$$I_{Na} = g_{Na} m_{\infty}^3 (V)(C(V) - n)(V - V_{Na}), I_K = g_K n^4 h_K (V - V_K), I_L = g_L (V - V_L),$$

$$C(V) = n_{\infty}(V) + h_{Na\infty}(V), m_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(V+33.8)}{5.2}}}, h_{Na} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(V+60.5)}{9.9}}}, n_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(V+35)}{5}}},$$

$$\tau_n = \frac{68}{e^{-\frac{(25+V)}{15}} + e^{-\frac{(V+30)}{20}}}.$$

Where

- $I_{com} = I_{com}(I_{syn}, I_{cor})$ is the input current, I_{syn} - synaptic current, I_{cor} - output signal of corrector (galvanic current).
- V - variable “membrane potential” of afferent neuron.
- n - variable, which describes the process of potassium current activation. This parameter is a probability of the presence of potassium current activation particle in the potassium channels,
- h_k - a parameter, which describes the process of potassium current inactivation. This parameter represents the probability of absence of potassium current inactivation particles.
- h_{Na} - a parameter, which describes the process of sodium current inactivation,
- τ_n - time constant of potassium current activation process,
- n, m - stationary values of potassium and sodium current activation processes,
- h_{Na}, h_K - stationary values of potassium and sodium current inactivation processes,
- Q - parameter “temperature factor”.

Numerical parameters are shown in table 1.

Numerical Parameters	Value	Units	Numerical Parameters	Value	Units
C_m	1	$\mu\text{F}/\text{cm}^2$	Q	6.47	
V_{Na}	52	mV	I_{syn}^*	1.1477	$\mu\text{A}/\text{cm}^2$
V_K	-84	mV	g_{Na}	2.3	mS/cm^2
V_L	-63	mV	g_K	2.4	mS/cm^2
h_K	0.73		g_L	0.03	mS/cm^2

Table 1. Model parameters.



Figure 1. Localization critical points to model (1-2) in the interval $[0.1, 70]$ ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$).

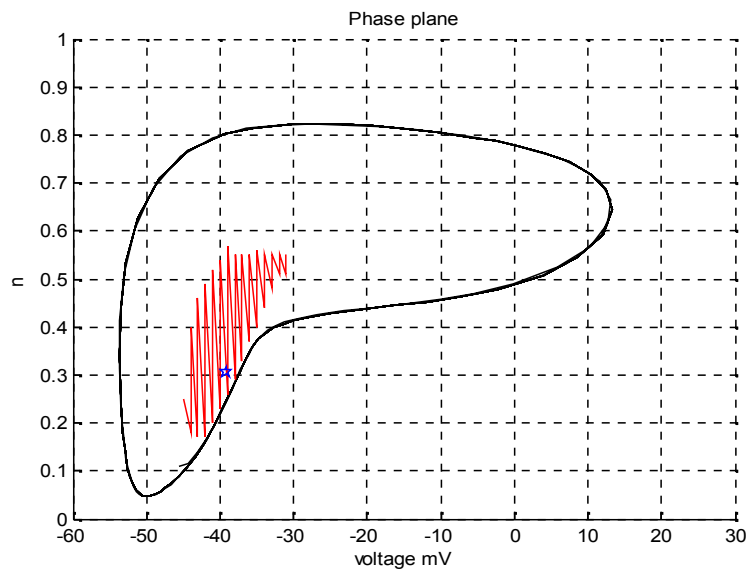


Figure 2. Limit cycle. Phase space diagram of the model (1-2) with a bifurcation point $I_{syn}^* = 1.1477$ ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$). The star is a critical point, an unstable focus with coordinates $(-38.1131\text{mV}, 0.3052)$ and her attraction region in red. A path is shown with $I_{com} = 1$ ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$).

Computer analysis of average stochastic activity in primary afferent neuron (1-2), which form the output of vestibular apparatus lead to the following results:

With the constant synaptic current $I_{com} = I_{syn}$, that has a value in the interval $[0.1, 70]$ ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) there is only a point Hopf bifurcation $I_{syn}^* = 1.1477 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ which is the "center". To the left of this point there is a single critical point that is an asymptotically stable focus. To the right, there is a single critical point that is an unstable focus (Figure 1). For some values of I_{syn} in the left side of I_{syn}^* (Figure 1) there is a stable focus and for I_{syn} in the right side of I_{syn}^* (unstable focus) there is a limit cycle. Thus, the bifurcation point is the threshold sensitivity to inertial vestibular biosensors. If synaptic current is less than $1.1447 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, for initial conditions in attraction region of a stable focus there are not action potentials generation, but

for initial conditions in attraction region of the limit cycle there are action potentials generation, if the synaptic current is more than I_{syn}^* a burst of action potentials is generated (Figure 2). The presence of an unstable focus is accompanied by the existence of an attractor that is an asymptotically orbital stable limit cycle. Frequency of action potential discharge, corresponding to the limit cycle is proportional to synaptic current value; action potentials amplitude is constant (Figure 2). Thus, bifurcation point is a sensitivity threshold of inertial vestibular biosensors. If synaptic current is less than $1.1447 \mu A/cm^2$, there may be only a single action potential. If the synaptic current is more than I_{syn}^* , a burst action potentials is generated (Figure 2).

For our modified simplified model of the second order were found: The Andronov-Hopf bifurcation point; two attractors: asymptotic stable focus and orbital asymptotic stable limit cycle; bifurcation interval when there are two attractor with correspondent areas of attraction. In this way, our Hodgkin-Huxley modified mathematical model with synaptic input current belonging to the bifurcation interval is a bistable (on the classification of Pontryagin-Andronov) dynamical system.

3. STOCHASTIC ANALYSIS OF DE HODGKIN-HUXLEY MODIFIED MODEL

Article [9] provides a review of works about presence of a stochastic component in deterministic models of the Hodgkin-Huxley type. Of three options, the presence of stochastic components has been chosen the most simple variant of the three listed options of the presence of the stochastic components where the synaptic current propagation has been chosen as a sum of two terms (Equation 3), the no stationary-average $I_{syn}(t)$ that presents in traditional Hodgkin-Huxley type models and Gaussian white noise $G(t)$.

Experiments have shown [13, 14] that when white noise of a certain intensity was added to the program signal. $I_{com}=I_{syn}+I_{cor}=I_{syn}+ (P(t)+rG(t))$ where $rG(t)$ is Gaussian white noise with intensity "r" it is possible to get stochastic resonance. This makes the galvanic stimulation more effective and allows the use of a weaker current. As a criterion, consider the finding of a maximum of the average number of action potentials (\overline{NSP}) on a given interval with variable intensity of Gaussian white noise "r". NSP - number of spikes (Figure 3B). For modeling let us assume $I_{syn}= (I_{syn}(t)+rG(t))$. To model the stochastic component $rG(t)$, based on [13], we

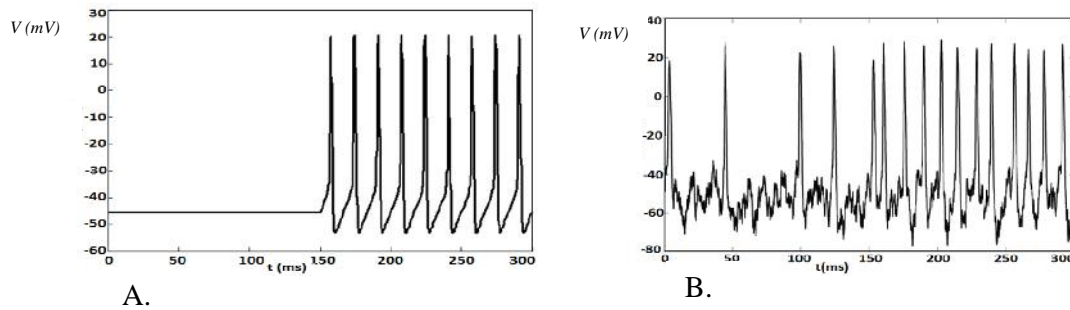


Figure 3. A. The model output without noise. B. The model output with noise.

apply the Ornstein-Uhlenbeck process $U(t)$ with the correlational function $R_u(s) = (I/2c) \text{Exp}(-|s|/c)$, dispersion $I/2c$ and one sided spectral density $u^{o.s.}(f) = 2/(I+c^2 f^2)$ (which is connected with the spectral density as $u^{o.s.}(f) = u(f) + u(-f)$). Then the process $G(t) = (2c)^{1/2} U(t)$ is characterized by one side spectral density $G^{o.s.}(f) = 4c/(I+c^2 f^2)$.

Results correspond with the value $c=0.01$, at which we can examine $rG(t)$ as a process with spectral density close to constant value $G^2 = 2cr^2$ (where r is the intensity of the white noise $G_0(t)$). We shall note that the dimension of coefficient r equals $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, whereas that of $G(t)$ process is dimensionless.

For $G(t)$ we can apply an approximation with Katz-Shinozaki series $G_N(t) = (2/N)^{1/2} \sum_{i=1}^N \text{Cos}(\omega_i t + \phi_i)$, where phases are uniformly distributed in the interval $[0, 2\pi]$, and frequency distribution is characterized by the following density of probability $f(\omega) = (1/2\pi) G^{o.s.}(f) = (1/2\pi)(2c/(I+c^2 f^2))$ (figure 3). Calculations were done under Matlab environment with $N=100$. The second order equation system was integrated applying Matlab function ode23 at constant value $P(t) = 0.98 \mu\text{A}/\text{cm}^2 t$ $[t_1, t_2] = [1.5; 3]$ (seconds) and different realizations $rG(t)$, which correspond to different values r and at the same starting condition $(V, n) = (-39 \text{ (mV)}; 0,3)$.

Figure 4 shows the dependence of this statistical evaluation at different intensity values of "r". The presence of a maximum allows to ascertain that it is possible to select an optimal intensity of white noise in the second block of the corrector (Figure 5). In each of the five evaluations with length 1000 ms for ten intensity values r , the number of action potentials has been calculated (thus, at every value r we have a selection with scope 10 for random variable NSP). In Figure 4 shows the dependence of mean \overline{NSP} from intensity $r^2 = 2cr^2$.

Thus, when $t \in [t_1; t_2]$, $P(t)$ are fixed we have a maximum of the average number \overline{NSP} . Applying Shapiro consent criterion, it can be shown that the necessary condition of the hypothesis of normality of the NSP probability distribution are fulfilled. Confidence intervals of statistical evaluation to \overline{NSP} , corresponding to the normal distribution were shown in [15]. Therefore, it can be assumed that the stochastic component:

$$P(t) = 1 + \text{Sign}(\text{Sin}(\omega_0 t)) \tag{3}$$

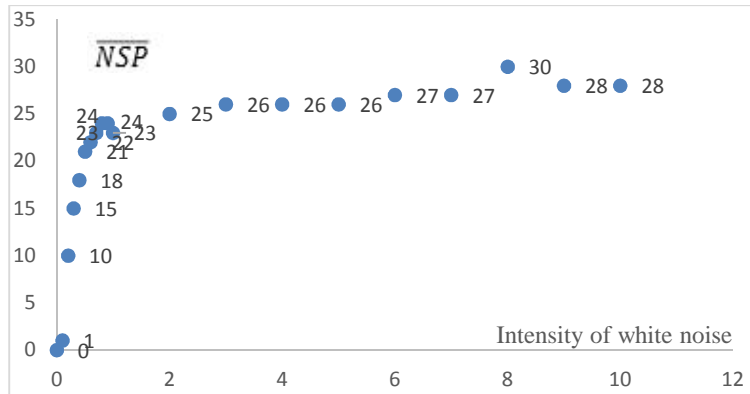


Figure 4. Average number (0 to 30) of action potentials \overline{NSP} (with $I_{com} = 0.98 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ and $n=10$ realizations).

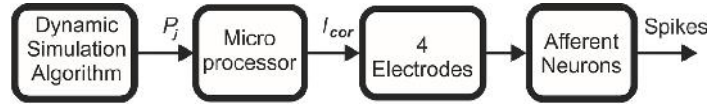


Figure. 5. Block diagram for vestibular inertial biosensors corrector.

Then the Equation 1 can be written in next form:

$$C_m \frac{dV}{dt} = [I_{syn}^* + \gamma G(t)] + \gamma_1 P(t) - I_{Na} - I_K - I_L \quad (1')$$

G - Gaussian white noise.

γ - Optimal intensity of Gaussian white noise for stochastic resonance.

γ_1 - Galvanic current intensity.

4. AUTOMATIC CORRECTION WITH GALVANIC STIMULATION

Let us consider experiments in movement simulation [11, 12]. Due to geometric constraints on the kinematics of the dynamic simulator platform, galvanic stimulation of the vestibular apparatus is used in order to simulate the effects of inertial forces encountered in flight and to act on the gravito-inertial mechanoreceptors and other inertial biosensors. Absence or presence of inertial forces can be described by the piecewise continuous function $P(t)$ that corresponds to the small galvanic current $I_{cor}=P(t)$ (Fig. 5). $P_0 = 0$ on $[t_0, t_1]$ and $P_1 = constant$ is not zero on the $[t_1, t_2]$. Here $P(t)$ is the program signal generated in accordance with the dynamics of controlled flight. Let us suppose that the synaptic current I_{syn} is less than I_{syn}^* because the simulator platform is motionless. Then the presence of $I_{com}=I_{syn}$ on the interval $[t_0, t_1]$, that corresponds to the absence of inertial forces, does not lead to the relaxation auto oscillation (Figure 3A, $t_0 < t < t_1$). If there is an inertial force presence, the program signal $P(t)$ is not zero on the interval $[t_1, t_2]$ and produce a burst of action potentials with high frequency. Here the model (1'-2) is introduced as second order system with small galvanic current $P(t)$ (Equation 3).

Recently, the number of publications based on results of experimental researches of the galvanic vestibular stimulation efficiency is increasing rapidly [14]. The most secure placement of electrodes have been suggested on the mastoideus (Figure 6). Within the framework of the discussion among physiologists about galvanic stimulation effects on different parts of vestibular mechanoreceptor, let us consider the simplest variant of influence to galvanic current on the primary vestibular neuron.

Let us consider the stimulation scheme of vestibular-ocular reflex for passive rotation of the head to the left (Figure 7). Suppose that it started turning. In order to reproduce the desired response of lateral semicircular canals that corresponds to real reaction, you should increase the frequency of impulses (spikes) from the left canal primary neuron and, if possible reduce the frequency of impulses from the right canal primary neuron.

Thus, if at the beginning of the motility the synaptic current value is located at the bifurcation interval and initial conditions of the model in the presence of galvanic correction belong to the attraction domain of stable focus, then for the search of algorithm parameters, you can use the

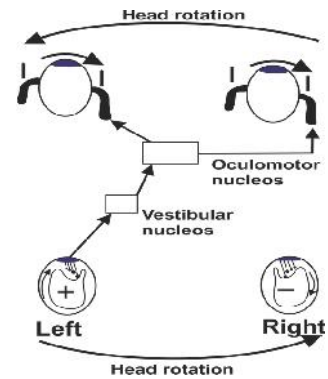
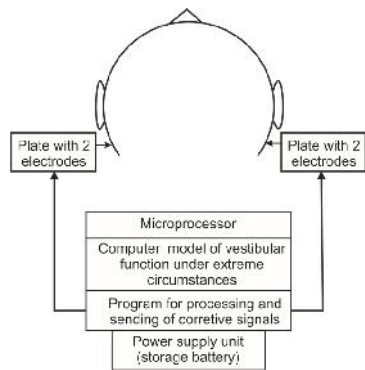
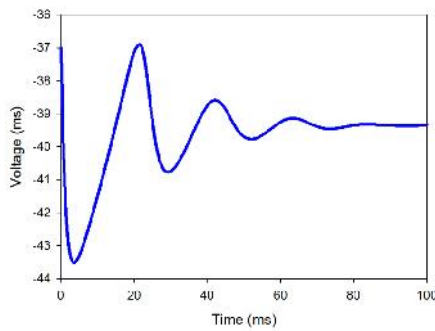
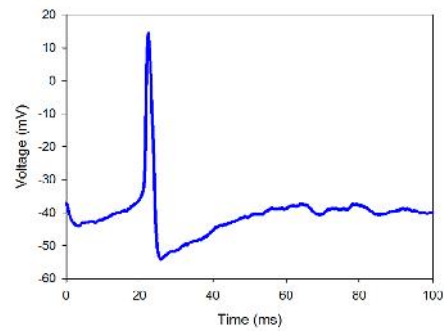


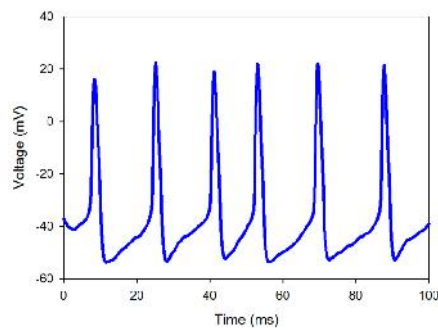
Figure 6. Scheme of automatic vestibular corrector. Figure 7. Scheme of vestibular-ocular reflex when the head has a passive rotation to the left.



A.



B.



C.

Figure 8. Realizations of model (1'-3). A. For $\alpha = \beta = 0$. B. When $\alpha = 0.2$, $\beta = 0$. C. For $\alpha = 0.2$, $\beta = 1$. Here $I_{st} = 1 \mu A/cm^2$ with initial conditions $(V_0, n_0) = (-37, 0.5)$ and an unstable critical point $(V_c, n_c) = (-39.1131mV, 0.3052)$.

bilinear equations in deviations from a point attractor. Then we have a constant action galvanic signal $P(t)$, which is the galvanic current that presents in bilinear model as an additive correction and parametric correction that modifies the conductivity of sodium and potassium current.

Coefficients by $P(t)$ are adjusted experimentally, the function $P(t)$ can choose as piecewise constant function with double-frequency compared to its own frequency in the absence of additive component. Following the work on stochastic models of Hodgkin-Huxley type the Gaussian white noise to the permanent synaptic current can be added. Figure 8 show the effectiveness of the proposed galvanic correction algorithm compared with the situation when this correction is not available.

When galvanic correction is not available, spikes are absent (Figure 8A), which leads to the vestibulo-ocular conflict (VOR imitation is missing). Given the presence of white noise, then there are spikes bursting (16 spikes per second, Figure 8B). At galvanic correction spikes number increases up to 26 per second (Figure 8C).

5. CONCLUSIONS

- A simplified mathematical model of the primary neuron activity of vestibular apparatus has been developed. The model describes in average the signal formation that is a stochastic Markov process. It gives the output information from gravito-inercial mechanoreceptors of the otolith and inertial biosensors of semicircular canals as a variable frequency of spikes. This model can be used to process correction signals of the vestibular apparatus output.
- The mathematical model and computer simulation show that applying Gaussian white noise of optimal intensity in addition to the program signal increases the number of action potentials at a fixed time interval due to the presence of stochastic resonance. Thus, a weaker galvanic stimulation can be used.
- Our results open the possibility of generating a pattern of the corrective output signal (I_{cor}) as in (3), and using it in the simulator to train pilots. The software component of a corrective signal is formed by an algorithm of the dynamic simulation of controlled flight in real time. It is accompanied by Gaussian white noise of optimal intensity and vestibular galvanic current, which are from a table determined by the function of two parameters (γ and γ_1). The table is created prior to training with the use of models (1'), (2) and (3).
- To analyze the possibility of correction of the vestibular output signal it has been developed a functional scheme, whose output is used as an input to model system to generate the correction signals.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

This work is partially supported by VIEP 2015 Projects.

7. REFERENCES

- [1] J. DiGiovanna, J. Carpaneto, S. Micera and D. M. Merfeld, "Alingment of angular velocity sensors for a vestibular prosthesis", J. NeuroEngine Rehab., Vol. 9, pp 1-14, 2012.

- [2] A.M. Shkel, F. G. Zeng, “An electronic prosthesis mimicking the dynamic vestibular function”, *Audiol Neurotol.*, Vol.11, pp 113-122, 2006.
- [3] C. Dai, G. Y. Fridman, C. C. Della Santina, “Effects of vestibular prosthesis electrode implantation and stimulation on hearing in rhesus monkeys”, *Hearing Res.*, Vol. 277, pp 204-210, 2011.
- [4] E. S. Tomilovskaya, M. Berger, F. Gerstunbranel, I. B. Kozlovskaya, “Effects of long-duration space flight on target acquisition”, *Acta Astronautica*, Vol. 68, pp 1454-1464, 2011.
- [5] R. C.Fitzpatrick, and B. L Day, “Probing the human vestibular system with galvanic stimulation”,*J Applied Physiol*, Vol. 96(6), pp 2301–2316, 2004.
- [6] A.L. Hodgkin, and A.F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”, *J. Physiol.*, Vol. 117, pp 500-544, 1952.
- [7] A. Limon, C. Pérez, R. Vega, and E.Soto, “ IK,Ca current density is correlated with soma size in vestibular primary afferent neurons”, *J Neurophysiol.*, VOL. 94, pp 3751-3761, 2005
- [8] V. V. Aleksandrov, E. Yu. Mikhaleva, E. Soto and R. Garcia Tamayo, “A modification of the Hodgkin-Huxley model for primary neurons of the vestibular apparatus”, *Moscow Univ. Mech. Bull.*, Vol. 61(5), pp 21-24, 2006.
- [9] J. H. Goldwyn, E. Shea-Brown, “The what and where of adding channel noise to the Hodgkin-Huxley equations”, *PLoS Comput Biol.*, Vol. 7, pp 1-9, 2011.
- [10] M. Ospeck, “Auditory nerve spike generator modeled as a variable attenuator based on saddle node on invariant circle bifurcation”, *PLOS ONE*, Vol. 7, pp 1-7, 2012.
- [11] S. T. Moore, V. Dilda and H. G. MacDougall, “Galvanic vestibular stimulation as an analogue of spatial disorientation after spaceflight”, *Aviat., Space, Environ. Med.*, Vol. 82, pp, 535-542, 2011.
- [12] E. Simiu, *Chaotic Transitions in Deterministic and Stochastic Dynamical Systems*. Princeton University Press, Princeton and Oxford 2002.
- [13] Y. K. Stolbkov, E. S. Tomolovskaya, I. B. Kozlovskaya, Y. P. Yerasimenko. “Galvanic Vestibular Stimulation in Physiological and Clinical Studies in Recent Years”.*Issues of Physiological Sciences* . Vol. 45, No. 2, 2014, pp. 57-75.
- [14] V. V. Sadovnichii, V. V. Aleksandrov, T. B. Alexandrova, m A. A. Konik, B. v. Pakhomov, G. Yu. Sidorenko, E. Soto, K. V. Tikhonova and N. E. Shulenina, “Mathematical Simulation of correction of output signals from the gravito inertial Mechanoreceptor of vestibular apparatus,” *Moscow Univ. Mech. Bull.*, Vol. 68, No. 5, pp 111-116, 2013.
- [15] V. V. Aleksandrov, T. B. Alexandrova, D. I. Bugrov, A. V. Lebedev, S. S. Lemak, K. V. Tikhonova, M. Reyes Romero, E. Soto, R. Vega. *Mathematical Modeling of Output Signal for the Correction of the Vestibular System Inertial Biosensors. International Symposium on Inertial Sensors and Systems. IEEE Proceedings 2014; 109-112.*