



Máster en Física de Sistemas Complejos
2017-18

MODELOS DE DISPARO NEURONAL

Trabajo Fin de Máster

Alfonso Fernando Fraile Cruz
Tutor: Víctor Alberto Fairén Le Lay

Resumen

En este trabajo se van a estudiar y comparar los modelos más importantes de disparo neuronal basados en ecuaciones diferenciales no lineales, empezando por el modelo de Hodgkin–Huxley, original y precursor de todos ellos, y siguiendo con los modelos de Morris-Lecar, Fitzhugh-Nagumo, Hindmarsh-Rose e Izhikevich, como un intento de simplificar el original. Para ello se hará un estudio eléctrico de la neurona como sistema excitable, lo que permitirá, posteriormente, comprender los diferentes parámetros que van a formar parte de las distintas ecuaciones. A continuación se estudiará el modelo matemático de Hodgkin-Huxley y su potencial de acción (o disparo neuronal), lo cual dará una base para describir cada uno de los restantes modelos y, finalmente, para la obtención de resultados, se simularán las ecuaciones de los distintos modelos analizando la evolución del potencial en el tiempo y/o en el espacio de fases, lo cual permitirá descubrir el avance que supone cada uno de ellos respecto a sus predecesores.

Abstract

In this paper we will study and compare the most important models of neuronal firing based on nonlinear differential equations, starting with the Hodgkin-Huxley model, original and precursor of all of them, and following with Morris-Lecar, Fitzhugh-Nagumo, Hindmarsh-Rose and Izhikevich models, as an attempt to simplify the original. To do this, an electrical study of the neuron as an excitable system will be done, which will allow, later, to understand the different parameters that will be part of the different equations. Next, the Hodgkin-Huxley mathematical model and its action potential (or neuronal firing) will be studied, which will provide a basis for describing each of the remaining models and, finally, for obtaining results, the equations of the different models will be simulated analyzing the evolution of the potential in time and/or in the phase portrait, which will allow to discover the progress that each of them represents with respect to their predecessors.

ÍNDICE

1. Introducción: Sistemas excitables.....	3
2. Sistemas homogéneos.....	5
2.1. Caso monoestable.....	7
2.2. Caso biestable.....	7
2.3. Caso excitable.....	8
2.4. Caso oscilante.....	8
3. Actividad eléctrica en Una neurona: la membrana neuronal.....	10
4. El modelo de Hodgkin-Huxley del potencial de acción.....	16
4.1. Fijación del voltaje.....	16
4.2. El modelo matemático.....	17
4.2.1. Corriente iónica del potasio.....	19
4.2.2. Corriente iónica del sodio.....	22
4.2.3. Sumario de ecuaciones del modelo completo.....	23
4.2.4. El potencial de acción.....	25
5. Modelos simplificados de disparo neuronal.....	28
5.1. Morris-Lecar.....	28
5.2. FitzHugh-Nagumo.....	32
5.3. Hindmarsh-Rose.....	34
5.4. Izhikevich.....	39
6. Resultados.....	41
6.1. Modelo de Hodgkin-Huxley.....	41
6.2. Modelo de Morris-Lecar.....	44
6.3. Modelo de FitzHugh-Nagumo.....	47
6.4. Modelo de Hindmarsh-Rose.....	51
6.5. Modelo de Izhikevich.....	56
7. Conclusiones.....	61
8. Referencias.....	62
9. APÉNDICE: Listados en MAPLE de algunas figuras.....	64

1. Introducción: Sistemas excitables

Supongamos [1] que se estimula una neurona inyectando en ella un pulso de corriente. Si el estímulo es pequeño, no ocurre nada extraordinario, únicamente se incrementa ligeramente el potencial de la membrana de la neurona y, posteriormente, ésta vuelve al potencial de reposo. Si el estímulo excede un cierto umbral, la neurona generará un gran pico de tensión (*potencial de acción*), el cual no depende demasiado del tamaño del estímulo, antes de volver al reposo.

Fenómenos similares se producen en otros tipos de células y en algunas reacciones químicas. Estos sistemas se denominan *excitables*¹ los cuales tienen dos propiedades importantes:

- El sistema tiene un único estado de reposo
- Un estímulo suficientemente grande puede enviar al sistema a una larga excursión a través del espacio de fases antes de volver al estado de reposo.

Este trabajo se centrará en el estudio de las neuronas como sistemas excitables mediante el análisis y comparación de diferentes modelos desde que, allá por 1952, Hodgkin y Huxley [8] propusieron el primero de ellos formado por cuatro ecuaciones para describir el proceso de excitación del axón gigante del calamar. Para ello se comenzará, a modo aclaratorio para el resto del trabajo, con el estudio de la dinámica en el espacio de fases de sistemas homogéneos y de la actividad eléctrica en una neurona [5][6][7], el cual permitirá el análisis del potencial de acción como característica común en las

1 Conviene hacer la distinción entre sistema excitable (sin difusión) y medio excitable (con difusión). A grandes rasgos, un medio excitable se define como un sistema dinámico no lineal que tiene la capacidad de propagar una onda y que no acepta el paso de otra onda hasta que haya pasado un tiempo determinado denominado tiempo refractario. Un ejemplo de medio excitable [3] es un bosque: si el bosque se ha quemado fruto de las llamas, este no se podrá volver a quemar hasta que la vegetación vuelva a crecer durante su periodo refractario. Un medio excitable está en reposo mientras no se le aplique una perturbación. Dependiendo de la forma de estas perturbaciones, se pueden generar distintos patrones de onda como, por ejemplo, ondas solitarias, patrones tipo diana y ondas espirales [2]. Estos medios se encuentran de forma natural en sistemas biológicos, pero estos patrones también se pueden generar en algunos tipos de reacciones químicas entre las que destaca la reacción Bolousov-Zhabotinsky.

células excitables y pieza fundamental en todos los modelos de disparo neuronal. A continuación se estudiará el modelo de Morris-Lecar [13], el cual reduce el sistema a uno de 2 ecuaciones y 2 variables mediante las cuales ya será posible utilizar el espacio de fases bidimensional como herramienta de análisis de estados de equilibrio. El modelo de FitzHugh-Nagumo [10][11][12] simplificará los modelos anteriores reduciendo considerablemente el número de parámetros a configurar, mientras que el Hindmarsh-Rose [16] permitirá la simulación de un mayor número de patrones neuronales gracias a que será capaz de representar ráfagas de potenciales de acción (bursting). Finalmente, con el modelo de Izhikevich [17], se podrá simular el comportamiento de todas las neuronas corticales conocidas.

Para la simulación, presentación y comparación de resultados y, en general, para la construcción de todos los gráficos que aparecen a lo largo del trabajo, se recurrirá al programa MAPLE, el cual es perfectamente apto para realizar la labor encomendada.

A pesar de que estos modelos ya son conocidos (algunos más que otros), no existe literatura en la que se haga una comparativa de todos ellos. Este es, precisamente, el objetivo de este trabajo.

2. Sistemas homogéneos

Un sistema homogéneo [4] es aquel en el que la interacción entre las distintas partes es la misma e independiente de la distancia entre ellas. Por lo tanto su dinámica será equivalente a la de uno sólo de sus elementos. También se puede considerar un sistema homogéneo aquel en el que la interacción entre los elementos es nula de forma que la dinámica global del sistema se reducirá a la suma de cada uno de dichos elementos.

Muchas veces es posible describir los elementos de un sistema mediante un sistema dinámico determinista, es decir, usando ecuaciones diferenciales ordinarias, de forma que su estado queda definido mediante un conjunto de variables dependientes del tiempo $c=(c_1, c_2, \dots, c_n)$ y su dinámica por un sistema de ecuaciones diferenciales de la siguiente forma:

$$\frac{dc}{dt} = f(c, p) \quad (2.1)$$

donde la función f depende de los parámetros $p=(p_1, p_2, \dots, p_m)$.

Tal y como se verá en este trabajo, la dinámica de muchos medios homogéneos importantes en la práctica pueden describirse mediante un pequeño número de variables, lo cual hace más accesible su análisis. En particular, en la mayoría de los casos, se trabajará con sistemas en los que bastan dos grados de libertad para ser representados de la siguiente forma:

$$\frac{dc_i}{dt} = f_i(c_1, c_2) \quad \text{con } i=1,2 \quad (2.2)$$

Por lo general, la dinámica de una de las variables c_1 o c_2 será mucho más rápida que la de la otra y la intersección de las *ceroclinas* $f_i=0$,

definidas por las componentes del campo de velocidades (\dot{c}_1, \dot{c}_2) , dará lugar a los puntos fijos.

Teniendo todo esto en cuenta, y para el caso que nos incumbe de sistemas homogéneos sencillos en los que bastan dos grados de libertad para ser representados, en función de su dinámica en el espacio de fases se podrá hablar de sistemas dinámicos monoestables, biestables, excitables (los cuales ya han sido descritos de forma teórica e introductoria anteriormente) y oscilantes. A continuación se describen, mediante algunos ejemplos, cada uno de los diferentes casos. Para ello se utiliza un sistema con dos variables y, como en el modelo de FitzHugh-Nagumo, con una ecuación lineal y otra no lineal:

$$\dot{c}_1 = f(c_1) - c_2 + I \quad (2.3)$$

$$\dot{c}_2 = a(c_1 - b c_2) \quad (2.4)$$

donde $f(c_1)$ es un polinomio de tercer grado y a , b e I son parámetros de control mediante los cuales se varía la dinámica en el espacio de fases. Se supone que c_1 es mucho más rápida que c_2 , es decir, $\dot{c}_1 \gg \dot{c}_2$. Nótese, mediante la ecuación (2.4), que c_2 es una variable de recuperación en el sentido de que, si c_1 se hace grande, entonces c_2 crece. Pero si c_2 se hace demasiado grande, entonces ella misma se neutraliza decreciendo.

Las ceroclinas definen las líneas en el espacio de fases:

$$f_1 = \dot{c}_1 = 0 \Rightarrow c_2 = f(c_1) + I \quad (2.5)$$

$$f_2 = \dot{c}_2 = 0 \Rightarrow c_2 = c_1 / b \quad (2.6)$$

Como ya se ha comentado, los puntos fijos quedan determinados por la intersección de las ceroclinas.

2.1. Caso monoestable

Es el caso más sencillo. Existe un único punto fijo estable en el espacio de fases de forma que cuando el sistema es perturbado éste siempre vuelve al estado de dicho atractor.

2.2. Caso biestable

El sistema tiene dos puntos fijos estables.

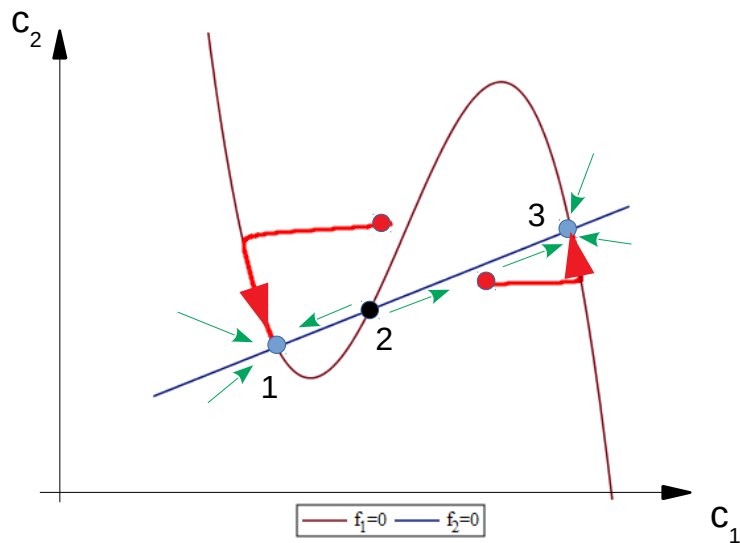


Figura 1: Espacio de fases de un sistema de dos variables biestable. Las ceroclinas $f_i=0$ se cortan en tres puntos: estables en azul e inestable en negro. Los puntos rojos indican perturbaciones que sacan al sistema fuera del equilibrio. Las flechas verdes indican el flujo del campo (\dot{c}_1, \dot{c}_2) en torno a los puntos fijos, el cual es responsable de que éstos sean estables o inestables.

Como se puede apreciar en la figura 1, las ceroclinas $f_i=0$ se intersectan en tres puntos, dos de los cuales, debido al flujo del campo (\dot{c}_1, \dot{c}_2) , son estables (atractores 1 y 3) y uno central inestable (repulsor 2). Cuando el sistema es

desviado del equilibrio (puntos rojos) éste volverá a uno de los puntos estables dependiendo de si se encuentra en la cuenca de atracción de uno u otro de los puntos estables a la izquierda o a la derecha de la rama central de la ceroclina $f_1=0$ en la que se encuentra el punto inestable.

2.3. Caso excitable

El sistema (ver figura 2) tiene un único punto fijo (punto azul) al igual que en el caso monoestable.

Para pequeñas perturbaciones próximas a dicho punto el sistema vuelve rápidamente al estado de equilibrio, pero si el sistema es alejado del equilibrio (punto rojo) por encima de un determinado umbral condicionado por el flujo del campo (\dot{c}_1, \dot{c}_2) , éste realiza una larga excursión por el espacio de fases hasta volver de nuevo al punto de equilibrio.

Como ya se comentó anteriormente, el tiempo necesario para que el sistema se recupere de una perturbación se denomina período refractario.

2.4. Caso oscilante

Se da cuando, alrededor de un punto fijo inestable resultante de la intersección de ambas ceroclinas, se genera un ciclo límite estable tal y como se muestra en la figura 3, de forma que la dinámica en el espacio de fases adquiere forma periódica. Al tratarse de un ciclo límite estable, cualquier perturbación del sistema hará que éste regrese al ciclo límite.

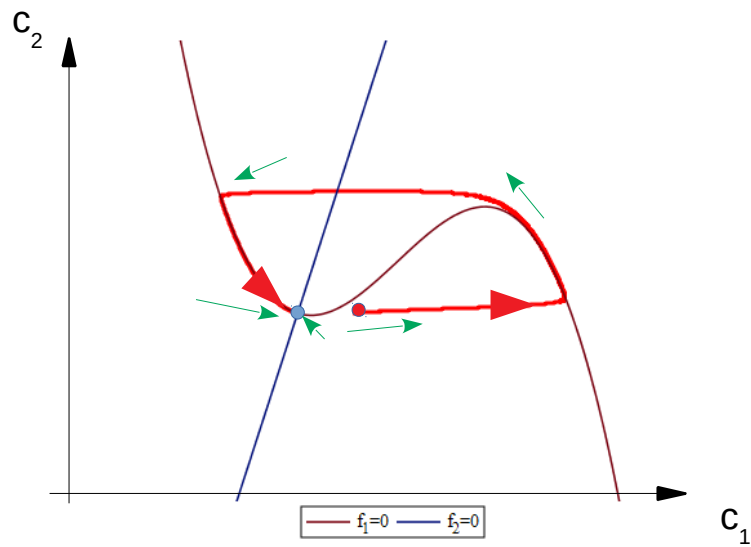


Figura 2: Espacio de fases de un sistema excitable. Las ceroclinas $f_i=0$ se cortan en un punto estable (en azul). El punto rojo indica una perturbación que saca al sistema fuera del equilibrio. Las flechas verdes indican el flujo del campo (\dot{c}_1, \dot{c}_2) en torno al punto fijo. Dicho flujo es responsable de que el punto sea estable.

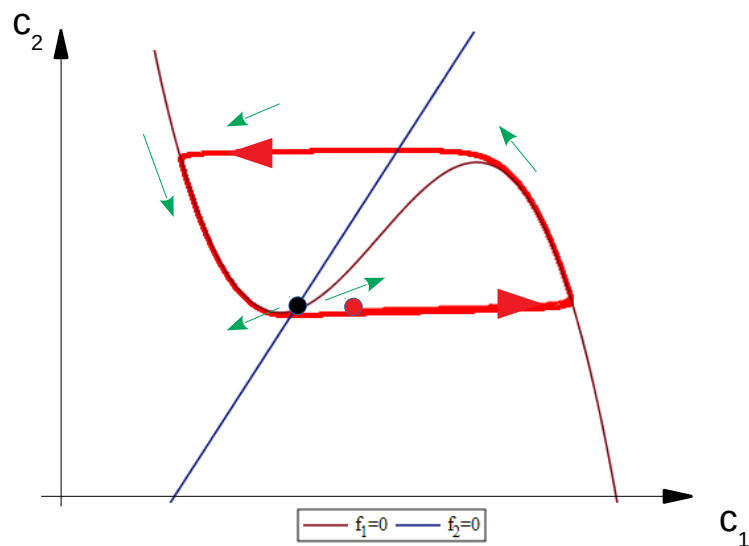


Figura 3: Espacio de fases de un sistema oscilante. Las ceroclinas $f_i=0$ se cortan en un punto fijo inestable (en negro). El punto rojo indica una perturbación que saca al sistema fuera del equilibrio. Las flechas verdes indican el flujo del campo (\dot{c}_1, \dot{c}_2) en torno al punto fijo. Dicho flujo es responsable de que el punto sea inestable.

3. Actividad eléctrica en una neurona: la membrana neuronal

A grandes rasgos, las partes principales de una neurona son [5][6][7] el soma, el axón y las dendritas:

- El *soma*, o cuerpo celular, tiene de un diámetro que puede variar entre los 5 y los 135 micrómetros y contiene las partes fundamentales constituyentes de la célula incluyendo aparato de Golgi, mitocondrias y retículo endoplasmático.

- El *axón* es una ramificación del soma cuya longitud puede variar desde 1 milímetro hasta 1 metro y el diámetro desde 1 hasta 25 μm . Está cubierto de proteínas y transportan enzimas y neurotransmisores hacia y desde el soma.

- El árbol dendrítico es una red compleja de estructuras en forma de ramas que varían entre 1 y 20 μm de diámetro que desempeña un papel eléctrico y químico en la función neuronal.

La sinapsis es el mecanismo de comunicación entre dos o más neuronas con el fin de transmitir un impulso nervioso destinado a coordinar una función en el organismo. Cada neurona tiene una media de 1000 sinapsis aunque este número puede variar bastante. Una sinapsis es la combinación de tres estructuras: 1) la presinapsis, al final del axón, 2) la postsinapsis, al final de una dendrita, y 3) la hendidura sináptica, espacio de unos 20 nanómetros entre presinapsis y postsinapsis. En la figura 4 se muestran dos neuronas y una sinapsis entre ellas.

A la hora de estudiar las neuronas como sistemas excitables es necesario conocer las propiedades eléctricas de las mismas para poder modelarlas computacionalmente.

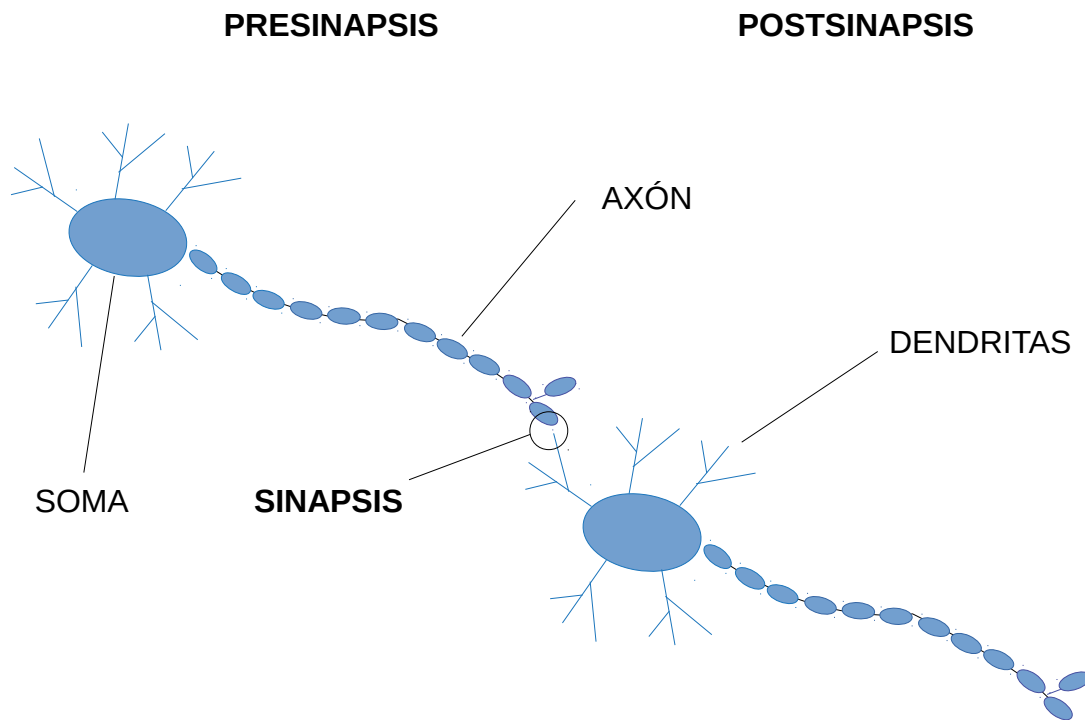


Figura 4: Sinapsis entre dos neuronas y partes principales de las mismas.

Tanto en neuronas como en otro tipo de células excitables, la medida del voltaje [5] se realiza mediante la inserción de un electrodo intracelular en las mismas atravesando la *membrana celular*, la cual separa el medio intracelular del extracelular. En el caso de las neuronas dicha membrana se utiliza para transmitir señales a cortas o largas distancias. El *potencial de membrana* en reposo es de, aproximadamente, -65 mV, lo cual significa que el potencial dentro de la célula es más negativo que fuera.

El medio intracelular (citoplasma) y el extracelular contienen diferentes concentraciones de varios iones. Algunos de estos iones están cargados positivamente, como el sodio (Na^+), el potasio (K^+), el calcio (Ca^{2+}) o el magnesio (Mg^{2+}), y otros negativamente, como el cloro (Cl^-). Normalmente la concentración de sodio extracelular es mayor que la intracelular, y a la inversa para el potasio.

Tal y como se muestra en la figura 5, el volumen de la membrana está conformado por una capa doble de lípidos que actúa como barrera impermeable para los iones y por una serie de *canales iónicos* y de *bombas iónicas*, los cuales son dos tipos de proteínas que actúan como si fuesen poros de la membrana a través de los cuales pueden pasar determinados iones. Por ejemplo, los canales de potasio permiten, principalmente, el paso de iones de potasio. Hay varios canales iónicos en función de la permeabilidad a cada tipo de ión.

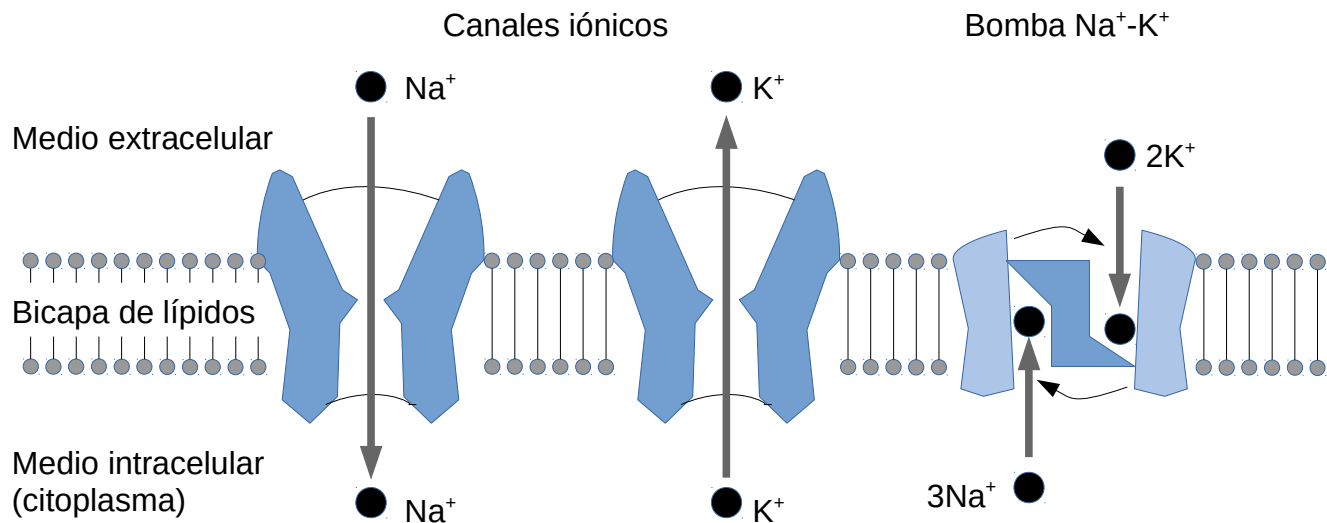


Figura 5: Constitución de la membrana neuronal.

Los canales iónicos pueden ser de dos tipos:

- *canales activos*, los cuales pueden aparecer como estados abiertos si los iones pueden pasar a través del canal, o como estados cerrados, si los iones no pueden pasar. El hecho de que un canal activo esté en estado abierto o cerrado dependerá del potencial de membrana, de las concentraciones iónicas o de la presencia de determinados neurotransmisores.

- *canales pasivos*, los cuales no cambian su permeabilidad como respuesta a cambios en el potencial de membrana. Tanto los canales activos como los pasivos exhiben permeabilidad selectiva a diferentes tipos de iones.

Las bombas iónicas (ver de nuevo figura 5) son estructuras proteínicas que bombean determinados iones y moléculas dentro y fuera de la célula. Los iones tienden a fluir desde el lado de la membrana donde la concentración es mayor hacia el lado donde la concentración es menor. Las bombas contrarrestan este hecho al bombear iones contra el gradiente de concentración. Cada tipo de bomba mueve una combinación diferente de iones. La bomba sodio-potasio, por ejemplo, empuja K^+ dentro de la neurona y Na^+ fuera de la célula. Por cada dos iones K^+ bombeados dentro de la célula, tres iones Na^+ son bombeados fuera.

Por convención, el potencial de membrana (V_m) o diferencia de potencial entre un lado y otro de la membrana celular, se define como el potencial dentro de la célula menos el potencial fuera de la misma. De acuerdo con esta definición, cuando el interior de la célula está más positivamente cargado que el exterior, el potencial de membrana es positivo y la corriente fluye desde donde el voltaje es mayor hacia donde es menor.

El *potencial de membrana* en reposo es, como ya se ha apuntado, de, aproximadamente, -65 mV. Cualquier cambio positivo en el potencial de membrana se denomina *despolarización*, si dicho cambio es negativo éste se denomina *repolarización* y, si el voltaje cae por debajo del potencial de reposo, se denomina *hiperpolarización*.

La difusión describe el movimiento de los iones debido al gradiente de concentración y el flujo eléctrico describe el movimiento de los iones como respuesta a un gradiente de potencial. Ambas, la difusión y el flujo eléctrico dan lugar a la electrodifusión. Si, por ejemplo, hay un movimiento de un ión determinado, ya sea de carga positiva o negativa, desde un lado hacia el otro de la membrana debido a un gradiente de concentración, se producirá un flujo eléctrico en la dirección contraria debido a la diferencia de potencial generada

que afecta únicamente a esos iones, ya que el resto o están en equilibrio o la membrana es impermeable para ellos. El sistema estará en equilibrio cuando el número de iones en movimiento que fluyen hacia un lado de la membrana debido a la difusión sea igual al número de los mismos que fluyen en dirección contraria debido al flujo eléctrico. En esta situación de equilibrio la diferencia de potencial a ambos lados de la membrana se denomina *potencial de equilibrio* para ese ión.

La *ecuación de Nernst* [5][7] define el potencial de equilibrio o *potencial de Nernst* E_x de un ión X debido a la permeabilidad de la membrana a dicho ión:

$$E_x = \frac{RT}{Z_x F} \ln\left(\frac{[X]_o}{[X]_i}\right) \quad (3.1)$$

donde

R es la constante universal de los gases $R=8.314 \left[\frac{J}{mol \cdot K} \right]$,

T es la temperatura $[K]$,

Z_x es la valencia (carga) del ión X ,

F es la constante de Farady $F=96485 \left[\frac{C}{mol} \right]$ y

$[X]_i$ y $[X]_o$ las concentraciones interna y externa de X .

La *corriente de membrana* (I_m) es una medida del movimiento de los iones a través de la membrana. Por convención, una corriente de membrana positiva es una carga positiva que abandona la célula y, por lo tanto, una corriente de membrana positiva repolariza el potencial de membrana.

Si no se inyecta ninguna corriente externa en forma de estímulo a la membrana de la célula, y suponiendo que no hay sinapsis:

$$I_m = I_c + I_{ion} \quad (3.2)$$

donde:

- La corriente capacitiva I_c resulta de la capacitancia natural de la membrana neuronal, ya que esta última está compuesta de lípidos, los cuales

son aislantes naturales, y los medios extra e intracelulares son básicamente agua salada, la cual es buena conductora.

- La corriente iónica I_{ion} es la suma de las diferentes corrientes que transportan los diferentes iones.

4. El modelo de Hodgkin-Huxley del potencial de acción

Hasta ahora se ha visto una descripción básica del potencial de la membrana neuronal. A partir de ahora se analizará una característica común en células excitables como son, aparte de las neuronas, las células musculares y las endocrinas: el *potencial de acción*.

En este apartado se describe el primer modelo cuantitativo de las propiedades de la membrana de la neurona, el cual se usó para calcular la forma de los potenciales de acción del axón gigante del calamar. Hodgkin y Huxley [5][8] usaron la técnica de fijación del voltaje (voltage clamp) para construir un modelo matemático sobre cómo las corrientes de sodio, potasio y de fuga dependen del potencial de membrana.

4.1. Fijación del voltaje

Como ya se ha comentado, Hodgkin y Huxley [8] usaron la técnica de *fijación del voltaje*: la fijación del voltaje es un método para forzar al potencial de membrana (V_m) a permanecer en un valor estacionario V_h ajustable o en un perfil variable en el tiempo. Para ello (figura 6) se usa un electrodo que inyecta una corriente I en la célula al mismo tiempo que otro electrodo registra el potencial de membrana. El aparato ajusta continuamente la corriente inyectada para contrarrestar desviaciones en el potencial de membrana registrado. Hay que recordar que la corriente de membrana está compuesta por una componente capacitiva y otra iónica (ecuación (3.2)). Al fijar el potencial de membrana a un valor determinado se cumplirá que $dV/dt=0$, de forma que la componente capacitiva desaparece. Esto significa que al medir la corriente con fijación de voltaje se está midiendo directamente la corriente iónica.

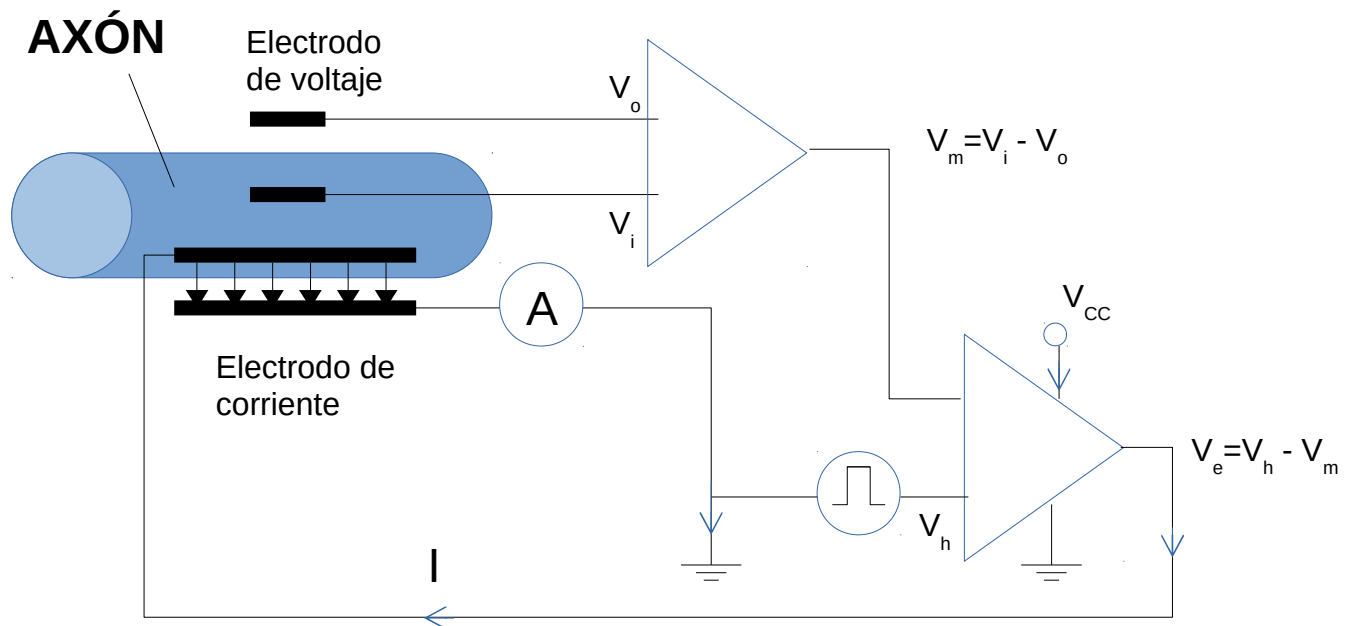


Figura 6: Fijación del voltaje y fijación espacial primera mediante dos amplificadores, dos electrodos de voltaje y dos electrodos de corriente. Si V_e aumenta (disminuye), entonces V_m aumenta (disminuye) y, por lo tanto, V_e disminuye (aumenta). Los electrodos de corrientes son largos para promover la fijación espacial en la región de la membrana que abarcan.

Hodgkin y Huxley también utilizaron una configuración de *fijación espacial* (space clamp) en la cual los electrodos de corriente son largos (ver de nuevo la figura 6), lo cual asegura que el potencial sea uniforme en una gran región de la membrana de forma que no existe corriente axial en dicha región. Mediante esta configuración la corriente de membrana es, exactamente, la corriente que hay que suministrar al electrodo para mantener la membrana en el potencial deseado.

4.2. El modelo matemático

La primera suposición que hicieron Hodgkin y Huxley para diseñar el modelo fue que la corriente iónica estaba compuesta de tres corrientes que

actuaban independientemente unas de otras: la corriente de sodio (I_{Na}), la de potasio (I_K) y una tercera corriente que denominaron corriente de fuga (I_L) formada básicamente de iones de cloro. Los experimentos les demostraron que la corriente de fuga era una corriente lineal, mientras que las corrientes de sodio y potasio eran no lineales. Por lo tanto, el circuito eléctrico equivalente de Hodgkin y Huxley es el que se muestra en la figura 7.

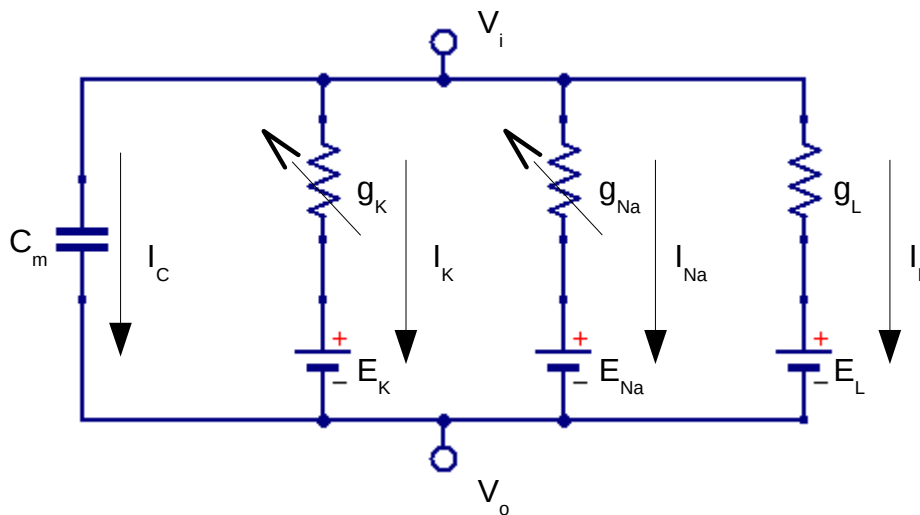


Figura 7: Circuito eléctrico equivalente de Hodgkin-Huxley. Las “g” son las conductancias y las “E” los potenciales de equilibrio del sodio (Na), Potasio (K) y de fuga (L). C_m es la capacitancia natural de la membrana neuronal. V_i y V_o son los potenciales dentro y fuera de la membrana, respectivamente. Las flechas sobre las conductancias del sodio y del potasio indican que éstas son no lineales.

La ecuación correspondiente al circuito equivalente es, a partir de la ecuación (3.2):

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_K + I_{Na} + I_L \quad (4.1)$$

donde, a partir de la figura 7:

$$I_K = g_K (V_m - E_K) \quad (4.2)$$

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na}) \quad (4.3)$$

$$I_L = \bar{g}_L (V_m - E_L) \quad (4.4)$$

donde g_K , g_{Na} y \bar{g}_L son las conductancias del potasio, sodio y de fuga, respectivamente y E_K , E_{Na} y E_L sus respectivos potenciales de equilibrio o de Nernst cuyo significado ya ha sido explicado con anterioridad (ecuación (3.1)). Se ha colocado una barra sobre la conductancia de la corriente de fuga para indicar que esta es lineal, a diferencia de las conductancias del potasio y del sodio.

La corriente de fuga es lineal y, por lo tanto, puede ser tratada como tal mediante la ecuación (4.4) para la cual Hodgkin y Huxley obtuvieron \bar{g}_L experimentalmente. Por el contrario, las corrientes de sodio y potasio son no lineales y sus conductancias son funciones del potencial de membrana. Esta interdependencia explica el porqué el método de fijación de voltaje es tan importante y, hoy en día, se sigue utilizando.

Para las corrientes no lineales el modelo de Hodgkin-Huxley está basado en la probabilidad de que un canal iónico esté abierto asumiendo que hay millones de canales en un pequeño pedazo de membrana.

4.2.1. Corriente iónica del potasio

Experimentalmente, mediante el método de fijación del voltaje, Hodgkin y Huxley descubrieron que había una conductancia máxima para el potasio, la cual denotaron mediante \bar{g}_K y la estimaron experimentalmente. Establecieron la idea de que la membrana contiene una serie de *compuertas*², las cuales pueden estar cerradas a todos los iones o abiertas al paso de iones

² Actualmente estas compuertas son conocidas como canales iónicos (de potasio en este caso)

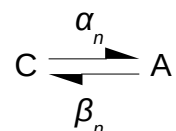
de potasio. Cada compuerta está controlada por una serie de *partículas*³, cada una de las cuales puede estar abierta o cerrada. Para que el flujo de los iones de potasio a través de una compuerta sea posible, todas las partículas en la compuerta han de estar abiertas al paso de iones de potasio.

El hecho de que una partícula de compuerta esté en estado abierto o cerrado depende del potencial de membrana. La *variable de compuerta* n es la probabilidad de que una partícula de compuerta del potasio esté en estado abierto. En el caso del axón gigante del calamar, Hodgkin y Huxley demostraron experimentalmente que, para el caso del potasio, cada compuerta está controlada por cuatro tipos de partículas independientes unas de otras y, por lo tanto, la probabilidad de que una compuerta esté abierta es igual a n^4 , es decir:

$$g_K = \bar{g}_K n^4 \quad (4.5)$$

ya que la conductancia de un ión en la membrana viene dada por la conductancia máxima de ese ión multiplicada por la probabilidad de que la compuerta esté abierta al paso del mismo.

Para obtener una expresión de la variación temporal de la variable de compuerta n , tal y como se indica en [5], el tránsito desde que ésta está en estado cerrado (C) hasta que está en estado abierto (A) se puede expresar como una reacción química reversible:



donde la fracción de partículas que está en estado abierto es n y la que está en estado cerrado $1-n$ y α_n y β_n son los coeficientes de la reacción, los cuales

3 Actualmente estas partículas son conocidas como compuertas (gates)

dependen del potencial de membrana, pero no del tiempo. Por lo tanto, al igual que en una reacción química:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n \quad (4.6)$$

Integrando la ecuación (4.6) y a partir de datos experimentales⁴ obtenidos utilizando la técnica de fijación del voltaje a 6.3°C, Hodgkin y Huxley obtienen, como solución a la corriente iónica del potasio, el siguiente conjunto de ecuaciones:

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) \quad (4.2)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1-n) - \beta_n n \quad (4.6)$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{V_m - V_{rep} - 10}{1 - \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep} - 10}{10}\right)} \quad (4.7)$$

$$\beta_n = 0.125 \cdot \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep}}{80}\right) \quad (4.8)$$

donde V_{rep} es el potencial de membrana en reposo y, en el estado de reposo o para $t = 0$, la variable de compuerta n toma el siguiente valor:

$$n_0 = \frac{\alpha_{n0}}{\alpha_{n0} + \beta_{n0}} \quad (4.9)$$

donde α_{n0} y β_{n0} son, respectivamente, los valores de α_n y β_n en el estado de reposo o para $t = 0$.

4 Aislando la corriente de potasio y calculando las curvas de conductancia para varios valores de V_h en el método de la fijación del voltaje.

4.2.2. Corriente iónica del sodio

Procediendo de forma similar a como hicieron con el potasio, en el caso del sodio, Hodgkin y Huxley determinaron experimentalmente que cada compuerta también está controlada por cuatro partículas pero, en este caso, tres de ellas son de activación, a las que llamaron m , y la restante de inactivación, h , de forma que h es la probabilidad de que una partícula de compuerta de inactivación del sodio esté cerrada, mientras que m es, al igual que lo que ocurría con n , la probabilidad de que una partícula de activación del sodio esté en estado abierto. Para que el flujo de los iones de sodio a través de una compuerta sea posible, todas las partículas de activación en la compuerta han de estar abiertas y la de inactivación ha de estar cerrada de forma que, ahora:

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad (4.10)$$

donde, por razones obvias, la variación temporal de m y h tiene la misma forma que para n :

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \quad (4.11)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \quad (4.12)$$

Integrando las ecuaciones (4.11) y (4.12) y, de nuevo, apoyándose en datos obtenidos experimentalmente utilizando la técnica de fijación del voltaje a 6.3°C , obtuvieron los coeficientes de reacción para las partículas de compuerta del sodio; para m son:

$$\alpha_m = 0.1 \frac{V_m - V_{rep} - 25}{1 - \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep} - 25}{10}\right)} \quad (4.13)$$

$$\beta_m = 4 \cdot \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep}}{18}\right) \quad (4.14)$$

y para h :

$$\alpha_h = 0.07 \cdot \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep}}{20}\right) \quad (4.15)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep} - 30}{10}\right)} \quad (4.16)$$

De forma similar que para n , en el estado de reposo o para $t = 0$, las variables de compuerta del sodio m y h toman los siguientes valores:

$$m_0 = \frac{\alpha_{m0}}{\alpha_{m0} + \beta_{m0}} \quad (4.17)$$

$$h_0 = \frac{\alpha_{h0}}{\alpha_{h0} + \beta_{h0}} \quad (4.18)$$

Por lo tanto, hay dos tipos de variables de compuerta: de activación (m y n) y de inactivación (h), las cuales representan la probabilidad de que los canales o compuertas de sodio (compuertas m y h) y de potasio (compuerta n) se abran. Si el valor o la probabilidad de las compuertas de activación aumenta, significa que hay un incremento en la despolarización de la membrana celular, mientras que si el valor o la probabilidad de la compuerta de inactivación aumenta, significa que hay una disminución en la despolarización o una repolarización de la membrana celular.

4.2.3. Sumario de ecuaciones del modelo completo

A partir de las ecuaciones (4.1) a (4.5) más la ecuación (4.10), Hodgkin y Huxley [8] dieron una expresión de cómo varía con el tiempo el potencial de membrana en una pequeña región del axón gigante del calamar:

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) + \bar{g}_L (V_m - E_L) \quad (4.19)$$

El sistema se simplifica imponiendo la condición de fijación espacial (ver apartado 4.1). Esta condición asegura el hecho de que el potencial de membrana sea constante a lo largo de la membrana en una región del espacio, lo cual significa que en esta región no hay corriente local, es decir, $I_m=0$ excepto cuando se inyecta una corriente externa I_e a modo de estímulo, caso en el que $I_m=I_e$.

Por lo tanto, bajo condiciones de fijación espacial, el conjunto de ecuaciones del modelo de Hodgkin-Huxley a 6.3°C es el siguiente:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -\bar{g}_K n^4 (V_m - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) - \bar{g}_L (V_m - E_L) \quad (4.20)$$

donde

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1-n) - \beta_n n \quad (4.6)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1-m) - \beta_m m \quad (4.11)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1-h) - \beta_h h \quad (4.12)$$

con

$$\alpha_n = 0.01 \frac{V_m - V_{rep} - 10}{1 - \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep} - 10}{10}\right)} \quad (4.7)$$

$$\beta_n = 0.125 \cdot \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep}}{80}\right) \quad (4.8)$$

$$\alpha_m = 0.1 \frac{V_m - V_{rep} - 25}{1 - \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep} - 25}{10}\right)} \quad (4.13)$$

$$\beta_m = 4 \cdot \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep}}{18}\right) \quad (4.14)$$

$$\alpha_h = 0.07 \cdot \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep}}{20}\right) \quad (4.15)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V_m - V_{rep} - 30}{10}\right)} \quad (4.16)$$

y, en el estado de reposo o para $t = 0$:

$$n_0 = \frac{\alpha_{n0}}{\alpha_{n0} + \beta_{n0}} \quad (4.9)$$

$$m_0 = \frac{\alpha_{m0}}{\alpha_{m0} + \beta_{m0}} \quad (4.17)$$

$$h_0 = \frac{\alpha_{h0}}{\alpha_{h0} + \beta_{h0}} \quad (4.18)$$

Los valores de los parámetros, independientes de la temperatura, que aparecen en la ecuación (4.20), obtenidos experimentalmente por Hodgkin y Huxley [8], son los siguientes:

$$\begin{aligned} C_m &= 1 \mu F/cm^2 \\ E_K &= -12 + V_{rep} \text{ mV} \\ E_{Na} &= 115 + V_{rep} \text{ mV} \\ E_L &= 10.6 + V_{rep} \text{ mV} \\ \bar{g}_{Na} &= 120 \text{ mS/cm}^2 \\ \bar{g}_K &= 36 \text{ mS/cm}^2 \\ \bar{g}_L &= 0.3 \text{ mS/cm}^2 \end{aligned}$$

Los potenciales de todas las ecuaciones están dados en mV , la densidad de corriente en $\mu A/cm^2$, las conductancias en mS/cm^2 , la capacidad en $\mu F/cm^2$ y el tiempo en ms .

4.2.4. El potencial de acción

Hodgkin y Huxley, en una serie de experimentos en condiciones de fijación espacial, aplicaron breves pulsos de corriente sobre la membrana para despolarizar el potencial de membrana y estudiar cómo varía éste con el tiempo [8]. Si la despolarización era pequeña, el valor del potencial de membrana volvía rápidamente a su valor de reposo, pero cuando el potencial de membrana se despolarizaba por encima de un valor umbral de alrededor de $10mV$, se generaba un gran pico de tensión. Hodgkin y Huxley llamaron a este pico de tensión *potencial de acción de la membrana*.

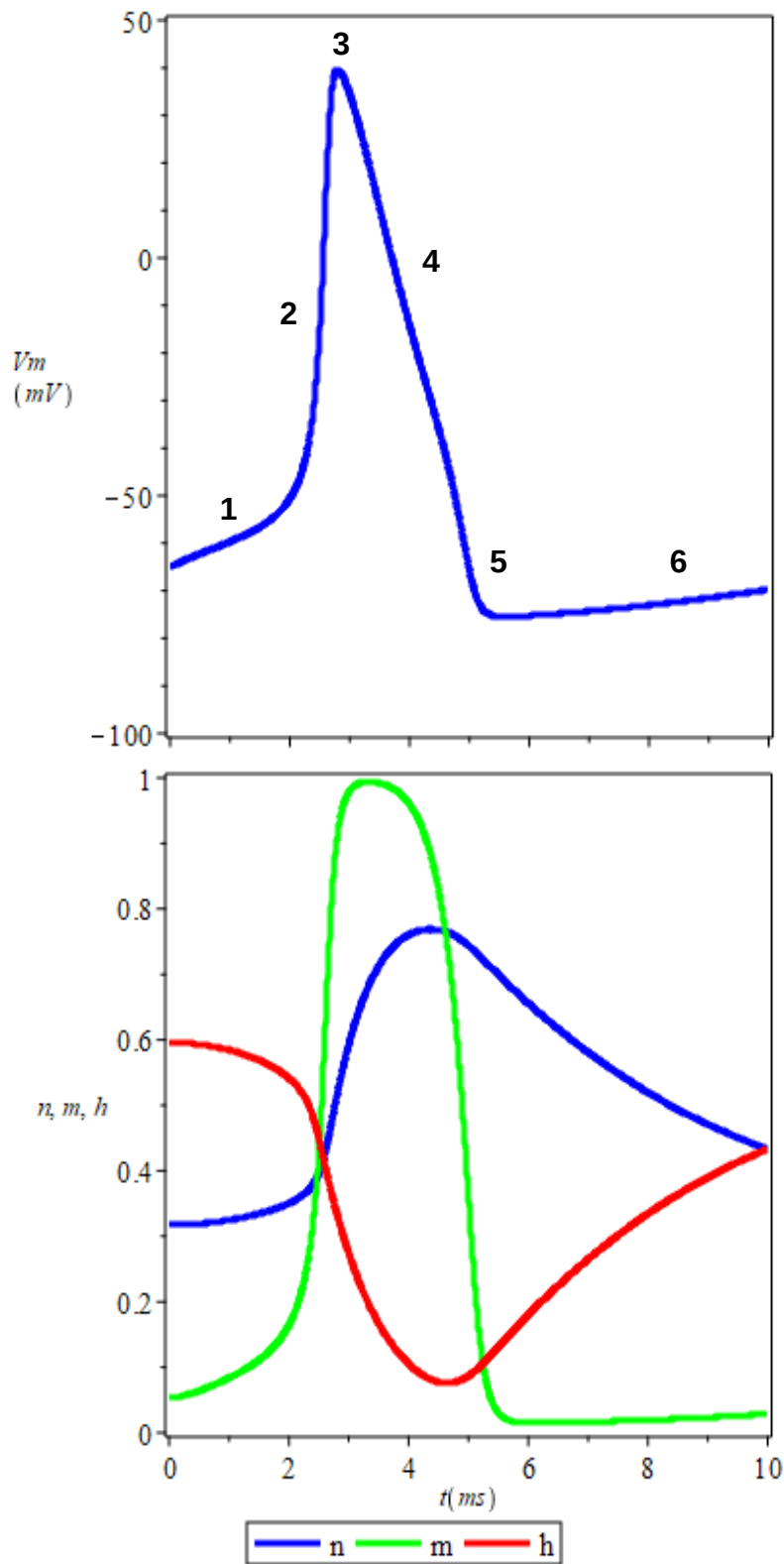


Figura 8: Arriba: Potencial de acción y sus diferentes fases.
Abajo: Variables de compuerta del sodio (m y h) y del potasio (n).
Ver el texto para la descripción de las figuras.

En la figura 8⁵ se muestran las diferentes fases de un potencial de acción: inicialmente, la membrana se ha despolarizado por encima del valor umbral, lo cual provoca la activación de la corriente de sodio tal y como queda reflejado en el aumento de m .

Siguiendo la numeración de la propia figura, las etapas se pueden clasificar de la siguiente forma:

1- La membrana se despolariza por encima del umbral mínimo, lo que causa la activación de la corriente de sodio (m aumenta) hacia el interior de la neurona debido a que $V_m - E_{Na} < 0$ (ver figura 7 y ecuación (4.3)).

2- La entrada de iones de sodio en la célula provoca un rápido crecimiento (despolarización) del potencial de membrana, lo cual activa la corriente de potasio hacia el exterior de la célula (ahora $E_K < 0$).

3- En el pico del potencial de acción, las compuertas (canales) de sodio se hacen refractarias y ya no hay más entrada de sodio en la membrana.

4- El potencial de membrana se repolariza, lo cual es ayudado por el hecho de que, durante la despolarización de la membrana, la variable de inactivación h ha disminuido.

5- Todas las variables de compuerta vuelven a su estado de reposo e, incluso, se produce una hiperpolarización del potencial de membrana. Durante el período de inactivación es casi imposible que se produzca un nuevo potencial de acción (período absolutamente refractario) debido a que cualquier aumento en m no aumentará la conductancia del sodio tanto como cuando h está en su estado de reposo. Además, la corriente del sodio entrando en la célula tiene que contrarrestar la salida del potasio de la misma.

6- El potencial de membrana vuelve a su estado de reposo donde, tras un período relativamente refractario (el umbral es algo mayor que cuando la membrana está en reposo), ahora sí, se mantiene a la espera de un nuevo potencial de acción.

5 Los gráficos de la figura están obtenidos con MAPLE a partir de las ecuaciones del modelo de Hodgkin-Huxley aplicando una corriente externa constante de $6.21 \mu A/cm^2$ durante 10 ms.

5. Modelos simplificados de disparo neuronal

A pesar de que el modelo de Hodgkin-Huxley describe con bastante realismo el potencial de acción, este modelo no es cómodo para el estudio del comportamiento de la neurona como sistema excitable debido a la complejidad del mismo ya que, como se ha visto, el espacio de fases es de cuatro dimensiones, lo que hace realmente oneroso el análisis de la dinámica de la neurona. Además, la simulación numérica de este sistema requiere el ajuste simultáneo de un gran número de parámetros y no es sencillo encontrar los requerimientos exactos para que se produzcan oscilaciones.

Por todo ello, es conveniente explorar modelos más simples que capturen el comportamiento del potencial de acción. En los siguientes subapartados se presentan los más importantes.

5.1. Morris-Lecar

Es un modelo [13] propuesto en 1981 para describir una gran variedad de patrones oscilatorios de voltaje en la fibra muscular del percebe gigante. Realmente se trata de una reducción del sistema original de cuatro ecuaciones de Hodgkin-Huxley en el que se desprecia el proceso de inactivación en las conductancias por considerarse poco determinantes en los resultados.

Los experimentos se realizaron a una temperatura de, aproximadamente, 22°C y, al igual que en el modelo de Hodgkin y Huxley, se utilizaron métodos de fijación de voltaje y espacial.

El modelo fue creado para ajustarse de la forma más precisa posible a los datos obtenidos experimentalmente en la fibra, la cual posee un sistema simple de conductancias formado por canales de calcio y potasio, ninguno de

los cuales se inactiva apreciablemente y para cada una de los cuales las ecuaciones se pueden generalizar de la siguiente forma [13]:

$$I = C\dot{V} + g_L(V - V_L) + g_i\mu(V - V_i) \quad (5.1)$$

$$\dot{\mu} = \lambda(\mu_\infty - \mu) \quad (5.2)$$

donde, en la primera ecuación, μ se puede referir a la fracción de canales abiertos de calcio o de potasio e i al calcio o al potasio y, en la segunda, λ es un ratio de apertura⁶ del canal en cuestión y el símbolo de infinito indica que el canal está en estado estacionario.

La principal diferencial respecto al modelo de Hodgkin y Huxley es que, en este caso, las corrientes que van a predominar son de calcio (Ca^{2+}) y de potasio (K^+) en lugar de sodio y de potasio, de forma que el circuito eléctrico equivalente del modelo es idéntico al descrito en el modelo de Hodgkin y Huxley, pero substituyendo la corriente y la conductancia del sodio por las del calcio.

Por lo tanto, las ecuaciones que describen el funcionamiento de la membrana celular son las siguientes:

$$I = C\dot{V} + g_L(V - V_L) + g_{Ca}M(V - V_{Ca}) + g_KN(V - V_K) \quad (5.3)$$

$$\dot{M} = \lambda_M(M_\infty - M) \quad (5.4)$$

$$\dot{N} = \lambda_N(N_\infty - N) \quad (5.5)$$

con

$$M_\infty = 1/2[1 + \tanh((V - V_1)/V_2)] \quad (5.6)$$

$$\lambda_M = \bar{\lambda}_M \cosh((V - V_1)/V_2) \quad (5.7)$$

$$N_\infty = 1/2[1 + \tanh((V - V_3)/V_4)] \quad (5.8)$$

$$\lambda_N = \bar{\lambda}_N \cosh((V - V_3)/V_4) \quad (5.9)$$

donde

I es la corriente aplicada en $\mu \text{ A/cm}^2$

⁶ relacionada con el tiempo de relajación del canal hasta llegar al estado estacionario

g_K, g_{Ca} y g_L son las conductancias máximas del K^+ , Ca^{++} y de la corriente de fuga, respectivamente en mS/cm^2 .

V es el potencial de membrana en mV

V_K, V_{Ca} y V_L son los potenciales de equilibrio del K^+ , Ca^{++} y de la corriente de fuga, respectivamente en mV

λ_N, λ_M son ratios para la apertura de los canales de K^+ y Ca^{++} , respectivamente, en s^{-1} .

$\bar{\lambda}_N, \bar{\lambda}_M$ son valores máximos de λ_N y λ_M respectivamente.

N, M es la fracción de canales abiertos de K^+ y Ca^{++} , respectivamente, es decir, la probabilidad de que dichos canales conduzcan.

N_∞, M_∞ es la fracción de canales abiertos de K^+ y Ca^{++} , respectivamente, en estado estacionario⁸.

V_1 es el potencial para el cual $M_\infty = 0.5 mV$ en mV .

V_2 es la inversa de la pendiente de la dependencia del voltaje de M_∞ en mV .

V_3 es el potencial para el cual $N_\infty = 0.5 mV$ en mV .

V_4 es la inversa de la pendiente de la dependencia del voltaje de N_∞ en mV .

C es la capacitancia de la membrana en $\mu F/cm^2$

Como se ha comentado, se puede observar que en este método no se tiene en cuenta (se desprecia) el proceso de inactivación del calcio tal y como sí se hace mediante la variable de compuerta de inactivación h del sodio en el modelo de Hodgkin y Huxley.

Tal y como ocurría con el modelo de Hodgkin-Huxley, la simulación numérica de este sistema requiere el ajuste simultáneo de un gran número de parámetros y no es sencillo encontrar los requerimientos exactos para que se produzcan oscilaciones.

7 La expresión de los ratios de apertura de canales están relacionados con la relajación dieléctrica en un campo eléctrico.

8 Se supone que, en el equilibrio, los estados abiertos o cerrados de un canal están particionados de acuerdo a una distribución de Boltzman.

Para realizar dicho estudio el sistema se reduce a 2 ecuaciones en las cuales se asume que el sistema Ca^{++} es mucho más rápido que el K^+ , de forma que el primero se puede suponer en estado estacionario en todo momento de forma que $M = M_\infty$.

De esta forma, las ecuaciones que describen el funcionamiento de la membrana son las siguientes:

$$I = C\dot{V} + g_L(V - V_L) + g_{Ca}M_\infty(V - V_{Ca}) + g_K N(V - V_K) \quad (5.10)$$

$$\dot{N} = \lambda_N(N_\infty - N) \quad (5.11)$$

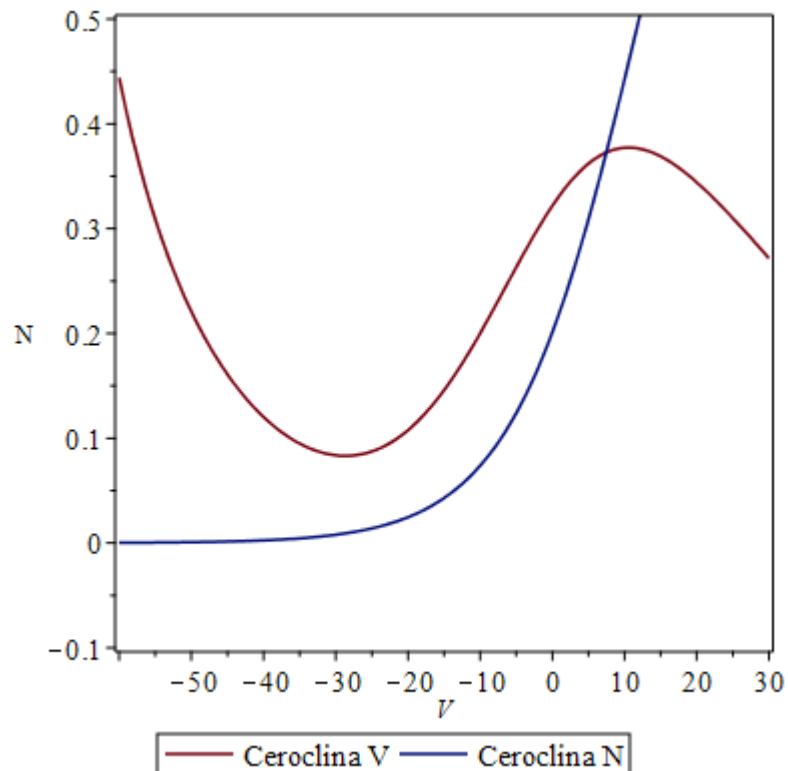


Figura 9: Ceroclinas en el modelo de Morris-Lecar dados los siguientes valores para los

parámetros: $g_{Ca} = 4, g_K = 8, g_L = 2, V_K = -80, V_{Ca} = 120, V_L = -60, \bar{\lambda}_N = 1/15,$
 $C = 20, V_1 = -1.2, V_2 = 18, V_3 = 12, V_4 = 17.4, I = 70$

Variando los parámetros se puede variar la estabilidad del punto crítico.

De esta forma, el espacio de fases se ha reducido a uno de dos dimensiones, a diferencia de las cuatro dimensiones que tiene el espacio de fases del modelo de Hodgkin y Huxley. En la figura 9 se muestran las ceroclinas de este modelo para los parámetros indicados.

5.2. FitzHugh-Nagumo

Es el modelo más conocido. Es un modelo simplificado [10][11][12] de 1962 del propuesto por Hodgkin-Huxley original de 4 ecuaciones, en el que se eliminan las variables m y n que modelan la apertura de los canales iónicos del sodio y potasio.

FitzHugh [11] buscaba reducir el modelo de Hodgkin-Huxley a uno de dos variables de forma que fuese aplicable el análisis en el espacio de fases. Para ello se apoyó en varias de sus observaciones según las cuales la dinámica de las variables de compuerta n y h es similar y más lenta que la de m , y en que la suma de n y h es, aproximadamente, 0.8 (ver figura 8). De esta forma, m se podría suponer continuamente en estado estacionario (únicamente dependiente del potencial de membrana, pero no directamente del tiempo) y h y n se podrían substituir por una única variable W , ya que $n + h \approx 0.8$. Así, las 4 ecuaciones del modelo de Hodgkin-Huxley, quedarían reducidas a 2.

Posteriores observaciones de FitzHugh [11] le llevaron a la conclusión de que la ceroclina V tenía la forma de una función cúbica y que la ceroclina W podía aproximarse por una línea recta, resultados a partir de los cuales derivó un modelo de 2 ecuaciones (una lineal y otra no lineal) para una neurona excitable de la siguiente forma:

$$\dot{V} = V - \frac{V^3}{3} - W + I \quad (5.12)$$

$$\dot{W} = \frac{1}{\tau} (V + a - bW) \quad (5.13)$$

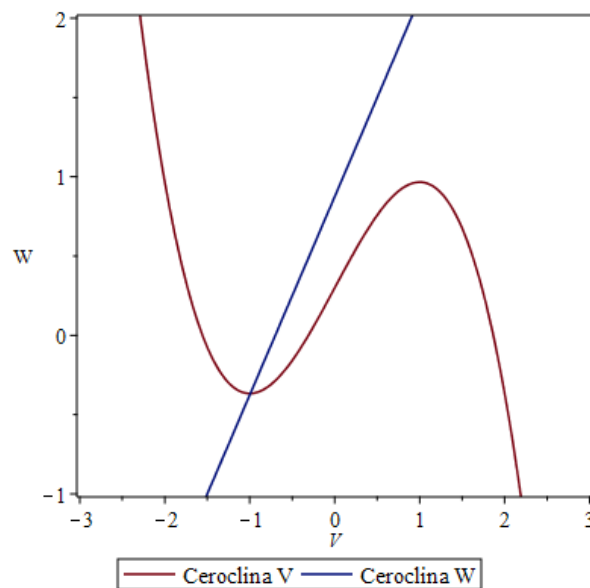


Figura 10: Ceroclinas en el modelo de FitzHugh-Nagumo con las ecuaciones (5.12) y (5.13) para $I=0.3$. Variando el estímulo se puede variar el número de puntos fijos y su estabilidad.

donde

V es el potencial de membrana (variable rápida)

W es un variable de recuperación (variable lenta)

I es una corriente externa aplicada en forma de estímulo

τ es una constante temporal relacionada con el tiempo de relajación de las variables de compuerta hasta llegar al estado estacionario, con valor típico $\tau=12.5$

a y b son parámetros con valores típicos $a=0.7$, $b=0.8$

Posteriormente, Nagumo [12] construyó un circuito usando diodos túnel mediante el cual simuló las ecuaciones de FitzHugh. A partir de entonces, a las ecuaciones (5.12) y (5.13) se las conoce como el modelo de FitzHugh-Nagumo. En la figura 10 se muestran las ceroclinas de este modelo para $I=0.3$.

En la actualidad, este modelo también se suele utilizar en la siguiente forma:

$$\dot{V} = V(V - a)(1 - V) - W + I \quad (5.14)$$

$$\dot{W} = \varepsilon(V - bW) \quad (5.15)$$

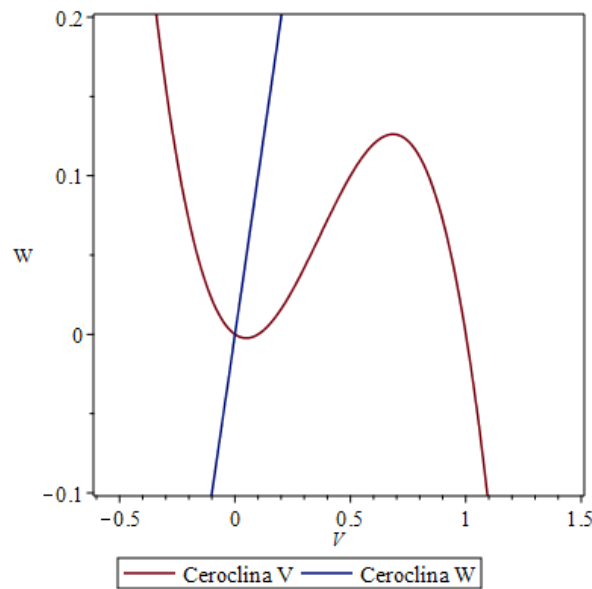


Figura 11: Ceroclinas en el modelo de FitzHugh-Nagumo con las ecuaciones (5.14) y (5.15) para $I=0$ con $a=0.1$, $b=1$ y $\varepsilon=0.0023$. Variando estos parámetros se puede variar el número de puntos fijos y su estabilidad.

donde el parámetro ε adopta valores muy pequeños, de forma que la variable W sea lenta frente a una V rápida. En la figura 11 se muestran las ceroclinas de este modelo para $I=0$ con $a=0.1$, $b=1$ y $\varepsilon=0.0023$.

5.3. Hindmarsh-Rose

Propuesto en 1984 [16], es uno de los modelos neuronales más interesantes y utilizados en la actualidad debido a que es capaz de generar ráfagas de potenciales de acción. El modelo fue iniciado por Hindmarsh y Rose tras el descubrimiento de una célula en el cerebro del caracol de estanque la

cual, tras ser despolarizada por un pulso corto de corriente, generaba una ráfaga que superaba con creces el estímulo.

Para simular este comportamiento, Hindmarsh y Rose propusieron el siguiente modelo con dos ecuaciones [16]:

$$\dot{x} = y - ax^3 + bx^2 + I \quad (5.16)$$

$$\dot{y} = c - dx^2 - y \quad (5.17)$$

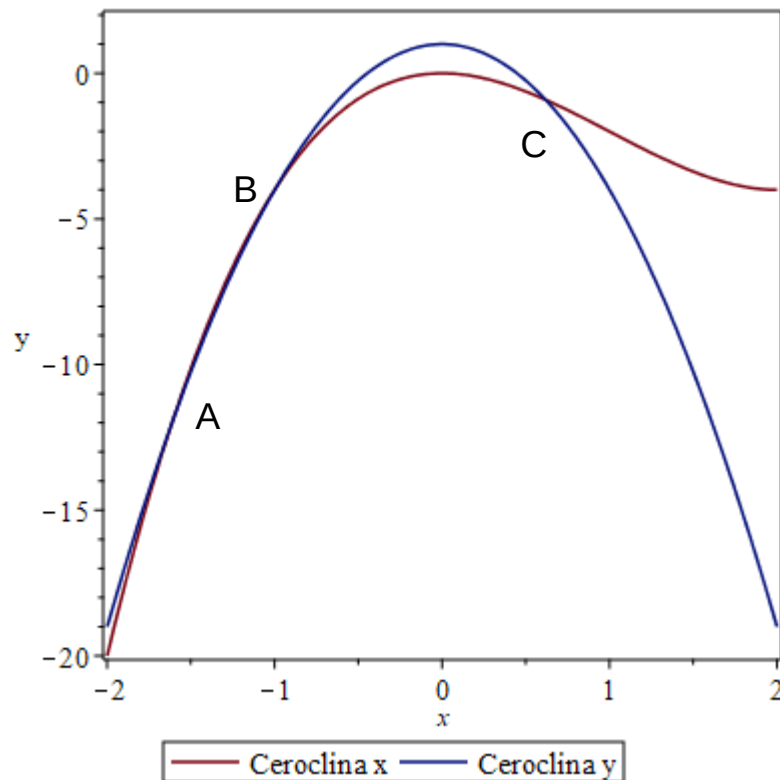


Figura 12: Ceroclinas y puntos críticos (A, B y C) en el modelo de Hindmarsh-Rose de 2 ecuaciones para $a=1, b=3, c=1, d=5$ e $I=0$

donde

x es el potencial de la membrana (adimensional).

y es una variable de recuperación (también llamada spiking variable o variable generadora de picos).

a, b, c y d son parámetros que definen el comportamiento de la neurona.

I es una corriente externa aplicada en forma de estímulo o de parámetro de control,

el cual es una modificación del modelo de Fitzhugh (ecuaciones (5.12) y (5.13)) y en el que, al igual que en el modelo de Morris-Lecar, no se tiene en cuenta el mecanismo de inactivación, con la propiedad de que cada potencial de acción está separado del siguiente y del anterior por un gran espacio relativo entre picos propio de las neuronas reales, debido a que en este modelo la recuperación es más rápida ya que se ha introducido un término de segundo grado en la ecuación de la variable de recuperación. En la figura 13 se muestra una respuesta típica de este modelo tras aplicar un pulso corto de corriente.

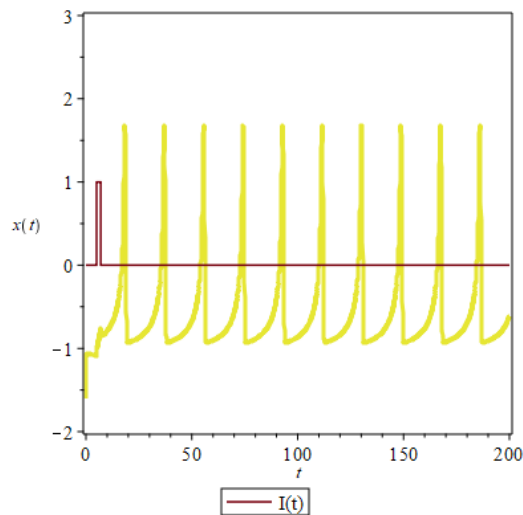


Figura 13: Respuesta típica en el modelo de Hindmarsh-Rose de 2 ecuaciones tras aplicar un pulso corto de corriente para $a=1, b=3, c=1, d=5$ e $I=1$.

Como se observa en las ecuaciones (5.16) y (5.17) y en la figura 12, la principal diferencia entre estas ecuaciones y las del modelo de Fitzhugh-Nagumo es que, ahora, la ceroclina y , debido a lo recién comentado, es parabólica en lugar de una línea recta.

Los puntos críticos y la estabilidad del modelo, de acuerdo a la región a la que pertenece el valor del potencial de membrana x_0 estudiado, son los que se muestran en la tabla 1 (obviando el estímulo aplicado)⁹. La figura 12 puede servir de apoyo para visualizar dichos puntos. En la figura 14 se muestra un detalle de los dos puntos críticos A y B que aparecen en la mitad izquierda de la figura 12.

<i>Región</i>	<i>Valor de x_0</i>	<i>Punto crítico</i>
<i>I</i>	$x_0 < -2(d-b)/3a$	<i>Nodo o espiral estables</i>
<i>II</i>	$-2(d-b)/3a < x_0 < 0$	<i>Punto de silla inestable</i>
<i>III</i>	$0 < x_0 < (b-D)/3a$	<i>Foco o espiral estables</i>
<i>IV</i>	$(b-D)/3a < x_0 < (b+D)/3a$	<i>Foco o espiral inestables</i>
<i>V</i>	$(b+D)/3a < x_0$	<i>Foco o espiral estables</i>

Tabla 1: Puntos de equilibrio y estabilidad del modelo de Hindmarsh-Rose donde $D = (b^2 - 3a)^{1/2}$ imponiendo la condición $b^2 > 3a$

Por lo tanto, para que se produzcan oscilaciones, es decir, para que se genere un ciclo límite, son necesarias dos condiciones: 1) que los valores de los parámetros de las ecuaciones del modelo sean tales que el punto C de la figura 12 se encuentre en la región marcada como IV en la tabla I, y 2) que los valores iniciales para las variables x e y se tomen cerca de dicho punto C , ya que, de lo contrario, si los valores iniciales de las variables se toman cerca del punto A (estable), el sistema tendería hacia el equilibrio. En este último caso se podría utilizar el estímulo I para salir del equilibrio.

⁹ El análisis de puntos de equilibrio y su estabilidad está perfectamente realizado en el documento de Hindmarsh-Rose de 1984

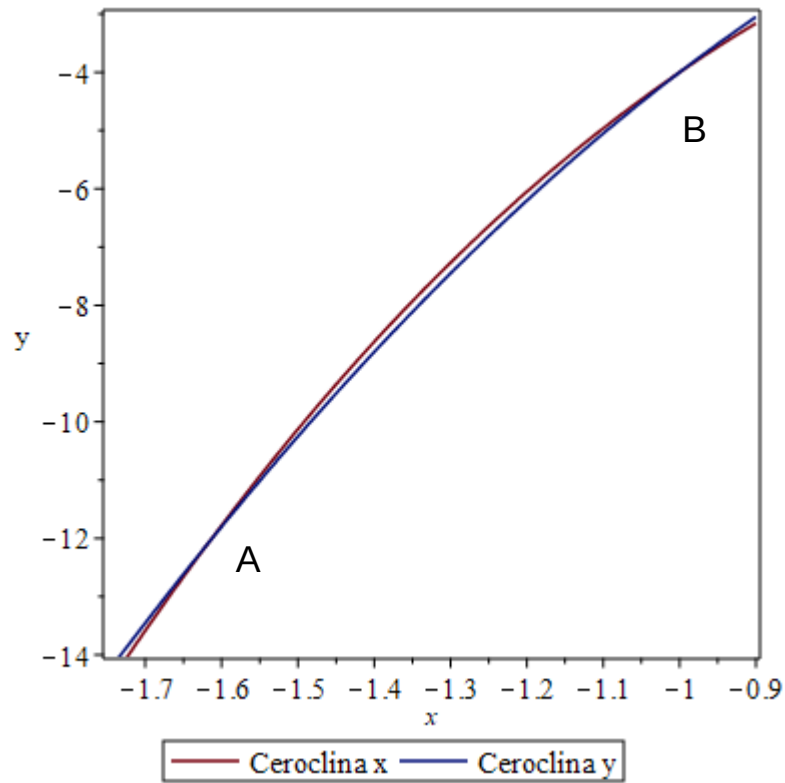


Figura 14: Detalle de los dos puntos críticos que aparecen en la mitad izquierda de la figura 12.

Sin embargo, las neuronas sobre las que se realizaron los experimentos no generaban trenes de potenciales de acción tal y como aparecen en la figura 13, sino que dichos potenciales cesaban con una onda lenta tras la repolarización tal y como se muestra en la figura 15. Para simular este efecto (bursting) se añadió una tercera ecuación al modelo con una nueva variable lenta z (también llamada *bursting variable* o variable generadora de ráfagas), dando lugar al siguiente modelo con tres ecuaciones [16]:

$$\dot{x} = y - ax^3 + bx^2 + I - z \quad (5.18)$$

$$\dot{y} = c - dx^2 - y \quad (5.19)$$

$$\dot{z} = r(s(x - x_1) - z) \quad (5.20)$$

donde r tiene un valor muy pequeño para que z sea lenta, s es un nuevo parámetro constante y x_1 es la coordenada x del punto de equilibrio situado más a la izquierda del modelo con 2 ecuaciones (punto A en las figuras 12 y 14).

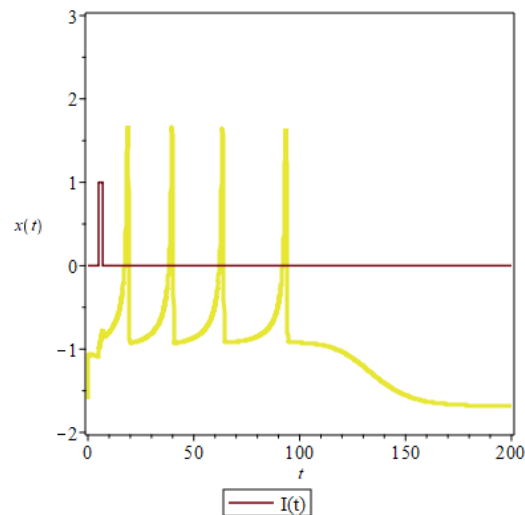


Figura 15: Respuesta típica en el modelo de Hindmarsh-Rose de 3 ecuaciones tras aplicar un pulso corto de corriente con los mismos valores para los parámetros que en la figura 13 y con $r=0.001$ y $s=1$.

Si se desea representar la variable z en el espacio de fases, este último ha de ser, lógicamente, de tres dimensiones.

5.4. Izhikevich

Es uno de los modelos más modernos (2003) [17]. En cierto modo está relacionado con el modelo de Hindmarsh-Rose, ya que se centra en la formación de trenes de potenciales de acción y de ráfagas (bursting) de la forma más sencilla posible para simular el comportamiento de varios tipos de neuronas corticales. Para ello, el modelo trata de encontrar un equilibrio entre los dos siguientes requisitos: primero, ser computacionalmente simple y, segundo, ser capaz de reproducir de la forma más rica posible patrones de disparo exhibidos por neuronas reales. El cumplimiento de ambos requisitos, simultáneamente, con los modelos vistos hasta ahora es computacionalmente prohibitivo.

El análisis matemático del modelo está realizado en [6] y [18], está basado en teoría de bifurcaciones y lo conforman las siguientes dos ecuaciones [17]:

$$\dot{v} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I \quad (5.21)$$

$$\dot{u} = a(bv - u) \quad (5.22)$$

junto con la siguiente condición, la cual resetea las variables v y u :

$$\text{si } v \geq 30 \text{ mV} \Rightarrow \begin{cases} v \rightarrow c \\ u \rightarrow u + d \end{cases} \quad (5.23)$$

La variable v representa el potencial de membrana de la neurona y u una variable de recuperación, la cual representa la activación de las corrientes iónicas de K^+ , la inactivación de las de Na^+ y proporciona retroalimentación negativa a la variable v . I es la corriente sináptica aplicada.

a, b y d son parámetros adimensionales:

El parámetro a describe la escala de tiempo para la variable de recuperación u . Valores pequeños indican una recuperación lenta.

El parámetro b describe la sensibilidad de la variable de recuperación v a las fluctuaciones del potencial de membrana u .

El parámetro c describe el valor de retorno del potencial de membrana v después del potencial de acción. Su unidad es el mV .

El parámetro d describe el valor de retorno de la variable de recuperación u después del potencial de acción.

La elección de diferentes valores para los parámetros permite representar distintos patrones de disparo.

En este modelo, la representación de ceroclinas en el espacio de fases no aporta mucha información debido a la condición (5.23).

6. Resultados

A continuación se presentan los resultados obtenidos al simular los distintos modelos enumerados anteriormente. Para ello se ha utilizado el programa MAPLE. MAPLE es una opción realmente interesante para realizar este tipo de trabajos y, computacionalmente, es cómoda y económica. En el apéndice se muestran los listados del código en MAPLE de algunos de los gráficos que a continuación se obtienen.

A la hora de presentar los resultados se sigue un orden similar al utilizado en las páginas anteriores, comenzando con el modelo original de Hodgkin-Huxley y siguiendo con el de Morris-Lecar, el cual es una simplificación menos drástica que la del resto, FitzHugh-Nagumo, Hindmarsh-Rose e Izhikevich. Mediante esta ordenación se podrá apreciar el avance que supone cada modelo respecto de los anteriores y se podrá realizar una comparativa de las ventajas e inconvenientes de utilizar alguno de ellos respecto de los otros.

6.1. Modelo de Hodgkin-Huxley

Par simular el modelo se han aplicado las fórmulas del modelo completo tomando como valores iniciales para las variables de compuerta los correspondientes a $t=0$ ms, momento en el que se supone el potencial de membrana en reposo, es decir, $V_m=-65V$. De esta forma se tiene:

$$\alpha_{n0} = \alpha_n(V = -65 mV) = 0.058$$

y, de la misma forma:

$$\beta_{n0} = 0.125$$

$$\alpha_{m0} = 0.223$$

$$\beta_{m_0}=4$$

$$\alpha_{h_0}=0.07$$

$$\beta_{h_0}=0.0474$$

con lo que:

$$n_0=0.317$$

$$m_0=0.053$$

$$m_0=0.596$$

En la figura 16 se muestran distintos potenciales de acción para distintas intensidades I en $\mu A/cm^2$ inyectadas en la membrana neuronal [8][9]. Si la intensidad inyectada es insuficiente no se genera potencial de acción alguno, mientras que si se supera un determinado umbral se generan uno o varios potenciales de acción dependiendo del valor de la misma. Si se sigue aumentando el valor de la corriente inyectada se llega a un punto en el que se genera una bifurcación de Hopf y el potencial de membrana adquiere forma periódica. Si se aplican pulsos cortos de corriente se generan potenciales de acción individuales.

Hay que recordar que, al tratarse de un sistema tetradimensional, no se puede estudiar el sistema en un diagrama de fases bidimensional o, incluso, tridimensional sin ignorar alguna de las variables, con lo que se hace realmente complicado el estudio pormenorizado del comportamiento del potencial de membrana en función del resto de variables así como saber cuando el sistema se hace refractario. En este caso, tal y como se hizo en la figura 8, la solución más sencilla es graficar todas las variables en función del tiempo para ver su evolución.

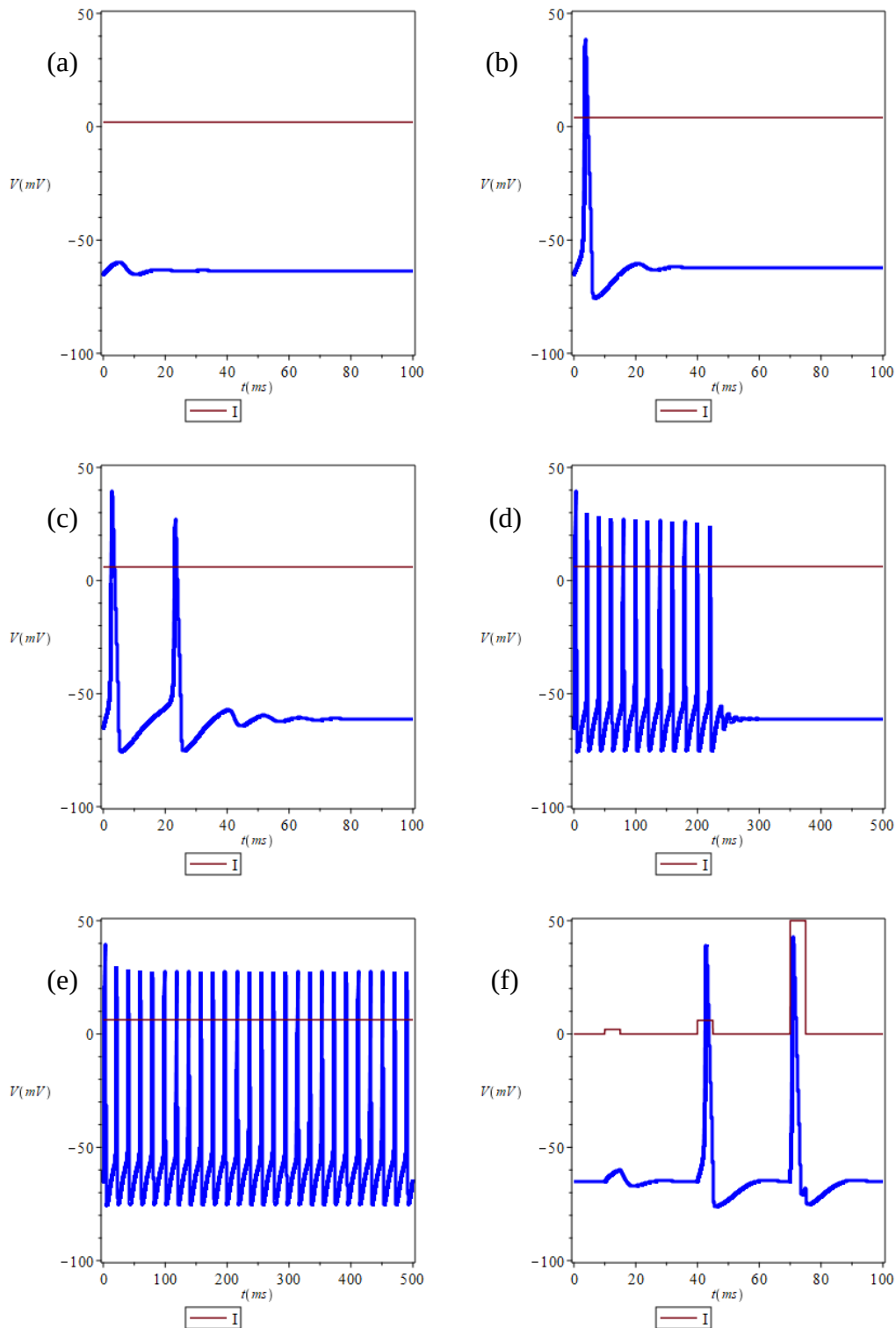


Figura 16: Potencial de membrana para: (a) $I=2\mu\text{A}/\text{cm}^2$, insuficientes para despolarizar la membrana por encima del umbral mínimo; (b) $I= 4\mu\text{A}/\text{cm}^2$, primer potencial de acción; (c) $6\mu\text{A}/\text{cm}^2$, dos potenciales de acción; (d) $6.26\mu\text{A}/\text{cm}^2$ y (e) $6.27\mu\text{A}/\text{cm}^2$, bifurcación de Hopf y el potencial de membrana adquiere forma periódica; (f) potencial de membrana al aplicar varios pulsos cortos de corriente de 3, 6 y $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$.

6.3. Modelo de Morris-Lecar

En este caso, aunque el número de parámetros a ajustar sigue siendo muy grande, el sistema ya es bidimensional y es posible visualizar su comportamiento en el espacio de fases. Así, en la figura 17, y para el valor de los parámetros dados [13], el punto de equilibrio varía en función de la corriente de estímulo aplicada. En el espacio de fases se muestra que el sistema evoluciona hacia el potencial de equilibrio y es sencillo adivinar el flujo del campo (\dot{V}, \dot{N}) .

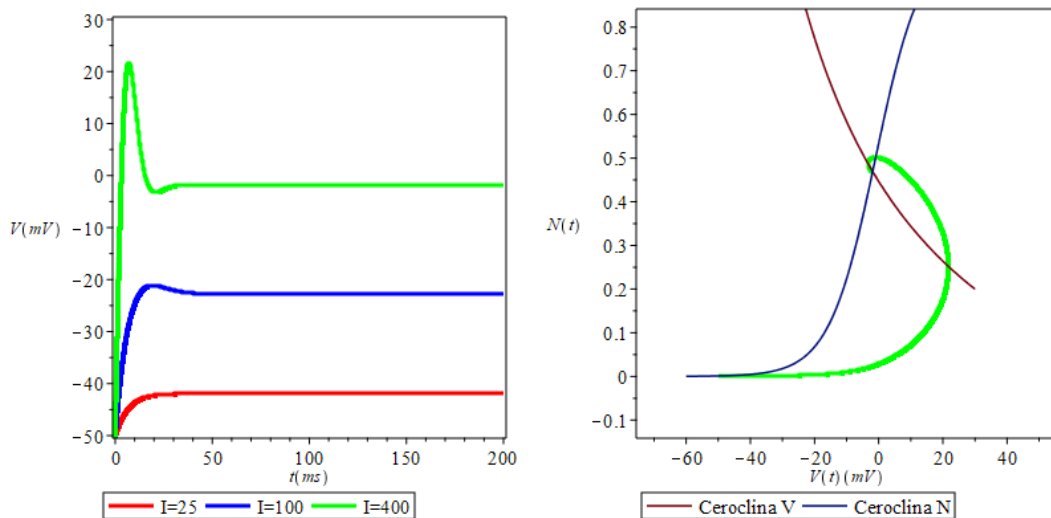


Figura 17: Modelo de Morris-Lecar con $V(0)=-50, N(0)=N_{\infty}(V=-50)$

$g_{Ca}=0, g_K=8, g_L=3, V_K=-70, V_L=-50, \bar{\lambda}_N=1/15, C=20, V_3=-1, V_4=14.5$

El espacio de fases mostrado corresponde a la corriente de estímulo de $400\mu\text{A}/\text{cm}^2$.

En todos los casos el sistema evoluciona hacia el potencial de equilibrio.

En las figuras 18 y 19 se muestra como, al variar el valor de los distintos parámetros, se pueden generar dos ciclos límite alrededor de sendos puntos fijos inestables, lo que da lugar a dos oscilaciones diferentes [14][15].

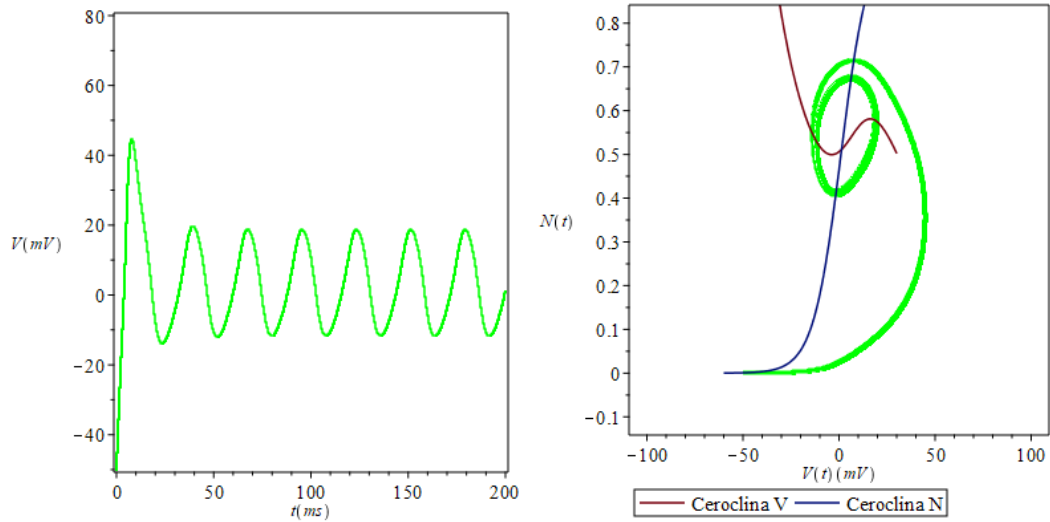


Figura 18: Generación de un ciclo límite alrededor de un punto fijo inestable en el

modelo de Morris-Lecar con $V(0)=-50, N(0)=N_{\infty}(V=-50)$

$$g_{Ca}=4, g_K=8, g_L=2, V_K=-70, V_{Ca}=100, V_L=-50, \bar{\lambda}_N=1/15, \\ C=20, V_1=10, V_2=20, V_3=1, V_4=14.5, I=300$$

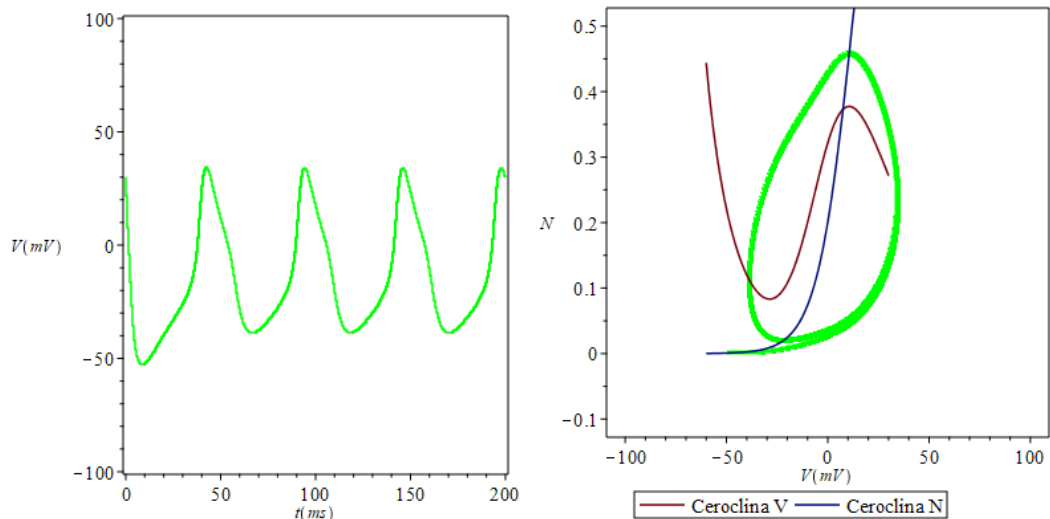


Figura 19: Generación de un ciclo límite alrededor de un punto fijo inestable en el

modelo de Morris-Lecar con $V(0)=-50, N(0)=N_{\infty}(V=-50)$

$$g_{Ca}=4, g_K=8, g_L=2, V_K=-80, V_{Ca}=120, V_L=-60, \bar{\lambda}_N=1/15, \\ C=20, V_1=-1.2, V_2=18, V_3=12, V_4=17.4, I=70$$

Finalmente, en la figura 20 [14] se observa como, tras una bifurcación de Hopf, el sistema pasa de evolucionar hacia el potencial de equilibrio mediante una espiral estable a generar un ciclo límite debido a que una pequeña variación en el estímulo aplicado ha provocado que la espiral estable se convierta en un punto fijo inestable.

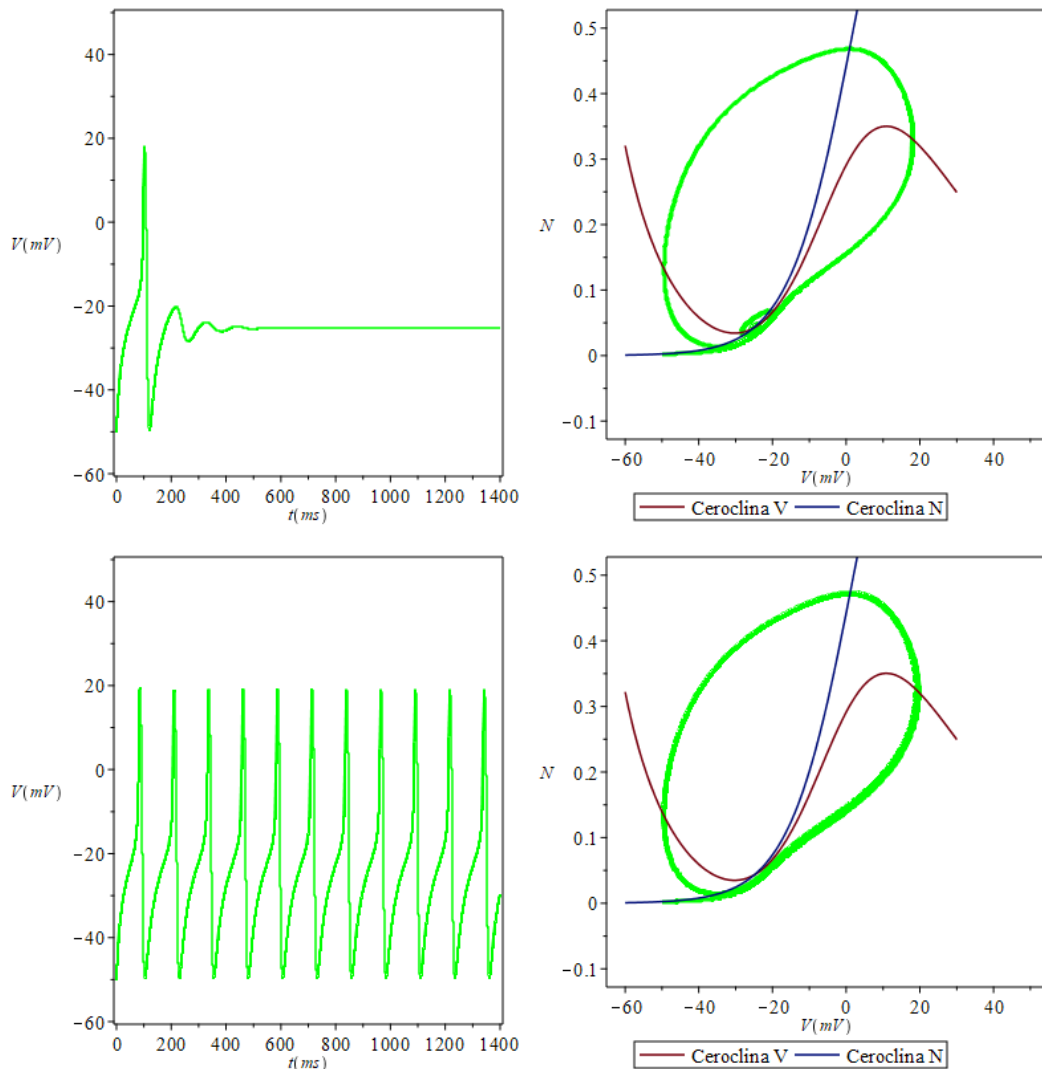


Figura 20: Bifurcación de Hopf en el modelo de Morris-Lecar con

$$V(0) = -50, N(0) = N_{\infty}(V = -50)$$

$$g_{Ca} = 4, g_K = 8, g_L = 2, V_K = -80, V_{Ca} = 120, V_L = -60, \bar{\lambda}_N = 1/15,$$

$$C = 20, V_1 = -1.2, V_2 = 18, V_3 = 2, V_4 = 17.4$$

$$\text{Arriba } I = 50.25 \text{ ; abajo } I = 50.5$$

Los gráficos obtenidos en la figura 20 son similares a los obtenidos en el modelo de Hodgkin-Huxley pero, ahora, con la ventaja de que es posible visualizarlos en el espacio de fases. Además, como se ha visto en las anteriores figuras, aunque sigue siendo muy complicado el ajuste simultáneo de todos los parámetros, es posible obtener distintos tipos de ondas, a diferencia de lo que ocurre en el modelo de Hodgkin-Huxley, el cual es un modelo más rígido o cerrado.

6.2. Modelo de FitzHugh-Nagumo

Con los dos modelos vistos hasta ahora, el número de parámetros y constantes a ajustar es muy grande, y la labor de encontrar valores que hagan que los modelos generen determinados tipos de oscilaciones o comportamientos puede resultar muy tediosa. Con el modelo de FitzHugh-Nagumo, estos inconvenientes disminuyen considerablemente, ya que, además de tratarse de un sistema bidimensional, lo que facilita su representación en el espacio de fases, únicamente hay tres parámetros a ajustar (aparte del estímulo aplicado), lo que hace mucho más sencillo el proceso de encontrar distintas configuraciones en el sistema.

En la figura 21, y mediante el modelo dado por las ecuaciones (5.12) y (5.13), se observa cómo influye el estímulo externo en el potencial de acción y en el equilibrio del sistema, empezando desde el equilibrio estable (excitable) con un estímulo pequeño ($I=0.3$), pasando por un ciclo límite alrededor de un punto fijo inestable tras una bifurcación de Hopf en $I \approx 0.325$ para estímulos intermedios ($I=0.5$), y terminando de nuevo en el equilibrio estable con estímulos grandes ($I=2$).

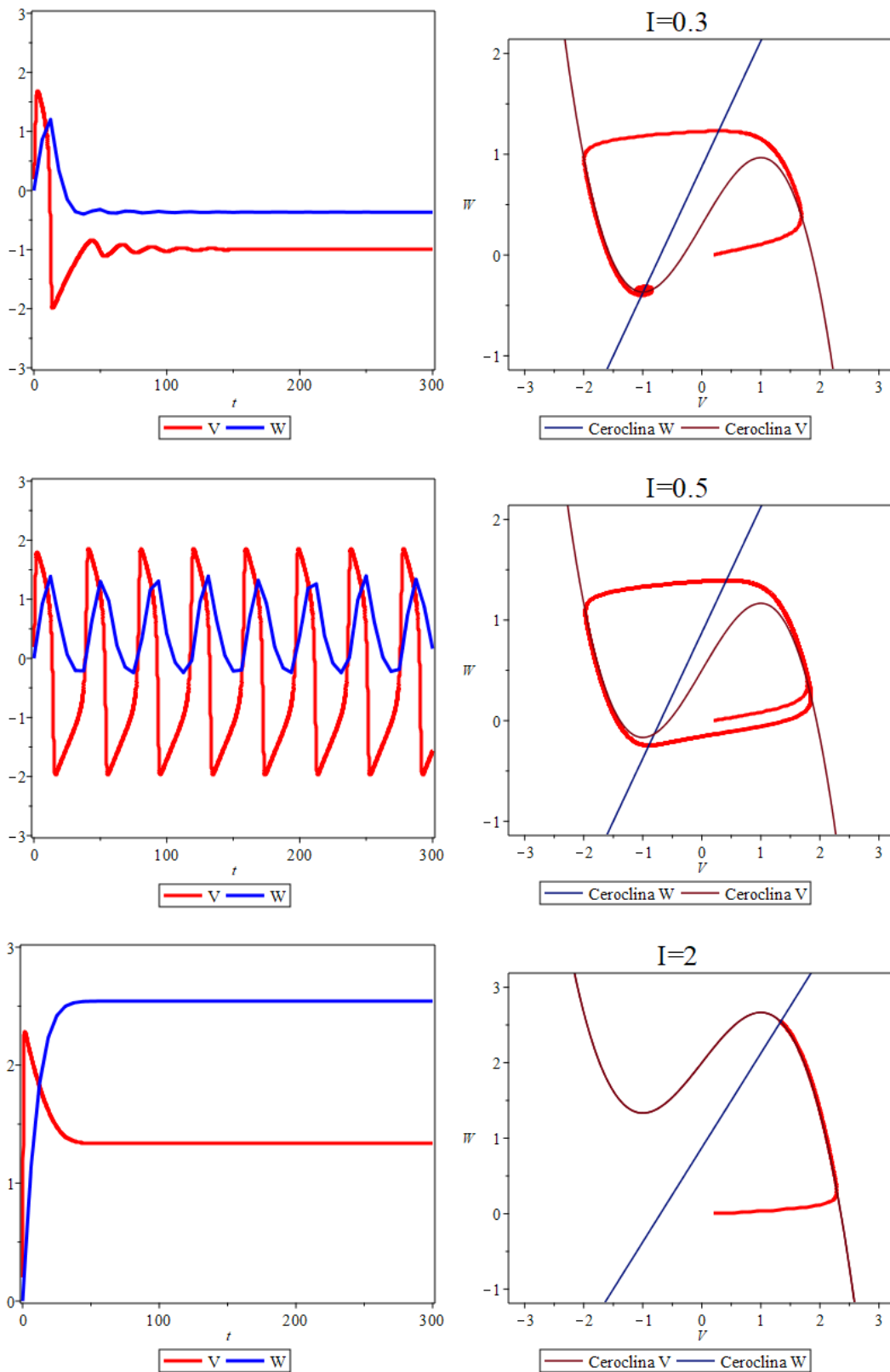


Figura 21: Tres posibles estados en el modelo de FitzHugh-Nagumo (ecuaciones (5.12) y (5.13)) para $I=0.3$ (estable), $I=0.5$ (ciclo límite) e $I=2$ (de nuevo estable).

En las figuras 22 y 23 se hace un estudio similar con el modelo dado por las ecuaciones (5.14) y (5.15)) pero, en esta ocasión, manteniendo el estímulo constante e igual a cero y modificando el valor de los parámetros a y b o el del inicial de las variables. De esta forma se obtiene un sistema estable excitable (figura 22), otro biestable y un ciclo límite alrededor de un punto inestable (los dos últimos en la figura 23).

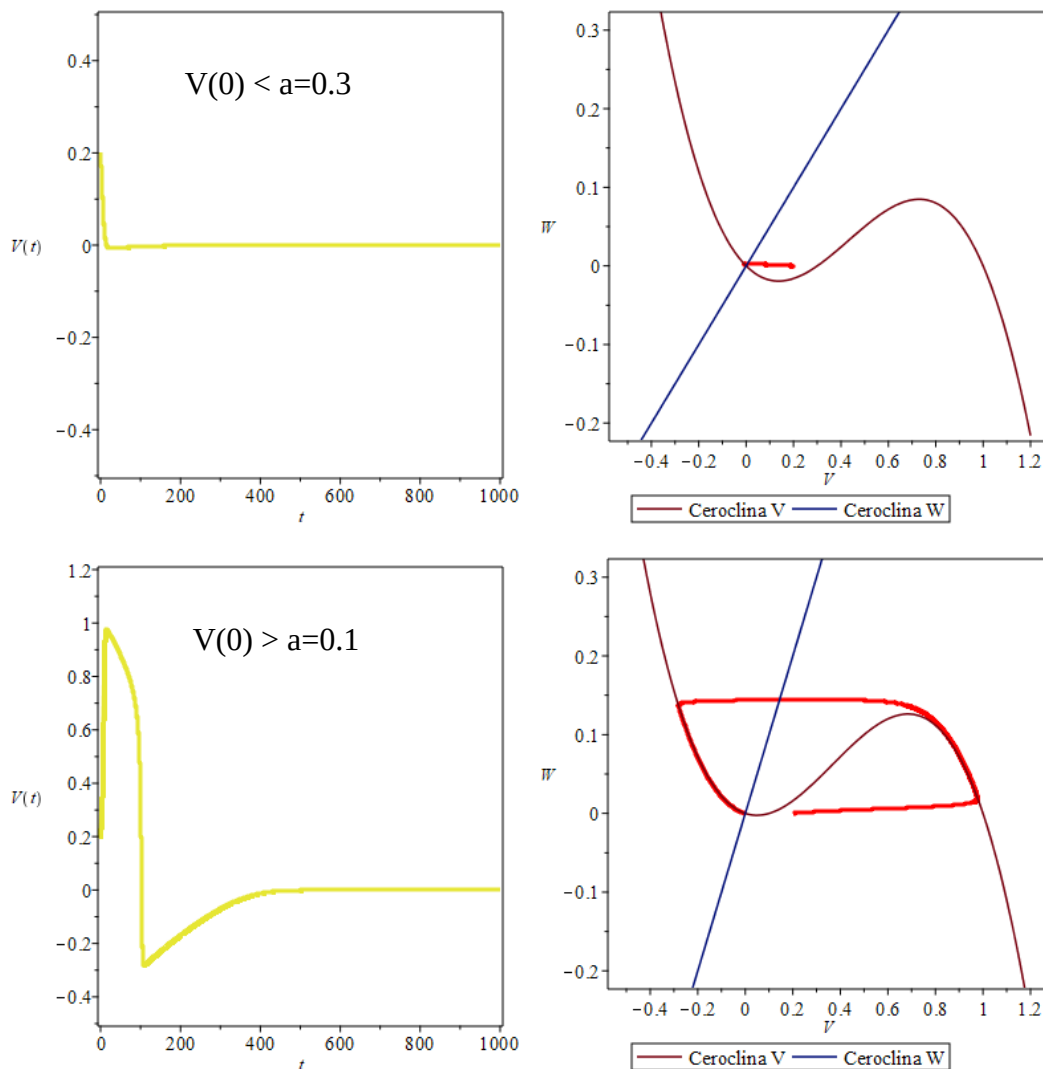


Figura 22: Estado estable excitable en el modelo de FitzHugh-Nagumo (ecuaciones (5.14) y (5.15)) para $I=0$ con $b=2$ y $\varepsilon=0.0023$ para $V(0)=0.2$ y $W(0)=0$. Arriba, para $a=0.3$, la perturbación inicial es insuficiente y el sistema vuelve rápidamente al estado de equilibrio. Abajo, para $a=0.1$, la perturbación lleva al sistema a recorrer el espacio de fases hasta llegar de nuevo al equilibrio.

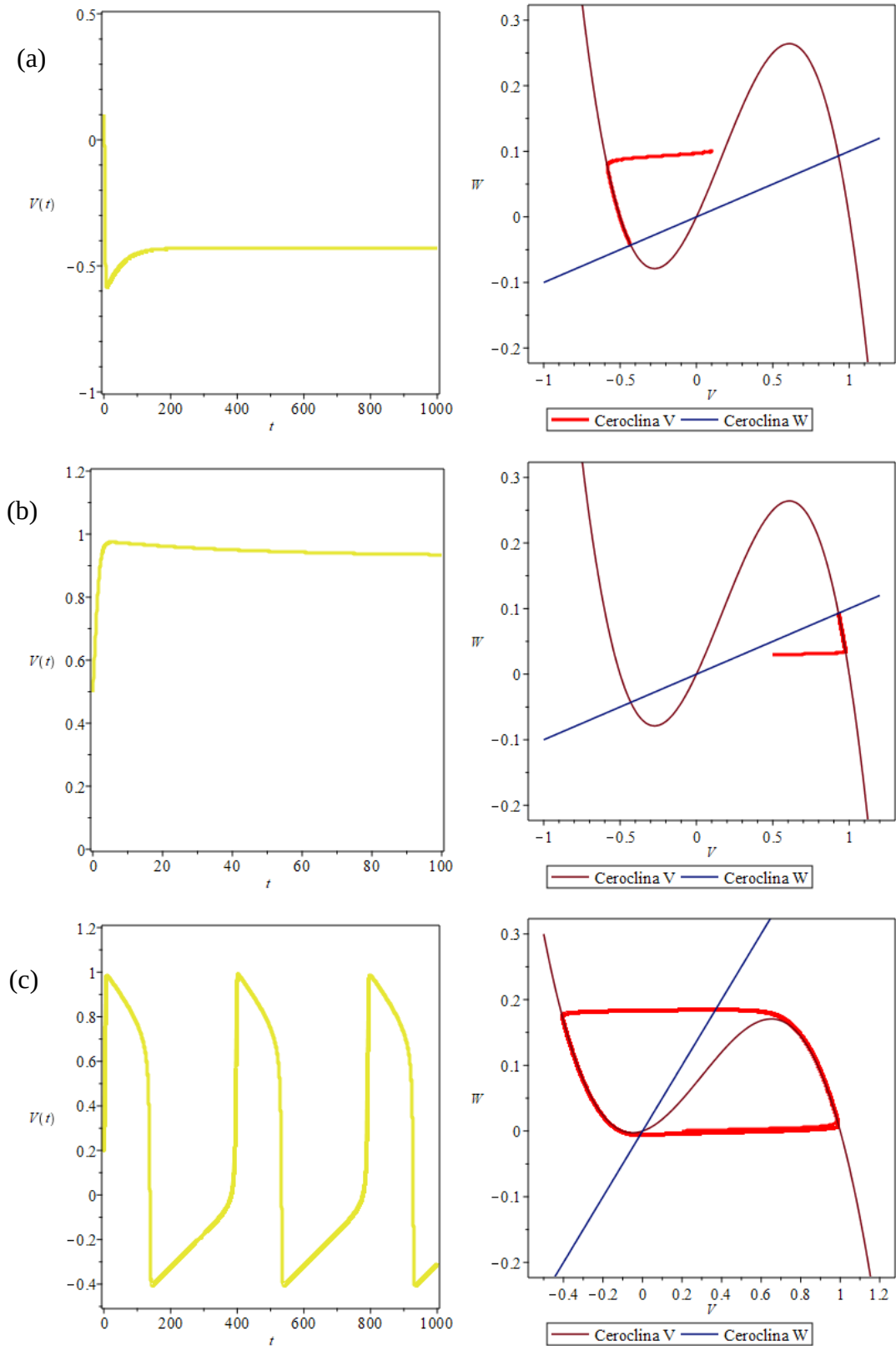


Figura 23: Modelo de FitzHugh-Nagumo (ecuaciones (5.14) y (5.15)) para $I=0$.

(a) y (b) Sistema biestable con $a=-0.5$, $b=10$, $\varepsilon=0.0023$; en (a) $V(0)=0.1$ y $W(0)=0.1$ y en (b) $V(0)=0.5$ y $W(0)=0.03$. (c) Ciclo límite con punto fijo inestable con $a=-0.1$, $b=2$ y $\varepsilon=0.0023$ para $V(0)=0.2$ y $W(0)=0$.

En todas las figuras vistas para este modelo se puede observar que, aunque ha disminuido considerablemente la dificultad para encontrar distintas configuraciones para el sistema, la anchura de los potenciales de acción es muy grande si se compara con la de los potenciales vistos en el modelo de Morris-Lecar y, sobre todo, en el de Hodgkin-Huxley, ambos más realistas en este sentido. Esto se debe a que, como es claramente observable en el espacio de fases, la trayectoria durante el período absolutamente refractario es muy extensa. En los siguientes modelos este problema se soluciona. Por otra parte, tal y como se ha podido comprobar, se trata de un modelo muy cómodo a la hora de representar a la neurona como sistema excitable.

6.4. Modelo de Hindmarsh-Rose

Durante toda esta sección y por conveniencia, para los parámetros a, b, c y d se utilizarán los valores con los que Hindmarsh y Rose realizaron experimentos numéricos y con los que se obtiene un ciclo límite alrededor de una espiral inestable [16]:

$$a=1, b=3, c=1, d=5$$

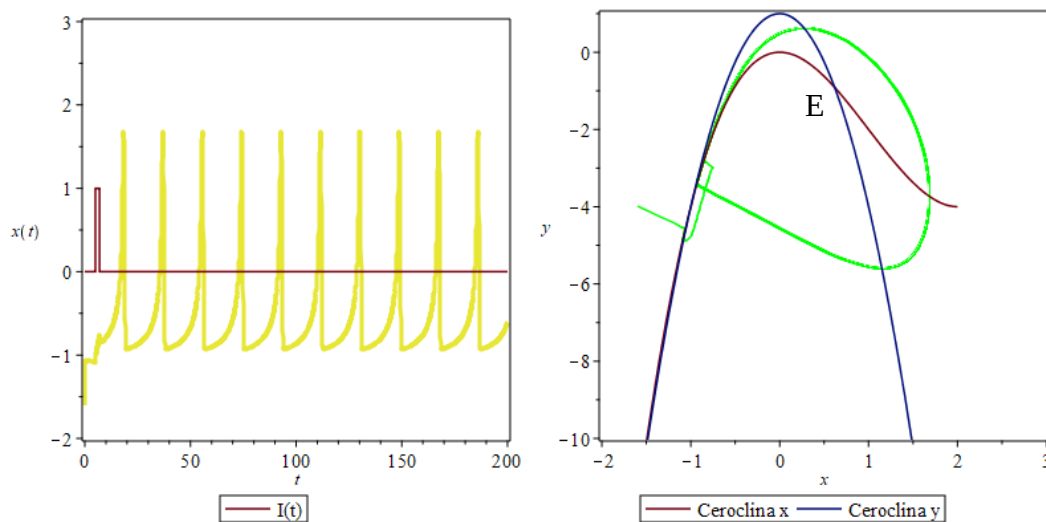


Figura 24: Generación de un ciclo límite en el modelo de Hindmarsh-Rose de 2 ecuaciones alrededor de la espiral inestable E con un pulso corto de corriente.

Así, aunque con la configuración inicial el sistema tiende al equilibrio, aplicando un pulso corto de corriente ($I=1$) al modelo de 2 ecuaciones (ecuaciones (5.16) y (5.17)), el resultado es el que se muestra en la figura 24, en el cual se genera un tren de potenciales de acción correspondientes al ciclo límite que aparece en el espacio de fases. Como ya se ha comentado, en este modelo la recuperación tras cada potencial de acción es más rápida, lo cual es propio de neuronas reales y de modelos como el de Hodgkin-Huxley, debido al término de segundo grado introducido en la ecuación de la variable de recuperación.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, las neuronas sobre las que se realizaron los experimentos no generaban trenes de potenciales de acción tal y como se muestra en la figura 24, sino que dichos potenciales cesaban con una onda lenta tras la repolarización y se volvía al equilibrio estable. Para simular este efecto (bursting o ráfagas) se utiliza el modelo de tres ecuaciones (ecuaciones (5.18) - (5.20)) donde, en nuestro caso, la coordenada x_1 correspondiente al equilibrio estable es, aproximadamente, $x_1 = -1.6$.

Repetiendo la última simulación con tres ecuaciones para $r=0.001$ y $s=1$ el resultado es el que se muestra en la figura 25a, el cual, ahora sí, coincide con lo recién comentado. Como se puede observar, en dicha figura ya se utiliza el espacio de fases en 3 dimensiones, donde se aprecia la variación lenta de la variable z .

Si en lugar de $s=1$ se utiliza $s=4$ el resultado es el que se muestra en la figura 25b, con un único potencial de acción, el cual también fue observado por Thompson & Smith en neuronas de varios moluscos, tal y como se dice en [16].

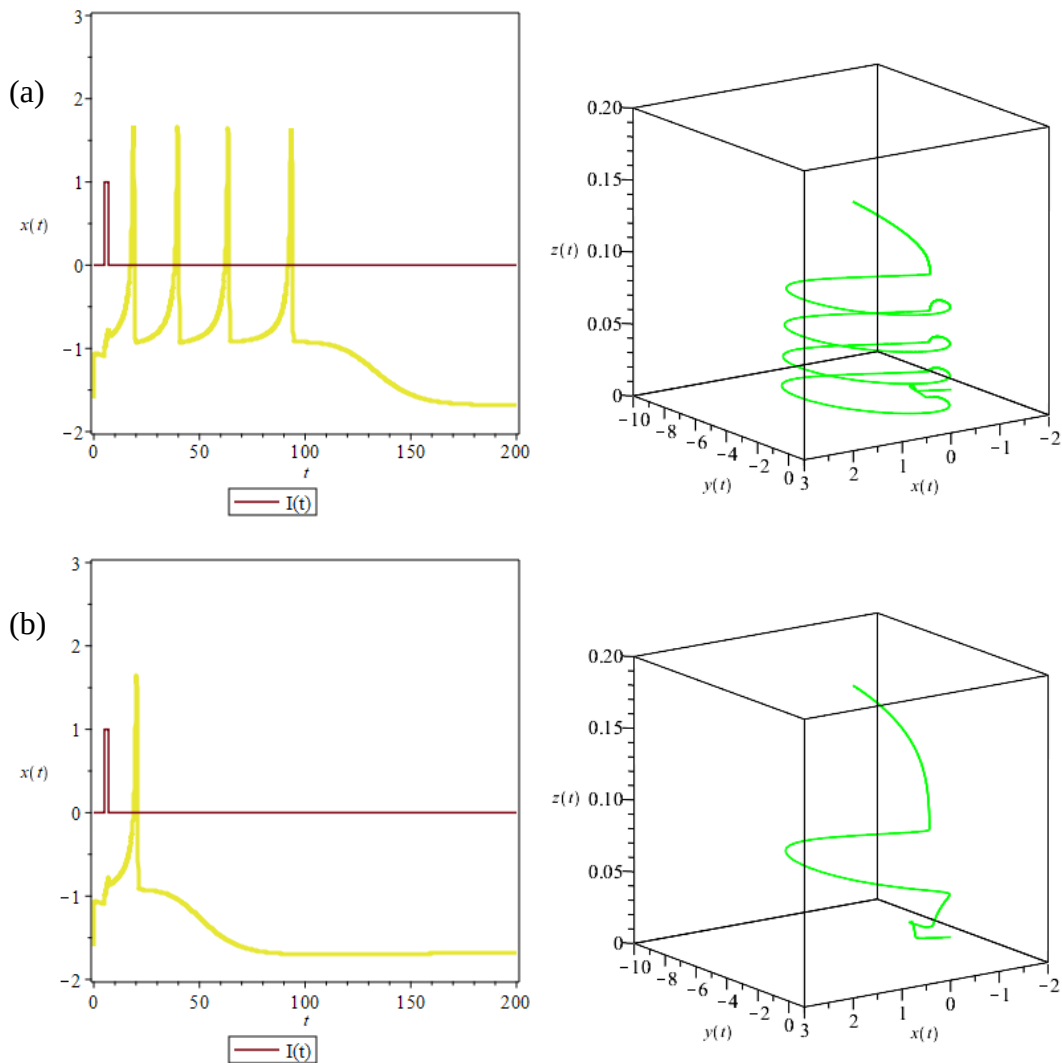


Figura 25: (a) Generación de una ráfaga en el modelo de Hindmarsh-Rose de 3 ecuaciones con un pulso corto de corriente para $r=0.001$ y $s=1$. (b) Mismo caso que en (a) pero con $s=4$ en el que se genera un único potencial de acción.

Y, si en lugar de utilizar un pulso de corriente, se utiliza la corriente como un parámetro constante, se pueden generar trenes de ráfagas (figura 26). Así, para $I=0.4$ se genera una ráfaga aislada tras la cual se vuelve al reposo después de una onda lenta tras la repolarización, para $I=2$ ya se forma un tren de ráfagas y, finalmente, para $I=4$, se forma una ráfaga continua. Como se dice en [16], este tipo de ráfagas es similar a las ráfagas vistas en las neuronas R15 del molusco *Aplysia*.

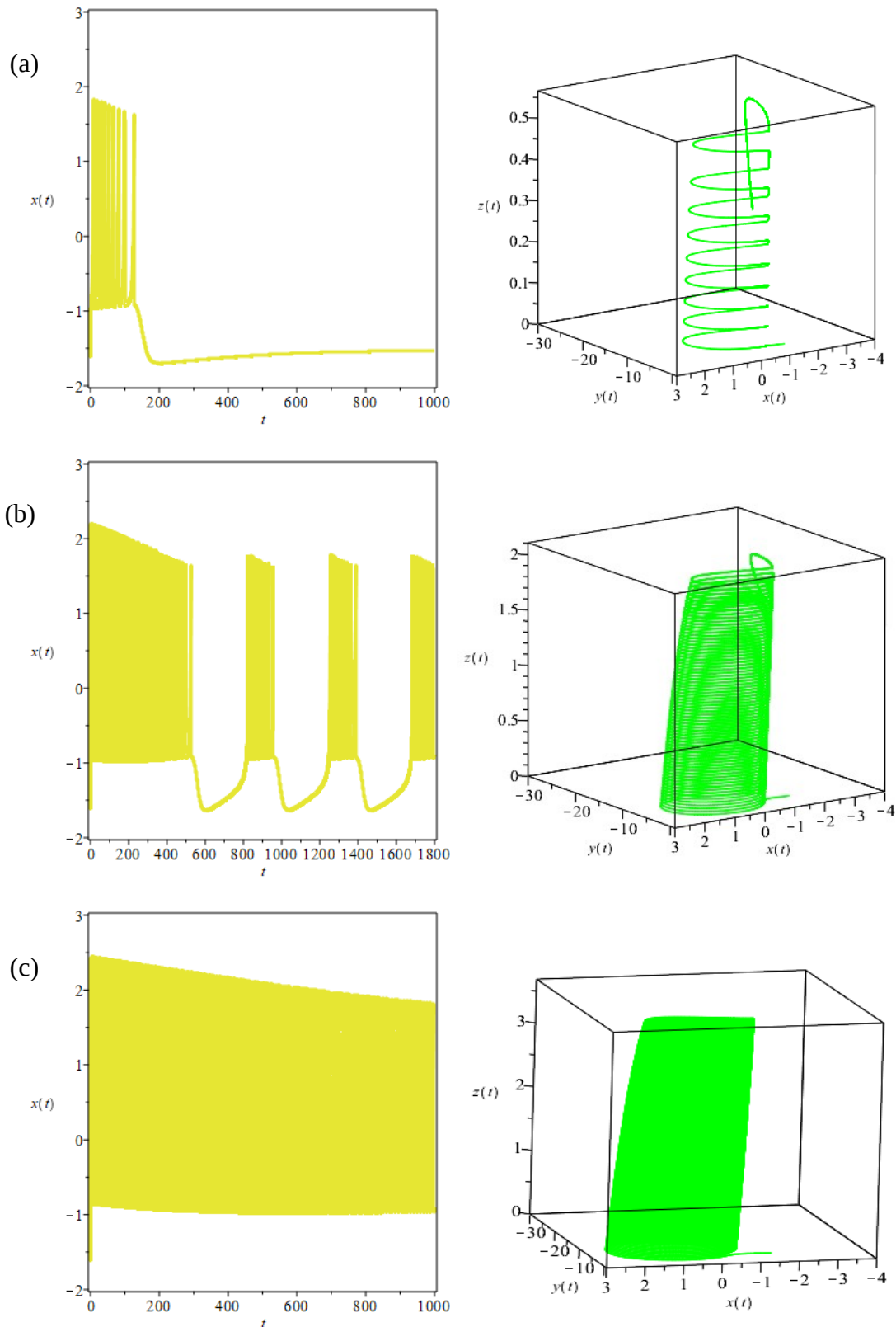


Figura 26: Aplicación de un estímulo constante en el modelo de Hindmarsh-Rose de 3 ecuaciones para $r=0.001$, $s=4$ con (a) $I=0,4$, se genera una ráfaga aislada tras la que se vuelve al reposo; (b) $I=2$, se genera un tren de ráfagas; (c) $I=4$, se genera una ráfaga continua.

Cabe decir que, aunque el sistema es ahora tridimensional, estos comportamientos se pueden explicar, de la misma forma a como se hace en los modelos de FitzHugh-Nagumo y Morris-Lecar, en el espacio de fases bidimensional proyectando el espacio de fases tridimensional sobre el plano $x-y$.

Siguiendo con los mismos parámetros pero, ahora por ejemplo, con $r=0.005$ y un estímulo $I=3.25$ el resultado es el que se muestra en la figura 27, donde se observa que el número de picos en las sucesivas ráfagas es 5, 5, 5, 5, 5, 4, 5, 4, 4, 5, 4, 5, 5, 5, 5, 3, 4, 5 y 4 sin ningún patrón aparente. Esto es un ejemplo de un sistema determinista produciendo ráfagas con una estructura aleatoria, lo cual indica que no es necesario ruido para que se produzcan este tipo de estructuras.

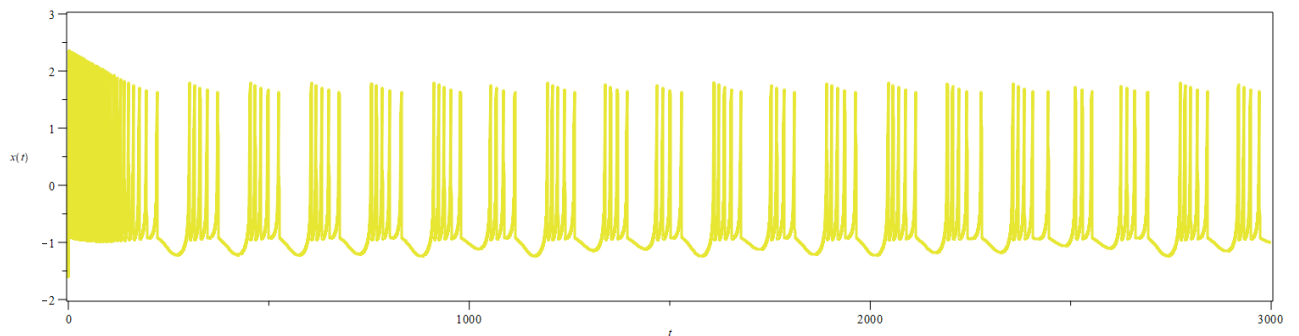


Figura 27: Generación de ráfagas con estructura aleatoria en el modelo de Hindmarsh-Rose con $r=0.005$, $s=4$ e $I=3.25$

Finalmente, en la figura 28 se muestra que, además de por un pico de corriente positiva, también se puede generar una ráfaga mediante un rebote post-inhibitorio producido al aplicar corriente negativa durante un período similar a la duración de la ráfaga.

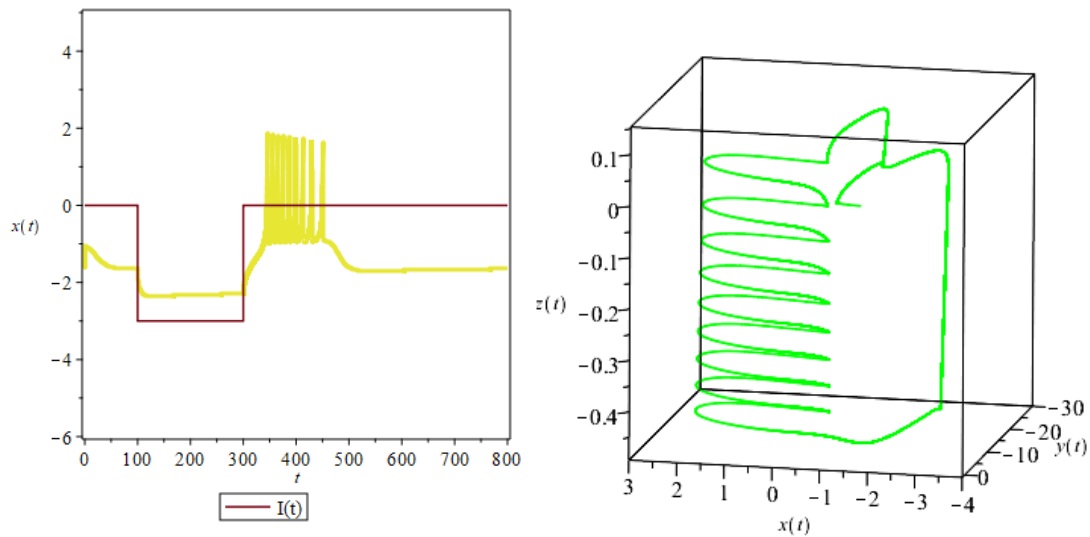


Figura 28: Generación de una ráfaga mediante rebote post-inhibitorio en el modelo de Hindmarsh-Rose con $r=0.001$, $s=4$ e $I=-3$

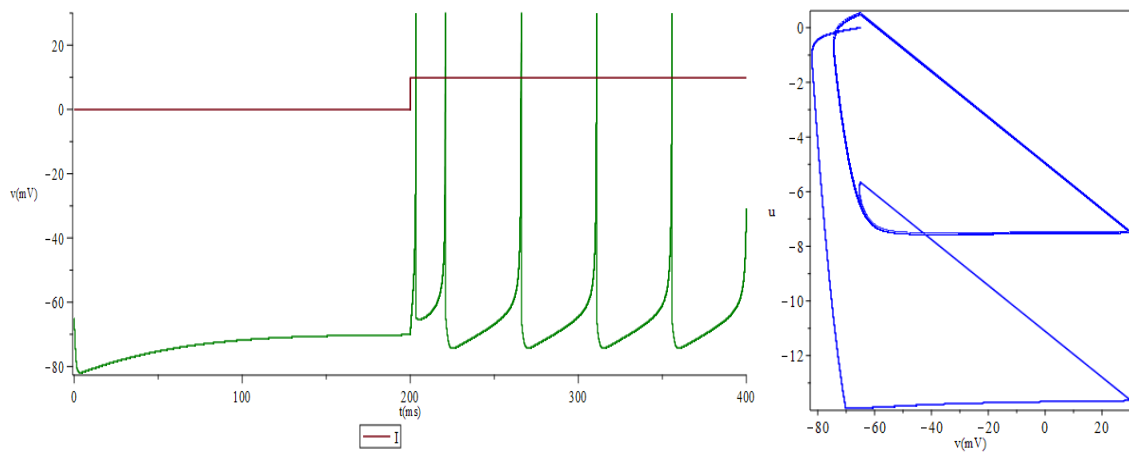
En definitiva, con este modelo, además de solucionarse el problema de la anchura de los potenciales de acción observado en el modelo de FitzHugh-Nagumo, el espectro de comportamientos neuronales susceptibles de ser simulados ha aumentado considerablemente gracias a que es capaz de generar ráfagas (bursting) mediante la aplicación de estímulos, ya sea aplicados de forma constante positiva o en forma de pulsos o mediante rebote post-inhibitorio aplicando un estímulo negativo.

6.5. Modelo de Izhikevich

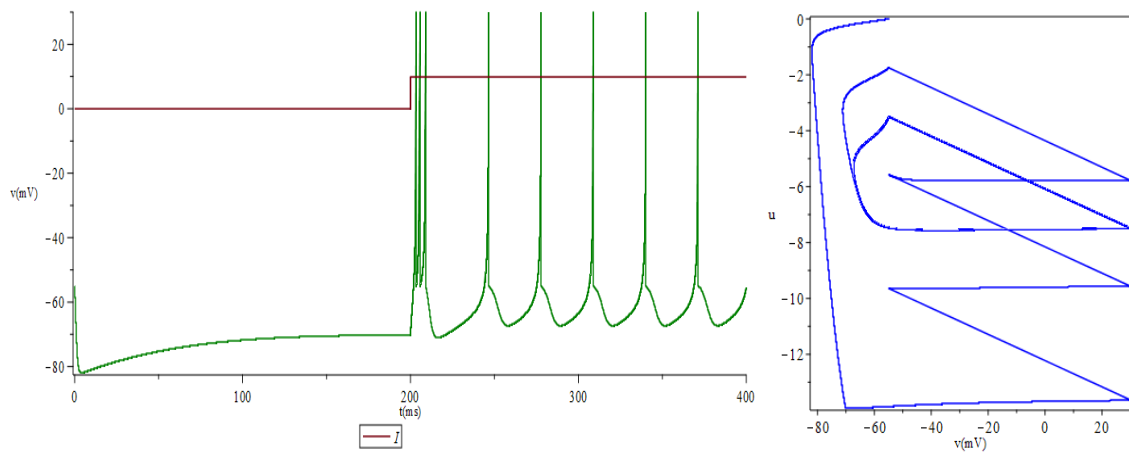
Para realizar las simulaciones de este modelo se ha utilizado el método de Euler en MAPLE con un paso de integración de $1\mu s$ durante $400ms$.

En la figura 29 se muestran los potenciales de acción correspondientes a algunos tipos de neuronas conocidos en función del valor de los parámetros a, b, c y d [17] tras aplicar un estímulo $I=10$.

(a) Neurona RS (Regular Spiking) $a=0.02, b=0.2, c=-65, d=8$



(b) Neurona IB (Intrinsically Bursting) $a=0.02, b=0.2, c=-55, d=4$



(c) Neurona CH (Chattering) $a=0.02, b=0.2, c=-50, d=2$

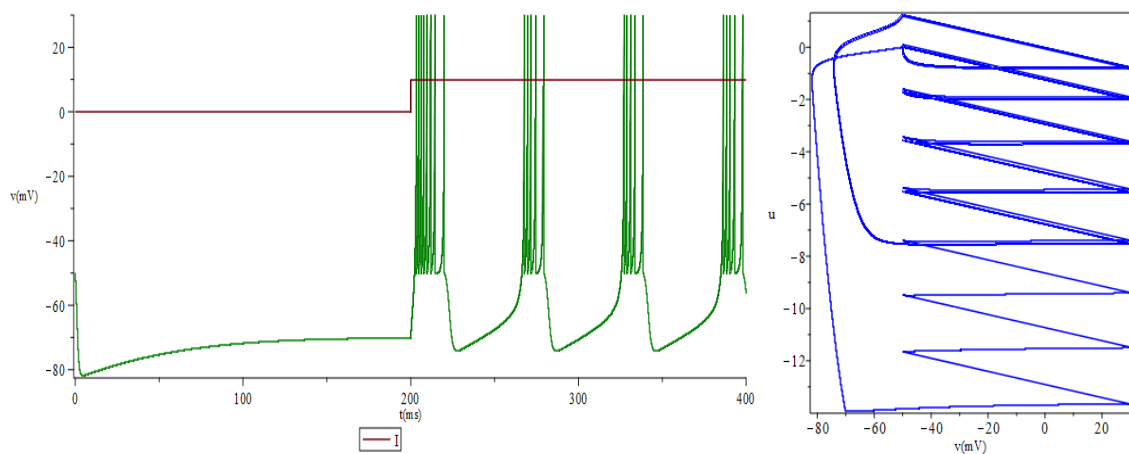
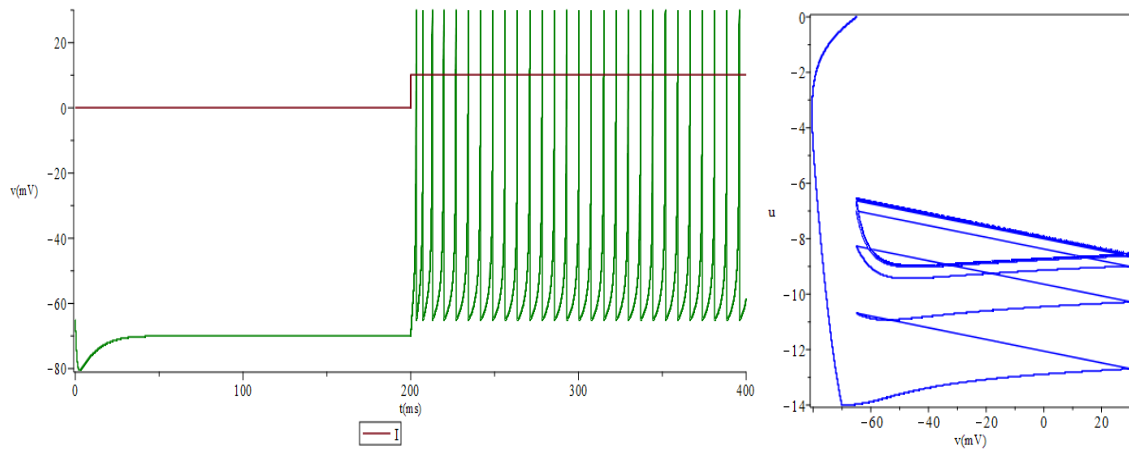


Figura 29: Representación del potencial de membrana y del espacio de fases de algunos tipos de neuronas obtenidos mediante el modelo de Izhikevich

(d) Neurona FS (Fast Spiking) $a=0.1, b=0.2, c=-65, d=2$



(e) Neurona LTS (Low Threshold-Spiking) $a=0.02, b=0.25, c=-65, d=2$

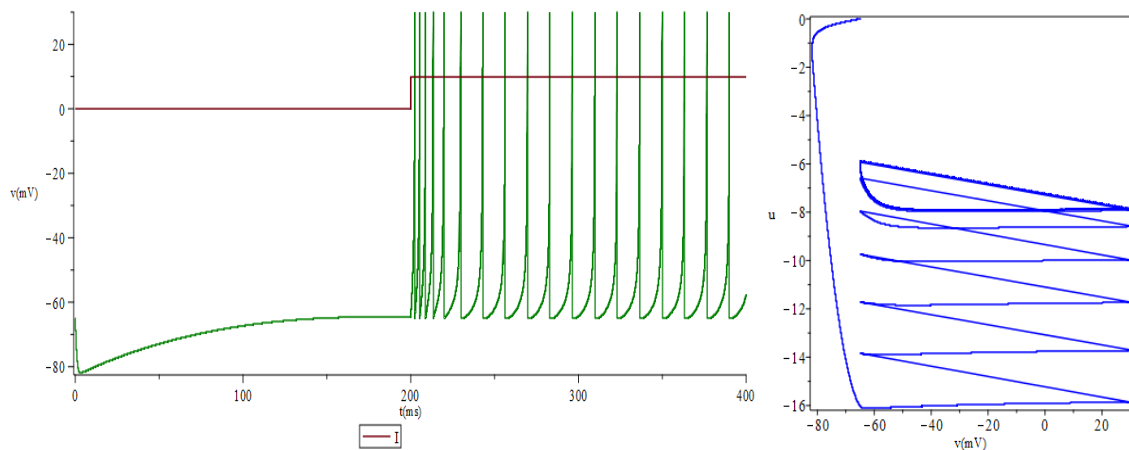


Figura 29: Continuación...

- Las neuronas RS (figura 29a) son las más comunes en el córtex cerebral y, cuando se les aplica un estímulo prolongado, inicialmente generan unos cuantos picos (spikes) de tensión con un pequeño período entre picos y, después, dicho período aumenta.

- Las neuronas IB (figura 29b) inicialmente generan una ráfaga (bursting) seguida de picos individuales que se repiten.

- Las neuronas CH (figura 29c) generan ráfagas de picos muy cercanos entre sí.

- Las neuronas FS (figura 29d) generan trenes de potenciales de acción con una frecuencia muy grande.

- Las neuronas LTS (figura 29e) inicialmente generan, como en el caso anterior, trenes de potenciales de acción con una gran frecuencia, la cual, posteriormente, disminuye.

Tal y como indica y demuestra el propio Izhikevich en su obra "Dynamical Systems in Neuroscience" [6], haciendo pequeñas variaciones en la forma de las ecuaciones (5.21) y (5.22) se puede obtener un espectro aún mayor de comportamientos neuronales conocidos, incluyendo generación de picos y de ráfagas mediante rebote post-inhibitorio, como ya se ha visto en el modelo de Hindmarsh-Rose.

Por lo tanto, la gran ventaja de un modelo tan sencillo como este es que, con únicamente dos ecuaciones y un único término no lineal (v^2), se puede reproducir el comportamiento de todas las neuronas corticales conocidas.

A modo de resumen y a partir de las definiciones y resultados presentados en este trabajo, en la tabla II se presentan, de forma sucinta, las principales características de cada modelo:

Modelo	Características
Hodgkin-Huxley (H-H)	<ul style="list-style-type: none"> • Primer modelo cuantitativo de las propiedades de la membrana neuronal • 4 ecuaciones diferenciales. • Muy realista. • Enorme cantidad de parámetros y constantes. • Rígido (no configurable). • No visualizable en el espacio de fases. • No representa <i>bursting</i>.
Morris-Lecar (M-L)	<ul style="list-style-type: none"> • Similar al modelo de H-H. • 4 ecuaciones reducibles a 2. • Bastante realista. • Gran cantidad de parámetros y constantes. • Configuración laboriosa para obtener oscilaciones. • Modelo muy cómodo a la hora de representar a la neurona como sistema excitable en el espacio de fases. • No representa <i>bursting</i>. • No tiene en cuenta el mecanismo de inactivación.
FitzHugh-Nagumo (F-N)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 ecuaciones. • La ceroclina de la variable de recuperación es una recta. Poco realista en la forma de los potenciales de acción. • 3 parámetros a configurar. Fácilmente configurable. • Espacio de fases muy similar al del modelo de M-L. • No representa <i>bursting</i>.
Hindmarsh-Rose (H-R)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 ecuaciones y una tercera para representar <i>bursting</i>. • La ceroclina de la variable de recuperación es una parábola. Muy realista. • De 4 a 6 parámetros, aunque 4 de ellos se pueden considerar constantes. Fácilmente configurable. • Espacio de fases difiere de los modelos de M-L y F-N, pero cómodo para representar un sistema excitable. • No tiene en cuenta el mecanismo de inactivación. • Representa el comportamiento de varios tipos de neuronas, incluyendo ráfagas.
Izhikevich	<ul style="list-style-type: none"> • 2 ecuaciones más una condición de reseteo de variables. • Únicamente un término de segundo grado en las ecuaciones. • Muy realista. • 4 parámetros. • Fácilmente configurable para obtener oscilaciones. • Ceroclinas en el espacio de fases no aportan información debido a la condición de reseteo. • Representa el comportamiento de todas las neuronas corticales conocidas.

Tabla II: Características de modelos de disparo neuronal

7. Conclusiones

El modelo matemático de Hodgkin-Huxley describe con realismo los potenciales de acción en neuronas, pero lo hace mediante un conjunto extenso de ecuaciones, variables y parámetros, lo cual hace realmente complicado ir más allá en un análisis más pormenorizado del comportamiento de las neuronas como sistemas excitables, ya que el espacio de fases es de cuatro dimensiones. El modelo de Morris-Lecar describe las tres mismas corrientes que el de Hodgkin-Huxley pero con, únicamente, dos variables dinámicas, lo cual permite obtener unas cuantas oscilaciones y visualizarlas en el espacio de fases. Con el modelo de FitzHugh-Nagumo, aunque de forma menos realista que en los anteriores, el número de parámetros a configurar ha disminuido considerablemente y es más sencillo un análisis de la neurona como sistema excitable. Con el modelo de Hindmarsh-Rose se dio un salto cualitativo ya que, por primera vez, se consiguió simular ráfagas de potenciales de acción observadas en el potencial de membrana de una neurona. Finalmente, el modelo de Izhikevich perfecciona el modelo de Hindmarsh-Rose y consigue, con únicamente dos ecuaciones, representar el comportamiento de todas las neuronas conocidas de la corteza cerebral.

8. Referencias

- [1] Strogatz, S. H., "Nonlinear Dynamics and Chaos", Perseus Books (1997)
- [2] Meron, E., Physics Reports (Review Section of Physics Letters) 218, No. 1 (1992)
- [3] Kaplan, D., Glass, L., "Understanding Nonlinear Dynamics", Springer-Verlag (1995)
- [4] Fernández García, G., "Estructuras espacio-temporales en sistemas de reacción-difusión-advección", Universidad de Santiago de Compostela (2008)
- [5] Sterratt, D., Graham, B., Gillies, A. and Willshaw, D., "Principles of Computational Modelling in Neuroscience", Cambridge University Press (2011)
- [6] Izhikevich, E. M., "Dynamical Systems in Neuroscience", The MIT Press (2007)
- [7] Tranquillo, J.V., "Quantitative Neurophysiology", Morgan & Claypool (2008)
- [8] Hodgkin A. L., Huxley A. F., "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve", J. Physiol. (London) 117, 500-544 (1952)
- [9] Johnson, M., Chartier, S., "The Quantitative Methods for Psychology", Vol. 13, no.2 (2017)
- [10] Izhikevich, E. M., FitzHugh, R., http://www.scholarpedia.org/article/FitzHugh-Nagumo_model (2006) Última visita Julio de 2018.
- [11] Fitzhugh, R., "Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane", Biophysical Journal, 1, 6, 445-466 (1961)
- [12] Nagumo, J., Arimoto, S., Yoshizawa, S., "An active pulse transmission line simulating nerve axon", Proc. IRE 50, 2061-2070 (1962)
- [13] Morris, C., Lecar, H., "Voltage Oscillations in the Barnacle Giant Muscle Fiber", Biophysical Journal Volume 35 (1981)
- [14] K. Tsumoto et al., "Bifurcations in Morris–Lecar neuron model", Neurocomputing 69 (2006) 293–316 (2006)
- [15] Congmin Liu, Xuanliang Liu, Shenquan Liu, "Bifurcation analysis of a Morris–Lecar neuron model", Biol Cybern (4) 108:75–84 , (2014)
- [16] Hindmarsh, J. L., Rose, R. M., "A model of neuronal bursting using 3 coupled 1st-order differential equations", Proc. of the Royal Soc. Series B-Biological Sciences, 221, 87-102, (1984)
- [17] Izhikevich, E. M., "Simple Model of Spiking Neurons", IEEE Transactions on Neural

Networks, Vol. 14, No. 6, November 2003

- [18] Izhikevich, E. M., "Neural excitability, spiking, and bursting," *Int. J. Bifurc. Chaos*, vol. 10, pp. 1171–1266, (2000)

APÉNDICE: Listados en MAPLE de algunas figuras

A continuación se muestran los listados del código en MAPLE de algunos de los gráficos presentados en el trabajo. Se ha escogido, al menos, un gráfico de cada modelo para que sirva como ejemplo. A partir de dichos ejemplos, la obtención del resto puede ser bastante sencilla.

FIGURA 8

```

> restart : with(DEtools) :
> i := 6.21 : gNa := 120 : gK := 36 : gL := 0.3 : VK := -77 : VNa := 50 : VL := -54.4 : C := 1 :
  an :=  $\frac{0.01 \cdot (V(t) + 55)}{\left(1 - \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 55}{10}\right)\right)\right)}$  : bn :=  $0.125 \cdot \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 65}{80}\right)\right)$  : am :=
   $\frac{0.1 \cdot (V(t) + 40)}{\left(1 - \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 40}{10}\right)\right)\right)}$  : bm :=  $4 \cdot \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 65}{18}\right)\right)$  :
  ah :=  $0.07 \cdot \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 65}{20}\right)\right)$  : bh :=  $\frac{1}{\left(1 + \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 35}{10}\right)\right)\right)}$  : sys := {i = C
  · diff(V(t), t) - gL · (VL - V(t)) - gK · n(t)4 · (VK - V(t)) - gNa · m(t)3 · h(t) · (VNa
  - V(t)), diff(n(t), t) = an · (1 - n(t)) - bn · n(t), diff(m(t), t) = am · (1 - m(t)) - bm
  · m(t), diff(h(t), t) = ah · (1 - h(t)) - bh · h(t)} :
>
> DEplot(sys, [V(t), n(t), m(t), h(t)], t = 0 .. 10, V = -100 .. 50, number = 4, [[V(0) = -65, n(0)
  = 0.317, m(0) = 0.053, h(0) = 0.596]], stepsize = 0.005, scene = [t, V(t)], linecolour
  = blue) :
>
> DEplot(sys, [V(t), n(t), m(t), h(t)], t = 0 .. 10, n = 0 .. 1, number = 4, [[V(0) = -65, n(0)
  = 0.317, m(0) = 0.053, h(0) = 0.596]], stepsize = 0.005, scene = [t, n(t)], linecolour = blue)
  :
>
> DEplot(sys, [V(t), n(t), m(t), h(t)], t = 0 .. 10, m = 0 .. 1, number = 4, [[V(0) = -65, n(0)
  = 0.317, m(0) = 0.053, h(0) = 0.596]], stepsize = 0.005, scene = [t, m(t)], linecolour
  = green) :
>
> DEplot(sys, [V(t), n(t), m(t), h(t)], t = 0 .. 10, h = 0 .. 1, number = 4, [[V(0) = -65, n(0)
  = 0.317, m(0) = 0.053, h(0) = 0.596]], stepsize = 0.005, scene = [t, h(t)], linecolour = red)
  :

```

FIGURA 16f

```

> restart : with(DEtools) :
> i := piecewise(t < 10, 0, t < 15, 2, t < 40, 0, t < 45, 6, t < 70, 0, t < 75, 50, 0) : gNa :=
  120 : gK := 36 : gL := 0.3 : VK := -77 : VNa := 50 : VL := -54.4 : C := 1 : an :=
   $\frac{0.01 \cdot (V(t) + 55)}{\left(1 - \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 55}{10}\right)\right)\right)}$  : bn :=  $0.125 \cdot \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 65}{80}\right)\right)$  : am :=
   $\frac{0.1 \cdot (V(t) + 40)}{\left(1 - \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 40}{10}\right)\right)\right)}$  : bm :=  $4 \cdot \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 65}{18}\right)\right)$  :
  ah :=  $0.07 \cdot \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 65}{20}\right)\right)$  : bh :=  $\frac{1}{\left(1 + \exp\left(-\left(\frac{V(t) + 35}{10}\right)\right)\right)}$  : sys := {i = C

```

·diff(V(t), t) - gL · (VL - V(t)) - gK · n(t)⁴ · (VK - V(t)) - gNa · m(t)³ · h(t) · (VNa - V(t)), diff(n(t), t) = an · (1 - n(t)) - bn · n(t), diff(m(t), t) = am · (1 - m(t)) - bm · m(t), diff(h(t), t) = ah · (1 - h(t)) - bh · h(t) } :

> DEplot(sys, [V(t), n(t), m(t), h(t)], t=0..100, V=-100..50, number=4, [[V(0)=-65, n(0)=0.317, m(0)=0.053, h(0)=0.596]], stepsize=0.005, scene=[t, V(t)], linecolour=blue) :

> plot(i, t=0..100) :

FIGURA 23c

> restart : with(DEtools) :

> a := -0.1 : b := 2 : sys := {diff(V(t), t) = V(t) · (V(t) - a) · (1 - V(t)) - W(t), diff(W(t), t) = 0.0023 · (V(t) - b · W(t))} :

> DEplot(sys, [V(t), W(t)], t=0..1000, V=-0.5..1.2, W=-0.2..0.3, number=2, [[V(0)=0.2, W(0)=0]], colour=white, stepsize=0.05, thickness=3, linecolour=red) :

> plot([V · (V + 0.1) · (1 - V), $\frac{V}{2}$], V=-0.5..1.2, -0.2..0.3) :

> DEplot(sys, [V(t), W(t)], t=0..1000, V=-0.5..1.2, W=-0.2..0.3, number=2, [[V(0)=0.2, W(0)=0]], stepsize=0.05, scene=[t, V(t)]) :

FIGURA 20 arriba

> restart : with(DEtools) :

> i := 50.25 : gCa := 4 : gK := 8 : gL := 2 : VK := -80 : VCa := 120 : VL := -60 : LNm := $\frac{1}{15}$: V1 := -1.2 : V2 := 18 : C := 20 : V3 := 2 : V4 := 17.4 : Mest := $\frac{1}{2} \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{V(t) - V1}{V2}\right) \right)$: Nest := $\frac{1}{2} \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{V(t) - V3}{V4}\right) \right)$: LN := LNm · cosh $\left(\frac{V(t) - V3}{2 \cdot V4}\right)$: sys := {C · diff(V(t), t) = i + gL · (VL - V(t)) + gK · N(t) · (VK - V(t)) + gCa · Mest · (VCa - V(t)), diff(N(t), t) = LN · (Nest - N(t))} :

> DEplot(sys, [V(t), N(t)], t=0..1400, V=-60..50, N=-0.1..0.5, number=2, [[V(0)=-50, N(0) = $\frac{1}{2} \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{-50 - V3}{V4}\right) \right)$]], colour=white, stepsize=0.05, thickness=3, linecolour=green) :

> DEplot(sys, [V(t), N(t)], t=0..1400, V=-60..50, N=-0.1..0.5, number=2, [[V(0)=-50, N(0) = $\frac{1}{2} \cdot \left(1 + \tanh\left(\frac{-50 - V3}{V4}\right) \right)$]], colour=red, stepsize=0.05, thickness=1,

```

    linecolour = green, scene = [t, V(t)], maxfun = 500000 ) :
> plot( [ ( -i-gL·(VL - V) -gCa·Mest·(VCa - V(t)) ) / ( gK·(VK - V(t)) ), 1/2·( 1 + tanh( (V - V3) / V4 ) ) ], V=-60
    ..30, -0.2 ..0.5 ) :

```

FIGURA 28

```

> restart : with(DEtools) :
> a := 1 : b := 3 : c := 1 : d := 5 : r := 0.001 : s := 4 : x1 := -1.6 : sys := { diff(x(t), t) = y(t)
    - a·x(t)3 + b·x(t)2 + piecewise(t < 100, 0, t < 300, -3, 0) - z(t), diff(y(t), t) = c - d
    ·x(t)2 - y(t), diff(z(t), t) = r·(s·(x(t) - x1) - z(t)) } :
> DEplot3d(sys, [x(t), y(t), z(t)], t=0..800, x=-4..3, y=-30..1, number=3, [[x(0)=-1.6, y(0)
    =-4, z(0)=0]], colour=red, stepsize=0.005, thickness=1, linecolour=green, scene
    = [x(t), y(t), z(t)] ) :
> plot( [piecewise(t < 100, 0, t < 300, -3, 0)], t=0..800 ) :
> plot( [x3 - 3·x2 - 4, 1 - 5·x2], x=-2..3, -10..1 ) :
> DEplot(sys, [x(t), y(t), z(t)], t=0..800, x=-6..5, y=-10..1, number=3, [[x(0)=-1.6, y(0) =
    -4, z(0)=0]], stepsize=0.05, scene = [t, x(t)], maxfun = 500000 ) :

```

FIGURA 29c

```

> restart : with(DEtools) : with(ArrayTools) : with(plots) : with(LinearAlgebra) :
> a := 0.02 : b := 0.2 : c := -50 : d := 2 :
> vpeak := 30 :
> T := 400 : tau := .001 :
> n := round(T/tau) :
> v := c·Matrix(1, 1..n, 1) : u := 0·v :
> t := Matrix(1, 1..n, tau) :
>
> H := Matrix(1, 1..n, Matrix(1, 1..n/2, 0), fill=10) :
>
> for i from 1 by 1 to n - 1 do #método de Euler
    v(i + 1) := v(i) + tau·(0.04·v(i)2 + 5·v(i) + 140 - u(i) + H(i));
    u(i + 1) := u(i) + tau·a·(b·v(i) - u(i));
    t(i + 1) := t(i) + tau;
    if v(i + 1) ≥ vpeak then
        v(i) := vpeak;

```

```
v(i + 1) := c;  
u(i + 1) := u(i + 1) + d;  
end if:  
end do:
```

```
>
```

```
> u1 := convert(u, Vector) :
```

```
> v1 := convert(v, Vector) :
```

```
> t1 := convert(t, Vector) :
```

```
> I2 := convert(I1, Vector) :
```

```
> plot(v1, u1, labels = ["v(mV)", "u"]) :
```

```
> plot(t1, v1, labels = ["t(ms)", "v(mV)"]) :
```

```
> plot(t1, I2) :
```

```
>
```