

## EL MODELO DE FITZHUGH-NAGUMO PARA EL POTENCIAL ELÉCTRICO DE UNA NEURONA

CAROLINA BARRIGA MONTOYA, HUMBERTO CARRILLO CALVET Y FERNANDO  
ONGAY LARIOS

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 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. En el siglo XVIII, a partir de los experimentos realizados por Luigi Galvani en la Universidad de Bolonia durante la década de 1780-90, se demostró que la aplicación de corrientes eléctricas provoca una acción neuromotora (contracciones) en las ancas de ranas. Después, a mediados del siglo XIX se constató que la acción nerviosa y muscular no se debe tanto a la circulación

de corrientes eléctricas a lo largo de las fibras nerviosas, sino que es concomitante a variaciones del voltaje, y la consecuente circulación de corrientes eléctricas, a través de la membrana celular. En esta época, Carlo Matteucci y Emil du Bois-Reymond lograron medir estos flujos de cargas, tanto en músculo como en nervios, en presencia de contracciones musculares o bajo la aplicación de pulsos eléctricos externos. Posteriormente, en 1868, Julius Bernstein –discípulo de du Bois-Reymond– logró medir el curso temporal de los cambios del voltaje de la membrana de una fibra nerviosa, dando inicio así a la electrofisiología moderna.

Otro avance importante tuvo 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 estudiaron experimentalmente la dinámica del voltaje transmembranal en el axón (gigante) de una neurona de calamar, al ser aplicada una estimulación eléctrica externa. En 1952, a partir de estos estudios, dichos investigadores propusieron una teoría biofísica y un modelo con cuatro ecuaciones diferenciales no lineales, que explicó y reprodujo los resultados experimentales conocidos hasta el momento. Su estudio reveló que la onda de voltaje observada o espiga, que se propaga a lo largo de las fibras nerviosas, 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 Medicina y Fisiología.

El modelo de Hodgkin y Huxley (HH) consta de cuatro ecuaciones diferenciales no lineales. Este tipo de ecuaciones tienen que ser estudiadas recurriendo a métodos cualitativos de análisis y simulaciones computacionales, basadas en la solución numérica del sistema. Para lograr una mejor comprensión del fenómeno se han construido modelos que simplifican la estructura matemática del sistema HH, capturando exclusivamente la esencia dinámica de algunos de los procesos involucrados. Estos modelos simplificados proveen esquemas teóricos que permiten la comprensión de los fenómenos estudiados, a diferentes niveles de detalle.

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, desde el punto de vista de la dinámica matemática y constituye un modelo clásico de la neurofisiología. Otros fenómenos importantes, como la producción de ráfagas periódicas de impulsos nerviosos (bursting) no pueden ser explicados con el modelo FitzHugh y requieren modelos de mayor complejidad matemática.

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, al análogo simplificado propuesto por estos autores, se le conoce como modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN). La importancia actual 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, se producen en éstos.

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. Tanto para obtener mayor información, como para señalar algún error, ofrecer una sugerencia o 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 demás proteínas 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 otras células.

Tradicionalmente, 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. La interacción entre las células se produce a través de “conexiones” llamadas *sinapsis*. Estas se clasifican en dos tipos: las sinapsis químicas y las eléctricas. En las sinapsis químicas existe un espacio (intersináptico) que separa la membrana de ambas células y por lo tanto es necesaria la presencia de agentes químicos (neurotransmisores) que se difunden a través del espacio intersináptico para posibilitar el restablecimiento de la señal eléctrica. Por su parte, en las eléctricas existe una conexión directa que permite el paso de corrientes eléctricas de una célula a otra, sin la mediación de neurotransmisores.

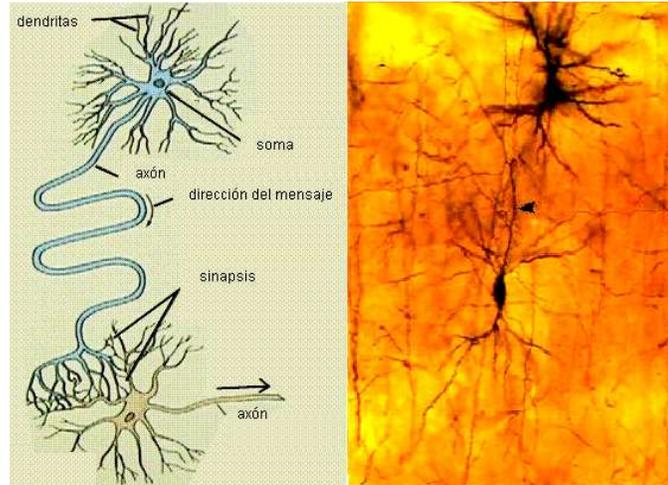


FIGURA 1. Esquema de una neurona típica (izquierda). Microfotografía de un par de neuronas de la corteza cerebral de una rata de 19 días (derecha).

En los circuitos cerebrales, una sola neurona puede recibir entre 10,000 y 20,000 sinapsis de cientos de neuronas y mandar proyecciones a cientos y a veces miles de neuronas blanco. 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 cuenta con varios cientos de 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 encargadas del transporte de solutos y electrolitos, entre el interior y el exterior de la célula nerviosa. Entre éstas están los llamados canales iónicos, que sirven para regular las corrientes iónicas transmembranales responsables de originar la formación de los trenes de espigas de voltaje, que son las señales nerviosas. Los primeros estudios experimentales que se llevaron a cabo, fueron facilitados por el descubrimiento del 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 *voltaje* o *potencial de membrana en reposo*. Al aplicar un pequeño y breve pulso de corriente eléctrica despolarizante,

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 –la onda o espiga de voltaje– es llamado *impulso nervioso*, *potencial de acción* o *espiga de voltaje* y dura alrededor de dos milisegundos (ver figura 2).



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

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 breves estímulos (supraumbrales), suficientemente espaciados en el tiempo, la membrana responde cada vez produciendo idénticos potenciales de acción. 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*.

Bajo ciertas condiciones, si en vez de aplicar un breve pulso de corriente, se le aplica a la célula una corriente constante de magnitud  $I$ , ésta responde con un tren periódico de disparos de potenciales de acción, que tiene una frecuencia creciente con el valor de la intensidad de la corriente aplicada (ver figura 3). Esto quiere decir que la intensidad del estímulo se codifica en términos de la frecuencia de las espigas. Existe un amplio rango de frecuencias que se observan fisiológicamente, pero como los períodos refractarios son generalmente de menos de un milisegundo, entonces las frecuencias máximas resultan ser inferiores a 1000 espigas por segundo.

Es importante destacar que las neuronas cerebrales son mucho más complejas que los axones de calamar. La diversidad de canales iónicos que tienen les permite generar trenes de potenciales de acción con diferentes estructuras temporales: unas disparan en ráfagas, otras “adaptan” su disparo (esto es, cambian su frecuencia con el tiempo), otras más disparan periódicamente todo el tiempo, etcétera. Si se quisiera modelar esta riqueza dinámica con ecuaciones del tipo de Hodgkin y Huxley, cada neurona requeriría de un sistema de entre 10 y 20 ecuaciones diferenciales no lineales (para tomar en cuenta los diferentes tipos de canales iónicos involucrados). Por lo tanto, es realmente notable que los aspectos más básicos de la dinámica de las células nerviosas puedan comprenderse con el simple modelo FHN.

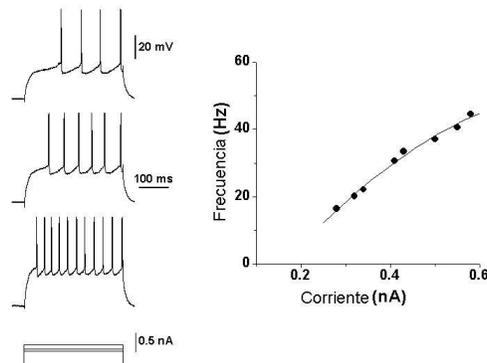


FIGURA 3. Respuesta de una célula del neuroestriado del cerebro de una rata al aplicarse una corriente sostenida durante un intervalo de tiempo de aproximadamente medio segundo. Cortesía de la Dra. E. Galarraga, Laboratorio de Biofísica del Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

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*. Dentro de esta clase, 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 más simple (dos ecuaciones diferenciales), basado en la famosa ecuación de van der Pol. Se trata de un sistema no lineal, pero, por ser de dimensión dos, es susceptible de un análisis cualitativo bastante completo.

El sistema se presenta generalmente en la forma siguiente:

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

Siendo  $I, g \geq 0, b > 0$  y  $0 < a < 1$  los parámetros. No se trata de un modelo que describa detalladamente la realidad biofísica de las células nerviosas sino que constituye más bien lo que se conoce como un “análogo” que imita la dinámica neuronal. Para poder hacer la interpretación de la dinámica del sistema FHN en términos biofísicos, se traduce a la variable de estado  $v$  como el voltaje a través de la membrana y se considera que el parámetro  $I$  representa la corriente externa aplicada a la célula nerviosa. Siguiendo a FitzHugh, conviene pensar a la variable de estado  $w$ , como una variable de recuperación del sistema sin significado biofísico específico.

El sistema FHN constituye hoy en día el modelo clásico del fenómeno de excitación.

**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:

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

Las curvas que determinan estas ecuaciones en el espacio de estados  $(v, w)$ , son llamadas *curvas ceroclinadas* 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. A la primera ecuación le corresponde la gráfica de un polinomio cúbico y la segunda se corresponde con la gráfica de una recta que pasa por el origen. Los puntos en donde estas curvas (la cúbica y la recta) 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).

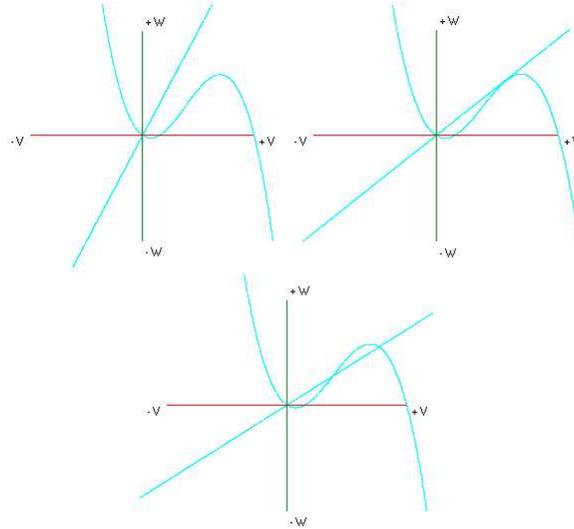


FIGURA 4. Con INTEGRA se grafican las dos ceroclinadas del sistema de FitzHugh-Nagumo. Dependiendo del valor de los parámetros se pueden tener uno, dos o tres cruces. Aquí se muestran tres ejemplos: si  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$ ,  $g = 2.5$ ,  $I = 0$  se tiene un solo punto fijo; si  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$ ,  $g = 5.45$ ,  $I = 0$  se tienen dos puntos fijos; si  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$ ,  $g = 7.0$ ,  $I = 0$  se tienen tres puntos fijos.

**4.2. Estabilidad del Potencial de Reposo y Linealización.** 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, éste 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 la parte lineal del campo vectorial. A 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  $(\xi, \eta)$ ,  $X_i(x_1, x_2)$ ,  $i = 1, 2$ , 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  $r = [(x_1 - \xi)^2 + (x_2 - \eta)^2]^{\frac{1}{2}}$

Si  $(\xi, \eta)$  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 esta matriz de  $2 \times 2$  se le conoce como la *matriz de linealización* en el punto  $(\xi, \eta)$ .

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  $(\xi, \eta)$  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:

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

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. 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 ( $I = \text{constante}$ ).

**5.1. 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 1.* 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 1.** *Para cualquier selección de parámetros,  $(a, I, b, g)$ , del sistema FHN, si se cumple la condición*

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

*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.

**5.2. 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 6), éste 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.

Averigüemos 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, de manera que la parte real de los eigenvalores del sistema linealizado sea menor que cero. De acuerdo con 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 planteamiento 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 2.** *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 (5), 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  $\varepsilon$  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.

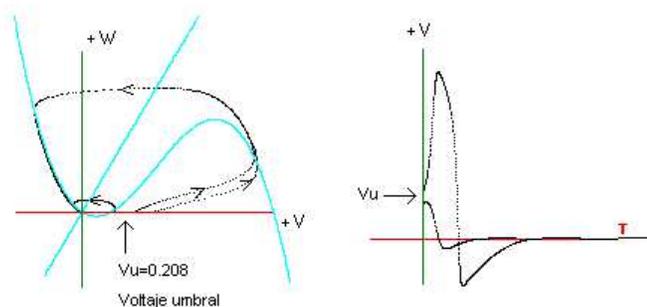


FIGURA 5. Fenómeno de excitabilidad. Izquierda: órbitas en el espacio de estados. Derecha: correspondientes cursos temporales del potencial eléctrico. Los parámetros utilizados en ambos casos son  $I = 0$ ,  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$  y  $g = 2.5$ .

**5.3. 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 6). 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.

Veamos qué predice el modelo FHN en estas condiciones. Aumentar el valor de la corriente  $I$ , traslada la gráfica de la ceroquina 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 10). Es importante estudiar la variación de la estabilidad de este equilibrio cuando ocurre tal cambio.

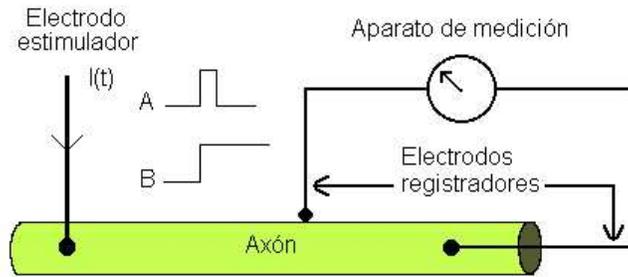


FIGURA 6. Estimulación del axón con una corriente  $I(t)$ . En el caso  $A$  se aplica un pulso de corriente y en el caso  $B$  una corriente continua.

Puede demostrarse que si los parámetros del sistema FHN satisfacen la condición:

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

el equilibrio es asintóticamente estable para toda  $I$  [9]. 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 7.

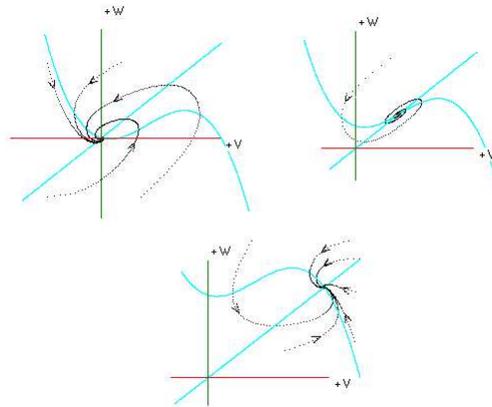


FIGURA 7. Configuración paramétrica ( $a = 0.15$ ,  $b = 0.14$  y  $g = 2.5$ ) para la cual el punto de equilibrio resulta ser un atractor para todo valor de  $I$ ; los valores de la corriente para cada una de las gráficas son  $I = 0.01$  (arriba a la izquierda),  $I = 0.095$  (arriba a la derecha) y  $I = 0.35$  (abajo).

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 8.

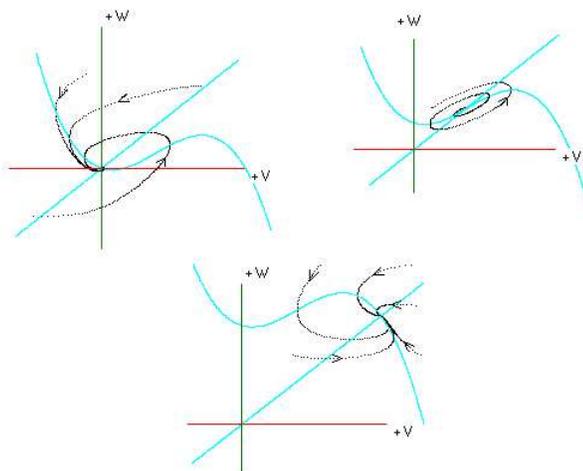


FIGURA 8. Configuración paramétrica ( $a = 0.15$ ,  $b = 0.08$  y  $g = 2.5$ ) para la cual el estado de equilibrio pierde la estabilidad al incrementar la intensidad de la corriente aplicada. Obsérvese que un incremento adicional de la corriente aplicada, puede volver a estabilizar el voltaje de reposo. 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 configura lo que se conoce como el escenario de la *bifurcación de Andronov-Hopf*. Obsérvese que, asociado al proceso de inestabilización del estado de equilibrio, aparece un ciclo límite estable (i.e. una órbita periódica atractora). En la figura 9 se muestra una secuencia de ciclos límite en la que se van disminuyendo los valores del parámetro  $b$ . El límite  $b \rightarrow 0$  es lo que se conoce en la jerga matemática como el límite singular del sistema de ecuaciones diferenciales. Es cuando  $b \ll 1$  que el modelo FHN reproduce cualitativamente la dinámica del potencial de acción de una neurona. En este caso se obtienen trayectorias en el espacio de estados casi horizontales, debido a que la variable  $w$  se vuelve muy lenta respecto a la variable

$v$  (los valores de  $\dot{w}$  se hacen mucho más pequeños que los de  $\dot{v}$ ). Al respecto, ver ecuación (1); nótese que cerca de la ceroquina cúbica los valores de  $\dot{v}$  también son pequeños y entonces  $\dot{v}$  y  $\dot{w}$  pueden tener el mismo orden de magnitud. En la figura 10 se muestra cómo al aumentar los valores de la corriente  $I$  se produce la transición, entre régimen excitable y el régimen oscilatorio, del sistema FHN. En la figura 11 se muestra como, de acuerdo a lo observado experimentalmente (comparar con la figura 3), la frecuencia de disparo de los trenes de potenciales de acción aumenta con la intensidad de la corriente.

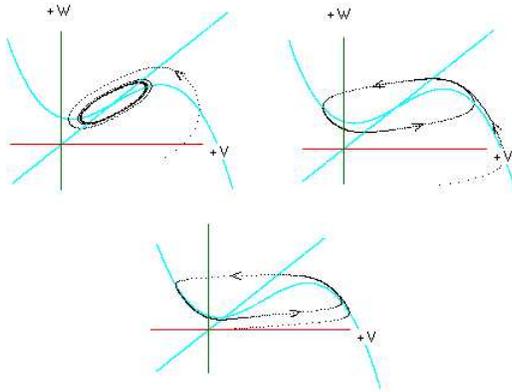


FIGURA 9. Ciclos límite estables asociados a los estados de equilibrio inestables. En todos casos se utilizó  $a=0.15$ ,  $g=2.5$  y  $I=0.095$ ; los valores de  $b$  son  $b=0.08$  (arriba a la izquierda),  $b=0.03$  (arriba a la derecha) y  $b=0.01$  (abajo).

## 6. 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

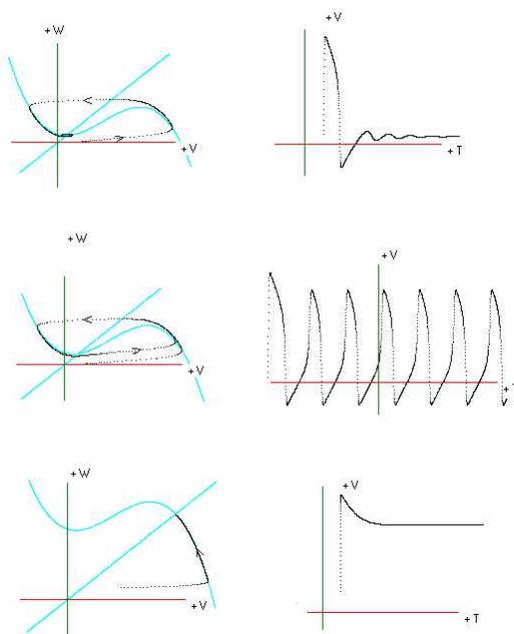


FIGURA 10. Transición entre el régimen excitable y el régimen oscilatorio del potencial eléctrico de una neurona al aumentar la intensidad de la corriente. Obsérvese cómo el voltaje del estado de equilibrio aumenta con la corriente. En todas las gráficas se utilizó  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$  y  $g = 2.5$ ; 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.

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.

## 7. LECTURAS RECOMENDADAS

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

1. Neuroanatomía y neurofisiología: [6], [15], [21], [23] y [26].
2. Otros fenómenos y aspectos de la modelación matemática de la dinámica neuronal: [1], [3], [5], [8], [17], [18], [19], [20] y [24].

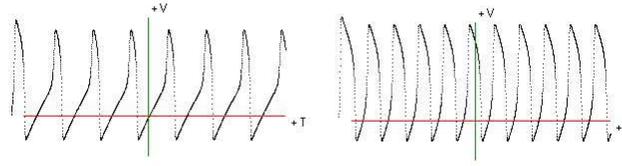


FIGURA 11. Trenes de potenciales de acción. En ambos casos se utiliza,  $a = 0.15$ ,  $b = 0.01$  y  $g = 2.5$ ; en la gráfica de la izquierda se utilizó  $I = 0.0386$  y en la de la derecha  $I = 0.1$ .

3. Teoría de la actividad neuroeléctrica de A. L. Hodgkin y A.F. Huxley: [16] y [25].
4. Trabajo original de FitzHugh y Nagumo: [11], [12], [13] y [22].
5. Ecuaciones diferenciales y los sistemas dinámicos: [2] y [4].
6. Introducción a la teoría de bifurcaciones: [14].

## 8. AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Luis Alberto Rincón observaciones útiles para mejorar el texto. También agradecemos al Dr. José Bargas las sugerencias que nos hizo para mejorar el contenido fisiológico del texto y a la Dra. Elvira Galarraga por habernos permitido reportar los resultados de algunos experimentos obtenidos en su laboratorio. Muchas gracias también a Antonio Carrillo por su asistencia en la realización de las simulaciones computacionales.

## 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, *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, G. (1977) A geometric approach to singular perturbation problems with applications to nerve impulse equations, *Journal of Differential Equations*, **23**, pp. 335–367.
- [6] Carpenter, R. H. S. (1998) *Neurofisiología* Editorial El Manual Moderno, México.
- [7] Carrillo, H., A. Carrillo y L. Nava Sistema de software INTEGRA WINDOWS/ C++, accesible en <http://www.dynamics.unam.edu/integrawindows>
- [8] 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.
- [9] Carrillo, H., F. Ongay y C. Barriga La bifurcación de Andronov-Hopf en un modelo de neurona (en preparación).

- [10] Courant, R. y F. John (1996) *Introducción al cálculo y al análisis matemático Vol II*, Editorial Limusa, México.
- [11] FitzHugh, R. (1955) Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane, *Bull. Math. Biophysics*, **17**, pp. 257-269.
- [12] FitzHugh, R. (1961) Impulses and physiological states in models of nerve membrane, *Biophysical J.*, **1**, pp. 445-466.
- [13] 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.
- [14] Hale, J. y H. Koçak (1996) *Dynamics and Bifurcations*, Springer-Verlag, Berlin.
- [15] Hille, B. (1984) *Ionic Excitable Membranes*, Sinauer Associates Inc., Massachusetts.
- [16] 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.
- [17] Hoppensteadt, F. C. (1989) *An introduction to the mathematics of neurons*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [18] 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.
- [19] Keener, J. P. y J. Sheyd (1998) *Mathematical Physiology*, Springer-Verlag, Berlin.
- [20] Koch, C. y I. Segev (eds) (1989) *Methods in neuronal modeling. From synapsis to networks*, The MIT Press, USA.
- [21] Kuffler, 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
- [22] Nagumo, J., S. Arimoto, y S. Yoshizawa (1962) An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proc. IRE*, **50**, pp. 2061-2070.
- [23] Rieke, F., D. Warland, R. R. van Steveninck y W. Bialek (1999) *Spikes: exploring the neural code*, The MIT Press, Cambridge.
- [24] 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.
- [25] 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>)
- [26] Shepherd, G. M. (1979) *The synaptic organization of the brain*, Oxford University Press, USA.

(C. Barriga-Montoya y H. Carrillo-Calvet) LABORATORIO DE DINÁMICA NO LINEAL, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
*E-mail address*, H. Carrillo-Calvet: `carr@servidor.unam.mx`

(F. Ongay-Larios) LABORATORIO INTERDISCIPLINARIO DE SISTEMAS DINÁMICOS, FACULTAD DE CIENCIAS, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO