
MODELO FITZHUGH - NAGUMO

Camilo A. Hurtado E.

Maestría en Matemáticas Aplicadas
Universidad Sergio Arboleda
Bogotá, Colombia
camilo.hurtado01@correo.usa.edu.co

Sandra M. Quitian R.

Maestría en Matemáticas Aplicadas
Universidad Sergio Arboleda
Bogotá, Colombia
sandra.quitian01@correo.usa.edu.co

29 de mayo de 2020

1. Resumen

La ecuación de Fitzhugh - Nagumo surge en la genética de poblaciones y modela la transmisión de los impulsos nerviosos. Su importancia trasciende el ámbito de la biología y la neurofisiología, pues permite comprender fenómenos no lineales con comportamientos de excitabilidad.

2. Introducción

Toda neurona posee una división de cargas mediante su membrana celular. Dicha separación radica en un delgado recubrimiento de iones positivos y negativos esparcidos por la superficie interna y externa de la membrana. Cuando la neurona esta en su estado de reposo, esta posee un exceso de cargas positivas en el exterior y un exceso de cargas negativas en el interior de la membrana. Ahora bien, al existir esta separación de carga se origina una diferencia de potencial eléctrico llamado potencial de membrana.[1]

Por su parte, el potencial de acción en una neurona, es un cambio temporal en la polaridad del potencial de membrana que después se difunde como impulso nervioso desde su lugar de origen (generalmente el cono axónico), pasando por el axón para dirigirse finalmente a los botones sinápticos. [5].

La ecuación diferencial parcial de Fitzhugh - Nagumo modela el sistema biológico que consiste en la comunicación entre neuronas a través de señales eléctricas. Este es una simplificación del modelo Hodgkin-Huxley para el potencial de membrana de un axón nervioso.

La primera versión del modelo fue desarrollada por Fitzhugh y consistía en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias 2 x 2, que tenían en cuenta solo efectos temporales.

Nagumo y otros colaboradores estudiaron una ecuación relacionada, y agregaron un término de difusión para el proceso de conducción de potenciales de acción a lo largo de los nervios. Esto incluyó efectos espaciales en la ecuación, en la forma de difusión Fickiana [7].

Es decir, se emplearon las leyes de Fick[4]:

- La **Primera Ley** dispone que el flujo va de áreas con elevadas concentraciones a áreas con bajas concentraciones. Es decir, la medida del flujo es proporcional al gradiente de la concentración. Lo cual se expresa de la siguiente forma:

$$\mathbf{J} = -D\nabla C$$

En donde:

- * \mathbf{J} es el vector de flujo debido a la difusión.

- * D es el coeficiente de difusión.
- * ∇C es la concentración en mezclas ideales.
- La **Segunda Ley** pronostica cómo la concentración se transforma con el tiempo, debido a su difusión en algún entorno. Es decir, hace referencia a la ecuación diferencial parcial que expresa la conservación o balance de masa, como se muestra a continuación:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla C)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}$$

3. Problema

La información presentada a continuación fue obtenida de *Mathematical Biology 1: An introduction*, de James D. Murray [6]

Los trabajos que realizaron Hodgkin y Huxley en la década de los 50 del siglo XX acerca de las señales eléctricas en las membranas nerviosas fueron hechos sobre los axones nerviosos del calamar gigante (llevandoles a merecer el premio Nobel).

El axón es, básicamente, un largo tubo cilíndrico que se extiende desde cada neurona (ver Figura 1), y las señales eléctricas se propagan a lo largo de su membrana externa, la cual tiene entre 50 y 70 Angstroms de espesor. Los pulsos eléctricos surgen porque la membrana es preferentemente permeable a varios iones químicos con las permeabilidades afectadas por las corrientes y potenciales presentes. Los elementos clave en el sistema son iones de potasio (K^+) e iones de sodio (Na^+). En el estado de reposo hay una diferencia de potencial transmembrana de aproximadamente -70 milivoltios (mV) debido a la mayor concentración de iones K^+ dentro del axón en comparación con el medio circundante. La desviación en el potencial a través de la membrana, medida desde el estado de reposo, es una observación primaria en los experimentos. Las propiedades de permeabilidad de la membrana cambian cuando se somete a una corriente eléctrica estimulante I . Es decir, también dependen del potencial. Dicha corriente se puede generar, por ejemplo, mediante una despolarización local en relación con el estado de reposo.

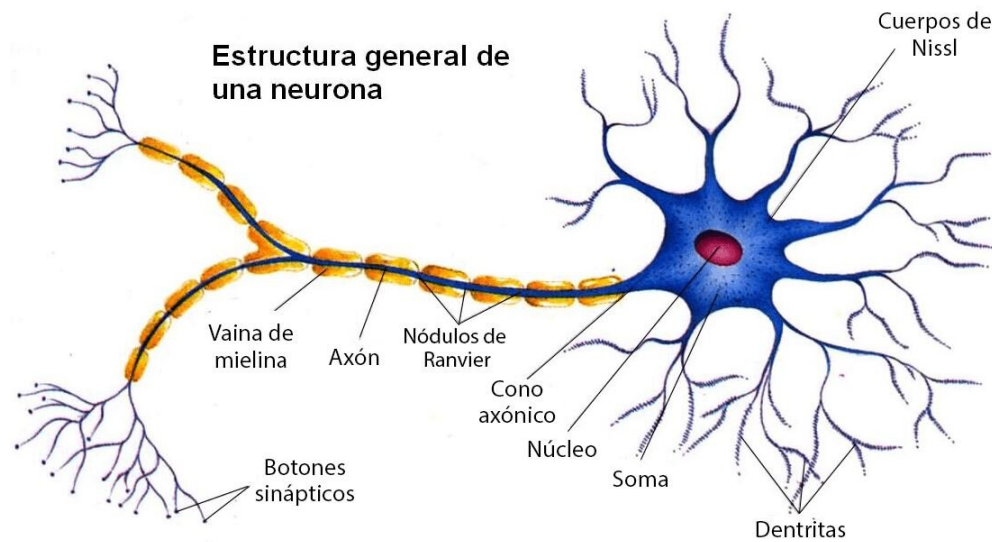


Figura 1: Estructura biológica de la neurona. [2]

4. Modelo matemático

Vamos a comenzar primero con el modelo de Hodgkin-Huxley, propuesto en 1952, del cual el de FitzHugh-Hagumo es una simplificación [6]

4.1. Modelo Hodgkin-Huxley

La corriente eferente de la neurona, denotada por I_a , vamos a tomarla como positiva. Esta corriente $I_a(t)$ está conformada por la corriente debida a los iones individuales que pasan a través de la membrana, y a la contribución de la capacitancia de la membrana. Por tanto, se tiene

$$I_a(t) = C \frac{dV}{dt} + I_i \quad (1)$$

donde C es la capacitancia e I_i es la contribución de los movimientos de los iones a través de la membrana. Hodgkin y Huxley, basados en observaciones experimentales, tomaron:

$$\begin{aligned} I_i &= I_{Na} + I_K + I_L \\ I_i &= g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + g_K n^4 (V - V_K) + g_L (V - V_L) \end{aligned} \quad (2)$$

donde V es el potencial de membrana y I_{Na} , I_K y I_L son respectivamente las corrientes de sodio, potasio y de fuga; I_L es la contribución de todos los otros iones que contribuyen a la corriente. Las g 's son constantes de conductancia; por ejemplo g_{Na} es la conductancia del sodio, y V_{Na} , V_K y V_L son potenciales de equilibrio constante. Las variables m , n y h están acotadas entre 0 y 1, y están determinadas por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \end{aligned} \quad (3)$$

donde α y β son funciones de V , las cuales fueron también determinadas empíricamente ajustando los resultados a los datos

Reemplazando la segunda ecuación de (2) en la ecuación (1) se obtiene lo siguiente:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_K n^4 (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_a \quad (4)$$

El sistema compuesto por las ecuaciones (4) y (3) constituye el modelo de 4 variables que fue resuelto numéricamente por Hodgkin y Huxley.

Si la corriente $I_a = 0$, el estado de reposo del modelo es linealmente estable pero es excitable. Esto significa que si la perturbación del estado estacionario es suficientemente grande, las variables cambian mucho en su espacio de fase antes de regresar a su estado estacionario.

Si $I_a \neq 0$ existe un rango de valores donde disparos (señales eléctricas) repetitivos regulares ocurren, es decir que el mecanismo determina las características límites del ciclo.

Debido a la complejidad del sistema, varios modelos matemáticos más simples han sido propuestos, como el de FitzHugh-Nagumo.

Las escalas de tiempo para m , n y h en la ecuación (3) no son del mismo orden. La escala de tiempo para m es mucho más rápida que las otras, por lo tanto, es razonable suponer que es lo suficientemente rápida como para que se establezca inmediatamente a su valor determinado al establecer $\frac{dm}{dt} = 0$ en la ecuación (3).

Si además se establece $h = h_0$, una constante, el sistema aún conserva muchas de las características experimentales observadas.

El modelo resultante de 2 variables en V y w puede ser aproximado cualitativamente por el sistema adimensional:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= f(V) - w + I_a \\ \frac{dw}{dt} &= bV - \gamma w \\ f(V) &= V(a - V)(V - 1)\end{aligned}\tag{5}$$

donde $0 < a < 1$, b y γ son constantes positivas. Acá V es el potencial de membrana, y w juega el papel de las tres variables m , n y h en las ecuaciones (3). El modelo representado por (5) es conocido como modelo de *FitzHugh-Nagumo*.

Con $I_a = 0$, o una constante, el sistema (5) es simplemente un sistema de plano de fase de dos variables.

4.2. Modelo FitzHugh-Nagumo sin término de difusión

El modelo de FitzHugh-Nagumo representado por el sistema de ecuaciones (5) puede reescribirse de la siguiente manera [3]:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= \mathcal{V}(V, w) = I_a - V(V - a)(V - 1) - w = I_a - V^3 + V^2(1 + a) - aV - w \\ \frac{dw}{dt} &= \mathcal{W}(V, w) = b(V - gw) = bV - bgw\end{aligned}\tag{6}$$

En este modelo, V está relacionada directamente con el potencial de la membrana y w representa varias variables asociadas con términos que contribuyen a la corriente de membrana, como sodio, potasio y otros iones.

I_a está asociada con la corriente axial en el axon. Los parámetros $0 < a < 1$, b y g son todos positivos.

4.2.1. Nulclinas y puntos de equilibrio

Se define el *espacio de fases* o *espacio de estados* al espacio donde habitan las variables de estado de un sistema. En el caso del sistema (6), las variables de estado son v y w . En este espacio podemos observar el comportamiento del sistema a lo largo del tiempo -el sistema es la neurona-, para lo cual se grafican las soluciones de la ecuación diferencial por medio de órbitas [8]

Los *estados de equilibrio* o *estados estáticos del sistema* son aquellos puntos de las variables de estado en los que las derivadas con respecto al tiempo de estas se anulan simultáneamente.

Por tanto, igualamos a cero las ecuaciones del sistema (6), obteniendo las curvas *nulclinas* (curvas en el espacio de estados (V, w)):

$$\begin{aligned}0 &= I_a - V(V - a)(V - 1) - w \\ 0 &= b(V - gw)\end{aligned}\tag{7}$$

Las ecuaciones del sistema (7) representan los estados en los que no hay cambio instantáneo en las variables de estado V y w , es decir, cuando no hay cambio en el potencial de la membrana ni en las variables asociadas a las corrientes de membrana. De estas ecuaciones podemos despejar w en ambas:

$$\begin{aligned}w &= I_a - V(V - a)(V - 1) \\ w &= V/g\end{aligned}\tag{8}$$

Los puntos donde estas curvas se intersecan son los *puntos de equilibrio* del sistema, donde no se producen cambios ni en V ni en w . Estas curvas se intersecan en máximo tres puntos (los cuales pueden hallarse igualando ambas ecuaciones de (8), y obteniendo el resultado por ejemplo en *Matlab*, aunque las soluciones son bastante extensas y por tanto no las plasmamos acá), lo que significa que el sistema FitzHugh-Nagumo tiene a lo sumo tres puntos de equilibrio, tal como se muestra en las imágenes 2, 3 y 4:

Para obtener un único punto de equilibrio como se observa en la Figura 2, se usaron los siguientes valores de parámetros: $a = 0,15$; $b = 0,01$; $g = 2,5$; $I = 0$.

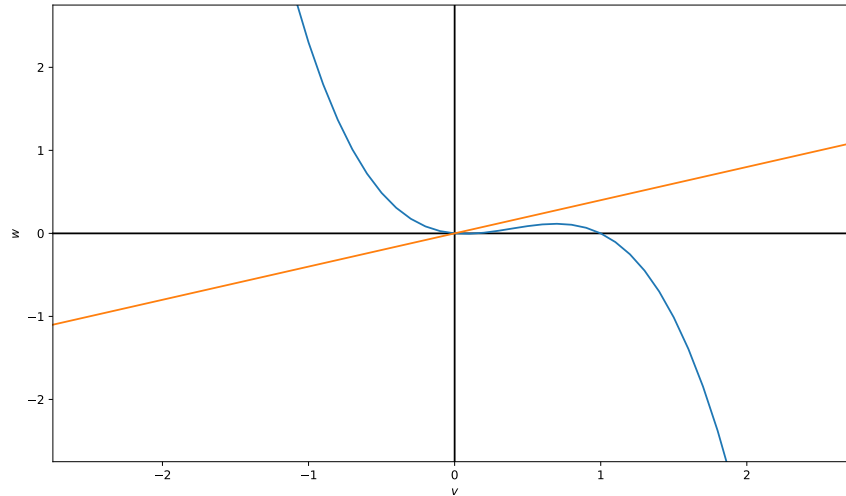


Figura 2: Un único punto de equilibrio

Para obtener dos puntos de equilibrio como se observa en la Figura 3, se usaron los siguientes valores de parámetros: $a = 0,15$; $b = 0,01$; $g = 5,45$; $I = 0$.

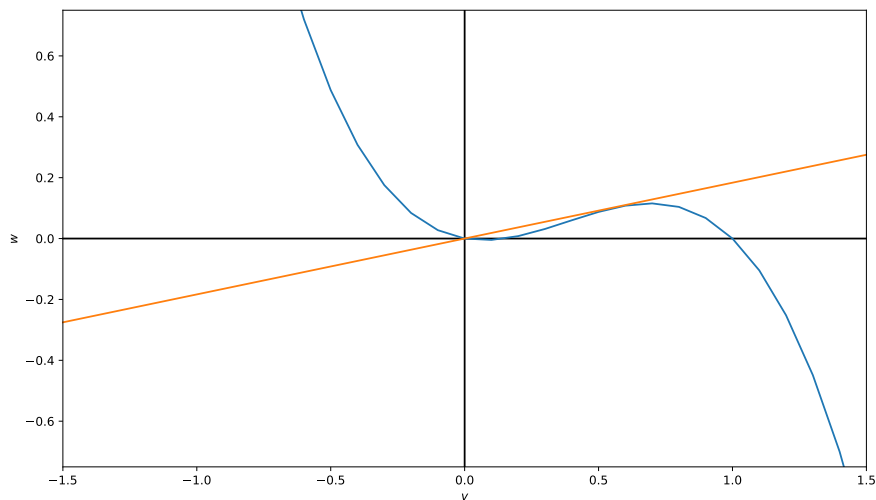


Figura 3: Dos puntos de equilibrio

Para obtener tres puntos de equilibrio como se observa en la Figura 4, se usaron los siguientes valores de parámetros: $a = 0,15$; $b = 0,01$; $g = 7,00$; $I = 0$.

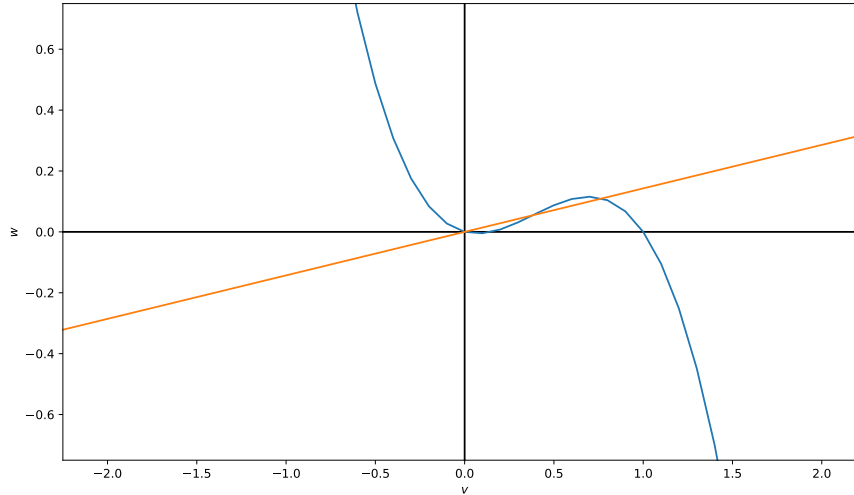


Figura 4: Tres puntos de equilibrio

4.2.2. Estabilidad de los puntos de equilibrio

Ya que se tienen los puntos o estados de equilibrio, es necesario estudiar su estabilidad para ahondar más en la dinámica del sistema, ya que dichos estados puede ser inestables, estables o asintóticamente estables.

Aunque el sistema (5) no es lineal, la dinámica local alrededor de sus estados de equilibrio puede aproximarse usando la parte lineal del campo vectorial.

Por ende se puede linealizarlo con respecto a alguno de sus puntos de equilibrio, y en caso de que los valores propios de la matriz de linealización en este punto no sean imaginarios, entonces la dinámica del sistema no lineal será cualitativamente equivalente a la del sistema linealizado en la vecindad del punto de equilibrio.

Así que, teniendo un sistema de ecuaciones diferenciales $\dot{x} = X(x)$ con las variables de estado $x = (x_1, x_2)$ y las ecuaciones $X = (X_1, X_2)$, si (ξ, η) es un punto fijo del sistema tal que $X_i(\xi, \eta) = 0$, entonces la parte linealizada del sistema se expresa de la siguiente manera en función de las variables de estado $y_1 = x_1 - \xi$ y $y_2 = x_2 - \eta$:

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

La matriz anterior es conocida como *matriz de linealización* en el punto (ξ, η) .

De aquí que, la matriz de linealización del sistema FitzHugh-Nagumo alrededor del punto $(\xi, \eta) = (v_0, w_0)$ sea:

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial \mathcal{V}}{\partial V} & \frac{\partial \mathcal{V}}{\partial w} \\ \frac{\partial W}{\partial V} & \frac{\partial W}{\partial w} \end{pmatrix}_{(V, w) = (v_0, w_0)} = \begin{pmatrix} -3v_0^2 + 2(a+1)v_0 - a & -1 \\ b & -bg \end{pmatrix} \quad (9)$$

Y el sistema linealizado alrededor del punto de equilibrio es:

$$\begin{aligned} \dot{\hat{V}} &= (-3v_0^2 + 2(a+1)v_0 - a)\hat{V} - \hat{w} \\ \dot{\hat{w}} &= b(V - g\hat{w}) \end{aligned} \quad (10)$$

Ahora bien, con el sistema linealizado es posible analizar la estabilidad de los puntos de equilibrio. Su estabilidad está relacionada con los valores propios de la matriz del sistema (10) evaluada en cada uno de ellos. Si al menos uno de los

valores propios es cero, el estado de equilibrio es estable; si la parte real de los valores propios es negativa, el equilibrio es asintóticamente estable; y si algún valor propio es positivo, entonces el sistema lineal es inestable.

De acuerdo a datos experimentales, se ha descubierto que las neuronas (el sistema) presentan un único estado de equilibrio, el cual corresponde al potencial de reposo de la membrana.

Debido a esto se considerarán valores para los parámetros del sistema (6) que garanticen la existencia de ese único punto estático.

Por ello, se observa en primer lugar, que las nulclinas definidas por el sistema (8) no se ven afectadas por el parámetro b . En segundo lugar, para que haya un único punto de equilibrio, la pendiente de la nulclina recta debe ser mayor a la pendiente de la nulclina cúbica en su punto de inflexión.

Es decir, es necesario encontrar el valor de V correspondiente al punto de inflexión de la nulclina cúbica, y posteriormente hallar la pendiente de esta nulclina en dicho punto.

Para esto tomamos la primera ecuación de (8), correspondiente a la nulclina cúbica, y obtenemos su primera y segunda derivada con respecto a V :

$$\begin{aligned} w &= I - V^3 + V^2(1+a) - aV \\ \frac{dw}{dV} &= -3V^2 + 2V(1+a) - a \\ \frac{d^2w}{dV^2} &= -6V + 2(1+a) \end{aligned} \quad (11)$$

Si $\frac{d^2w}{dV^2} = 0$, de la tercera ecuación en (11) despejamos V :

$$V = \frac{1+a}{3} \quad (12)$$

La ecuación (12) se reemplaza en la segunda ecuación de (11) para obtener la pendiente c de la nulclina cúbica en el punto de inflexión, así:

$$\begin{aligned} c &= -3\left(\frac{a+1}{3}\right)^2 + 2\left(\frac{a+1}{3}\right)(1+a) - a \\ c &= -3\left(\frac{a^2}{9} + \frac{2a}{9} + \frac{1}{9}\right) + \frac{2}{3}(a+1)^2 - a \\ c &= \frac{-a^2}{3} - \frac{2a}{3} - \frac{1}{3} + \frac{2}{3}(a^2 + 2a + 1) - a \\ c &= \frac{a^2 - a + 1}{3} \end{aligned} \quad (13)$$

Esto significa que la pendiente de la nulclina recta, $1/g$, debe ser mayor a c para que exista un único punto de equilibrio. Es decir, $g < \frac{3}{a^2 - a + 1}$

Con esto en mente, se puede analizar qué sucede con la dinámica del sistema cuando la estimulación externa es cero, es decir, $I_a = 0$, y cuando a la célula nerviosa se le aplica una corriente externa continua, es decir, $I_a = \text{constante}$.

4.2.3. Análisis de un único punto de equilibrio sin estimulación externa

Se analiza si este único estado de equilibrio es estable, tal como debe corresponder a la realidad biológica observada en experimentos. Para esto, se buscará el valor de los parámetros de tal manera que la parte real de los valores propios del sistema linealizado sea negativa.

De acuerdo con las ecuaciones de (10), el sistema linealizado alrededor del (único) punto de equilibrio $(0, 0)$ es:

$$\begin{aligned} \dot{\hat{V}} &= -a\hat{V} - \hat{w} \\ \dot{\hat{w}} &= b(\hat{V} - g\hat{w}) \end{aligned} \quad (14)$$

Ahora se procede a hallar los valores propios del sistema linealizado en este punto de equilibrio, para conocer su estabilidad, para lo cual escribimos el sistema linealizado en forma matricial:

$$\begin{pmatrix} \dot{\hat{V}} \\ \dot{\hat{w}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -a & -1 \\ b & -bg \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{V} \\ \hat{w} \end{pmatrix} \quad (15)$$

Así que debemos hallar el determinante de:

$$\begin{aligned} & \begin{pmatrix} -a & -1 \\ b & -bg \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix} \\ & \det \begin{pmatrix} -a - \lambda & -1 \\ b & -bg - \lambda \end{pmatrix} \\ & (-a - \lambda)(-bg - \lambda) - b(-1) = 0 \\ & abg + a\lambda + bg\lambda + \lambda^2 + b = 0 \\ & \lambda^2 + \lambda(a + bg) + (abg + b) = 0 \\ & \lambda_{1,2} = \frac{-(a + bg)}{2} \pm \frac{\sqrt{(a + bg)^2 - 4(abg + b)}}{2} \end{aligned}$$

- Los valores propios son reales si $(a + bg)^2 \geq 4(abg + b)$. Para que sean menores a cero, se debe tener que:

$$\begin{aligned} a + bg &> \sqrt{(a + bg)^2 - 4(abg + b)} \\ (a + bg)^2 &> (a + bg)^2 - 4(abg + b) \\ a^2 + 2abg + b^2g^2 &> a^2 + 2abg + b^2g^2 - 4abg - 4b \\ 4abg &> -4b \\ ag &> -1 \end{aligned}$$

Esta condición se cumple siempre, pues desde el planteamiento del modelo FitzHugh-Nagumo se supuso que $a, b, g > 0$

- Los valores propios son complejos si $(a + bg)^2 < 4(abg + b)$. Para que su parte real sea menor a cero, se debe tener que: $a + bg > 0$

Esta condición también se cumple siempre.

Por tanto, se concluye que si en el sistema existe un único punto de equilibrio y no hay estimulación externa ($I = 0$), entonces para todo valor de los parámetros $a, b, g > 0$, el punto de equilibrio (v_0, w_0) es asintóticamente estable.

4.2.4. Análisis de un único punto de equilibrio con estimulación externa constante

Este es el caso en el que a la célula nerviosa, se le coloca externamente una corriente continua $I_a = constante$. Al incrementar el valor de la corriente I_a , la representación gráfica de la nulclina cúbica se desplaza verticalmente en el sentido positivo (hacia arriba) del eje w del plano de fases, lo cual tiene como consecuencia aumentar el valor de la componente V (hacia la derecha, es decir, hacia el primer cuadrante) del estado de equilibrio del sistema, tal como se evidencia en la Figura 5.

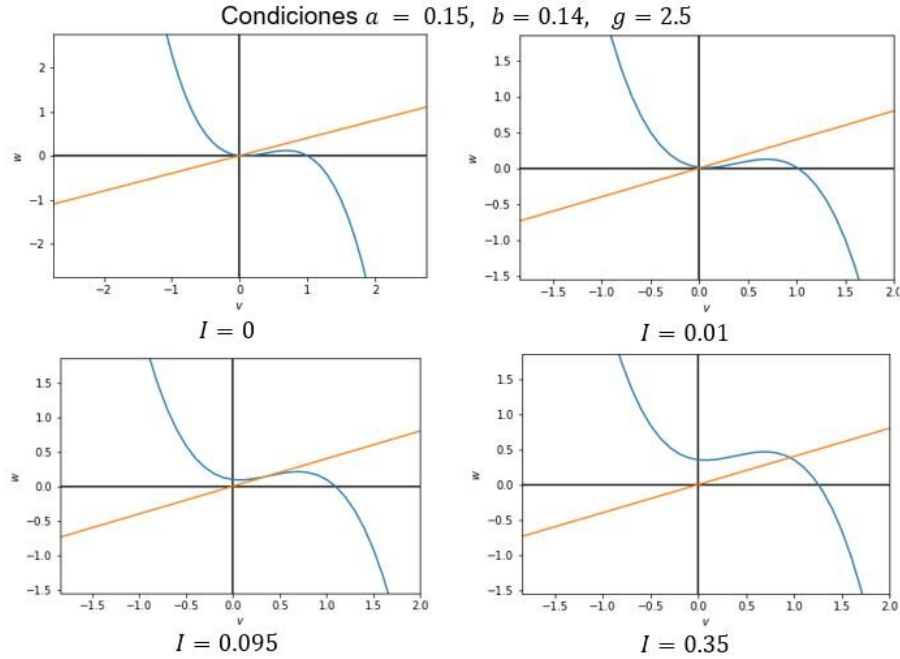


Figura 5: Traslaciones de la nulclina cúbica al aumentar el valor de I .

Así mismo, el cambio de la estabilidad de este punto cuando ocurre la traslación mencionada anteriormente, genera un equilibrio asintóticamente estable (las trayectorias cercanas al punto de equilibrio no sólo se mantienen cerca, sino que se aproximan al punto de equilibrio a lo largo del tiempo) para todo valor de I , siempre que $bg \geq c$, como se ilustra en la Figura 6.

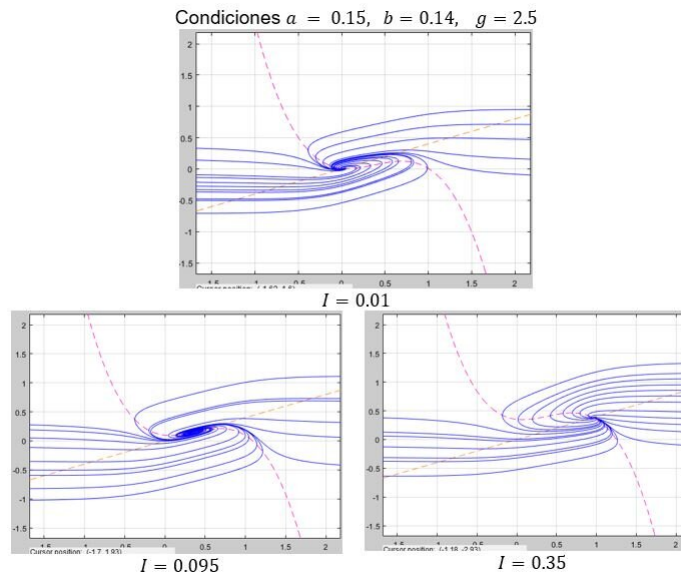


Figura 6: Configuración paramétrica para la cual se tiene un punto de equilibrio atractor. Las líneas punteadas son las nulclinas y, las azules, son diferentes trayectorias

Para el caso de dos y tres puntos de equilibrio, se muestra su comportamiento sin estimulación externa, en la Figuras 7 y 8 respectivamente.

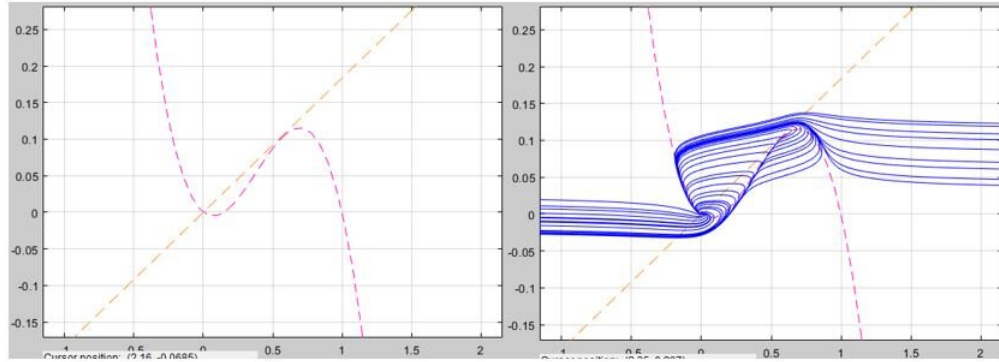


Figura 7: Dos puntos de equilibrio, presenta un punto silla.

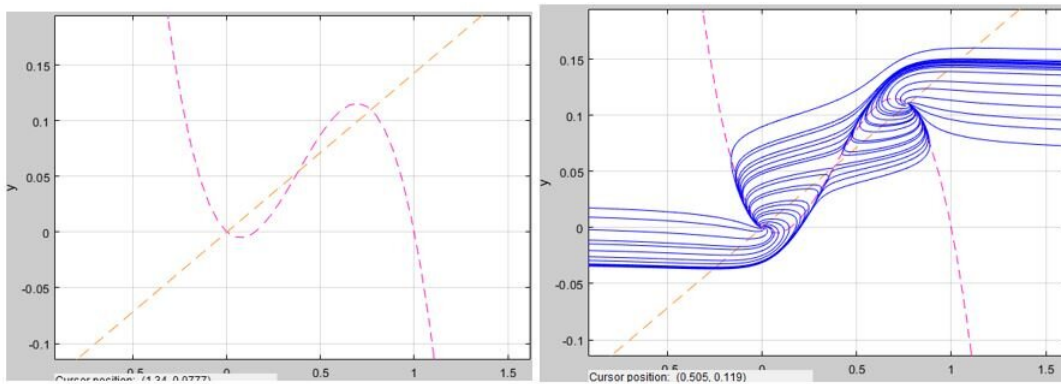


Figura 8: Tres puntos de equilibrio, presenta un punto silla.

El entorno gráfico implementado para visualizar lo anterior fue Matlab (Figura 9).

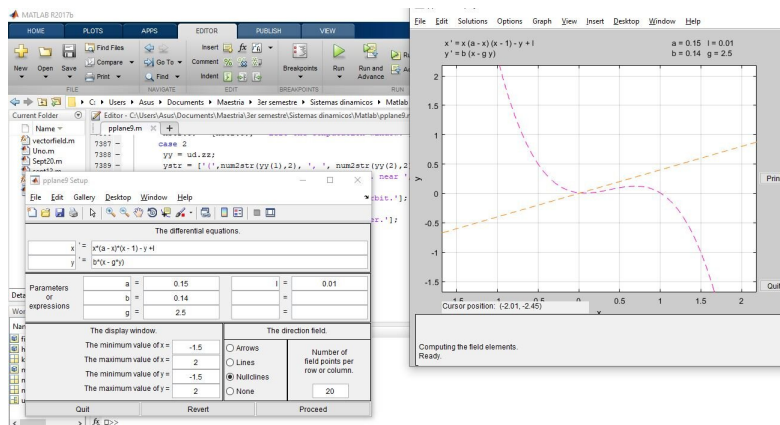


Figura 9: Programa Pplane9, cortesía profesor Carlos Peña, Análisis y control de sistemas dinámicos, tercer semestre, Maestría en Matemáticas Aplicadas, 2019.

4.2.5. Espacio de fases y evolución temporal del modelo FitzHugh - Nagumo con valores iniciales

Las siguientes gráficas se obtuvieron por medio del código de Python ilustrado en el Listing 1.

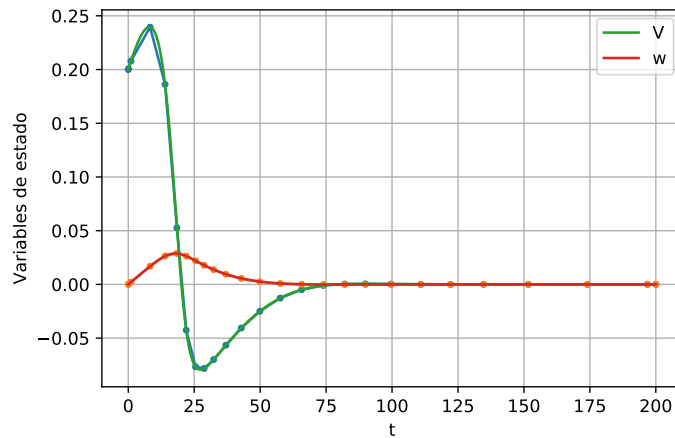


Figura 10: V y w con respecto al tiempo, para un punto de equilibrio, $v_0 = 0,2$ y $W_0 = 0$.

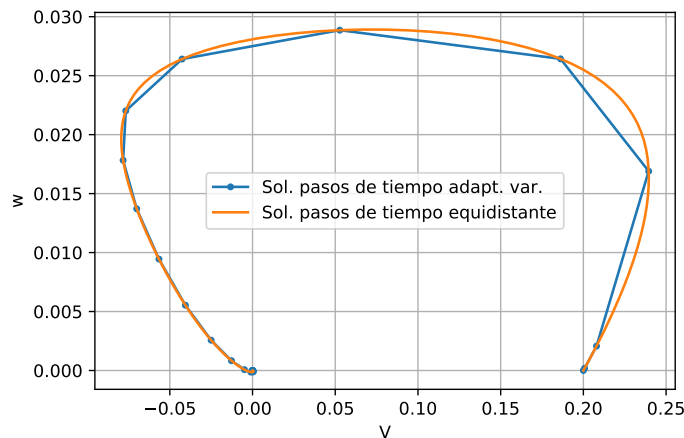


Figura 11: Espacio de fases de V y w , para un punto de equilibrio, $v_0 = 0,2$ y $W_0 = 0$.

1. Un punto de equilibrio: La Figura 10 muestra la evolución de las variables de estado con respecto al tiempo, teniendo un único punto de equilibrio. La Figura 11 muestra el comportamiento de las variables de estado en el espacio de fases, y la Figura 12 incluye además las nulclinas. Tanto en la Figura 10 como en la 11 se observan dos líneas para la solución; una es graficada con los tiempos variables adaptativos arrojados automáticamente por la función de Python *odefun*, y la otra usa tiempos equidistantes generados manualmente. Las características de las Figuras 10, 11 y 12 son: condición inicial: $v_0 = 0,2$; $w_0 = 0$ y parámetros: $a = 0,15$; $b = 0,01$; $g = 2,5$; $I = 0$.

La Figura 13 muestra el espacio de fases con la condición inicial $v_0 = 0,5$; $w_0 = 0$. Se probó con diferentes valores iniciales para V , manteniendo $w_0 = 0$ y las variables siempre llegaban al punto de equilibrio.

También se probó con valores de $w_0 \neq 0$, tanto para valores de $v_0 = 0$ y $v_0 \neq 0$ y no hubo ningún comportamiento diferente para resaltar.

2. Dos puntos de equilibrio: la evolución de las variables de estado con respecto al tiempo, y el diagrama de fases, presentan un comportamiento muy similar al caso de un único punto de equilibrio, teniendo incluso condiciones iniciales muy cercanas al segundo punto de equilibrio, motivo por el cual no se cree necesario incluir la gráfica.

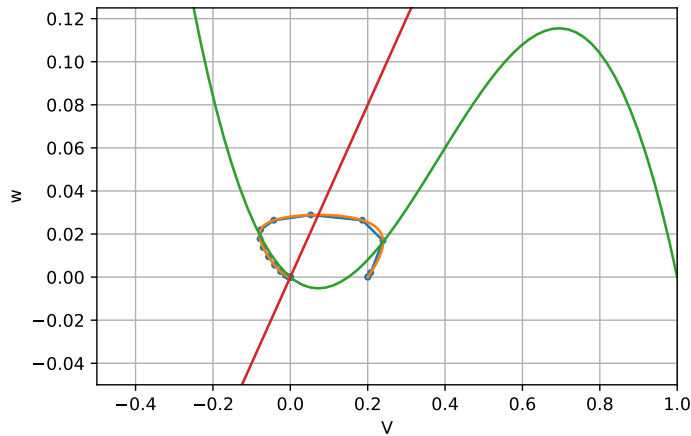


Figura 12: Espacio de fases de V y w con nulclinas, para un punto de equilibrio, $v_0 = 0,2$ y $W_0 = 0$.

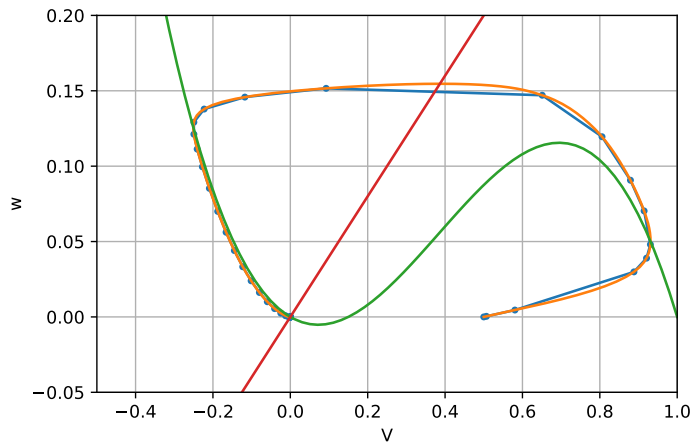


Figura 13: Espacio de fases de V y w con nulclinas, para un punto de equilibrio, $v_0 = 0,5$ y $W_0 = 0$.

Condición inicial: $v_0 = 0,2$; $w_0 = 0$. Parámetros: $a = 0,15$; $b = 0,01$; $g = 5,45$; $I = 0$.

3. Tres puntos de equilibrio: la evolución de las variables de estado con respecto al tiempo, y el diagrama de fases, presentan un comportamiento muy similar al caso de un único punto de equilibrio cuando los valores iniciales son muy cercanos muy a cero, motivo por el cual no se cree necesario incluir tal gráfica.

Condición inicial: $v_0 = 0,2$; $w_0 = 0$

Parámetros: $a = 0,15$; $b = 0,01$; $g = 7,00$; $I = 0$.

Cuando los valores iniciales se alejan del punto de equilibrio en $(0,0)$, tal como se observa en las Figuras 14, 15 y 16 en las que el valor de $v_0 = 0,5$ y $w=0$ se ve que las variables de estado se desplazan a un punto de equilibrio diferente.

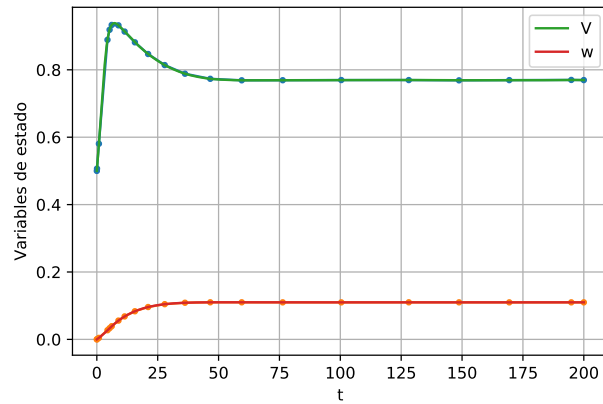


Figura 14: V y w con respecto al tiempo, , para tres puntos de equilibrio, $v_0 = 0,5$ y $W_0 = 0$.

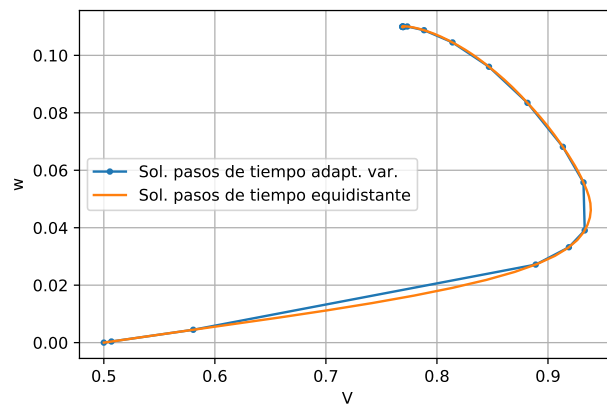


Figura 15: Espacio de fases de V y w , , para tres puntos de equilibrio, $v_0 = 0,5$ y $W_0 = 0$.

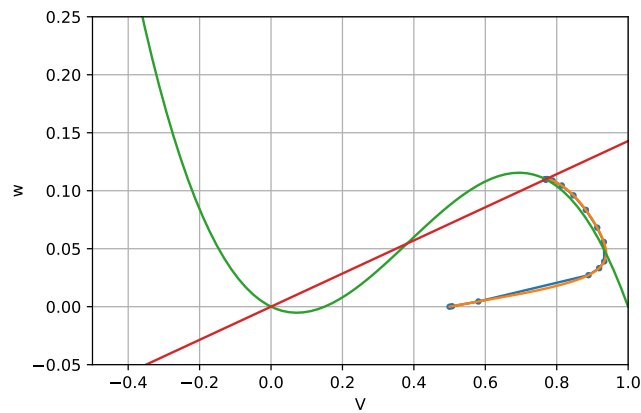


Figura 16: Espacio de fases de V y w con nulclinas, para tres puntos de equilibrio, $v_0 = 0,5$ y $W_0 = 0$.

Por otro lado, las gráficas de las Figuras 17, 18, 19 y 20, dan cuenta de la variación en la evolución de las variables de estado con respecto al tiempo y su respectivo comportamiento en el espacio de fases, a medida que se varía el parámetro b , en un único punto de equilibrio:

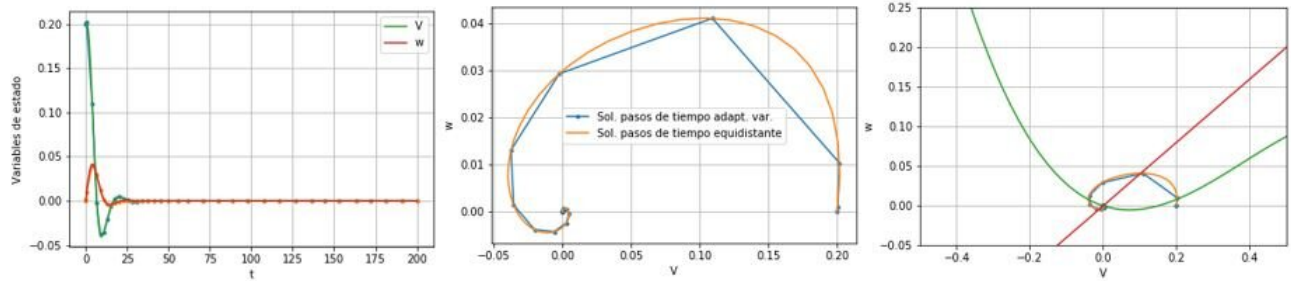


Figura 17: Parámetros $a = 0,15$, $b = 0,1$, $g = 2,5$ e $I = 0$

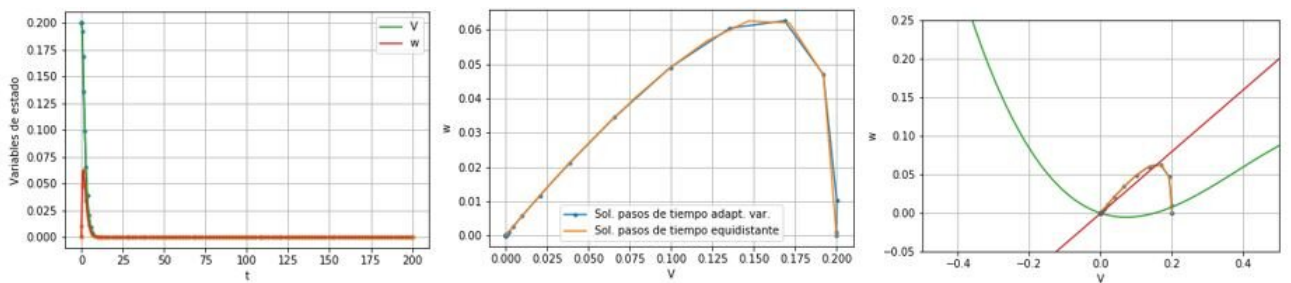


Figura 18: Parámetros $a = 0,15$, $b = 0,9$, $g = 2,5$ e $I = 0$

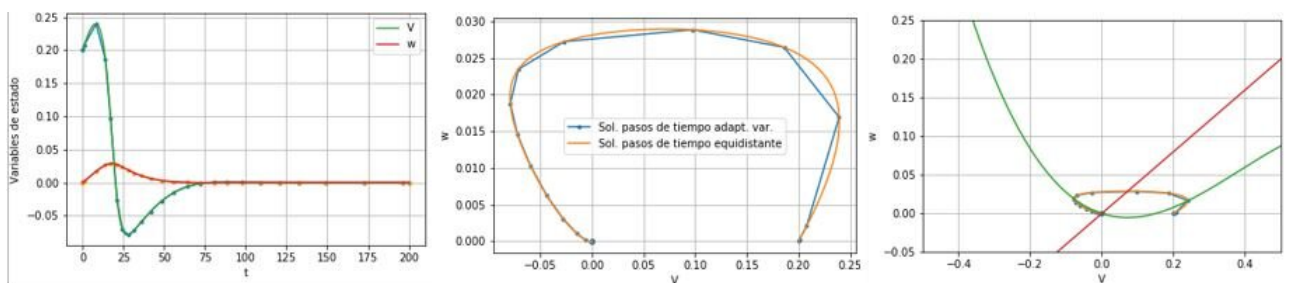


Figura 19: Parámetros $a = 0,15$, $b = 0,01$, $g = 2,5$ e $I = 0$

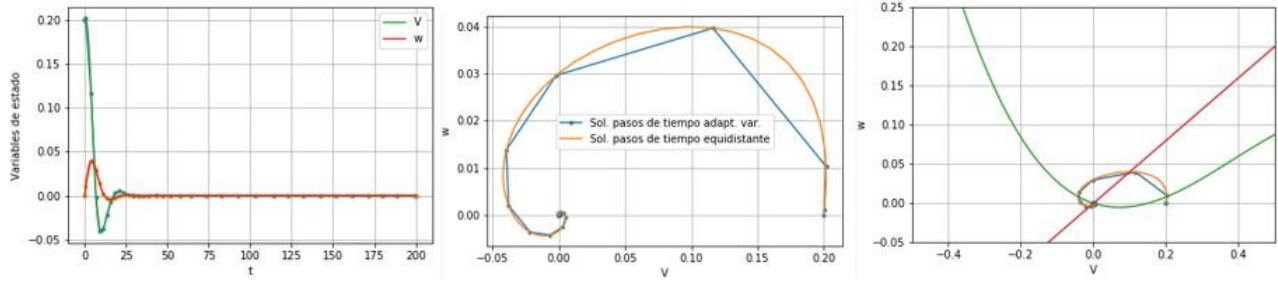


Figura 20: Parámetros $a = 0,15$, $b = 0,09$, $g = 2,5$ e $I = 0$

4.3. Modelo FitzHugh - Nagumo con término de difusión

El modelo FHN con término de difusión es el siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + f(V) - w + I, \quad f(V) = V(V - 1)(V - a) \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= bV - \gamma w \end{aligned} \quad (16)$$

4.3.1. Modelo FitzHugh - Nagumo en diferencias finitas con término de difusión

Podemos expresar el sistema (16) por medio de diferencias finitas, usando el cociente de diferencias ordinario y la aproximación a la segunda derivada de una función por medio de diferencias finitas centradas:

$$\begin{aligned} \frac{V_{j+1,m} - V_{j,m}}{\Delta t} &= D \frac{V_{j,m+1} - 2V_{j,m} + V_{j,m-1}}{(\Delta x)^2} + f(V_{j,m}, w_{j,m}) \\ \frac{w_{j+1,m} - w_{j,m}}{\Delta t} &= h(V_{j,m}, w_{j,m}) \end{aligned} \quad (17)$$

El denominado *potencial de membrana en reposo* se ha determinado experimentalmente en 70 mV. Si se aplica un breve pulso de corriente, se produce un incremento en el voltaje de la membrana celular, que decae lentamente hasta el voltaje de reposo nuevamente. Pero si la amplitud del pulso aplicado es suficientemente grande, ocasionando que el potencial de membrana llegue a los -55 mV, se produce un aumento desproporcionado del voltaje hasta que alcanza un valor máximo de aproximadamente 30mV, para luego decaer más allá del voltaje de reposo, y finalmente llegar a él.

Se puede desarrollar el sistema (17) y obtener el siguiente valor en el tiempo del voltaje de membrana y de la variable de estado w :

$$\begin{aligned} V_{j+1,m} &= V_{j,m} + \Delta t \left(D \frac{V_{j,m+1} - 2V_{j,m} + V_{j,m-1}}{(\Delta x)^2} + f(V_{j,m}, w_{j,m}) \right) \\ w_{j+1,m} &= w_{j,m} + \Delta t (h(V_{j,m}, w_{j,m})) \end{aligned} \quad (18)$$

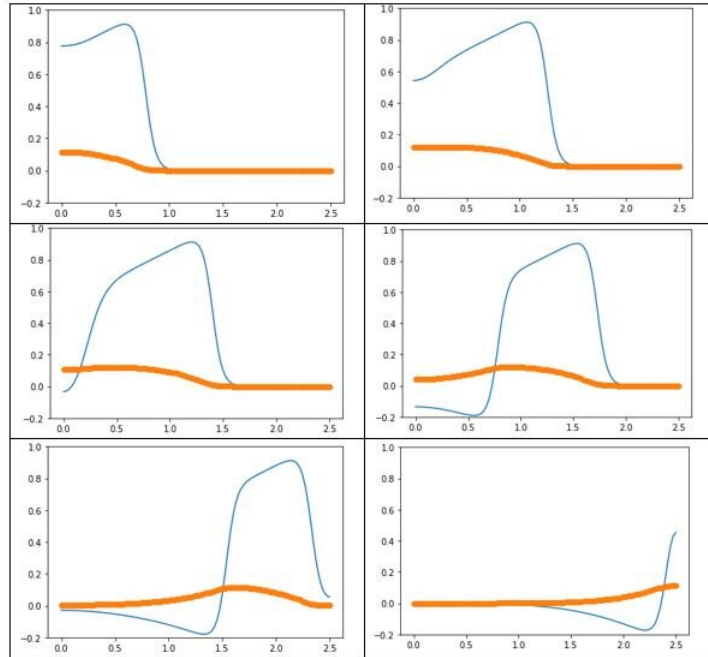


Figura 21: Comportamiento de las variables de estado con término de difusión en algunos tiempos y con parámetros $a = 0,15$, $b = 0,005$, $g = 5,45$ y $I = 0$

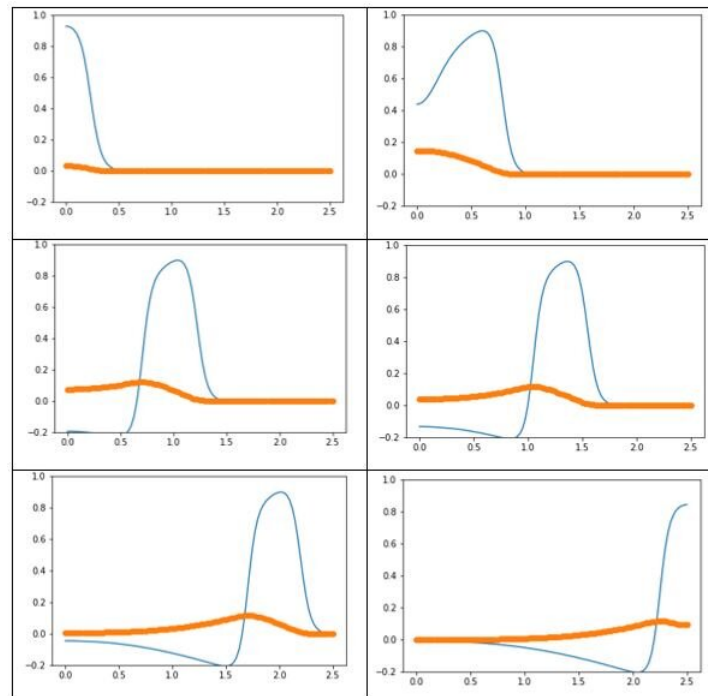


Figura 22: Comportamiento de las variables de estado con término de difusión en algunos tiempos y con parámetros $a = 0,15$, $b = 0,005$, $g = 2,5$ y $I = 0$

5. Simulaciones numéricas del modelo

Listing 1: Calcula y grafica el diagrama de fases y el comportamiento de las variables de estado a lo largo del tiempo.

```

1  ## Se importan la librerias ##
2  import numpy as np
3  import matplotlib.pyplot as plt
4  from scipy import integrate
5
6  ## Se asignan valores a los parametros ##
7  a=0.15
8  b=0.005
9  g=5.45
10 I=0 # Corriente
11
12 ## Se definen las componenetes del campo vectorial del sistema ##
13 def f(v,w):
14     return v*(a-v)*(v-1) -w + I # Relacionada con el potencial de la membrana
15
16 def h(v,w):
17     return b*(v-g*w) # Relaciona a terminos que contribuyen a la correinte de la
18     membrana
19
20 ## Esta funcion implementa el espacio vectorial del sistema ##
21 # ¿El sistema es autonomo? para que no dependa del tiempo
22 def odefun(t,y): # y es un vector cuyas componentes (para el caso dos: v y w)
23     # son las variables del modelo
24     #
25     v=y[0] # 0, significa que la primera posicion del vector es la variable v
26     w=y[1] # 1, significa que la segunda posicion del vector es la variable w
27     return [f(v,w), h(v,w)] # Genera el campo vectorial, en donde la primera
28     componente
29     # es la funcion f y la segunda es la funcion h
30     respectivamente
31
32 ## Se definen condiciones iniciales desplazandola con respecto al punto de
33 equilibrio (0,0) ##
34 # (0.2 , 0)
35 v0=0.2
36 w0=0
37 tf=200 # Tiempo final del cálculo de la solución
38 sol = integrate.solve_ivp(odefun,[0,tf],[v0, w0], dense_output=True)
39
40 # integrate.solve_ivp: Calcula numericamente la solución. En este caso los
41 parametrosso:
42 # Espacio vectorial: odefun
43 # Rango de tiempo en el que se quiere calcular la solución: [0,tf]
44 # Condición inicial: [v0, w0]
45 # dense_output: Interpolante local sobre el último paso exitoso.
46 # La interpolación es un proceso que utiliza mediciones realizadas sobre algún
47 fenómeno
48 # en determinados lugares, para hacer una predicción sobre ese fenómeno en otros
49 lugares donde no se han realizado mediciones. En este caso, al ser True, permite
50 calcular
51 la solución en tiempos que no estan en el conjunto discreto de tiempos
52 establecido.
53
54 t=sol.t # Tiempos en los cuales se calcula la solución, escogidos internamente.
55 Estos se
56 # seleccionan a travez del paso adaptativo, si la solucion cambia lentamente da
57 pasas largos
58 # y viceversa, llevando a que los tiempos no esten igualmente espaciados.
59 v=sol.y[0] # resultados de las variables dependientes del sistema, calculados
60 w=sol.y[1] # en los tiempos descritos anteriormente
61
62

```

```

53 td=np.linspace(0,tf,500) # vector de tiempos. En el se divide el rango de tiempo
    en el que se
54                                     # calculo la solución en 500 puntos
55 sd=sol.sol(td) # interpolante
56 vd=sd[0] # Calcula la solución para la variable v en tiempos diferentes a los
    establecidos
57 wd=sd[1] # Calcula la solución para la variable w en tiempos diferentes a los
    establecidos
58
59 ## Se grafican las dos variables del sistema (v,w) con respecto al tiempo ##
60 plt.figure(1)
61 plt.plot(t,v,'.-',t,w,'.-')
62 plt.plot(td,vd,td,wd)
63
64 ## Curva solución en el plano de fase ##
65 plt.figure(2)
66 #plt.plot(v,w,'.-')
67 plt.plot(vd,wd)
68 plt.xlabel('v')
69 plt.ylabel('w')
70 plt.grid(True)

```

Listing 2: Calcula y grafica el comportamiento de las variables de estado con término de difusión (variación en el espacio)

```

1  #!/usr/bin/env python
2  # coding: utf-8
3
4  # #
5  #
6  #
7
8  # Ejemplo del sistema FN con término de difusión
9  import numpy as np
10 import matplotlib.pyplot as plt
11 N = 100
12 l=2.5 #Longitud del axón
13 x = np.linspace(0,l,N+1)
14
15 v = np.zeros(N+1)
16 w = np.zeros(N+1)
17
18 v[0:10] = 0.3
19
20
21 plt.plot(x,v,'o-')
22 plt.grid(True)
23
24
25 # escribir la matriz de la ec. 5.20
26
27 # In[19]:
28
29
30 lamda = 0.001 #coeficiente de difusión
31 Delta_x = l/N
32 Delta_t = 0.1 #Cumple el criterio < Delta_x^2/(2*lamda) = 0.3125
33
34 miu = (lamda * Delta_t)/(Delta_x ** 2)
35
36 #Las condiciones de frontera son tipo Neumman homogénea porque eso representa que
    en el extremo del axón no hay corriente eléctrica

```

```

37 #La corriente eléctrica no puede fluir más allá del extremo del axón
38 #Así que se usa la misma condición de frontera de Kolgomorov con los puntos
   fantasma en los extremos.
39 A = np.zeros([N+1,N+1])
40 np.fill_diagonal(A,1 - 2*miu)
41
42 for i in range(1,N+1):
43     A[i,i-1] = miu
44     A[i-1,i] = miu
45 A
46
47 A[0][1] =2 *miu
48 A[N][N-1]=2*miu
49
50 A
51 # no es necesario escribir vector b, ya que es de ceros (condición inicial). Ahora
   estbleceremos el tiempo para calcular la solución.
52
53 # In[1]:
54
55 tiempofinal = 300
56 nt= int(tiempofinal/Delta_t)
57
58 a=0.15
59 b=0.005 # 0.01 en informe proyecto
60 g=5.45
61 I=0
62
63 def f(v,w):
64     return v*(a-v)*(v-1) -w + I
65
66 def h(v,w):
67     return b*(v-g*w)
68
69
70 for i in range(nt):
71     v_new = A.dot(v)+Delta_t*f(v,w)
72     w_new = Delta_t*h(v,w) + w
73     v = v_new
74     w = w_new
75
76     if i%10 == 0:
77         plt.clf()
78         plt.plot(x,v,x,w,'o-')
79         plt.ylim(-0.2,1)
80         plt.pause(0.1)
81 #%%

```

Referencias

- [1] Constitución de la capacidad de proceso de datos en los animales: la neurona.
- [2] ¿qué es el cono axónico?
- [3] Graham Griffiths and William E Schiesser. *Traveling wave analysis of partial differential equations: numerical and analytical methods with MATLAB and Maple*. Academic Press, 2010.
- [4] Juárez L.H. Modelos y problemas de difusión. Technical report, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. México, 2015.
- [5] Cortés M.E. Módulo de autoaprendizaje del potencial de acción para estudiantes de ciencias biomédicas y profesores de química y biología, 2013. Último acceso diciembre 2013.
- [6] James D Murray. *Mathematical biology: I. An introduction*, volume 17. Springer Science & Business Media, 2007.

- [7] William E Schiesser. *Differential Equation Analysis in Biomedical Science and Engineering: Ordinary Differential Equation Applications with R*. John Wiley & Sons, 2014.
- [8] Jasmidt Vera Cuenca, Yineth Medina Arce, et al. Modelo de fitzhugh-nagumo y las redes neuronales. Master's thesis, Universidad EAFIT, 2007.