

# Modelos Matemáticos de Neuronas



**Nuria Begué Pedrosa**  
Trabajo de fin del grado de Matemáticas  
Universidad de Zaragoza



# Agradecimientos

Me llena de satisfacción poder llegar a escribir estas palabras. En primer lugar, agradezco a mi director, Roberto Barrio, su generosidad al haber compartido sus conocimientos conmigo. Y, mostrarse siempre dispuesto a ayudarme con cada una de mis dudas y aconsejarme en todo momento. Por otro lado, voy a aprovechar este escrito para dar las gracias a todas aquellas personas que durante este periodo de mi vida me han dado su apoyo incondicional confiando en mi plenamente.

Finalmente, con la siguiente cita quiero alabar ese ansia de la ciencia y en particular, de las Matemáticas, de abrir nuevos horizontes sobre lo sombrío y dudoso, llenando de luz todas nuestras incógnitas. Y, elogiar, desde mi humildad, a todas aquellas personas que lo han realizado a lo largo de sus vidas.

Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es un océano.  
Isaac Newton.



# Índice general

<b>Agradecimientos</b>	<b>III</b>
<b>Summary</b>	<b>VII</b>
0.1. Hodgkin and Huxley Mathematical Neuronal Model . . . . .	VII
0.2. Hindmarsh and Rose Mathematical Neuronal Model . . . . .	XI
0.2.1. The 1982 Model . . . . .	XI
0.2.2. The 1984 Model . . . . .	XIII
0.3. Return to the reality . . . . .	XVI
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Modelo matemático neuronal de Hodgkin y Huxley</b>	<b>3</b>
2.1. Objetivo a modelar: Acción potencial . . . . .	3
2.2. Modelo matemático neuronal de Hodgkin y Huxley . . . . .	4
2.3. Circuito eléctrico equivalente . . . . .	5
2.3.1. La conductancia del Potasio . . . . .	7
2.3.2. La conductancia del Sodio . . . . .	9
2.3.3. Obtención de las constantes de proporción . . . . .	10
2.3.4. Modelo completo . . . . .	11
<b>3. Estudio cualitativo de modelos matemáticos de neuronas</b>	<b>13</b>
3.1. Modelo Matemático Neuronal de FitzHugh y Nagumo . . . . .	15
3.2. Modelo Matemático Neuronal de Hindmarsh y Rose . . . . .	15
3.3. Conceptos de la Teoría de Bifurcaciones . . . . .	16
3.3.1. Bifurcación fold o silla-nodo . . . . .	17
3.3.2. Bifurcación Andronov-Hopf . . . . .	19
3.4. Modelo Matemático Neuronal de Hindmarsh y Rose (1982) . . . . .	22
3.5. Modelo Matemático Neuronal de Hindmarsh y Rose (1984) . . . . .	26
3.6. Vuelta a la realidad . . . . .	33
<b>4. APÉNDICE:</b>	
<b>Técnicas y herramientas utilizadas.</b>	<b>35</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>37</b>



# Summary

## 0.1. Hodgkin and Huxley Mathematical Neuronal Model

All living cells have an electric voltage, or potential difference, between their inside and outside which is called membrane potential. At first, the cells have a resting potential but the membrane potential will change when the flux of ions acrosses the cell membrane, for example during an action potential. This is feasible due to some gated channels are closed or open.

In the case of neuron, applying some stimuli will make the neuron excitable. If this stimuli is large enough such that a threshold value, the neuron will generate an action potential and will start to fire. On the other hand, if the stimuli is not enough, the neuron will return to its resting state. The action potential generate signals that are the core of transmission of nervous impulse.

One of the most outstanding model in mathematical neuroscience is the Hodgkin and Huxley model for the propagation of an action potential along the squid's giant axon. This choice was really useful thanks to the large diameter of the axon because tools, like electric microscope, and numerical tools did not exist at this time. Hodgkin and Huxley developed two experimental methods to separate the ion currents and compute how ion currents, mainly  $K^+$  and  $Na^+$ , depend on voltage.

The real predictive power of the model became evident when these differential equations could accurately reproduce the key of the biophysical properties of the action potential. For this important achievement, Hodgkin and Huxley were awarded in 1963 with the Nobel Prize in Physiology and Medicine.

Nowadays, we are interested in understanding this superb modelling exercise. Firstly, we can notice the electric properties of a neuron which allow us to understand the neuron as an electric circuit. This is a very useful way to describe the behavior of the membrane potential; which is commonly called the equivalent circuit model, see figure 1. The circuit consists on three components: conductors or resistors, representing the ion channels; batteries are the concentration gradients of the ions and a capacitor, showing the ability of the membrane to store charge. Thus, **Kirchoff's laws** were applied to modelate the behavior of the potential membrane,  $V_m$ . This change is described by the follow differential equation:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} = 0. \quad (1)$$

If an external current is applied, then sum (1) will equal the external or applied current, giving us,

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = I_{ext} - I_{ion} \quad (2)$$

The current is related to the membrane voltage through **Ohm's law** relationship of the form  $V = IR$ . Nevertheless, we consider this relation in terms of conductance rather than resistance, where the conductance  $g$  is the inverse of resistance,  $g = 1/R$ . In relation to ion channels, the equilibrium potential or Nernst's potential,  $V_i$ , must be introduced for each ion. This is the potential at which the current flowing to bring closer zero. The current is the product of the conductance and the difference between the membrane potential,  $V_m$ , and the Nernst's equilibrium,  $V_i$ . The total ionic current,  $I_{ion}$ , is the algebraic sum of the individual contributions from all participating channels types, that is:

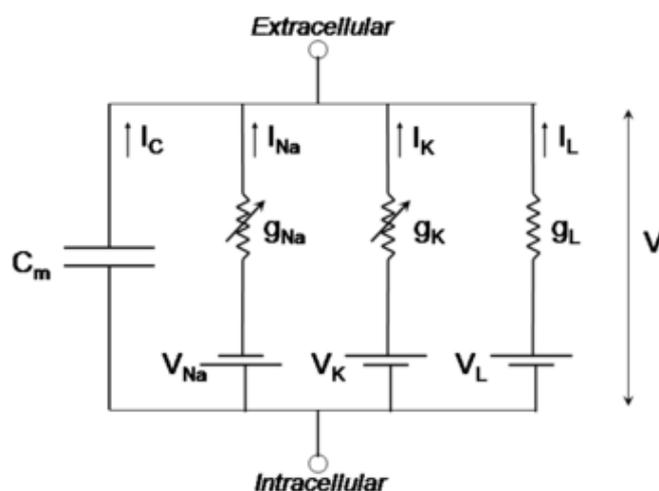


Figura 1: Equivalent circuit model.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L = g_{Na}(V_m - V_{Na}) + g_K(V_m - V_K) + g_L(V_m - V_L). \quad (3)$$

Besides, the other aim is how the gates concern the model. Thus, Hodgkin and Huxley defined  $p_i$  as the fraction of gates are open, then  $1 - p_i$  is the fraction of the closed gates. This probability depends on the membrane potential. The rate at which gates transition from the non-permissive state to the permissive state is denoted by a variable  $\alpha_i(V)$ , and  $\beta_i(V)$  that represents the opposite transition. From **the law of mass action**,

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - p_i) - \beta_i(V)p_i. \quad (4)$$

If  $V_m$  is fixed as  $V$ , then the equation (4) will reach a stable value, that is,  $\frac{dp_i}{dt} = 0$  when  $t \rightarrow \infty$ , giving us,

$$p_{i\infty}(V) = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}. \quad (5)$$

The course of the time for reaching this state of equilibrium is described by,

$$\tau_i(V) = \frac{1}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}. \quad (6)$$

At this point, we wonder about which are the differences between  $I_K$  conductances and  $I_{Na}$  ones. The response was given thanks to voltage-clamp. Hodgkin and Huxley were able to isolate  $K^+$  or  $Na^+$ , respectively, to prove the fast activation and slow inactivation gates.

On the one hand, they worked out  $I_K$  conductance depends on a activation variable,  $n$ . Thereby, the differential equation governing the state variable  $n$  is given by,

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \quad (7)$$

Hodgkin-Huxley realized a better fit could be obtained if they considered the conductance to be proportional to a higher power of  $n$ . They concluded that a reasonable fit to the  $K^+$  conductance data could be using an exponent  $r = 4$ . Thus they arrived at a description for the  $K^+$  conductance under voltage-clamp conditions given by,

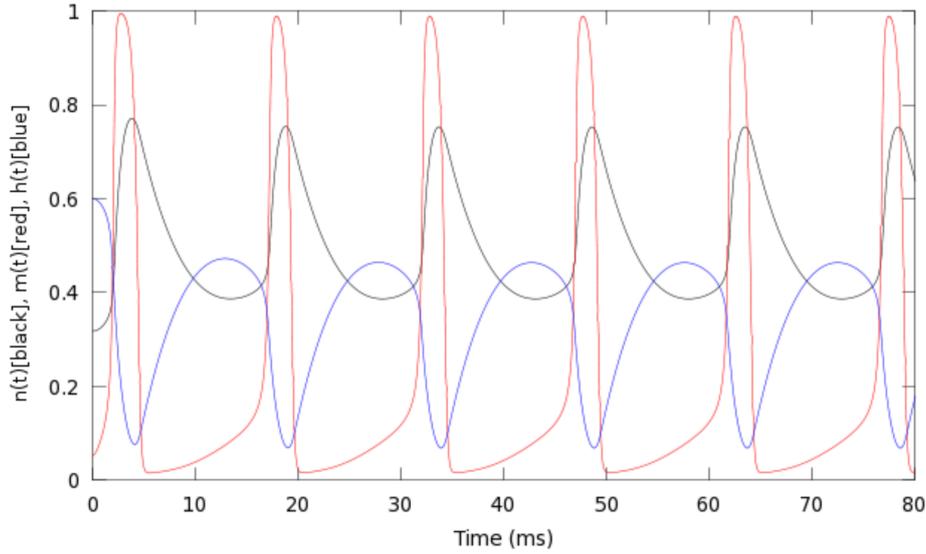


Figura 2: Activation and inactivation variables as solution of the Hodgkin-Huxley model, where green is  $n(t)$ , activation of  $K$ , and  $m(t)$ , red, represents activation gate of  $Na$  and blue is  $h(t)$  or inactivation of  $K$ .

$$g_K = \bar{g}_K n^4. \quad (8)$$

where  $\bar{g}_K$  is a constant of standardisation which determines the maximum conductance when all gates are open.

On the other hand, the strategy for modelling the sodium conductance is similar to the described above for the potassium conductance, except that the sodium conductance shows a more complex performance. The difference resides in the fact that sodium channels present two dynamics such as inactivation and activation. For modelling this process, Hodgkin and Huxley postulated that the sodium had two types of gates, an activation gate, which they labeled  $m$ , and an inactivation gate, which they labeled  $h$ .

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad (9)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \quad (10)$$

Hodgkin and Huxley were able to fit the remaining parameters from the voltage clamp data. The sodium conductance  $g_{Na}$  was modeled by an expression of the form,

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h. \quad (11)$$

In summary, the Hodgkin-Huxley model is a system of four differential equations; there is one equation for the membrane potential and three equations for the channel gating variables. In the case of a space-clamp squid axon. We must point out the existence of a leak current,  $I_L$ , compound of ion  $Cl^-$  which does not depend on the time. Thus, the model is given by,

$$\begin{aligned}
C_m \frac{dV}{dt} &= -\overline{g_{Na}} m^3 h (V - V_{Na}) - \overline{g_K} n^4 (V - V_K) - \overline{g_L} (V - V_L), \\
\frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\
\frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\
\frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h.
\end{aligned}$$

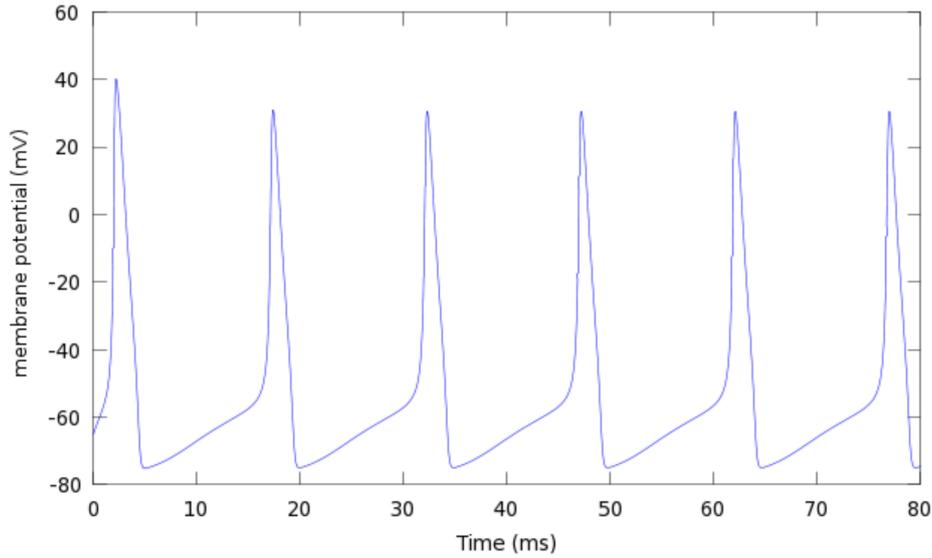


Figura 3: Change of membrane potential during an action potential. We can observe various spikes due to the external current is able to lead the threshold that produces an action potential.

The model is able to reproduce the response of neurons when a external current is applied. We suppose that the amplitude of the current is over the threshold. Then, the current of sodium,  $I_{Na}$ , exceed the potassium one,  $I_K$ . At the same time,  $I_{Na}$  increase the variable of activation of its channels,  $m$ . This process last up to reaching the maximum value (beak in the figure 3). From this moment, the activation of potassium,  $n$ , and inactivation of sodium,  $h$  cause fluxes of ions which drive to the neuron to its resting potential.

If the current applied is large enough, the model generates a periodic response that means the representation of the train of spikes (figure 3).

## 0.2. Hindmarsh and Rose Mathematical Neuronal Model

In this section, our goal is thinking about a neuron like a dynamic system. A neuron model, being a multiparameter family of differential equations, is to describe adequately the transitions between these activities, which are interpreted as the occurrence of some local and global bifurcations.

Although Hodgkin-Huxley model is very accurate to produce all neuron dynamics, it is really complex to draw conclusions about qualitative properties. This was the main reason for appearing easier models which were able to describe all activities.

Firstly, FitzHugh and Nagumo made a more simplificate model of the Hodgkin-Huxley. The fact remains that this model does not provide a very realistic description of the rapid firing. Later, in 1982, Hindmarsh and Rose made some changes which improved this issue.

### 0.2.1. The 1982 Model

In 1982, Hindmarsh and Rose proposed the next neuronal model,

$$\dot{x} = -ax^3 + bx^2 + y + I, \quad (12)$$

$$\dot{y} = c - dx^2 - \beta y. \quad (13)$$

where  $x$  is viewed as the voltage across the membrane of the cell, and  $y$  represents the gated channels. We suppose that the parameters are positive.

We can consider that  $I = 0$ , this simplification allows us to study the different stability regions and the corresponding type of three equilibrium points of the Hindmarsh-Rose model thanks to consider the linear approximation from (12), (13). As we can observe from table below, the resting potencial is represented by a stable node. The threshold value can be described as a saddle-node. The equilibrium point inside the stable limit cycle is an unstable focus.

$x_{eq}$	sign(det(A))	sign(tr(A))	kind of equilibrium
$x < \frac{-2(\frac{d}{\beta} - b)}{3a}$	+	-	stable node
$\frac{-2(\frac{d}{\beta} - b)}{3a} < x < 0$	-	-	saddle node
$0 < x < \frac{b - \sqrt{b^2 - 3a\beta}}{3a}$	+	-	stable focus
$\frac{b - \sqrt{b^2 - 3a\beta}}{3a} < x < \frac{b + \sqrt{b^2 - 3a\beta}}{3a}$	+	+	unstable focus
$x > \frac{b + \sqrt{b^2 - 3a\beta}}{3a}$	+	-	stable focus

We could consider  $I$  like a control parameter and we could be able to explain neuron dynamic across bifurcation theory. For this study, we fix a set of values for the parameters, where  $a = 1$ ,  $b = 3$ ,  $c = 1$ ,  $d = 5$ ,  $\beta = 1$ .

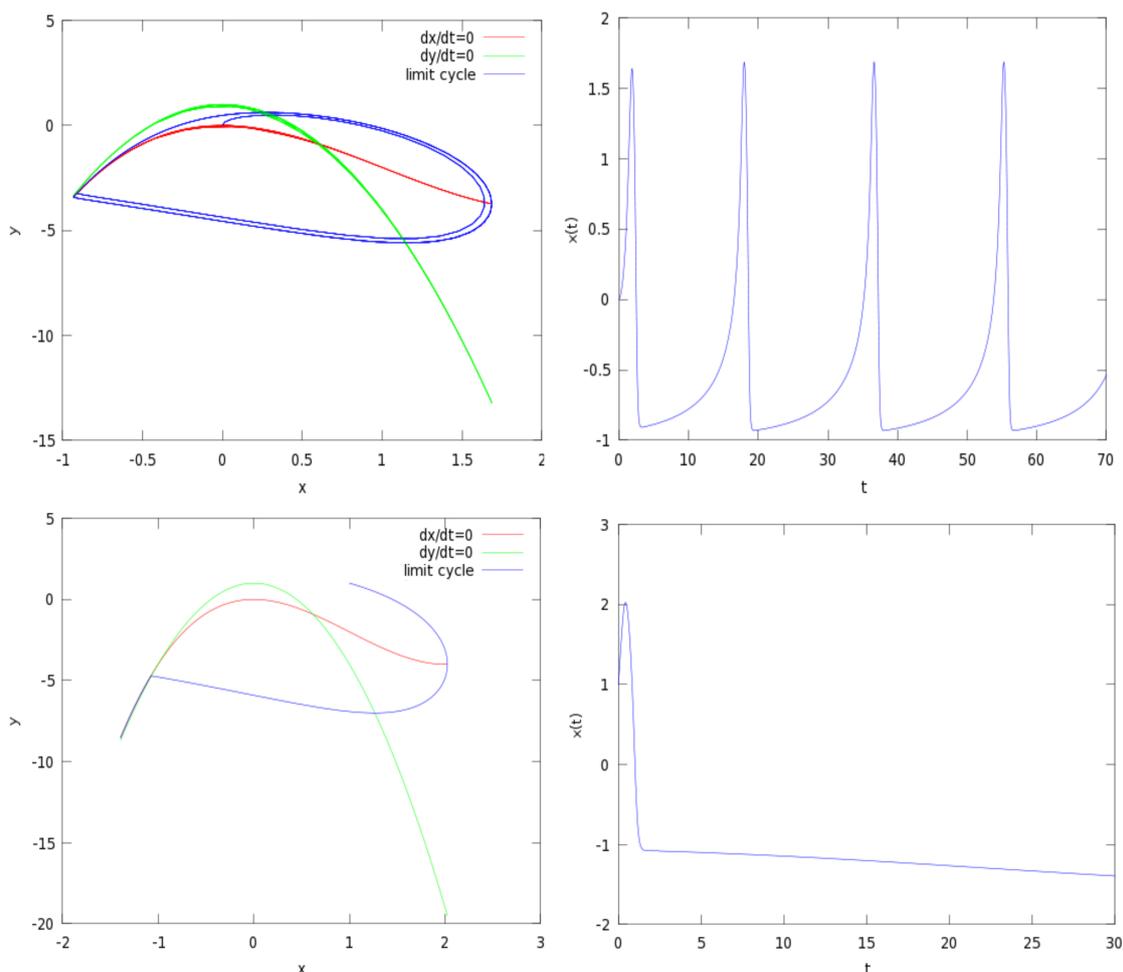


Figura 4: The system exhibits a certain activity depending on initial condition, it can evolve to both stable critical values.

If  $I = 0$ , the system has three fix points:

- $(\frac{-1}{2}(\sqrt{5} + 1), \frac{-1}{2}(5\sqrt{5} + 13))$ , such as  $\frac{-1}{2}(\sqrt{5} + 1) \in (-\infty, \frac{-4}{3})$ . Then, according to the table the point is a stable node.
- $(-1, -4)$ , such as  $-1 \in (\frac{-4}{3}, 0)$ . Then, this point is a saddle-node.
- $(\frac{1}{2}(\sqrt{5} - 1), \frac{1}{2}(5\sqrt{5} - 13))$ , such as  $\frac{1}{2}(\sqrt{5} - 1) \in (\frac{1}{3}(3 - \sqrt{6}), \frac{1}{3}(3 + \sqrt{6}))$ . Then, the point is a unstable focus with a stable limit cycle.

In this case, the model presents two attractors, hence depending on the initial conditions the system will evolve towards to the stable node or the stable limit cycle (figure 4).

On the other hand, increasing the current will get other conclusions about which are firing mechanism of the equations. Iniatilly the neuron is at resting state which is represented by a stable node. By applying a large enough depolarizing current, such that saddle point and the other point meet and finally vanish. Thus, a saddle-node or fold bifurcation has just occurred. From this point the state will rise up and will enter a stable limit cycle, which exists due to a supercritical Hopf bifurcation has

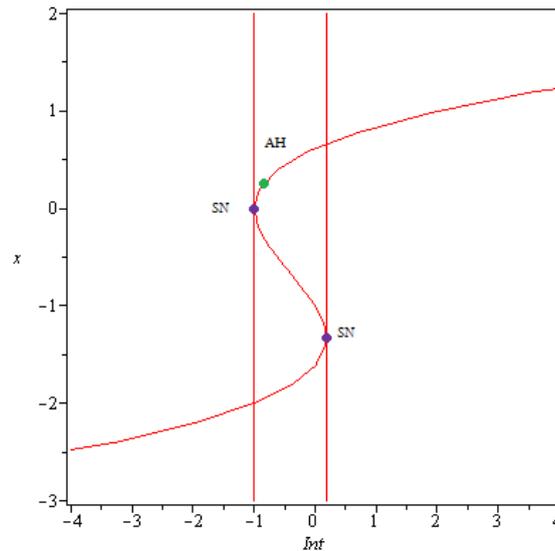


Figura 5: Bifurcation diagram for Hindmarsh and Rose model, where  $Int (I)$  is the control parameter. The figure shows us the equilibrium points of the system. Besides, it represents the points of bifurcation and the type of each other (saddle-node or fold bifurcation (SN) and Andronov-Hopf or Hopf bifurcation (AH)).

occured. Nevertheless, the firing does not finish, although the stimulus ends. Because of this, the state only abandons the limit cycle when an appropriate hyperpolarizing current appears.

### 0.2.2. The 1984 Model

The last model is not able to demonstrate activities which are more complex, like bursting, quiescence, even chaotic ones. This fact was the main reason to incorporate a new equation, which modelates the slow dynamic.

$$\dot{z} = \varepsilon(s(x - x_0) - z) \quad (14)$$

where  $x_0$  is the  $x$ -coordinate of the stable equilibrium point in the case no external current is applied. Moreover, the  $z$  variable describe the slow current whose rate of change is the other of the small parameter  $\varepsilon$ , such  $0 < \varepsilon \ll 1$ . In this study we set the parameters of the model as:  $b = 3$ ,  $c = -3$ ,  $d = -5$ ,  $\beta = 1$  and  $s = 4$ . We consider  $a$  like a free term.

Our issue is the comprehension of this new dynamic, called bursting. Bursting is observed in various fields of science as diverse as food chain ecosystems, nonlinear optics, medical studies of the human immune system, and neuroscience.

Bursting is a dynamic state where a neuron repeatedly fires discrete groups or bursts of spikes. Each spike burst is followed by a period of quiescence before the next burst occurs. Either bursting model falls into a class of dynamical systems with at least two time scales, known as **slow-fast systems**. The classification schemes for bursting activities in neuronal models are based on qualitative differences according to the topological type of mechanisms that initiate and terminate them.

We will examine the bifurcation that occur when the dynamic changes. Therefore, it is necessary to present mathematical techniques that afford us to realize this study. Thus, the slow-fast dissection has been proved to work really well for a low-order model of a bursting. It is a standard method that in our context is known like **dissection of neuronal bursting** (Rinzel, 1985). It allows us to study the fast subsystem, on having considered the slow dynamics to be a vector of parameters. We can

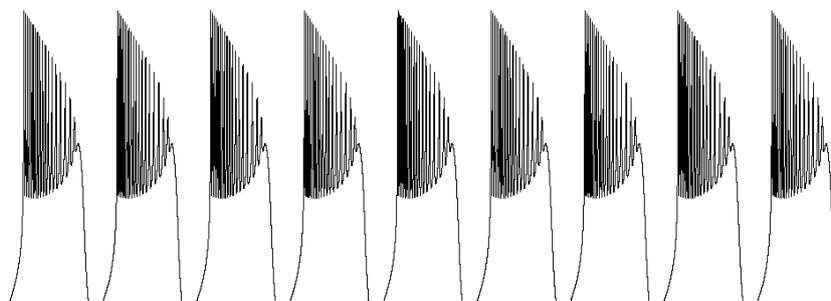


Figura 6: Plateau-Like bursting or fold/Hopf bursting.

obtain conclusion about the global dynamic of the system with it. Our aim is the study of two types of burstings, which are called plateau-like bursting for the value of  $a = 1,6$  (figure 6) and square-wave bursting for the value of  $a = 1$  (figure 7), respectively. We will be interested in knowing which bifurcations take place in every case.

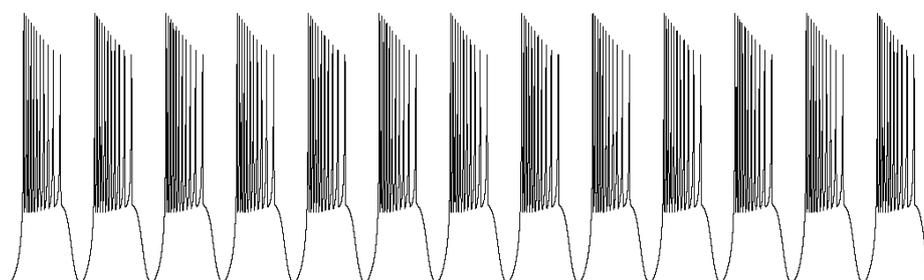


Figura 7: Square-Wave bursting or fold/homoclinic bursting.

### Plateau-Like Bursting

Analyzing figure 8, the fast manifold is composed of stable limit cycles which are in upper branch, while the lower one represents stable node (slow manifold). As  $z$  increased, this stable point becomes unstable through a supercritical Andronov-Hopf bifurcation (AH). The type of bifurcation and its stability are determined by the sign of the first Lyapunov coefficient, which is negative in this case. The spiking finishes due to another inverse AH bifurcation. Immediately, a fold bifurcation or saddle-node (SN) takes place at  $z = 2$ , which means that the stable node and the saddle point collide and, the point vanishes finally. At the moment of the bifurcation, unstable region of the critical point connects with the stable node. Then, the system evolves towards the stable node, that is, the resting potential. Therefore, slow dynamic is initiated by an inverse Andronov-Hopf bifurcation.

In addition, we can study more bifurcations in order that the curve has other tangency points, then a saddle-node bifurcation exists. This one is before inverse AH, at  $z = 83/54$ . If we examine the phase portrait, the dynamic system goes to the stable limit cycle. Thus, the slow motion finalizes.

In conclusion, the mechanisms that initiate and finalize the fast dynamic or spiking are fold or saddle-node bifurcation and inverse Hopf bifurcation, respectively. Such as we would want to confirm.

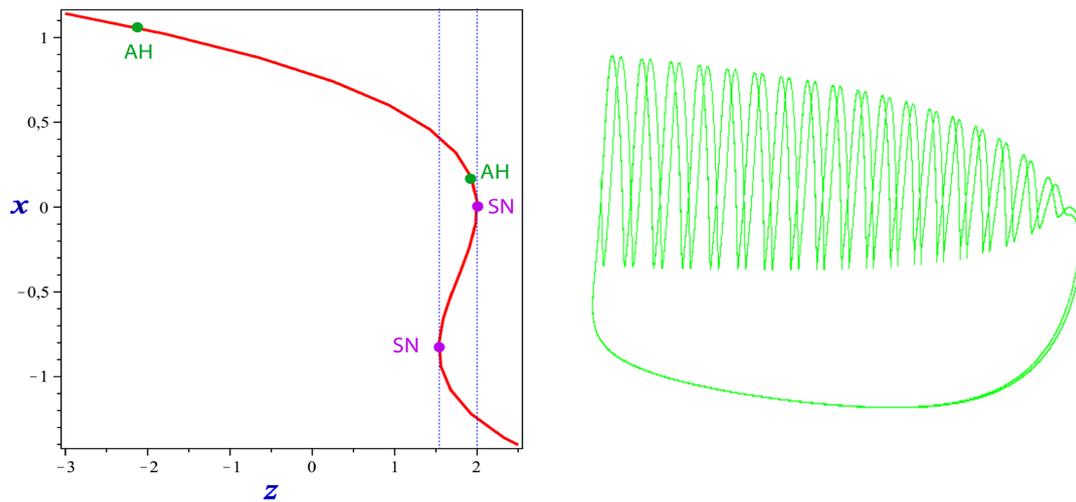


Figura 8: Bifurcation diagram associated with the Plateau-Like bursting, where we point out the bifurcations that system presents. The right hand presents the solution of the whole system by the programme Dynamics Solver.

### Square-Wave Bursting

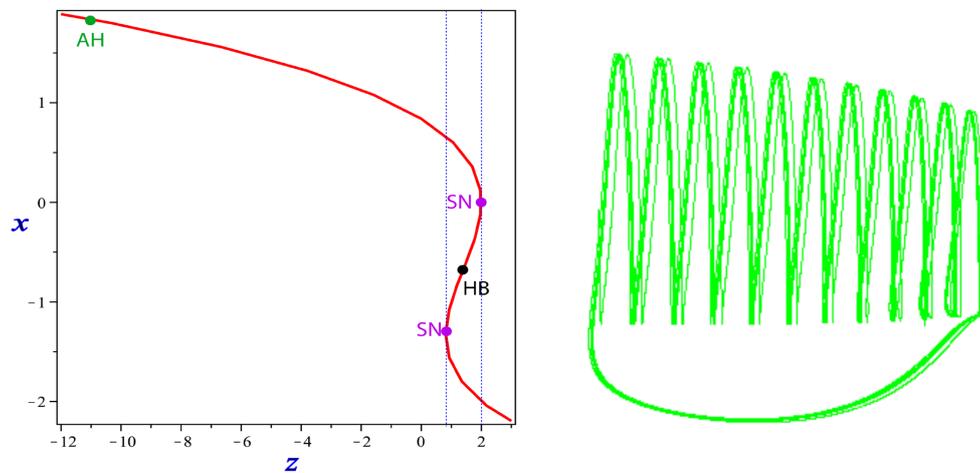


Figura 9: Bifurcation diagram for the Square-Wave bursting with the solution of the model in the space.

At the same way, we are going to study the bifurcation diagram. The mechanism that initiates the manifold of fast motion is due to a supercritical Andronov-Hopf bifurcation, which is associated with the appearance of a stable limit cycle. However, the system presents a more complex bifurcation, at  $z \approx 1,8056$ , that terminates the fast motion, and, initiate the refractory phase. The complexity of this case is due to this bifurcation is global, thus its study and consequences have to be studied in a large range. On the other hand, this configuration corresponds to a simple codimension-one bifurcation, like the others.

This bifurcation takes place when the stable and unstable manifolds of the saddle-node point

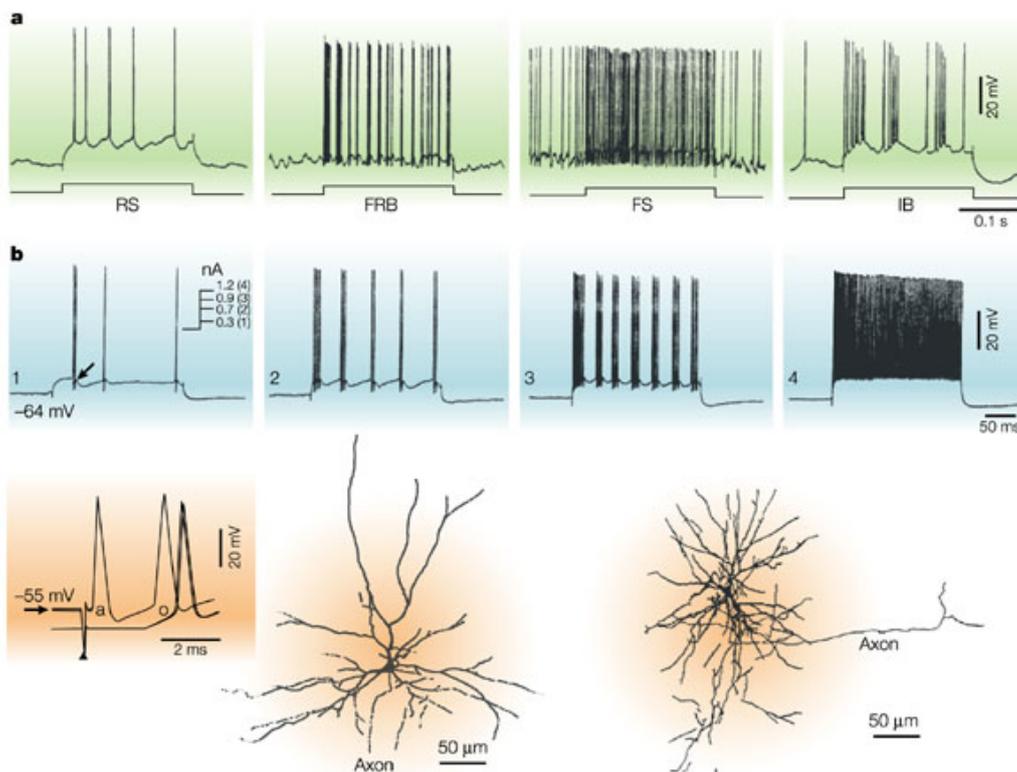
coincide with the stable lymit cicle. In other words, it happens when a lymit cicle hits a saddle-point, then the limit cycle vanishes. The other fact noticing from the homoclinic bifurcation theory is that the period of the lymit cycle grows logarithmically fast. This explains the increase of the interspike intervals by the end of bursts. We can realize that this bifurcation occurs before the inverse AH, this is the reason that the final of the burst presents this new configuration. The study of this bifurcation is very complicated due to this one is global, while the previous are local.

At  $z = 83/54$ , the curve has a fold bifurcation . Therefore, the dynamic system goes to the stable limit cycle. Thus, the slow motion finalizes.

Therefore, the fold bifurcation and the homoclinic one commence and end the fast motion of the burst, respectively.

### 0.3. Return to the reality

The qualitative study of these models have given us interesting conclusions about the comprehension of the neuronal dynamic. The bifurcations explain each sort of the neuronal activity during an action potential. Nevertheless, we would like to check if the models are real. If we analyze the figure 10, we can notice that in the line a the figures FRB and IB are examples of the neurons who represent square wave bursting during an action potential. The more common neurons of the cortex describe a dynamic based on regular spiking.



Nature Reviews | Neuroscience

Figura 10: Real neuronal dynamic as an action potential.

# Capítulo 1

## Introducción

La introducción de la matemática en modelos biológicos nos permite una abstracción y comprensión más extensa de dichos procesos. Actualmente, la introducción de la matemática en el campo de la neurociencia tiene mucha fuerza.

El primer capítulo tiene por objeto mostrar uno de los trabajos de modelización matemática más exitosos tanto por su reconocimiento como por su aplicación, desarrollado por Hodgkin y Huxley a mediados del siglo pasado. Con el cual se pretende aplicar el trabajo de modelización matemática en el estudio del impulso nervioso de una neurona, el cual descansa sobre la acción potencial generada por movimientos de cargas a través de la membrana de la neurona. Luego, el modelo de Hodgkin-Huxley constituye todo un ejercicio multidisciplinar gracias al cual se pudo entender la generación y propagación del impulso nervioso. Se observa en el lenguaje la estrecha relación con la teoría de circuitos. Por tanto, no nos ha de extrañar que partiendo de conceptos propios de los circuitos llegamos a la expresión matemática de la acción potencial, en forma de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales. Sin embargo, la expresión matemática de la misma hace que el estudio cualitativo del sistema resulte complejo llevando a la necesidad de modelos más sencillos que recojan toda la información de la dinámica neuronal.

En el siguiente capítulo se expondremos modelos matemáticos neuronales más sencillos en cuanto a estructura. La diferencia relevante con el capítulo anterior radica en que vamos a pensar la neurona como un sistema dinámico no lineal. Este nuevo enfoque nos permite introducir una serie de conceptos matemáticos relacionados con la teoría de bifurcaciones. De modo que a través de un estudio cualitativo del modelo podamos entender las distintas dinámicas neuronales que presentaremos en este trabajo.



## Capítulo 2

# Modelo matemático neuronal de Hodgkin y Huxley

En este capítulo se desarrolla el modelo matemático neuronal de Hodgkin y Huxley. Considerado el esqueleto de la biomatemática moderna basada en modelos neuronales.

Además vamos a explicar los mecanismos básicos que generan el impulso nervioso y su analogía con un circuito eléctrico. De modo que se introducen términos propios de la teoría de circuitos en el ejercicio de modelización, el cual nos conducirá a la obtención de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales capaz de recoger toda la dinámica neuronal.

### 2.1. Objetivo a modelar: Acción potencial

Todas las células de los organismos presentan una diferencia de potencial, *potencial de membrana*, entre la parte interna y externa de la membrana, debida a la presencia de iones (partículas atómicas con carga), a ambos lados de ésta. En términos matemáticos, el potencial de membrana viene definido como:

$$V_m = V_{In} - V_{ext}$$

Las membranas de las células presentan una serie de poros que permiten el flujo de iones a través de la membrana. Hay dos tipos de poros: con compuertas o sin éstas. Los primeros pueden estar abiertos o no, lo cual permite un flujo selectivo de iones. Mientras que los segundos siempre permanecen abiertos. Los principales iones que constituyen dicho flujo son: el sodio,  $\text{Na}^+$ , el potasio,  $\text{K}^+$ , y el cloro,  $\text{Cl}^-$ . Donde el signo indica la carga que aportan, positiva o negativa.

Otra de las características a destacar es el estado que presenta la célula según la dirección y los iones que constituyan la corriente eléctrica. Al inicio, la célula se halla en reposo. Durante este estado se dice que la célula presenta un *potencial de reposo*, que en el caso de las neuronas es aproximadamente de  $-70\text{mV}$ . Una corriente positiva hacia el interior, constituida por iones  $\text{Na}^+$ , consigue que el potencial de membrana se vaya aproximando a cero. En este caso, se dice que la célula está *despolarizada*. Si, por el contrario, se sucede una corriente positiva de iones  $\text{K}^+$  hacia el exterior y en sentido contrario una negativa de  $\text{Cl}^-$ , se dice que la célula está *hiperpolarizada*. El potencial de membrana cambiará durante una acción potencial, por ejemplo.

El **potencial de acción** es una onda de descarga eléctrica que viaja a lo largo de la membrana celular. En el caso de las neuronas, el potencial de acción es causado por un intercambio de iones a través de la membrana de la neurona como respuesta a un estímulo. Por tanto, el potencial de acción es la base de la transmisión del impulso nervioso. Si entendemos la dinámica de este proceso, entenderemos cómo se transmite la información en el organismo.

Hay diferentes formas de potencial de acción, pero todas tienen en común el efecto denominado *todo o nada* en la despolarización de la membrana. Es decir, si el voltaje no excede un valor crítico llamado *umbral*, no se iniciará la acción potencial y el potencial regresará a su nivel de reposo. Si, por el contrario, el voltaje supera dicho umbral, entonces la neurona se excitará dando lugar a un potencial de acción.

## 2.2. Modelo matemático neuronal de Hodgkin y Huxley

Uno de los modelos más representativos y exitosos en neurociencia es el modelo neuronal diseñado por Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley en 1952 [17], por el cual recibieron en 1963 el premio Nobel en Fisiología-Medicina. El objetivo de este modelo es describir la generación y propagación del potencial de acción.

Hodgkin y Huxley formularon un modelo matemático para explicar el comportamiento de las células nerviosas del axón de un calamar gigante. Dicho axón tiene un diámetro de medio milímetro frente a un axón típico que es mil veces menor. En aquel momento, esta elección fue todo un éxito debido a la no existencia de microscopios eléctricos y de las simulaciones por ordenador. Además, se requirieron determinadas técnicas experimentales como:

- “Space Clamp”: es el mantenimiento de una distribución del voltaje uniforme en la membrana, sobre la zona donde se intenta medir la corriente, intensidad de la membrana. Para ello introdujeron un alambre delgado de plata a lo largo del axón, para simular lo ocurrido con un parche de membrana.
- “Voltage Clamp”: consiste en dejar que el potencial de la membrana se mantenga en un nivel de voltaje deseado.

Gracias a las cuales consiguieron identificar de manera independiente la contribución individual de los iones. Demostrando que el sodio,  $\text{Na}^+$ , y el potasio,  $\text{K}^+$ , suponen una importante aportación a las corrientes iónicas que se generan durante una acción potencial. Además, Hodgkin y Huxley predijeron y, finalmente probaron, que la amplitud del potencial de acción depende de la concentración externa de sodio.

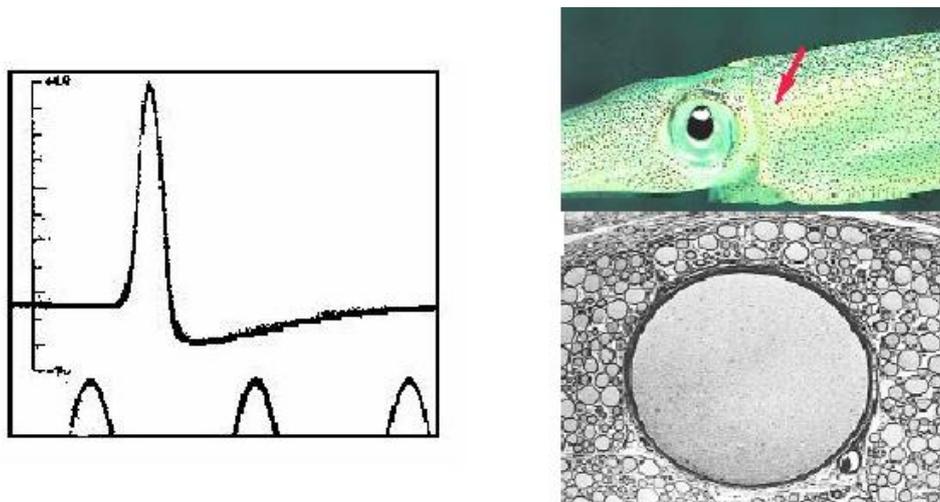


Figura 2.1: Potencial de acción. Axón del tipo de calamar usado en los experimentos [19].

## 2.3. Circuito eléctrico equivalente

Las partículas que se mueven a través de la membrana determinan las propiedades eléctricas de las células y, en particular, de las neuronas. Por tanto, una manera bastante útil para describir el comportamiento del potencial de membrana es representar la célula en términos del circuito eléctrico equivalente, representado en la figura 2.2. El circuito consta de tres componentes: la membrana celular que puede ser vista como un condensador el cual tiene la capacidad de almacenar carga, las resistencias son representadas por los distintos tipos de canales iónicos incrustados en la membrana, mientras que las baterías quedan caracterizadas debido a los potenciales establecidos por las diferencias de concentración iónica entre la parte interna y externa.

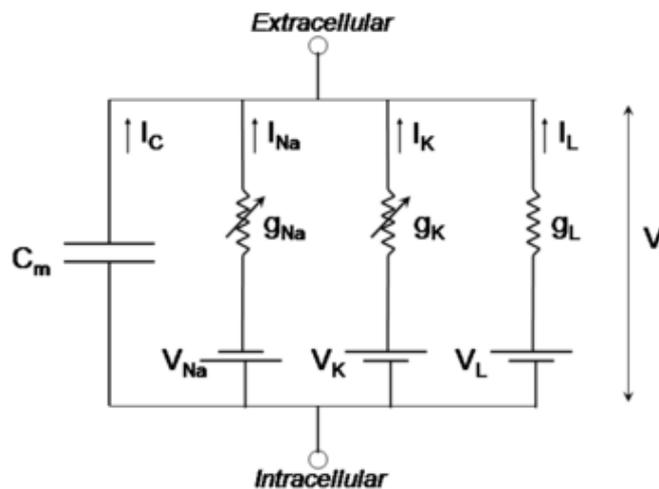


Figura 2.2: Circuito eléctrico equivalente propuesto por Hodgkin y Huxley para un segmento del axón del calamar [20].

En el circuito equivalente, mostrado en la figura 2.2, la corriente que atraviesa la membrana tiene dos componentes principales, una asociada con la capacidad eléctrica de la membrana y la otra asociada con el flujo de iones que circula por los canales.

La intensidad de corriente,  $I_c$ , está definida como la tasa de cambio de la carga en la superficie de la membrana, es decir,  $I_c = dq/dt$ . La carga,  $q(t)$ , está relacionada con el voltaje instantáneo de la membrana,  $V_m$ , y la capacidad de la membrana,  $C_m$ , por la relación  $q = C_m V_m$ . Por consiguiente, la intensidad corriente se reescribe como  $I_c = C_m dV_m/dt$ .

La corriente iónica está subdividida en tres componentes, una corriente de sodio,  $I_{Na}$ , una corriente de potasio,  $I_K$ , y una pequeña corriente,  $I_L$ , debida a fugas constituida por iones de cloro, principalmente. Por consiguiente, usando las **leyes de Kirchhoff**<sup>1</sup> [18], el comportamiento del circuito eléctrico equivalente queda descrito por la siguiente ecuación diferencial:

<sup>1</sup>Las leyes de Kirchhoff son los axiomas sobre los que se asienta la teoría de circuitos.

La primera ley de Kirchhoff se puede enunciar como:

La suma algebraica de las intensidades de las corrientes que circulan por el conjunto de todos los elementos concurrentes en un punto, consideradas como entrantes en ese punto, es, en todo momento, cero.

La segunda ley queda definida de la siguiente manera:

La suma algebraica de las tensiones a lo largo de una línea cerrada, contabilizadas de acuerdo con un determinado sentido de circulación, es, en todo instante, cero.

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} = 0, \quad (2.1)$$

Cuando una corriente externa es aplicada, entonces la suma anterior será igual a la intensidad aplicada, es decir:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = I_{ext} - I_{ion}, \quad (2.2)$$

donde  $I_{ext}$  es la intensidad de corriente aplicada, que puede ser introducida a través de un electrodo intracelular. La ecuación presentada es fundamental para expresar el cambio en el potencial de membrana,  $V_m$ , debido al flujo de las corrientes que cruzan a través de la membrana.

La intensidad de corriente iónica está relacionada con el voltaje de la membrana a través de la **ley de Ohm**<sup>2</sup>,  $V = IR$ . Sin embargo, en muchas ocasiones es más común presentarla en términos de la conductancia la cual se define:  $g = 1/R$ . De modo que, obtenemos la relación  $I = gV$ . Otro concepto a tener en cuenta es el potencial de equilibrio de cada ion,  $V_i$ . El potencial de equilibrio se define como el potencial para el cual la corriente iónica neta que fluye a través de la membrana es cero. Este potencial recibe el nombre de **potencial de Nernst**<sup>3</sup>[1].

La intensidad total,  $I_{ion}$ , es la suma de cada una de las intensidades del circuito. Además, cada intensidad es el producto de la conductancia por la diferencia entre el potencial de membrana y el potencial de equilibrio, o potencial de Nernst. Se tiene que:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L = g_{Na}(V_m - V_{Na}) + g_K(V_m - V_K) + g_L(V_m - V_L). \quad (2.3)$$

Durante este minucioso trabajo de modelización, otro de los aspectos que fueron considerados son los canales que permiten el flujo iónico. Este movimiento iónico produce corrientes eléctricas que pueden llegar a producir el potencial de acción. El potencial de acción es debido a un aumento en la conductancia del sodio,  $g_{Na}$ , provocando la entrada de iones  $Na^+$  hacia el interior de la neurona haciendo, así, más positivo el interior (depolarización). Dicha conductancia varía en función del tiempo y empieza a disminuir aproximadamente hacia el máximo del potencial de acción, por lo que también depende del voltaje, es decir,  $g_{Na} = F(t, V)$ . Análogamente, el flujo de los iones de potasio conduce a las mismas conclusiones, por lo que la conductancia del potasio es una función del tiempo y del voltaje, es decir,  $g_K = F(t, V)$ . Luego, el problema a resolver era encontrar la función que modela las conductancias.

En el modelo original propusieron que cada canal individual posee una compuerta la cual presenta dos estados permisivo y no permisivo. Por ello, definieron  $p_i$  como la fracción de que las compuertas estuvieran abiertas. Aplicando la ley de acción de masas, se obtiene la transición entre los estados permisivo y no permisivo. La cual obedece la siguiente ecuación diferencial.

$$\frac{dp_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - p_i) - \beta_i(V)p_i, \quad (2.4)$$

donde  $\alpha_i(V)$  y  $\beta_i(V)$  son las constantes de proporción dependientes del voltaje, las cuales describen la transición entre los estados.

<sup>2</sup>La Ley de Ohm establece que "la intensidad de la corriente eléctrica que circula por un conductor eléctrico es directamente proporcional a la diferencia de potencial aplicada e inversamente proporcional a la resistencia del mismo".

<sup>3</sup>El potencial de Nernst viene dado por la siguiente fórmula:

$$V_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[ion]_{ext}}{[ion]_{int}}.$$

donde  $[ion]_{ext}$  e  $[ion]_{int}$  denotan las concentraciones externas e internas del ion respectivamente,  $R$  es la constante universal del gas,  $T$  es la temperatura absoluta,  $F$  es la constante de Faraday, y  $z$  es la carga del ion.

Como hemos comentado, la ecuación (2.4) corresponde a la ley de conservación de la masa recogida en el siguiente esquema:

$$p_i \xleftarrow{\alpha_i} 1 - p_i, \quad p_i \xrightarrow{\beta_i} 1 - p_i,$$

donde  $\alpha_i$  y  $\beta_i$  especifica el número de transiciones a cada estado respectivamente.

Si el voltaje de la membrana  $V_m$  se mantiene fijo para algún valor de  $V$ , entonces la fracción de compuertas abiertas, alcanzará un valor estacionario, es decir,  $\frac{dp_i}{dt} = 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ , dado por:

$$p_{i\infty}(V) = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}, \quad (2.5)$$

El transcurso del tiempo para alcanzar este valor de equilibrio, está descrito por la constante del tiempo dada por:

$$\tau_i(V) = \frac{1}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}. \quad (2.6)$$

Llevando las ecuaciones (2.5) y (2.6) a la ecuación (2.4) se cumple que:

$$\frac{dp_i}{dt} = \frac{p_{i\infty} - p_i}{\tau_i}. \quad (2.7)$$

Finalmente, cuando un canal se halla en estado permisivo contribuye en cierta medida a la conductancia total. La conductancia es proporcional al número de canales abiertos, los cuales son proporcionales, a su vez, a la probabilidad de que las compuertas asociadas se encuentren abiertas. Así, la conductancia total  $g_j$  debida a los canales de un tipo  $j$ , con compuertas de tipo  $i$ , es proporcional al producto de la posible aportación de cada compuerta individual, o  $p_i$ :

$$g_j = \bar{g}_j \prod_{i=1}^r p_i. \quad (2.8)$$

donde  $\bar{g}_j$  es una constante de normalización la cual determina la máxima conductancia posible cuando todos los canales están abiertos.

### 2.3.1. La conductancia del Potasio

Para su caracterización realizaron experimentos basados en el “Voltage Clamp”. Y, así poder estudiar de manera independiente la conductancia del potasio sin la interacción del sodio. Observaron que la tendencia en los datos se debía a que un aumento en el voltaje aumentaba la corriente de iones. Una segunda tendencia es que la elevación de la conductancia es más rápida cuando se incrementa la despolarización.

Hodgkin y Huxley supusieron la existencia de una partícula de activación del potasio  $n$ , que obedece la ecuación:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (2.9)$$

En los experimentos se considera que el potencial de membrana comienza en el estado de reposo,  $V_m = 0$ , el potencial es elevado a un nuevo potencial fijo  $V_c$ . Cuando la neurona se halla en reposo se cumple:

$$n_{\infty}(0) = \frac{\alpha_n(0)}{\alpha_n(0) + \beta_n(0)}, \quad (2.10)$$

Como  $V_m$  se mantiene fijo, sabemos por (2.5) que la variable  $n$  alcanzará un valor estacionario cuando  $t \rightarrow \infty$  dado por la siguiente ecuación:

$$n_{\infty}(V_c) = \frac{\alpha_n(V_c)}{\alpha_n(V_c) + \beta_n(V_c)}, \quad (2.11)$$

La solución de la ecuación diferencial dada por (2.9) describe la evolución en el tiempo de la conductancia del potasio:

$$n(t) = n_{\infty}(V_c) - (n_{\infty}(V_c) - n_{\infty}(0)) \exp\left(\frac{-t}{\tau_n(V_c)}\right). \quad (2.12)$$

donde

$$\tau_n(V_c) = \frac{1}{\alpha_n(V_c) + \beta_n(V_c)}. \quad (2.13)$$

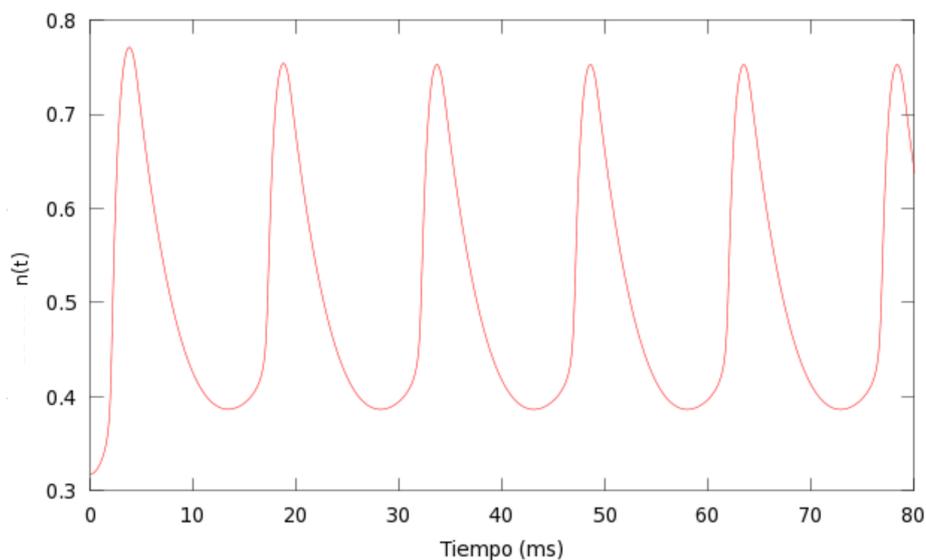


Figura 2.3: Evolución de la variable de activación de los canales del potasio,  $n$ . (Hemos obtenido dicha gráfica al integrar en Octave el modelo completo dado por las ecuaciones (2.26),(2.27), (2.28), (2.29)).

La ecuación (2.12) describe el transcurso de  $n$  como respuesta al cambio en el voltaje. Por otro lado, no tenemos que olvidar que  $n$  es una probabilidad, por tanto, toma valores entre 0 y 1, y debe ser multiplicada por una constante de normalización  $\bar{g}_K$ . Hodgkin y Huxley, gracias a los datos experimentales al fijar el voltaje en la ecuación (2.12), determinaron que el transcurso en el tiempo de la conductancia debía proporcionar una gráfica sigmoideal. Luego, determinaron que el valor de la curva de ajuste se obtenía para  $r_n = 4$ , en la ecuación (2.8). Entonces, la descripción de la conductancia del potasio viene dada por:

$$g_K = \bar{g}_K n^4. \quad (2.14)$$

### 2.3.2. La conductancia del Sodio

Las observaciones experimentales llegaron a eludir las diferencias entre la conductancia del sodio respecto de la del potasio. El cambio se debe a que la conductancia del sodio es transitoria y solamente dura unos milisegundos. Por lo que la dinámica es más compleja. Sin embargo, la esencia del modelaje guarda una estrecha relación con el caso anterior. Para ajustar el comportamiento cinético, tuvieron que postular la existencia de dos partículas una de activación  $m$  y otra de inactivación  $h$ . Dichas partículas son números adimensionales entre 0 y 1, es decir, reflejan la probabilidad de que las compuertas se hallen en dicho estado.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad (2.15)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \quad (2.16)$$

Con una estrategia similar al caso anterior llegaron a una descripción para la conductancia del sodio dada por:

$$g_{Na} = \overline{g_{Na}} m^3 h, \quad (2.17)$$

donde  $r_m = 3$  y  $r_h = 1$ , son los exponentes que Hodgkin y Huxley determinaron para obtener la curva de ajuste que se aproximase a los datos experimentales sobre la conductancia.

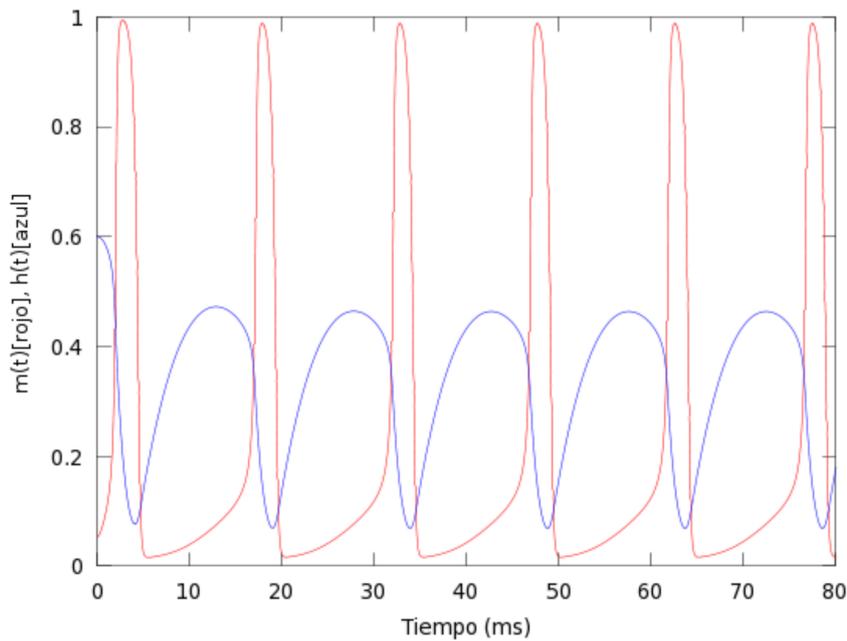


Figura 2.4: Dinámica de las variables de activación e inactivación de los canales del sodio solución del sistema dado por las ecuaciones (2.26),(2.27), (2.28), (2.29) que constituyen el modelo completo.

### 2.3.3. Obtención de las constantes de proporción

Hodgkin y Huxley fueron capaces de determinar los valores estacionarios de las conductancias  $p_{i\infty}(V_c)$  y la constante del tiempo  $\tau_n(V_c)$  como función del voltaje. Los valores  $\alpha_i(V)$  y  $\beta_i(V)$  se expresan alternativamente desde las ecuaciones (2.5) y (2.6):

$$\alpha_i(V) = \frac{p_{i\infty}(V)}{\tau_i(V)}, \quad (2.18)$$

$$\beta_i(V) = \frac{1 - p_{i\infty}(V)}{\tau_i(V)}, \quad (2.19)$$

Hodgkin y Huxley aproximaron la dependencia del voltaje de las constantes de proporción a través de una curva de ajuste dependiente del voltaje. Para ello, consideraron los siguientes valores, [1]:  $\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^3$ ,  $\bar{g}_K = 36 \text{ ms/cm}^3$ ,  $\bar{g}_L = 0,3 \text{ ms/cm}^3$ ,  $V_{Na} = 50 \text{ mV}$ ,  $V_K = -77 \text{ mV}$ ,  $V_L = -54,4 \text{ mV}$ .

$$\alpha_n(V) = \frac{0,01(-V - 55)}{\exp\left(\frac{-V - 55}{10}\right) - 1}, \quad (2.20)$$

$$\beta_n(V) = 0,125 \exp\left(\frac{-V - 65}{80}\right), \quad (2.21)$$

donde  $V$  es el potencial de membrana relativo al potencial en reposo del axón.

Análogamente se determinaron las constantes de proporción que gobiernan las variables de activación e inactivación del sodio.

$$\alpha_m(V) = \frac{0,1(-V - 40)}{\exp\left(\frac{-V - 40}{10}\right) - 1}, \quad (2.22)$$

$$\beta_m(V) = 4 \exp\left(\frac{-V - 65}{18}\right), \quad (2.23)$$

$$\alpha_h(V) = 0,07 \exp\left(\frac{-V - 65}{20}\right), \quad (2.24)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{\exp\left(\frac{-V - 35}{10}\right) + 1}, \quad (2.25)$$

En la figura 2.5 concluimos que  $n_\infty(V)$  y  $m_\infty(V)$  son funciones crecientes. Se aproximan al 0 para corrientes hiperpolarizadoras, es decir, corrientes que hagan negativo el potencial de membrana. Observar que este hecho tiene lugar durante el impulso nervioso cuando una vez alcanzado el pico durante una acción potencial, se entra en la fase de recuperación. Por el contrario, esas mismas funciones tienden a 1 para corrientes despolarizadoras, las cuales pueden dar lugar a la generación de la acción potencial. O dicho de otro modo, el inicio del impulso nervioso. Se concluye que tanto  $n$  como  $m$  se activan cuando la membrana está despolarizada. Por otro lado,  $h_\infty(V)$  es una función decreciente, así que los canales de  $\text{Na}^+$  se desactivan cuando la membrana se halla despolarizada.

En la figura 2.6 se representa las constantes del tiempo como función de  $V$ . Es reseñable que  $\tau_m(V)$  es considerablemente más pequeño que  $\tau_n(V)$  o  $\tau_h(V)$ . Luego, los canales de  $\text{Na}^+$  se activan mucho más rápido que se inactivan o que los canales de  $\text{K}^+$  se abren.

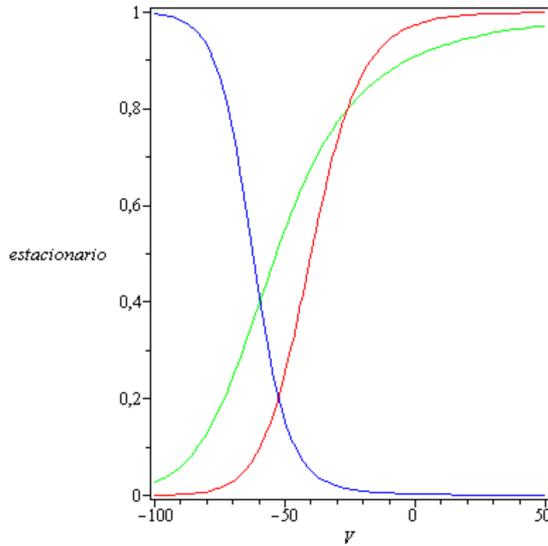


Figura 2.5: Estado estacionario de las variables que representan la activación del potasio (verde), la activación del sodio (rojo) y la inactivación del sodio (azul).

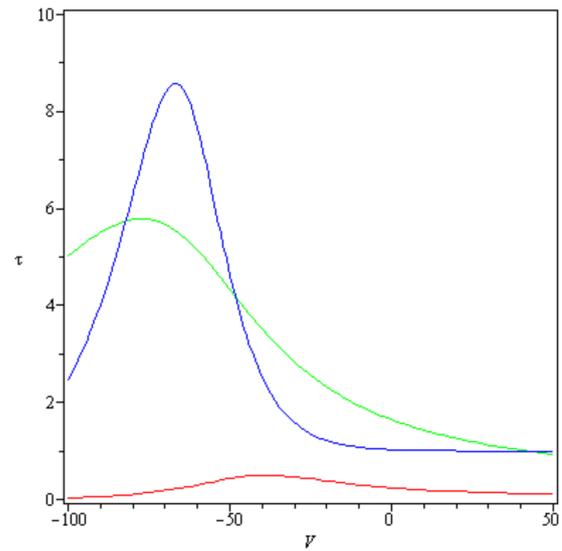


Figura 2.6: Las constantes del tiempo como función del voltaje, donde  $\tau_n(V)$  (verde),  $\tau_m(V)$  (rojo) y  $\tau_h(V)$  (azul).

### 2.3.4. Modelo completo

En la mayoría de las membranas biológicas existen poros por donde fluye la corriente de forma no controlada, es lo que se denomina conductancia de escape  $g_L$ , la cual no depende del voltaje aplicado y permanece constante en el tiempo.

En resumen, el modelo neuronal de Hodgkin y Huxley es un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales, donde una de las ecuaciones modela la variación del potencial de membrana y las otras tres hacen referencia a el flujo de las componentes iónicas a través de las compuertas.

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ext} - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - \bar{g}_L (V - V_L), \quad (2.26)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n, \quad (2.27)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m, \quad (2.28)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h. \quad (2.29)$$

El modelo es capaz de reproducir la forma de respuesta de las neuronas ante una corriente inyectada. Supongamos que la amplitud de la corriente aplicada supera el umbral. Esto se traduce en que la depolarización alcanzará un punto donde la corriente de  $I_{Na}$  generada, excederá la cantidad de  $I_K$ . Además,  $I_{Na}$  incrementa  $m$ , es decir, incrementa la activación del sodio, moviendo el potencial de membrana en una fracción de milésimas de segundos de  $0mV$  a otro valor. En la ausencia de la inactivación del sodio y la activación del potasio, este proceso continúa hasta que se alcance el valor de reposo dado por  $V_{Na}$ , logrando el valor máximo del potencial de membrana (los picos de la gráfica 2.7). A partir de este momento, se suceden una serie de procesos que tienen por objetivo llevar a la

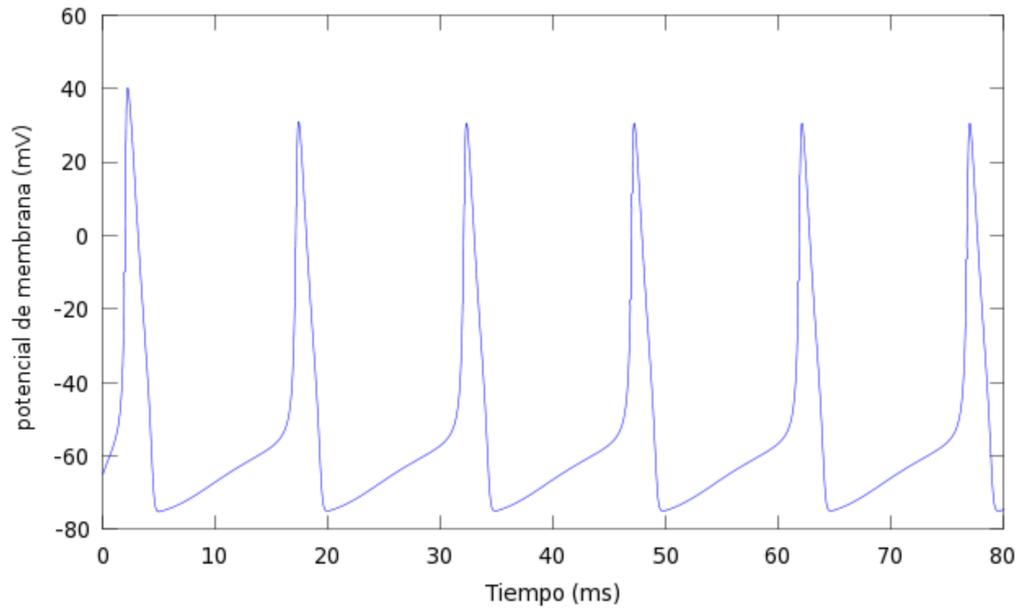


Figura 2.7: Variación del potencial de membrana durante una acción potencial.

neurona al estado de reposo. Entra en juego la activación del potasio e inactivación del sodio, se hiperpolariza la membrana del axón. Todo este conjunto de procesos dan lugar a una acción potencial. La mínima cantidad de corriente sostenida necesaria para generar un potencial de acción se denomina *rheobase*.

Si la corriente aplicada es suficientemente intensa y se prolonga durante un tiempo suficiente, entonces el modelo genera una respuesta periódica como la representada en la figura 2.7.

## Capítulo 3

# Estudio cualitativo de modelos matemáticos de neuronas

En este capítulo vamos a pensar la neurona como un sistema dinámico modelado por un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales dependientes de parámetros. Así, nuestro objetivo radicará en realizar un estudio cualitativo de cada modelo con el fin de entender la dinámica del impulso nervioso. Con este nuevo punto de vista, el modelo de Hodgkin y Huxley resultaba demasiado complejo, por tanto, surgieron modelos simplificados del mismo, que intentaban recoger toda la dinámica que dicho modelo era capaz de reproducir. Teniendo en cuenta que todo buen modelo neuronal debe ser capaz de desarrollar tres tipos fundamentales de actividades presentes en dichas células tales como: el reposo o inactividad, el torrente de estallidos o “spiking” y el “bursting”.

Los modelos que vamos a introducir son el propuesto por FitzHugh y Nagumo y otro, mucho más relevante, llevado a cabo por Hindmarsh y Rose. La importancia del primer modelo radica esencialmente en que supone el precursor del segundo. El estudio de este último presenta aspectos más ricos y conclusiones más interesantes que dan lugar a una amplia línea de investigación que persiste actualmente.

Para abordar nuestro propósito, el estudio cualitativo del modelo, necesitamos comprender las teorías matemáticas que surgen alrededor de este tipo de modelos paramétricos. Por ello, nos introduciremos en el amplio mundo de la teoría de bifurcaciones. Por un lado, entenderemos a qué nos referimos cuando hablamos de bifurcación. Por otro lado, estudiaremos aquellas que aparecen en los modelos presentados.

Finalmente, otro de los objetivos de este capítulo es el estudio de una de las dinámicas neuronales más interesante, el “bursting”. Esta dinámica aparece en varios campos de la ciencia como lo son: la cadena alimentaria de ecosistemas, en óptica no lineal, estudios humanos sobre el sistema inmunitario, y neurociencia. Está caracterizada por presentarse como oscilaciones complejas constituidas por fases repetitivas de estallidos entre las cuales se suceden periodos de reposo. Por tanto, el “bursting” es una manifestación compuesta por múltiples tiempos de escala. Dentro de nuestro marco, esta actividad está presente tanto en el comportamiento individual como de red de las neuronas.

Al incluir las matemáticas en la neurociencia se permitió obtener una descripción de esta actividad oscilatoria basada en dos tiempos de escalas. Este tipo de modelos caían dentro de un conjunto de sistemas denominados “fast-slow”. Dichos sistemas están caracterizados por presentar unas ecuaciones que modelan la dinámica rápida, mientras que otras ecuaciones manifiestan la dinámica lenta.

Llegados a este punto nos resultaría interesante conocer la formulación matemática de estos modelos, así como las técnicas que se utilizan para confeccionar su estudio cualitativo, ya que sus ecuaciones constituyen un sistema dinámico. Las respuestas a estas dos cuestiones vienen dadas por las siguientes definiciones [12].

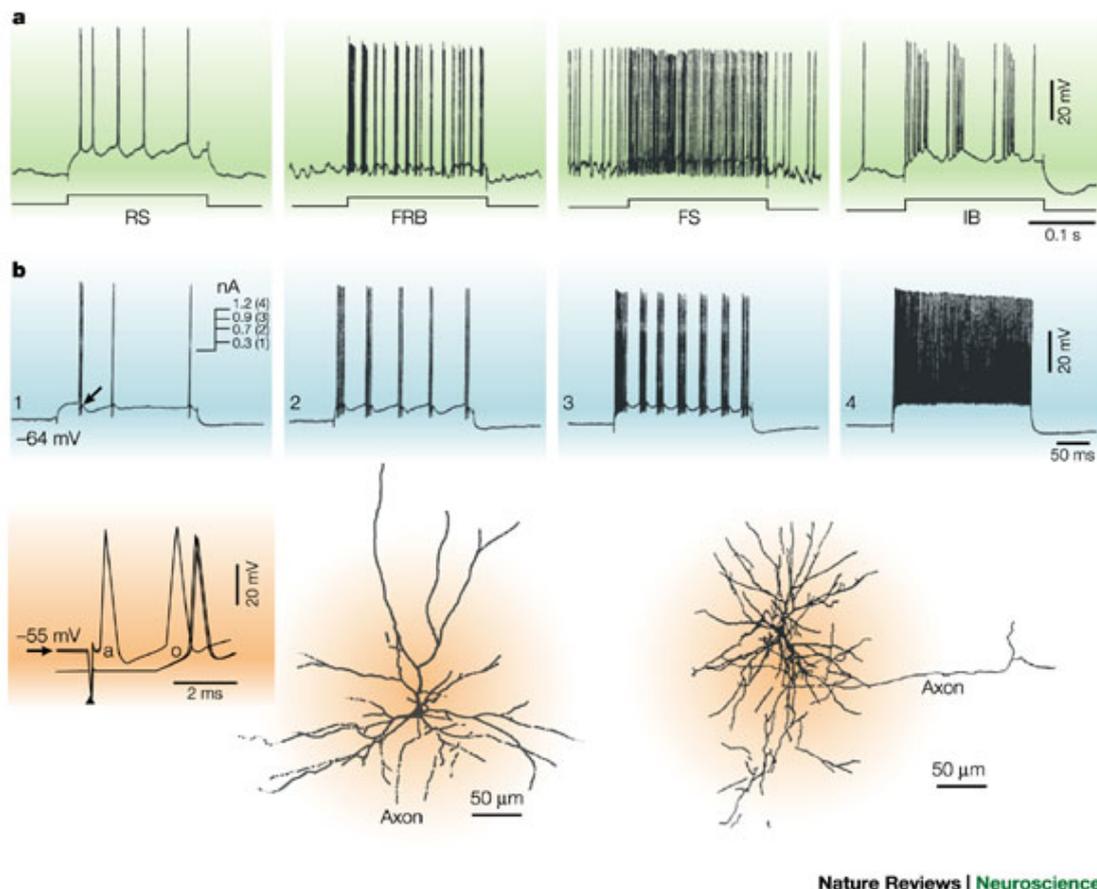


Figura 3.1: Dinámica real de la neurona [24].

**Definición 3.0.1.** Vamos a considerar un sistema autónomo escrito en la forma fase lenta-fase rápida tal que el subsistema rápido sea objeto de estudio, es decir,

$$\dot{x} = f(x, y; \varepsilon) = f_0(x, y) + \varepsilon \dots, \quad x \in D \subset \mathbb{R}^n$$

$$\varepsilon \dot{y} = g(x, y; \varepsilon) = g_0(x, y) + \varepsilon \dots, \quad x \in G \subset \mathbb{R}^m$$

donde  $\varepsilon$  es un parámetro pequeño. Las componentes de los vectores  $y$  y  $x$  son llamadas las variables rápidas y lentas, respectivamente. En el caso límite, cuando  $\varepsilon=0$ , el sistema se reduce a la fase lenta.

$$\dot{x} = f(x, y; 0) \equiv f_0(x, y),$$

$$0 = g(x, y; 0) \equiv g_0(x, y),$$

El conjunto de valores que cumplen la segunda ecuación constituyen la variedad  $\mathcal{W}_0$  en el espacio de fase, denominada variedad crítica, la cual describe el movimiento lento del sistema.

**Definición 3.0.2.** Si se desea obtener la dinámica rápida consideramos la siguiente perturbación del sistema:

$$\dot{x} = \varepsilon f(x, y) = \varepsilon f_0(x, y) + \varepsilon \dots, \quad x \in D \subset \mathbb{R}^n$$

$$\dot{y} = g(x, y; \varepsilon) = g_0(x, y) + \varepsilon \dots, \quad x \in G \subset \mathbb{R}^m$$

La variedad lenta  $\mathcal{W}_\varepsilon$  se aproxima por  $\mathcal{W}_0$  persiste para valores de  $\varepsilon > 0$ . (Teorema de Fenichel) Cuando  $\varepsilon \rightarrow 0$ , las trayectorias convergen durante la dinámica rápida a las soluciones del subsistema rápido.

$$\begin{aligned}\dot{x} &= 0, \\ \dot{y} &= g(x, y; 0) \equiv g_0(x, y),\end{aligned}$$

Por lo tanto, un método para su estudio se basa en desacoplar las dos dinámicas con el objetivo de obtener conclusiones para el modelo global. Dicho de otro modo, la descomposición en los dos subsistemas constituye una herramienta plausible en el estudio cualitativo de aquellos fenómenos que presentan esta dinámica “fast-slow”. De hecho, va a constituir la base en el estudio cualitativo del modelo completo de Hindmarsh y Rose.

### 3.1. Modelo Matemático Neuronal de FitzHugh y Nagumo

FitzHugh y Nagumo observaron que el potencial de la membrana  $V(t)$  así como la activación del sodio  $m(t)$  evolucionan de manera similar en la escala del tiempo durante la acción potencial, mientras que la inactivación del sodio  $h(t)$  y la activación del potasio  $n(t)$  cambian de manera similar, aunque en una escala de tiempo más pequeña. Para simular este comportamiento se presentaron el siguiente sistema de ecuaciones.

$$\dot{x} = a(y - f(x) + I(t)), \quad (3.1)$$

$$\dot{y} = b(g(x) - y). \quad (3.2)$$

donde  $x$  representa el potencial de la membrana e  $y$  una variable de recuperación, debido a que durante un impulso nervioso la neurona se excita durante un tiempo y luego recupera su estado de reposo inicial. La función  $f(x)$  es cúbica mientras que la función  $g(x)$  es lineal, y los parámetros  $a$ ,  $b$  no varían con el tiempo, e  $I(t)$  es la intensidad aplicada.

Sin embargo, estas ecuaciones no proporcionan una representación realística de los estallidos. Los cuales son una característica esencial en la transmisión del impulso nervioso. Por lo tanto, son incapaces de modelar actividades que caracterizan la dinámica de la acción de potencial. Por otro lado, la aparición de comportamientos caóticos y el “bursting” resultan impensables, puesto que son propios de sistemas de dimensión mayor.

### 3.2. Modelo Matemático Neuronal de Hindmarsh y Rose

Hindmarsh y Rose modificaron el modelo de FitzHugh y Nagumo al remplazar la función lineal  $g(x)$  por una función cuadrática. Este pequeño cambio hizo al modelo capaz de reflejar rápidos estallidos que tienen lugar en un intervalo amplio en el tiempo. Posteriormente, se modificó dando lugar a un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales tridimensional. Este modelo es conocido por ser capaz de demostrar casi todas las actividades neuronales genéricas para el modelo de Hodgkin y Huxley. La diferencia con este último radica en ser más sencillo en cuanto a estructura.

De modo que, las ecuaciones completas del modelo son:

$$\dot{x} = -ax^3 + bx^2 + y + I - z, \quad (3.3)$$

$$\dot{y} = c - dx^2 - \beta y, \quad (3.4)$$

$$\dot{z} = \varepsilon(s(x - x_0) - z). \quad (3.5)$$

La variable  $x$  representa el voltaje que cruza a través de la membrana celular, mientras que la variable  $y$  está asociada a los canales que se abren durante la acción potencial, y por último la variable

$z$  describe la activación y/o inactivación de algunas corrientes. Dichas ecuaciones describen cualitativamente la dinámica presente en ciertos modelos neuronales basados en el formalismo del modelo de Hodgkin y Huxley.

Las ecuaciones (3.3) y (3.4), con  $z = 0$ , corresponden al modelo inicial de 1982 [22]. El cual fue mejorado en 1984 al incorporar la tercera ecuación, (3.5) [23].

No olvidemos que nuestra finalidad es el estudio cualitativo del modelo inicial, así como el modelo completo. Por lo tanto, en la siguiente sección vamos a desarrollar las teorías matemáticas necesarias para conseguirlo.

### 3.3. Conceptos de la Teoría de Bifurcaciones

Como ya hemos comentado anteriormente, vamos a introducir los conceptos propios del estudio de bifurcaciones junto con los dos tipos de bifurcaciones que se van a analizar en este trabajo. Para más detalles ver [2] y [21].

Consideremos un sistema dinámico continuo en el tiempo dependiente de un vector de parámetros,  $\alpha$ ,

$$\dot{x} = f(x, \alpha), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad \alpha \in \mathbb{R}^m, \quad (3.6)$$

donde  $f$  es suave con respecto a  $x$  y  $\alpha$ .

Al variar los valores del vector de parámetros puede suceder que el sistema siga siendo equivalente topológicamente al original, o no. Estas dos opciones quedan sintetizadas matemáticamente a través de las siguientes definiciones.

**Definición 3.3.1.** *Un sistema dinámico  $\{T, \mathbb{R}^n, \varphi^t\}$  se dice topológicamente equivalente alrededor del equilibrio  $x_0$  al sistema dinámico  $\{T, \mathbb{R}^n, \psi^t\}$  alrededor del equilibrio  $y_0$  si existe un homeomorfismo  $h: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  que cumple:*

- (i) *está definida en un pequeño entorno  $U \subset \mathbb{R}^n$  de  $x_0$ ;*
- (ii) *satisface  $y_0 = h(x_0)$ ;*
- (iii) *las órbitas en el entorno  $U$  se corresponden a través del homeomorfismo con las de  $V = f(U) \subset \mathbb{R}^n$ , preservando la dirección del tiempo.*

Si  $U$  es entorno abierto de  $x_0$ , entonces  $V$  es un entorno abierto de  $y_0$ .

**Definición 3.3.2.** *La aparición de un retrato de fase topológicamente no equivalente bajo la variación de un parámetro recibe el nombre de **bifurcación**.*

Así, una bifurcación supone el cambio en el tipo de topología del sistema cuando el valor de sus parámetros atraviesan un valor crítico, o **valor de bifurcación**.

**Definición 3.3.3.** *Un **diagrama de bifurcación** de un sistema dinámico es una estratificación de su espacio de parámetros inducida por la equivalencia topológica, junto con los retratos de fase representativos de cada estrato. Las soluciones estables suelen representarse mediante líneas continuas, mientras que las soluciones inestables se representan con líneas punteadas.*

Una importante clasificación de las bifurcaciones viene dada por la siguiente definición,

**Definición 3.3.4.** Una **bifurcación local** es una bifurcación que puede ser analizada puramente en términos de un cambio en la linealización alrededor del conjunto invariante o atractor. Una **bifurcación global** se produce cuando los cambios en las trayectorias en el espacio de fase no puede limitarse a un pequeño entorno.

La aparición de bifurcaciones locales está asociado con la presencia de puntos críticos no hiperbólicos. Dado el sistema dinámico (3.6), existen genéricamente solamente dos maneras de que el punto de equilibrio deje de ser hiperbólico. Se puede dar el caso de que el valor propio se aproxime a cero y tengamos  $\lambda_1 = 0$  (figura 3.2), o un par de valores propios complejos que cruzan el eje imaginario y se tenga  $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0$ ,  $\omega_0 > 0$  (figuras 3.4 y 3.3) para algún valor del parámetro. Dichas bifurcaciones serán presentadas matemáticamente de manera formal .

Otro de los conceptos que aparece en la teoría de bifurcaciones es la codimensión, la cual se define intuitivamente:

**Definición 3.3.5.** La codimensión de un punto de bifurcación es la diferencia entre la dimensión del espacio de parámetros y la correspondiente conjunto de bifurcaciones.

Alternativamente, la codimensión es el número de parámetros necesarios para añadir de manera genérica la bifurcación al sistema.

En nuestro estudio nos encontramos con los dos siguientes tipos de bifurcaciones locales de codimensión-1: la bifurcación fold y la bifurcación Andronov-Hopf.

### 3.3.1. Bifurcación fold o silla-nodo

La bifurcación fold es el mecanismo básico de creación-destrucción de puntos fijos. Lo que sucede es que conforme un parámetro del sistema crece o decrece, los puntos de equilibrio del mismo se aproximan unos a otros, colisionan y desaparecen. Formalmente, se recoge la siguiente definición:

**Definición 3.3.6.** La bifurcación asociada con la aparición de  $\lambda_1 = 0$  se llama, genéricamente (en el caso de bifurcaciones de puntos críticos), bifurcación fold, o silla-nodo.

Para entender mejor esta bifurcación vamos a considerar el siguiente sistema dinámico uni-dimensional dependiente de un parámetro de control,  $\alpha$ :

$$\dot{x} = \alpha + x^2 \equiv f(x, \alpha).$$

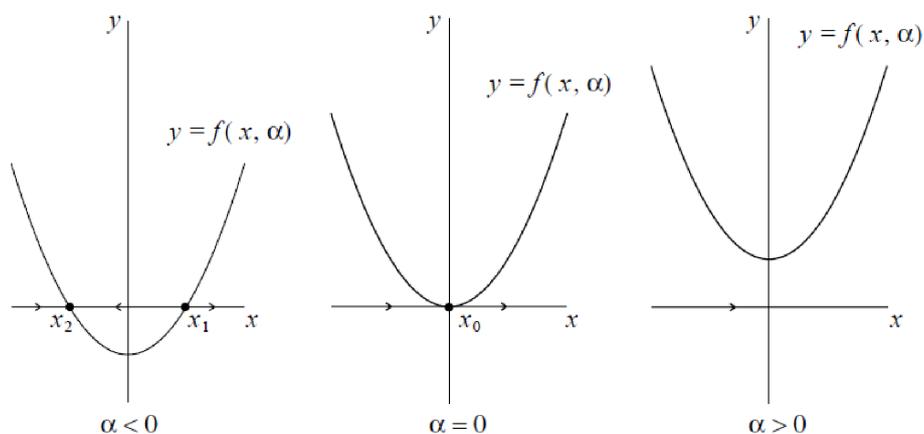


Figura 3.2: Bifurcación de “fold” o silla-nodo [2].

En la figura 3.2, se observa como al variar  $\alpha$  el retrato de fases cambia drásticamente ya que pasamos de tener dos puntos de equilibrio a presentar uno, y finalmente ninguno. Por tanto, el cambio en el número de puntos de equilibrio nos lleva a concluir que estamos ante una bifurcación. En este caso el valor de bifurcación o valor crítico se localiza para  $\alpha = 0$ .

**Teorema 3.3.7.** (Forma normal topológica para la bifurcación de fold).

Sea un sistema unidimensional,

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \alpha), \quad x \in \mathbb{R}^1, \quad \alpha \in \mathbb{R}^1,$$

con  $f$  “suave”, tal que para  $\alpha = 0$  posee un equilibrio en  $x = 0$ , y  $\lambda = f_x(0,0) = 0$ . Si el sistema satisface las siguientes condiciones de no-degeneración:

$$(H.1) \quad a(0) = f_{xx}(0,0) \neq 0,$$

$$(H.2) \quad f_\alpha(0,0) \neq 0,$$

entonces es topológicamente equivalente a

$$\dot{\eta} = \beta \pm \eta^2.$$

Para el caso multi-dimensional se recoge el siguiente teorema [26],

**Teorema 3.3.8.** Sea el siguiente sistema dinámico,

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \alpha), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad \alpha \in \mathbb{R}^1,$$

donde  $n \geq 2$ , tal que para  $\alpha = 0$  posee un equilibrio en el origen tal que la matriz Jacobiana,  $A$ , evaluada en el origen tiene un único valor propio,  $\lambda_1 = 0$ ,  $n_s$  valores propios con  $Re(\lambda_j) < 0$  y  $n_u$  valores propios con  $Re(\lambda_j) > 0$ , con  $n_s + n_u + 1 = n$ .

Entonces, de acuerdo con el teorema de la variedad central, existe una familia invariante unidimensional de variedades  $W_\alpha^c$  cerca del origen. El sistema restringido sobre  $W_\alpha^c$  es unidimensional. Por lo tanto, es equivalente a la forma normal del caso unidimensional.

Además, bajo las condiciones (H.1) y (H.2) (del teorema 3.3.7), el sistema  $n$ -dimensional es topológicamente equivalente cerca del origen a

$$\dot{y} = \beta \pm y^2,$$

$$\dot{y}^s = -y^s,$$

$$\dot{y}^u = +y^u.$$

donde  $y \in \mathbb{R}^1$ ,  $y^s \in \mathbb{R}^{n_s}$ ,  $y^u \in \mathbb{R}^{n_u}$ .

**Definición 3.3.9.** El coeficiente cuadrático,  $a(0)$ , se define para  $n \geq 1$ . Se considera el desarrollo de Taylor de  $f(x,0)$  en  $x = 0$  como

$$f(x,0) = A_0x + \frac{1}{2}B(x,x) + O(\|x\|^3),$$

donde  $B(x,y)$  es la función multilineal con componentes:

$$B_j(x,y) = \sum_{k,l=1}^n \frac{\partial^2 f(\xi,0)}{\partial \xi_k \partial \xi_l} \Big|_{\xi=0} x_k y_l,$$

donde  $j = 1, 2, \dots, n$ . Sea  $q \in \mathbb{R}^n$  un vector tal que  $A_0 q = 0$ . Sea  $p \in \mathbb{R}^n$ , el vector adjunto tal que  $A_0^T p = 0$ , donde  $\langle p, q \rangle = 1$ . Entonces,

$$a(0) = \frac{1}{2} \langle p, B(q, q) \rangle.$$

### 3.3.2. Bifurcación Andronov-Hopf

La bifurcación de Andronov-Hopf está asociada con la aparición de órbitas o ciclos límite estables o inestables, gracias a la cual podemos garantizar la existencia de ciclos límites en sistemas de dimensión mayor que el caso planar, el cual queda recogido en el Teorema de Poincaré-Bendixon. Por tanto, la importancia del estudio de esta bifurcación radica, también, por constituir una herramienta para la justificación de la aparición de ciclos límite en sistemas de dimensión mayor.

**Definición 3.3.10.** La bifurcación correspondiente con la presencia de  $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$ ,  $\omega > 0$ , recibe el nombre de bifurcación de Hopf, o Andronov-Hopf.

En este tipo de bifurcación se produce una pérdida de estabilidad debido a que los autovalores complejos pasan de tener parte real negativa, a tener parte real positiva, atravesando por tanto el eje imaginario. Se distinguen al igual que antes dos tipos: bifurcación de Hopf supercrítica y subcrítica.

Vamos a definir el siguiente concepto conocido como coeficiente de Lyapunov el cual juega un papel trascendente para este tipo de bifurcación.

**Definición 3.3.11.** (El primer coeficiente de Lyapunov).

Se considera el desarrollo de Taylor de  $f(x, 0)$  en  $x = 0$  como

$$f(x, 0) = A_0 x + \frac{1}{2} B(x, x) + \frac{1}{6} C(x, x, x) + O(\|x\|^4),$$

donde  $B(x, y)$  y  $C(x, y, z)$  son funciones multilineales con componentes:

$$B_j(x, y) = \sum_{k,l=1}^n \frac{\partial^2 f(\xi, 0)}{\partial \xi_k \partial \xi_l} \Big|_{\xi=0} x_k y_l,$$

$$C_j(x, y, z) = \sum_{k,l,m=1}^n \frac{\partial^3 f(\xi, 0)}{\partial \xi_k \partial \xi_l \partial \xi_m} \Big|_{\xi=0} x_k y_l z_m,$$

donde  $j = 1, 2, \dots, n$ . Sea  $q \in \mathbb{C}^n$  un autovector complejo de  $A_0$  correspondiente al autovalor  $i\omega_0$  tal que  $A_0 q = i\omega_0 q$ . Sea  $p \in \mathbb{C}^n$ , el autovector adjunto tal que  $A_0^T p = -i\omega_0 p$ ,  $\langle p, q \rangle = 1$ .

Entonces, el primer coeficiente de Lyapunov se define

$$l_1(0) = \frac{1}{2\omega_0} \operatorname{Re}[\langle p, C(q, q, \bar{q}) \rangle - 2\langle p, B(q, A_0^{-1} B(q, \bar{q})) \rangle + \langle p, B(\bar{q}, (2i\omega_0 I_n - A_0)^{-1} B(q, q)) \rangle].$$

Notar que el valor, pero no el signo, de  $l_1(0)$  depende de la norma del vector  $q$ . La normalización  $\langle q, q \rangle = 1$  es una de las opciones para eliminar la ambigüedad.

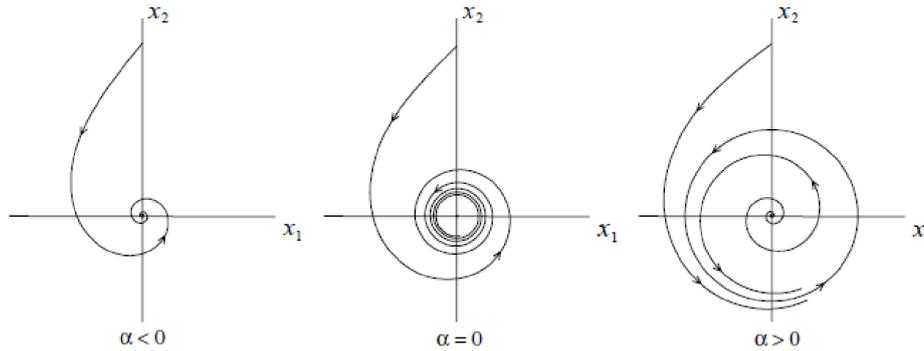


Figura 3.3: Bifurcación de Hopf supercrítica (ciclos límite estables),  $\sigma < 0$ . Podemos observar como inicialmente el sistema presenta un punto crítico estable que tras la bifurcación pierde la estabilidad surgiendo, además, un ciclo límite estable [2].

Retomando el estudio de la bifurcación de Andronov-Hopf se presenta el siguiente teorema para el caso bidimensional el cual caracteriza dicha bifurcación, así como su tipo.

**Teorema 3.3.12.** (Forma normal topológica para la bifurcación de Hopf).  
Sea un sistema bidimensional,

$$\frac{dx}{dt} = f(x, \alpha), \quad x \in \mathbb{R}^2, \quad \alpha \in \mathbb{R},$$

con  $f$  “suave”, tal que para  $|\alpha|$  pequeño posee un equilibrio en  $x=0$  con valores propios de la matriz Jacobiana de  $f$  en  $x=0$ ,

$$\lambda_{1,2}(\alpha) = \mu(\alpha) \pm i\omega(\alpha),$$

donde  $\mu(0) = 0$ ,  $\omega(0) = \omega_0 > 0$ . Si el sistema satisface las condiciones de no degeneración:

$$(H.1) \mu'(0) \neq 0,$$

$$(H.2) l_1(0) \neq 0, \text{ donde } l_1 \text{ es el primer coeficiente de Lyapunov.}$$

entonces es topológicamente equivalente a

$$\dot{y}_1 = \alpha y_1 - y_2 + \sigma y_1 (y_1^2 + y_2^2),$$

$$\dot{y}_2 = y_1 + \alpha y_2 + \sigma y_2 (y_1^2 + y_2^2),$$

siendo  $\sigma = \text{sign}(l_1(0))$ .

Nota.-Se observa que el signo del primer coeficiente de Lyapunov nos va a determinar qué tipo de bifurcación de Hopf sufre el sistema.

Las figuras 3.3 y 3.4 nos muestran, respectivamente, los retratos de fases que surgen bajo la variación del parámetro de control,  $\alpha$ , de los sistemas de ecuaciones diferenciales que constituyen la forma normal de la bifurcación de Hopf (resultado del teorema, 3.3.12). En ambos casos, el valor crítico se tiene para  $\alpha = 0$ .

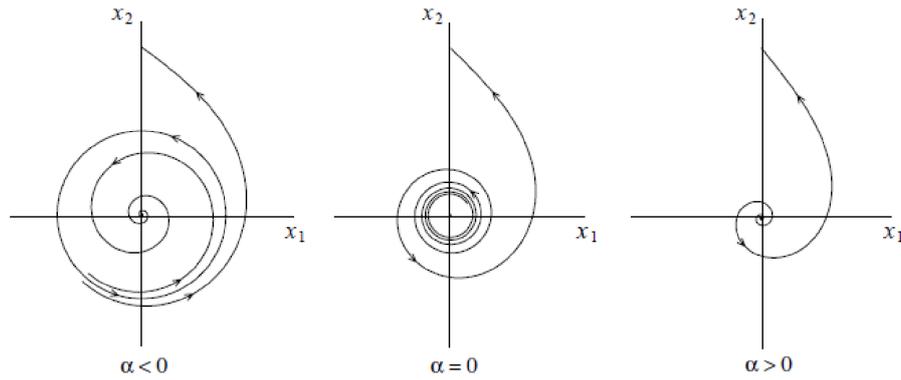


Figura 3.4: Bifurcación de Hopf subcrítica (ciclos límite inestables),  $\sigma > 0$ . Podemos notar que inicialmente el sistema presenta un ciclo límite inestable asociado a un punto crítico estable. Y, después de la bifurcación el punto crítico pierde su estabilidad convirtiéndose en un foco inestable [2].

**Definición 3.3.13.** Para el caso bidimensional se obtiene una expresión del primer coeficiente de Lyapunov dada por:

$$l_1(0) = \frac{1}{2\omega_0^2} \text{Re}(ig_{20}g_{11} + \omega_0 g_{21}),$$

donde  $g_{20} = \langle p, B(q, q) \rangle$ ,  $g_{11} = \langle p, B(q, \bar{q}) \rangle$ ,  $g_{02} = \langle p, B(\bar{q}, \bar{q}) \rangle$ .

Una vez que nos hemos introducido en el mundo de las bifurcaciones, nuestro propósito reside en aplicar los conocimientos adquiridos para entender los modelos objeto de nuestro estudio. Nos vamos a centrar en localizar el valor crítico para el cual se da la bifurcación, así como su tipo y, finalmente, cómo afecta a la dinámica neuronal correspondiente al impulso nervioso.

### 3.4. Modelo Matemático Neuronal de Hindmarsh y Rose (1982)

En 1982, Hindmarsh y Rose proponen un modelo constituido por las ecuaciones (3.3) y (3.4), donde  $z = 0$ . Este modelo presenta dos puntos de equilibrio adicionales al modelo de Fitzhugh-Nagumo. El primer punto para el estado de reposo o potencial de reposo y el segundo asociado al ciclo límite estable.

Vamos a realizar un estudio de la estabilidad local de los puntos críticos del modelo en función del conjunto de parámetros. En primer lugar, definimos las ecuaciones que satisfacen las isoclinas,  $\dot{x} = 0$ ,  $\dot{y} = 0$ , cuyas soluciones constituyen los puntos de fijos del sistema. Por tanto, los puntos críticos vienen dados por las raíces de la siguiente ecuación;

$$x^3 + tx^2 = s \quad (3.7)$$

donde

$$t = \frac{1}{a} \left( \frac{d}{\beta} - b \right), \quad s = \frac{1}{a} \left( I + \frac{c}{\beta} \right),$$

Para nuestro estudio, suponemos que  $I = 0$ , es decir, que la intensidad aplicada es nula. Otra de las hipótesis que establecemos es la no negatividad de los parámetros que constituyen este modelo.

Sabemos que el modelo presenta tres puntos de equilibrio. Por tanto, la condición para que existan se traduce en que el discriminante sea positivo. En este caso se tiene la siguiente desigualdad:

$$27 \frac{ca^2}{\beta} < 4 \left( \frac{d}{\beta} - b \right)^3, \quad (3.8)$$

Debido a la condición de no negatividad de los parámetros, se sigue inmediatamente que:

$$\frac{d}{\beta} > b. \quad (3.9)$$

Sea  $(x_{eq}, y_{eq})$ , punto de equilibrio. Consideramos la aproximación lineal del sistema que nos permite realizar un estudio local de la estabilidad, siendo la matriz Jacobiana,  $A(x_{eq}, y_{eq})$ , la que gobierna el sistema dinámico linealizado.

El tipo del punto de equilibrio  $x_{eq}$  queda determinado por los signos del determinante y la traza de  $A(x_{eq}, y_{eq})$ . El determinante y la traza vienen dados por:

$$\det(A(x_{eq}, y_{eq})) = 3a\beta x_{eq}^2 + 2(d - b\beta)x_{eq}.$$

$$\text{traza}(A(x_{eq}, y_{eq})) = -3ax_{eq}^2 + 2bx_{eq} - \beta.$$

En la siguiente tabla se recoge la estabilidad local del punto de equilibrio según a la región que pertenezca la coordenada  $x$  del punto.

$x_{eq}$	signo(det(A))	signo(tr(A))	tipo de equilibrio
$x < \frac{-2(\frac{d}{\beta} - b)}{3a}$	+	-	nodo estable
$\frac{-2(\frac{d}{\beta} - b)}{3a} < x < 0$	-	-	punto de silla
$0 < x < \frac{b - \sqrt{b^2 - 3a\beta}}{3a}$	+	-	foco estable
$\frac{b - \sqrt{b^2 - 3a\beta}}{3a} < x < \frac{b + \sqrt{b^2 - 3a\beta}}{3a}$	+	+	foco inestable
$x > \frac{b + \sqrt{b^2 - 3a\beta}}{3a}$	+	-	foco estable

Concluimos que el potencial de reposo queda representado por un nodo estable que pertenece a la primera fila. En la segunda fila, el punto de silla corresponde al umbral del potencial para el cual se da la acción potencial. Finalmente, el periodo de estallidos queda reflejado por el ciclo límite estable asociado al foco inestable (fila quinta).

Para un valor genérico de  $I$ , consideramos el sistema bidimensional dado por las ecuaciones (3.3) y (3.4), con  $z = 0$ . El cálculo analítico de los puntos de equilibrio del modelo con SAGE nos devuelve expresiones complejas, por lo que obtener conclusiones resulta una tarea ardua. Por ello, vamos a escoger un conjunto de valores estándar para los parámetros ( $a = 1$ ,  $b = 3$ ,  $c = 1$ ,  $d = 5$  y  $\beta = 1$ ) [16]. Entonces el modelo queda definido por el siguiente conjunto de ecuaciones diferenciales,

$$\dot{x} = -x^3 + 3x^2 + y + I, \quad (3.10)$$

$$\dot{y} = 1 - 5x^2 - y. \quad (3.11)$$

donde  $I$  constituye nuestro parámetro de control.

En primer lugar, si consideramos  $I = 0$ , el conjunto de parámetros cumple la desigualdad (3.8). Luego, obtenemos tres puntos fijos:

- $(\frac{-1}{2}(\sqrt{5} + 1), \frac{-1}{2}(5\sqrt{5} + 13))$ , tal que  $\frac{-1}{2}(\sqrt{5} + 1) \in (-\infty, \frac{-4}{3})$ . Entonces, según la tabla es un nodo estable.
- $(-1, -4)$ , tal que  $-1 \in (\frac{-4}{3}, 0)$ . Entonces, el punto crítico corresponde a un punto silla.
- $(\frac{1}{2}(\sqrt{5} - 1), \frac{1}{2}(5\sqrt{5} - 13))$ , tal que  $\frac{1}{2}(\sqrt{5} - 1) \in (\frac{1}{3}(3 - \sqrt{6}), \frac{1}{3}(3 + \sqrt{6}))$ . Entonces, el punto es un foco inestable asociado a un ciclo límite estable.

Para comprobarlo, hemos estudiado la estabilidad local de cada punto a través de la matriz Jacobiana, asociada al sistema (3.10), (3.11), y las conclusiones son idénticas.

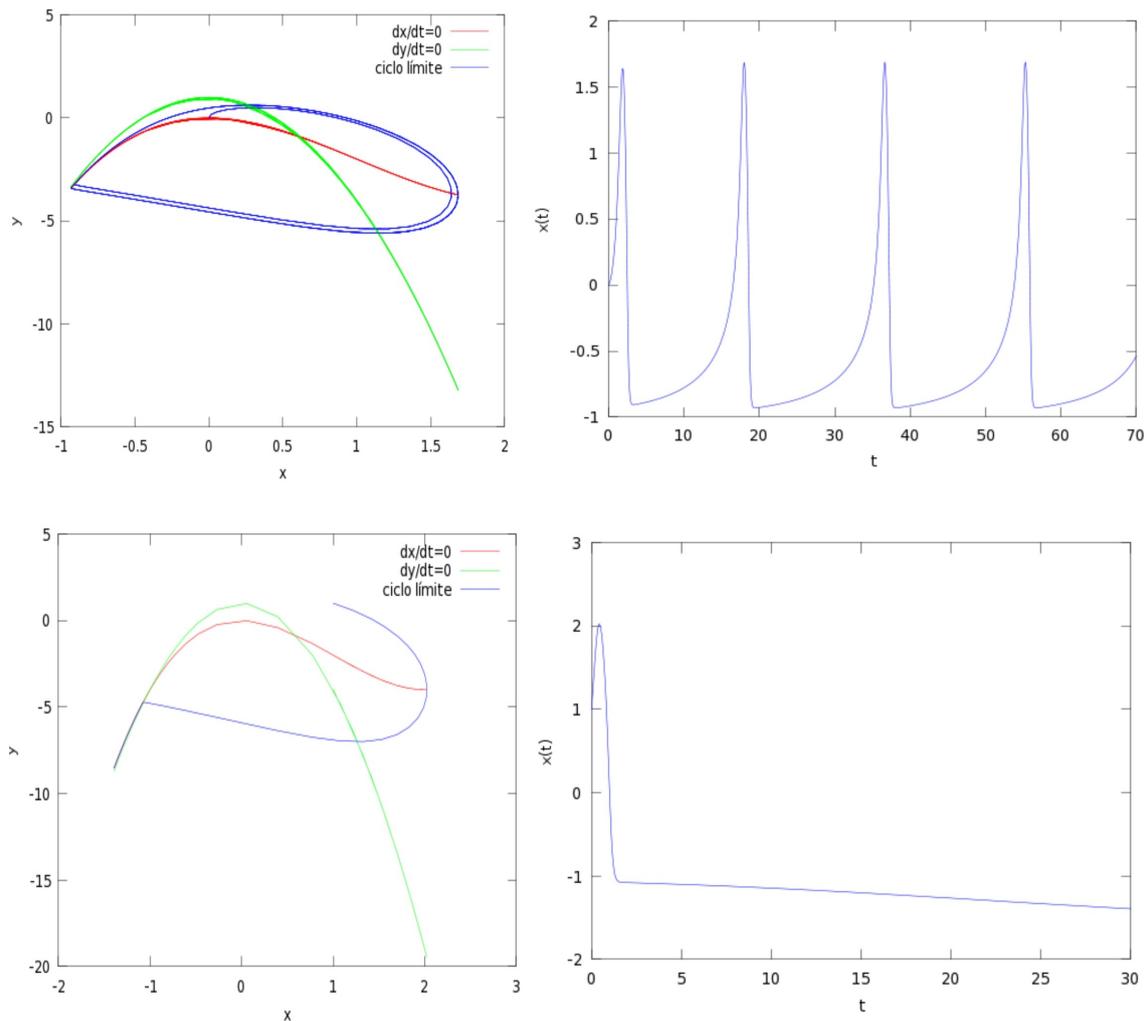


Figura 3.5: Soluciones al modelo descrito por las ecuaciones (3.10), (3.11); con  $I = 0$ . Las gráficas de la izquierda muestran las isoclinas junto con el ciclo límite estable, mientras que las de la derecha dibujan el potencial de acción como función del tiempo.

Otro aspecto a señalar es que, para este valor del parámetro de control, estamos ante un caso de biestabilidad. Es decir, dependiendo de las condiciones iniciales el sistema se mueve hacia uno de los dos atractores (nodo estable y ciclo límite estable). Los sistemas que presentan multi-estabilidad son muy frecuentes en modelos biológicos.

La figura 3.5 demuestra que el modelo para  $I = 0$  se comporta de una manera u otra dependiendo de las condiciones iniciales. En el primer caso se sobrepasa el umbral, lo que da lugar a la transmisión del impulso nervioso. En términos cualitativos se traduce en que el sistema entra en el ciclo límite estable produciéndose un conjunto de espigas todas ellas regulares (“spiking” regular). En el segundo, el sistema evoluciona hacia el nodo estable, el cual representa el estado de reposo de la neurona.

En segundo lugar, este modelo nos va a facilitar nuestro objetivo, la comprensión cualitativa del potencial de acción. El parámetro de control escogido es la intensidad aplicada a la neurona. Por tanto, vamos a estudiar para distintos valores de  $I$  cuál es el comportamiento dinámico de la neurona cuando tiene lugar el impulso nervioso.

La figura 3.6 nos ayuda a entender el sistema cualitativamente. En esta gráfica (y todas las posteriores), el diagrama de bifurcaciones ha sido calculado con MAPLE, así como la localización de los

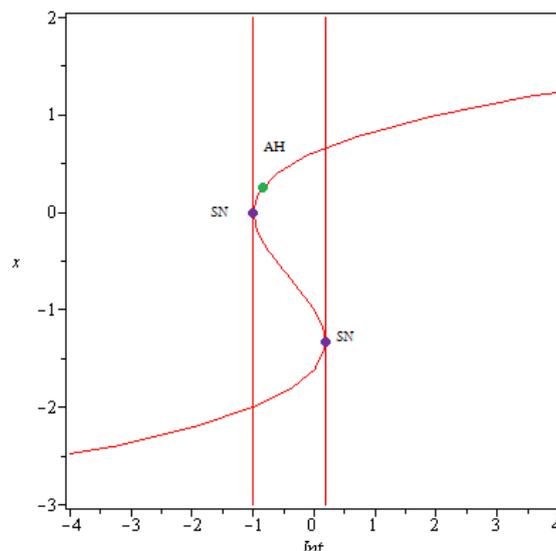


Figura 3.6: Diagrama de bifurcaciones para el modelo neuronal de Hindmarsh-Rose donde  $Int$  ( $I$ ) es el parámetro de control. La curva está constituida por los puntos críticos del modelo dado por las ecuaciones (3.10) y (3.11) al variar el parámetro de control,  $I$ . Además, la figura señala las bifurcaciones que tienen lugar en el modelo. Las etiquetas AH y SN hacen referencia a Andronov-Hopf y saddle-node (bifurcación de “fold”), respectivamente.

puntos de bifurcación. La curva está constituida por los puntos de equilibrio del sistema al variar el parámetro de control, además de señalar los valores de bifurcación junto con el tipo de bifurcación sucedida. En primer lugar, los dos puntos de tangencia representan el momento en el que tiene lugar la bifurcación de tipo nodo-silla o “fold” (SN), entre las dos bifurcaciones se localizan un conjunto de puntos silla. Por otro lado, la rama superior está formada por nodos estables.

Finalmente, la rama superior presenta un comportamiento más complejo sucediéndose la bifurcación de Andronov-Hopf (AH). Dicha bifurcación se localiza para  $I \simeq -0,9265$ . Para demostrarlo, consideramos el sistema de ecuaciones diferenciales dadas por (3.10), (3.11). Se cumple que para el valor de  $I \simeq -0,9265$ , la matriz Jacobiana evaluada en  $x \simeq 0,183503$ ,  $y \simeq 0,92647378$  tiene como valores propios,  $\lambda_{1,2} \simeq \pm i0,9143302193$  (teniendo valores de la parte real positivos antes y negativos después de la bifurcación), es decir, la parte real es casi nula. Además, el sistema satisface las condiciones de no degeneración,  $l_1 \simeq -5,340144708$ , de donde  $\sigma = \text{sign}(l_1) < 0$ . Entonces, por el teorema 3.3.12, el sistema sufre una bifurcación de Andronov-Hopf supercrítica.

Por lo tanto, tenemos demostrada la siguiente proposición:

**Proposición 3.4.1.** *Sea el sistema dinámico dado por las ecuaciones (3.10), (3.11), con  $z = 0$ . Entonces, para el valor de  $I \simeq -0,9265$  el sistema sufre una bifurcación de Andronov-Hopf supercrítica cuyo retrato de fase se corresponde al de la figura 3.3.*

Por tanto, tras la bifurcación, el foco estable pierde su estabilidad, apareciendo junto a él un ciclo límite estable.

Si estudiamos el modelo anterior para valores de  $I \geq 0$ , podemos afirmar que al aplicar una corriente externa con una amplitud suficiente (despolarización), se alcanza un punto de bifurcación para el valor del parámetro  $I = 5/27$ , que corresponde con una bifurcación “fold” o silla-nodo. Para localizar el punto de bifurcación, consideramos las isoclinas del sistema dado por las ecuaciones (3.10), (3.11). Así, se obtiene:

$$0 = f(x, I) = -x^3 - 2x^2 + 1 + I$$

donde  $f(x, I)$  recoge la  $x$ -coordenada del punto crítico según el valor de  $I$ . Si aplicamos la condición de transversalidad,  $f_x(x, I) = 0$ , obtenemos los puntos de bifurcación del modelo. Con ello, localizamos un punto para el valor  $x = -4/3$ , donde  $I = 5/27$  (Existe otro punto de tangencia para el valor  $x = 0$ ).

Para demostrar que el sistema sufre una bifurcación de tipo “fold”, evaluamos la matriz Jacobiana,  $A$ , en el punto de bifurcación,  $(-4/3, -71/9)$ . Se cumple que  $\det(A_0) = 0$  y  $\text{traza}(A_0) < 0$ . Por tanto,  $A_0$  presenta dos valores propios,  $\lambda_{1,2}$ , tal que  $\lambda_1 = 0$  y  $\text{Re}(\lambda_2) < 0$ . Además, se cumplen las condiciones de no degeneración, siendo  $a(0) \neq 0$ .

Entonces, según el teorema 3.3.8 se tiene una bifurcación de tipo “fold” o nodo-silla. Por tanto, tenemos demostrada la siguiente proposición:

**Proposición 3.4.2.** *Sea el sistema dinámico dado por las ecuaciones (3.10), (3.11), con  $z = 0$ . Entonces, para el valor de  $I = \frac{5}{27}$ , el sistema sufre una bifurcación de tipo “fold” o nodo-silla.*

Por tanto, tras la bifurcación los dos puntos de equilibrio desaparecen. De este modo se cumple que para todo  $I > 5/27$  el modelo presenta un único punto de equilibrio inestable, asociado a un ciclo límite estable causando el estallido regular o “spiking” regular. Con lo cual la finalización del “disparo” no es posible al terminar el estímulo. El estado únicamente dejará el ciclo límite si se da una adecuada hiperpolarización. Este hecho obligó a insertar una tercera ecuación que modele la fase de recuperación.

### 3.5. Modelo Matemático Neuronal de Hindmarsh y Rose (1984)

En 1984, Hindmarsh y Rose incluyeron una tercera ecuación, (3.5), gracias a la cual el modelo era capaz de describir la fase de adaptación tras el periodo de estallidos que caracteriza el “bursting”. Dicha ecuación modela la variación lenta de la corriente, mientras que las otras dos ecuaciones corresponden a la fase rápida. Por tanto, este modelo forma parte de los sistemas denominados “fast-slow”, comentados en la introducción de este capítulo. En particular, se corresponde al sistema descrito en la definición 3.0.2.

En esta sección, nuestro objeto de estudio es la dinámica denominada “bursting”. Recordamos que el “bursting” es una actividad caracterizada por estar constituida por varios grupos discretos de ráfagas, cada una de las cuales está seguida por un periodo de inactividad o recuperación antes de que ocurra el siguiente.

Análogamente al caso anterior consideraremos un conjunto adecuado de valores para los parámetros ( $b = 3, I = 5, c = -3, d = 5, \beta = 1$  y  $s = 4$ ) [3]. Así, el nuevo sistema de ecuaciones diferenciales resulta:

$$\dot{x} = -ax^3 + 3x^2 + y + 5 - z, \quad (3.12)$$

$$\dot{y} = -3 - 5x^2 - y, \quad (3.13)$$

$$\dot{z} = \varepsilon(4(x - x_0) - z). \quad (3.14)$$

donde  $x_0$  es la coordenada  $x$  del punto de equilibrio estable en el caso de que no se haya aplicado una corriente externa. Ahora, la corriente efectiva a la que es sometida la neurona es  $I - z$ . El valor de  $z$  aumenta cuando la neurona está en estado de excitación, donde  $z$  modeliza la variable lenta cuya tasa de cambio es del orden de un pequeño parámetro,  $\varepsilon$ , tal que  $0 < \varepsilon \ll 1$ . Notemos que el parámetro  $a$  es libre, por lo que dependiendo del valor que tome obtendremos un determinado potencial de acción (figura 3.10).

En un primer estudio del “bursting”, podríamos observar que las regiones de estallidos separadas por periodos de tiempo en reposo parecen análogas. Sin embargo, podemos clasificar los distintos tipos

bifurcations of limit cycles

	saddle-node on invariant circle	saddle homoclinic orbit	supercritical Andronov-Hopf	fold limit cycle
bifurcations of equilibria	saddle-node (fold)	fold/circle	fold/homoclinic	fold/Hopf
saddle-node on invariant circle	circle/circle	circle/homoclinic	circle/Hopf	circle/fold cycle
supercritical Andronov-Hopf	Hopf/circle	Hopf/homoclinic	Hopf/Hopf	Hopf/fold cycle
subcritical Andronov-Hopf	subHopf/circle	subHopf/homoclinic	subHopf/Hopf	subHopf/fold cycle

Figura 3.7: Clasificación topológica del tipo de “bursting” [6].

de “burstings” de acuerdo a su topología. La clasificación está basada en los distintos mecanismos que inician y/o finalizan las denominadas variedad rápida y variedad lenta. Dichos mecanismos se traducen en la aparición de una bifurcación, la cual supone el cambio de la dinámica del sistema.

La clasificación de esta actividad, de acuerdo con los tipos de bifurcaciones sucedidas, fue presentada por primera vez por Rinzel (1987), quien identificó tres tipos de los aquí mostrados. Más tarde, Bertram (1995) incluye otro tipo. Izhikevich (2000) proporciona la clasificación completa, identificando todos los tipos y 120 posibles más si se elimina la condición dos-dimensional de la fase rápida.

Hay solamente cuatro posibles bifurcaciones de codimensión-1 para el punto de equilibrio, representado en la primera columna de la figura 3.7. Si el subsistema rápido es dos-dimensional, entonces existen cuatro posibles bifurcaciones de codimensión-1 de un ciclo límite atractor, representadas en la primera fila de la figura. Entonces, se recogen dieciséis combinaciones como resultado. Por lo tanto, en modelos matemáticos cuya dinámica rápida esté recogida en un par de ecuaciones diferenciales podemos estudiar hasta 16 dinámicas de “bursting” distintas en función del par de bifurcaciones que se sucedan.

A partir de este momento nuestro estudio se va a centrar en entender los dos tipos remarcados en la figura 3.7, cuyos potenciales de acción como función del tiempo quedan recogidos en las gráficas de las figuras 3.8, 3.9<sup>1</sup>, para cada tipo de “bursting”. Dichas gráficas nos ayudan a deducir de una manera intuitiva la diferencia existente entre los dos casos, pues podemos observar que la geometría del conjunto de estallidos es diferente.

<sup>1</sup>Gráficas obtenidas con el programa Dynamics Solver.

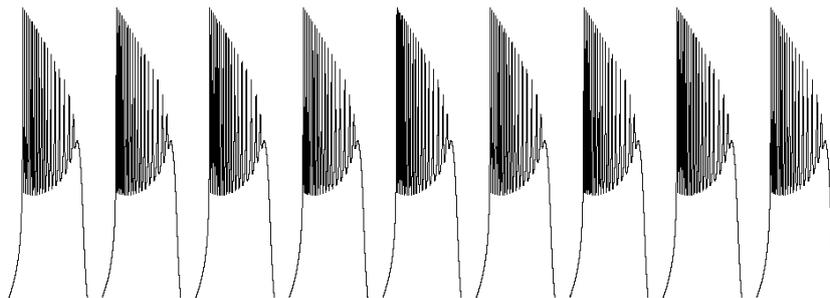


Figura 3.8: “Plateau-Like bursting” ó “fold/Hopf bursting”.

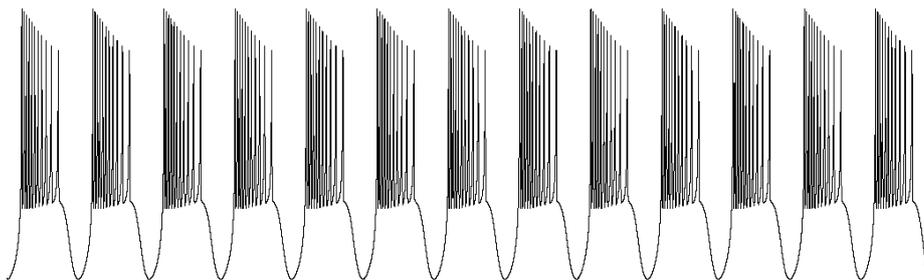


Figura 3.9: “Square-Wave bursting” ó “fold/homoclinic bursting”.

### Estudio del modelo: Disección del estallido

Nuestro objetivo es entender los mecanismos que dan lugar a estas dinámicas neuronales. La figura 3.10 nos permite concluir que valor debemos tomar del parámetro  $a$  para obtener cada dinámica, pues variando dicho parámetro el modelo es capaz de reproducir las dos actividades. Si  $a = 1,6$  obtendremos la dinámica dada por la figura 3.8, mientras que si  $a = 1$  estudiaremos la dada por la figura 3.9.

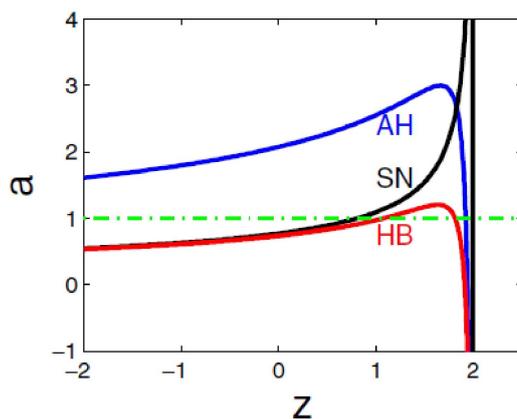


Figura 3.10: El plano de los parámetros  $z$  y  $a$  del subsistema rápido [3]. Las etiquetas AH, SN y HB hacen referencia a Andronov-Hopf, “saddle-node” (bifurcación de “fold”), y bifurcación homoclínica, respectivamente.

Necesitamos de técnicas razonables para conseguir nuestro objetivo. Uno de los métodos estándar en el análisis de estallidos, así como de cualquier sistema singularmente perturbado es establecer  $\varepsilon = 0$ . En nuestro contexto, esta condición se conoce con el nombre de **disección de estallido neu-**

ronal (Rinzel, 1985). Este método nos permite estudiar el sistema rápido de manera independiente, considerando el vector que modela la dinámica lenta como un vector de parámetros de bifurcaciones asociado al subsistema lento.

Luego, aplicando este método, vamos a analizar las dos configuraciones de “bursting” anteriormente presentadas, donde el parámetro de control viene dado por la variable que modela el subsistema lento, es decir, la variable  $z$ . Para su estudio vamos a analizar el diagrama de bifurcaciones en cada caso junto con el retrato de fases asociado a distintas regiones de mayor interés.

### “Plateau-Like bursting”

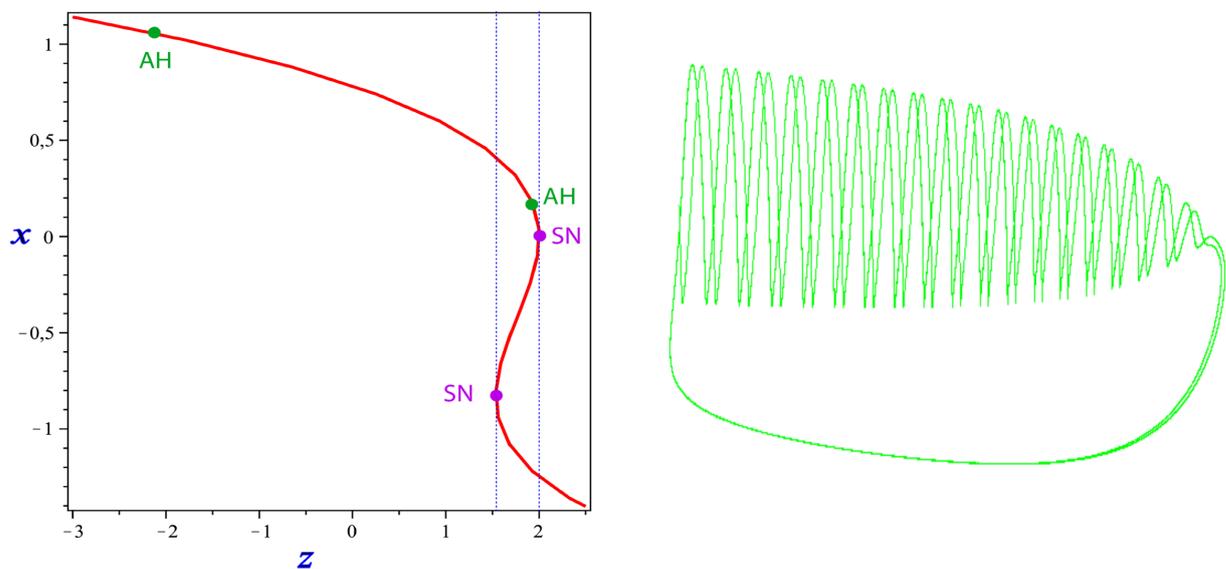


Figura 3.11: Diagrama de bifurcaciones asociado al subsistema rápido del “Plateau-Like bursting”. La figura de la derecha es la solución del sistema tridimensional.

En primer lugar, estamos interesados en conocer las bifurcaciones que suceden en el sistema modelado por la ecuaciones que recogen la dinámica rápida. Por tanto, un buen análisis se realiza a través del diagrama de bifurcaciones, figura 3.11. Para el valor  $z \simeq -2,0711$  localizamos una bifurcación Andronov-Hopf. El tipo de bifurcación y su estabilidad está asociada al signo del primer coeficiente de Lyapunov, donde  $l_1 \simeq -0,2723126864$ . Como el signo es negativo, tras la bifurcación el punto de equilibrio pierde la estabilidad, apareciendo junto él un ciclo límite estable. Más adelante, tiene lugar otra bifurcación de Andronov-Hopf inversa, asociada a focos inestables. De modo que el sistema presentará hasta ese valor una dinámica de estallidos que finaliza bajo la bifurcación inversa. Por otro lado, el modelo presenta una bifurcación de tipo “fold” para el valor  $z = 2$ . Un análisis a través del retrato de fases (figura 3.12), nos indica que las órbitas después de la bifurcación quedan orientadas hacia el nodo estable, el cual representa el estado de reposo. Por tanto, el sistema evoluciona hacia la variedad lenta representada por el conjunto de nodos estables que constituyen la rama inferior de la curva. Entonces, se inicia el periodo de recuperación del “bursting”.

Además, localizamos otra bifurcación de tipo “fold” para el valor  $z = 83/54$ . La bifurcación se traduce en que el punto de silla se combina con el nodo estable desapareciendo posteriormente. De este modo el sistema evoluciona hacia el ciclo límite estable dando lugar al periodo de estallidos (figura 3.12). Dicho de otro manera, tras la bifurcación el sistema evoluciona hacia la variedad rápida

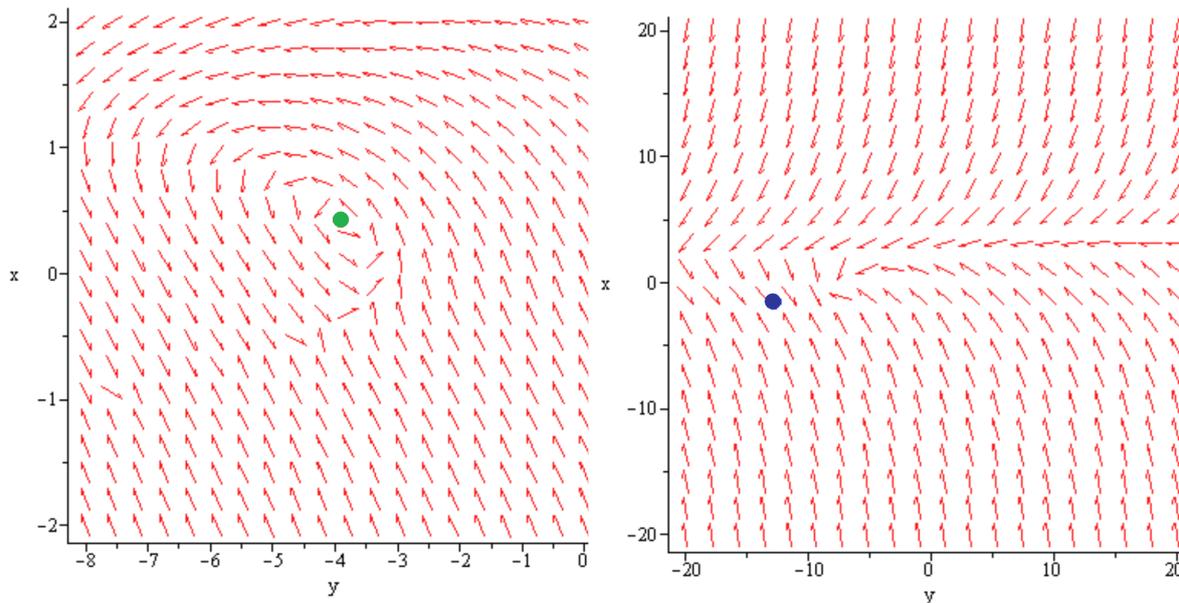


Figura 3.12: Las gráficas recogen el retrato de fases tras la bifurcación “fold”,  $z = 83/54$  (derecha) y  $z = 2$  (izquierda). La figura de la izquierda corresponde al retrato de fases para el valor  $z = 1,5$ . Presenta un punto crítico que corresponde al foco inestable. El cual tiene asociado un ciclo límite estable. La figura de la derecha recoge el retrato de fases para el valor  $z = 2,5$ . El sistema presenta un único punto de equilibrio que es un nodo estable.

constituida por los focos inestables que aparecen tras la bifurcación de Hopf supercrítica.

Luego hemos obtenido que el mecanismo que inicia la variedad rápida asociada a la dinámica de espigas se debe a una bifurcación de tipo “fold”, mientras que, por su parte, el mecanismo que devuelve a la neurona a su estado de reposo queda protagonizado por una bifurcación Hopf inversa. Notemos que se corresponde con una de las casillas señaladas en la figura 3.7.

### “Square-Wave Bursting”

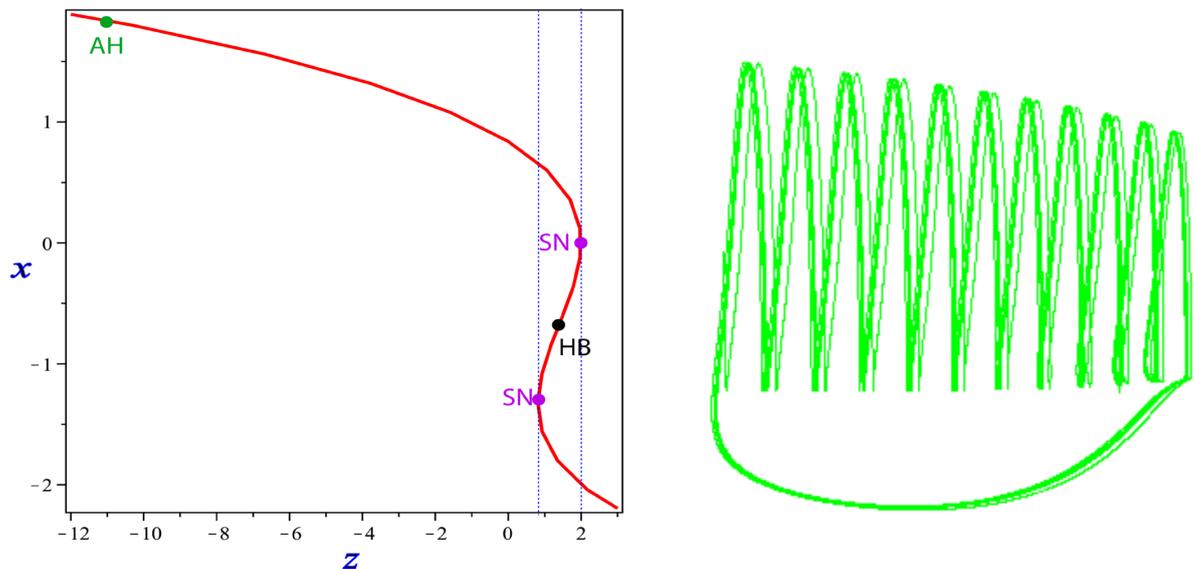


Figura 3.13: Diagrama de bifurcaciones asociado al subsistema rápido del “Square-Wave bursting”. La figura de la derecha es al solución del sistema tridimensional.

Si analizamos el diagrama de bifurcaciones asociado al subsistema rápido (figura 3.13), se concluye que para valores negativos de  $z$  el sistema presenta un equilibrio constituido por un foco estable, el cual pierde su estabilidad bajo una bifurcación de Andronov-Hopf supercrítica. Dicha bifurcación tiene lugar para  $z \sim -11$ , llevando con ella asociada la aparición de ciclos límite estables. Recordemos que el tipo de bifurcación Hopf, así como su estabilidad quedan caracterizadas por el primer coeficiente de Lyapunov siendo éste negativo.

La curva presenta dos puntos de tangencia que se corresponden con dos bifurcaciones de tipo “fold” o silla-nodo. Los dos puntos de bifurcación están conectados por un conjunto de puntos silla. Estos puntos críticos se caracterizan por presentar dos variedades, una estable y otra inestable. Formadas por las órbitas que desembocan o nacen en el punto silla. Además, inducen las trayectorias de las órbitas vecinas. Otro concepto asociado al punto silla es el *valor del punto silla* o,  $\sigma$ . Este valor se define como la suma de los valores propios asociados a la matriz Jacobiana evaluada en dicho punto.

Las dos variedades (estable e inestable) del punto silla se cortan en  $z_h \simeq 1,0856$ , formando una bifurcación homoclínica del punto silla. Esta configuración se corresponde con una bifurcación de codimensión-1. A diferencia de las bifurcaciones que hemos presentado hasta ahora en este trabajo, esta bifurcación es global. Por tanto, su estudio no se localiza en un entorno relativamente cercano al punto de bifurcación y sus consecuencias afectan a la estructura global del sistema.

Si analizamos el retrato de fases asociado al subsistema rápido antes de la bifurcación (figura 3.14), observamos que el modelo presenta tres puntos críticos: nodo estable (azul), punto silla (negro) y foco inestable (verde). Analizando las trayectorias, concluimos que las variedades asociadas al punto silla dividen el plano en las dos regiones de estabilidad debidas al nodo estable y al ciclo límite estable asociado al foco inestable. Para el valor de la bifurcación, el ciclo límite choca con el punto silla de modo que las variedades estables e inestables del punto quedan conectadas a través del ciclo límite. Esta bifurcación genera un único ciclo límite en el plano de fase.

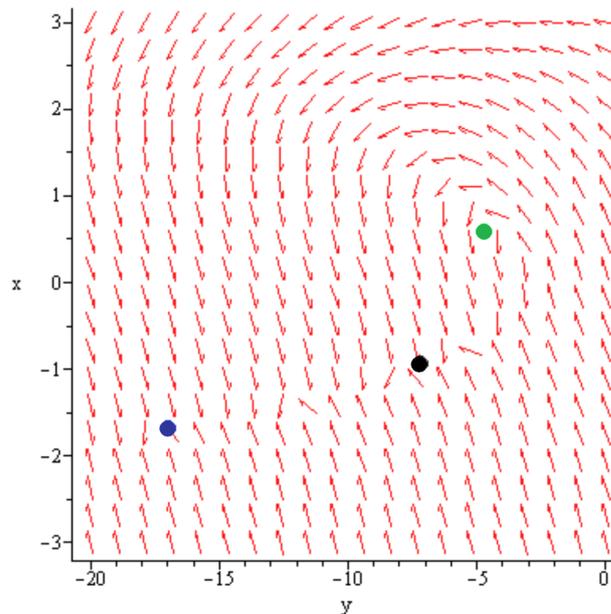


Figura 3.14: Retrato de fases para el valor de  $z = 1,0856$ . El sistema presenta tres puntos de equilibrios, foco inestable (verde), un punto silla (negro), y nodo estable (azul). Las variedades estable e inestable del punto de silla dividen el retrato de fase en dos regiones atractoras, producidas debido al nodo estable y al ciclo límite estable asociado al foco inestable. A medida que el valor de  $z$  aumenta, el ciclo límite se aproxima al punto de silla y, cuando toquen se sucederá la bifurcación.

En general, la bifurcación homoclínica es un mecanismo de destrucción o construcción de ciclos límite. Así, cabe señalar que el signo de  $\sigma$  determina la estabilidad del ciclo límite: nace estable si  $\sigma < 0$  e inestable en el otro caso. Otro de los rasgos que caracteriza a este tipo de bifurcaciones se centra en la ley de escalado asociada a bifurcaciones de ciclos límite de modelos bidimensionales, [17]. En el caso de la bifurcación homoclínica, el periodo del ciclo crece en escala logarítmica. Este hecho explica que aumente el intervalo en que se suceden los estallidos.

Con objeto de que entendamos esta bifurcación incluimos la figura 3.15, que muestra ejemplos de órbitas homoclínicas en el espacio.

**Definición 3.5.1.** *Una órbita homoclínica es una trayectoria,  $\varphi$ , que conecta la variedad estable e inestable de un punto silla.*

En nuestro caso, la trayectoria que conecta las variedades viene dada por el ciclo límite.

Tras la bifurcación, el ciclo límite estable desaparece de modo que el sistema evoluciona hacia el nodo estable, dando lugar a la fase de recuperación del “bursting”. Al moverse por la rama inferior el sistema sufre una bifurcación tipo “fold” para el valor  $z = 83/54$ . Para ese valor del parámetro, el sistema presenta el punto de bifurcación y el ciclo límite estable asociado al foco inestable. De este modo, el sistema evoluciona hacia la variedad rápida, teniendo lugar el conjunto de estallidos.

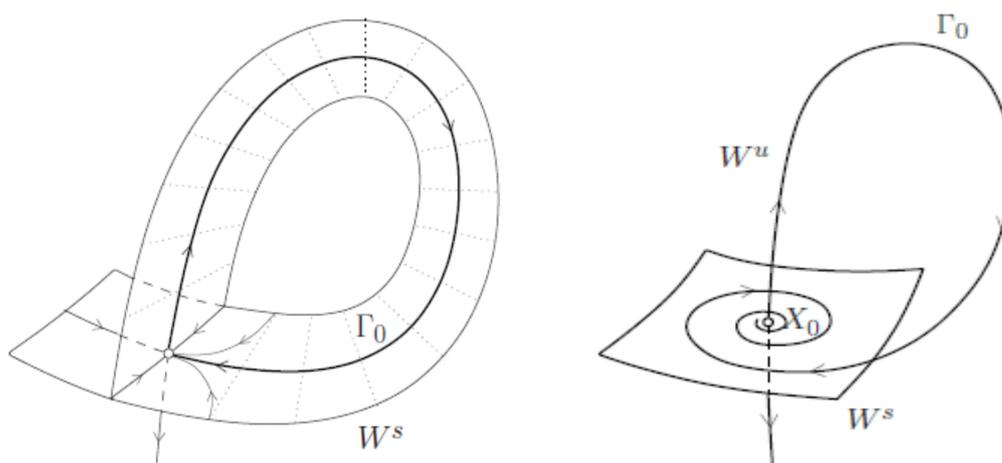


Figura 3.15: Ejemplos de órbitas homoclínicas [2]. La figura de la izquierda se corresponde con una órbita homoclínica para un punto silla. La figura de la derecha muestra una órbita homoclínica para un punto silla-foco. En ambos casos, la órbita homoclínica  $\Gamma_0$  conecta la variedad estable,  $W_s$ , con la variedad inestable,  $W_u$ , del punto silla.

Entonces, los mecanismos que inician y finalizan la variedad rápida del “bursting” quedan descritos por la aparición de dos bifurcaciones, la bifurcación tipo “fold” y la bifurcación homoclínica, respectivamente. Observemos como este tipo de “bursting” está señalado en la tabla de la figura 3.7.

Si contrastamos las figuras 3.8 y 3.9, la diferente forma del estallido se debe precisamente a la existencia de la bifurcación homoclínica, que tiene como consecuencia la desaparición del ciclo límite de forma repentina (debido a la conexión con el punto de equilibrio), causando que el sistema evolucione hacia el estado de reposo. Si trazásemos una recta vertical atravesando la bifurcación, percibiríamos el corte vertical del estallido, perdiendo la forma de paraboloides del primero.

### 3.6. Vuelta a la realidad

En este capítulo hemos elaborado el estudio cualitativo de distintos modelos que tienen por objeto recoger las distintas dinámicas en las que se presenta la acción potencial. Al tratar cada modelo como un sistema dinámico, podemos introducir toda una teoría matemáticamente fundamentada que nos permite entender cada actividad en función de las bifurcaciones sucedidas. Sin embargo, nos suscita interés saber si toda esta abstracción nos permite obtener conclusiones reales. La respuesta afirmativa nos aporta una grata satisfacción, ya que a través de teorías fundamentadas conseguimos reproducir con gran exactitud la dinámica neuronal que tiene lugar durante una acción potencial. Notemos que si recordamos la figura 3.1, podemos observar que está compuesta de una serie de gráficas donde se aprecia que los potenciales de acción se asemejan al “Square-Wave bursting”. Por ejemplo, en la fila **a** las gráficas etiquetadas con el nombre de FRB, IB. En la fila **b** las 2, 3, 4 son ejemplos de este tipo de “bursting”. Las neuronas más comunes de la corteza presentan una dinámica basada en disparos regulares o “spiking” regular.

Nos gustaría comentar que nuestro organismo está constituido por distintos tipos de neuronas dependiendo del lugar que ocupan y la función que realizan. Esta diferenciación está también presente en el potencial de acción que reproducen a la hora de transmitir el impulso nervioso, por ello las gráficas que recogen la acción potencial gozan de variedad y riqueza.



## Capítulo 4

# APÉNDICE: Técnicas y herramientas utilizadas.

### 1) Métodos de resolución de EDO's.

En este trabajo la formulación del problema viene dado como un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales ordinarias. Por lo tanto, ha sido necesario el uso de integradores numéricos para resolver dichas ecuaciones. Hemos usado los integradores ode23 y ode45 de tipo Runge-Kutta que ofrece **Octave** y el programa **Dynamics Solver** con el método Dormand – Prince8(5,3), destinado para la resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias. Este método pertenece también a la familia de métodos Runge-Kutta.

### 2) Métodos de análisis cualitativo.

Todas las gráficas que recogen los diagramas de bifurcaciones de los distintos modelos, así como el estudio del retrato de fases para valores críticos del parámetro de control escogido las hemos obtenido gracias al programa **Maple**, el cual está orientado al cálculo de problemas matemáticos. Por otro lado, la localización de los puntos de equilibrio del sistema y su estabilidad la hemos estudiado a través de **Maple** y **SAGE**. Este último constituye un software libre.



# Bibliografía

- [1] G.B. Ermentrout, D.H. Terman, *Mathematical Foundations of Neuroscience*, Interdisciplinary Applied Mathematics, Springer, 35, (2010).
- [2] Y. Kuznetsov, *Elements of applied bifurcation theory*, Springer, (2004).
- [3] A. Shilnikov, M. Kolomiets, *Methods of qualitative theory for Hindmarsh-Rose model: A case study. A tutorial*, International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol. 18, No. 8 2141-2168 (2008).
- [4] R. Barrio, A. Shilnikov, *Parameter-sweeping techniques for temporal dynamics of neuronal systems: case study of Hindmarsh-Rose model*, Journal of Mathematical Neuroscience, 10.1186/2190-8567-1-6, (2011).
- [5] G. Innocenti, A. Morelli, R. Genesio, A. Torcini, *Dynamical phases of the Hindmarsh-Rose neuronal model: Studies of the transition from bursting to spiking chaos*, Chaos 17, 043128, (2007).
- [6] M. Izhikevich, *Bursting*, Scholarpedia, (2006). <http://www.scholarpedia.org/article/Bursting>
- [7] R. Zillmer, *Simple Neuron Models: FitzHugh-Nagumo and Hindmarsh-Rose*, INFN, Sezione di Firenze.
- [8] J. Macuk, *Introducción a las Ecuaciones Diferenciales en Maple*, Facultad de Ingeniería, Universidad Diego Portales, (2003).
- [9] J. M. Oviedo, E. López, D. Busignani, *Manual Introductorio a Maple 8.0: Álgebra Lineal Avanzada y Optimización*, Departamento de Estadística y Matemática, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Nacional de Córdoba, (2005).
- [10] N. Carrillo, *Modelización de la actividad neuroeléctrica*, tesis Doctoral, Universidad nacional autónoma de México, (2010).
- [11] R. Huerta, *Un método para predecir el número de potenciales de acción producidos por el modelo clásico de Hodgkin Huxley cuando la corriente aplicada es constante*, tesis Doctoral, (2004).
- [12] F. Verhulst, *Periodic solutions and slow manifolds*, International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol. 17, No. 8, 2533-2540, (2007).
- [13] M. Hana, H. Zhua, *The Loop Quantities and Bifurcations of Homoclinic Loops*, Journal of differential equations, Vol. 234, 339-359, (2007).
- [14] S. Kahan, *Bifurcaciones homoclínicas en el circuito de Chua*, tesis Doctoral, Universidad de la República-Uruguay, (1997).
- [15] J.M. Valiente, *Manual de iniciación a GNU Octave*, Trabajo realizado dentro de un Proyecto Fin de Carrera en la E.U. Politécnica de Teruel, (2006).

- [16] E.Steur, *Parameter Estimation in Hindmarsh-Rose Neurons*, Traineeship report, Universidad técnica de Eindhoven, (2006).
- [17] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley *A Cuantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve*. J Physil. 117, 500-544 (1952).
- [18] A. Pastor, J. Ortega, V.M. Parra, Á. Pérez, *Circuitos eléctricos. Volumen I*, Universidad Nacional de Educación a Distancia, 978-84-362-4981-1, (2007).
- [19] P. Lamberti, V. Rodríguez, *Desarrollo del modelo matemático de Hodgkin y Huxley en neurociencias*,(2007). [http://electroneubio.secyt.gov.ar/Lamberti-Rodriguez\\_Hodgkin-Huxley.htm](http://electroneubio.secyt.gov.ar/Lamberti-Rodriguez_Hodgkin-Huxley.htm).
- [20] K.L. Anderson, J. Chism, Q. Hale, P. Klockenkemper, C. Pinkett, C. Smith, D. Badamdorj, *Mathematical Modeling Action Potential in Cell Processes*, (2013). [http://www.tnstate.edu/mathematics/mathreu/filesreu/Action\\_Potential\\_Report.pdf](http://www.tnstate.edu/mathematics/mathreu/filesreu/Action_Potential_Report.pdf)
- [21] Steven H. Strogatz, *Nonlinear Dynamics and Chaos*, Westview Press, (1994).
- [22] J.L. Hindmarsh, R.M. Rose, *A model of the nerve impulse using two first-order differential equations*, Nature, 269:162-164, (1982).
- [23] J.L. Hindmarsh, R.M. Rose, *A model of the nerve impulse using three coupled first-order differential equations*, Proc. R. Soc. Lond. B, Biol. (1984).
- [24] M. Steriade, *Neocortical cell classes are flexible entities*, Nature Reviews Neuroscience 5, 121-134 (2004).
- [25] P. A. Tipler, G. Mosca, *Física para la ciencia y la tecnología. Volumen 2. Electricidad y magnetismo. Luz.*, Reverte, (2010).
- [26] Y. Kuznetsov, *Saddle-node bifurcation*, Scholarpedia, (2006).