

Análisis y Simulación con INTEGRA del Modelo de FitzHugh-Nagumo para una Neurona^{*}

Carolina Barriga Montoya^{**} Humberto Carrillo Calvet^{**}
Antonio Carrillo Ledesma^{**}

Resumen

En este artículo se hace una descripción básica de la estructura y función de una célula nerviosa haciendo énfasis en las propiedades de excitabilidad de la membrana celular y la dinámica del voltaje a través de la misma, durante la ocurrencia del fenómeno llamado “potencial de acción” o “impulso nervioso”. La descripción abarca algunos aspectos históricos del descubrimiento de la actividad eléctrica en el contexto de la fisiología celular y el posterior análisis teórico en términos de modelos matemáticos que involucran sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales. Se atienden dos objetivos principales: el primero es la presentación y análisis de algunas de las propiedades dinámicas fundamentales del modelo más simple del fenómeno de excitabilidad, que puede darse en términos de un sistema de dos ecuaciones diferenciales ordinarias (el modelo de FitzHugh-Nagumo), y el segundo objetivo es ilustrar un interesante fenómeno no lineal que tiene lugar en este contexto de aplicación biológica, en relación a la transición del régimen excitable al régimen oscilatorio del sistema –la bifurcación de Andronov-Hopf.

1. Introducción

El cerebro es un sistema complejo y la comprensión de la actividad cerebral, por su importancia y dificultad, constituye uno de los grandes retos de la ciencia moderna. No es posible prescindir del uso de modelos matemáticos para entender la funcionalidad de la mente en términos de las bases fisicoquímicas de la fisiología del cerebro. La aproximación matemática al estudio del cerebro y del sistema nervioso en general contempla, entre otros aspectos, la construcción y el análisis de modelos de las unidades fundamentales que lo constituyen –las células nerviosas o neuronas.

Es un hecho notable que los fenómenos eléctricos juegan un papel determinante en la fisiología de las células nerviosas. Esto es conocido desde el siglo

^{*}Esta es una versión ampliada de un trabajo enviado a publicación a la serie Aportaciones Matemáticas de la Sociedad Matemática Mexicana.

^{**}Laboratorio de Dinámica No Lineal, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.

XVIII, a partir de los experimentos realizados por Luigi Galvani en la Universidad de Bolonia, durante la década de 1780-90. Inequívocamente, Galvani demostró que la aplicación de corrientes eléctricas provoca una acción neuromotora (contracciones) en las ancas de ranas. Más adelante, a mediados del siglo XIX se constató que la acción nerviosa y muscular no se debe tanto a la circulación de corrientes eléctricas a través de las fibras nerviosas, sino que es concomitante a las variaciones de la diferencia de potencial eléctrico (voltaje) a través de la membrana celular. En esta época, Carlo Matteucci y Emil Du Bois Reymond lograron medir flujos de cargas, tanto en los músculos como en los nervios, y observaron la variación de la magnitud de éstos, en presencia de contracciones musculares o en respuesta a la estimulación de los nervios con pulsos eléctricos. Posteriormente, en 1868, Julius Bernstein –discípulo de DuBois Reymond– logró medir el curso temporal de los cambios del voltaje de la membrana de una fibra nerviosa, sentando así las bases de la electrofisiología moderna.

Otro gran avance tendría lugar a mediados del siglo pasado. Basados en una serie de experimentos que fueron interrumpidos por la Segunda Guerra Mundial, los ingleses Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley analizaron la dinámica del curso temporal del voltaje en el axón (gigante) de una neurona de calamar, al ser estimulada con una corriente externa. Finalmente, en 1952, estos investigadores construyeron un modelo con cuatro ecuaciones diferenciales no lineales y, apoyados en él, propusieron una teoría biofísica que explicó los resultados experimentales conocidos hasta el momento. Sus estudios revelaron que el voltaje observado se debe a la permeabilidad iónica, selectiva y dependiente, a su vez, del mismo voltaje, a través de la membrana de la célula nerviosa. Debido a estas investigaciones, Hodgkin y Huxley, recibieron en 1963 –junto con Sir John Carew Eccles– el Premio Nobel de Fisiología.

Los estudios que se han realizado con el modelo de Hodgkin y Huxley se tienen que apoyar en simulaciones computacionales, basadas en la solución numérica de las ecuaciones diferenciales; por su dimensión ($n=4$) y su no linealidad este sistema no es susceptible de un análisis cualitativo comprensivo. Esto obliga a la construcción de modelos que simplifiquen la realidad biofísica del sistema, con el fin de capturar exclusivamente la esencia dinámica de los procesos involucrados, y así proveer un esquema teórico que permita la comprensión de la fenomenología en estudio. El trabajo de Richard FitzHugh, en el Laboratorio de Biofísica de los National Institutes of Health, USA, constituyó un gran avance en esta dirección. Basado en el trabajo previo de Balthazar van der Pol, propuso una simplificación considerable del modelo de Hodgkin y Huxley. Su modelo consta de dos ecuaciones diferenciales de primer orden, una lineal y la otra cúbica. Siendo susceptible de un análisis bastante completo, este sistema permite una comprensión cualitativa del fenómeno de excitabilidad.

Simultánea e independientemente del trabajo de FitzHugh, el investigador japonés Jin-ichi Nagumo propuso, como análogo neuronal, un circuito eléctrico no lineal, gobernado por un sistema de dos ecuaciones también semejantes a las de van der Pol. Actualmente, el análogo simplificado propuesto por estos autores, se le conoce como modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN). Hoy, la impor-

tancia de este modelo trasciende el ámbito de la Biofísica y la Neurofisiología, siendo de interés para los profesionales de otras ramas de la ciencia que necesitan comprender la constelación de fenómenos no lineales, que son concomitantes al fenómeno de excitabilidad. Particularmente el modelo es de interés para ingenieros y científicos interesados en el estudio de sistemas de integración y disparo y las oscilaciones de relajación que, típicamente, en ellos se producen.

La discusión del modelo FHN que llevaremos a cabo en este artículo está apoyada por simulaciones computacionales que han sido hechas con el sistema de software INTEGRA, desarrollado en el Laboratorio de Dinámica No Lineal, de la Facultad de Ciencias, de la UNAM. Éste sirve para analizar visual e interactivamente el comportamiento cualitativo de los sistemas dinámicos, modelados por ecuaciones diferenciales ordinarias o en diferencias. Para mayor información, para señalar algún error o sugerencia, o para adquirir el archivo ejecutable con el que se pueden hacer las simulaciones mostradas en este trabajo, recomendamos consultar la dirección electrónica <http://www.dynamics.unam.edu> o acudir directamente a nuestro Laboratorio.

2. Estructura de una Neurona

Las células nerviosas varían en su forma y tamaño, pero prototípicamente están constituidas por tres partes principales: el cuerpo celular o **soma**, las **dendritas** y el **axón** (ver figura 1). El soma contiene al núcleo de la célula y por lo tanto es poseedor del material genético de la neurona. Aquí ocurren los mecanismos bioquímicos sintetizadores de enzimas y los procesos necesarios para mantenerla viva. Las dendritas y el axón son filamentos con múltiples ramificaciones que le permiten a la célula nerviosa recibir o transmitir señales a múltiples células.

Típicamente, en el soma se lleva a cabo un proceso de integración de las señales provenientes de las dendritas, que termina con el envío de una respuesta concordante hacia otras células receptoras, a través de una larga fibra que es el axón.

A nivel local, la interacción entre célula y célula se da a través de conexiones llamadas **sinapsis**. A nivel global, la funcionalidad del cerebro emerge de la suma de todas las interacciones que tienen lugar entre las células constituyentes. El sustrato de esta funcionalidad tiene una complejidad extraordinaria: un cerebro humano tiene varios miles de millones de neuronas que individualmente pueden llegar a tener conexiones con varias centenas de otras células nerviosas.

3. Excitabilidad de la Membrana Celular

Las neuronas están cubiertas por una membrana compuesta de complejos proteínicos y lípidos orientados que forman estructuras, llamadas canales iónicos, que sirven para regular los procesos de intercambio iónico que originan la formación de las señales nerviosas. Los primeros estudios experimentales que

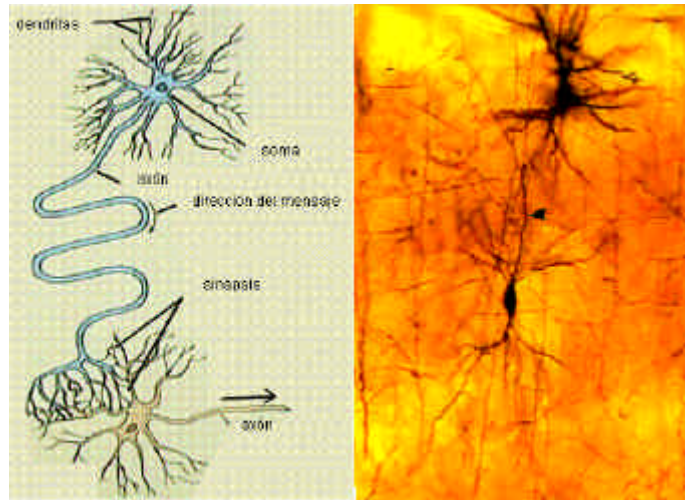


Figura 1: Esquema de una neurona típica (izquierda). Microfotografía de un par de neuronas de la corteza cerebral de una rata de 19 días (derecha).

se llevaron a cabo, fueron facilitados por la existencia de un axón gigante de una de las células que controlan la acción neuromotora del calamar. Cuando, en esta preparación clásica, se coloca un par de electrodos, uno al interior y otro al exterior del axón se mide un voltaje de aproximadamente $-70mV$, llamado **potencial de reposo**. Al aplicar un pequeño y breve pulso de corriente eléctrica, se advierte un incremento en el voltaje a través de la membrana celular, que decae asintóticamente hasta que se alcanza otra vez el potencial de reposo. Si la amplitud del pulso de corriente aplicado es suficientemente grande –lo cual corresponde a llevar al potencial de la membrana arriba de un **umbral** de aproximadamente $-55mV$, se observa un aumento desproporcionado del voltaje hasta que éste alcanza un valor máximo cercano a $+30mV$, para luego, decrecer más allá del potencial de reposo, hasta alcanzar un valor próximo a los $-80mV$. En una última fase del proceso, lentamente, se recupera el voltaje de reposo: $-70mV$. El fenómeno anterior es llamado impulso nervioso o **potencial de acción** y dura entre uno y dos milisegundos (ver figura 2).

Experimentalmente, se comprueba que la amplitud máxima del potencial de acción ($+30mV$ en la preparación clásica) es independiente de la magnitud del estímulo eléctrico aplicado, siempre y cuando éste rebase el valor **umbral** ($-55mV$). Este hecho es conocido como la **ley del “todo o nada”**. Al aplicar secuencialmente estímulos supraumbrales, suficientemente espaciados en el tiempo, se observa un tren de potenciales de acción (idénticos). En cambio, si el lapso entre estímulos se va reduciendo, se observa que para intervalos de tiempo de entre $0,25ms$ y $0,5ms$ es imposible excitar a la membrana por segunda vez. Este lapso crítico es llamado **período refractario**.

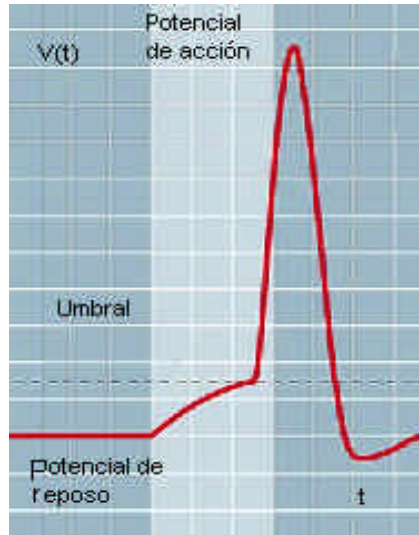


Figura 2: Curso temporal del voltaje eléctrico a través de la membrana celular, durante un potencial de acción.

Cuando —en vez de aplicar un breve pulso de corriente— la membrana recibe una corriente constante de magnitud I , se advierte que para algún intervalo $I_1 \leq I \leq I_2$, ésta responde con un tren periódico de disparos de potenciales de acción, que tiene una frecuencia dependiente del valor de la intensidad de la corriente aplicada (ver figura 3). Existe un amplio rango de frecuencias que se observan fisiológicamente, pero como los períodos refractarios son generalmente de menos de un milisegundo, frecuencias máximas son también generalmente inferiores a 1000 impulsos por un segundo.

Otros sistemas, naturales o de la ingeniería, cuya dinámica manifiesta una respuesta del tipo “todo o nada” a estímulos que superan un valor umbral, y respeta también un período refractario a la excitación, constituyen la clase de los **sistemas excitables**; en ella, las membranas de las células nerviosas constituyen un ejemplo clásico.

4. Modelo de FitzHugh-Nagumo

Las características más sobresalientes del potencial de acción y su dinámica, fueron modeladas satisfactoriamente por Hodgkin y Huxley con su sistema de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales. Todos los elementos ahí involucrados, tienen un claro significado biofísico, sin embargo, la complejidad matemática dificulta demasiado su análisis. Con el afán de comprender la esencia dinámica del fenómeno de excitabilidad, FitzHugh construyó un sistema mínimo (dos ecuaciones diferenciales) basado en la ecuación de van der Pol. Debido a que

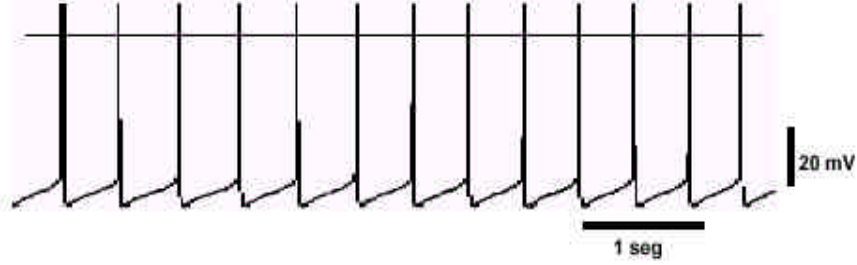


Figura 3: Tren periódico de impulsos nerviosos (potenciales de acción) de las neuronas del complejo periesofágico del caracol *Helix Aspersa* (se obtuvo de la página <http://www.fisio.buap.mx>).

una de las ecuaciones es no lineal, el examen del sistema tampoco es trivial, sin embargo, el hecho de que la otra ecuación sea lineal y de que el sistema sea de dimensión dos, facilita su estudio.

El sistema se presenta generalmente en la forma siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= V(v, w) = I - v(v - a)(v - 1) - w \\ \frac{dw}{dt} &= W(v, w) = b(v - gw) \end{aligned} \quad (1)$$

Siendo $I, g \geq 0, b > 0$ y $0 < a < 1$ los parámetros. En la interpretación biofísica de la dinámica, se considera que la variable de estado v , es el voltaje a través de la membrana, y que el parámetro I , representa la corriente externa aplicada a la célula nerviosa.

4.1. Estados de Equilibrio y Ceroclinas

Al resolver, analítica o numéricamente, el sistema de ecuaciones diferenciales que gobierna la dinámica de la neurona, encontramos la evolución temporal de las variables de estado del sistema, $(v(t), w(t))$, a partir de alguna condición inicial, (v_0, w_0) , predeterminada. El espacio donde habitan las variables de estado (v, w) , es llamado **espacio de fases** o **espacio de estados** y en él podemos visualizar la evolución del sistema (la neurona), graficando las órbitas de la ecuación diferencial (i.e. las imágenes de las soluciones de la ecuación diferencial). Los puntos del espacio de estados, de un sistema de ecuaciones diferenciales, para los cuales las derivadas respecto al tiempo de las variables de estado involucradas, se anulan simultáneamente, constituyen los **estados de equilibrio** o **estados estáticos** del sistema.

Igualando a cero las ecuaciones (1) del sistema de FitzHugh-Nagumo se

encuentran las ecuaciones de los estados de equilibrio:

$$\begin{aligned} 0 &= I - v(v - a)(v - 1) - w \\ 0 &= b(v - gw). \end{aligned}$$

Por lo tanto:

$$\begin{aligned} w &= I - v(v - a)(v - 1) \\ w &= g^{-1}v. \end{aligned} \tag{2}$$

Las curvas que determinan estas ecuaciones en el espacio estados (v, w) , son llamadas **curvas ceroclinas** del sistema. Éstas son el lugar geométrico de los puntos del espacio de estados en los que el campo vectorial asociado al sistema es, respectivamente, vertical u horizontal. La primera de estas ecuaciones corresponde a los estados en los cuales no hay cambio instantáneo en v (se obtuvo al hacer $\frac{dv}{dt} = 0$), y la segunda, a los estados para los cuales no hay cambio en w (se obtuvo al hacer $\frac{dw}{dt} = 0$). Cada una de las ecuaciones del sistema (2) representa una curva en el espacio de estados (v, w) del sistema FHN, que en este caso es la gráfica de una función $w(v)$. De hecho, la primera ecuación representa, más bien, una recta que pasa por el origen, y la segunda ecuación es la gráfica de un polinomio de grado tres. Los puntos en donde estas curvas (la recta y la cúbica) se intersectan, son los puntos de equilibrio del sistema –no se producen cambios, ni en v , ni en w . Como estas curvas pueden tener hasta tres intersecciones, el número máximo de equilibrios del sistema FHN es tres. Ejemplos de cuando se tienen uno, dos o tres puntos fijos se muestran en la figura 4 (la forma de utilizar INTEGRA para producir estas figuras se explica en la sección 5).

4.2. Estabilidad del Potencial de Reposo y Linealización del Sistema

Para analizar la dinámica de un sistema de ecuaciones diferenciales, es necesario estudiar sus estados de equilibrio, y la estabilidad de los mismos. Dos sistemas que tengan un número distinto de estados de equilibrio, o el mismo número, pero diferente estabilidad, se comportarán cualitativamente diferente. Los estados de equilibrio de un sistema dinámico pueden ser inestables, estables o asintóticamente estables. Si se trata de un estado de equilibrio inestable, una pequeña perturbación puede hacer que el sistema evolucione a estados muy alejados de él y se pierda el equilibrio; si se trata de un equilibrio estable, las soluciones vecinas no se alejarán nunca de él y, si el equilibrio es asintóticamente estable, después de cualquier pequeña perturbación, este tenderá a restablecerse automáticamente.

Es conocido que (bajo ciertas condiciones computables) la dinámica local, alrededor de un estado de equilibrio de un sistema no lineal, puede aproximarse bastante bien, utilizando sólo las componentes lineales del campo vectorial. A

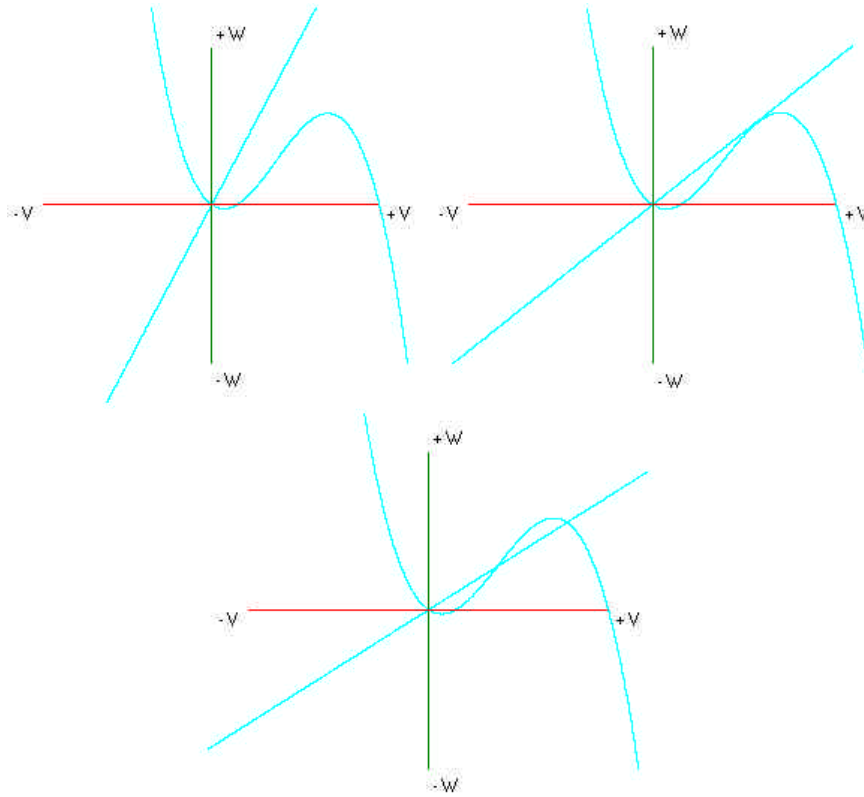


Figura 4: Con INTEGRA se grafican las dos ceroclinas del sistema de FitzHugh-Nagumo. Dependiendo del valor de los parámetros se pueden tener uno, dos o tres cruces. Aquí se muestran tres ejemplos: si $a = 0,15$, $b = 0,01$, $g = 2,5$, $I = 0$ se tiene un solo punto fijo; si $a = 0,15$, $b = 0,01$, $g = 5,45$, $I = 0$ se tienen dos puntos fijos; si $a = 0,15$, $b = 0,01$, $g = 7,0$, $I = 0$ se tienen tres puntos fijos.

continuación se recordará la idea de este procedimiento y el teorema que establece la relación entre el sistema no lineal y su linealización, así como las condiciones de su validez.

Si se tiene un sistema no lineal en dos dimensiones, dado por las funciones continuamente diferenciables en una vecindad de un punto (ξ, η) , $X_i(x_1, x_2)$, $i = 1, 2$, entonces, utilizando la expansión de Taylor se tiene:

$$X_i(x_1, x_2) = X_i(\xi, \eta) + (x_1 - \xi) \frac{\partial X_i}{\partial x_1}(\xi, \eta) + (x_2 - \eta) \frac{\partial X_i}{\partial x_2}(\xi, \eta) + R_i(x_1, x_2)$$

donde $R_i(x_1, x_2)$ satisface $\lim_{r \rightarrow 0} \left[\frac{R_i(x_1, x_2)}{r} \right] = 0$ con $r = \left[(x_1 - \xi)^2 + (x_2 - \eta)^2 \right]^{\frac{1}{2}}$

Si (ξ, η) es un punto fijo del sistema de ecuaciones diferenciales $\dot{x} = X(x)$, con $x = (x_1, x_2)$ y $X = (X_1, X_2)$, entonces $X_i(\xi, \eta) = 0$. Utilizando este hecho y la expansión de Taylor se encuentra que:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= (x_1 - \xi) \frac{\partial X_1}{\partial x_1}(\xi, \eta) + (x_2 - \eta) \frac{\partial X_1}{\partial x_2}(\xi, \eta) + R_1(x_1, x_2) \\ \dot{x}_2 &= (x_2 - \xi) \frac{\partial X_2}{\partial x_1}(\xi, \eta) + (x_2 - \eta) \frac{\partial X_2}{\partial x_2}(\xi, \eta) + R_2(x_1, x_2). \end{aligned}$$

La parte lineal de este sistema, utilizando las nuevas coordenadas $y_1 = x_1 - \xi$ y $y_2 = x_2 - \eta$, se puede escribir como:

$$\begin{pmatrix} \dot{y}_1 \\ \dot{y}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial X_1}{\partial x_1} & \frac{\partial X_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial X_2}{\partial x_1} & \frac{\partial X_2}{\partial x_2} \end{pmatrix}_{(x_1, x_2) = (\xi, \eta)} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \end{pmatrix}.$$

A la matriz de 2×2 se le conoce como la **matriz de linealización** en el punto (ξ, η) .

El siguiente teorema establece la relación entre un sistema no lineal (en el plano) y el sistema lineal que se obtiene utilizando la matriz de linealización.

Teorema 1 *Sea el sistema no lineal $\dot{x} = X(x)$, con $x = (x_1, x_2)$, tal que su matriz de linealización evaluada en el estado de equilibrio (ξ, η) sea no singular ($\det A = \det DX((\xi, \eta)) \neq 0$). Entonces, si el sistema linealizado no es un centro (i.e: los eigenvalores de A no son imaginarios), la dinámica del sistema y la de su linealización, son cualitativamente equivalentes, en una vecindad de $x = (\xi, \eta)$.*

La matriz A , de linealización del sistema FHN alrededor del punto fijo $(\xi, \eta) = (v_0, w_0)$ es:

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial V}{\partial v} & \frac{\partial V}{\partial w} \\ \frac{\partial W}{\partial v} & \frac{\partial W}{\partial w} \end{bmatrix}_{(v, w) = (v_0, w_0)} = \begin{bmatrix} -3v_0^2 + 2(a+1)v_0 - a & -1 \\ b & -bg \end{bmatrix}$$

y el sistema linealizado alrededor del equilibrio es:

$$\begin{aligned}\dot{v} &= (-3v_0^2 + 2(a+1)v_0 - a)v - w \\ \dot{w} &= b(v - gw).\end{aligned}\tag{3}$$

La estabilidad de los puntos fijos está relacionada con los eigenvalores de la matriz de este sistema lineal: cuando la parte real de todos es negativa, el punto fijo es asintóticamente estable, cuando es cero, es estable, y cuando alguna es positiva, es inestable.

5. Simulaciones con INTEGRA

Para comprender la dinámica del sistema de ecuaciones diferenciales del modelo FHN, será necesario combinar el análisis cualitativo (algunos de cuyos elementos hemos descrito) con algunas simulaciones computacionales. Los cálculos que requieren estas simulaciones, y los despliegues gráficos que éstas involucren serán realizados usando el sistema de software INTEGRA. Este sistema sirve para analizar visual e interactivamente el comportamiento cualitativo de sistemas dinámicos modelados por ecuaciones diferenciales ordinarias. Los resultados de las integraciones numéricas llevadas a cabo con INTEGRA se pueden desplegar en una lista de texto o visualizar en diferentes tipos de escenarios gráficos, por ejemplo: es posible desplegar campos vectoriales, curvas ceroclinas, órbitas en el espacio de fases o los cursos temporales de cada una de las variables de estado involucradas. Para comodidad del usuario, el sistema ofrece un conjunto de *menús*, *submenús*, *botones* y *cajas de diálogo*, desde donde es posible ejecutar funciones como rotar los ejes coordenados, escoger condiciones iniciales, dibujar el campo direccional y hacer integraciones en tiempo positivo y en tiempo negativo, entre otras tareas.

INTEGRA permite generar programas ejecutables que sirven para analizar, cuantitativa y cualitativamente, sistemas de ecuaciones diferenciales que previamente fueron alimentados al sistema, por el usuario, mediante un módulo ejecutable llamado INTERFAZ. Este módulo sirve además para organizar y administrar la colección de todos los archivos ejecutables (que después funcionan independientemente del módulo INTERFAZ) que han sido generados con INTEGRA. Estos archivos ejecutables se obtienen a vuelta de correo electrónico por medio de una solicitud, que la INTERFAZ envía automáticamente, al servidor del Laboratorio de Dinámica No Lineal, de la Facultad de Ciencias de la UNAM.

En los siguientes párrafos orientaremos al lector sobre la forma de usar INTEGRA, para calcular y visualizar las soluciones y las curvas auxiliares (ceroclinas), del sistema FHN. Análogamente el lector podrá utilizar INTEGRA para analizar otros sistemas de ecuaciones diferenciales, creados por él mismo usando el módulo INTERFAZ.

De la página del Laboratorio de Dinámica No Lineal (<http://www.dynamics.unam.edu/integrawindows>) puede bajarse (gratuitamente) un archivo

ejecutable (FHN.exe), generado con INTEGRA, que está listo para experimentar con el sistema FHN. De esta página puede descargarse también el sistema INTEGRA (completo) y con él, el lector podrá analizar cualquier otro sistema dinámico de su interés que haya sido generado, usando el módulo INTERFAZ.

Al ejecutar el archivo FHN.exe, aparecerá la Ventana Maestra de INTEGRA (ver figura 5).



Figura 5: Ventana Maestra del sistema INTEGRA.

1. Presionando el botón *Open New Window of Integra* (el primero de izquierda a derecha de la Ventana Maestra del programa INTEGRA) por default el sistema abre el escenario gráfico en donde se visualizaran las órbitas en el espacio de fases (figura 6)
2. Para elegir el escenario gráfico de los cursos temporales de las variables de estado, en esta misma ventana abrimos el menú *Scenery*, escogemos el submenú *Graphic Scenery* y seleccionamos la variable de estado a graficar contra el tiempo.
3. Para ajustar las dimensiones de los ejes de la gráfica, en el menú *Window* elegimos el submenú *Dimension* (para el sistema FHN conviene escoger un rango de -1 a 1 para el eje horizontal y un rango de $-0,3$ a $0,3$ para el eje vertical).
4. Para escoger el valor numérico de cada uno de los parámetros involucrados en el sistema, del menú *Parameter* se elige el submenú *Edit* (para FHN conviene escoger inicialmente los siguientes valores de parámetros: $a = 0,2$, $b = 0,14$, $g = 2,5$ y $I = 0,1$).
5. La condición inicial a partir de la cual se va a integrar, se puede seleccionar utilizando las flechas del tablero para mover la flecha que aparece en el espacio de fases o alternatively activando la opción *Move to* del menu *Initial Conditions* (para el modelo de FHN se puede escoger $(v(0), w(0)) = (0,5, -0,0905)$).
6. La opción para calcular y desplegar las órbitas en el espacio de fases se encuentra en el menú *Calculate*. Ahí debe seleccionarse el submenú *Forward Integrate* o *Backward Integrate* –dependiendo de si se quiere visualizar la evolución del sistema en tiempo positivo o negativo, respectivamente.

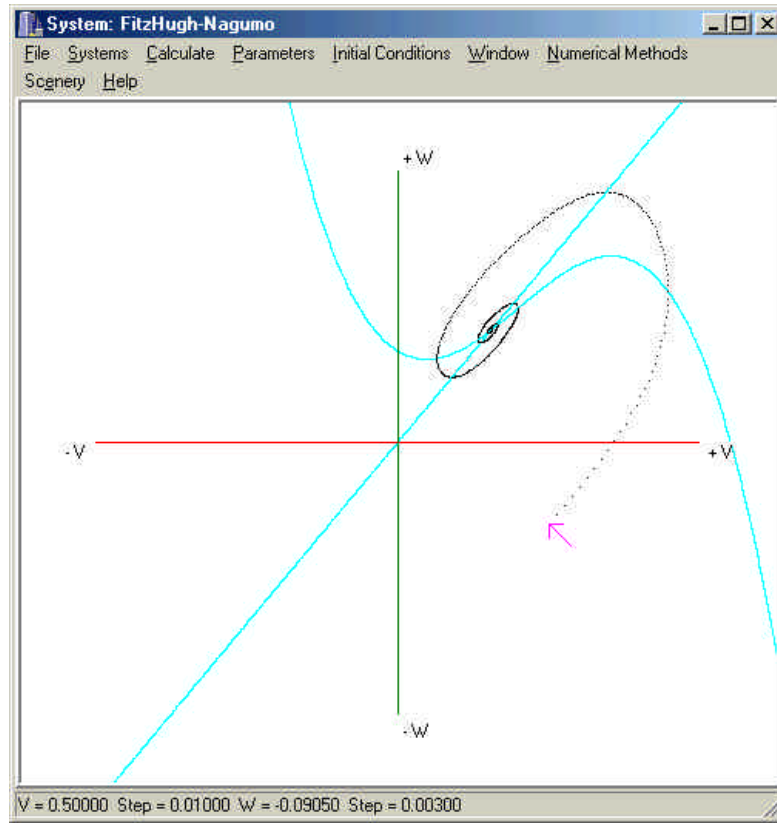


Figura 6: Ventana de Trabajo del sistema INTEGRA.

7. Dentro del menú *Calculate* también se encuentra la opción para pintar las curvas ceroclinas: se activa el submenú *Isoclines* y se elige *Ceroclines*. El sistema calculará automáticamente las dos curvas ceroclinas (ceroclina $-v$ y ceroclina $-w$).

El lector puede obtener ayuda adicional consultando nuestra página web.

6. Análisis Paramétrico

Los resultados experimentales indican que las neuronas presentan un solo estado de equilibrio correspondiente al potencial de reposo de la membrana. Para analizar esta situación en el modelo matemático, consideraremos que los parámetros del sistema FHN tienen valores que garantizan la existencia de un único punto estático y entonces examinaremos dos casos: primero el caso autónomo, cuando la estimulación externa es cero ($I = 0$) y después el caso

“forzado”, cuando a la célula se aplica, externamente, una corriente continua ($I = \text{constante}$).

6.1. Condición para la Existencia de un Único Estado de Equilibrio

Como hemos observado anteriormente, dependiendo de los valores de sus parámetros, el sistema FHN puede tener uno, dos o tres estados de equilibrio. Ahora queremos averiguar bajo qué condiciones paramétricas se puede asegurar la existencia de un único punto de equilibrio. Para esto observamos primero que el parámetro b no es relevante en este análisis: las coordenadas de los puntos de equilibrio del sistema no dependen de b , ya que éste no figura en las ecuaciones de las ceroclinas. Conviene hacer dos observaciones geométricas en el plano de fases del sistema FHN: si se mantienen fijos los parámetros a y g , la modificación de los valores del parámetro I , tiene como consecuencia la traslación de la ceroclina cúbica, en la dirección del eje w ; si se mantienen fijos los parámetros I y a , el modificar el parámetro g , tiene como efecto un cambio en el valor de la pendiente de la ceroclina recta. A partir de estas consideraciones, no es difícil llegar a la siguiente observación geométrica:

Observación 2 *Fijemos arbitrariamente el parámetro a en el intervalo $(0, 1)$ y denotemos por c a la pendiente de la ceroclina cúbica en su punto de inflexión. Si la pendiente $\left(\frac{1}{g}\right)$ de la ceroclina recta es mayor o igual a c , entonces, para todo valor del parámetro I , el sistema FHN tiene un único equilibrio.*

Calculemos el valor de la pendiente de la ceroclina cúbica, $w = I - v(v - a)(v - 1)$, en su punto de inflexión:

$$\frac{d^2w}{dv^2} = -6v + 2(a + 1)$$

y

$$\frac{d^2w}{dv^2} = 0 \iff v = \frac{a + 1}{3}$$

entonces en $v = \frac{a + 1}{3}$ la ceroclina cúbica tiene el punto de inflexión. La pendiente que tiene la ceroclina en este valor de v se calcula fácilmente:

$$\left. \frac{dw}{dv} \right|_{v=\frac{a+1}{3}} = \frac{a^2 - a + 1}{3} = c.$$

Así obtenemos el siguiente resultado.

Proposición 3 *Para cualquier selección de parámetros, (a, I, b, g) , del sistema FHN. Si se cumple la condición*

$$\frac{1}{g} \geq \frac{a^2 - a + 1}{3} = c. \quad (4)$$

entonces hay un único equilibrio.

En el resto de esta sección supondremos que esta condición se cumple en el modelo y analizaremos las diferentes posibilidades dinámicas del sistema en las dos situaciones de interés previamente mencionadas.

6.2. Caso Autónomo

Analizamos primero el caso en el que $I = 0$, lo cual significa que a la membrana neuronal no se le aplica corriente alguna. Bajo estas condiciones, los experimentos fisiológicos revelan que el potencial de reposo se comporta como un atractor: si el potencial de la membrana es perturbado (con un pulso de corriente; ver figura 8), este espontáneamente se recupera regresando a su valor inicial (potencial de reposo). En el modelo matemático, cuando $I = 0$ y se cumple la desigualdad (4), el origen, $(v_0, w_0) = (0, 0)$, es el único estado de equilibrio del sistema FHN: las ceroclinas de este sistema se intersectan en el origen del espacio de estados.

Averiguemos ahora si este (único) estado de equilibrio del modelo es estable, como debe corresponder a la realidad biológica observada. Para ésto aplicaremos el procedimiento de linealización y buscaremos condiciones sobre los parámetros para que la parte real de los eigenvalores del sistema linealizado sea menor que cero. De acuerdo a la ecuación (3), el sistema linealizado alrededor del $(0, 0)$ sería en este caso:

$$\begin{aligned}\dot{v} &= -av - w \\ \dot{w} &= b(v - gw).\end{aligned}$$

Los eigenvalores del sistema resultan entonces:

$$\begin{aligned}\lambda_{1,2} &= \frac{1}{2} \left[(-a - bg) \pm \sqrt{(-a - bg)^2 - 4(abg + b)} \right] \\ &= -\left(\frac{a + bg}{2} \right) \pm \frac{\sqrt{(a - bg)^2 - 4b}}{2}.\end{aligned}$$

Para llevar cabo el análisis conviene separar dos casos: cuando los eigenvalores son reales y cuando éstos son complejos.

Caso real. Este se produce cuando $(a - bg)^2 \geq 4b$. Para que los eigenvalores sean menores que cero, se tiene que cumplir que $a + bg > \sqrt{(a - bg)^2 - 4b}$, lo cual implica que $ga > -1$; ésto se cumple siempre pues, desde el plantamiento de las hipótesis del modelo FHN, hemos supuesto que $a, b > 0$ y $g \geq 0$.

Caso complejo. Si $(a - bg)^2 < 4b$, la parte real de los eigenvalores es menor que cero si $a + bg > 0$. Esto también se cumplirá siempre, ya que $a, b > 0$ y $g \geq 0$.

Así llegamos a la conclusión que expresa la siguiente proposición.

Proposición 4 *Si en el sistema de FHN existe un solo punto fijo y en ausencia de estimulación externa (i.e.: cuando $I = 0$), para todo valor de los parámetros $a, b > 0$ y $g \geq 0$, el estado de equilibrio $(v_0, w_0) = (0, 0)$ es siempre asintóticamente estable.*

En referencia a la figura 7, conviene notar que las constantes $a = 0,15$, $b = 0,01$ y $g = 2,5$ verifican la condición (4) y en consecuencia el sistema tiene un único estado de equilibrio. Por la proposición anterior este estado de equilibrio es $(v_0, w_0) = (0, 0)$ y es un atractor. Ahí se calculan y despliegan, con INTEGRA, las ceroclinas del sistema FHN y algunas órbitas en el espacio de fases, así como los correspondientes cursos temporales del voltaje, cuando la corriente aplicada es cero. Se aprecia claramente que los cursos temporales que produce el modelo son cualitativamente iguales a los potenciales de acción que se observan en el experimento (comparar con la figura 2). Se muestra además, que el experimento de perturbación del potencial de reposo de la neurona, queda bien modelado por las ecuaciones del sistema FHN (escogiendo soluciones con condiciones iniciales de la forma $(v_0, w_0) = (0, v_u \pm \varepsilon)$ siendo v_u el potencial umbral y ε una pequeña perturbación). Observamos también en esta figura que al aplicar a la neurona una serie de perturbaciones, que tengan el efecto de incrementar progresivamente el valor del voltaje de la membrana $v_1 < v_2 < v_3 < \dots$, se obtiene primero una respuesta pasiva (lineal) de la membrana, cuyo voltaje no excede a la amplitud de la perturbación inicial; después, cuando la perturbación cruza el valor umbral, se obtiene una respuesta activa (no lineal), caracterizada por un incremento desproporcionado del voltaje $v(t)$ hasta alcanzar un valor máximo que es mucho mayor que el valor de la perturbación inicial. Finalmente, se observa también que la diferencia entre los cursos temporales de perturbaciones que superan el umbral es muy poco significativa, dando lugar a potenciales de acción que son prácticamente indistinguibles.

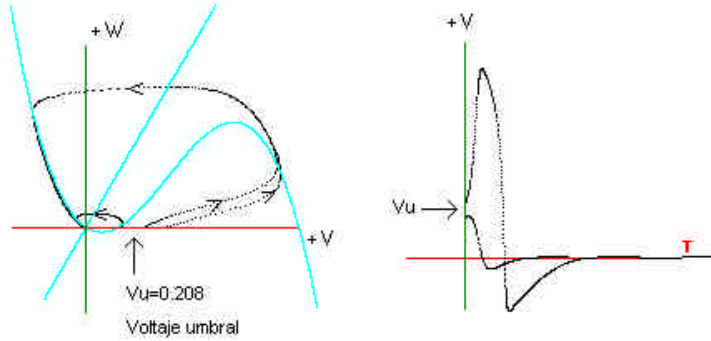


Figura 7: Fenómeno de excitabilidad. Izquierda: órbitas en el espacio de estados. Derecha: correspondientes cursos temporales del potencial eléctrico. Los parámetros utilizados (en ambos casos) son $I = 0$, $a = 0,15$, $b = 0,01$ y $g = 2,5$.

6.3. Estimulación de la Célula con una Corriente Continua

Investigaremos ahora la forma en que la membrana responde cuando se le aplica una corriente I constante en el tiempo (lo que en la jerga de los electrónicos se conoce como una corriente continua; ver figura 8). Biofísicamente es de esperar que exista un valor crítico de I , la corriente aplicada, a partir de la cual la dinámica eléctrica de la membrana celular exhiba trenes periódicos de potenciales de acción, cuya frecuencia varíe crecientemente al aumentar la intensidad de la corriente.

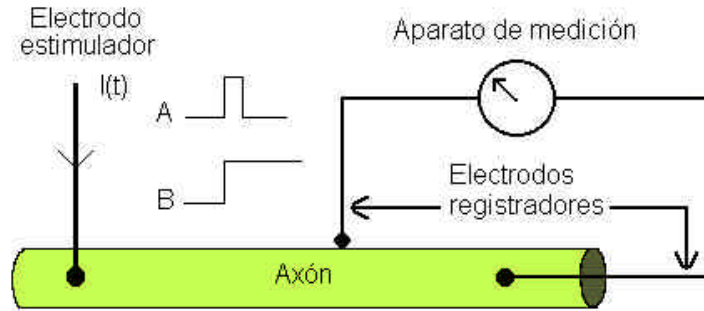


Figura 8: Estimulación del axón con una corriente $I(t)$. En el caso A se aplica un pulso de corriente y en el caso B una corriente continua.

Veamos qué predice el modelo FHN en estas condiciones. Aumentar el valor de la corriente I , traslada la gráfica de la ceroclina cúbica verticalmente en el sentido positivo del eje w del plano de fases, lo que tiene como efecto incrementar el valor de la componente v del estado de equilibrio del sistema (ver figura 12). Es importante estudiar la variación de la estabilidad de este equilibrio cuando ocurre tal cambio. Puede demostrarse que si los parámetros del sistema FHN satisfacen la condición:

$$bg \geq c \quad (5)$$

el equilibrio es asintóticamente estable para toda I [8]. En este caso, el incrementar la corriente tiene sólo el efecto de aumentar el valor de la componente v del equilibrio (i.e. el valor del potencial de reposo) como lo ilustra la figura 9.

Cuando se tiene una configuración paramétrica del sistema FHN tal que $bg < c$ puede demostrarse la existencia de dos valores de la corriente aplicada: $I_1(g, b)$ y $I_2(g, b)$ para los cuales la traza de la matriz de linealización del sistema en el punto de equilibrio se anula y tales que al traspasarlos, variando el valor de I , la traza cambia de signo. Como el signo de la traza de la matriz de linealización da el signo de la parte real de los eigenvalores del sistema linealizado, asociado a esta transición se produce un cambio en la estabilidad del equilibrio. Este hecho se ilustra en la figura 10.

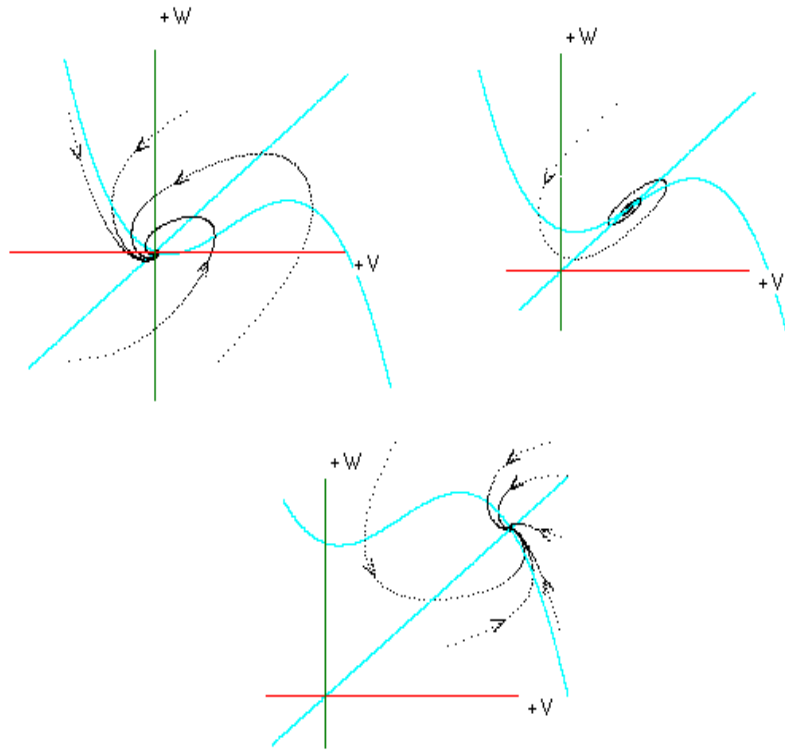


Figura 9: Configuración paramétrica ($a = 0,15$, $b = 0,14$ y $g = 2,5$) para la cual el punto de equilibrio resulta ser un atractor para todo valor de I ; los valores de la corriente para cada una de las gráficas son $I = 0,01$ (arriba a la izquierda), $I = 0,095$ (arriba a la derecha) y $I = 0,35$ (abajo).

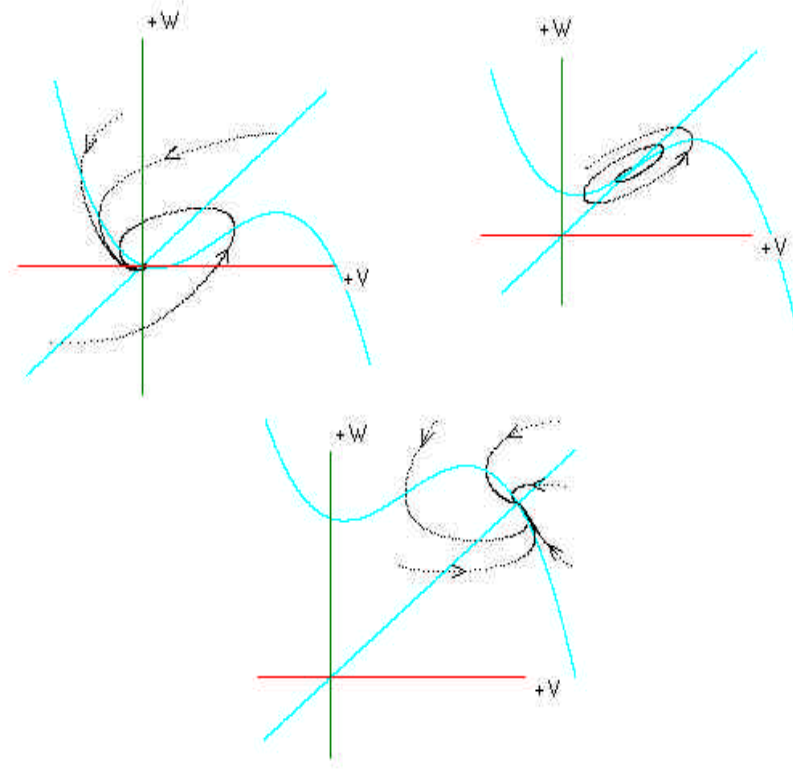


Figura 10: Configuración paramétrica ($a = 0,15$, $b = 0,08$ y $g = 2,5$) para la cual el estado de equilibrio pierde la estabilidad al incrementar la intensidad de la corriente aplicada. Obsérvese que un incremento adicional de la corriente aplicada, puede volver a estabilizar el voltaje de reposo. Los valores de la corriente, para cada uno de las gráficas son $I = 0,01$ (arriba a la izquierda), $I = 0,095$ (arriba a la derecha) y $I = 0,35$ (abajo).

La situación anterior se conoce como el escenario de la **bifurcación de Andronov-Hopf**. Asociado a este proceso de inestabilización del equilibrio aparece un ciclo límite estable (i.e. una órbita periódica atractora). En la figura 11 se muestra una secuencia de ciclos límite en la que se van disminuyendo los valores del parámetro b . Obsérvese que cuando $b \ll 1$ se obtienen trayectorias casi horizontales debido a que los valores de $\dot{w}$ se vuelven muy chicos (ver ecuación 1); cerca de la ceroquina cúbica la situación anterior no se observa ya que en esa región los valores de $\dot{v}$ también son pequeños. Se hace notar que cuando $b \rightarrow 0$ (lo que en la literatura se conoce como el límite singular), se cumple (4) y (5) es falsa, el sistema de ecuaciones de FHN es un buen modelo de la dinámica del potencial eléctrico de la membrana de una célula nerviosa. En la figura 12 se muestra este caso y además se exhibe cómo al variar los valores de la corriente I se encuentra la transición, entre régimen excitable y el régimen oscilatorio, de la dinámica del voltaje. En la figura 13 se evidencia la dependencia de la intensidad de la corriente con la frecuencia de disparo de los trenes periódicos de potenciales de acción.

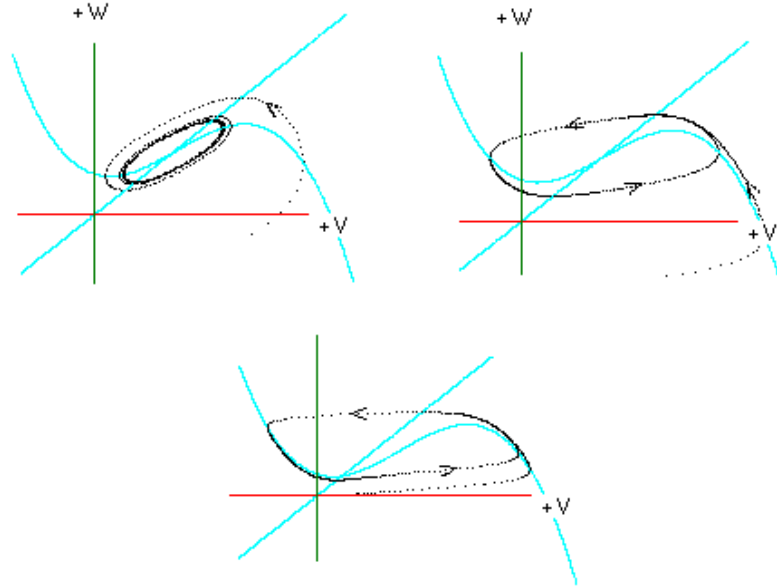


Figura 11: Ciclos límite estables asociados a los estados de equilibrio inestables. En todos casos se utilizó $a = 0,15$, $g = 2,5$ y $I = 0,095$; los valores de b son $b = 0,08$ (arriba a la izquierda), $b = 0,03$ (arriba a la derecha) y $b = 0,01$ (abajo).

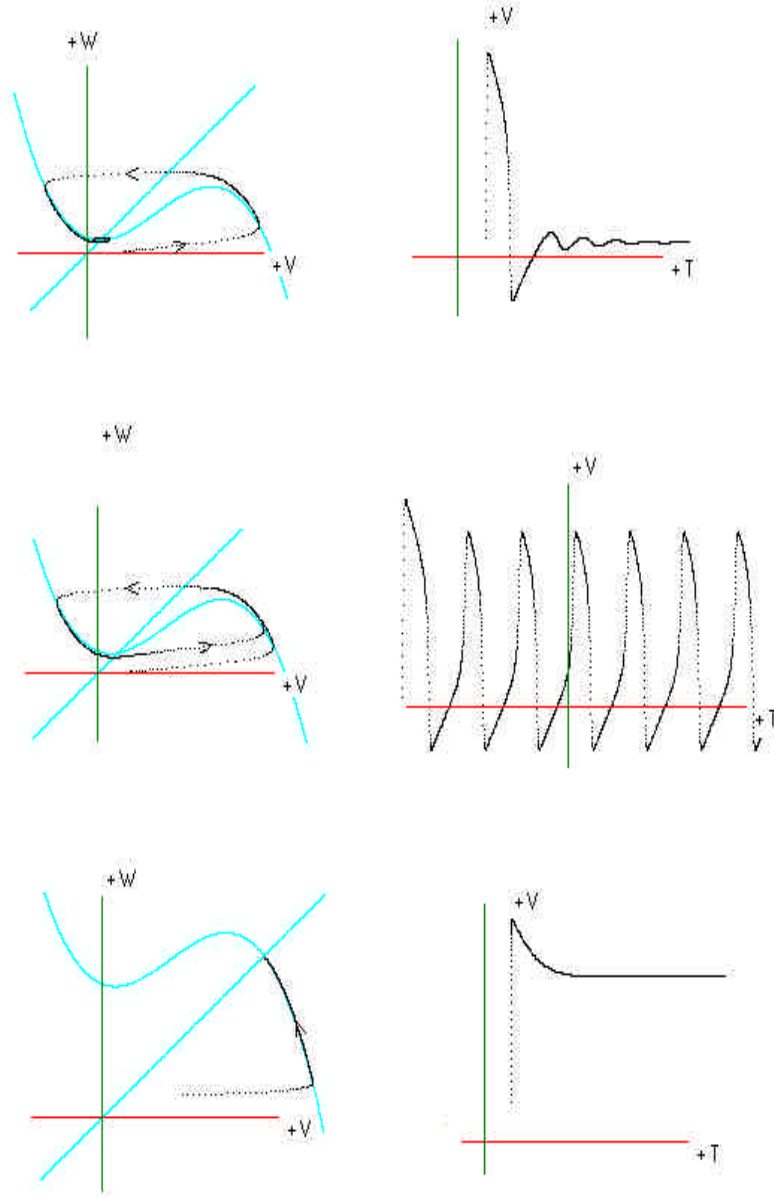


Figura 12: Transición entre el régimen excitable y el régimen oscilatorio del potencial eléctrico de una neurona al aumentar la intensidad de la corriente. Obsérvese cómo el voltaje del estado de equilibrio aumenta con la corriente. En todas las gráficas se utilizó $a = 0,15$, $b = 0,01$ y $g = 2,5$; de arriba a abajo, los valores del parámetro I , tanto en el retrato fase como en el curso temporal, son respectivamente, 0,035, 0,05 y 0,16.

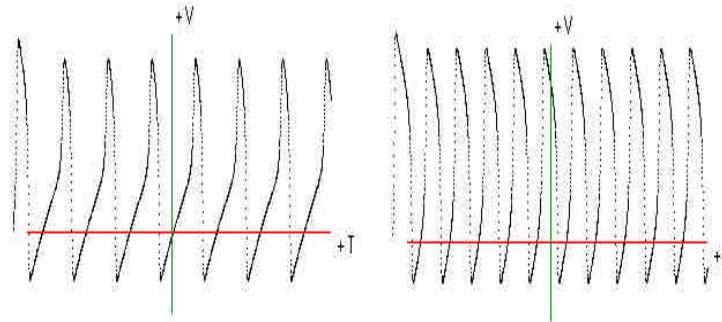


Figura 13: Trenes de potenciales de acción. En ambos casos se utiliza, $a = 0,15$, $b = 0,01$ y $g = 2,5$; en la gráfica de la izquierda se utilizó $I = 0,0386$ y en la de la derecha $I = 0,1$.

7. Sumario

La dinámica es una característica fundamental de la fisiología de una neurona y del sistema nervioso en general. Esta dinámica es no lineal y su complejidad es tal que no puede ser comprendida sin el uso de una teoría matemática basada en ecuaciones diferenciales. El trabajo pionero realizado por Hodgkin y Huxley, a mediados del siglo pasado, constituyó una contribución fundamental en esta dirección. Dada la gran complejidad de los sistemas estudiados, es también muy importante construir modelos simplificados que permitan aislar y comprender la esencia dinámica de los fenómenos involucrados. El modelo de FitzHugh-Nagumo provee un escenario de complejidad mínima para entender el fenómeno de la excitabilidad en un contexto geométrico. Por esta razón, la aparición de este modelo marca una nueva etapa en la historia de la neurofisiología, en la que el análisis geométrico de órbitas en el espacio de fases se vuelve fundamental para lograr una comprensión visual de la "mecánica" del impulso nervioso.

8. Lecturas recomendadas

Para el lector interesado en abundar en los tópicos aquí tratados, hacemos las siguientes recomendaciones.

1. Neuroanatomía y neurofisiología: [5], [14], [20], [22] y [25].
2. Otros fenómenos y aspectos de la modelación matemática de la dinámica neuronal: [1], [3], [7], [16], [17], [18], [19] y [23].
3. Teoría de la actividad neuroeléctrica de A. L. Hodgkin y A.F. Huxley: [15] y [24].

4. Trabajo original de FitzHugh y Nagumo: [10], [11], [12] y [21].
5. Ecuaciones diferenciales y los sistemas dinámicos: [2] y [4].
6. Introducción a la teoría de bifurcaciones: [13].

Referencias

- [1] Abbot, L. F. y T. B. Kepler (1990) Model Neurons: from Hodgkin-Huxley to Hopfield, en *Statistical Mechanics of Neural Networks*, L. Garrido (ed.), Springer-Verlag, Berlin, pp. 5-18.
- [2] Arrowsmith, D. K., C. M. Place (1992) *Dynamical Systems. Differential equations, maps and chaotic behaviour* (Capítulo 3), Chapman & Hall, London.
- [3] Baer, S. M., J. Rinzel y H. Carrillo (1995) Analysis of an autonomous phase model for neuronal parabolic bursting, en *Journal of Mathematical Biology*, **33**, pp. 309-333.
- [4] Blanchard, P., R. L. Devaney y G. R. Hall (1999) *Ecuaciones Diferenciales*, International Thomson Editores, México.
- [5] Carpenter, R. H. S. (1998) *Neurofisiología* Editorial El Manual Moderno, México.
- [6] Carrillo, H., A. Carrillo y L. Nava Sistema de software INTEGRA WINDOWS/ C++, (accesible en <http://www.dynamics.unam.edu/integrawindows>)
- [7] Carrillo, H. y F. Ongay (2001) On the firing maps of a general class of forced integrate and fire neurons, en *Mathematical Biosciences*, **172**, pp 33-53.
- [8] Carrillo, H., F. Ongay y C. Barriga La bifurcación de Andronov-Hopf en un modelo de neurona (en preparación).
- [9] Courant, R. y F. John (1996) *Introducción al cálculo y al análisis matemático Vol II*, Editorial Limusa, México.
- [10] FitzHugh, R. (1955) Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane, *Bull. Math. Biophysics*, **17**, pp. 257-269.
- [11] FitzHugh, R. (1961) Impulses and physiological states in models of nerve membrane, *Biophysical J.*, **1**, pp. 445-466.
- [12] FitzHugh, R. (1969) Mathematical models of excitation and propagation in nerve, en *Biological engineering*, H.P Schwann (ed.), McGraw-Hill, New York, pp. 1-85.

- [13] Hale, J. y H. Koçak (1996) *Dynamics and Bifurcations*, Springer-Verlag, Berlin.
- [14] Hille, B. (1984) *Ionic Excitable Membranes*, Sinauer Associates Inc., Massachusetts.
- [15] Hodgkin, A. L. y A. F. Huxley (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.*, **117**, pp 500-544.
- [16] Hoppensteadt, F. C. (1989) *An introduction to the mathematics of neurons*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [17] Keener, J. P., F. C. Hoppensteadt y J. Rinzel (1981) Integrate and fire models of nerve membrane response to oscillatory input, en *SIAM J. Appl. Math.*, **41**, pp. 503-516.
- [18] Keener, J. P. y J. Sheyd (1998) *Mathematical Physiology*, Springer-Verlag, Berlin.
- [19] Koch, C. y I. Segev (eds) (1989) *Methods in neuronal modeling. From synapsis to networks*, The MIT Press, USA.
- [20] Ku- er, S. W., J. G. Nicholls y A. R. Martin (1984) *From neuron to brain: a cellular approach to the function of the nervous system*, Sinauer Associates Inc., Massachusetts
- [21] Nagumo, J., S. Arimoto, y S. Yoshizawa (1962) An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proc. IRE*, **50**, pp. 2061-2070.
- [22] Rieke, F., D. Warland, R. R. van Steveninck y W. Bialek (1999) *Spikes: exploring the neural code*, The MIT Press, Cambridge.
- [23] Rinzel, J. (1978) Integration and propagation of neuroelectric signals, en *Studies in math biology*, S. A. Levin (ed), Math. Assoc. Am., Washington, pp 1-66.
- [24] Salinas E. y H. Carrillo, (1992-I) *Modelación y simulación de las oscilaciones no lineales del potencial eléctrico de una neurona*, Reporte de Investigación del Laboratorio de Dinámica No Lineal, Facultad de Ciencias, U.N.A.M. (accesible en <http://www.dynamics.unam.edu>)
- [25] Shepherd, G. M. (1979) *The synaptic organization of the brain*, Oxford University Press, USA.