



UNED

FACULTAD DE CIENCIAS

Máster en Física de Sistemas Complejos

Estudio numérico del modelo de neurona de
Hindmarsh-Rose bajo estimulación magnética

Trabajo Fin de Máster

Autor: David García Selfa

Tutor: Javier de la Rubia Sánchez

Agradecimientos

En primer lugar, decir que este trabajo ha sido posible gracias a la inspiración, el apoyo y el aliento de Sandra, mi esposa, a quien le debo todo lo que estoy consiguiendo... y mucho más. Cómo no, agradecer también el apoyo del resto de mi familia.

En cuanto a la parte académica, dar las gracias especialmente al prof. Javier de la Rubia por guiarme en la realización del trabajo y a él y al resto del equipo docente del máster por lo que me han enseñado, que ha sido mucho y bueno, y por la motivación.

Gracias a todas y a todos.

Resumen

En este trabajo fin de máster hacemos un estudio numérico, tanto determinista como estocástico, de una neurona (como sistema excitable) sometida a estimulación magnética externa. En la introducción exponemos la fenomenología del sistema (su electrofisiología) y la caracterización como sistema dinámico, los modelos principales desde los cuales evoluciona el modelo elegido, así como los modelos de estimulación magnética propuestos en el trabajo y, por último, el análisis dinámico y los cálculos básicos. El modelo de neurona elegido es el de Hindmarsh-Rose tridimensional, ya que es capaz de reproducir la mayoría de las características de la neurona real con una dimensionalidad manejable en el espacio de las fases (tres frente a las cuatro del modelo más realista de Hodgkin-Huxley). A continuación, detallamos los métodos numéricos elegidos para pasar a exponer y estudiar los resultados de las simulaciones numéricas. Los resultados se estructuran en un estudio determinista, sin y con estimulación magnética, para sentar las bases de la dinámica del sistema y un estudio estocástico, sin y con estimulación magnética. De esta manera, ponemos de manifiesto los efectos de la estimulación magnética estática (SMS) y la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) sobre una neurona sometida a ruido externo y sus implicaciones fisiológicas, fundamentalmente el efecto inhibitor de la señal eléctrica transmitida por la neurona que produce la SMS y el efecto amplificador de dicha señal eléctrica que producen la rTMS y un ruido externo de determinada intensidad.

Abstract

In this master thesis we make a numerical study –both deterministic and stochastic– of a neuron as excitable system, subjected to external magnetic stimulation. In the introduction, we expose the phenomenology (electrophysiology) of the system and the characterization as a dynamic system, the main models from which the chosen model evolves, as well as the magnetic stimulation models proposed in the work and, finally, dynamic analysis and basic calculations. The chosen neuron model is the three-dimensional Hindmarsh-Rose model, as it is able to reproduce most of the features of the real neuron with a tractable dimensionality in phase space (three dimensions of the Hindmarsh-Rose model versus four dimensions of the most realistic Hodgkin-

Huxley model). Next, we detail the numerical methods chosen to explain and study the results of numerical simulations. The results are structured in a deterministic study, without and with magnetic stimulation, to establish the bases of the dynamics of the system and a stochastic study, without and with magnetic stimulation. In this way, we show the effects of static magnetic stimulation (SMS) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on a neuron subjected to external noise and its physiological implications, mainly the inhibitory effect on the electrical signal transmitted by the neuron produced by SMS and the amplifying effect of the electrical signal produced by rTMS and an external noise of a certain intensity.

Índice

1. Introducción	1
1.1. Motivación	1
1.2. Modelos neuronales como sistemas excitables	2
1.2.1. Fundamentos electrofisiológicos: el potencial de acción	3
1.2.2. Clasificación de Hodgkin de las neuronas	8
1.2.3. Modelo de Hodgkin-Huxley	9
1.2.4. Modelo de FitzHugh-Nagumo	10
1.2.5. Modelo 2D de Hindmarsh-Rose	12
1.2.6. Modelo 3D de Hindmarsh-Rose	16
1.3. Modelo de actuación del campo magnético externo sobre las neuronas	18
1.4. Modelo de Hindmarsh-Rose con estimulación magnética	20
1.4.1. Modelo determinista	20
1.4.2. Modelo estocástico	21
2. Objetivos y métodos	23
2.1. Objetivos	23
2.2. Métodos	24
2.2.1. Estudio determinista de la dinámica del sistema	24
2.2.2. Estudio estocástico del sistema	24
3. Resultados y discusión	25
3.1. Estudio determinista	25
3.1.1. Estudio numérico del sistema determinista sin estimulación magnética	25
3.1.2. Estudio numérico del sistema determinista bajo estimulación magnética estática (SMS)	32
3.1.3. Estudio numérico del sistema determinista bajo estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)	32
3.2. Estudio estocástico	34

3.2.1. Estudio numérico del sistema estocástico sin estimulación magnética	34
3.2.2. Estudio numérico del sistema estocástico bajo estimulación magnética estática (SMS)	41
3.2.3. Estudio numérico del sistema estocástico bajo estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)	46
4. Conclusiones	47
5. Bibliografía	52
A. Listados de códigos	54
A.1. <i>Script</i> MATLAB para la solución numérica del modelo de Hindmarsh-Rose	54
A.2. <i>Script</i> MATLAB para el diagrama de bifurcación	58
A.3. Código de MATHEMATICA para la solución numérica de la ecuación de Fokker-Planck	59

1. Introducción

1.1. Motivación

La neurociencia es un área multidisciplinar de creciente interés en los últimos tiempos. Las neuronas sensoriales, básicamente, funcionan como transductores que convierten señales que provienen del exterior en trenes de potenciales de acción (o *spikes*) que viajan a través de las neuronas y son transmitidas de unas a otras para ser procesadas en distintos centros del cerebro. Para mejorar (amplificando o inhibiendo) la transmisión de las señales, además de los estímulos básicos del exterior, las neuronas pueden ser estimuladas externamente de forma forzada con señales eléctricas, químicas (medicación), etc. Además de usar la estimulación en investigación con objetivo de realizar avances en ciencia básica, la estimulación se realiza como aplicación clínica. Algunos ejemplos de aplicación clínica son el tratamiento de la depresión (se detecta que cuando se padece depresión la actividad es más baja de lo normal en ciertas zonas del cerebro, de modo que realizando un tratamiento del paciente estimulando estas zonas se logra mitigar el estado depresivo a base de potenciar la actividad neuronal), la paliación del dolor neuropático (en este caso la estimulación inhibe la intensidad de la señal en las zonas que se muestran más activas cuando se manifiesta el dolor), potenciación de la agudeza visual (estimulando ciertas zonas del tálamo y de la corteza visual se logra amplificar la señal visual llegando a apreciarse más detalles y obteniendo una percepción visual más aguda), activación de *circuitos* neuronales alternativos cuando resultan lesionadas ciertas zonas del cerebro, tratamiento de la epilepsia (en un ataque de epilepsia se produce una intensa y caótica actividad cerebral, por lo que un efecto inhibitorio y que regularice los pulsos podría paliar el ataque),... La mayoría de estas estimulaciones suelen ser invasivas y/o irreversibles pero, últimamente, se está tratando con un método no invasivo: la estimulación magnética transcraneal. Gracias a la ley de Faraday sabemos que un flujo magnético externo variable en el tiempo induce una fuerza electromotriz que, a su vez, puede provocar una corriente eléctrica. También sabemos que, gracias a la fuerza de Lorentz, un campo magnético puede cambiar la trayectoria de los flujos de carga modificando estas corrientes. Entonces, aplicando un campo exterior de determinadas características se pueden inducir o modificar las corrientes

eléctricas en las neuronas y modularlas. Estas técnicas, como ya se ha dicho, tienen un creciente interés por sus inmediatas aplicaciones clínicas y por su interés en investigación básica.

Existen dos técnicas básicas: **(1)** la estimulación magnética estática o SMS (por sus siglas en inglés: *static magnetic stimulation*), generada por campos estáticos producidos por imanes, y **(2)** la estimulación magnética transcraneal o TMS (por sus siglas en inglés: *transcranial magnetic stimulation*), producida con bobinas por las que se hacen circular pulsos de corriente y que se puede aplicar de forma repetitiva (rTMS) para producir señales periódicas. Estas técnicas (sobre todo la rTMS) se están implantando clínicamente pero a la hora de estudiar en detalle el efecto sobre una neurona simple se obtienen pocos datos, pues las técnicas aplicadas para el estudio de una neurona (esencialmente técnicas *patch-clamp*) son costosas y, además, la neurona sobrevive poco tiempo. Esta escasez de datos, además del elevado coste de estas técnicas, motivaron este trabajo en el que proponemos un modelo básico de estimulación magnética sobre un modelo neuronal (el de Hindmarsh-Rose) que, por sí mismo, es interesante desde un punto de vista de la dinámica de sistemas.

1.2. Modelos neuronales como sistemas excitables

Las neuronas son sistemas que, gracias al comportamiento que muestran, pueden modelarse como sistemas excitables, esto es, son sistemas dinámicos que cuando son perturbados más allá de cierto umbral hacen una gran *excursión* por el espacio de las fases antes de volver al estado de reposo original. Durante esta *excursión* existe un intervalo de tiempo en el cual el sistema es relativamente insensible a perturbaciones: es el llamado periodo refractario.

Comenzamos introduciendo los fundamentos electrofisiológicos de la membrana celular de la neurona y, a partir de aquí, describiremos los modelos matemáticos que describen el comportamiento de la neurona como sistema dinámico excitable, desde el más fenomenológico y extendido (modelo de Hodgkin-Huxley) hasta el modelo elegido (Hindmarsh-Rose) más asequible matemáticamente y que permite una mejor visualización de las características dinámicas de la neurona.

1.2.1. Fundamentos electrofisiológicos: el potencial de acción

La información transportada en una neurona (y entre neuronas) tiene naturaleza de señal eléctrica o de señal química. En este trabajo se estudian las señales eléctricas transitorias que son de importancia capital para la transmisión de información rápida y a larga distancia [1] [2] [3].¹

La membrana celular de la neurona está formada por una bicapa de lípidos y por los llamados canales iónicos. Los canales iónicos son moléculas de proteína de gran tamaño cuyas estructuras con poros acuosos permite el flujo de iones a través de ellas según los gradientes electroquímicos de dichos iones. Existen dos tipos de canales iónicos: los de reposo o escape y los regulados o de compuertas. Los de reposo están casi siempre abiertos y su función principal es mantener el potencial de la membrana en equilibrio (potencial de reposo). Los regulados, por el contrario, están normalmente cerrados y se abren y cierran según algún estímulo (por voltaje o por ligandos químicos internos o externos). Ver **Figura 1**.

La actividad eléctrica de la neurona viene dada por corrientes iónicas a través de la membrana (a través de los canales iónicos). Hay cuatro especies iónicas que fluyen a través de la membrana: tres cationes, Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , y un anión, Cl^- .

La concentración de iones entre el exterior y el interior de la neurona es asimétrica. En el exterior de la membrana (medio extracelular) existe una concentración alta de Na^+ y Cl^- (medio salino) y relativamente alta de Ca^{2+} . En el interior de la membrana (medio intracelular) existe una concentración alta de K^+ y de moléculas cargadas negativamente para las cuales la membrana es impermeable que se denominan de forma genérica como A^- .

El flujo de Na^+ y Ca^{2+} no es significativo en reposo pero sí el flujo de K^+ y Cl^- . Sin embargo, la asimetría de la concentración de mantiene gracias a mecanismos tales como la redistribución pasiva (los iones A^- atraen de nuevo dentro a los iones K^+ y repelen fuera a los de Cl^- manteniendo el gradiente) y el transporte activos (bombeo de iones dentro y fuera de la membrana a través

¹Esta sección está basada, casi íntegramente, en el texto de Izhikevich, “Dynamical Systems in Neuroscience”[1], salvo la parte que se indica al final de la misma. Las figuras de la sección (**Figuras 1, 2, 3**), aunque dibujadas por el autor, están inspiradas en figuras del texto de Kandel *et al.* “Principios de Neurociencia”[3].

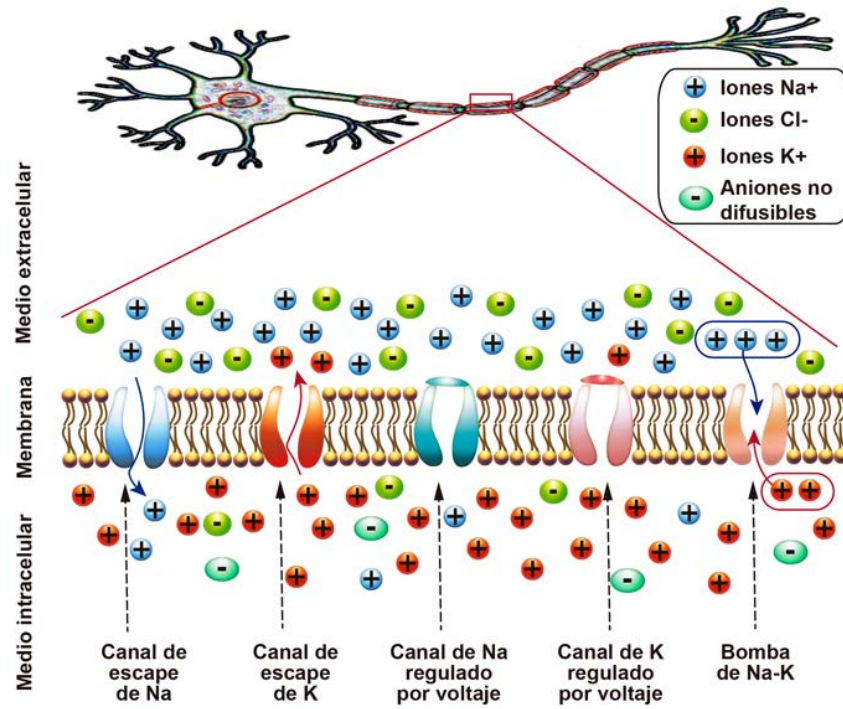


Figura 1: Detalle de la membrana en el axón con sus principales canales iónicos.

de bombas iónicas como la de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ que intercambia tres iones de Na^+ y dos de K^+).

Cada especie iónica puede sufrir una difusión a través de los canales iónicos debido a los gradientes de concentración y a los gradientes de potencial eléctrico: los iones tienden a difundirse hacia donde su concentración es menor pero, al haber iones para los cuales la membrana es impermeable, se produce una diferencia de carga eléctrica neta entre el interior y el exterior de la neurona y, por tanto, una diferencia de potencial eléctrico (potencial o voltaje de membrana). El potencial de equilibrio electroquímico entre estos gradientes se expresa mediante la ley de Nernst:

$$E_{\text{ion}} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{ion}]_{\text{ext.}}}{[\text{ion}]_{\text{int.}}} \quad , \quad (1.1)$$

donde R es la constante universal de los gases, T es la temperatura (en K), z es la valencia del ion, $F \approx 96\,480 \text{ C/mol}$ es la constante de Faraday e $[\text{ion}]$ es la concentración de la especie iónica.

Así, la corriente iónica a través de la membrana se puede expresar como:

$$I_{\text{ion}} = g_{\text{ion}}(V - E_{\text{ion}}) \quad , \quad (1.2)$$

siendo g_{ion} la conductancia del ion a través de la membrana (que depende

del voltaje y del tiempo), V el potencial de membrana y E_{ion} el potencial de equilibrio electroquímico. El término $(V - E_{\text{ion}})$ se conoce como fuerza de arrastre electroquímica.

Se pueden representar, entonces, las propiedades eléctricas de la membrana mediante un circuito equivalente (**Figura 2**).

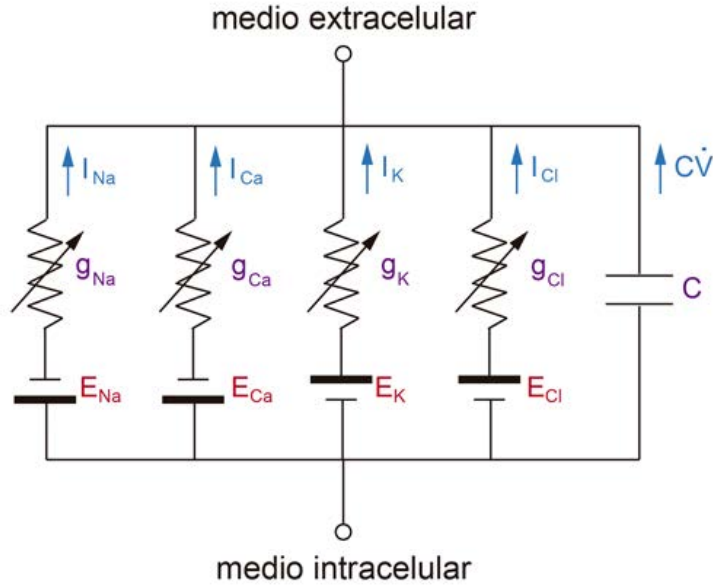


Figura 2: Circuito equivalente

Según las leyes de Kirchhoff:

$$I = C\dot{V} + I_{\text{Na}} + I_{\text{Ca}} + I_{\text{K}} + I_{\text{Cl}} \quad , \quad (1.3)$$

donde $C = Q/V$ es la capacidad de la membrana (Q es el exceso de carga de la membrana y V el potencial de membrana).

Obteniendo, de esta manera, la ecuación de un sistema dinámico:

$$C\dot{V} = I - \sum_i g_i(V - E_i) \quad , \quad (1.4)$$

donde el índice i de la suma corresponde a las distintas especies iónicas implicadas.

En ausencia de fuentes de corriente ($I = 0$):

$$E_{\text{K}} < E_{\text{Cl}} < V_{\text{reposo}} < E_{\text{Na}} < E_{\text{Ca}} \quad , \quad (1.5)$$

por lo que $I_{\text{Na}}, I_{\text{Ca}} < 0$ (hacia dentro de la neurona), $I_{\text{K}}, I_{\text{Cl}} > 0$ (hacia fuera).²

²Como el Cl^- es un ion negativo, la corriente I_{Cl} hacia fuera implica que dichos iones entran en la neurona.

El potencial de reposo se define a partir del equilibrio ($\dot{V} = 0$):

$$V_{\text{reposo}} = \frac{\sum_i g_i E_i}{\sum_i g_i} \quad , \quad (1.6)$$

así como la resistencia de entrada:

$$R_{\text{entrada}} = \frac{1}{g_{\text{entrada}}} = \frac{1}{\sum_i g_i} \quad . \quad (1.7)$$

Las corrientes hacia dentro de la neurona aumentan el potencial de membrana (*despolarización*) y las corrientes hacia fuera lo disminuyen (*hiperpolarización*).

La conductancia de los canales iónicos se regula por compuertas de voltaje (canales regulados por estímulo de voltaje). Las transiciones entre los estados abierto y cerrado de los canales de forma individual tiene carácter estocástico³ pero, a pesar de este carácter, para un conjunto suficientemente grande de canales la corriente neta puede expresarse como:

$$I = \bar{g}p(V - E) \quad , \quad (1.8)$$

donde p es la proporción media de canales abiertos, \bar{g} es la conductancia máxima y E es el potencial de inversión (potencial a partir del cual la corriente invierte su sentido y que para especies iónicas simples coincide con el potencial de equilibrio electroquímico de Nernst).

Los canales regulados por voltaje son, como hemos dicho, aquéllos sensibles al potencial de membrana y van a ser los responsables del potencial de acción. Estos canales tiene dos tipos de compuertas: las que activan o abren el canal (compuertas de activación) y las que inactivan o cierran el canal (compuertas de inactivación). Véase la **Figura 3**.

Si llamamos m a la probabilidad de que una compuerta de activación esté abierta ($m = 0$ corresponde a una compuerta no activada y $m = 1$ corresponde a una completamente activada) y llamamos h a la probabilidad de que una compuerta de inactivación esté abierta ($h = 0$ corresponde a inactivada y $h = 1$ corresponde a eliminar completamente la inactivación), podemos expresar la proporción de canales abiertos como:

$$p = m^a h^b \quad , \quad (1.9)$$

³Este hecho justifica, por sí mismo, que tengamos que considerar los ruidos y hacer un estudio estocástico del sistema, aunque existen otras fuentes de ruido, como justificaremos más adelante.

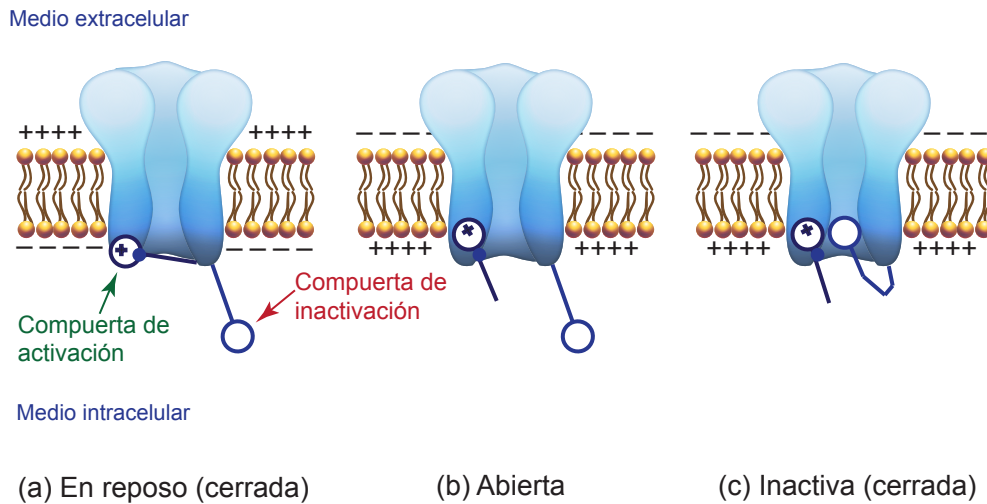


Figura 3: Canal regulado por voltaje

donde a es el número de compuertas de activación y b el de inactivación. Si el canal es de K^+ o de Cl^- , a la probabilidad de que una compuerta de activación esté abierta se le suele llamar n en lugar de m .

Cuando $b = 0$, la corriente a través del canal se llama persistente y cuando $b \neq 0$ se llama transitoria.

La dinámica de las variables de regulación, esto es, las de activación (m o n) y las de inactivación (h) se puede expresar mediante ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden:

$$\dot{m} = \frac{1}{\tau_m(V)} (m_\infty(V) - m) \quad , \quad (1.10)$$

$$\dot{h} = \frac{1}{\tau_h(V)} (h_\infty(V) - h) \quad , \quad (1.11)$$

donde el valor de m y h correspondientes al estado estacionario ($m_\infty(V)$ y $h_\infty(V)$) y las constantes de tiempo $\tau_m(V)$ y $\tau_h(V)$ se determinan experimentalmente.⁴

⁴La técnica experimental que permitió describir el comportamiento de las corrientes iónicas a través de membranas celulares es la llamada fijación de voltaje o *voltage-clamp*. Esta técnica permitió a Hodgkin y a Huxley deducir las ecuaciones que describen las corrientes iónicas a través de medidas en la membrana del axón gigante del calamar y conseguir el premio Nobel en Fisiología en 1963.

Toda esta fenomenología da lugar al concepto fundamental que caracteriza a la neurona como sistema excitable: el **potencial de acción** (también llamado en inglés *spike* y traducido como pico o, ¡qué horror!, espiga). El potencial de acción⁵ es un pico de potencial (de unos 110 mV) que dura del orden de 1 ms y tiene lugar cuando la despolarización de la membrana es suficientemente grande como para que el potencial de la membrana supere cierto umbral y se inicie un proceso de retroalimentación positivo. Tras el disparo de un potencial de acción, la membrana no puede volver a iniciar otro potencial de acción inmediatamente; es lo que se llama periodo refractario absoluto. Existe, además, un periodo refractario relativo (de varias decenas de milisegundos de duración) tras el potencial de acción en el cual, si no imposible, es más difícil que se vuelva a producir otro potencial de acción.

Los potenciales de acción son las únicas fluctuaciones del potencial de membrana que pueden propagarse grandes distancias y, al ser regenerados activamente, no sufren atenuación. Al llegar al final del axón hacen que se liberen neurotransmisores que producen la sinapsis y propagar, así, la señal de una neurona a otras.

1.2.2. Clasificación de Hodgkin de las neuronas

Antes incluso de la formulación matemática del modelo de neurona que propuso con Huxley, y de un estudio matemático de las bifurcaciones en este modelo, Hodgkin ya hizo un estudio de las bifurcaciones en los mecanismos de excitabilidad de las neuronas excitando éstas con pulsos de corriente de distintas amplitudes y estudiando el comportamiento de los disparos de los potenciales de acción [5] [1] [4]. De dicho estudio resultó una clasificación de tres clases de excitabilidad neuronal (o tipos de neurona) según la frecuencia media de disparo que, además, vamos a relacionar con el tipo de bifurcación:

- **Clase de excitabilidad 1 (*neurona de tipo I*):** la frecuencia de disparo de los potenciales de acción es función de la intensidad de la corriente aplicada, pudiendo ser dicha frecuencia arbitrariamente baja. La relación entre la intensidad de corriente aplicada y la frecuencia de disparo es continua (**Figura 4**). Esta clase se corresponde, fundamentalmente,

⁵Definición obtenida del texto de Dayan y Abbot “Theoretical Neuroscience”[2].

con una bifurcación de punto de silla.

- **Clase de excitabilidad 2 (*neurona de tipo II*):** la frecuencia de disparo de los potenciales de acción es relativamente insensible a la intensidad de la corriente aplicada, permaneciendo en una banda bastante estrecha. La relación entre la intensidad de corriente aplicada y la frecuencia de disparo muestra una discontinuidad (**Figura 4**). Esta clase se puede corresponder, fundamentalmente, con dos tipos de bifurcaciones: bien una bifurcación de punto de silla, bien una bifurcación de Hopf.
- **Clase de excitabilidad 3 (*neurona de tipo III*):** se produce el disparo de un único potencial de acción como respuesta a un pulso de corriente, aunque se puede conseguir un secuencia tónica de disparos de potenciales de acción para corrientes extremadamente altas (normalmente fuera del rango de aplicabilidad fisiológica). Esta clase se corresponde con un sistema que permanece estable en el rango de interés fisiológico.

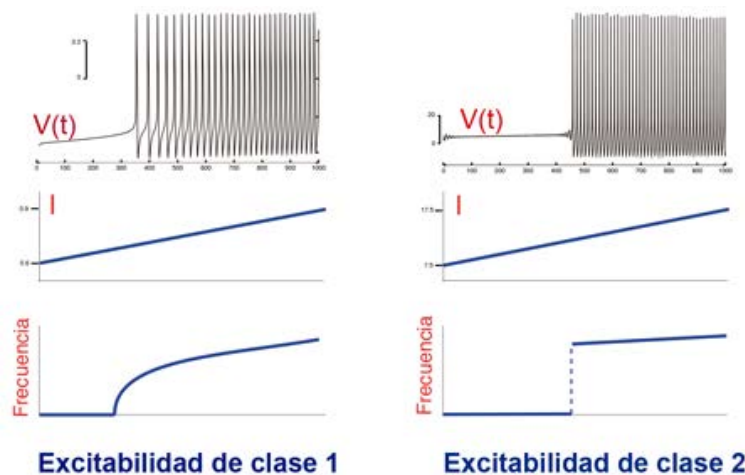


Figura 4: Excitabilidad neuronal de clases 1 y 2. Imagen tomada de [4] y editada.

Los modelos que vamos a detallar a continuación (Hodgkin-Huxley, FitzHugh-Nagumo y Hindmarsh-Rose), con los parámetros ajustados a neuronas del tálamo o de la corteza, se corresponden con una excitabilidad de clase 2 y a una bifurcación de Hopf.

1.2.3. Modelo de Hodgkin-Huxley

El modelo de Hodgkin-Huxley [6] para la generación del potencial de acción se basa en los experimentos que éstos realizaron y en los cuales usaron la

técnica de fijación de voltaje (*voltage-clamp*) con el axón gigante del calamar. A partir de los resultados obtenidos expresaron la corriente de membrana como la debida a tres corrientes iónicas principales: una corriente persistente de K^+ regulada por voltaje con cuatro compuertas de activación, una corriente transitoria de Na^+ regulada por voltaje con tres compuertas de activación y una de inactivación y, por último, una corriente óhmica de fuga I_L cuyos portadores de carga son, fundamentalmente, iones de Cl^- .

Las ecuaciones del modelo quedan [1] [2]:

$$C\dot{V} = I - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L) \quad , \quad (1.12)$$

$$\dot{n} = \frac{1}{\tau_n(V)} (n_\infty(V) - n) \quad , \quad (1.13)$$

$$\dot{m} = \frac{1}{\tau_m(V)} (m_\infty(V) - m) \quad , \quad (1.14)$$

$$\dot{h} = \frac{1}{\tau_h(V)} (h_\infty(V) - h) \quad , \quad (1.15)$$

siendo I la corriente aplicada. Los valores n_∞ , m_∞ , h_∞ , τ_n , τ_m , τ_h y las conductancias se obtienen experimentalmente. En el trabajo original de Hodgkin y Huxley, se expresaban \dot{n} , \dot{m} y \dot{h} en términos de unas funciones $\alpha(V)$ y $\beta(V)$ que describen la transición entre estados abierto y cerrado de los canales. En la **Figura 5** se muestra la generación del potencial de acción del modelo, así como la evolución de las variables de regulación, las conductancias y las corrientes.

Este modelo, si bien describe muy bien la fenomenología del comportamiento de la neurona y es bastante realista, no es cómodo para el estudio de las características de la neurona como sistema dinámico pues el espacio de las fases asociado al problema es de cuatro dimensiones y hace realmente farragoso analizar y entender las características dinámicas de la neurona como sistema excitable, además de resultar las simulaciones realizadas con este modelo muy costosas computacionalmente.

1.2.4. Modelo de FitzHugh-Nagumo

El modelo de FitzHugh-Nagumo [7] [8] [9] se propuso como una simplificación del modelo de neurona de Hodgkin-Huxley. FitzHugh obtiene el modelo modificando el oscilador no lineal de Bonhoeffer-van der Pool, resultando unas

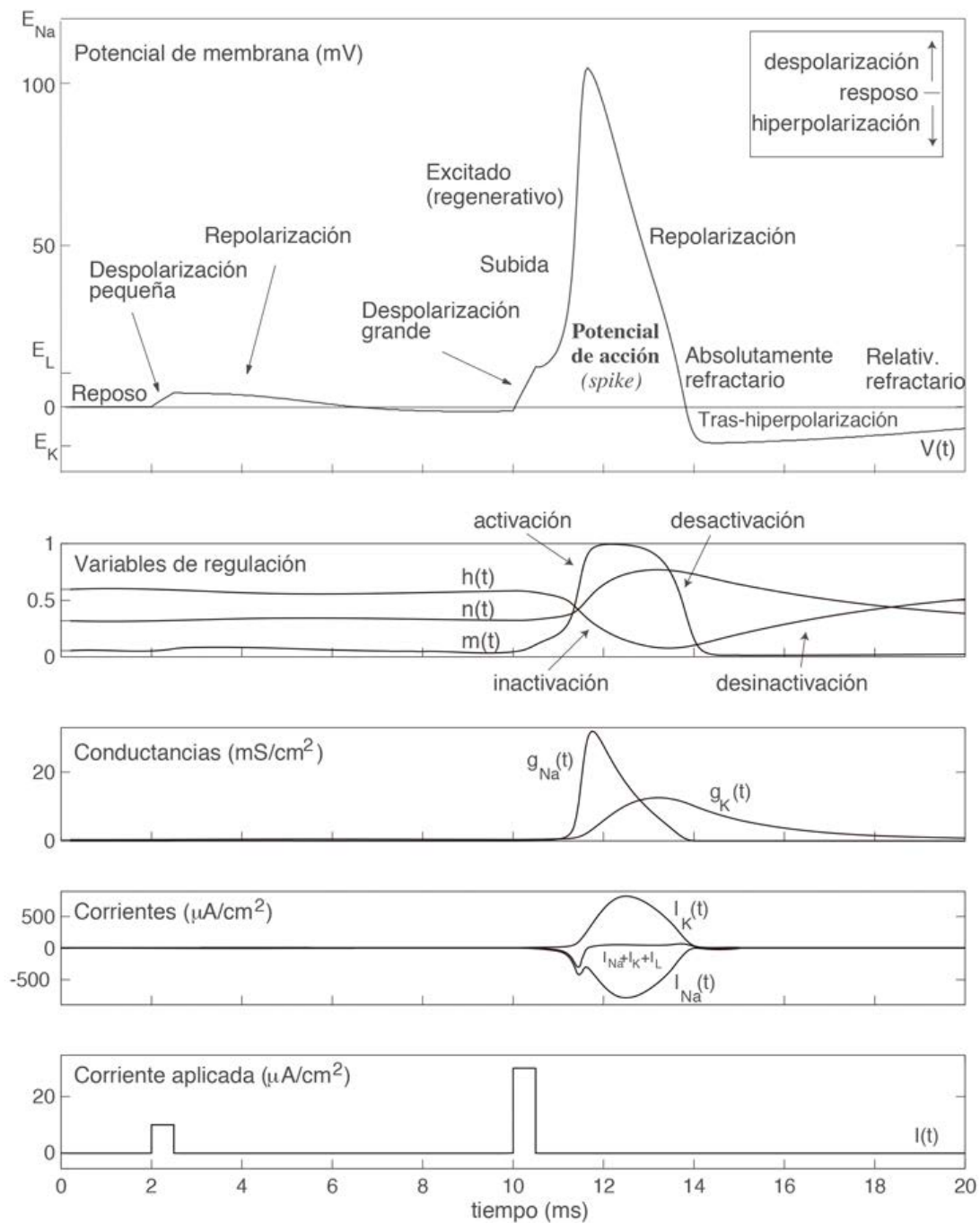


Figura 5: Potencial de acción en el modelo de Hodgkin-Huxley. Figura tomada del texto de Izhikevich, “Dynamical Systems in Neuroscience”[1] y editada.

ecuaciones para el modelo [9]:

$$\begin{cases} \dot{V} = V - \frac{1}{3}V^3 - W + I \\ \dot{W} = a(bV - cW) + d \end{cases}, \quad (1.16)$$

donde la variable I corresponde a la corriente de membrana, V imita el comportamiento del potencial de membrana y W imita la activación de una corriente saliente (variable de recuperación). a , b , c y d son constantes que para una neurona suelen tomar los valores: $a = 0.08$, $b = 1$, $c = 0.8$ y $d = 0.056$.

El hecho de tener un modelo con tan solo dos dimensiones en el espacio de las fases hace mucho más fácil el estudio dinámico del sistema.

Las isoclinas nulas resultan:

$$\begin{cases} W = V - \frac{1}{3}V^3 + I \\ W = \frac{d}{ac} + \frac{b}{c}V = 0.875 + 1.25V \end{cases}, \quad (1.17)$$

esto es, una función cúbica ($\dot{V} = 0$) y una recta ($\dot{W} = 0$) que intersectan en el punto de equilibrio. En la **Figura 6** podemos observar el diagrama de fases y la correspondencia del estado fisiológico del sistema con las trayectorias correspondientes a distintos estado iniciales.

Cuando el valor de I es pequeño, el punto de equilibrio está en la rama izquierda de la isoclina nula $\dot{V} = 0$, resultando el equilibrio estable y el sistema permanece en equilibrio. Al aumentar I , el punto de equilibrio pasa a estar en la rama central de la isoclina nula $\dot{V} = 0$, siendo inestable y dando lugar a un ciclo límite que produce el disparo periódico de potenciales de acción: se produce una bifurcación de Hopf. Si se sigue aumentando I , se pasa a la rama derecha de la isoclina nula $\dot{V} = 0$ que es, de nuevo, estable y se bloquea el disparo de los potenciales de acción. Véase la **Figura 7**. Este modelo, a pesar de la gran simplificación matemática, explica algunas de las características importantes del potencial de acción y permite un gran avance en el estudio dinámico de la neurona como sistema excitable.

1.2.5. Modelo 2D de Hindmarsh-Rose

Uno de los aspectos que cabe mejorar del modelo de FitzHugh-Nagumo es que, dado el gran recorrido que tiene la trayectoria en el espacio de las fases entre las dos isoclinas nulas, el periodo absolutamente refractario dura mucho

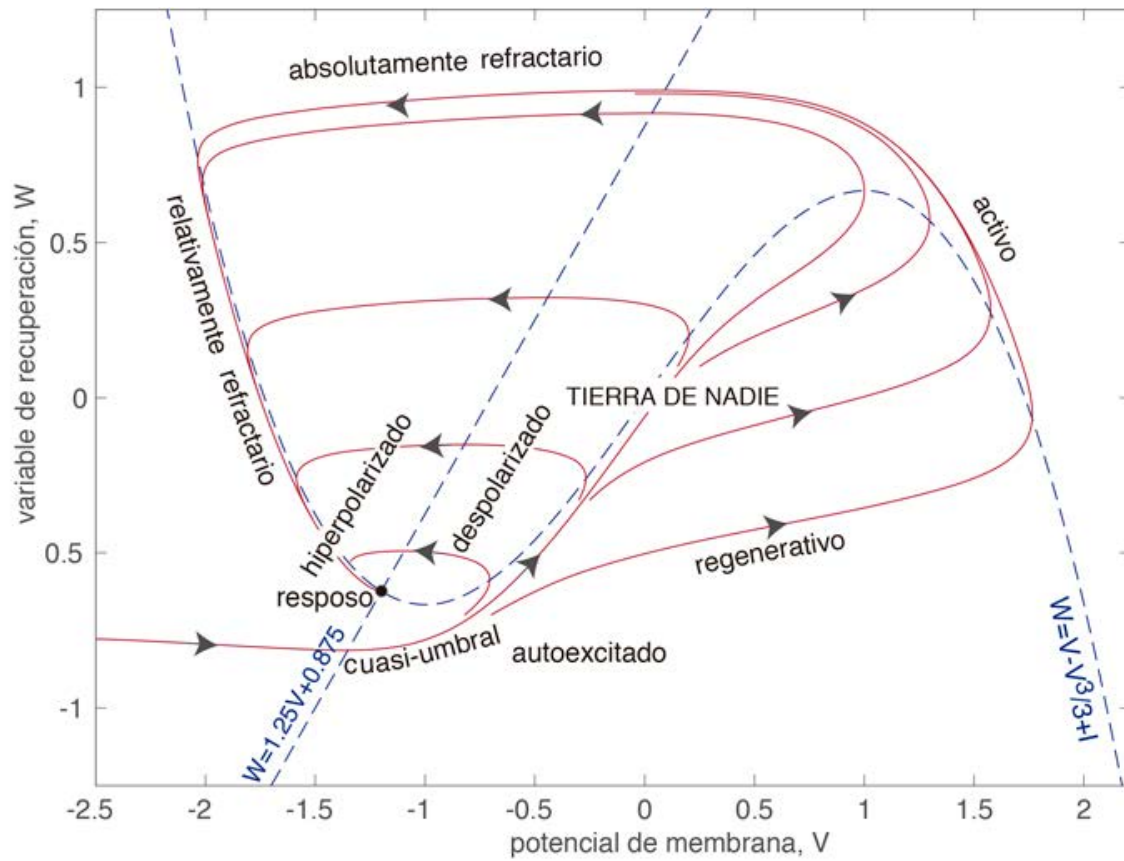


Figura 6: Diagrama de fases y de estado fisiológico del modelo de FitzHugh-Nagumo para distintos estado iniciales. Las líneas discontinuas representan las isoclinas nulas. Figura tomada de [9] y editada.

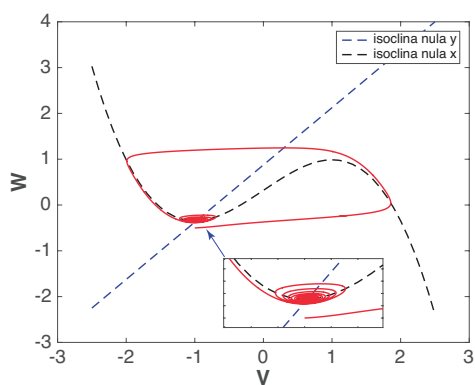
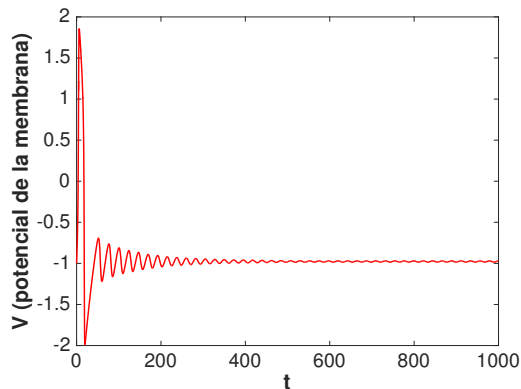
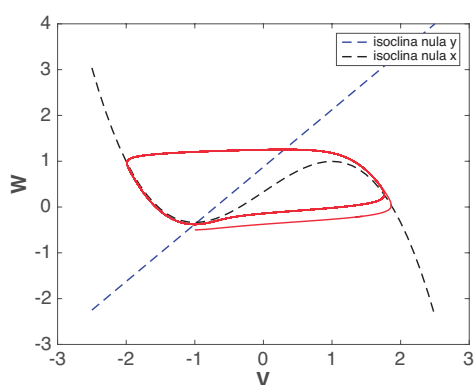
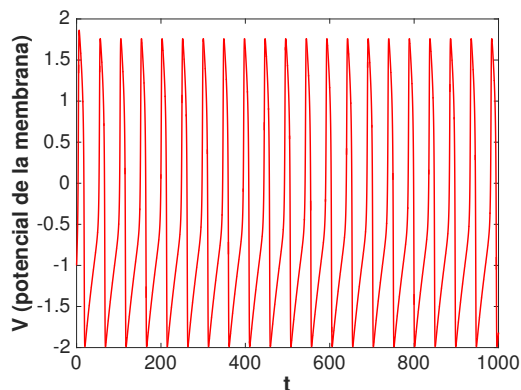
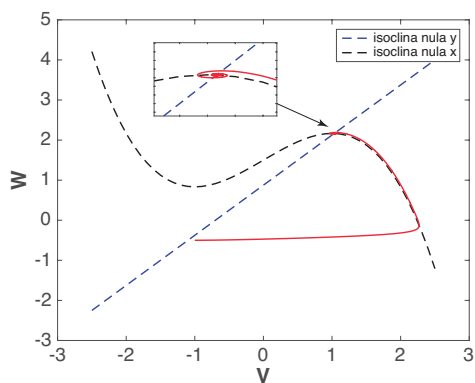
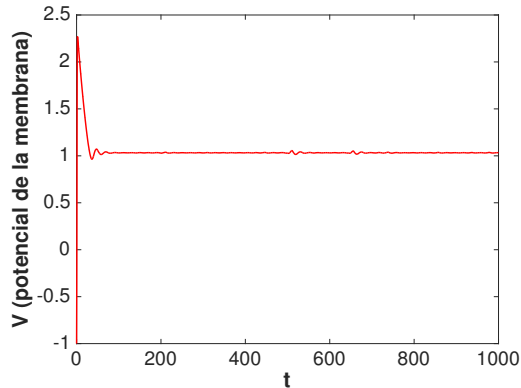
(a) Espacio de las fases con $I = 0.32$ (b) Potencial de membrana con $I = 0.32$ (c) Espacio de las fases con $I = 0.33$ (d) Potencial de membrana con $I = 0.33$ (e) Espacio de las fases con $I = 1.5$ (f) Potencial de membrana con $I = 1.5$

Figura 7: Bifurcación de Hopf al aumentar I en el modelo de FitzHugh-Nagumo. En (a) y (b) se muestran, respectivamente, el diagrama de fase y la evolución temporal del potencial de membrana para una intensidad $I = 0.32$ (por debajo del umbral de la bifurcación de Hopf). En (c) y (d) se muestran, respectivamente, el diagrama de fase y la evolución temporal de la membrana para una intensidad $I = 0.33$ (por encima del umbral de la bifurcación de Hopf). En (e) y (f) se muestran, respectivamente, el diagrama de fase y la evolución temporal de la membrana para una intensidad $I = 1.5$.

más de lo que se mide en los experimentos y de lo que reflejan modelos más realistas (como el de Hodgkin-Huxley). Hindmarsh y Rose [10][11] proponen, entonces, un modelo en el que la recuperación es más rápida introduciendo una función de segundo grado (una parábola) en la variable de recuperación, en lugar de la función lineal del modelo de FitzHugh-Nagumo.

Las ecuaciones (adimensionales) correspondientes a este modelo son:

$$\begin{cases} \dot{x} = y - ax^3 + bx^2 + I \\ \dot{y} = c - dx^2 - y \end{cases}, \quad (1.18)$$

donde x representa el potencial de membrana e y la variable de recuperación. a , b , c y d son constantes.

En la **Figura 8** tenemos una representación del espacio de las fases para $a = 1$, $b = 3$, $c = 1$ y $d = 5$. Los puntos de equilibrio son: el nodo estable A ($x_A = -1.6$), el punto de silla B (con $x_B = -1$) y la espiral inestable C ($x_C = 0.6$).

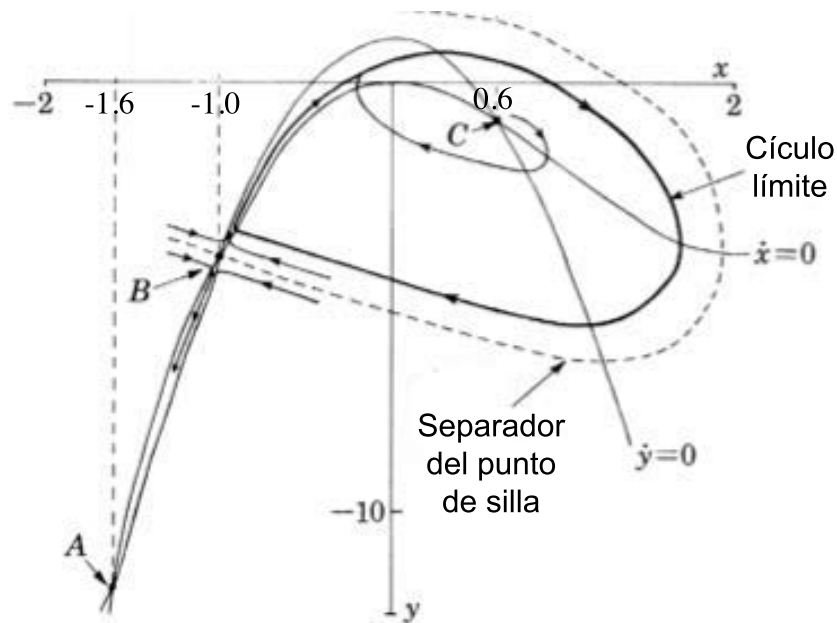


Figura 8: Representación del espacio de las fases del modelo de Hindmarsh-Rose en dos dimensiones para $a = 1$, $b = 3$, $c = 1$ y $d = 5$. Los puntos de equilibrio son: el nodo estable A ($x_A = -1.6$), el punto de silla B (con $x_B = -1$) y la espiral inestable C ($x_C = 0.6$). Figura tomada de [11] y editada.

En la **Figura 9** tenemos la solución numérica del sistema (1.18) para $a = 1$, $b = 3$, $c = 1$ y $d = 5$, con un pulso de corriente de $I = 1$.

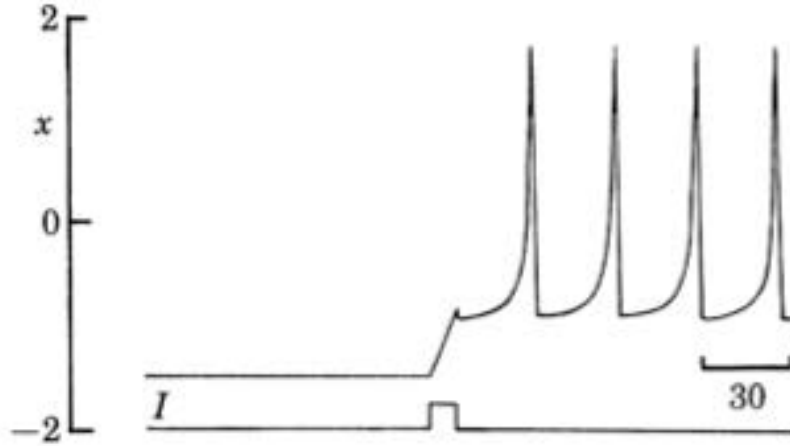


Figura 9: Solución numérica del sistema (1.18) para $a = 1$, $b = 3$, $c = 1$ y $d = 5$, con un breve pulso de corriente de $I = 1$. Figura tomada de [11].

1.2.6. Modelo 3D de Hindmarsh-Rose

Hindmarsh y Rose [11] proponen otra modificación en el modelo que permiten simular otras propiedades observadas en los potenciales de acción de las neuronas (sus propuestas y resultados se apoyan experimentalmente en el estudio de neuronas de varios moluscos, como los caracoles de estanque del género *Lymnaea*). Estas propiedades son, básicamente, una hiperpolarización por debajo del valor inicial x_1 tras el disparo del potencial de acción y, sobre todo, el disparo de ráfagas de potenciales de acción.

Las ráfagas son ampliamente observadas en multitud de experimentos con neuronas y, para poder modelar este comportamiento, Hindmarsh y Rose piensan en añadir una tercera dimensión en el espacio de las fases (una nueva variable dinámica) en cuya *dirección* se extendería el ciclo límite y proponen una tercera ecuación diferencial:

$$\begin{cases} \dot{x} = y - ax^3 + bx^2 - z + I \\ \dot{y} = c - dx^2 - y \\ \dot{z} = r(s(x - x_1) - z) \end{cases}, \quad (1.19)$$

donde la nueva variable z tiene una dinámica más lenta (dada por un valor pequeño de la constante r), s es constante y x_1 es un valor de equilibrio de la variable x . Fisiológicamente, la variable z se interpreta como una corriente saliente de K^+ debido a una entrada de iones de Ca^{2+} en la neurona al des-

polarizarse la membrana entre disparos del potencial de acción (corriente de K^+ activada por Ca^{2+}).

Al subsistema formado por las dos primeras ecuaciones (las correspondientes a \dot{x} e \dot{y}) se le suele llamar subsistema rápido.

En la **Figura 10** tenemos la representación esquemática de un ciclo de ráfagas y las proyecciones en el plano xy de los diagramas de fases correspondientes.

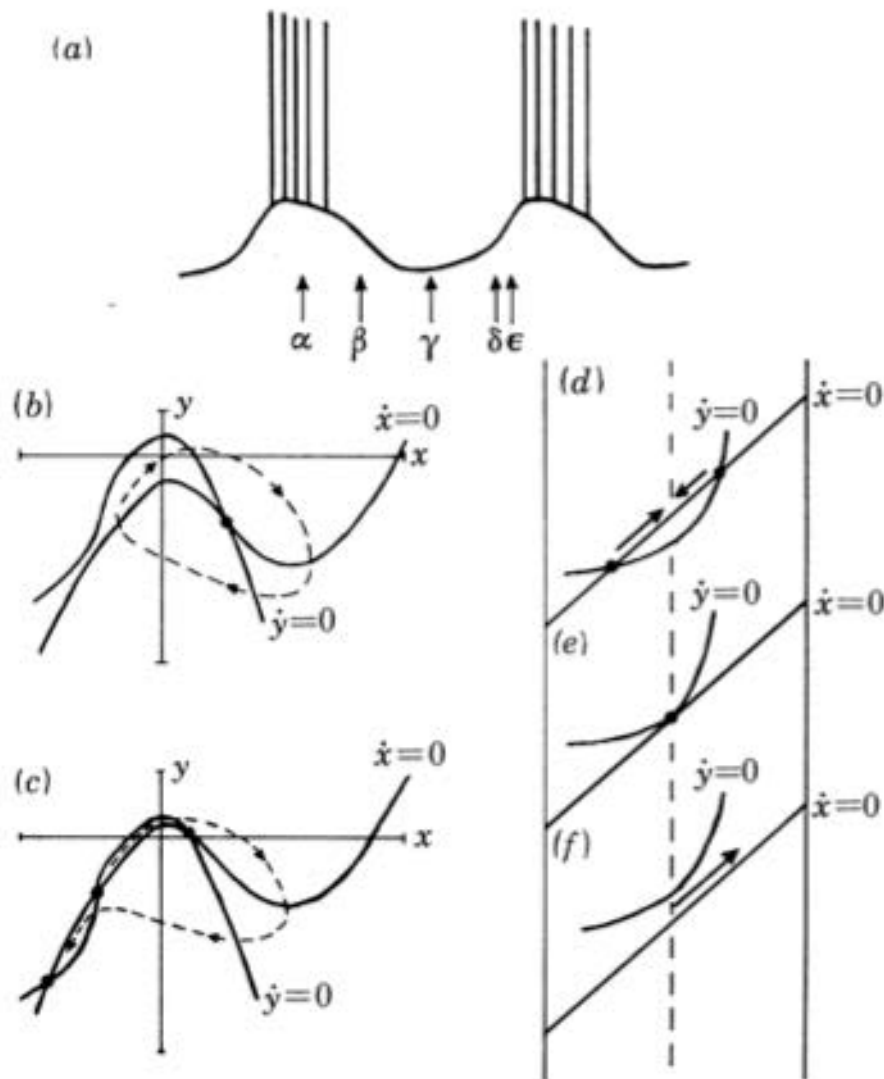


Figura 10: Representación esquemática de un ciclo de ráfagas (a) y las proyecciones en el plano xy de los diagramas de fases correspondientes a los tiempos α (b), β (c), γ (d), δ (e) y ϵ (f). Figura tomada de [11].

Una característica que ofrecen las ráfagas generadas es que, para ciertos valores altos de I , los potenciales de acción de las ráfagas no siguen un patrón

aparente, generándose una estructura aleatoria de disparos.

Existen otras características observadas experimentalmente que se dan en este modelo sin necesidad de más modificaciones. Aunque lo esencial para este trabajo es una forma de potencial de acción más realista que la de FitzHugh-Nagumo y, sobre todo, la generación de ráfagas. Estas características y un modelo relativamente asequible matemáticamente (al menos, en cuanto a coste computacional para la resolución numérica y porque el espacio de fases tridimensional es visualizable) justifican la elección del modelo para este trabajo.

En lo que sigue, cuando hagamos referencia al modelo de Hindmarsh-Rose estaremos hablando del modelo 3D. En este modelo, la variable x que emula el potencial de membrana tiene unidades arbitrarias (así como y , z y las corrientes) al ser el modelo adimensional.

1.3. Modelo de actuación del campo magnético externo sobre las neuronas

La actuación de los campos magnéticos sobre la neurona se modela introduciendo un término de corriente por excitación externa ($I_{\text{ext.}}$) en la primera ecuación del modelo (1.19):

$$I = I_0 + I_{\text{ext.}} \quad , \quad (1.20)$$

donde I_0 es la corriente producida por el estímulo procedente del exterior.

La estimulación magnética estática (SMS) consiste en la aplicación de un imán en las proximidades del cráneo o, en el caso de una sola neurona, en las proximidades de la misma. La SMS, básicamente, afecta sólo a los canales regulados por Ca^{2+} al cambiar la orientación de dichos canales debido a su momento magnético [12]. De esta forma, actúa sobre la variable lenta de nuestro modelo (z). Esta modificación se puede introducir en las ecuaciones del modelo como un término lineal en x en la primera ecuación con una constante de acoplamiento k entre la membrana de la neurona y el campo magnético aplicado. Así, la corriente I de la primera ecuación del modelo (1.19) contiene un término $I_{\text{ext.}}$.

$$I_{\text{ext.}} = -kx \quad . \quad (1.21)$$

En este modelo se ha tomado un acoplamiento estático como primera aproximación (aplicando el imán durante tiempo suficiente como para alcanzar el estado estacionario) aunque este acoplamiento puede depender del tiempo en modelos más avanzados y se incorpora una nueva ecuación diferencial al sistema[13].

La TMS consiste en la aplicación de una bobina, a través de la cual se hace circular un pulso de corriente, sobre el cráneo o cerca de la neurona. La TMS es producida por un pulso de corriente que genera el campo magnético variable de la bobina gracias a la ley de Ampère y este campo magnético acaba induciendo, gracias a la ley de Faraday, un pulso de corriente en la neurona con cierto desfase y, claro está, distinta amplitud (aunque proporcional a la del pulso original). La TMS puede funcionar mediante pulsos rectangulares y pulso sinusoidales.

Para un pulso rectangular aplicado en t_1 y de duración $t_2 - t_1$ que genera un excitación externa $I_{\text{ext.}}$ en la membrana de la neurona:

$$I_{\text{ext.}}(t) = \begin{cases} A_0 & , \text{ si } t_1 < t < t_2 \\ 0 & , \text{ en otro caso} \end{cases} . \quad (1.22)$$

Para un pulso sinusoidal aplicado en t_1 y de duración $t_2 - t_1$:

$$I_{\text{ext.}}(t) = \begin{cases} A_0 \cos\left(\frac{2\pi}{t_2 - t_1}t\right) & , \text{ si } t_1 < t < t_2 \\ 0 & , \text{ en otro caso} \end{cases} . \quad (1.23)$$

(También se puede generar un pulso de medio periodo.)

Más interesante es la aplicación repetitiva de la TMS de forma periódica (rTMS) y consistirá en un tren de pulsos periódico, ya sean pulsos rectangulares o sinusoidales. Para pulsos de duración d_1 y equiespaciados d_2 tendremos un periodo $T = d_1 + d_2$. Así, el tren de pulsos rectangulares genera una excitación externa sobre la membrana:

$$I_{\text{ext.}}(t) = \begin{cases} A_0 & , \text{ si } nT < t < nT + d_1 \\ 0 & , \text{ en otro caso} \end{cases} , \text{ con } n = 0, 1, 2, \dots \quad (1.24)$$

Para un tren de pulsos sinusoidales:

$$I_{\text{ext.}}(t) = \begin{cases} A_0 \cos\left(\frac{2\pi}{d_1}(t - nT)\right) & , \text{ si } nT < t < nT + d_1 \\ 0 & , \text{ en otro caso} \end{cases} , \text{ con } n = 0, 1, 2, \dots \quad (1.25)$$

1.4. Modelo de Hindmarsh-Rose con estimulación magnética

Disponemos ya de una forma de modelar el comportamiento dinámico de la neurona (modelo de Hindmarsh-Rose) y de una forma de modelar la estimulación magnética externa. Podemos pasar, entonces, a tratar el modelo de neurona incorporando la estimulación magnética de forma determinista (sin ruido) y de forma estocástica (incorporando ruido).

1.4.1. Modelo determinista

Las ecuaciones con las que podemos describir el modelo son:

$$\begin{cases} \dot{x} = y - ax^3 + bx^2 - z + i_0 + I_{\text{ext.}} \\ \dot{y} = c - dx^2 - y \\ \dot{z} = r(s(x - x_1) - z) \end{cases}, \quad (1.26)$$

donde $I_{\text{ext.}}$ es la corriente inducida por la estimulación magnética e i_0 es la corriente debida al estímulo sensorial.

Para trabajar numéricamente, tomamos valores de los parámetros correspondientes a neuronas del tálamo [15]:

$$a = 1, \quad b = 3, \quad c = 1, \quad d = 5, \quad r = 0.006, \quad s = 4, \quad x_1 = -1.6$$

quedando las ecuaciones del modelo:

$$\begin{cases} \dot{x} = y - x^3 + 3x^2 - z + i_0 + I_{\text{ext.}} \\ \dot{y} = 1 - 5x^2 - y \\ \dot{z} = 0.006(4(x + 1.6) - z) \end{cases}, \quad (1.27)$$

Si llamamos $I = i_0 + I_{\text{ext.}}$, obtenemos las isoclinas nulas:

$$\begin{cases} y = x^3 - 3x^2 + z - I & \rightarrow \text{isoclina nula } x \\ y = 1 - 5x^2 & \rightarrow \text{isoclina nula } y \\ z = 4(x + 1.6) & \rightarrow \text{isoclina nula } z \end{cases}. \quad (1.28)$$

Los puntos de equilibrio son las intersecciones de las isoclinas nulas y cumplen las ecuaciones:

$$\begin{cases} x_0^3 + 2x_0^2 + 4x_0 = I - 5.4 \\ y_0 = 1 - 5x_0^2 \\ z_0 = 4(x_0 + 1.6) \end{cases}. \quad (1.29)$$

Usando de teorema de Harman-Grobman de linealización en torno al punto de equilibrio mediante el jacobiano del sistema

$$J = \begin{pmatrix} -3x_0^2 + 6x_0 & 1 & -1 \\ -10x_0 & -1 & 0 \\ 0.024 & 0 & -0.006 \end{pmatrix}, \quad (1.30)$$

podemos clasificar y estudiar la estabilidad de los puntos de equilibrio. Para ello, calculamos los autovalores del jacobiano a partir de la ecuación característica:

$$\begin{aligned} |J - \lambda\mathbb{I}| = 0 \quad \rightarrow \\ \lambda^3 + (1.006 - 6x_0 + 3x_0^2)\lambda^2 + (0.03 + 3.964x_0 + 3.018x_0^2)\lambda \\ + (0.024 + 0.024x_0 + 0.018x_0^2) = 0 \end{aligned} \quad (1.31)$$

Para $I \approx 1.32$ ($x_0 \approx -1.3161$) encontramos la bifurcación de Hopf (el ciclo límite se desestabiliza al pasar a ser positiva la parte real de λ).

1.4.2. Modelo estocástico

Como se ha comentado anteriormente, los canales iónicos sufren fluctuaciones, es decir, tienen carácter estocástico. Asimismo, existen fluctuaciones en la excitabilidad y la ya mencionada aleatoriedad en la estructura de disparos de las ráfagas (en el intervalo entre disparos o ISI, esto es, *interspike interval*). Además, en cualquier experimento electrofisiológico con montaje electromagnético se producen ruidos de carácter electrónico, ambientales, etc. Este carácter estocástico justifica el hecho de incluir el ruido en las ecuaciones del modelo [14] [18].

Sin embargo, el ruido puede ser un aliado a la hora de mejorar la señal en la neurona en lugar de ser un estorbo. Por una parte, un ruido de una intensidad adecuada puede hacer que se produzcan disparos de forma oscilatoria y mantenida aunque el sistema esté por debajo del umbral de la bifurcación de Hopf en la que se entra en el ciclo límite. De esta manera, se pueden llegar a procesar señales sensoriales débiles que en principio no son lo bastante intensas como para producir un tren de disparos de potenciales de acción. Por otra parte, para señales periódicas (como las producidas por rTMS) en presencia de ruido se da resonancia estocástica, por lo que se refuerza positiva-

mente la señal sensorial a frecuencias próximas a las de la excitación periódica externa[15][16].

Entonces, no sólo hay que tener en cuenta el carácter estocástico del sistema sino que es conveniente una fuente de ruido para reforzar la señal de las neuronas. En este trabajo trabajamos con fuentes de ruido blanco gaussiano.

Las ecuaciones con las que podemos describir el modelo son:

$$\begin{cases} \dot{x} = y - x^3 + 3x^2 - z + I_0 + I_{\text{ext.}} \\ \dot{y} = 1 - 5x^2 - y \\ \dot{z} = 0.006(4(x + 1.6) - z) \end{cases}, \quad (1.32)$$

donde introducimos un ruido blanco a partir de un proceso de Wiener:

$$I_0 = i_0 + \sigma \frac{dW_t}{dt} = i_0 + \sigma \xi_t, \quad (1.33)$$

con $\langle \xi_t \rangle = 0$, $\langle \xi_t \xi_s \rangle = \delta(t - s)$ y donde σ es la intensidad del ruido. $I_{\text{ext.}}$ es la corriente inducida por la estimulación magnética e i_0 es la corriente debida al estímulo sensorial [15] [16] [17].

Para analizar las posibles bifurcaciones de origen estocástico estudiamos la distribución de probabilidad estacionaria y podemos centrarnos en el subsistema rápido, ya que la dinámica de la variable z es mucho más lenta que la de x e y , de forma que apenas supondría un sesgo en la dinámica de x que se puede asumir dentro de la variable I_0 [16]. Además estudiamos el sistema sin estimulación magnética, esto es, $I_{\text{ext.}} = 0$, pues la estimulación magnética sólo haría que el sistema pasara de una zona a otra de la bifurcación que pudiera manifestarse gracias al ruido y no cambiaría en esencia la distribución estacionaria de probabilidad [16] [17]. Así, el subsistema rápido estocástico en ausencia de estimulación magnética ($I_{\text{ext.}} = 0$) queda:

$$\begin{cases} \dot{x} = y - x^3 + 3x^2 + i_0 + \sigma \xi_t \\ \dot{y} = 1 - 5x^2 - y \end{cases}, \quad (1.34)$$

de donde deducimos la ecuación de Fokker-Planck asociada para la distribución de probabilidad $p(x, y, t)$:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} [(y - x^3 + 3x^2 + i_0) p] - \frac{\partial}{\partial y} [(1 - 5x^2 - y) p] + \frac{1}{2} \sigma^2 \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} \quad (1.35)$$

Podemos solucionarla numéricamente (usando el método de elementos finitos) con condiciones de contorno naturales:

$$p(x, y, t) \rightarrow 0 \quad \text{para} \quad x, y \rightarrow \pm\infty, \quad (1.36)$$

esto es, densidad de probabilidad nula para x e y suficientemente grandes, y con la condición inicial (distribución gaussiana bidimensional):

$$p(x, y, 0) = \frac{1}{2\pi\sigma_x\sigma_y} \exp\left(-\frac{(x - \mu_x)^2}{2\sigma_x^2}\right) \exp\left(-\frac{(y - \mu_y)^2}{2\sigma_y^2}\right) \quad , \quad (1.37)$$

siendo μ_i los valores medios de las variables i y σ_i^2 las varianzas de estas variables i .

Para un tiempo suficientemente grande en la simulación llegamos a la solución estacionaria.

Se podría intentar resolver la ecuación estacionaria para obtener la distribución estacionaria:

$$0 = \frac{\partial}{\partial x} [(y - x^3 + 3x^2 + i_0) p_{\text{est.}}] + \frac{\partial}{\partial y} [(1 - 5x^2 - y) p_{\text{est.}}] - \frac{1}{2}\sigma^2 \frac{\partial^2 p_{\text{est.}}}{\partial x^2} \quad . \quad (1.38)$$

Para ello, se tomaría la corriente de probabilidad:

$$\mathbf{J}_{\text{est.}} = \left((y - x^3 + 3x^2 + i_0) p_{\text{est.}} - \frac{1}{2}\sigma^2 \frac{\partial p_{\text{est.}}}{\partial x}, (1 - 5x^2 - y) p_{\text{est.}} \right) \quad (1.39)$$

y la ecuación de Fokker-Planck nos quedaría, para la solución estacionaria:

$$\nabla \cdot \mathbf{J}_{\text{est.}} = 0 \quad . \quad (1.40)$$

El problema, aquí, son las condiciones de contorno. Ni para nuestro caso, que son condiciones de contorno naturales (contorno inalcanzable aunque $t \rightarrow \infty$), podemos hacer $\mathbf{J}_{\text{est.}} = 0$ en el contorno, como en el caso unidimensional [19]. Así que estaríamos abocados a usar métodos numéricos.

Estudiamos, entonces, el comportamiento de la solución estacionaria para distintos valores de i_0 y vemos si se da la bifurcación de origen estocástico (llamada bifurcación-P) que hace que la distribución de probabilidad estacionaria pase de ser unimodal (un solo pico en la densidad de probabilidad) a multimodal (varios picos).

2. Objetivos y métodos

2.1. Objetivos

Este trabajo tiene como objetivo el estudio numérico determinista y estocástico de un sistema excitable sometido a estímulos externos (ruido blanco

gaussiano más excitación externa periódica y aperiódica) como modelo de comportamiento de una neurona bajo estimulación magnética (rTMS y SMS). El modelo de neurona elegido es el modelo tridimensional de Hindmarsh-Rose.

Para estudiar la dinámica del sistema sin y con ruido externo (fluctuaciones externas) se realizan integraciones numéricas de las ecuaciones deterministas y estocásticas. A partir de estas soluciones numéricas, se realiza un análisis de los diagramas de fases y de las soluciones temporales extrayendo las correspondientes consecuencias fisiológicas.

2.2. Métodos

2.2.1. Estudio determinista de la dinámica del sistema

Para hacer el estudio determinista, obtuvimos la solución numérica, usando MATLAB/OCTAVE, de las ecuaciones no lineales del sistema. Se resolvió el sistema de ecuaciones diferenciales mediante integración numérica por un método de Runge-Kutta-Fehlberg de cuarto orden implementado como ODE45 en MATLAB/OCTAVE.

Para el análisis, realizamos una representación de las soluciones temporales y del espacio de las fases para los distintos campos externos aplicados (así como las proyecciones en distintos planos de interés del espacio de las fases). Asimismo, se calculó y representó el diagrama de bifurcación de la tensión de membrana tomando la intensidad de la corriente como parámetro de control.

El código correspondiente a estos cálculos numéricos se muestran en el **Apéndice A**.

2.2.2. Estudio estocástico del sistema

Para hacer el estudio estocástico, obtuvimos la solución numérica, usando MATLAB/OCTAVE, de las ecuaciones diferenciales estocásticas. Se resolvió el sistema de ecuaciones diferenciales mediante integración numérica por un método de Runge-Kutta-Fehlberg de cuarto orden. El ruido que tomamos es un ruido blando gaussiano generado mediante ordenador a partir del método `mt19937ar` incorporado por MATLAB. Para el análisis, representamos las soluciones temporales y del espacio de las fases para las distintos campos externos aplicados y para distintas amplitudes del ruido (así como las proyecciones en

distintos planos de interés del espacio de las fases).

Para detectar los fenómenos de resonancia estocástica y la posible modulación de la señal con el ruido, calculamos y representamos histogramas de los intervalos entre disparos de los potenciales de acción (ISI o *interspike interval*). Asimismo, para detectar componentes periódicas y resonancias a ciertas frecuencias, calculamos la transformada rápida de Fourier (FFT) de la solución temporal.

Por otra parte, resolvemos numéricamente la ecuación de Fokker-Planck usando el método de elementos finitos incorporado en el programa MATHEMATICA para obtener la distribución estacionaria de probabilidad de disparos de las neuronas según distintos valores de la intensidad I e hicimos una representación de las distribuciones para su análisis.

El código correspondiente a estos cálculos numéricos se muestran en el **Apéndice A**.

3. Resultados y discusión

Presentamos, ahora, los resultados numéricos obtenidos al simular el sistema, esto es, el modelo de neurona de Hindmarsh-Rose. En primer lugar, estudiamos el sistema determinista sin estimulación magnética para pasar a estudiar el sistema sometido estimulación magnética estática (SMS), que es aperiódica, y estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), que es periódica. Más adelante estudiamos el sistema estocástico (añadiendo un ruido blanco gaussiano), igualmente, sin estimulación magnética y bajo estimulación magnética.

3.1. Estudio determinista

3.1.1. Estudio numérico del sistema determinista sin estimulación magnética

El sistema determinista no sometido a estimulación magnética no aporta realmente ninguna novedad, pues está ampliamente estudiado como se puede ver en la literatura y en la introducción de este mismo trabajo. Sin embargo, nos sirve como base de la exposición general de los resultados para poder

comprobar las propiedades fundamentales del sistema dinámico anteriormente expuestas y para comparar el sistema cuando se somete a estimulación magnética y cuando se añade ruido. Por tanto, cabe hacer un análisis detallado del comportamiento del sistema determinista sin estimulación magnética. Asimismo, sirve para mostrar las distintas herramientas de análisis (evolución temporal del potencial de membrana, diagramas de fases, histogramas de ISI y transformadas rápidas de Fourier).

El sistema determinista sin estimulación magnética se corresponde con las ecuaciones (1.27) tomando $I_{\text{ext.}} = 0$ y, por tanto, $I = i_0$.

En primer lugar, representamos en la **Figura 11** el diagrama de bifurcación para el potencial de membrana $x(t)$ tomando como parámetro de control la intensidad $I = i_0$.⁶ Se observa cómo la bifurcación (de Hopf) tiene lugar a partir de un valor de $I \approx 1.32$.

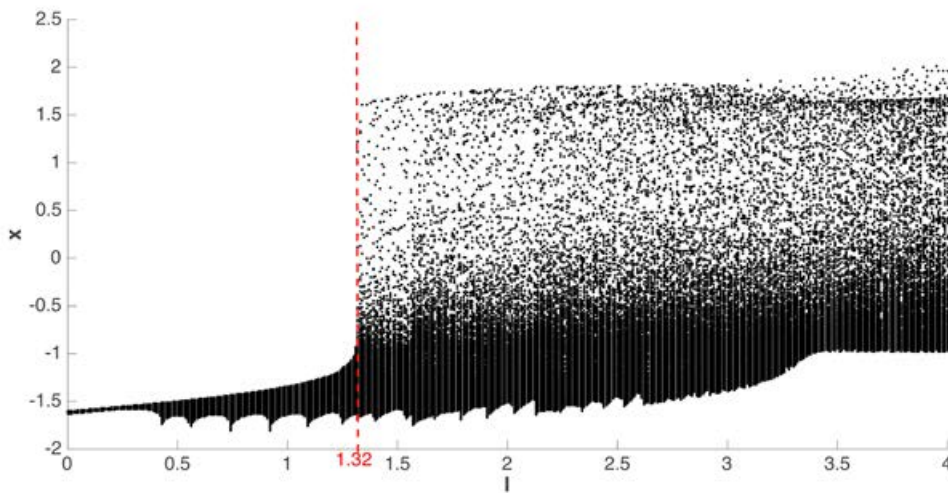


Figura 11: Diagrama de bifurcación del potencial de membrana $x(t)$, para el sistema determinista sin estimulación magnética, tomando como parámetro de control $I = i_0$. Se observa cómo la bifurcación tiene lugar a partir de un valor de $I \approx 1.32$.

Si calculamos⁷ la evolución temporal del potencial de membrana para distintos valores de $I = i_0$ podemos ver cómo el sistema pasa de evolucionar hacia

⁶El código empleado para dicha representación de muestra en el **Apéndice A.2**.

⁷Todos los cálculos de evolución temporal del potencial de membrana, diagramas de fases, histogramas de ISI y transformadas rápidas de Fourier, tanto para el sistema determinista como el estocástico y con y sin estimulación magnética, se realizan con el código mostrado en el **Apéndice A.1** haciendo leves modificaciones (cambiando el comentario del código).

en equilibrio estable (hacia $x_1 = -1.6$) dejando de dispararse el potencial de acción (antes de la bifurcación, para $i_0 = 1.31$) a una repetición periódica de los disparos al alcanzarse un ciclo límite (tras la bifurcación, para $i_0 = 1.32$). Para valores superiores de $I = i_0$ el sistema presenta ráfagas de disparos ya sean periódicas (como para $i_0 = 2.00$) o caóticas (como para $i_0 = 3.00$). En la **Figura 12** se puede observar la evolución del potencial de membrana para los casos que acabamos de comentar. El potencial de la membrana $x(t)$ se da en unidades arbitrarias.

Representando el diagrama de fases (**Figura 13**) podemos ver cómo el sistema sufre una bifurcación de Hopf al pasar del valor $i_0 = 1.31$ al valor $i_0 = 1.32$. Mostramos las proyecciones del espacio de fases en el plano xy y el xz . Para $i_0 = 1.31$ la trayectoria del sistema realiza una serie de ciclos (superpuestos en valores crecientes de z) que corresponden a los disparos iniciales hasta que *cae* alrededor del punto de equilibrio estable ($x_1 = -1.6$). Sin embargo, a partir de $i_0 = 1.32$, además de los ciclos iniciales, la trayectoria entra otro ciclo para los valores de z que corresponde a los disparos periódicos. Cuando se repiten varios de estos ciclos (de forma periódica o caótica) es cuando se presentan ráfagas; esto se aprecia mejor en la proyección xz del espacio de las fases (**Figura 14**).

En último lugar, para el estudio de la periodicidad de disparos en el sistema determinista sin estimulación magnética, representamos los histogramas de intervalos entre disparos (ISI) y las transformadas rápidas de Fourier (FFT) del potencial de membrana. En la **Figura 15** se observa cómo para los disparos periódicos ($i_0 = 1.32$) destaca el número de disparos con intervalo (periódico) de 179 ms, por lo que la FFT muestra el pico a una frecuencia $f = 1/(179 \text{ ms}) \approx 5.58 \text{ Hz}$ de forma destacada. Para ráfagas periódicas tenemos dos valores de ISI destacados (intervalo, más corto, entre disparos de cada ráfaga e intervalo, más largo, entre ráfagas) y un FFT que muestra esta periodicidad múltiple (entre disparos y entre ráfagas). Para ráfagas caóticas el ISI es mucho más repartido y la FFT muestra un pico para el intervalo entre ráfagas más repetido.

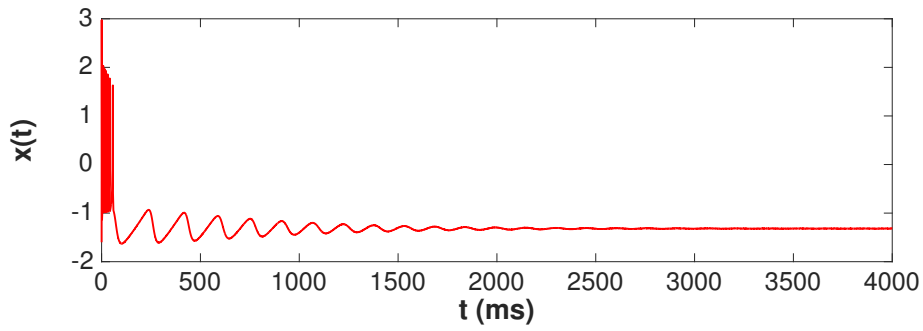
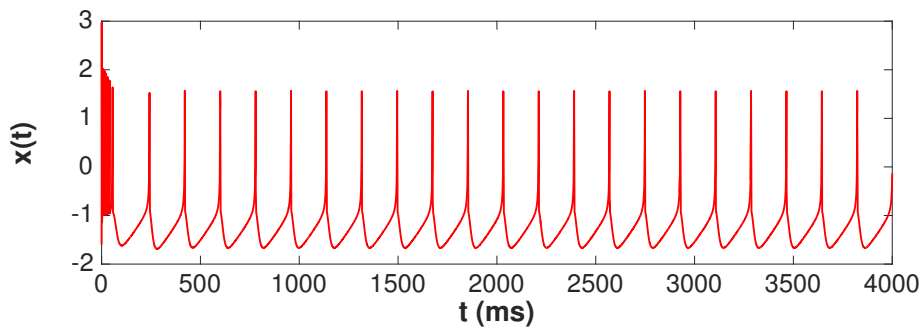
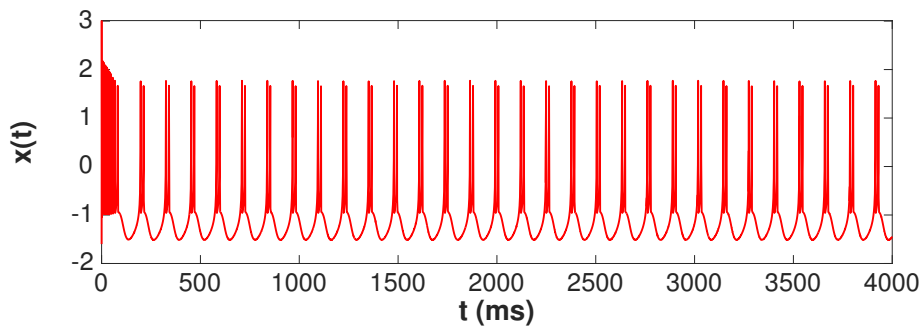
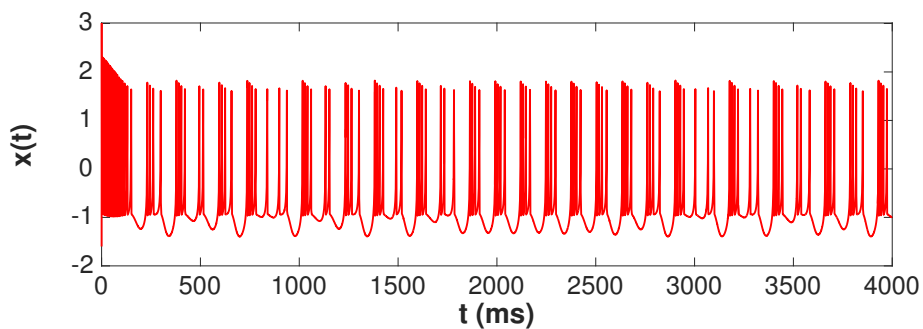
(a) $I = 1.31$ (b) $I = 1.32$ (c) $I = 2.00$ (d) $I = 3.00$

Figura 12: Evolución del potencial de membrana para el sistema determinista sin estimulación magnética y distintos valores de $I = i_0$: (a) $i_0 = 1.31$, el potencial evoluciona hacia al potencial de equilibrio dejando de dispararse; (b) $i_0 = 1.32$, el potencial se dispara de forma periódica; (c) $i_0 = 2.00$, se dan ráfagas periódicas; (d) $i_0 = 3.00$, las ráfagas son caóticas.

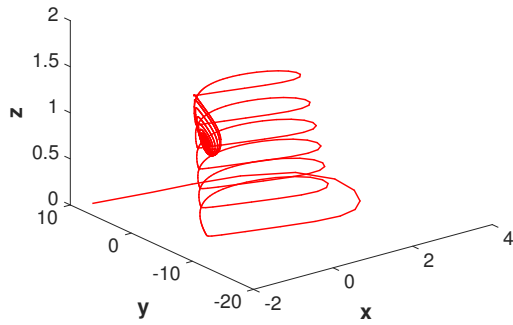
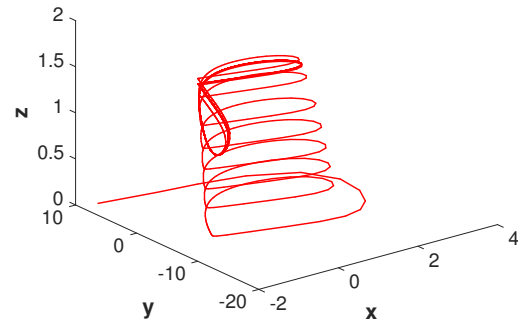
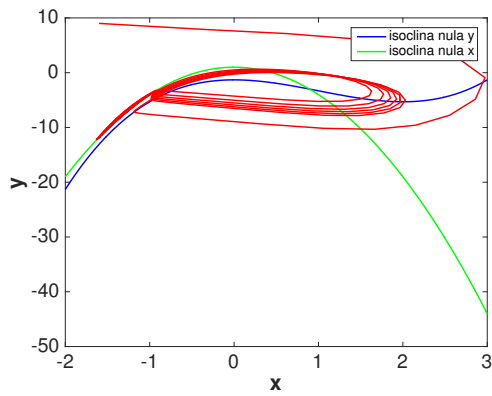
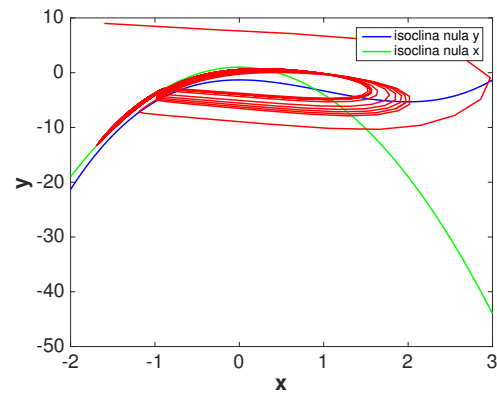
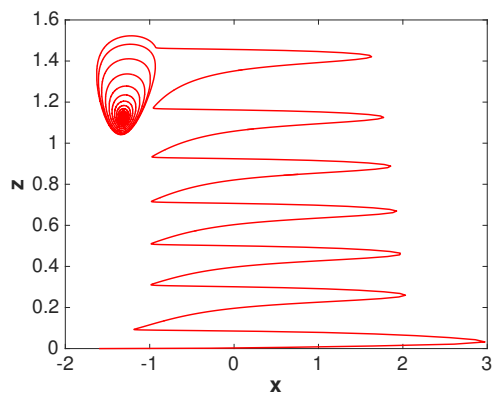
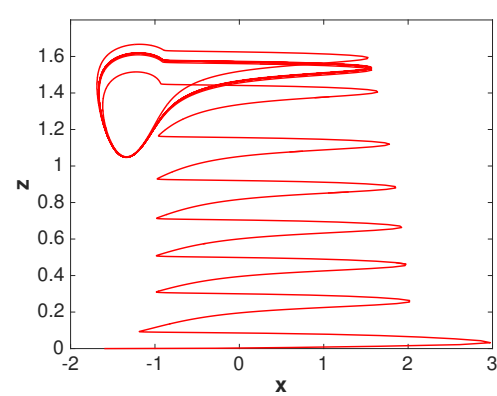
(a) $I = 1.31$ (b) $I = 1.32$ (c) $I = 1.31$ (d) $I = 1.32$ (e) $I = 1.31$ (f) $I = 1.32$

Figura 13: Diagrama de fases y proyecciones para el sistema determinista sin estimulación magnética y valores $i_0 = 1.31$ (izquierda) e $i_0 = 1.32$ (derecha).

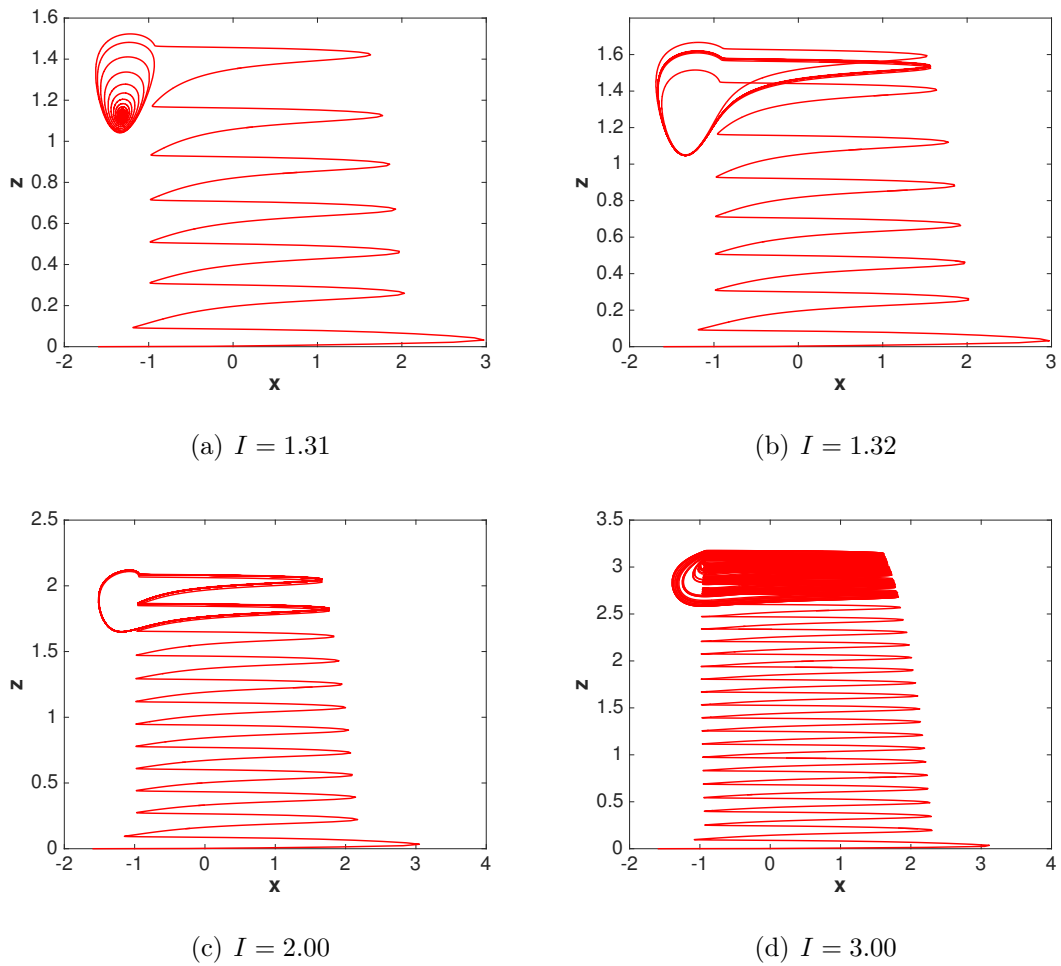


Figura 14: Proyección xz de la trayectoria del sistema determinista sin estimulación magnética en el espacio de fases. (a) $i_0 = 1.31$: el sistema *cae* hacia un punto estable. (b) $i_0 = 1.32$: disparos periódicos. (c) $i_0 = 2.00$: ráfagas periódicas. (d) $i_0 = 3.00$: ráfagas caóticas.

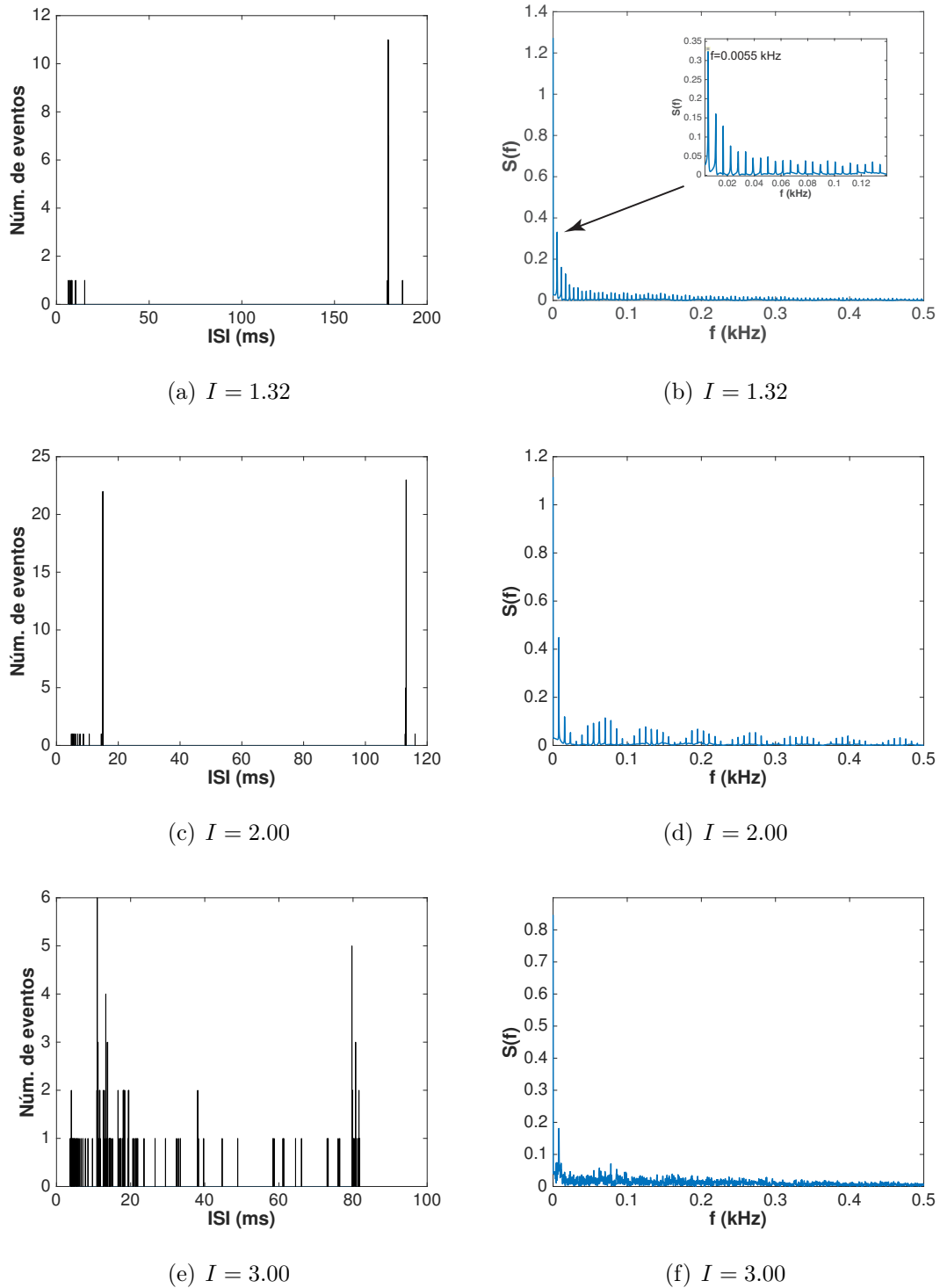


Figura 15: Histogramas de intervalos entre disparos (ISI), a la izquierda, y transformada rápida de Fourier (FFT) del potencial de membrana, a la derecha, para el sistema determinista sin estimulación magnética y distintos valores de $I = i_0$ correspondientes a (a) y (b) disparos periódicos, (c) y (d) ráfagas periódicas y (e) y (f) ráfagas caóticas. En los espectros (FFT) se observa cómo los picos se dan a frecuencias que coinciden con la inversa de los valores alrededor de los cuales se dan más intervalos entre disparos y cómo los picos o máximos de los espectros están mejor definidos cuanto menor es la desviación estadística de los ISI.

3.1.2. Estudio numérico del sistema determinista bajo estimulación magnética estática (SMS)

Aunque el sistema es estocástico, como ya dijimos en la introducción, realizamos una simulación del sistema determinista bajo estimulación magnética para poder comparar con el sistema estocástico.

El sistema bajo SMS una vez la estimulación ha alcanzado el régimen estacionario, esto es, tras un tiempo suficientemente largo como para que el efecto del imán sobre la neurona sea estacionario, se corresponde con las ecuaciones (1.27) con $I_{\text{ext.}}$ dada por la ecuación (1.21):

$$I_{\text{ext.}} = -kx \quad .$$

Tomando el sistema con $i_0 = 1.32$, es decir, justo por encima del umbral de la bifurcación de Hopf del sistema sin estimular, aplicamos campos magnéticos estáticos de diferentes intensidades: $k = 0.1$, $k = 0.3$ y $k = 0.7$ (ver **Figura 16**). Se puede observar que, al aplicar la SMS, la amplitud del potencial de acción de la neurona va disminuyendo su amplitud (entre ráfagas y dentro de la misma ráfaga) conforme aumentamos la intensidad del campo magnético aplicado, hasta llegar a atenuar los potenciales de acción. Así, el efecto principal de la SMS es atenuar la señal eléctrica transmitida por la neurona: tiene un efecto inhibitor.

3.1.3. Estudio numérico del sistema determinista bajo estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)

La rTMS es periódica, con lo que se nos abre un nuevo abanico de posibilidades de aplicabilidad, y se puede realizar sobre el sistema en forma de tren pulsos rectangulares ($I_{\text{ext.}}$ se corresponde con (1.24)) o sinusoidales ($I_{\text{ext.}}$ se corresponde con (1.25)). El sistema determinista viene descrito por (1.27).

Aplicamos, por ejemplo, un tren de pulsos rectangulares de duración el 40 % del periodo, de frecuencias $f = 6$ Hz y $f = 12$ Hz, y de amplitud $A_0 = 0.7$ sobre un sistema excitado con $i_0 = 1.31$ (justo por debajo del umbral de la bifurcación de Hopf en ausencia de rTMS). Los resultados de la simulación numérica se muestran en la **Figura 17**. En la **Figura 18** se muestran los resultados de la simulación cuando los pulsos son sinusoidales (con una duración del 40 % del periodo y las mismas intensidades y frecuencias sobre el sistema

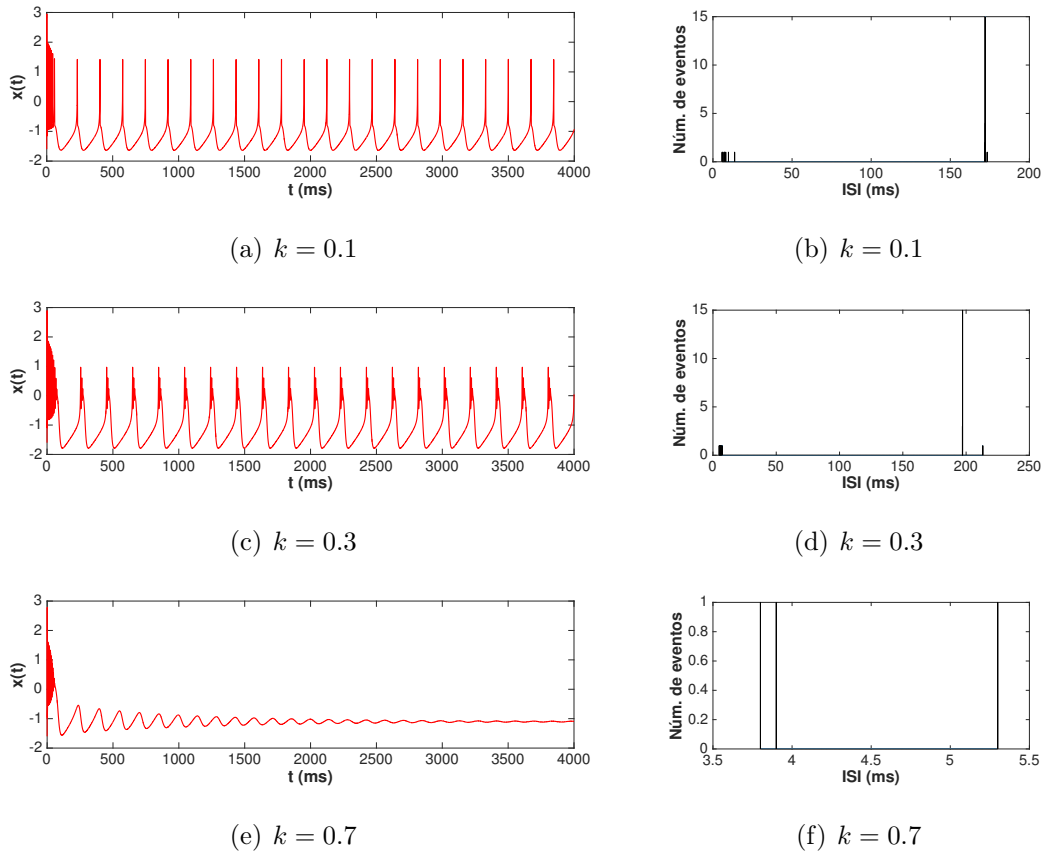


Figura 16: Evolución del potencial de la membrana, a la izquierda, e histogramas de intervalos entre disparos (ISI), a la derecha, del sistema determinista bajo SMS. El sistema está excitado con $i_0 = 1.32$ y estimulado con distintos valores de la intensidad del campo magnético estático aplicado ($k = 0.1$, $k = 0.3$ y $k = 0.7$).

excitado también con $i_0 = 1.31$). Se comprueba cómo se traspasa el umbral de la bifurcación de Hopf al sumarse la intensidad de la excitación externa. Gracias a la rTMS se producen ráfagas que son más regulares a mayor frecuencia (como se observa en los histogramas de ISI y los espectros –FFT–). Así, fundamentalmente, la rTMS produce una amplificación de la señal eléctrica transmitida por la neurona y, además, puede modular dicha señal según la frecuencia aplicada.

3.2. Estudio estocástico

Como ya se ha justificado, las neuronas son sistemas estocásticos (debido a la apertura y cierre aleatorios de canales iónicos, por ejemplo) pero, además, están sometidas a ruidos externos al no ser sistemas aislados. Así, es imprescindible que se realice un estudio estocástico del sistema. En nuestro caso, el sistema está sometido a ruido blanco gaussiano y viene modelado por las ecuaciones (1.32) y (1.33).

3.2.1. Estudio numérico del sistema estocástico sin estimulación magnética

Comenzamos el estudio estocástico con simulaciones del sistema sin estimulación magnética, esto es, $I_{\text{ext.}} = 0$. Una de las cualidades positivas del ruido sobre la neurona es que puede producir la transmisión de una señal eléctrica estando el sistema por debajo del umbral de la bifurcación de Hopf ($i_0 = 1.31$). Para comprobar esto, someteremos el sistema a ruidos blancos gaussianos de distintas intensidades. En la **Figura 19** representamos la evolución de membrana **(a)** para el sistema determinista justo por encima del umbral de la bifurcación de Hopf ($i_0 = 1.32$) y para el sistema estocástico justo por debajo de dicho umbral ($i_0 = 1.31$) con ruidos de intensidades **(b)** $\sigma = 0.32$, **(c)** $\sigma = 0.55$ y **(d)** $\sigma = 1.10$. Comprobamos cómo al introducir ruido se llega a producir un tren de disparos, aunque las amplitudes de los potenciales de acción no son exactamente iguales (como en el caso determinista) ni exactamente periódicos. Así, la introducción de ruido de determinada intensidad puede servir para amplificar la señal eléctrica transmitida por la neurona. En la **Figura 20** se observa cómo no es exactamente periódico: fundamen-

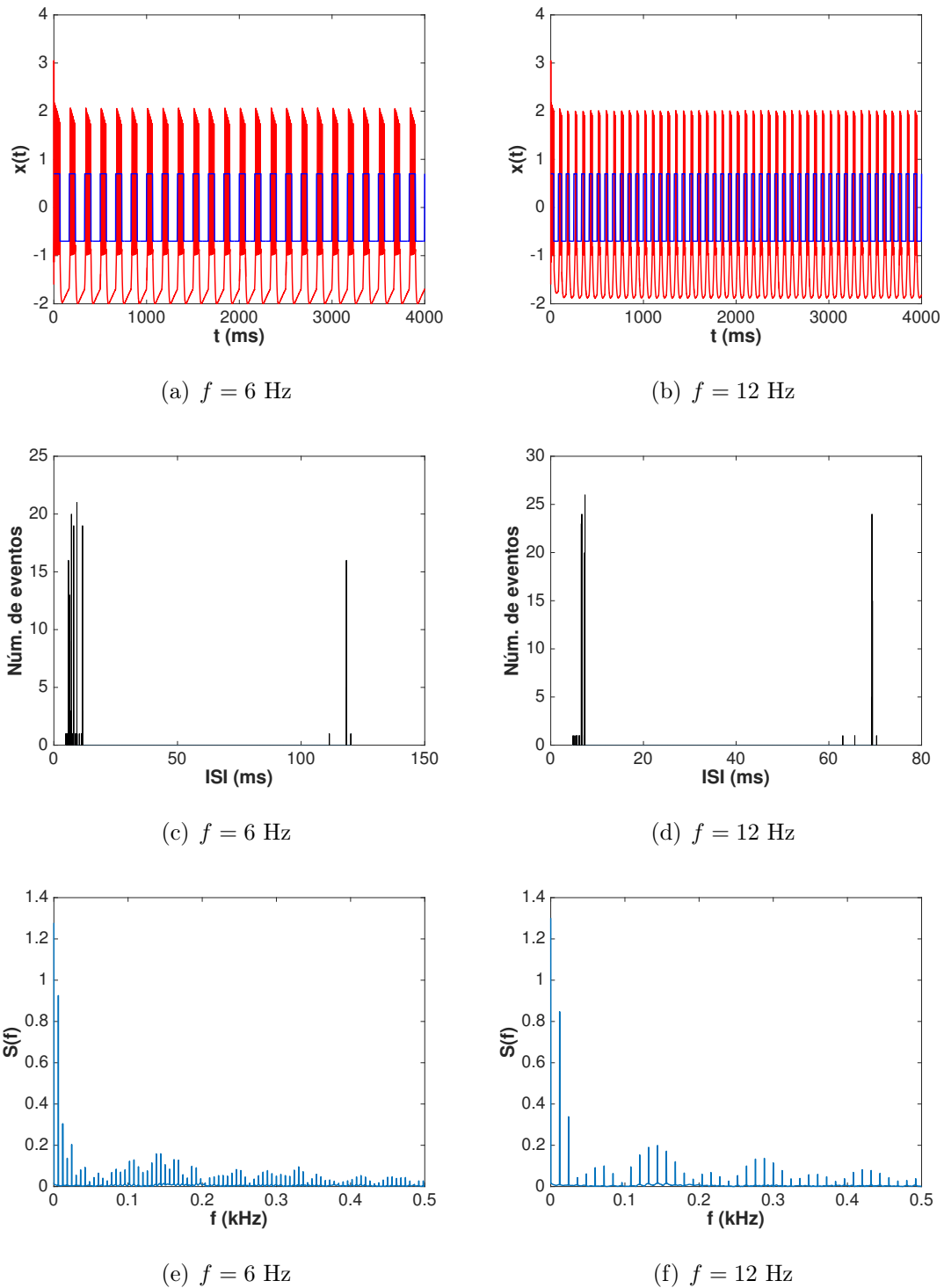


Figura 17: Sistema determinista bajo rTMS. La estimulación se realiza mediante un tren de pulsos rectangulares (mostrado en azul en (a) y (b)) de duración el 40% del periodo, de frecuencias $f = 6$ Hz y $f = 12$ Hz, y de amplitud $A_0 = 0.7$ sobre un sistema excitado con $i_0 = 1.31$. Representamos: (a), (b) la evolución temporal del potencial de membrana; (c), (d) los histogramas de ISI, y (e), (f) los espectros (FFT). En los espectros se observa cómo los picos o máximos se dan a frecuencias que coinciden con la inversa de los valores alrededor de los cuales se dan más intervalos entre disparos y cómo los picos o máximos de los espectros están mejor definidos cuanto menor es la desviación estadística de los ISI.

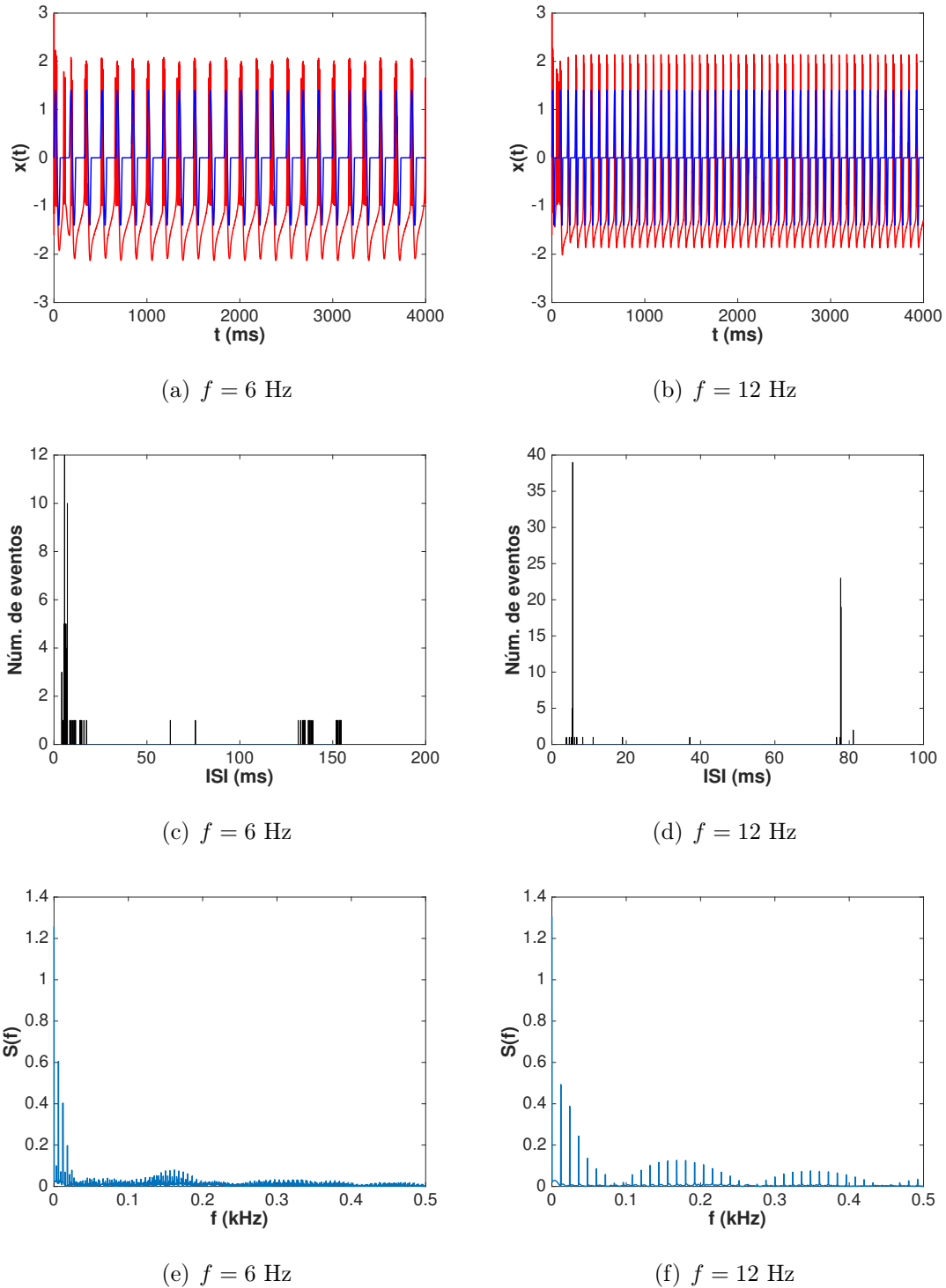


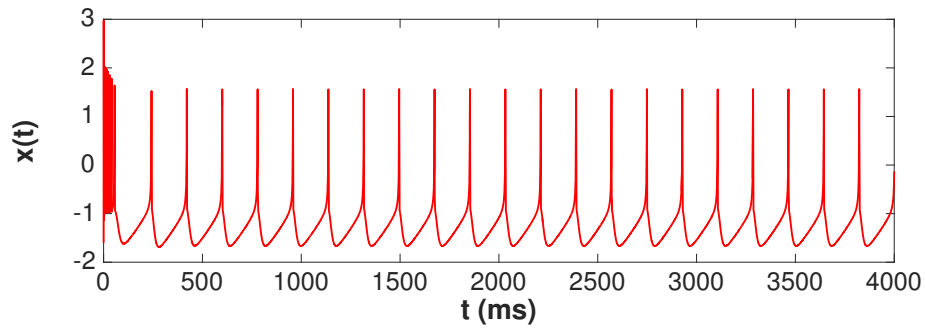
Figura 18: Sistema determinista bajo rTMS. La estimulación se realiza mediante un tren de pulsos sinusoidales (mostrado en azul en (a) y (b)) de duración el 40% del periodo, de frecuencias $f = 6$ Hz y $f = 12$ Hz, y de amplitud $A_0 = 0.7$ sobre un sistema excitado con $i_0 = 1.31$. Representamos: (a), (b) la evolución temporal del potencial de membrana; (c), (d) los histogramas de ISI, y (e), (f) los espectros (FFT). En los espectros se observa cómo los picos o máximos se dan a frecuencias que coinciden con la inversa de los valores alrededor de los cuales se dan más intervalos entre disparos y cómo los picos o máximos de los espectros están mejor definidos cuanto menor es la desviación estadística de los ISI.

talmente, en el histograma de ISI se observa cómo apenas se dan intervalos iguales (compárese con el caso periódico de la **Figura 15** (a) y (b) que se corresponde con el potencial de membrana mostrado en la **Figura 19** (a)), sino que prácticamente cada intervalo es distinto. Conforme aumenta la intensidad del ruido, parece ser que se pierde más la periodicidad, aunque con $\sigma = 0.55$ la distribución parece más coherente, esto es, la desviación del ISI respecto al ISI del sistema determinista es bastante pequeña (se distribuye alrededor del periodo del ciclo límite del sistema determinista $T \approx 179$ ms). En la FFT se observa cómo el pico principal tiene lugar a $f \approx 5.58$ Hz. Así, esta intensidad de ruido será la preferida para estudiar en el presente trabajo (aunque, debido a la aleatoriedad del ruido no siempre se obtiene un tren de disparos tan tónico).

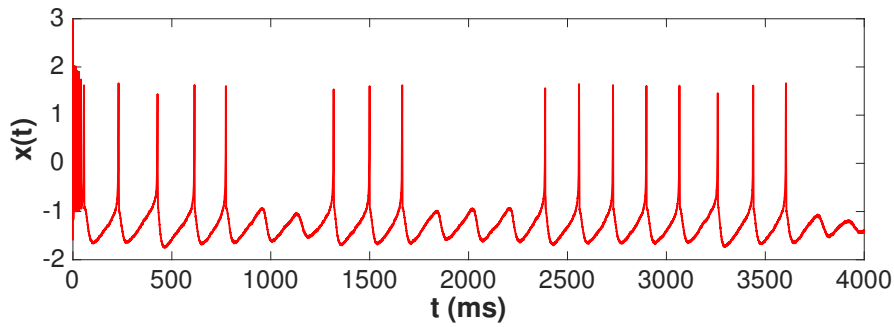
Podemos observar el diagrama de fases y la proyección del mismo en el plano xz para $i_0 = 1.31$ y dos intensidades de ruidos en la **Figura 21**. Se comprueba cómo el ruido hace fluctuar el sistema de forma que la trayectoria de éste en el espacio de las fases hace *excursiones* alrededor del ciclo límite produciendo disparos del potencial de acción aunque el sistema se encuentra por debajo del umbral de la bifurcación de Hopf y, en ausencia de ruido, tendería a un equilibrio estable.

Otro estudio interesante desde el punto de vista estocástico es la distribución de la densidad de probabilidad. Para ello, resolvemos numéricamente la ecuación de Fokker-Planck como se ha indicado anteriormente, esto es, resolvemos la ecuación diferencial (1.35) con las condiciones de contorno naturales (1.36) y la condición inicial (1.37) mediante el método de elementos finitos.⁸ En la **Figura 22** se puede observar la evolución de la distribución de probabilidad del sistema rápido estocástico a lo largo del tiempo para $i_0 = 1.3$ y $\sigma = 0.55$. Para $t \approx 1000$ ms se considera que el sistema alcanza una distribución estacionaria. El sistema evoluciona desde el estado inicial (que es una distribución gaussiana bidimensional) hasta un estado estacionario cercano a una distribución más cercana a una δ de Dirac: el sistema permanece muy cercano a la posición de equilibrio (con $x_1 = -1.6$), esto es, pasa casi todo el tiempo en torno a esta posición. Conforme aumentamos el valor de i_0 , cambia

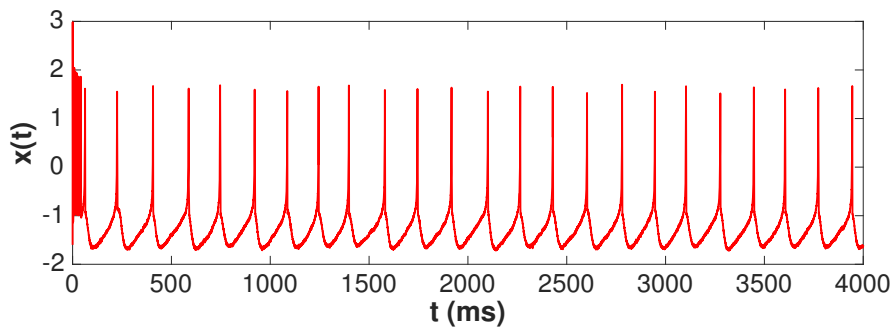
⁸El código para la resolución numérica de la ecuación de Fokker-Planck se muestra en el **Apéndice A.3**.



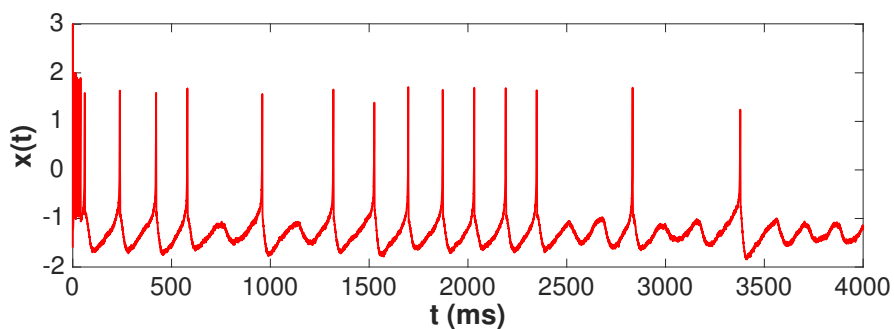
(a) $I = 1.32$, $\sigma = 0.00$ (determinista)



(b) $I = 1.31$, $\sigma = 0.32$



(c) $I = 1.31$, $\sigma = 0.55$



(d) $I = 1.31$, $\sigma = 1.10$

Figura 19: Evolución del potencial de membrana para el sistema sin estimulación magnética y distintos valores de la intensidad del ruido.

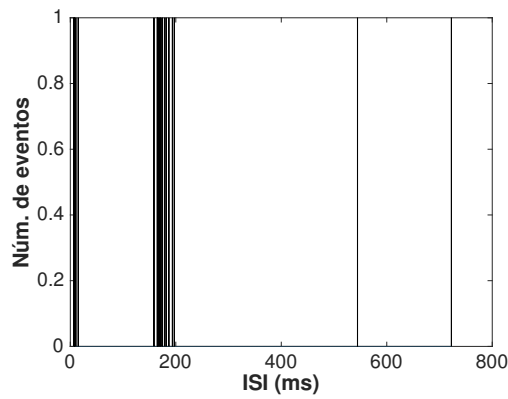
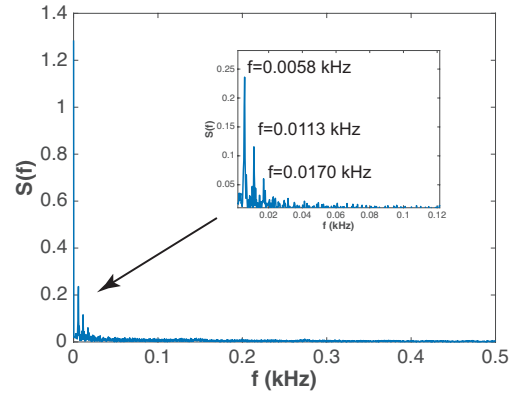
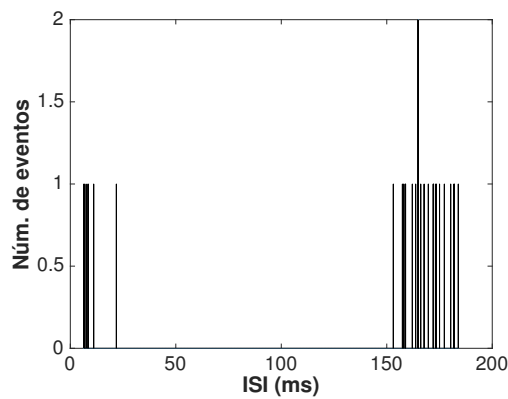
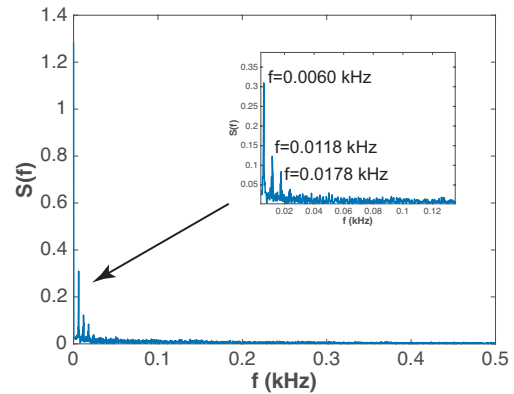
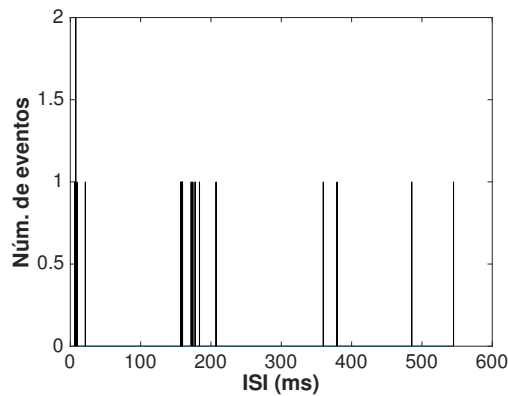
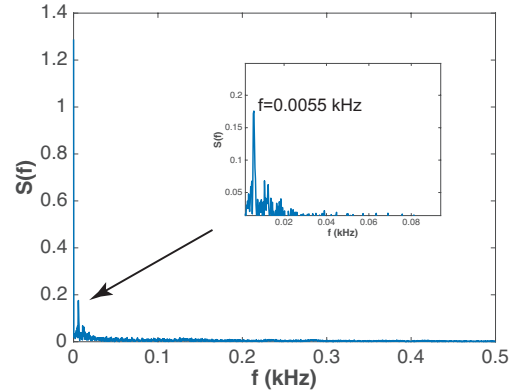
(a) $i_0 = 1.31$, $\sigma = 0.32$ (b) $i_0 = 1.31$, $\sigma = 0.32$ (c) $i_0 = 1.31$, $\sigma = 0.55$ (d) $i_0 = 1.31$, $\sigma = 0.55$ (e) $i_0 = 1.31$, $\sigma = 1.10$ (f) $i_0 = 1.31$, $\sigma = 1.10$

Figura 20: Histograma de intervalos entre disparos (ISI), a la izquierda, y transformada rápida de Fourier (FFT) del potencial de membrana, a la derecha, para el sistema estocástico sin estimulación magnética con distintas intensidades de ruido blanco gaussiano. En los espectros (FFT) se observa cómo los picos se dan a frecuencias que coinciden con la inversa de los valores alrededor de los cuales se dan más intervalos entre disparos y cómo los picos de los espectros están mejor definidos cuanto menor es la desviación estadística de los ISI.

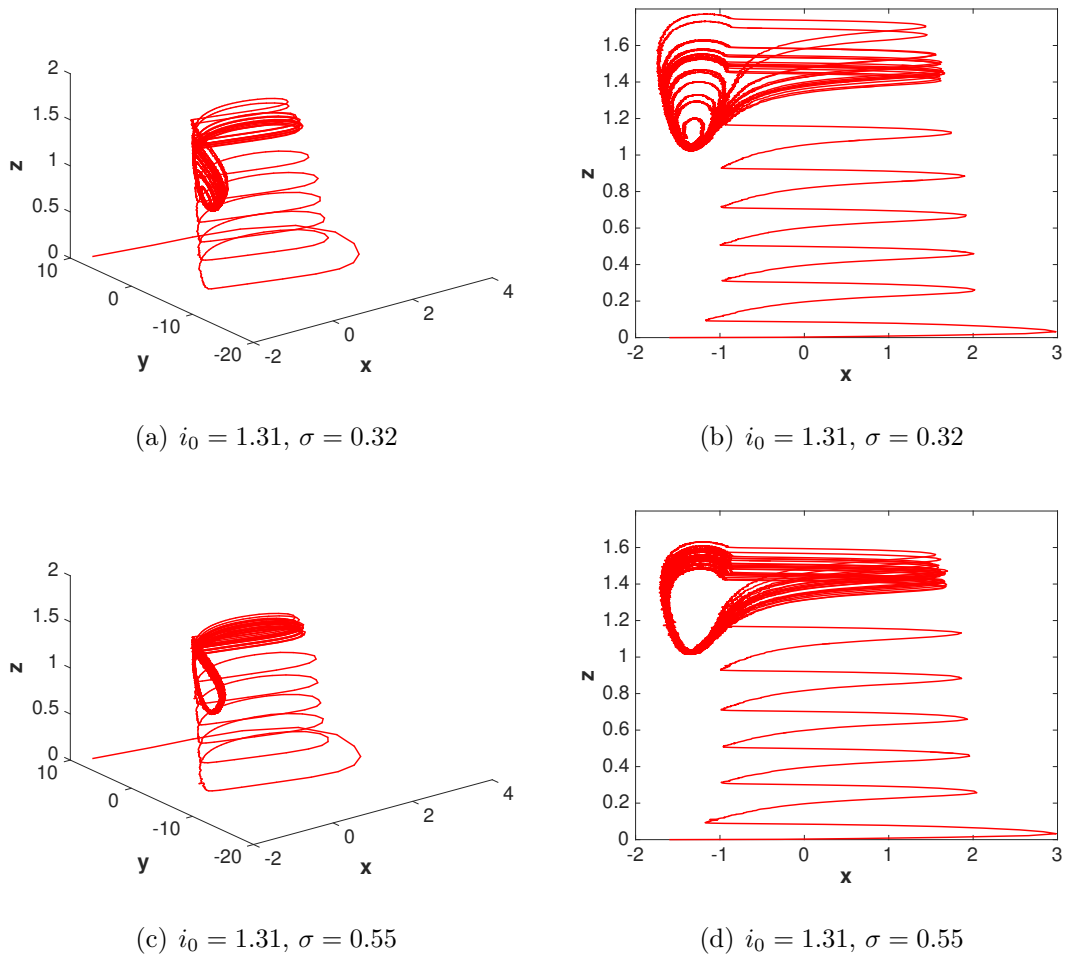


Figura 21: Diagrama de fases (izquierda) y proyección de éste en el plano xz (derecha) para el sistema estocástico sin estimulación magnética $i_0 = 1.31$ y dos intensidades de ruido: $\sigma = 0.32$ (arriba) y $\sigma = 0.55$ (abajo).

la distribución de probabilidad estacionaria, como podemos ver en la **Figura 23**. Aun así (variando i_0) el sistema se encuentra la mayor parte del tiempo se muy cercano a la posición de equilibrio ($x_1 = -1.6$) oscilando en torno a éste aunque se produzcan trenes de disparos de los potenciales de acción, esto se debe a la corta duración de los picos de los potenciales de acción. De todas formas, conforme aumenta i_0 , se pasa de una distribución unimodal (un solo pico), a una multimodal (para $i_0 > 1.3$): es lo que se llama una bifurcación estocástica fenomenológica o bifurcación-P: el sistema sigue pasando la mayor parte del tiempo en torno al valor del potencial de membrana $x_1 = -1.6$, pero la densidad de probabilidad pasa a tener más de un máximo para la variable de recuperación y (el sistema pasa más tiempo entre varios valores de y , lo que parece corresponderse con la aparición de ráfagas: compárese con la **Figura 24**).

3.2.2. Estudio numérico del sistema estocástico bajo estimulación magnética estática (SMS)

Pasamos a estudiar el sistema estocástico bajo estimulación magnética estática (SMS). Las ecuaciones que modelan el sistema son (1.32) y (1.33) y, ahora, $I_{\text{ext.}}$ viene dada por (1.21). Como hicimos con el sistema determinista, tomamos el sistema con $i_0 = 1.32$, es decir, por encima del umbral de la bifurcación de Hopf del sistema sin estimular, con un ruido blanco gaussiano de intensidad $\sigma = 0.55$ y aplicamos campos magnéticos estáticos de diferentes intensidades: $k = 0.1$, $k = 0.3$ y $k = 0.7$ (ver **Figura 25**). Tal como sucedía con el sistema determinista, el campo magnético tiene un efecto inhibitor sobre la señal eléctrica transmitida por la neurona (compárese con la **Figura 16**). Las diferencias esenciales con el sistema determinista es que la amplitud de los potenciales de acción está amplificada por el ruido (al campo magnético le cuesta más atenuar la señal eléctrica) y que el tren de disparos de dichos potenciales de acción no es perfectamente periódico, sino que hay una desviación estadística en torno a los intervalos entre disparos (en lugar de producirse el mismo intervalo muchas veces como ocurre en el caso determinista, en el caso estocástico se producen muchos disparos cercanos a dicho intervalo, pero no con el mismo).

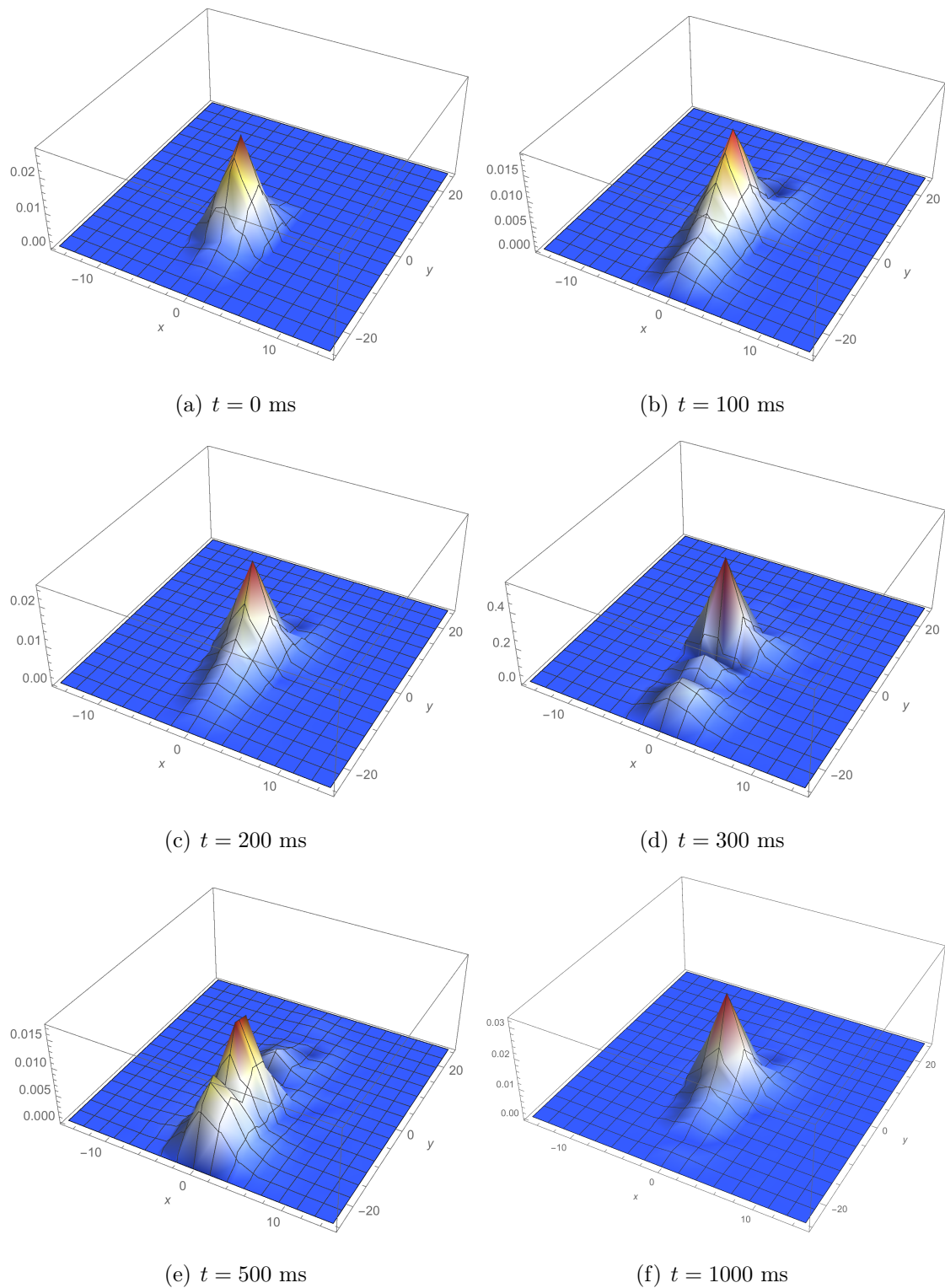


Figura 22: Evolución temporal de la distribución de probabilidad del subsistema rápido estocástico sin estimulación magnética con $\sigma = 0.55$, $i_0 = 1.3$.

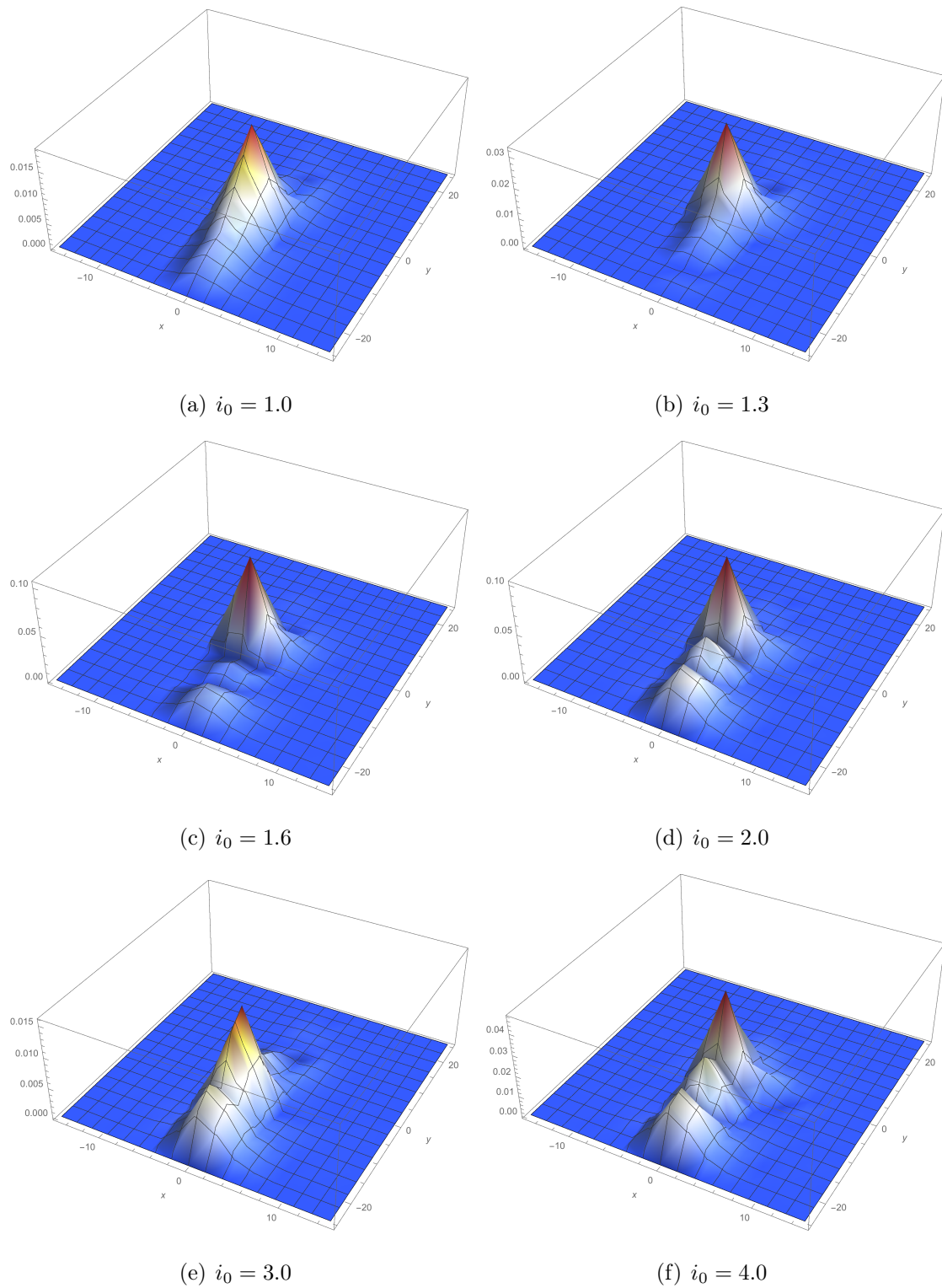


Figura 23: Distribución de probabilidad estacionaria del subsistema rápido estocástico sin estimulación magnética con $\sigma = 0.55$ para distintos valores de i_0 . Se observa cómo se da un bifurcación fenomenológica (bifurcación-P) para valores de $i_0 > 1.3$: el sistema pasa de presentar una distribución de probabilidad estacionaria unimodal a una multimodal.

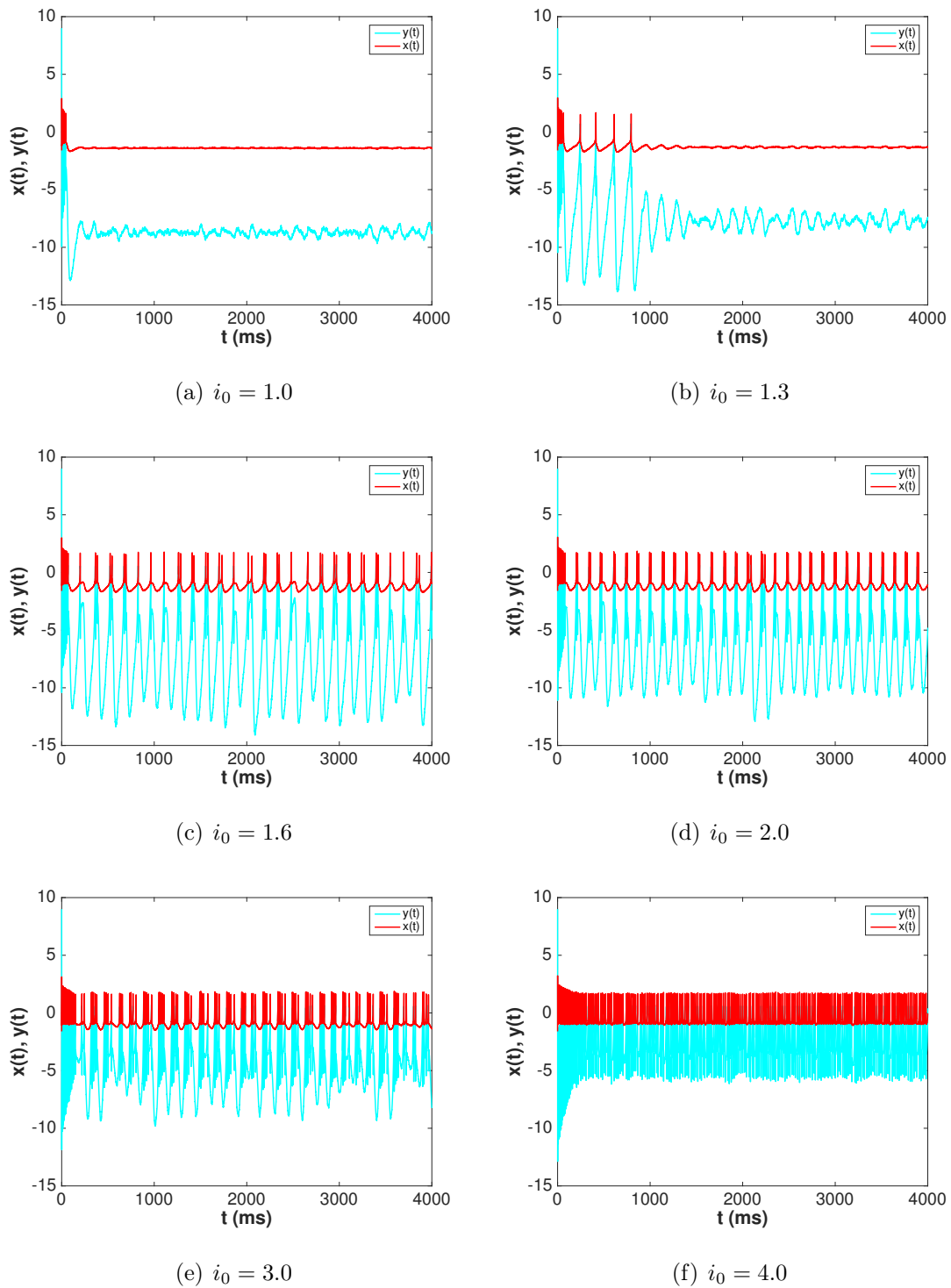


Figura 24: Evolución temporal del potencial de membrana $x(t)$ y de la variable de recuperación $y(t)$ del sistema estocástico sin estimulación magnética con $\sigma = 0.55$ para distintos valores de i_0 .

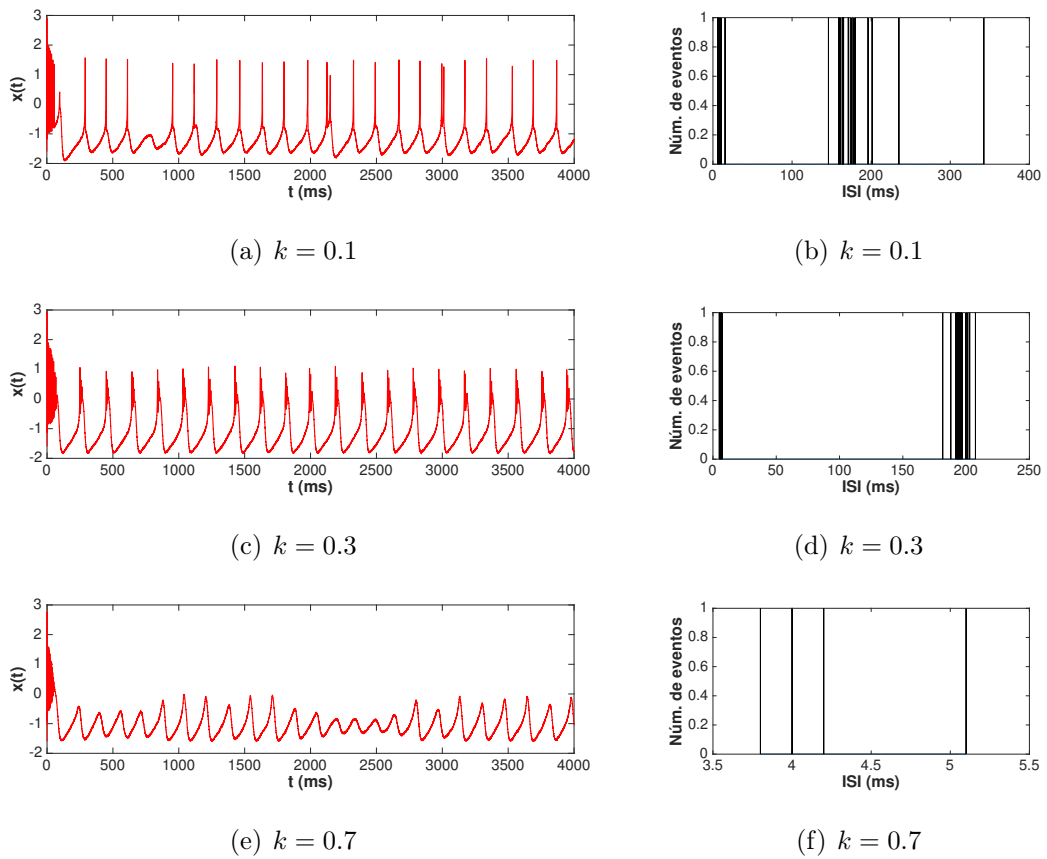


Figura 25: Evolución del potencial de la membrana, a la izquierda, e histogramas de intervalos entre disparos (ISI), a la derecha, del sistema estocástico bajo SMS. El sistema, sometido a un ruido blanco gaussiano de intensidad $\sigma = 0.55$ está estimulado con $i_0 = 1.32$ y con distintos valores de la intensidad del campo magnético estático aplicado ($k = 0.1$, $k = 0.3$ y $k = 0.7$).

3.2.3. Estudio numérico del sistema estocástico bajo estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)

Por último, simulamos el sistema estocástico sometido a rTMS. La rTMS es la técnica con más aplicaciones clínicas en la actualidad y se aplica en forma de trenes de pulsos electromagnéticos rectangulares y en forma de trenes de pulsos sinusoidales (como ya hicimos con el sistema determinista). Las ecuaciones correspondientes al modelo son (1.32) y (1.33), donde I_{ext} viene dada por (1.24) (pulsos rectangulares) o (1.25) (pulsos sinusoidales). En la **Figura 26** se muestran los potenciales de membrana, los histogramas de ISI y los espectros (FFT) del sistema para rTMS en forma de pulsos rectangulares de amplitud $A_0 = 0.7$ cuya duración es el 40% del periodo y a dos frecuencias distintas (6 Hz y 12 Hz). Los resultados obtenidos para pulsos sinusoidales se muestran en la **Figura 27**. Comparando estos resultados con los resultados obtenidos para el sistema determinista (**Figura 17** y **Figura 18**, respectivamente) se observa cómo el ruido hace oscilar ligeramente la amplitud de los potenciales de acción y producen cierta desviación estadística de los intervalos entre disparos alrededor de los valores de los intervalos del sistema determinista. Como los intervalos entre disparos presentan una distribución alrededor del tiempo correspondiente al periodo de los trenes de pulsos cabría decir que el sistema presenta resonancia estocástica, aunque esto era de esperar, pues el nivel de ruido se ha elegido intencionadamente para que el sistema estocástico sin estimular tenga un periodo similar al del ciclo límite del sistema determinista (se observa, especialmente, para pulsos sinusoidales donde es fácil comprobar que $T = 1/f \approx 166.7$ ms para $f = 6$ Hz y $T = 1/f \approx 83.3$ ms para $f = 12$ Hz) y la intensidad del ruido es menor que la amplitud de la excitación externa.

Podemos estudiar si hay resonancia estocástica tomando, por ejemplo, un sistema excitado con $i_0 = 0.9$, una rTMS en forma de pulsos sinusoidales de amplitud $A_0 = 0.4$ cuya duración es el 40% del periodo y a frecuencia 12 Hz. De esta forma, tenemos un sistema que está por debajo del umbral de la bifurcación de Hopf en ausencia de ruido. Exponemos, entonces, el sistema a ruido de distintas intensidades. Los resultados se muestran en la **Figura 28**. Se observa cómo para algunos valores de σ (especialmente para $\sigma = 0.55$ y $\sigma = 0.15$) la mayor parte de disparos se producen con una periodo muy cercano

al de la rTMS ($T = 1/f \approx 83.3$ ms, pues $f = 12$ Hz) o múltiplos suyos, característica propia de la resonancia estocástica. Para ruidos muy intensos ($\sigma = 3.00$ y $\sigma = 7.00$) los intervalos entre disparos sufren una mayor desviación respecto al periodo de la rTMS y sus múltiplos.

4. Conclusiones

Hemos estudiado mediante simulación numérica un modelo de neurona de Hindmarsh-Rose como sistema excitable sometido a estimulación magnética.

En el estudio determinista del sistema se observa cómo existe una bifurcación de Hopf cuando la corriente del estímulo sensorial sobre la neurona llega a $i_0 = 1.32$ y a partir de la cual el sistema entra en un ciclo límite que lleva al sistema a disparar potenciales de acción de forma periódica (de periodo $T_{CL} = 179$ ms). Así, para que un estímulo sensorial pueda generar una señal que sea procesada en el cerebro, debería tener un intensidad por encima del umbral mencionado.

Si se añade un ruido al sistema (en nuestro estudio es un ruido blanco gaussiano) cuando éste se encuentra por debajo del umbral de bifurcación, el sistema puede mostrar un tren de pulsos que, si bien es irregular, presenta cierta coherencia para algunas intensidades del ruido aplicado, concretamente para $\sigma = 0.55$. Desde un punto de vista fisiológico, puede decirse que la aplicación de un ruido ayudaría, bajo ciertas circunstancias, a amplificar una señal sensorial débil y llegar a procesarla. Estudiando la densidad de probabilidad de que se produzca un potencial de acción se observa que el sistema va evolucionando pasando desde el punto de equilibrio inicial hasta alrededor del punto de equilibrio inestable, intersección de las isoclinas nulas, pasando la mayor parte del tiempo en la zona refractaria (dado que el pico de potencial de acción es muy estrecho, esto es, de muy corta duración) con valores del potencial de membrana cercanos al de equilibrio ($x_1 = -1.6$). Si aplicamos intensidades cada vez mayores, en el estado estacionario se ensancha la zona en la que el sistema pasa más tiempo aunque siempre alrededor del potencial de membrana de equilibrio. Se aprecia una bifurcación en la distribución de probabilidad estacionaria al aumentar la intensidad del estímulo (bifurcación-P o fenomenológica) en la que la distribución de hace multimodal y la variable de

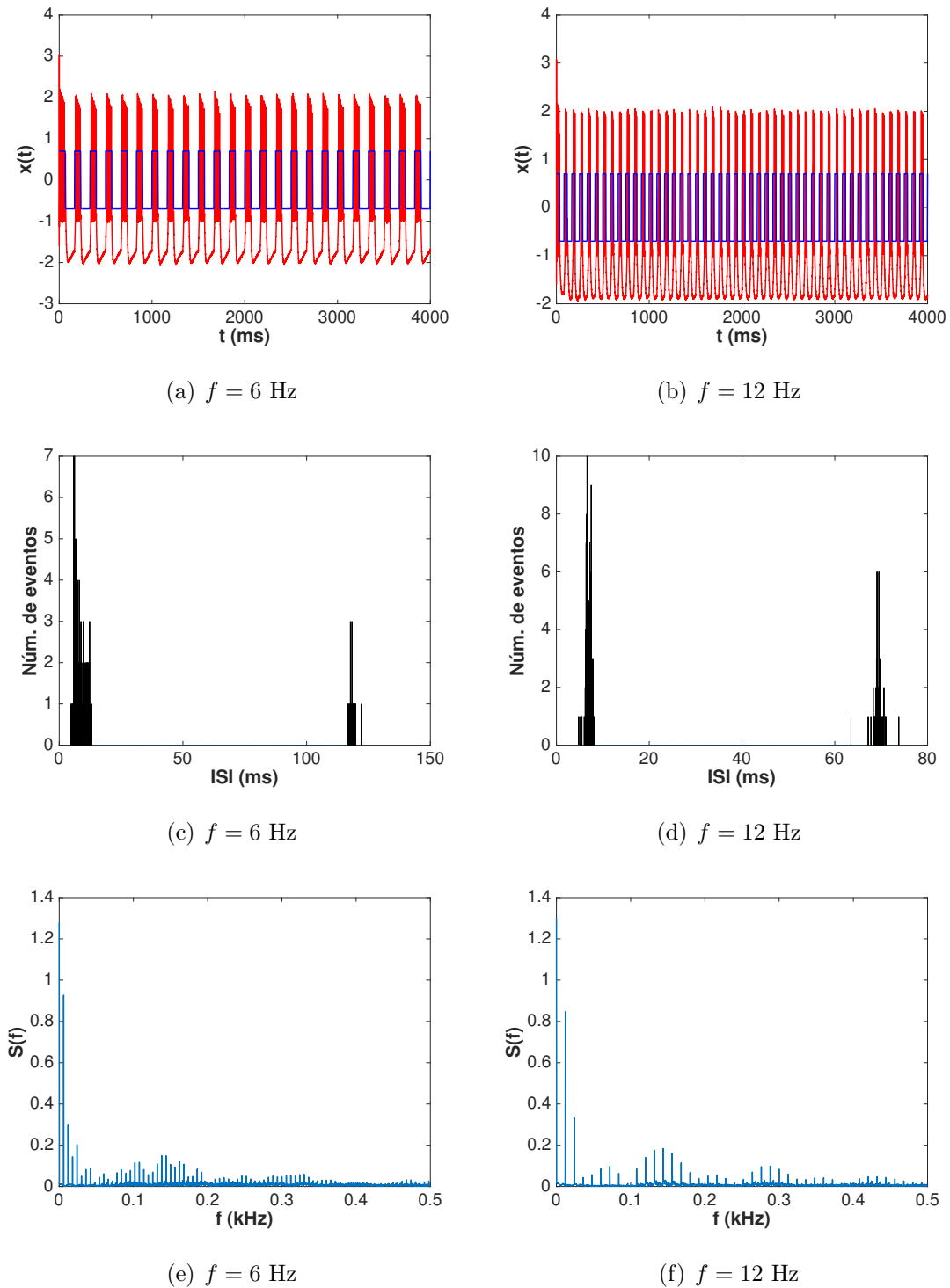


Figura 26: Sistema estocástico bajo rTMS. La estimulación se realiza mediante un tren de pulsos rectangulares (mostrado en azul en (a) y (b)) de duración el 40% del periodo, de frecuencias $f = 6$ Hz y $f = 12$ Hz, y de amplitud $A_0 = 0.7$ sobre un sistema excitado con $i_0 = 1.31$ y un ruido blanco gaussiano de intensidad $\sigma = 0.55$. Representamos: (a), (b) la evolución temporal del potencial de membrana; (c), (d) los histogramas de ISI, y (e), (f) los espectros (FFT). En los espectros se observa cómo los picos o máximos se dan a frecuencias que coinciden con la inversa de los valores alrededor de los cuales se dan más intervalos entre disparos y cómo los picos o máximos de los espectros están mejor definidos cuanto menor es la desviación estadística de los ISI.

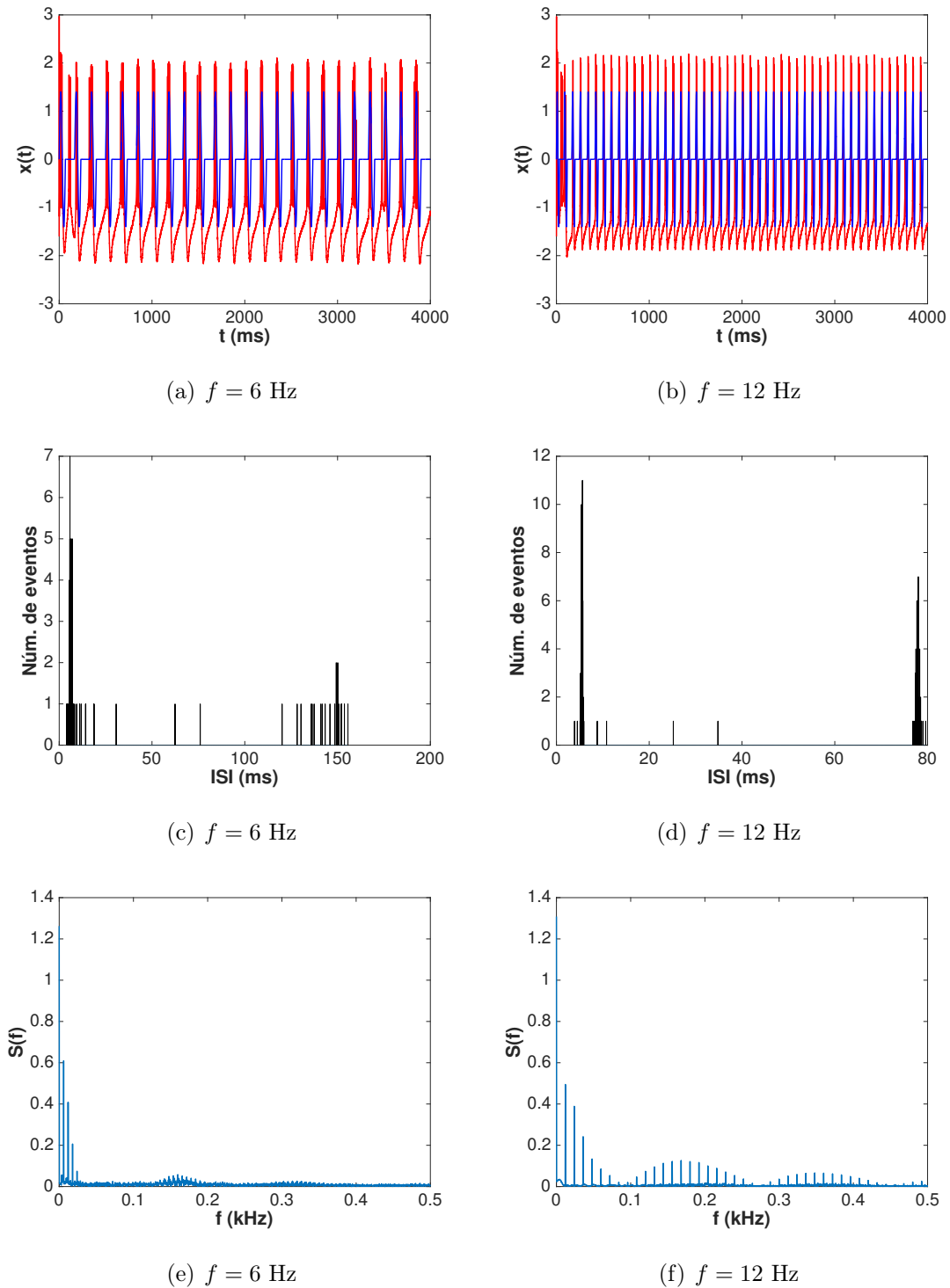


Figura 27: Sistema estocástico bajo rTMS. La estimulación se realiza mediante un tren de pulsos sinusoidales (mostrado en azul en (a) y (b)) de duración el 40% del periodo, de frecuencias $f = 6$ Hz y $f = 12$ Hz, y de amplitud $A_0 = 0.7$ sobre un sistema excitado con $i_0 = 1.31$ y un ruido blanco gaussiano de intensidad $\sigma = 0.55$. Representamos: (a), (b) la evolución temporal del potencial de membrana; (c), (d) los histogramas de ISI, y (e), (f) los espectros (FFT). En los espectros se observa cómo los picos o máximos se dan a frecuencias que coinciden con la inversa de los valores alrededor de los cuales se dan más intervalos entre disparos y cómo los picos o máximos de los espectros están mejor definidos cuanto menor es la desviación estadística de los ISI.

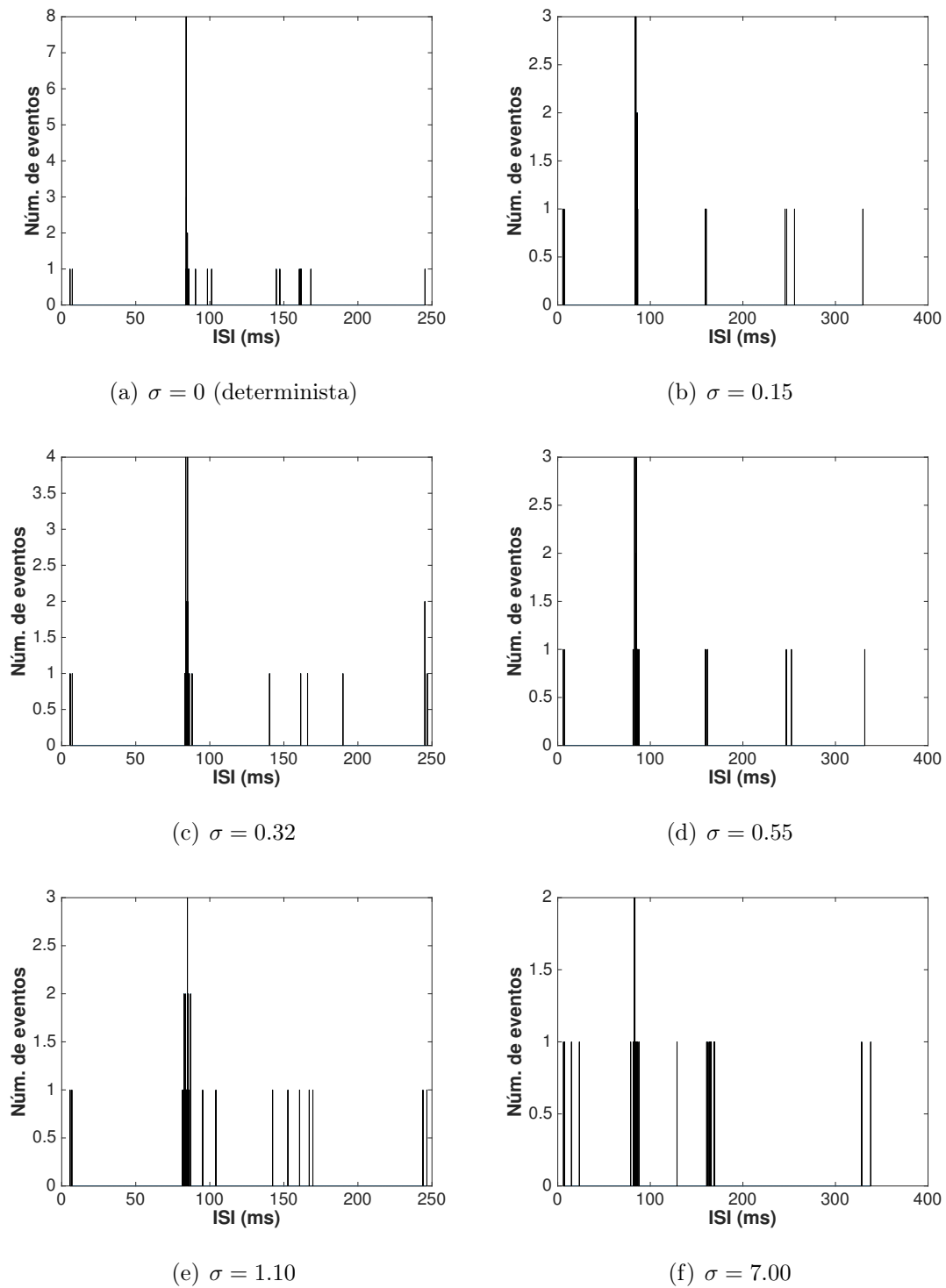


Figura 28: Sistema estocástico bajo rTMS. La estimulación se realiza mediante un tren de pulsos sinusoidales de duración el 40% del periodo, de frecuencia $f = 12$ Hz y de amplitud $A_0 = 0.4$ sobre un sistema excitado con $i_0 = 0.9$ y un ruido blanco gaussiano de distintas intensidades.

recuperación y tiene varios máximos que coincide con la producción de ráfagas de disparos del potencial de acción.

Cuando se estimula el sistema con un campo magnético estático (SMS) con el sistema justo por encima del umbral de bifurcación, las amplitudes de los potenciales de acción se van atenuando dentro de cada ráfaga y la señal cobra algo más de regularidad conforme se va aumentando de forma moderada la intensidad del campo magnético aplicado. Así, la señal a procesar se hace más débil pero más regular (actúa como una especie de filtro). Sin embargo, cuando el estímulo magnético es grande se llega a atenuar la señal además de *desordenar* la señal inhibiendo, por tanto, dicha señal eléctrica transmitida por la neurona.

Por último, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) aplicada de forma periódica a una neurona por debajo del umbral de bifurcación no sólo amplifica la señal produciendo trenes y ráfagas de potenciales de acción sino que la modula. El ruido aplicado, dentro de un amplio rango de intensidades, produce resonancia estocástica, de manera que la señal se refuerza en las frecuencias de aplicación de la rTMS debido al ruido. Fisiológicamente puede ayudar, entonces, a reforzar ciertos estímulos sensoriales (por ejemplo, reforzando ciertas ondas cerebrales o ayudando a intensificar la percepción de señales de frecuencia determinada como colores o tonos auditivos).

Un trabajo futuro interesante sería trabajar con ruido de color como estímulo en lugar de la rTMS o como refuerzo de la rTMS.

5. Bibliografía

Referencias

- [1] Izhikevich, E. M., “Dynamical Systems in Neuroscience”, The MIT Press (2007)
- [2] Dayan, P., Abbot, L. F., “Theoretical Neuroscience”, The MIT Press (2001)
- [3] Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Editores “Principios de Neurociencia”, McGraww-Hill/Interamericana de España, Madrid (2001)
- [4] Izhikevich, E. M., “Neural excitability, spiking and bursting”, International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol. 10, No. 6, 1171-1266 (2000)
- [5] Hodgkin A. L., “The local electric changes associated with repetitive action in a non-medullated axon”, J. Physiol. (London) **107**, 165-181 (1948)
- [6] Hodgkin A. L., Huxley A. F., “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”, J. Physiol. (London) **117**, 500-544 (1952)
- [7] FitzHugh, R., “Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane”, Biophysical Journal, **1**, 445 (1961)
- [8] Nagumo, J. et al., “Active pulse transmission line simulating nerve axon”, Proceedings of the Institute of Radio Engineers, **50**, 2061 (1962)
- [9] Izhikevich, E. M., FitzHugh, R., http://www.scholarpedia.org/article/FitzHugh-Nagumo_model (2006) Última visita 8 de enero de 2017.
- [10] Hindmarsh, J. L., Rose, R. M., “A model of the nerve impulse using 2 1st-order differential equations”, Nature, **296**, 162-164 (1982)

- [11] Hindmarsh, J. L., Rose, R. M., “A model of neuronal bursting using 3 coupled 1st-order differential equations”, Proc. of the Royal Soc. Series B-Biological Sciences, **221**, 87-102 (1984)
- [12] Rosen, A. D., “Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems”, Cell Biochemistry and Biophysics, **39**, 163-173 (2003)
- [13] Mi Lv, Chunni Wang, et al., “Model of electrical activity in a neuron under magnetic flow effect”, Nonlinear Dyn., **85**, 1479-1490 (2016)
- [14] Tuckwell, H. C., “Stochastic processes in the neurosciences”, SIAM, Philadelphia, (1989)
- [15] Batanás, J. P., Casado, J. M., “Noise-induced resonances in the Hindmarsh-Rose neuronal model”, Physical Review E, **65**, 041915 (2002)
- [16] Reinker, S. et al., “Resonances and Noise in a Stochastic Hindmarsh-Rose Model of Thalamic Neurons”, Bulletin of Mathematical Biology, **65**, 641-663 (2003)
- [17] Detchetgna Djeundam, S. R. et al., “Deterministic and stochastic bifurcations in the Hindmarsh-Rose neuronal model”, Chaos, **23**, 033125 (2013)
- [18] Bachar, M., et al. (eds.) “Stochastic Biomathematical Models”, Springer (2013)
- [19] Risken, H., “The Foker-Planck Equation. Methods of Solution and Applications”, Springer-Verlag (1984)

A. Listados de códigos

A.1. *Script* MATLAB para la solución numérica del modelo de Hindmarsh-Rose

Para simular los distintos estímulos se han realizado pequeñas modificaciones en el código mostrado (como poner y eliminar comentarios).⁹

```

%Parametros para la neurona del talamo
a=1;
b=3;
c=1;
d=5;
r=0.006;
s=4;
x1=-1.6;

%Frecuencia de muestreo
Fs=10;

%Intervalo de tiempo para los que se resuelve el sistema
tiempos=0:1/Fs:4000;

%Intensidad base
I0=0.90;

%Amplitud del ruido gaussiano
D=0.55;

%Amplitud de la excitacion externa
A0=0.4;

%Parametros para excitacion externa nula
%Iext=@(t) 0;

%Parametros para la excitacion externa como pulso rectangular
%t1=1000;
%t2=1100;
%Iext=@(t) pulso_rec(t1,t2,A0,t);

%Parametro para la excitacion externa como tren de pulsos periodico:
%-rectangulares
%f=0.006;

```

⁹Rogamos disculpen la ausencia de tildes en el código, pues el paquete \LaTeX para incluir dicho código no admite las tildes.

```

%Iext=@(t) A0*square(2*pi*f*t,40);
    %-sinusoidales
f=0.012;
Iext=@(t) A0*(1+square(2*pi*f*t,40)).*sin(2*pi*f*(t-1/f*floor(t*f))/0.4);
%Parametros y funcion para excitacion externa sinusoidal
%f=0.0032;
%Iext=@(t) A0*cos(2*pi*f*t);

%Condiciones iniciales
x0=-1.6;
X0=[x0;c-d*x0;s*(x0-x1)];
%Definicion del sistema de ecuaciones diferenciales no lineal
f=@(t,X) [X(2)-a*(X(1))^3+b*(X(1))^2-X(3)+I0+D*randn+Iext(t) ;...
          c-d*(X(1))^2-X(2) ; r*(s*(X(1)-x1)-X(3))];
%Definicion del sistema de ecuaciones diferenciales no lineal con SMS
%k=0.7;
%f=@(t,X) [X(2)-a*(X(1))^3+b*(X(1))^2-X(3)+I0+D*randn-k*X(1) ;...
          c-d*(X(1))^2-X(2) ; r*(s*(X(1)-x1)-X(3))];
%Solucion numerica del sistema de ecuaciones diferenciales (RK45)
[T,X]=ode45(f,tiempos,X0);

%Solucion temporal del potencial de la membrana
figure;
plot(T,X(:,1),'r',T,Iext(T),'b','LineWidth',1.5);
ax=gca;
ax.FontSize=20;
ay.FontSize=20;
xlabel('t (ms)','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
ylabel('x(t)','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
%Espacio de las fases
figure;
plot3(X(:,1),X(:,2),X(:,3),'r','LineWidth',1.5);
ax=gca;
ax.FontSize=20;
ay.FontSize=20;
az.FontSize=20;
xlabel('x','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
ylabel('y','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');

```

```

xlabel('z','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
%Proyeccion XY del espacio de las fases
figure;
x=-2:0.01:3;
YX=a*x.^3-b*x.^2-I0;
YY=c-d*x.^2;
plot(x,YX,'b',x,YY,'g',X(:,1),X(:,2),'r','LineWidth',1.5);
ax=gca;
ax.FontSize=20;
ay.FontSize=20;
xlabel('x','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
ylabel('y','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
legend({'isocлина nula y','isocлина nula x'},'FontSize',14);
%Proyeccion XZ del espacio de las fases
figure;
plot(X(:,1),X(:,3),'r','LineWidth',1.5);
ax=gca;
ax.FontSize=20;
ay.FontSize=20;
xlabel('x','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
ylabel('z','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
%Proyeccion YZ del espacio de las fases
figure;
plot(X(:,2),X(:,3),'r','LineWidth',1.5);
ax=gca;
ax.FontSize=20;
ay.FontSize=20;
xlabel('y','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
ylabel('z','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
%Histograma ISI
figure;
[spk, loc]=findpeaks(X(:,1),'MinPeakProminence',2);
loc=loc/(10);
isi=diff(loc);
nbins=tiempos(end);
histogram(isi,nbins);
ax=gca;
ax.FontSize=20;

```



```
ay.FontSize=20;
xlabel('ISI (ms)', 'FontSize', 20, 'FontWeigh', 'Bold');
ylabel('Num. de eventos', 'FontSize', 20, 'FontWeigh', 'Bold');
%Transformada rapida de Fourier
figure;
L=length(T);
Y=fft(X(:,1));
P2=abs(Y/L);
P1=P2(1:ceil(L/2)+1);
P1(2:end-1)=2*P1(2:end-1);
f=Fs*(0:ceil(L/2))/L;
plot(f(1:2000), P1(1:2000), 'LineWidth', 1.5);
ax=gca;
ax.FontSize=20;
ay.FontSize=20;
xlabel('f (kHz)', 'FontSize', 20, 'FontWeigh', 'Bold');
ylabel('S(f)', 'FontSize', 20, 'FontWeigh', 'Bold');
```

A.2. *Script* MATLAB para el diagrama de bifurcación

```

a=1;
b=3;
c=1;
d=5;
r=0.006;
s=4;
x1=-1.6;
xx=[];
figure;
hold on;
for I=0:0.01:4
    tiempos=[0:0.1:1000];
    X0=[x1;c-d*x1;0];
    f=@(t,X) [X(2)-a*(X(1))^3+b*(X(1))^2-X(3)+I ; c-d*(X(1))^2-X(2) ; ...
              r*(s*(X(1)-x1)-X(3))];
    [T,X]=ode45(f,tiempos,X0);
    yy=X(1000:end,1);
    yy=yy(1:20:end);
    xx=I*ones(length(yy),1);
    scatter(xx,yy,3,'k');
end
ax=gca;
ax.FontSize=20;
ay.FontSize=20;
xlabel('I','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
ylabel('x','FontSize',20,'FontWeigh','Bold');
hold off;

```

A.3. Código de MATHEMATICA para la solución numérica de la ecuación de Fokker-Planck

```
Needs["NDSolve`FEM`"]
■ Valores de los parámetros
A := 4.0
σ := 0.55
mx := -0.58
my := -2.45
sx := 0.60
sy := 1.45
■ Ecuación diferencial, condiciones iniciales y de contorno
sol =
NDSolve[{-D[(y - x^3 + 3 * x^2 + A) * p[x, y, t], x] - D[(1 - 5 * x^2 - y) * p[x, y, t], y] +
0.5 * σ^2 * D[p[x, y, t], {x, 2}] == D[p[x, y, t], t],
p[-15, y, t] == 0, p[15, y, t] == 0, p[x, -25, t] == 0, p[x, 25, t] == 0,
p[x, y, 0] == (1 / (2 * Pi * sx * sy)) *
Exp[-((x - mx)^2) / (2 * sx^2)] * Exp[-((y - my)^2) / (2 * sy^2)]},
p, {x, -15, 15}, {y, -25, 25}, {t, 0, 1000}, Method -> "FiniteElement"]
■ Constante de normalización
NN =
Table[NIntegrate[p[x, y, t] /. sol, {x, -15, 15}, {y, -25, 25}], {t, 0, 1000, 100}]
■ Representación gráfica
Plot3D[Abs[Evaluate[p[x, y, 0] /. sol] / NN[[1]]], {x, -15, 15}, {y, -25, 25},
PlotRange -> All, ColorFunction -> "TemperatureMap", AxesLabel -> Automatic]
Plot3D[Abs[Evaluate[p[x, y, 100] /. sol] / NN[[2]]], {x, -15, 15}, {y, -25, 25},
PlotRange -> All, ColorFunction -> "TemperatureMap", AxesLabel -> Automatic]
Plot3D[Abs[Evaluate[p[x, y, 200] /. sol] / NN[[3]]], {x, -15, 15}, {y, -25, 25},
PlotRange -> All, ColorFunction -> "TemperatureMap", AxesLabel -> Automatic]
Plot3D[Abs[Evaluate[p[x, y, 300] /. sol] / NN[[4]]], {x, -15, 15},
{y, -25, 25}, PlotRange -> All, ColorFunction -> "TemperatureMap",
AxesLabel -> Automatic, AxesLabel -> Automatic]
Plot3D[Abs[Evaluate[p[x, y, 500] /. sol] / NN[[6]]], {x, -15, 15}, {y, -25, 25},
PlotRange -> All, ColorFunction -> "TemperatureMap", AxesLabel -> Automatic]
Plot3D[Abs[Evaluate[p[x, y, 1000] /. sol] / NN[[11]]], {x, -15, 15}, {y, -25, 25},
PlotRange -> All, ColorFunction -> "TemperatureMap", AxesLabel -> Automatic]
```