



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS Y DE LA
ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

EMERGENCIA DE DINÁMICAS EN OSCILADORES
ACOPLADOS: UN MODELO DE EPILEPSIA

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:
YESSICA ZELTZIN OROZCO ARMENTA

DIRECTOR DE LA TESIS
DR. PABLO PADILLA LONGORIA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATEMÁTICAS APLICADAS Y EN SISTEMAS

DR. ROMERO ARIAS ROBERTO
DRA. YURIRIA CORTÉS POZA
DR. ESCALANTE MARTINEZ JESÚS ENRIQUE
DR. HIRÁM LUNA MUNGÍA
DR. ALEJANDRO VALZES CRUZ
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS Y DE LA
ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A Sofi.

Por todas las horas que te quité persiguiendo mis sueños.

A tu inmenso amor. A tu felicidad innata.

A cada persona que la cuidó y amó cada vez que yo salía a buscar
mi lugar en el mundo.

A mi madre, por todo lo que cambió en su vida para apoyar la de todos a quienes nos ha y sigue cuidando. Por su eterno apoyo.

A mi tutor, Pablo, por apoyarme e involucrarse en mi proyecto cada que lo necesité, por proponerme un tema que abrazó el área de la ciencia que tanto amo y me compromete: la epilepsia. Por su guía, fundamental en la elaboración y conclusión de este trabajo.

A Marco, quien me abrió las puertas de su laboratorio, me compartió su tiempo, su conocimiento, su entusiasmo y amor por la ciencia. Quien creyó en mí, confió en mis capacidades y mi potencial, alimentó mis sueños y me apoyó personal y académicamente. Si no fuera por ti, yo no estaría aquí.

A la coincidencia de tiempo y espacio que me puso en este hermoso país, donde la educación es pública y gratuita; dónde conocí a los amigos que amo y me amaron cada que necesité que su paz me abrazara.

Resumen

La epilepsia es la enfermedad neurológica más recurrente en el mundo. Hasta ahora la clasificación de sus tipos, detección y tratamiento en muchos de los casos es un tema inconcluso. Actualmente no hay forma de detener la detonación de una crisis convulsiva. Por esta razón, es crucial desarrollar modelos matemáticos que sirvan como herramientas de diagnóstico y monitoreo. En el presente trabajo se desarrolló un modelo que simula cómo una población de osciladores acoplados bajo el sistema de FitzHugh puede pasar de oscilaciones armónicas, compatibles con la actividad neurológica sana, a disparos hiperexcitables y asincrónicos que se asemejan a las crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas detectadas a través de registros encefalográficos. Esto se logra cambiando las condiciones iniciales y el valor de la ganancia de acoplamiento. Las simulaciones realizadas demuestran la posibilidad de reproducir la detonación de una crisis epiléptica y su interrupción mediante la modificación de estos parámetros, lo que permite el retorno a un estado sano o, alternativamente a una supresión electroencefalográfica generalizada posterior a la crisis.

Abstract

Epilepsy is the most recurrent neurological disease in the world. Until now, the classification of its types, detection and treatment in many of the cases is an open subject. There is no way to stop the onset of a seizure. So, it is important to develop mathematical models as a diagnostic and monitoring tool. This work develops a model that simulates a population of coupled FitzHugh oscillators going from harmonic oscillations, compatible with healthy neurological activity, to hyperexcitable and asynchronous burst, that resemble a generalized tonic-clonic epileptic seizure in a electroencephalogram, just with the change of the initial conditions of the system and the value of the coupling gain. The numerical simulations performed reproduce an epileptic seizure and its arrest by modifying these parameters, to return to the healthy state or to post-seizure generalized electroencephalographic suppression.

Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico episódico que ha afectado a la humanidad a lo largo de la historia registrada. Durante mucho tiempo se creyó que la epilepsia representaba una forma de posesión demoníaca, lo que resultó en la estigmatización, persecución y aislamiento social de las personas que la padecían (Puja 2020; Panteliadis et al. 2017; Millett 2010).

A fines del siglo XIX la epilepsia inició su largo y arduo camino para ser reconocida como una enfermedad física con bases biológicas. En las últimas seis décadas se ha logrado un progreso significativo en nuestra comprensión básica del cerebro epiléptico. Se han producido avances fundamentales en su clasificación, el desarrollo de fármacos, técnicas quirúrgicas y enfoques innovadores como la estimulación eléctrica del sistema nervioso. La combinación de estos esfuerzos ha llevado a una reducción sustancial de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con epilepsia (Fisher & Velasco 2014). No obstante la investigación en este rubro está lejos de terminar.

Actualmente, muchos grupos de investigación realizan diferentes esfuerzos para caracterizar esta enfermedad desde las matemáticas. Por ejemplo, Zavaleta Viveros et al. (2023) utilizan modelos matemáticos que simulan potenciales de acción, en las que añaden términos con osciladores y funciones de crecimiento logístico para simular la detonación de crisis epilépticas, identificar las frecuencias basales de disparo neuronal y simular numéricamente la aparición de una crisis epiléptica mediante la transformada rápida de fourier.

El inicio de la detonación de una crisis, la ictogénesis, también representa un área promisoría en la que los marcadores electrofisiológicos podrían brindar oportunidades para anticipar o incluso prevenir la detonación de eventos ictales (Blauwblomme et al. 2014).

En este sentido, este trabajo propone un modelo dinámico que pueda replicar cómo ocurre el inicio y fin de un evento ictal (la crisis epiléptica per se) registrado a través de un electroencefalograma.

Como objetivos específicos, este trabajo plantea la identificación de los parámetros que permitan que el modelo bosqueje ciclos límite iguales al modelo de FitzHugh publicado en 1961,

equivalentes a disparos neuronales de un cerebro sano. Una vez claro lo anterior, se buscó identificar a los parámetros clave y sus rangos de validez para generar las conductas dinámicas de muerte del oscilador y régimen dinámico desordenado, las cuales se empatan con lo ocurrido durante una crisis epiléptica tónico-clónica generalizada y la supresión electroencefalográfica generalizada posictal, respectivamente.

Otro de los aportes más importantes de este modelo es que el experimentador puede establecer y detener la simulación de la crisis epiléptica a voluntad, haciendo posible que las neuronas en una dinámica hiperexcitable regresen al estado sano anterior. Por lo que su aplicación a la detección y cese de eventos ictales mediante electrodos que detecten crisis, las caractericen y emitan señales eléctricas específicas que recompongan la red, constituye una implementación pendiente de los modelos matemáticos como una herramienta de monitoreo y contención incorporada de forma sistemática en el tratamiento de este tipo de patologías.

La estructura de este trabajo se divide en 4 capítulos. En el primero se describe la fisiología y funcionamiento neuronal, se presentan las bases de la señalización y las corrientes implicadas, clave para comprender el planteamiento de las ecuaciones de los modelos presentados en el capítulo 3.

El capítulo 2 aborda la neurobiología de la epilepsia. En especial se profundiza en las crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas y la supresión electroencefalográfica generalizada posictal, que constituyen los fenómenos simulados en este trabajo. Se presenta también el funcionamiento de los electroencefalogramas, herramienta esencial en el diagnóstico de la epilepsia y clave para caracterizar la ocurrencia de un evento ictal en tiempo real.

Esta sección también presenta la técnica de estimulación transcraneal y se explica cómo, a pesar de ser una técnica usada hoy en día, su aplicación se limita a los casos que no responden a otros tratamientos, dado que aún no se sabe cómo es que opera la física y/o bioquímica detrás de esta técnica.

En el capítulo 3, se propone el sistema de ecuaciones basado en el modelo de FitzHugh, al que se agregó un componente de osciladores acoplados para simular una población neuronal

interconectada, donde la actividad de una neurona (el oscilador) es influenciada por el comportamiento del resto de la red y viceversa. En esta sección se presentan los parámetros necesarios para que el modelo FitzHugh con osciladores acoplados dispare de forma sostenida, emulando el funcionamiento de un cerebro sano con dos y cuatro osciladores.

El capítulo 4 presenta los resultados de las pruebas realizadas. Durante las simulaciones se identificaron y modificaron los parámetros de ganancia de acoplamiento y condiciones iniciales para que rangos específicos de éstos hicieran que el sistema desarrollara comportamientos dinámicos desordenados, con hiperexcitabilidad, pérdida de la armonía y periodicidad, compatibles con el electroencefalograma que representa el momento de la detonación de una crisis epiléptica tónico-clónica generalizada. Se reportan las tablas de parámetros, las gráficas de los ciclos límite y de voltaje contra tiempo. Además se encontraron condiciones bajo las cuales el sistema dinámico presenta la muerte del oscilador, fenómeno comparable con la supresión electroencefalográfica generalizada posictal. Las condiciones necesarias para que este comportamiento se presente son reportadas en esta sección.

Finalmente, este trabajo cierra exponiendo las conclusiones y los posibles trabajos subsecuentes sobre esta línea de investigación.

Objetivo General

Desarrollar un modelo dinámico que reproduzca cómo ocurren las crisis tónico-clónicas generalizadas tal como se observan en un electroencefalograma.

Objetivos Específicos

- Identificar los parámetros relevantes en el sistema propuesto para la generación de ciclos límite.
- Identificar los parámetros relevantes para generar las conductas dinámicas de muerte del oscilador y régimen dinámico desordenado.
- Realizar la simulación computacional de un sistema dinámico donde el diagrama voltaje-tiempo reproduzca el inicio y término de una crisis epiléptica tónico-clónica generalizada en electroencefalograma, donde el evaluador pueda controlar el inicio y fin del periodo ictal.
- Identificar el rango de variación de los parámetros relevantes para generar las conductas patológicas de interés.

Justificación

Este trabajo desarrolla un modelo matemático que replica el inicio y fin de un evento ictal registrado a través de un electroencefalograma.

Comprender qué provoca y detiene estos comportamientos en el modelo propuesto, contribuye en el análisis de la dinámica en grupos de neuronas enfermas que interactúan entre sí, en donde su ubicación espacial y la fuerza de acoplamiento son evaluadas como factores clave de la hiperexcitabilidad.

Hipótesis

Los osciladores acoplados del modelo de FitzHugh pueden comportarse como neuronas hiperexcitables cuando el ciclo límite colapsa, al alterar la ganancia de acoplamiento del sistema.

La ubicación espacial de las condiciones iniciales en el modelo determina si el sistema presenta o no la muerte del oscilador.

Es posible establecer una relación entre el modelo desarrollado y las crisis tónico-clónicas generalizadas registradas mediante electroencefalogramas.

Índice

| | |
|--|----|
| Resumen | 3 |
| Abstract | 4 |
| Introducción | 5 |
| Objetivo General | 8 |
| Justificación | 9 |
| Hipótesis | 10 |
| 1. Neuronas y sus potenciales de acción | 13 |
| 2. Epilepsia | 22 |
| 2.1. Electroencefalografía | 25 |
| 2.2. Crisis tónico-clónica generalizada | 27 |
| 2.3. Supresión electroencefalográfica generalizada posictal | 32 |
| 2.4. Estimulación cerebral profunda | 36 |
| 3. Modelos neuronales | 40 |
| 3.1. Modelo Hodgkin and Huxley | 40 |
| 3.2. Modelo FitzHugh | 45 |
| 3.3. Sistema Propuesto | 56 |
| 3.3.1. Análisis del sistema dinámico con multiples osciladores | 59 |
| 3.3.2. Aumento de los parámetros k y α | 81 |
| 3.3.3. Puntos de bifurcación | 85 |

| | |
|---|------------|
| 4. Sistemás dinámicos desordenados y la muerte del oscilador | 92 |
| 4.1. Régimen 1, la importancia de la ganancia de acoplamiento | 94 |
| 4.2. Régimen 2, el papel de las condiciones iniciales | 104 |
| Conclusiones | 110 |
| Trabajos Futuros | 112 |
| ANEXO A. Teoremas | 113 |
| Apéndice. Revisión de modelos matemáticos neuronales | 115 |
| Bibliografía | 127 |

1. Neuronas y sus potenciales de acción

El presente capítulo, basado en el libro “Principles of neural science” (Kandel et al., 2013) y en el artículo “Cellular and Molecular Basis of Epilepsy” (McNamara, 1994), constituye una breve introducción a la fisiología y funcionamiento de las neuronas, que permitirá al lector comprender la constitución neuronal, las bases bioquímicas del potencial de acción y la señalización neuronal. También se presenta el rol de los iones sodio (Na^+) y potasio (K^+) en este proceso, cuya alteración conduce a la neuropatología presentada en el capítulo 2 y constituye la base bioquímica de los modelos neuronales planteados en el capítulo 3.

Las neuronas son las células nerviosas encargadas de la señalización en el cerebro. Según lo reportado por la literatura científica, su abundancia ronda el orden de 10^{11} en el cerebro. Aunque existen más de mil tipos diferentes, de forma general, podemos decir que la morfología neuronal abarca: (1) el cuerpo celular, (2) las dendritas, (3) el axón y (4) las terminales presinápticas, como se muestra en la Figura 1. Cada región juega un papel indispensable en la generación de señales y comunicación con otras células nerviosas.

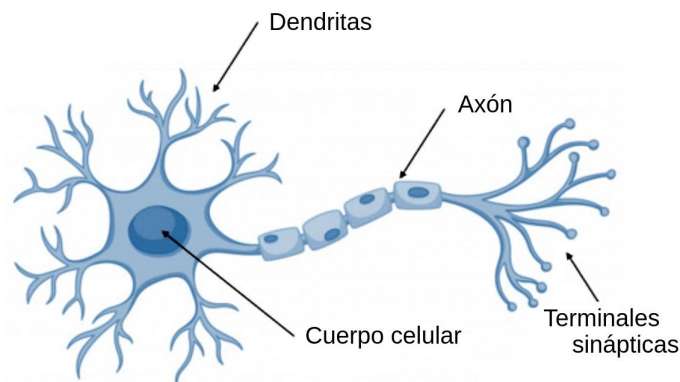


Figura 1: Morfología general de las neuronas (Modificado de Kandel et al., 2013).

El cuerpo celular, también llamado soma, es el centro metabólico de la célula, en este se encuentran núcleo, que contiene los genes de la célula, y el resto de la maquinaria que se encarga de sus procesos vitales.

Las dendritas son ramificaciones que salen del soma. Constituyen el aparato principal para recibir señales entrantes de otras células nerviosas, suelen ser delgadas y muy abundantes.

El axón es un tubo largo que se extiende a cierta distancia del soma. Es el encargado de transportar las señales eléctricas a otras neuronas, transmite en distancias que van desde 0,1 mm hasta 2 m. Puede dividirse hasta en diez mil millones de ramas, que contactan con otras neuronas en zonas de comunicación especializadas conocidas como sinapsis, proporcionando así gran diversidad de interconexiones neuronales.

En la transmisión de los impulsos eléctricos un elemento fundamental es la mielina, la cual es una membrana delgada, encargada de cubrir a las fibras nerviosas y a los axones de las neuronas del sistema nervioso central, mediante varias capas no continuas llamadas vainas de mielina. Esta cubierta actúa como aislante que aumenta la resistencia de la membrana, lo que conlleva el aumento de la velocidad de transmisión del impulso eléctrico.

Los segmentos entre cada vaina de mielina se llaman nodos de Ranvier, los cuales constituyen nichos de canales iónicos, donde la membrana plasmática del axón está expuesta al espacio extracelular. Esta disposición aumenta considerablemente la velocidad a la que se conducen los impulsos nerviosos (hasta 100 m/s en humanos).

Las neuronas pueden realizar sinapsis química a través de neurotransmisores, o bien, sinapsis eléctrica mediante iones; siendo ésta última la más común.

Dado lo anterior, una de las características centrales de las neuronas es la actividad eléctrica de su membrana, debida a la permeabilidad selectiva ante los iones presentes en el medio intra y extracelular, ésta determina la forma en que se propagan los estímulos a lo largo de la célula.

Las señales eléctricas dentro de una célula nerviosa fluyen en una sola dirección: desde los sitios de recepción de la neurona, las dendritas y el cuerpo celular, hasta la región de activación: el axón.

En cualquier célula excitable, la permeabilidad a los iones es distinta y está determinada por macromoléculas llamadas 'canales', específicos para cada tipo de ion. Los principales son: sodio (Na^+), potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}). Esta diferencia en las permeabilidades y la distribución

desigual de los iones cargados eléctricamente, en particular los iones Na^+ y K^+ , tiene como consecuencia diferentes concentraciones de iones en el interior y el exterior de las neuronas, lo cual se conoce como potencial de la membrana en reposo, tiene un valor de -65 miliVolts (mV), por el exceso de cargas positivas fuera de la célula, como se explicará más adelante.

Los canales iónicos tienen tres propiedades: (1) son capaces de reconocer y seleccionar iones específicos, (2) se abren y cierran en respuesta a señales eléctricas, mecánicas o químicas específicas y (3) conducen iones a través de la membrana.

Son capaces de filtrar el paso de hasta 100 millones de iones por segundo a través de un sólo canal. Esta clase de acarreo provoca los cambios rápidos, en el potencial de membrana necesarios para la señalización, conocidos como 'corrientes'. Por lo anterior, la señalización rápida en el sistema nervioso depende de los canales iónicos que se abren y cierran en respuesta a eventos específicos. De esta forma, los canales activados por voltaje están regulados por cambios en el potencial de membrana.

Una célula tiene relativamente pocos canales de Na^+ , de forma que en estado de reposo, la conductancia para el Na^+ es muy baja. En contraste, existen muchos canales de K^+ , permeables al paso de este ión aún cuando la célula está en reposo, es decir, con un cambio neto de corriente igual a cero; por lo que el potencial de equilibrio de la neurona está dominado por éste.

La abundancia de los canales abiertos de K^+ genera una pequeña fuerza neta hacia fuera de estos iones, la cual es suficiente para producir un flujo pasivo de K^+ hacia fuera y uno de Na^+ hacia dentro. Sin embargo, la célula no puede permitirse que esta pérdida de iones se mantenga, por lo que esa disipación se evita gracias a la bomba de sodio-potasio (Figura 2) que mueve estos iones contra sus gradientes electroquímicos netos, extrayendo Na^+ de la célula e introduciendo K^+ en ella mediante la hidrólisis de adenosin trifosfato (ATP) en adenosín difosfato (ADP), más un fosfato libre (Pi) .

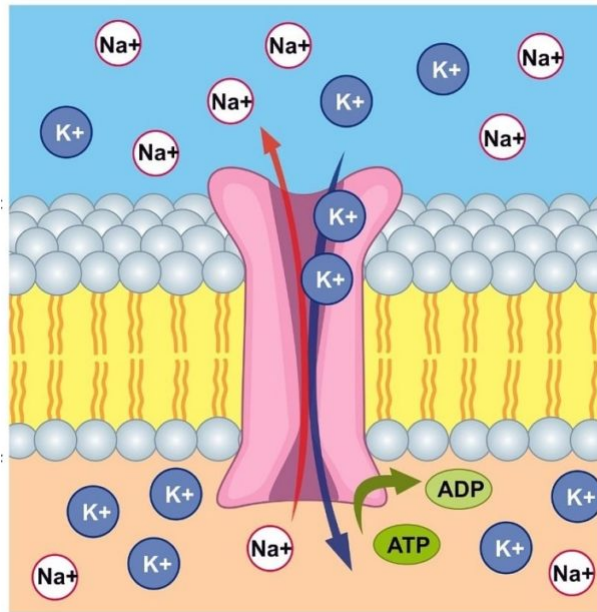


Figura 2: Bomba Na^+K^+ (Lifeder.com Fecha de consulta: 22.07.2023).

La bomba requiere por tanto, energía para funcionar. De tal forma que, con el potencial de membrana en reposo, la célula no está en equilibrio sino más bien en un estado estable, con un flujo pasivo y continuo de Na^+ hacia dentro y otro de K^+ hacia fuera a través de los canales de reposo, que es contrarrestado por la bomba de Na^+K^+ .

Para que una célula tenga un potencial de membrana en reposo constante, la separación de cargas a través de ésta debe mantenerse también constante a lo largo del tiempo. Es decir, el flujo de carga positiva hacia dentro debe estar equilibrado con la flujo negativo hacia fuera, como se muestra en la Figura 3. Sin embargo, los iones K^+ tienden a escaparse de estos canales abiertos, siguiendo el gradiente de concentración del ion.

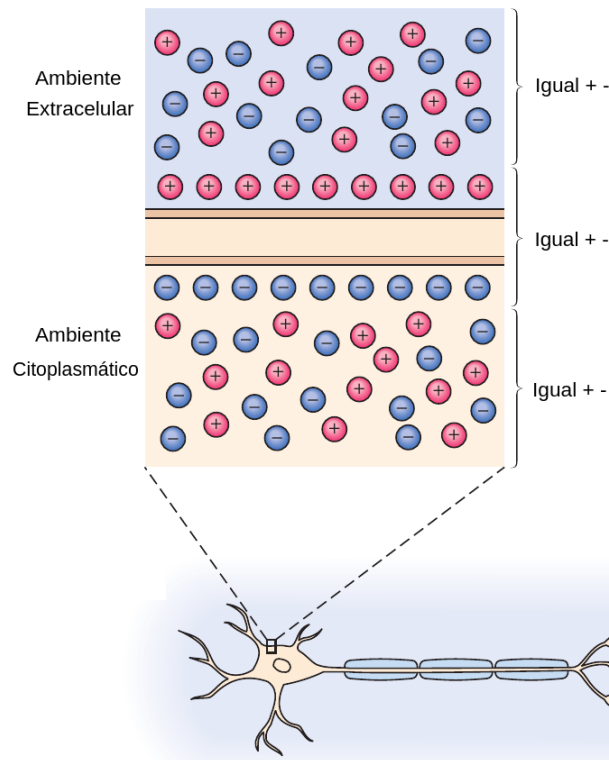


Figura 3: Distribución de las cargas eléctricas de una neurona en reposo (Modificado de Kandel et al., 2013).

A medida que los iones K^+ salen de la célula, dejan una nube de carga negativa en la superficie interna de la membrana, de modo que la carga neta dentro de la membrana será más negativa que la del exterior.

Esta pequeña variación, de alrededor de 10mV, sirve como un mecanismo de señalización, el cual ocasiona que los canales de Na^+ sensibles al voltaje se abran y con ello, la membrana se vuelve mucho más permeable al Na^+ que al K^+ .

Este fenómeno se conoce como despolarización de la membrana y tiene como resultado la entrada masiva de iones de Na^+ . Esta corriente decrece la capacitancia de la membrana y provoca una mayor despolarización, lo que abre más canales de Na^+ , dando como resultado el aumento de la corriente de entrada.

Cuando la despolarización se aproxima a un nivel crítico, denominado umbral, la célula responde activamente con la apertura de los canales de Na^+ sensibles al voltaje, que producen un potencial de acción todo o nada como se muestra en la Figura 4. Este proceso impulsa el

potencial de membrana hacia el equilibrio del potencial de Na^+ , provocando la fase ascendente del potencial de acción.

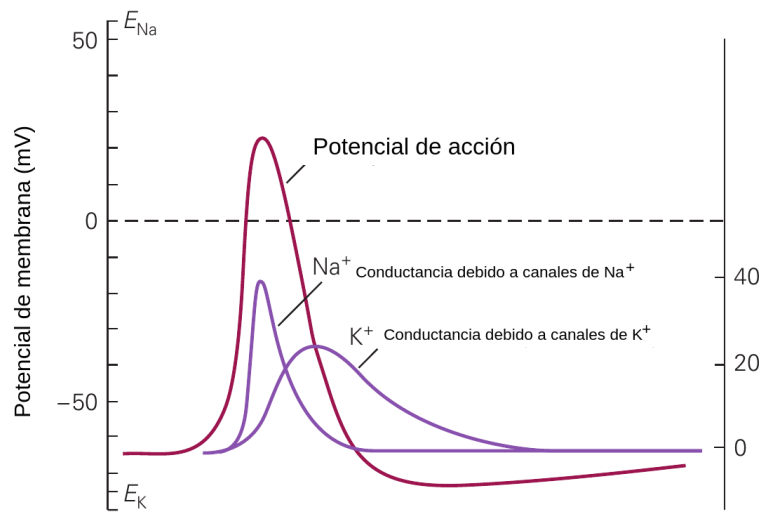


Figura 4: Corrientes iónicas que constituyen al potencial de acción (Modificado de Kandel et al., 2013).

No obstante, la despolarización autorregula o limita la duración del potencial de acción de dos formas: (1) el cambio en el voltaje inactiva gradualmente los canales de Na^+ dependientes de voltaje y (2), provoca la apertura, con cierto retraso, de los canales de K^+ dependientes de voltaje, aumentando así conductancia del K^+ . En consecuencia, la corriente de entrada de Na^+ es seguida por una corriente de salida de K^+ que tiende a repolarizar la membrana.

En células nerviosas sanas, potencial de acción va seguido de un potencial posterior hiperpolarizante, que consiste en un cambio transitorio del potencial de membrana a valores más negativos que el potencial de reposo (cercano al potencial de equilibrio del K^+).

Del aumento transitorio en la conductancia de K^+ y la inactivación residual de los canales de Na^+ surge período refractario absoluto. Biológicamente consiste en un período de tiempo breve, que sigue a un potencial de acción, durante el cual es imposible hacer que una célula sana dispare.

A medida que algunos canales de K^+ comienzan a cerrarse y algunos canales de Na^+ se recuperan de la inactivación, la membrana entra en el período refractario relativo, durante el cual es posible desencadenar un potencial de acción, sólo mediante la aplicación de estímulos más

fuertes que los que normalmente se requieren para alcanzar el umbral.

La Figura 5 ilustra cómo luce el potencial de acción en el axón de una neurona. Mediante este el cerebro recibe, analiza y transmite información.

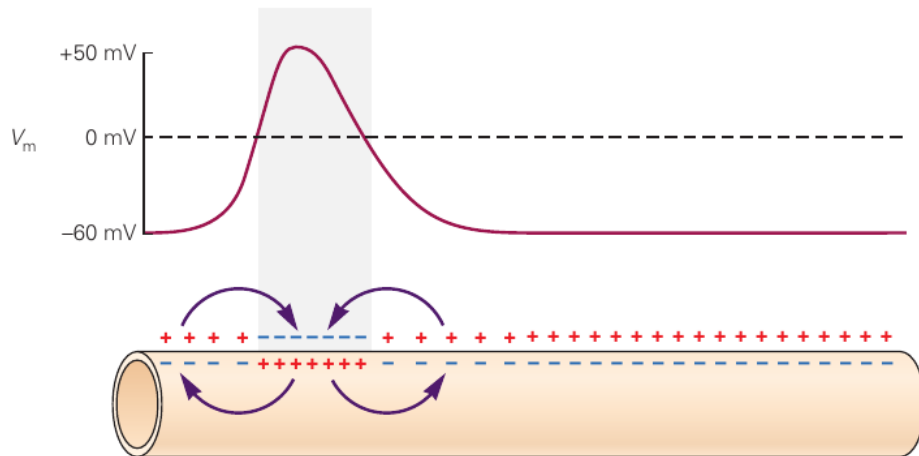


Figura 5: Potencial de acción en la membrana del axón de una neurona (Kandel et al., 2013).

Su característica más importante es ser todo o nada. Estímulos por debajo del umbral no generan ninguna señal, pero los estímulos por encima del umbral producen señales, que en un cerebro sano, aunque los estímulos recibidos por las neuronas sean de diferente intensidad o duración, la amplitud y la duración de cada potencial de acción será la misma.

Sin embargo, estas sutiles diferencias en cerebros susceptibles al desequilibrio, pueden tener importantes consecuencias funcionales para la transferencia de información y activación entre neuronas.

Es en este aspecto donde los modelos matemáticos neuronales intentan delinear los patrones bajo los cuales funciona el cerebro, analizando su señalización eléctrica, la cual puede ser fácilmente alterada por el mal funcionamiento de los canales iónicos, provocando así una amplia variedad de enfermedades.

La epilepsia es un ejemplo de este tipo de patologías, donde el desequilibrio iónico y/o de neurotransmisores ocasiona una gama de comportamientos anómalos que afectan la excitabilidad y sincronización de las redes neuronales.

Distintos modelos *in vitro* han utilizado cortes de cerebro (usualmente hipocampo) inmersos en soluciones con composiciones iónicas o de neurotransmisores alteradas, en los que se ha aplicado estimulación eléctrica, lo que ha provocado descargas hiperexcitables del tejido. Entre las variaciones más estudiadas se encuentran: bajos niveles de Ca^{2+} , privación de Mg^{+} , altos niveles de K^{+} , bloqueadores de canales de K^{+} , altos niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) neurotransmisor que decrece la actividad nerviosa y agonistas de K^{+} .

Esta variedad de mecanismos bajo los cuales es posible hacer que cerebros de ratas y otros animales convulsionen, ha sugerido una gran diversidad de formas bajo las cuales opera un cerebro epiléptico. En particular, se ha demostrado que altas concentraciones de K^{+} en la región CA1 del hipocampo provocan convulsiones tónico-clónicas, tema de interés en el presente trabajo.

La importancia de estas concentraciones se han estudiado desde mediados del siglo pasado. Frankenhaeuser y Hodgkin (1956) mostraron que cambios en la concentración extracelular de K^{+} con estimulación repetitiva es capaz de generar que las células disparen de forma repetida e hiperexcitables. Años más tarde, Glotzner y Grusser (1968) respaldaron la idea de que los disparos hiperexcitables van acompañados de acumulación de K^{+} en el espacio extracelular. En particular, en el hipocampo, Zuckermann y Glaser, (1968) propusieron que existe una cantidad crítica de K^{+} que conduce a la inducción de convulsiones en un modelo de hipocampo.

La cantidad de trabajos que aún hoy estudian estas alteraciones es muy grande. Muchos estudios y experimentos han demostrado que altas concentraciones de K^{+} en el espacio extracelular entre neuronas y astrocitos pueden inducir actividad epiléptica (Traynelis y Dingledine 1988; Marom et al. 2003; Bazhenov et al. 2004; Frohlich et al. 2008). Ullah, Cressman y colaboradores encontraron que las neuronas excitadoras en la región CA1 de cortes de hipocampo de rata podría generar disparos epilépticos al aumentar la concentración de K^{+} (Ullah et al. 2009; Cressman et al. 2009). Existen muchos factores que influyen en la alta concentración de K^{+} como las corrientes que pasan a través de la membrana neuronal, la captación de este ión por parte de la glía, el mal funcionamiento de la bomba Na/K, difusión espacial y lateral entre neuronas y cotransportadores (Kager et al. 2000, 2007; Larsen et al. 2014; Øyehaug et al. 2012;

Yina et al. 2014b; Østby 2009; Durand y Jensen 2010).

De la misma forma, existen múltiples razones que pueden causar la variación patológica de los niveles de Ca^{2+} en las neuronas. Las disminuciones de Ca^{2+} pueden ocasionarse por el movimiento a través de canales dependientes del receptor N-metil-D-aspartato. El funcionamiento adecuado de los canales de Ca^{2+} también tiene un papel importante en la captación postsináptica de Ca^{2+} para evitar o no los disparos hiperexcitables (Igelmund et al., 1996). Por otro lado, una ligera disminución de Ca^{2+} en las neuronas también afecta el equilibrio entre el acoplamiento excitador e inhibitorio.

2. Epilepsia

Este capítulo comprende la descripción de la epilepsia, su prevalencia y clasificaciones según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés). Se presenta una breve introducción a la herramienta más utilizada para su detección, clasificación y descripción: el electroencefalograma (EEG). Éste se emplea para conocer cómo se presentan las crisis epilépticas tónico-clónicas, y así, poder describirlas y evaluar sus diferencias con respecto a un registro normal, incluyendo la supresión electroencefalográfica generalizada posictal. De ambos eventos se describe su comportamiento electroencefalográfico, mismo que se simulará en la secciones 3.3 y 4.

Adicionalmente, esta sección presenta la técnica de estimulación cerebral profunda, cuyo funcionamiento aún tiene aspectos por comprender. Sobre esta, la naturaleza física del modelo presentado en este trabajo puede ser de utilidad para analizar lo que sucede en el cerebro ante la estimulación eléctrica a distintas frecuencias.

La epilepsia es una enfermedad cerebral, crónica, caracterizada por la susceptibilidad para presentar crisis convulsivas espontáneas, recurrentes, secundarias a descargas neuronales anormalmente excesivas y asincrónicas, capaces de desencadenar una amplia gama de manifestaciones clínicas que se deben a diferentes causas (Panayiotopoulos, 2010).

Al día de hoy se conocen varios tipos de epilepsia, lo que la hacen la enfermedad neurológica crónica más recurrente en el mundo. 70% de las personas con epilepsia responden al tratamiento farmacológico, mientras que el 30% restantes son farmacorresistentes. Se cree que en buena medida, la farmacorresistencia se debe a varios factores entre los que se incluye un mal diagnóstico, un mal tratamiento o mucho tiempo sin recibirlo (Kennard, 2013).

Según la organización mundial de la salud, Esta patología "se caracteriza por convulsiones recurrentes, que son episodios breves de movimiento involuntario que pueden involucrar una parte

del cuerpo (parcial) o todo el cuerpo (generalizado) y en ocasiones se acompañan de pérdida de conciencia y control de la función intestinal o vesical. Las convulsiones se deben a descargas eléctricas excesivas en un grupo de células cerebrales que pueden producirse en diferentes partes del cerebro. Las convulsiones pueden ir desde episodios muy breves de ausencia o de contracciones musculares hasta convulsiones prolongadas y graves. Su frecuencia también puede variar desde menos de una al año hasta varias al día"(OMS, 9 de febrero de 2023).

Sin embargo, no todas las crisis epilépticas son necesariamente un síntoma de epilepsia, ni todos los tipos de epilepsias presentan convulsiones (OMS, 9 de febrero de 2023).

La epilepsia implica una alteración continua de la función cerebral que puede expresarse de muchas maneras, desde convulsiones hasta eventos sensoriales. También es causa de manifestaciones aparentemente no relacionadas como depresión, trastornos cognitivos y conductuales (Panayiotopoulos, 2010).

De esta forma, cada vez es más evidente que lo que desencadena convulsiones en el cerebro probablemente tenga un impacto en otros aspectos de su función. A medida que avanza la investigación, se ha vuelto claro que, en la mayoría de los casos la actividad epiléptica puede tener efectos transitorios, progresivos e incluso permanentes en la función cerebral.

La clasificación más aceptada de este conjunto de trastornos es la definida por la ILAE, cuya última clasificación se publicó en el año 2017 (Fisher, 2017), donde se diferencian 2 grupos: las epilepsias con crisis focales, cuya manifestación implica un epicentro localizable en alguna parte del cerebro que no se extiende al resto de los caminos neuronales, y las epilepsias con crisis generalizadas, que se caracterizan por presentar actividad eléctrica anómala en ambos hemisferios cerebrales.

En el Cuadro 1 se enlistan los tipos de crisis con un inicio generalizado. El presente trabajo abordará el comportamiento electroencefalográfico de las crisis tónico-clónico generalizadas.

| |
|--|
| CRISI CON INICIO GENERALIZADO |
| Tónico-clónicas (en cualquier combinación) |
| Ausencia |
| Típica |
| Atípica |
| Ausencia con características especiales: |
| - Ausencia mioclónica |
| - Mioclonía palpebral |
| Mioclónica |
| Mioclónica |
| Mioclónica tónica |
| Mioclónica atónica |
| Clónica |
| Tónica |
| Atónica |

Cuadro 1: Clasificación de tipos de crisis con un inicio generalizado. Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia.

2.1. Electroencefalografía

El electroencefalograma (EEG) es un procedimiento que permite medir la actividad eléctrica en el cerebro mediante electrodos colocados sobre el cuero cabelludo. Dado que las neuronas se comunican a través de impulsos eléctricos y están activas todo el tiempo, el EEG permite registrar su actividad como líneas onduladas que varían según la actividad cerebral a lo largo del tiempo, por lo que es uno de los estudios principales en el diagnóstico de la epilepsia, ubicación del foco epiléptico y detección de las zonas de propagación (Malmivuo J., 1995).

El EEG funciona mediante una red de electrodos que miden la frecuencia de las ondas cerebrales en un área específica, que se encuentra, por ejemplo, entre el electrodo Cz y Fz, como se muestra en la Figura 6.

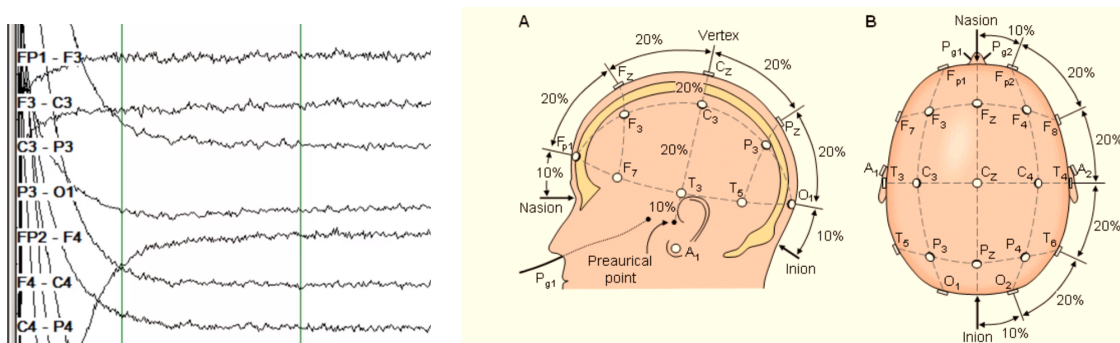


Figura 6: A la izquierda se muestran las líneas del EEG trazados por cada dos secciones delimitadas por los electrodos. A la derecha se muestra el sistema internacional 20-10 para la colocación de electrodos (Malmivuo J., 1995).

Es importante señalar que en el área comprendida entre dos electrodos, existen muchas capas y poblaciones de neuronas trabajando a distintas frecuencias y profundidades. Por esta razón el EEG nos permite seleccionar qué frecuencias queremos leer y cuáles no. En otras palabras, si queremos analizar un tipo específico de neuronas durante una actividad determinada entre las zonas Cz y Fz, y sabemos que esta actividad está vinculada a las ondas α , como se ilustra en la figura, podemos configurar el EEG para que sólo registre las ondas de frecuencia α .

El siguiente cuadro reporta las bandas de frecuencia (ciclos por segundo) bajo las cuales disparan todas las neuronas sanas.

| Banda de frecuencias | Rango (Hz) |
|----------------------|---------------------|
| Delta (δ) | $0.5 \leq f < 3.5$ |
| Theta (θ) | $3.5 \leq f < 7.4$ |
| Alpha (α) | $7.4 \leq f < 12.4$ |
| Beta (β) | $12.4 \leq f < 24$ |
| Gamma (γ) | $24 \leq f < 80$ |

Cuadro 2: Clasificación de las ondas cerebrales y sus frecuencias (Soltesz, 2008).

En la Figura 7 se muestran todas las frecuencias que un EEG es capaz de filtrar. A través de estas opciones se pueden seleccionar filtros específicos de frecuencia, a partir de los cuales todo comportamiento fuera de los rangos usuales, ya sea hiperexcitabilidad o aplanamiento de las oscilaciones se considera anómalo.

En el lado izquierdo de la figura se reportan los “filtro pasa bajas” cuyo trabajo es sólo dejar pasar las frecuencias que estén por abajo de: 0.05Hz, 0.1Hz, 0.3Hz, 0.5Hz, 1Hz, 3Hz y 5Hz, según se seleccione. En la misma figura, la derecha se presentan los “filtro de pasa altas” diseñados únicamente para permitir el paso de frecuencias altas (5Hz, 15Hz, 30Hz, 50Hz, 70Hz, 100Hz y 200Hz).

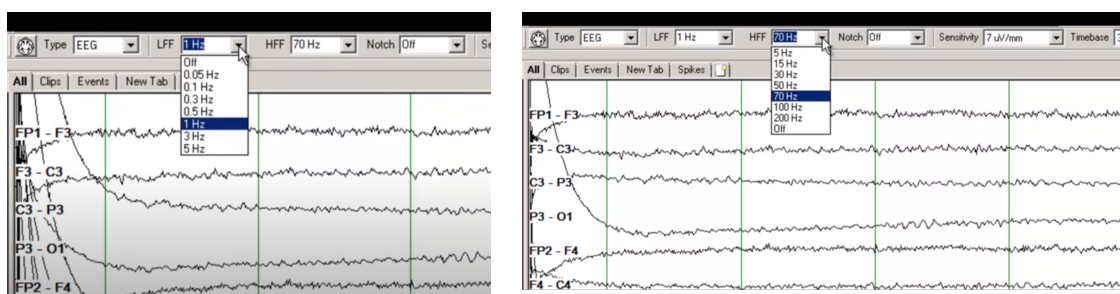


Figura 7: Opciones del filtrado de frecuencias de un EEG. La imagen a la izquierda reporta los “filtro pasa bajas”, la imagen a la derecha reporta el “filtro de pasa altas” (Learn to Read EEGs Part 1, 2019).

2.2. Crisis tónico-clónica generalizada

Las crisis tónico-clónica generalizadas (GTCS, por sus siglas en inglés) son la forma más conocida de crisis epilépticas desde hace siglos. Los primeros registros de personas que las han padecido datan del 2500 A.C. Desde entonces, se sospechaba que este tipo de crisis tenía su origen en el cerebro, llegándose a manifestar a través de convulsiones. Durante una crisis tónico-clónica generalizada, el individuo experimenta una contracción tónica, súbita y aguda de los músculos (fase tónica), seguida de la caída al suelo y movimientos espasmódicos (fase clónica). A lo largo de dicho periodo, la mayoría de las personas afectadas por este tipo de eventos ictales pierde el conocimiento sin experimentar ningún síntoma premonitorio. Las crisis suelen durar de 1 a 2 minutos y el estado posictal incluye un período variable de inconsciencia (Hrachovy & Frost, 2006).

El fundamento bioquímico de las crisis tónico-clónicas generalizadas aún no se comprenden por completo. Sin embargo, hay varios mecanismos bioquímicos que se han propuesto, algunos incluyen (Panayiotopoulos, 2010):

(a) La desregulación de los canales iónicos. Como ya se presentó, los canales iónicos desempeñan un papel crucial en la generación y propagación de señales eléctricas en las células nerviosas. Se ha sugerido que durante las crisis tónico-clónicas generalizadas puede haber una desregulación en los canales iónicos, como los canales de sodio, calcio y potasio, que pueden conducir a la hiperexcitabilidad neuronal y la generación de descargas epileptiformes.

(b) Otro mecanismo bioquímico es el desequilibrio neurotransmisor. Los neurotransmisores son sustancias químicas que transmiten señales entre las células nerviosas. En términos generales, la epilepsia se ha definido como una enfermedad neurológica donde existe un desbalance importante entre la neurotransmisión excitadora (representada principalmente por un aumento en los niveles extracelulares de glutamato) e inhibitoria (representada principalmente por una disminución en los niveles extracelulares de GABA). Este desbalance se vuelve más evidente durante la detonación de las crisis tónico-clónicas generalizadas.

(c) Finalmente, los cambios en los sistemas de señalización intracelular constituyen el otro

mecanismo bioquímico al que puede atribuirse la detonación de las crisis tónico-clónico generalizadas. Varios sistemas de señalización intracelular, como el sistema del AMP cíclico (cAMP) y la vía de la proteína cinasa C (PKC), han sido implicados en la epilepsia. Alteraciones en estos sistemas de señalización pueden afectar la excitabilidad neuronal y desencadenar la aparición de convulsiones

Importante resaltar que aunque por muchos años, las crisis tónico-clónico generalizadas fueron el sello distintivo de la epilepsia, hoy se sabe que una crisis generalizada puede ser o no convulsiva, dada la amplia gama de epilepsias que se han podido mapear, no sólo por sus manifestaciones físicas sino también por su caracterización mediante EEG (Panayiotopoulos, 2010).

El uso de esta herramienta ha permitido entender cómo durante las crisis tónico-clónico generalizadas, la hiperexcitabilidad neuronal es capaz de propagarse y sincronizarse en ambos hemisferios. Desafortunadamente, los procesos que inician, propagan, modulan y terminan las convulsiones aún no se conocen por completo (Panayiotopoulos, 2010).

En general, en el EEG normal de una persona sana se suelen ver las llamadas ondas alfa con una frecuencia de 8 a 12 Hz, a un voltaje de 50 microvoltios, donde los dos lados del cerebro muestran patrones similares de actividad eléctrica, no hay estallidos anormales ni ondas cerebrales lentas, como se muestra en la Figura 7.

Por otro lado, el voltaje asociado a las frecuencias de onda en el cerebro durante un episodio ictal suele variar dependiendo de varios factores, como la ubicación exacta en el cerebro donde se registra la actividad eléctrica, la intensidad de la convulsión, la sensibilidad de los electrodos utilizados en el EEG e incluso de los patrones específicos de actividad eléctrica que pueden ser distintos de una persona a otra (Panayiotopoulos, 2010).

En general, el voltaje de las ondas en el EEG durante una convulsión tónico-clónica, las descargas epileptiformes tiene forma de puntas y ondas, estas suelen tener un voltaje (o amplitud de onda en el EEG), mayor que las ondas cerebrales normales que se encuentran en estado de reposo (Panayiotopoulos, 2010).

Las ondas registradas durante una crisis tónico-clónica pueden tener una frecuencia variable

que se encuentran en el rango de 2-20 Hz, algunos autores señalan amplitudes de hasta 40Hz (Seneviratne, 2017; Hrachovy & Frost, 2006; Binnie, 1990) aunque no existe un valor fijo o estándar en la amplitud para todas las situaciones.

El voltaje de las ondas epileptiformes también puede ser evaluado en relación a la actividad eléctrica del cerebro subyacente en el registro del paciente cuando no está convulsionando.

Las anomalías electroencefalográficas observadas durante una crisis generalizada consisten en complejos de puntas, ondas agudas, estallidos de polipuntas, superposición de actividad rápida con supresión súbita de la actividad electroencefalográfica como se muestra en las siguientes figuras (Panayiotopoulos, 2010):

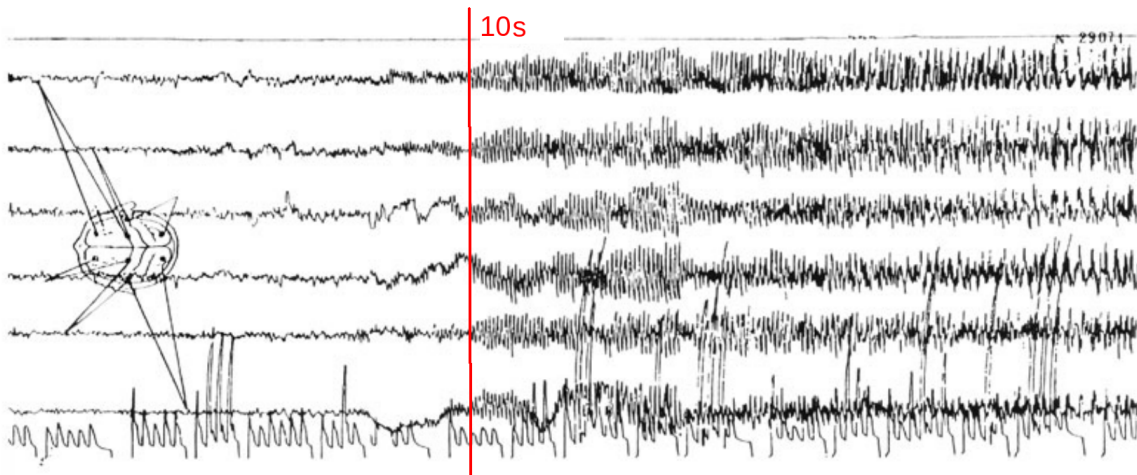


Figura 8: Ejemplo de actividad rítmica durante una crisis epiléptica tónico-clónica generalizada, se registran los primeros 10 segundos antes de la convulsión clínica, con EEG ictales actuales del cuero cabelludo. Los segundos 10 s corresponden a la fase tónica, con 9 a 10 Hz prominentes (Imagen modificada de Panayiotopoulos, 2010).

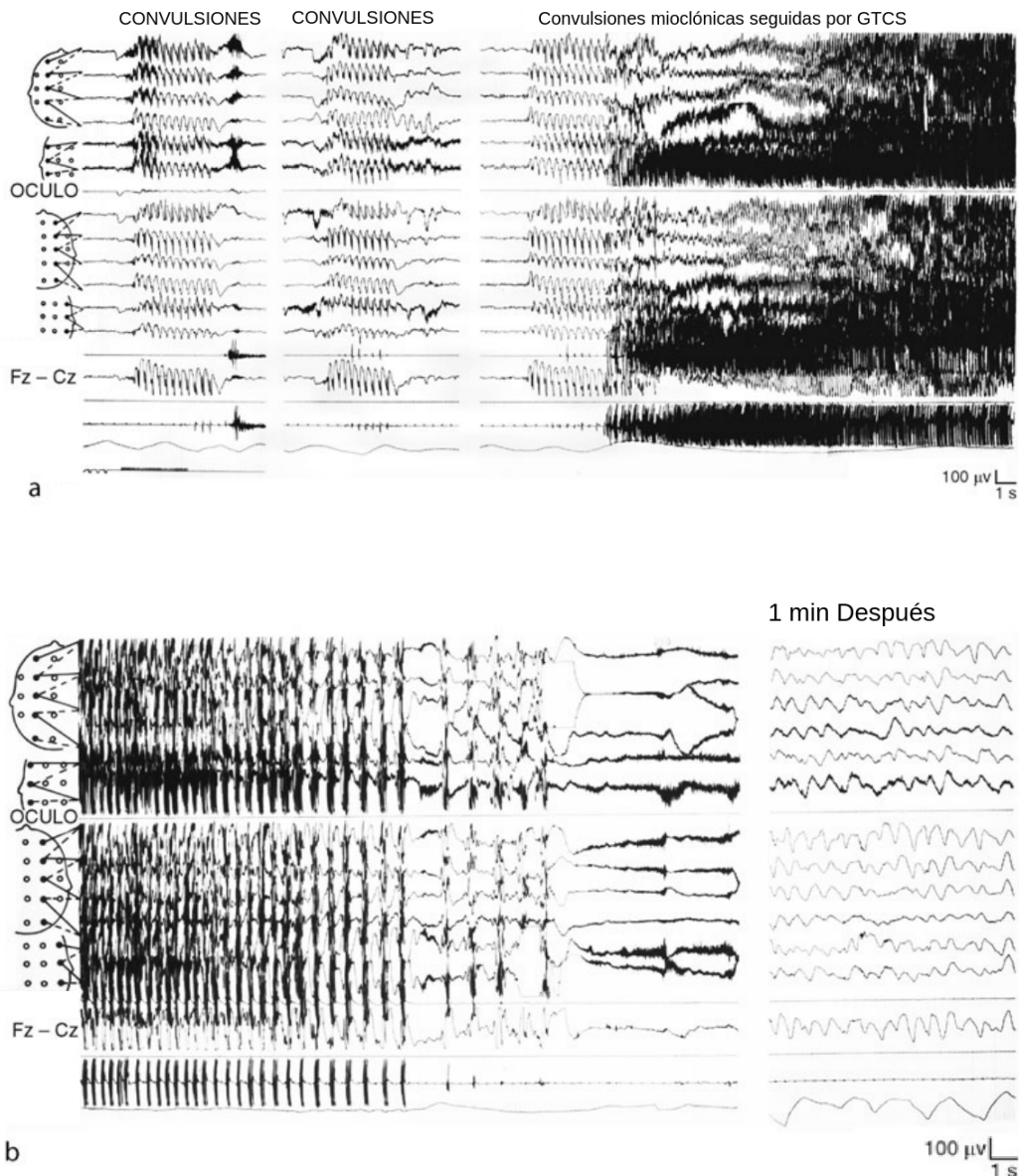


Figura 9: Ejemplo de cómo luce una convulsión tónico-clónica generalizada en un EEG precedida por espasmos mioclónicos en un joven de 21 años con epilepsia mioclónica juvenil. (a) En primera parte se presentan tres descargas de sacudidas mioclónicas, las dos primeras señaladas por la palabra "CONVULSIONES", la primera provocada por estimulación fótica intermitente. Los otros ocurren espontáneamente, y el tercero es seguido inmediatamente por la fase tónica de la convulsión generalizada. (b) Fase clónica y final de la convulsión. (Panayiotopoulos, 2010).

Una crisis tónica-clónica generalizada vista desde un EEG consta de los siguientes pasos: (1) estallidos generalizados de ondas de polipuntas suelen marcar el inicio ictal, seguidos de la (2) atenuación de amplitud generalizada, con o sin voltaje bajo. Después, el EEG presenta una (3) superposición de actividad rápida generalizada de 20 a 40 Hz durante unos segundos. El inicio de la fase tónica coincide con la (4) atenuación del voltaje, seguido de la (5) actividad alfa

rítmica generalizada (10 a 12 Hz). Esta actividad rítmica de frecuencia alfa aumenta progresivamente en amplitud durante los próximos 8 a 10 segundos y se asocia con la fase tónica de la convulsión. A partir de entonces, (6) el EEG muestra una actividad generalizada más lenta, que aumenta en amplitud pero disminuye en frecuencia de 7-8 a 1-2 Hz. Cuando la frecuencia decreciente alcanza los 4 a 5 Hz, emergen (7) complejos repetitivos de polipunta-onda acompañados semiológicamente de espasmos mioclónicos y clónicos (Seneviratne, 2017; Hrachovy & Frost, 2006).

A medida que continúa la convulsión, (8) las ráfagas de actividad de polipuntas y ondas se vuelven intermitentes y entre ráfagas se suprime la actividad EEG de fondo, con lo que terminan las sacudidas clónicas. Después del último estallido de actividad de polipuntas y ondas, (9) el EEG muestra supresión electroencefalográfica generalizada posictal que dura varios segundos. A esta atenuación le sigue una (10) recuperación gradual a lo largo de los siguientes minutos, marcada por la restauración del ritmo, que consiste en actividad ralentizada delta generalizada irregular que aumenta gradualmente en frecuencia y amplitud hacia la frecuencia theta, y finalmente, al ritmo alfa. El tiempo necesario para que el EEG de una persona vuelva al estado normal es muy variable de un paciente a otro (Seneviratne, 2017; Hrachovy & Frost, 2006).

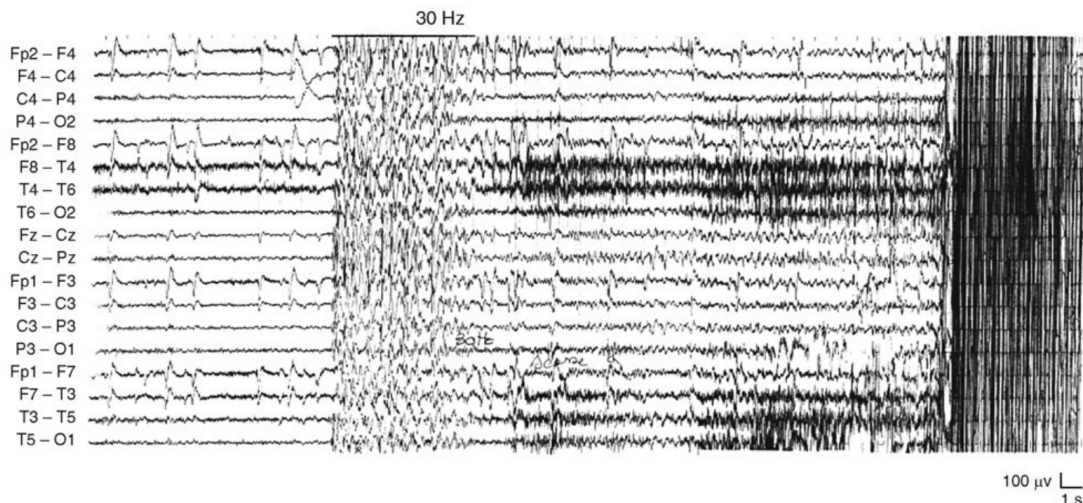


Figura 10: Convulsión tónico-clónica precipitada por estimulación fótica intermitente (IPS). IPS desencadena una descarga generalizada de puntas y ondas irregulares, que se detiene antes del final de la estimulación, seguida de una actividad rápida posterior de baja amplitud, luego de una descarga theta rítmica progresiva (Panayiotopoulos, 2010).

Aunque cada una de las convulsiones generalizadas idiopáticas se asocia con un patrón EEG

ictal específico, todas las convulsiones comparten dos características interictales principales: actividad EEG de fondo que suele ser normal, con hay ráfagas de picos sincrónicos y simétricos de 2,5 a 3,5 Hz, y la actividad de ondas y/o polipuntas y ondas. Por lo que cuando un EEG de rutina muestra estas dos características interictales, se puede sugerir fuertemente que los hallazgos son consistentes con un diagnóstico de las crisis tónico-clónicas generalizadas (Seneviratne, 2017; Hrachovy & Frost, 2006).

Hasta hoy, existen modelos GTCS en diferentes tipos de animales, los desarrollados en roedores y aves son bastante diferentes de la epilepsia humana, mientras que, aunque los modelos felinos, caninos y de primates han tenido mejores aproximaciones pero su evolución aún dista de la progresión de las crisis tónico-clónicas generalizadas, por lo que encontrar nuevos modelos que nos acerquen a su comprensión y tratamiento aún es una tarea pendiente (Panayiotopoulos, 2010).

2.3. Supresión electroencefalográfica generalizada posictal

La supresión electroencefalográfica generalizada posictal (PGES, por sus siglas en inglés) es un patrón de aplanamiento generalizado detectado por el EEG, caracterizado por actividad cerebral de muy baja amplitud que puede parecer plana en el EEG. Se observa después de convulsiones tónico-clónicas focales o bilaterales y se asocia a la apertura de boca tónica y a una postura tónica de las extremidades superiores, que evolucionan hacia una extensión bilateral simétrica de las mismas (Marchi et al. 2019).

Ocurre dentro de los siguientes 30 segundos al final clínico de las convulsiones. Su diagnóstico consiste en que no haya actividad visible en el EEG a $20\mu V/mm$, en un filtro de frecuencia baja en lapsos de 0.3 segundos, este método se usa para maximizar la posibilidad de detectar actividad de baja amplitud.

Es importante caracterizar este fenómeno porque suele ser parte de los elementos a describir para diagnosticar el tipo de epilepsia en un paciente (Marchi et al. 2019).

Cuando la supresión ocurre de manera regional, es decir, el aplanamiento se da sólo en algunos electrodos, como lo muestra la Figura 12, la PGES se denomina Supresión Regional Postictal

(RS), se define bajo los mismos criterios que las PGES.

Como se muestra en las Figuras 11 y 12, las PGES se caracterizan por dar un fin abrupto a las hiperexcitabilidad de las neuronas en el cerebro durante una convulsión tónico-clónica.

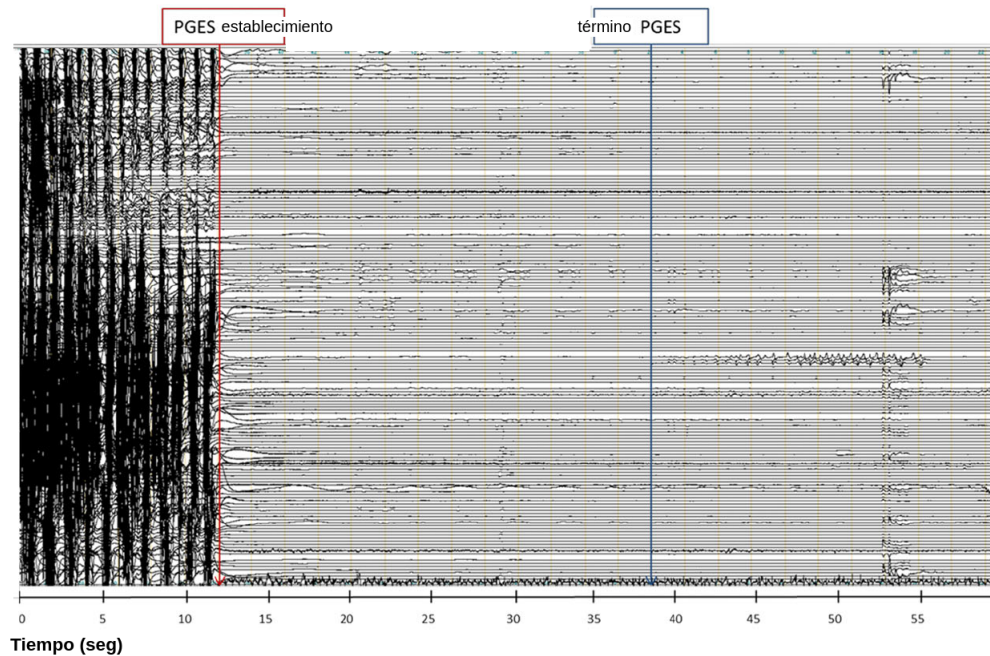


Figura 11: Ejemplo de supresión electroencefalográfica generalizada postictal (PGES) como se ve en EEG. El cese brusco de la actividad tónico-clónica corresponde con el final clínico del GTCS (Marchi et al., 2019).

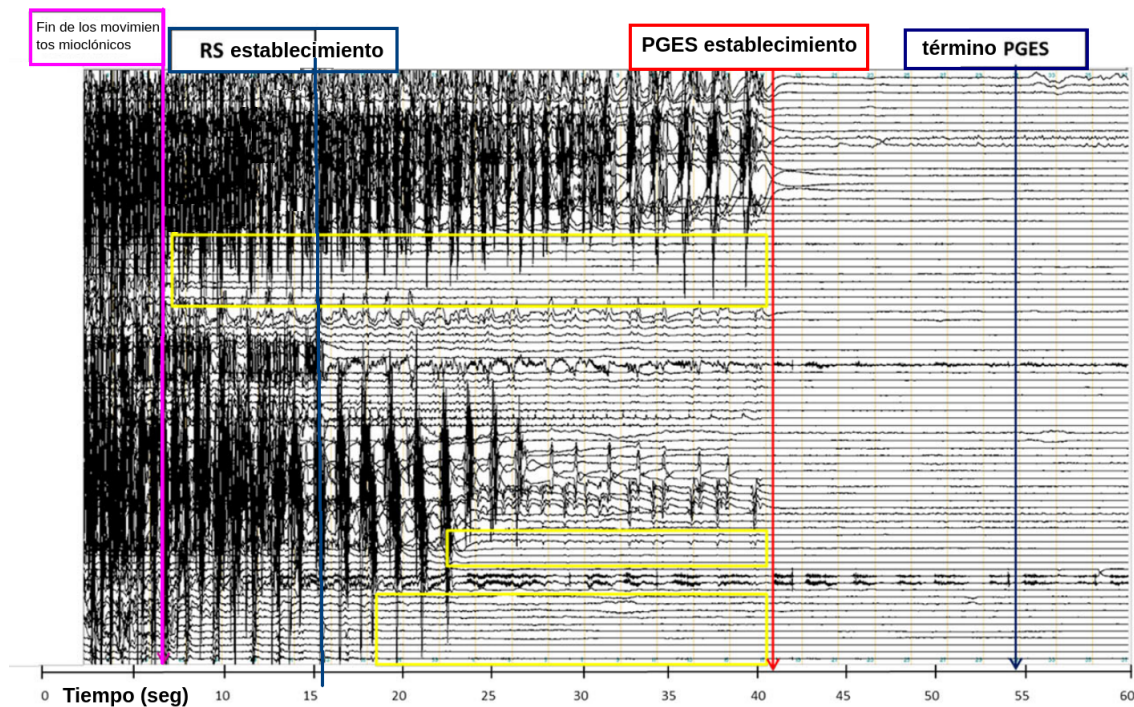


Figura 12: Ejemplo de aplanamiento del EEG regional postictal (RS) en EEG que involucra las regiones premotoras primero en el hemisferio izquierdo y luego en el derecho. Esta región participa en la zona epileptogénica. Después de 35s de aplanamiento regional, se observa un aplanamiento generalizado durante 15s, posteriormente resurge una ligera actividad eléctrica, aunque se puede observar que la actividad en todos los contactos permanece muy suprimida (Marchi et al., 2019).

El final de la PGES se caracteriza por el retorno progresivo de la actividad eléctrica con afectación variable de las regiones epileptogénicas, las cuales suelen retornar a la actividad eléctrica normal más lentamente en comparación con regiones sanas.

Aunque este fenómeno de aplanamiento recién se investiga, se ha reportado que todos los casos de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) documentada electrofisiológicamente se asociaron con PGES después de presentar convulsiones tónico-clónicas secundariamente generalizadas. Además de ser un fenómeno presente en otros tipos de epilepsias, por ejemplo en el cese de las convulsiones motoras, ejemplificadas en parte lateral derecha de la Figura 13, o en las espigas interictales del síndrome de Ohtahara, que es una encefalopatía epiléptica infantil temprana, mostradas en la Figura 14 (Panayiotopoulos, 2010; FUNDHEMI, 2023).

Razón por la cual, la comprensión de la supresión electroencefalográfica generalizada postictal es un reto pendiente con utilidad en diversos ámbitos. La topología de la red estudiada en este

trabajo presentará algunas condiciones encontradas, bajo las cuales los osciladores simulados dan lugar a la supresión de las oscilaciones (muerte del oscilador), equivalentes al fenómeno de supresión electroencefalográfica generalizada posictal.

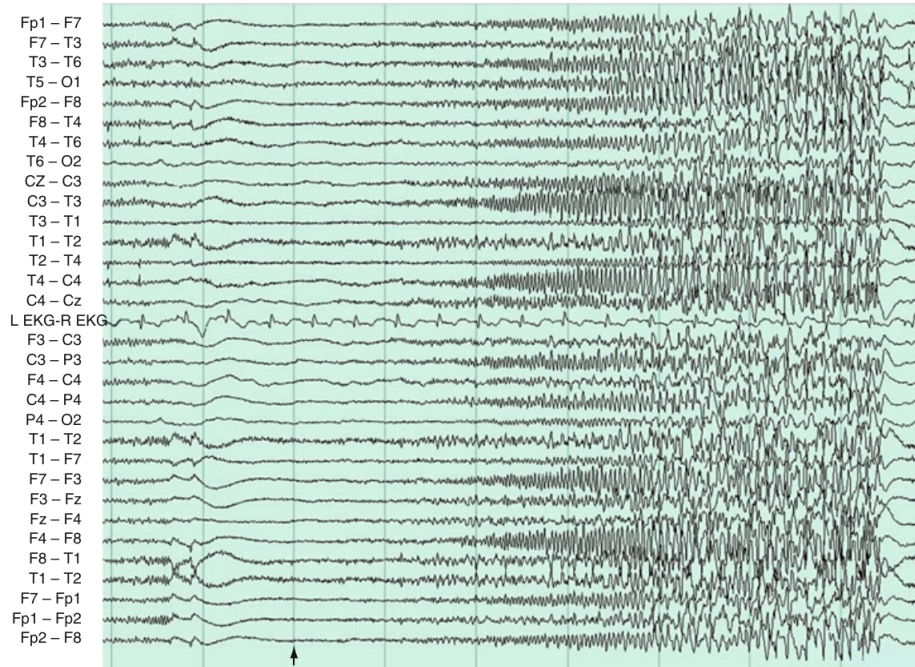


Figura 13: Ejemplo de actividad rítmica durante una convulsión motora (Panayiotopoulos, 2010).

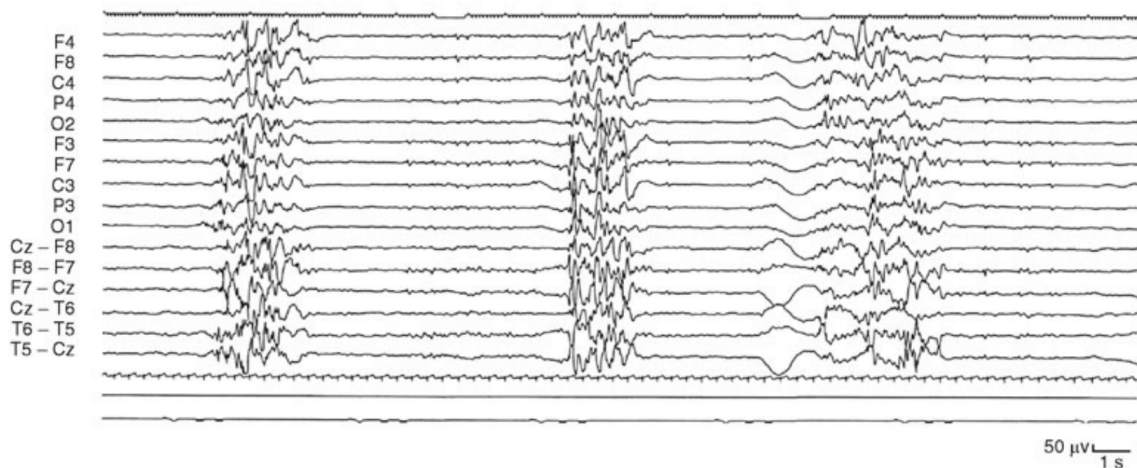


Figura 14: Ejemplo de actividad rítmica interictal en el EEG de una niña de 16 días con síndrome de Ohtahara muestra un patrón de descarga de supresión sincrónico bilateral durante el sueño (Panayiotopoulos, 2010).

2.4. Estimulación cerebral profunda

La epilepsia es la afección neurológica grave más prevalente y afecta aproximadamente a 50 millones de personas en todo el mundo (Wiebe, 2012). Entre el 30 % y el 40 % se vuelven resistentes al tratamiento con fármacos anticonvulsivos (Kwan et al. 2000; Panayiotopoulos, 2010). tienen limitaciones socioeconómicas y psicológicas considerables que disminuyen su calidad de vida y aumentan su riesgo de mortalidad (Mula M & Cock HR 2015; Tomson et al. 2005).

Hasta ahora, a pesar del continuo desarrollo de fármacos anticonvulsivos, todavía más del 30 % de los pacientes con epilepsia progresan a epilepsia farmacorresistente (Kwan et al. 2000). La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) define la epilepsia resistente a los medicamentos como el fracaso de ensayos adecuados de dos esquemas de fármacos anticonvulsivos tolerados, elegidos y utilizados apropiadamente (ya sea como monoterapia o en combinación) para lograr una ausencia sostenida de convulsiones.

La epilepsia del lóbulo temporal es el tipo más común de epilepsia resistente a los medicamentos, generalmente se trata mediante operación quirúrgica (Jallon et al. 2001). Las cirugías resectivas son la principal opción de tratamiento para la epilepsia resistente a los medicamentos. Sin embargo, en muchos pacientes la zona epileptogénica no puede identificarse ni tratarse quirúrgicamente debido a su localización dentro del tejido cerebral funcional (Boon et al. 2018). Para estos pacientes neuroestimulación se ha convertido en una alternativa de tratamiento cada vez más aceptada (Jiyao et al. 2017).

Ante lo anterior, las alternativas de tratamiento han aumentado, actualmente existe la estimulación transcutánea del nervio vago, la estimulación del nervio trigémino, la estimulación magnética transcraneal, la estimulación transcraneal y la estimulación profunda. Hasta hoy no existe una guía estandarizada sobre cuándo o cómo utilizar estas opciones (Boon et al. 2018).

De manera particular, la estimulación cerebral profunda es una técnica que implica la implantación de electrodos junto con un dispositivo que administra pulsos de electricidad en áreas específicas del cerebro (Zangiabadi et al. 2019).

Aunque el mecanismo de acción aún no se ha dilucidado por completo, se sugiere que la estimu-

lación cerebral profunda actúa mediante inyección de corriente que module el funcionamiento de circuitos funcionales específicos dentro del cerebro. Sin embargo, su acción sobre los circuitos neuronales probablemente sea multifactorial y compleja (Jobst et al. 2010).

Se ha demostrado que cuando la estimulación de baja frecuencia es correctamente aplicada, esta restablece la actividad eléctrica neuronal normal, mientras que la estimulación de alta frecuencia es más eficaz para interrumpir la propagación de la actividad neuronal sincrónica (Wu & Sharan 2013). En modelos de cortes de ratas del hipocampo, se ha probado que la estimulación inhibe a la red enferma, con lo que previene la sincronización y propagación de descargas epileptiformes (Durand, 1986).

Algunos estudios han sugerido que la estimulación profunda tiene efectos primordialmente inhibitorios (Laxpati et al. 2014). Esta inhibición podría explicarse ya sea por el bloqueo de la despolarización y la inactivación de las corrientes dependientes de voltaje o, alternativamente, por la activación de las aferencias GABAérgicas en el núcleo estimulado (Chiken & Nambu 2014). Aún no está completamente claro si los efectos terapéuticos de la estimulación cerebral profunda se deben a la estimulación de neuronas, células gliales, fibras de paso o aferencias a las neuronas diana (Ladas et al. 2015). Otros estudios han demostrado que la estimulación cerebral profunda estimula las neuronas y los astrocitos, produciendo una liberación de glutamato, D-serina y ATP (Hamilton & Attwell 2010).

Un ejemplo de este tipo de estudios en humanos son los tratamientos con NeuroPace Sistema de neuroestimulación sensible RNS (por sus siglas en inglés), este dispositivo implantable está diseñado para detectar y responder ante la actividad cerebral anormal que puede provocar convulsiones, al proporcionar estimulación eléctrica al cerebro (Figura 15).

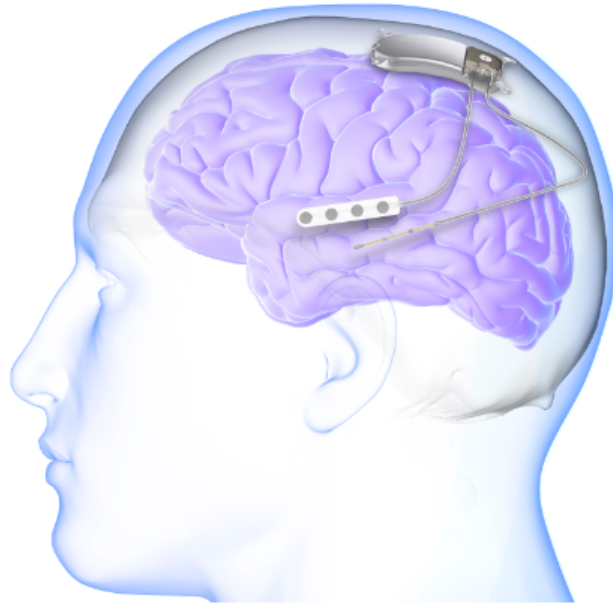


Figura 15: Ejemplo del dispositivo NeuroPace RNS instalado en un paciente (Neuropace, 2023).

El sistema RNS consiste en un pequeño dispositivo alimentado por batería que se implanta debajo del cuero cabelludo y dos cables delgados con electrodos que se colocan en la superficie del cerebro en las áreas donde se sospecha que se originan las convulsiones. El dispositivo monitorea continuamente la actividad cerebral, cuando detecta actividad anormal que indica una convulsión inminente, envía estimulación eléctrica al cerebro en un intento de evitar que ocurra la convulsión (Neuropace, 2023).

El sistema RNS está programado para administrar estimulación en respuesta a los patrones de convulsiones específicos del paciente. Fue aprobado por la FDA en 2013 para el tratamiento de la epilepsia en adultos que no han respondido a al menos dos medicamentos anticonvulsivos. Los estudios clínicos han demostrado que el sistema RNS puede reducir significativamente la frecuencia de las convulsiones en algunos pacientes con epilepsia (Neuropace, 2023).

Si bien el sistema RNS actualmente sólo está aprobado para el tratamiento de la epilepsia, la tecnología subyacente al dispositivo puede tener aplicaciones potenciales para otras afecciones neurológicas, incluidas las neuropatías. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender completamente los posibles beneficios y limitaciones de esta tecnología para el tratamiento de neuropatías y otras afecciones (Jarosiewicz & Morrell, 2019).

En su revisión sobre estimulación cerebral profunda publicado en 2019, Zangiabadi señala que aún se necesita más investigación en ciencia básica para desarrollar paradigmas de estimulación más efectivos, es necesaria una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes a los circuitos cerebrales en la epilepsia para poder definir mejores criterios de estimulación, finalmente, definir parámetros específicos de estimulación también es otra tarea pendiente sobre la que este trabajo pretende incidir en su mediano plazo.

3. Modelos neuronales

Este capítulo retoma el artículo expuesto de Hodgkin y Huxley y resume cómo es que la bioquímica expuesta en el Capítulo 1 se traduce en el primer modelo matemático de disparo neuronal, de cuatro dimensiones, que funciona mediante el intercambio de corrientes iónicas.

Se presenta también, el modelo de FitzHugh, publicado en 1961, que reduce el modelo planteado por Hodgkin y Huxley a uno de dos dimensiones. Sobre dicho trabajo, se analiza la dinámica, se caracteriza el punto de equilibrio y se propone un nuevo sistema basado en el modelo de fase Kuramoto y osciladores armónicos, donde las neuronas son vistas como un grupo de osciladores acoplados cuyo comportamiento individual afecta colectivamente al resto de la red.

Se reportan las dinámicas correspondientes, y se analiza la importancia de los parámetros α y k en el cambio de estabilidad en dos de los eigenvalores del sistema.

3.1. Modelo Hodgkin and Huxley

La serie de artículos publicados por Alan Hodgkin y Andrew Huxley de 1948 a 1952 sentaron la base para comprender cómo es que ocurren los potenciales de acción en las neuronas. En particular, el artículo llamado “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve” publicado en 1952, es probablemente el más importante en la historia de las neurociencias, ya que sintetiza las hipótesis sobre la biología molecular necesaria para que este fenómeno ocurra.

Es en esta publicación, donde Hodgkin y Huxley proponen el primer modelo matemático, usado hasta hoy en día, sobre cómo es que los disparos neuronales suceden y las condiciones necesarias para desencadenarlos.

El modelo se basa en la suposición de que la conducta eléctrica de la membrana de las neuronas

puede ser representada como un circuito eléctrico, mostrado en la Figura 16. Consideran que la permeabilidad de la membrana depende del potencial de membrana (representado en la Figura 16 como V_{Na} para el sodio , V_K para el potasio y V_L para el potencial de la membrana en equilibrio del resto de los iones, constituido por varios iones con en menor abundancia), más la corriente que pasa a través de ella, de tal forma que la corriente se puede transportar a través de la membrana mediante el movimiento de iones a través de resistencias en paralelo.

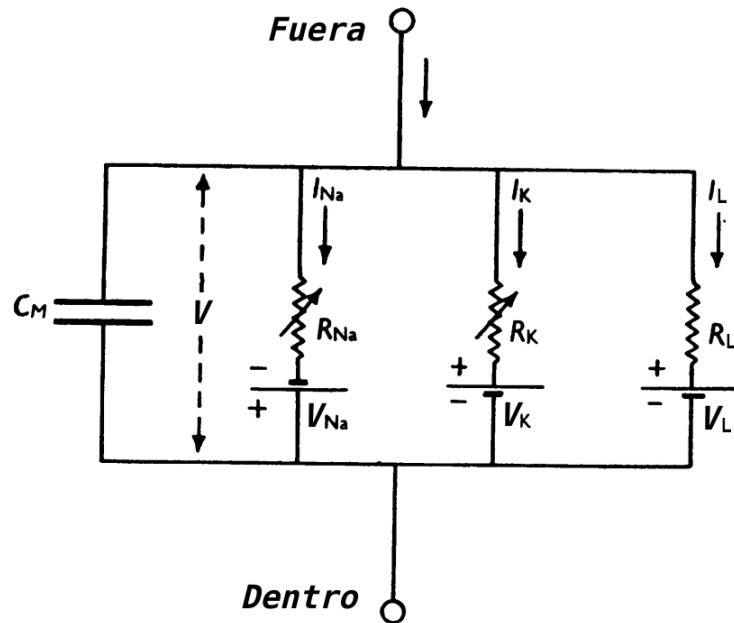


Figura 16: Ejemplo de circuito eléctrico que representa a la membrana celular de la neurona como un circuito eléctrico donde I representa la corriente para cada ion (corriente de sodio I_{Na} , corriente de potasio I_K y una pequeña ‘corriente de fuga’ I_L , que representa la contribución del resto de los iones), R la resistencia al flujo que opone la membrana para cada ion (R_{Na} para el sodio , R_K para el potasio uy R_L para la resistencia del resto de los iones) y V el potencial de la membrana en equilibrio para cada ion (V_{Na} para el sodio , V_K para el potasio uy V_L para el potencial de la membrana en equilibrio del resto de los iones) (Hodgkin y Huxley, 1952).

A pesar que se desconocía la naturaleza molecular de la membrana neuronal, los experimentos realizados en aquel entonces, fueron capaces de brindar información sobre cómo es que cambia su permeabilidad.

Hodgkin y Huxley dividieron la corriente iónica de acuerdo a los componentes transportados por esta, de tal forma que se estableció una corriente de sodio I_{Na} , una corriente de potasio I_K y una pequeña ‘corriente de fuga’ I_L , formada por cloruro y el resto de los iones.

Cada corriente iónica está determinada por una fuerza de conducción impulsora mediada por un

cambio en el voltaje y su coeficiente de permeabilidad. Por lo que para el Na^+ es la corriente está dada por:

$$I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na}). \quad (1)$$

Por tanto, la corriente de sodio (I_{Na}) es igual a la conductancia de sodio (g_{Na}) multiplicada por la diferencia entre el potencial de membrana (V) y el potencial de equilibrio del ion sodio (V_{Na}).

Para I_K e I_L se aplican ecuaciones equivalentes a la planteada en la ecuación (1).

En suma, el modelo matemático propuesto por Hodgkin y Huxley divide la corriente total de la membrana en una capacitancia de corriente y una corriente iónica:

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + I_i, \quad (2)$$

donde I es la densidad de corriente total de la membrana (corriente de entrada positiva);

I_i es la densidad de corriente iónica (corriente de entrada positiva);

V es el desplazamiento del potencial de membrana de su valor de reposo (despolarización negativa);

C_M es la capacitancia de membrana por unidad de área (se asume constante).

La ecuación (2) permite que los valores de la capacitancia de membrana sean independientes de la magnitud o el signo del Voltaje, además pone la capacidad de corriente y la corriente iónica en paralelo, lo que permite expresar a la corriente iónica como la sumatoria de las corrientes I_{Na^+} , I_{K^+} y I_L .

$$I_i = I_{Na^+} + I_{K^+} + I_L.$$

Los resultados experimentales también demuestran que la permeabilidad iónica de membrana puede ser expresada en términos de la conductancia (g) para cada ion.

$$I_{Na^+} = g_{Na}(V - V_{Na}), \quad I_{K^+} = g_K(V - V_K), \quad I_L = g_L(V - V_L).$$

Donde V_{Na} , V_K y V_L son los potenciales de equilibrio del sodio, potasio y los iones débiles (potenciales de Nernst). Mientras que V es el valor absoluto del potencial en reposo.

Con base en esta serie de supuestos y experimentos Hodgkin y Huxley construyeron el primer modelo de dinámica neuronal de cuatro dimensiones, determinado por el potencial de membrana (V_m) y las llamadas variables de activación n , m y h para las corrientes persistentes de K^+ y las transitorias de Na^+ , como se muestra a continuación:

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

Las variables de activación m , n y h , que varían entre 0 y 1, determinan la activación de la permeabilidad de la membrana al paso de los iones Na^+ . Las funciones α_x y β_x , con $x = m, n, h$ son funciones determinadas experimentalmente por Hodgkin y Huxley, que dependen del potencial instantáneo de la membrana V , y representan las tasa de cambio de las variables m , n y h .

Un resultado importante de los estudios de Hodgkin y Huxley es que las neuronas son sistemas físicos dinámicos, por lo que pueden y deben estudiarse como tales. Ante esto, ocho años más tarde, FitzHugh publica "Impulses and physiological states in theoretical models of nervemembrane" donde reduce el sistema neuronal de Hodgkin y Huxley de cuatro a dos dimensiones, mediante la agrupación de corrientes rápidas y lentas. Un año más tarde, Nagumo y colaboradores, construyeron el circuito eléctrico equivalente, aunque las modificaciones propuestas por este segundo equipo no fueron utilizadas en el presente trabajo, ya que se trabajó únicamente sobre el modelo publicado por FitzHugh en 1961.

El modelo FitzHugh describe un prototipo de un sistema simple, capaz de representar un oscilador excitable que esboza distintos comportamientos en respuesta a estímulos externos que sobrepasen cierto valor umbral, similares a los que presenta una neurona al ser estimulada, incluidos periodos refractarios o la capacidad de generar disparos sostenidos bajo condiciones particulares.

3.2. Modelo FitzHugh

El modelo de Richard FitzHugh generaliza la ecuación de van der Pol, que describe un oscilador de relajación y el modelo de plano fase utilizado por Bonhoeffer, mediante la adición de términos para producir un par de ecuaciones diferenciales, capaces de generar un sistema con dos variables de estado. La primera de estas será x , que representa el voltaje, y también, la excitabilidad en un modelo neuronal. La segunda la denotaremos por y , que será la variable de recuperación, que representa la refractariedad neuronal. Esto permite que sus propiedades se puedan ver en un plano fase (Figura 16).

La deducción de los parámetros para el modelo de FitzHugh parte de la siguiente ecuación diferencial lineal, que describe una cantidad oscilante x con una constante de amortiguamiento k :

$$\frac{d^2x}{dt^2} + k\frac{dx}{dt} + x = 0.$$

En 1926 Van Der Pol sustituyó la constante de amortiguamiento k por un un coeficiente positivo 'c' dependiente de un término cuadrático:

$$\frac{d^2x}{dt^2} + c(x^2 - 1)\frac{dx}{dt} + x = 0.$$

Si integramos la ecuación anterior obtenemos:

$$\frac{dx}{dt} \frac{1}{c} + \frac{cx^3}{3} + -x + cx = 0.$$

Usando la transformación de Liénard $y = -x/c$ la ecuación se convierte en:

$$y = \frac{dx}{dt} \frac{1}{c} + \frac{x^3}{3} - x.$$

Del cual podemos obtener el siguiente par de ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dx}{dt} = c\left(y + x - \frac{x^3}{3}\right) \quad \frac{dy}{dt} = -\frac{x}{c},$$

a las cuales FitzHugh agregó los siguientes términos:

$$\frac{dx}{dt} = c\left(y + x - \frac{x^3}{3} + z\right) \quad \frac{dy}{dt} = -\frac{1}{c}(x - a + by). \quad (4)$$

Donde a y b son constantes y z representa la corriente a través de la membrana descrita en el modelo Hodgkin y Huxley en 1952.

En ausencia de inyección de corriente ($z = 0$), la Figura 17 muestra el plano de fase del sistema generado por las curvas de equilibrio, cuyos los puntos fijos están determinados por los cruces de las gráficas.

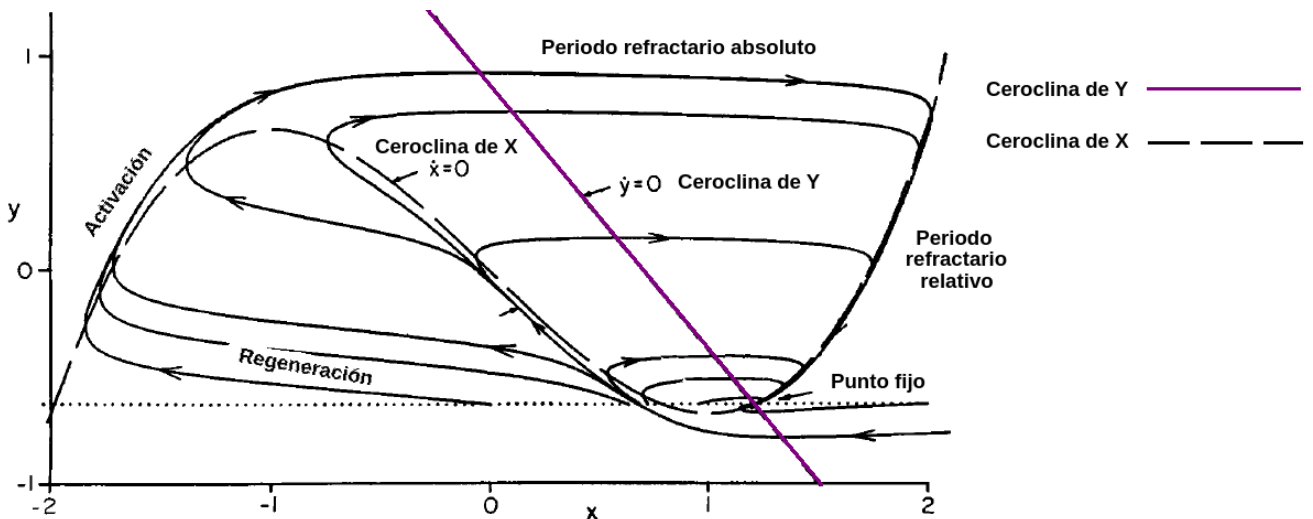


Figura 17: Plano de fase y diagrama de estado fisiológico del modelo FitzHugh, con las ceroclinas y_x y y_y . Condiciones usadas: $a = 0.7, b = 0.8, c = 3, z = 0$ (Modificado de FitzHugh, 1961).

Estas curvas de equilibrio reciben el nombre de ceroclinas, el sistema tiene una para y y otra para x . La ceroclina de y , se obtiene de igualar $\frac{dy}{dt} = 0$ en el sistema de ecuaciones (4) y despejar a y de la ecuación.

$$\frac{dy}{dt} = -\frac{1}{c}(x - a + by),$$

$$0 = -\frac{1}{c}(x - a + by),$$

$$y\dot{y} = \frac{a - x}{b}.$$

De manera similar, la ceroclina de x se obtiene al igualar $\frac{dx}{dt} = 0$ en el mismo sistema y despejar y :

$$\frac{dx}{dt} = c(y + x - \frac{x^3}{3} + z),$$

$$0 = c(y + x - \frac{x^3}{3} + z),$$

$$y\dot{x} = \frac{x^3}{3} - x - z.$$

De forma que las ceroclinas del sistema están dadas por las ecuaciones:

$$y\dot{x} = \frac{x^3}{3} - x - z \quad y\dot{y} = \frac{a - x}{b}. \quad (5)$$

La ceroclina de y es una línea recta mientras que la de x tiene la forma de un polinomio cúbico. Como es visible, la componente vectorial y , que representa a la variable de recuperación, cambia más lentamente en comparación con x , que representa a la variación del voltaje.

En la ceroclina $y\dot{x}$, podemos observar que la corriente (z) representa la ordenada al origen, cuyo cambio será capaz de modificar el lugar donde se sitúa la intersección de las ceroclinas y las condiciones en las que la intersección ocurre, por lo que z es capaz de cambiar toda la dinámica del plano fase del disparo neuronal.

Por otro lado, obsérvese que el parámetro c no tiene ninguna influencia sobre las ceroclinas del sistema (5), por lo que su valor, por más grande que sea no afectará la estabilidad del sistema.

El mapa generado por el modelo FitzHugh en la Figura 17 puede dividirse en cuatro regiones correspondientes a los estados fisiológicos de una fibra nerviosa durante la excitación: activación, periodo refractario absoluto, periodo refractario relativo y regeneración. Este plano fase representa una proyección muy similar del espacio fase de Hodgkin y Huxley generado por sistema de ecuaciones (3) con cuatro dimensiones. Lo cual deja ver la relación subyacente entre los dos modelos (Flores G., 2023).

Notemos que en este modelo, el fenómeno de umbral no ocurre en un punto único, con coordenadas específicas, sino que es del tipo “cuasi” como el descrito y bosquejado por Hodgkin y Huxley en 1952. Ambos modelos permiten todos los disparos intermedios entre las respuestas “todo” y “nada” características de las neuronas.

Los modelos de Hodgkin y Huxley y FitzHugh poseen puntos fijos atractores los cuales aseguran que, después de haber recibido un estímulo las trayectorias del plano fase se dirigirán a ellos.

Ahora bien, modelar un sistema que asemeje el comportamiento de las neuronas durante una crisis epiléptica, implica diseñar un modelo que haga que las neuronas disparen en ráfaga, es decir, de forma continua y de manera hiperexcitable.

Ya que no existen reglas matemáticas específicas que aseguren la excitabilidad o hiperexcitabilidad neuronal, para elegir características que nos permitan asociar los resultados de FitzHugh con la excitación de neuronas biológicas, pensemos ¿Cómo podemos reflejar la excitabilidad neuronal matemáticamente?

El aspecto de ráfagas hiperexcitables se abordará más adelante con la muerte del oscilador. En lo que respecta a la continuidad, matemáticamente se puede representar mediante un ciclo límite, asequible mediante el modelo FitzHugh. Los ciclos límite consisten en una solución periódica cerrada a la que se acercan (o alejan) todos los caminos en su vecindad cercana. Una vez generado, este permanecerá a medida que el tiempo transcurra a menos que se alteren los parámetros que le dieron origen (Strogartz, 1994).

Su aparición se debe a que dinámicamente un sistema con un único punto fijo pasa por la bifur-

cación de Hopf (ANEXO A), la cual va de la desaparición (o aparición, para el caso inverso) de este punto debido a la alteración de un parámetro en el sistema de ecuaciones, con lo que la estabilidad desaparece, dando lugar a un punto fijo inestable y la aparición de órbitas periódicas o ciclos límite alrededor de este.

Matemáticamente, esto sucede porque los de valores propios de la matriz jacobiana del sistema pasan de ser puramente imaginarios (con parte real igual a cero) a adquirir parte real distinta de cero (Hale J. K. & Kocak H., 1996).

Para que un sistema simule disparos en células nerviosas, necesitamos un ciclo límite estable, asequible bajo la bifurcación subcrítica de Hopf, el cual nos permitirá que, sin importar las condiciones iniciales, el disparo neuronal sea homogéneo y tienda a ser de la misma magnitud y duración.

Mediante el Teorema de Poincaré-Bendixon (ANEXO A), podemos asegurar la existencia del ciclo límite cuando el punto fijo se bifurque hacia un equilibrio inestable, por lo que es necesario asegurar que el sistema dinámico tenga eigenvalores λ_1 y λ_2 negativos (Murray, 2003).

Dado que FitzHugh estudió este fenómeno, utilizaremos los mismos valores en los parámetros reportados por él para obtener un ciclo límite. Además, para saber bajo qué condiciones el modelo manifiesta los comportamientos biológicos adecuados, encontremos los rangos que aseguren intersecciones de nuestro interés.

Resolviendo el sistema (5) de manera simultanea, tenemos:

$$\frac{x^3}{3} - x - z = \frac{a - x}{b},$$

$$\Rightarrow \frac{x^3}{3} - x - z - \frac{a}{b} + \frac{x}{b} = 0,$$

$$\Rightarrow x^3\left(\frac{1}{3}\right) + x\left(\frac{1}{b} - 1\right) - \left(z + \frac{a}{b}\right) = 0.$$

De la ecuación anterior notemos que si $0 < b < 1$ Aseguraremos que el término que multiplica a x en el polinomio cúbico anterior sea positivo, por lo que la ecuación sólo tendrá una raíz real (que implica que es la única que tiene sentido biológico), y por ende, un sólo punto fijo. FitzHugh agregó otras dos condiciones:

$$1 - 2b/3 < a < 1, \quad 0 < b < 1, \quad b < c^2. \quad (6)$$

Ahora sustituycamos la primer ecuación del sistema (4) por su aproximación con series de Taylor alrededor de un punto P con coordenadas (x_1, y_1) , donde sólo exista una intersección entre ambas gráficas, con $x - x_1 = \xi$ y $y - y_1 = \eta$.

Para la ecuación $\frac{dx}{dt} = c(y + x - \frac{x^3}{3} + z) = f(x, y)$ tenemos que la aproximación de Taylor alrededor del punto (x_1, y_1) es de la forma:

$$f(x, y) = f(x_1, y_1) + f'(x, y)(x - x_1) + f'(x, y)(y - y_1) +$$

$$\frac{f''(x, y)}{2!}(x - x_1)^2 + \frac{f''(x, y)}{2!}(y - y_1)^2 + \frac{f'''(x, y)}{3!}(x - x_1)^3 + \frac{f'''(x, y)}{3!}(y - y_1)^3.$$

$$f(x - x_1, y - y_1) = f'(x, y)(x - x_1) + f'(x, y)(y - y_1) +$$

$$\frac{f''(x, y)}{2}(x - x_1)^2 + \frac{f''(x, y)}{2}(y - y_1)^2 + \frac{f'''(x, y)}{6}(x - x_1)^3 + \frac{f'''(x, y)}{6}(y - y_1)^3.$$

Como: $\xi = x - x_1$ y $\eta = y - y_1$.

$$f(\xi, \eta) =$$

$$f'(\xi, \eta)(\xi) + f'(\xi, \eta)(\eta) + \frac{f''(\xi, \eta)}{2}(\xi)^2 + \frac{f''(\xi, \eta)}{2}(\eta)^2 + \frac{f'''(\xi, \eta)}{6}(\xi)^3 + \frac{f'''(\xi, \eta)}{6}(\eta)^3.$$

(7)

Donde los componentes de la aproximación correspondientes al sistema

$$f(x, y) = c(y + x - \frac{x^3}{3} + z) \text{ son:}$$

$$f'(x, y)(\xi) = c(1 - x^2 w)\xi.$$

$$f'(x, y)(\eta) = c\eta.$$

$$\frac{f''(x, y)}{2}(\xi)^2 = -2cx\xi^2.$$

$$\frac{f''(x, y)}{2}(\eta)^2 = 0.$$

$$\frac{f'''(x, y)}{6}(\xi)^3 = -\frac{2c}{6}\xi^3 = -\frac{c}{3}\xi^3.$$

$$\frac{f'''(x, y)}{6}(\eta)^3 = 0.$$

Con lo que la primer ecuación (7) se transforma en 1:

$$f(\xi, \eta) = c[(1 - x_1^2)\xi + \eta - 2x_1\xi^2 - \frac{1}{3}\xi^3]. \quad (8)$$

Procedamos de la misma forma para la segunda ecuación del sistema (4) con su aproximación lineal por series de Taylor alrededor de un punto P con coordenadas (x_1, y_1) , con $x - x_1 = \xi$ y $y - y_1 = \eta$.

Para la ecuación $\frac{dy}{dt} = -\frac{1}{c}(x - a + by) = g(x, y)$ tenemos que la aproximación de Taylor alrededor del punto (x_1, y_1) es de la forma:

$$g(x, y) = g(x_1, y_1) + g'(x, y)(x - x_1) + g'(x, y)(y - y_1).$$

$$g(\xi, \eta) = g'(\xi, \eta)(\xi) + g'(\xi, \eta)(\eta). \quad (9)$$

¹En la ecuación (8) la aproximación realizada tiene signos distintos en los últimos dos términos, en comparación con los reportados en el artículo de FitzHugh en 1961. Dado que el sistema con los signos actuales funciona correctamente y con la aproximación del artículo la dinámica es distinta, se conservaron los resultados obtenidos.

Donde:

$$g'(\xi, \eta)(\xi) = \frac{-\xi}{c}.$$

$$g'(\xi, \eta)(\eta) = \frac{-b\eta}{c}.$$

Con lo que la ecuación (9) se transforma en:

$$g(\xi, \eta) = -(\xi + b\eta)/c. \quad (10)$$

Uniendo las ecuaciones (8) y (10) el sistema cuatro se transforma en:

$$f(\xi, \eta) = c[\eta + (1 - x_1^2)\xi + x_1\xi^2 + \xi^3/3], \quad g(\xi, \eta) = -(\xi + b\eta)/c. \quad (11)$$

Por teorema de Lyapunoff (ANEXO A) este punto tiene las mismas propiedades de estabilidad que un punto singular en las ecuaciones no lineales. Por lo que podemos conservar sólo los términos lineales en la ecuación de ξ del sistema (7). Con lo que el sistema se reduce a:

$$f(\xi, \eta) = c[\eta + (1 - x_1^2)\xi], \quad g(\xi, \eta) = -(\xi + b\eta)/c.$$

Con sólo un punto fijo en el origen. La finalidad de este análisis es mostrar que existe un único punto fijo que es globalmente estable, con una solución asintótica. De ahí la importancia de tener una raíz real.

Para determinar la estabilidad del punto fijo, obtengamos la matriz jacobiana del sistema:

$$M_J = \begin{pmatrix} \frac{\delta f}{\delta \xi} & \frac{\delta f}{\delta \eta} \\ \frac{\delta g}{\delta \xi} & \frac{\delta g}{\delta \eta} \end{pmatrix}$$

Sustituyendo por los valores del sistema:

$$M_J = \begin{pmatrix} c(1-x_1^2) & c \\ -1/c & -b/c \end{pmatrix}$$

Restemos la matriz identidad para poder calcular la polinomio característico y con ello sus valores propios:

$$\begin{pmatrix} c(1-x_1^2) - \lambda & c \\ -1/c & -b/c - \lambda \end{pmatrix}$$

El polinomio característico esta dado por:

$$\begin{aligned} & [c(1-x_1^2) - \lambda][-b/c - \lambda] - [c][-1/c]. \\ & -(1-x_1^2)b - \lambda c(1-x_1^2) + \lambda b/c + \lambda^2 + 1. \\ & \lambda^2 + \lambda[b/c - c(1-x_1^2)] + [1 - (1-x_1^2)b] = 0. \end{aligned}$$

Usando la fórmula general los valores propios de la ecuación son:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-[b/c - c(1-x_1^2)] \pm \sqrt{[b/c - c(1-x_1^2)]^2 - 4[1][1 - (1-x_1^2)b]}}{2[1]}.$$

Dado que la solución de la linealización es una suma ponderada de términos de la forma $c_0 e^{Xt}$.

Para tener un punto fijo atractor se debe cumplir que el producto de los valores propios sea negativo y su suma también lo sea. Si omitimos el caso donde cualquiera de las raíces de esta ecuación sea cero o imaginaria pura, la negatividad de los valores propios se reduce a especificar que se cumpla:

$$\frac{-[b/c - c(1-x_1^2)]}{2} > \pm \frac{\sqrt{[b/c - c(1-x_1^2)]^2 - 4[1][1 - (1-x_1^2)b]}}{2}$$

Como se aprecia, el lado derecho de la ecuación es, en principio, igual al derecho menos el

término $-4[1][1 - (1 - x_1^2)b]$. Dado que b es positivo y todo el término de la derecha está dentro de la raíz cuadrada, podemos estar seguro de que será menor al término del lado izquierdo de la desigualdad.

De esta forma tenemos que los valores propios $\lambda_{1,2}$, serán negativos y podemos reducir nuestro análisis a:

$$\lambda_{1,2} = -b/c + c(1 - x_1^2).$$

Para que el punto fijo que hemos encontrado sea un punto fijo inestable, es necesario que $\lambda_{1,2} < 0$, por lo que:

$$\lambda_{1,2} = -b/c + c(1 - x_1^2) < 0.$$

$$\Rightarrow c(1 - x_1^2) < b/c \quad \Rightarrow \quad (1 - x_1^2) < b/c^2.$$

$$x^2 < 1 - b/c^2 \quad \Rightarrow \quad |x| \leq (1 - b/c^2)^{1/2}.$$

Dado que b y c son constantes positivas, usando las condiciones de la ecuación (6) tenemos que $b/c^2 < 1$, lo que implica $b < c^2$. De esta forma, para valores de x desde -1 hasta 1 , el sistema sólo tendrá un punto fijo repulsor.

De la Figura 17, notemos que la intersección entre las ceroclinas en este rango se da en la rama media de la ceroclina de x , el cruce entre las ceroclinas en cualquiera de las otras dos ramas de x , implicaría un cambio de estabilidad del punto fijo de repulsor a atractor.

Como se mencionaba anteriormente, dado que la intensidad de la corriente ' z ' modifica a la ceroclina de y . La ubicación del punto fijo P depende de cómo varía ' z ', por tanto, esta debe oscilar en un rango finito específico, para que P sea un punto fijo atractor, fuera del cual cambiará de estabilidad.

Las condiciones del sistema (6) FitzHugh garantizan que, si $z = 0$, P es estable, lo que a su vez asegura un estado de reposo estable en las neuronas.

Veamos que en la Figura 17, la ceroclina de \dot{y} cruza con la ceroclina de \dot{x} , en el brazo medio

de esta gráfica, si el punto de cruce se desplazara hacia uno de los brazos de esta ceroclina, ocasionaríamos un cambio cualitativo en la dinámica del sistema, una bifurcación. Dejaría de existir el ciclo límite y todos los caminos se aproximarían al ciclo límite conforme $t \rightarrow +\infty$, ya sea desde el exterior o desde el interior del plano.

De esta forma, en el modelo de FitzHugh la excitación ocurre siempre que el punto fijo, denotado por el cruce de las ceroclinas, se desplaza de derecha a izquierda, a través de la recta que separa la cresta y el valle de la ceroclina de \dot{x} ; mientras que la supresión de los disparos ocurre para el desplazamiento de izquierda a derecha.

El modelo FitzHugh no pretende ser un modelo cuantitativo preciso del comportamiento neuronal, en el sentido de reproducir la forma de las curvas experimentales, busca exhibir las interrelaciones dinámicas básicas entre las variables de estado responsables de las propiedades de umbral, refractariedad y trenes finitos e infinitos de impulsos.

La forma algebraica de las ecuaciones FitzHugh fue creada de la forma más simple, para poder cambiar sus parámetros sin alterar las propiedades generales de interés, de ahí su aplicación en el presente trabajo.

Tanto el modelo Hodgkin y Huxley como el FitzHugh esbozan un fenómeno cuasiumbral, en el que todos los escenarios intermedios entre la respuesta excitatoria y ninguna respuesta pueden obtenerse ajustando la intensidad de corriente estímulo.

3.3. Sistema Propuesto

La oscilación es un fenómeno en el cual un objeto se mueve en forma de vaivén a lo largo del tiempo. Existen muchos ejemplos de ritmos biológicos que siguen este comportamiento, tales como la respiración, los latidos del corazón, algunos ciclos de reproducción de las plantas, entre otros. Estos ejemplos nos permiten ver que los comportamientos oscilantes se encuentran en muchos aspectos de la naturaleza, por lo que su estudio ha sido indispensable para acercarnos al entendimiento de distintos fenómenos (Winfrey, 2001).

El caso más sencillo de sistemas oscilantes es el oscilador armónico, en el que la amplitud del movimiento es directamente proporcional a la fuerza desequilibrante.

Este tipo de osciladores se caracteriza por la proporcionalidad entre la magnitud de la perturbación, que es capaz de alejar a una masa de su equilibrio y la fuerza (F) que tiende a restaurar la posición de reposo del sistema.

Matemáticamente lo anterior se puede expresar con la Ley de Hooke:

$$F = -kx.$$

donde x representa el desplazamiento, y k representa la constante elástica que determina la rigidez del sistema. El signo negativo, indica cuando el movimiento se hace en dirección contraria al movimiento de elongación natural, dada la fuerza que actúa sobre él.

A partir de la información anterior, podemos usar la ley de Newton para obtener la ecuación de movimiento correspondiente:

$$ma = -kx \Rightarrow \frac{d^2x}{dt^2} + w_0^2x = 0. \quad (12)$$

donde $w_0^2 = \frac{k}{m}$, la ecuación (10) involucra derivadas de segundo orden de la variable de desplazamiento con respecto del tiempo $x(t)$, cuya solución típica es de la forma:

$$x(t) = A \operatorname{sen}(w_0t + \phi), \quad (13)$$

lo que implica una fuerza desequilibrante de tipo sinusoidal, la cual usaremos en el presente trabajo para hacer el acoplamiento de los osciladores (neuronas).

En la ecuación (13), A , w_0 y ϕ son constantes que indican el desplazamiento máximo de la masa respecto a la posición de equilibrio, la frecuencia propia del sistema y el punto inicial, respectivamente (Sendiña, 2002).

Usando la información anterior, podemos ver que el sistema (13) supone que todos los osciladores tienen la misma frecuencia, por lo que los cambios en él dependerán de A y de los términos dentro del seno, correspondientes a la frecuencia propia del sistema y las condiciones iniciales.

Añadamos al sistema (13) otra característica: el acoplamiento de las oscilaciones en múltiples osciladores para construir nuestro sistema.

Un sistema de osciladores acoplados es aquel que se compone de muchos osciladores individuales interconectados entre sí. En estos, el estado de cada oscilador está determinado por los valores del resto de los osciladores. De esta forma, el acoplamiento entre m neuronas se puede modelar, de la siguiente manera (Izhikevich, 2007):

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_i) + \xi \sum_{j \neq i}^m g_{ji}(x_i, x_j). \quad (14)$$

donde $\frac{dx_i}{dt}$ representa el estado de la i -ésima célula, $f_i(x_i)$ es la función que describe al oscilador, ξ_i su susceptibilidad y $g_{ji} : \mathbb{R}^{m,n} \rightarrow \mathbb{R}^n$ será la función que modele el acoplamiento entre el i -ésimo oscilador y los $m - 1$ osciladores restantes.

La ecuación (14) es conocida como el modelo de fase Kuramoto, la cuál se usará en este trabajo para representar los cambios en el voltaje.

En el sistema propuesto $f_i(x_i)$ será la aproximación lineal del sistema FitzHugh calculada anteriormente. En $g_{ji}(x_i, x_j)$, se usará la solución sinusoidal típica de sistemas oscilatorios (ecuación 13), para representar a un grupo de neuronas disparando conjuntamente (osciladores acoplados).

El efecto neto del acoplamiento de dos o más neuronas (osciladores) describe la forma en la que una neurona estimula la activación de otras en su vecindad cercana, lo que tiene como resultado la modificación de su comportamiento colectivo, tal como sucede durante la construcción de caminos neuronales en cerebros sanos y de manera exacerbada en cerebros enfermos.

De esta forma, el cambio en el voltaje de una de ellas influirá en las demás. Esto se logra porque la solución sinusoidal relaciona a cada oscilador con todos los osciladores del sistema, así para el oscilador $x_i = x_1$ la sumatoria hará que le restemos a cada oscilador x_j , con j desde 1 hasta N (el número de neuronas implicadas), con lo que el cambio en $\frac{dx_i}{dt}$ estará influenciado por cada oscilador en el sistema.

$$\frac{dx_i}{dt} = c(-y_i + x_i - \frac{x_i^3}{3}) + \frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \text{sen}(x_i - x_j) + I, \quad \frac{dy_i}{dt} = -d(a + bx_i - y_i). \quad (15)$$

La variable $\frac{dx_i}{dt}$ representa el cambio en el voltaje de la i -ésima neurona, además la corriente en la ecuación de FitzHugh, ha sido modificada mediante la adición del sistema acoplado:

$$z = \frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \text{sen}(x_i - x_j) + I,$$

donde k es la variable de recuperación, N es la cantidad de neuronas implicadas y $\text{sen}(x_i - x_j)$ representa la función oscilatoria que relaciona las oscilaciones de la neurona x_i con todas las demás (x_j) e I es el pulso de corriente inyectada.

La ecuación $\frac{dy_i}{dt}$ y sus parámetros corresponden a la variable de recuperación de la i -ésima neurona en el modelo de FitzHugh.

Veamos en las siguientes figuras la progresión de sistema dinámico y la forma en la que se comporta la variación del voltaje respecto del tiempo, desde el modelo de FitzHugh hasta el que incorpora dos y cuatro osciladores acoplados.

La Figura 18 muestra cómo lucen los ciclos límite usando el sistema de ecuaciones (15), sin inyección de corriente ($z = 0$) y los parámetros $a = 2, b = 1, c = 1$ y $d = 0.1$, los cuales fueron elegidos de tal modo que el modelo genere un ciclo límite. En correspondencia a la formación

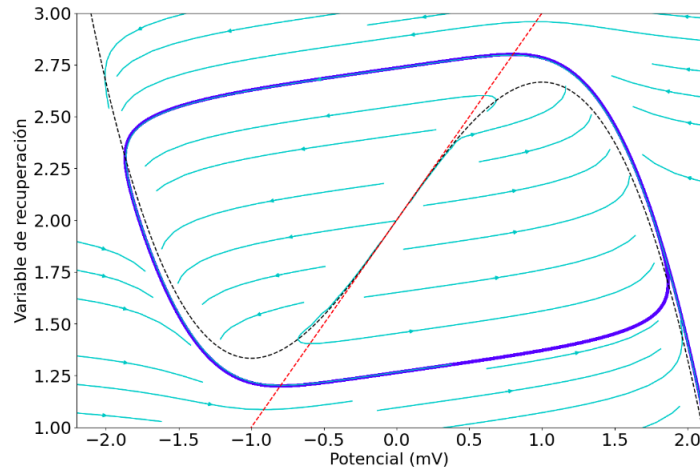


Figura 18: Plano de fase del sistema de ecuaciones (15) con los parámetros $a = 2, b = 1, c = 1, d = 0.1$ e $I = 2$. La ceroclina de y_x se traza en color negro, la ceroclina de y_y en color rojo, el flujo del plano fase se representa en azul turquesa y los ciclos límite formados por el sistema en azul rey.

de estos ciclos límite, la Figura 19, muestra la variación del voltaje con respecto del tiempo para un sistema simple, donde sólo hay un oscilador.

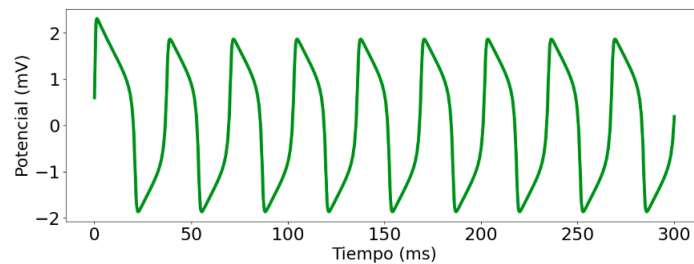


Figura 19: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema de ecuaciones (15) con los parámetros $a = 2, b = 1, c = 1, d = 0.1$ e $I = 2$.

El método de integración utilizado para realizar las simulaciones fue Runge Kutta de grado 4, con pasos en el tiempo de 0.01 unidades. Los cálculos fueron realizados en el lenguaje de programación python en el sistema operativo Ubuntu.

3.3.1. Análisis del sistema dinámico con múltiples osciladores

Ya hemos planteado el sistema con el que podemos trabajar el acoplamiento de N neuronas. Empecemos por analizar el comportamiento del sistema con dos osciladores, donde las condiciones iniciales sean (x_a, y_a) , para el primer oscilador y (x_b, y_b) , para el segundo, donde todas

las entradas impares corresponden a la componente x y las componentes pares corresponden a la entrada y de cada oscilador. Con parámetros $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $k_i = 0$, $t_c = 300$ y $I = 2$, donde k_i es la ganancia de acoplamiento presente en el sistema cuando se inicia la simulación numérica y t_c es el tiempo elegido de forma arbitraria, en el cual se cambia k_i por un segundo valor k_c , para observar cómo es que el cambio de la ganancia de acoplamiento afecta la dinámica del sistema. El tiempo total de todas las iteraciones realizadas es de 500.

El sistema de ecuaciones queda de la siguiente forma:

$$f(x_a, y_a) = c(y_a + x_a + \frac{x_a^3}{3}) + \frac{k}{2}(\text{sen}(x_a - x_b)) + I,$$

$$g(x_a, y_a) = -d(a + bx_a + y_a),$$

$$f(x_b, y_b) = c(y_b + x_b + \frac{x_b^3}{3}) + \frac{k}{2}(\text{sen}(x_b - x_a)) + I,$$

$$g(x_b, y_b) = -d(a + bx_b + y_b).$$

Calculemos las propiedades del sistema dinámico asociado. Empecemos por sus aproximaciones lineales en el punto (x_1, y_1) para el primer oscilador con condiciones iniciales (x_a, y_a) :

$$f(x_a, y_a) \approx f(x_1, y_1) + \frac{d}{dx_a}f(x_1, y_1)(x_a - x_1) + \frac{d}{dy_a}f(x_1, y_1)(y_a - y_1) + \frac{d}{dx_b}f(x_1, y_1)(x_a - x_1) + \frac{d}{dy_b}f(x_1, y_1)(y_a - y_1).$$

Como, $\xi_1 = x_a - x_1$ y $\eta_1 = y_a - y_1$, de la ecuación anterior tenemos que es sistema linealizado es:

$$f(x_a, y_a) - f(x_1, y_1) = f(x_a - x_1, y_a - y_1) = f(\xi_1, \eta_1).$$

$$\frac{d}{dx_a}f(x_1, y_1)(x_a - x_1) = \left[c(1 + x_a^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) \right] \xi_1$$

$$\frac{d}{dy_a}f(x_1, y_1)(y_a - y_1) = \left[c(1 + 0 + 0) + \frac{k}{2}(\text{sen}(0) + 0) \right] \eta_1 = c\eta_1$$

$$\frac{d}{dx_b}f(x_1, y_1)(x_a - x_1) = \left[0 + \frac{k}{2}\cos(-x_b) \right] \xi_1 = \frac{k}{2}\cos(x_b)\xi_1$$

$$\frac{d}{dy_b}f(x_1, y_1)(y_a - y_1) = [0] \eta_1 = 0.$$

Por lo que el resultado de la aproximación es:

$$f(\xi_1, \eta_1) = \left[c(1 + x_a^2) + \frac{k}{2} \cos(x_a) + \frac{k}{2} \cos(x_b) \right] \xi_1 + c\eta_1.$$

Para la segunda componente tenemos:

$$g(x_a, y_a) \approx g(x_1, y_1) + \frac{d}{dx_a} g(x_1, y_1)(x_a - x_1) + \frac{d}{dy_a} g(x_1, y_1)(y_a - y_1) + \frac{d}{dx_b} g(x_1, y_1)(x_a - x_1) + \frac{d}{dy_b} g(x_1, y_1)(y_a - y_1).$$

Como, $\xi = x_a - x_1$ y $\eta = y_a - y_1$, de la ecuación anterior tenemos que es sistema linealizado es:

$$g(x_a, y_a) - g(x_1, y_1) = g(x_a - x_1, y_a - y_1) = g(\xi_1, \eta_1).$$

$$\frac{d}{dx_a} g(x_1, y_1)(x_a - x_1) = -db\xi_1$$

$$\frac{d}{dy_a} g(x_1, y_1)(y_a - y_1) = 0$$

$$\frac{d}{dx_b} g(x_1, y_1)(x_a - x_1) = d\eta_1$$

$$\frac{d}{dy_b} g(x_1, y_1)(y_a - y_1) = 0.$$

Por lo que el resultado de la aproximación es:

$$g(\xi_1, \eta_1) = -db\xi_1 + d\eta_1.$$

Para el segundo oscilador con condiciones iniciales (x_b, y_b) , sus aproximaciones lineales en el punto (x_2, y_2) son de la siguiente forma:

$$f(x_b, y_b) \approx f(x_2, y_2) + \frac{d}{dx_a} f(x_2, y_2)(x_b - x_2) + \frac{d}{dy_a} f(x_2, y_2)(y_b - y_2) + \frac{d}{dx_b} f(x_2, y_2)(x_b - x_2) + \frac{d}{dy_b} f(x_2, y_2)(y_b - y_2).$$

Como, $\xi_2 = x_b - x_2$ y $\eta_2 = y_b - y_2$, de la ecuación anterior tenemos que es sistema linealizado es:

$$f(x_b, y_b) - f(x_2, y_2) = f(x_b - x_2, y_b - y_2) = f(\xi_2, \eta_2).$$

$$\frac{d}{dx_a} f(x_2, y_2)(x_b - x_2) = \left[0 + \frac{k}{2} \cos(-x_a) \right] \xi_2 = \frac{k}{2} \cos(x_a) \xi_2$$

$$\frac{d}{dy_a} f(x_2, y_2)(y_b - y_2) = [0] \eta_2 = 0$$

$$\frac{d}{dx_b} f(x_2, y_2)(x_b - x_2) = \left[c(1 + x_b^2) + \frac{k}{2} \cos(x_b) \right] \xi_2$$

$$\frac{d}{dy_b} f(x_2, y_2)(y_b - y_2) = \left[c(1 + 0 + 0) + \frac{k}{2} (\text{sen}(0) + 0) \right] \eta_2 = c\eta_2.$$

Por lo que el resultado de la aproximación es:

$$f(\xi_1, \eta_1) = \left[c(1 + x_a^2) + \frac{k}{2} \cos(x_a) + \frac{k}{2} \cos(x_b) \right] \xi_1 + c\eta_1.$$

Para la segunda componente la aproximación lineal tiene la siguiente forma:

$$g(x_b, y_b) \approx g(x_2, y_2) + \frac{d}{dx_a} g(x_2, y_2)(x_b - x_2) + \frac{d}{dy_a} g(x_2, y_2)(y_b - y_2) + \frac{d}{dx_b} g(x_2, y_2)(x_b - x_2) + \frac{d}{dy_b} g(x_2, y_2)(y_b - y_2).$$

Como, $\xi_2 = x_b - x_2$ y $\eta_2 = y_b - y_2$, de la ecuación anterior tenemos que es sistema linealizado es:

$$g(x_b, y_b) - g(x_2, y_2) = g(x_b - x_2, y_b - y_2) = g(\xi_2, \eta_2).$$

$$\frac{d}{dx_a} g(x_2, y_2)(x_b - x_2) = 0\xi_2 = 0$$

$$\frac{d}{dy_a} g(x_2, y_2)(y_b - y_2) = 0\eta_2 = 0$$

$$\frac{d}{dx_b} g(x_2, y_2)(x_b - x_2) = -db\xi_2$$

$$\frac{d}{dy_b} g(x_2, y_2)(y_b - y_2) = d\eta_2.$$

Por lo que el resultado de la aproximación es:

$$g(\xi_2, \eta_2) = -db\xi_2 + d\eta_2.$$

Los resultados de las aproximaciones lineales son:

$$f(\xi_1, \eta_1) = \left[c(1 + x_a^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b) \right] \xi_1 + c\eta_1$$

$$g(\xi_1, \eta_1) = -db\xi_1 + d\eta_1$$

$$f(\xi_2, \eta_2) = \left[c(1 + x_b^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b) \right] \xi_2 + c\eta_2$$

$$g(\xi_2, \eta_2) = -db\xi_2 + d\eta_2.$$

Calculemos el punto fijo de este sistema:

Hagamos $g(\xi_1, \eta_1) = 0$ tal que $0 = -db\xi_1 + d\eta_1$, despejamos a η_1 :

$$\eta_1 = \frac{db\xi_1}{d} = b\xi_1,$$

η_1 es un múltiplo de ξ_1 .

Sustituyamos este resultado en $f(\xi_1, \eta_1)$ y dividamos entre c :

$$0 = \left[c(1 + x_a^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b) \right] \xi_1 + cb\xi_1,$$

$$0 = \left[c(1 + x_a^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b) + cb \right] \xi_1.$$

Lo anterior implica que $\xi_1 = 0$ y $\eta_1 = 0$ son cero en el equilibrio.

Puesto que el sistema de ecuaciones para η_2 y ξ_2 es de la misma forma, η_2 también será un múltiplo de ξ_2 por lo que su punto de equilibrio también estará en cero, al igual que en el primer sistema.

Ahora, con el sistema linealizado, calculemos la matriz jacobiana:

$$M_J = \begin{pmatrix} \frac{\delta f(\xi_1, \eta_1)}{\delta \xi_1} & \frac{\delta f(\xi_1, \eta_1)}{\delta \eta_1} & \frac{\delta f(\xi_1, \eta_1)}{\delta \xi_2} & \frac{\delta f(\xi_1, \eta_1)}{\delta \eta_2} \\ \frac{\delta g(\xi_1, \eta_1)}{\delta \xi_1} & \frac{\delta g(\xi_1, \eta_1)}{\delta \eta_1} & \frac{\delta g(\xi_1, \eta_1)}{\delta \xi_2} & \frac{\delta g(\xi_1, \eta_1)}{\delta \eta_2} \\ \frac{\delta f(\xi_2, \eta_2)}{\delta \xi_1} & \frac{\delta f(\xi_2, \eta_2)}{\delta \eta_1} & \frac{\delta f(\xi_2, \eta_2)}{\delta \xi_2} & \frac{\delta f(\xi_2, \eta_2)}{\delta \eta_2} \\ \frac{\delta g(\xi_2, \eta_2)}{\delta \xi_1} & \frac{\delta g(\xi_2, \eta_2)}{\delta \eta_1} & \frac{\delta g(\xi_2, \eta_2)}{\delta \xi_2} & \frac{\delta g(\xi_2, \eta_2)}{\delta \eta_2} \end{pmatrix}$$

$$\frac{\delta f(\xi_1, \eta_1)}{\delta \xi_1} = c(1 + x_a^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b)$$

$$\frac{\delta f(\xi_1, \eta_1)}{\delta \eta_1} = c$$

$$\frac{\delta f(\xi_1, \eta_1)}{\delta \xi_2} = 0$$

$$\frac{\delta f(\xi_1, \eta_1)}{\delta \eta_2} = 0$$

$$\frac{\delta g(\xi_1, \eta_1)}{\delta \xi_1} = -db$$

$$\frac{\delta g(\xi_1, \eta_1)}{\delta \eta_1} = d$$

$$\frac{\delta g(\xi_1, \eta_1)}{\delta \xi_2} = 0$$

$$\frac{\delta g(\xi_1, \eta_1)}{\delta \eta_2} = 0$$

$$\frac{\delta f(\xi_2, \eta_2)}{\delta \xi_1} = 0$$

$$\frac{\delta f(\xi_2, \eta_2)}{\delta \eta_1} = 0$$

$$\frac{\delta f(\xi_2, \eta_2)}{\delta \xi_2} = c(1 + x_b^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b)$$

$$\frac{\delta f(\xi_2, \eta_2)}{\delta \eta_2} = c$$

$$\frac{\delta g(\xi_2, \eta_2)}{\delta \xi_1} = 0$$

$$\frac{\delta g(\xi_2, \eta_2)}{\delta \eta_1} = 0$$

$$\frac{\delta g(\xi_2, \eta_2)}{\delta \xi_2} = -db$$

$$\frac{\delta g(\xi_2, \eta_2)}{\delta \eta_2} = d.$$

A la matriz M_J restémosle la matriz identidad I , multiplicada por λ , para obtener la matriz

$M_J - \lambda I$:

$$M_J - \lambda I = \begin{pmatrix} c(1+x_a^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b) - \lambda & c & & 0 & & 0 \\ & -db & & d - \lambda & & 0 \\ & & 0 & & c(1+x_b^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b) - \lambda & c \\ & & & 0 & & -db \\ & & & & & d - \lambda \end{pmatrix}$$

El polinomio característico está dado por el determinante de la matriz igualado a cero $\det [M_J - I\lambda] = 0$. Como esta matriz tiene ceros en todas sus diagonales, excepto en la diagonal principal, su polinomio característico está dado por la ecuación:

$$\left[c(1+x_a^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b) - \lambda \right] [d - \lambda] \left[c(1+x_b^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b) - \lambda \right] [d - \lambda] = 0.$$

De donde podemos extraer los valores propios:

$$\lambda_1 = d,$$

$$\lambda_2 = d,$$

$$\lambda_3 = c(1+x_a^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b),$$

$$\lambda_4 = c(1 + x_b^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b). \quad (16)$$

Como d es un parámetro biológico en el modelo de FitzHugh, siempre será positivo, por lo que λ_1 y λ_2 también lo serán.

Ahora, para λ_3 y λ_4 en aras de simplificar la ecuación, establezcamos $c = 1$, como se utiliza en el modelo original (Shyam, 2020). Sin pérdida de generalidad, analicemos λ_4 :

$$\lambda_4 = c(1 + x_b^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b).$$

Dado que tenemos dos variables: x_a y x_b , propongamos un cambio de variable, determinado por $\alpha = x_a/x_b$, con lo que $x_a = \alpha x_b$, quedando λ_4 como:

$$\lambda_4 = x_b^2 + 1 + \frac{k}{2}[\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)].$$

En esta ecuación $x_b^2 + 1$ siempre será un término positivo. Para que $\lambda_4 < 0$ es necesario que el valor de $\frac{k}{2}[\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)]$ sea negativamente más grande que $x_b^2 + 1$, lo cual no ocurrirá para una k pequeña.

Bajo las condiciones analizadas hasta ahora, el punto fijo generado por los eigenvalores encontrados será repulsor, por lo que agregar los términos de acoplamiento al sistema original mantiene el tipo de estabilidad del punto fijo presentado por Fitzhugh.

Para comenzar el análisis del sistema usemos una constante de acoplamiento igual a $k_c = 7$ y veamos cómo se comporta en comparación del sistema con una $k_i = 0$.

En la Figura 20 se reportan los planos fase del sistema de ecuaciones (15) para dos osciladores. En esta figura, a la derecha se encuentra el sistema con osciladores que se acoplan en el tiempo $t_c = 300$, mediante el cambio en el valor de la constante de acoplamiento, que pasa de $k_i = 0$ a $k_c = 7$.

A la izquierda, la constante de acoplamiento k_i se mantiene en cero, así el sistema que se observa es una réplica del propuesto por FitzHugh. Como se aprecia, en cuanto ambos osciladores alcanzan el ciclo límite, se quedan ahí, mientras que en la figura a la derecha los osciladores se

influyen el uno al otro y, aunque avanzan sobre el ciclo límite, nunca permanecen de forma perfecta sobre él. En este caso, la suma de los senos en la ecuación modifica el comportamiento de ambos osciladores.

Los planos fase con dos osciladores para la forma acoplada y desacoplada se muestran a continuación.

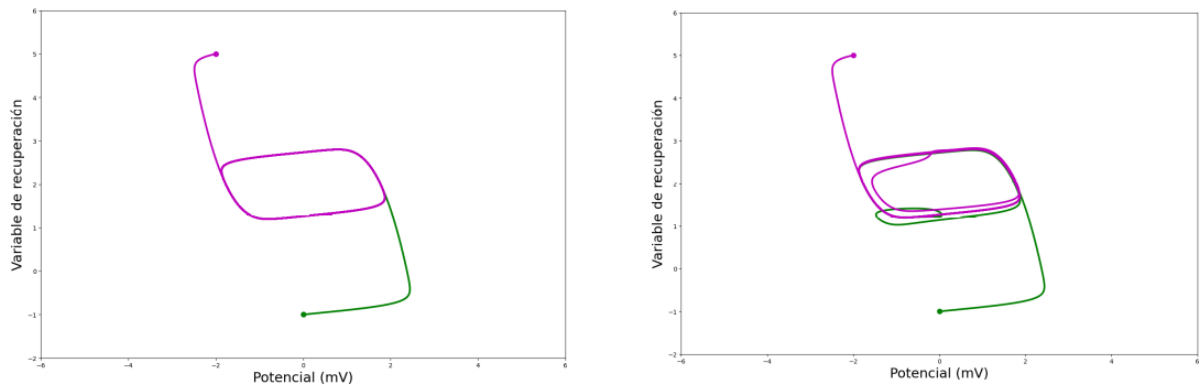


Figura 20: Planos fase del sistema de ecuaciones (15) para dos osciladores. A la derecha se encuentra el sistema con osciladores que se acoplan en el tiempo $t_c = 300$. Esto se hace mediante el cambio de $k_i = 0$ a $k_c = 7$. A la izquierda la constante de acoplamiento k_i se mantiene en cero, por lo que no se acciona la suma de senos. Las condiciones iniciales de ambos sistemas son: $(x_1, y_1) = (0, -1)$, indicadas con el punto verde y su trayectoria también en verde, $(x_2, y_2) = (-2, 5)$ indicadas con el punto rojo y su trayectoria en rosa y los parámetros $a = 2, b = 1, c = 1, d = 0.1, N = 2$ e $I = 2$.

Como se puede ver en la Figura 20, el sistema es capaz de mantener oscilaciones sostenidas, las cuales son provocadas por el término no lineal $c(y + x + \frac{x^3}{3})$ al igual que en el sistema de FitzHugh.

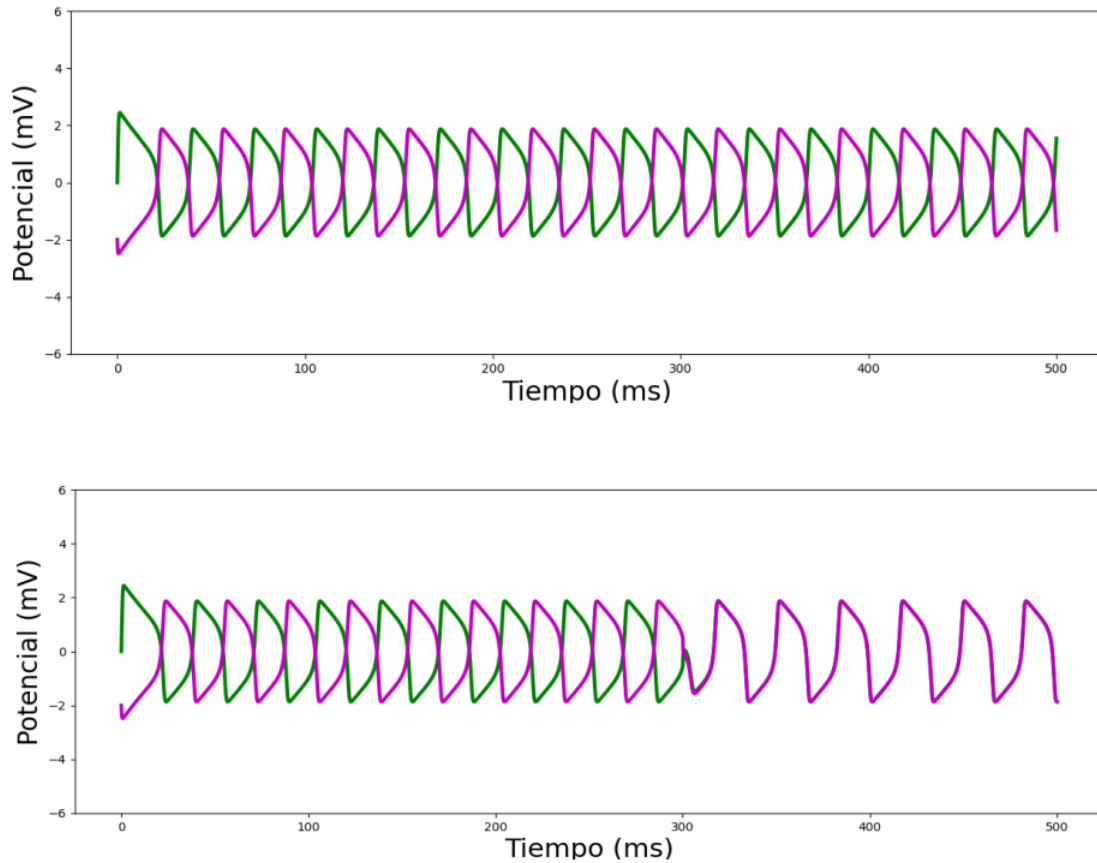


Figura 21: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema de ecuaciones (15) con 2 osciladores desacoplados. Arriba la constante de acoplamiento k_i se mantiene en cero. Abajo se encuentra el sistema con osciladores que se acoplan en el tiempo $t_c = 300$, mediante el cambio de $k_i = 0$ a $k_c = 7$. La trayectoria de cada uno de los cuatro osciladores está trazada con los colores verde y rosa.

Analicemos ahora la Figura 21. En la parte superior se reporta la variación del voltaje respecto del tiempo para cada oscilador desacoplado. La oscilación de ambos transcurre de forma independiente al otro. Por el contrario, en la parte de abajo, la Figura 21 muestra cómo es el cambio en el comportamiento de los osciladores cuando en el tiempo $t_c = 300$, la constante de acoplamiento pasa de $k_i = 0$ a $k_c = 7$. Como se aprecia, de inmediato los osciladores se acoplan y permanecen así el resto de las iteraciones.

La asincronía anterior se debe a que cuando $k = 0$ el acoplamiento sinusoidal no existe, cada oscilador traza los ciclos límites a su tiempo, de forma independiente, según su punto de partida en el plano. Cuando $k \neq 0$ la función seno hace que la fase de cada oscilador sea influenciada

por las del resto, esta modificación hace que, conforme transcurre el tiempo los osciladores se parezcan cada vez más entre sí, hasta que entran en fase.

Una vez hecho el cambio en k_c el sistema mantiene las características anteriores, pero su periodicidad se sincroniza (Figura 20).

Muchos trabajos recientes han investigado la sincronización de la población neuronal, ya que esta se puede utilizar para mejorar el procesamiento sensorial y cognitivo, la atención selectiva y la memoria de trabajo (Wang, 2010). Alteraciones en este tipo sincronización poblacional también se correlaciona con ritmos patológicos asociados con enfermedades neurales, por lo que su comprensión y aplicaciones podría ser un tema de interés significativo.

Para finalizar el análisis del comportamiento del sistema con dos osciladores, en la Figura 22 se reporta, para uno de los dos osciladores, cómo es el cambio en el voltaje dx/dt , trazado en azul, en la constante de recuperación dy/dt , trazada en negro, y el total de corriente que ahora es inyectada a cada neurona z , dada por $z = k/n(\text{sen}(x_i - x_j))$, trazada en rosa.

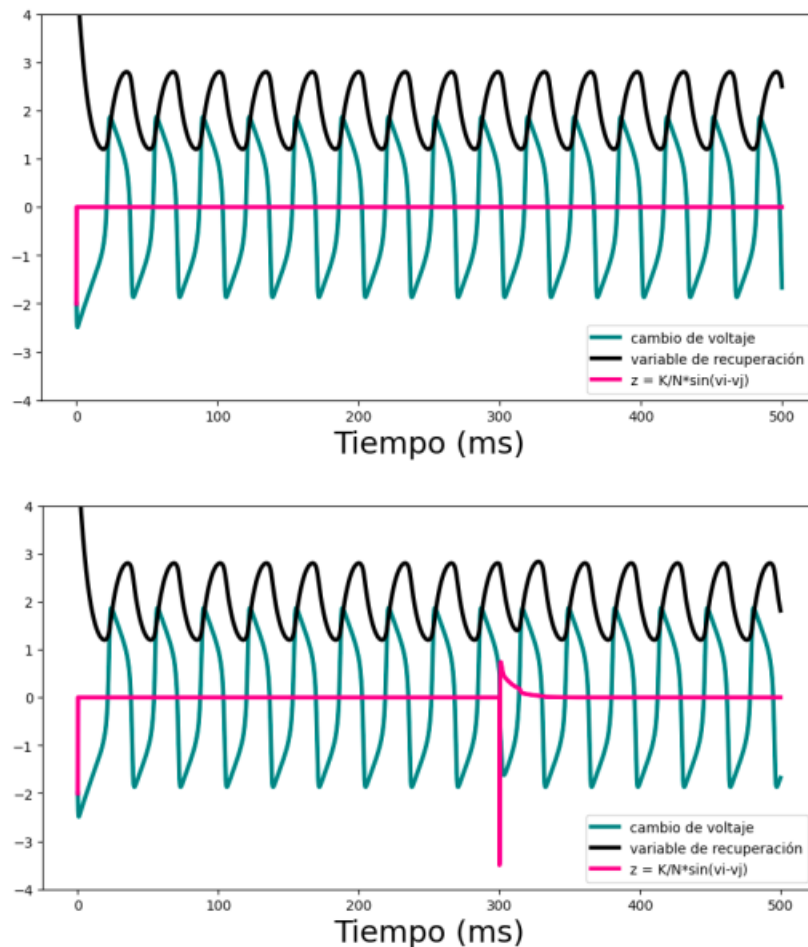


Figura 22: Cambio en el voltaje dx/dt , trazado en azul, cambio en la variable de recuperación dy/dt , de color negro y la corriente inyectada a cada neurona dada por $z = k/n(\text{sen}(x_i - x_j))$, trazada en rosa para un oscilador en un sistema de dos osciladores. En la figura superior se reporta el comportamiento de un oscilador desacoplado, con $k = 0$ todo el tiempo, mientras que la figura inferior reporta el comportamiento de un oscilador acoplado, con $k_i = 0$ y $k_c = 7$ introducida al tiempo $t_c = 300$.

Cuando la constante de acoplamiento siempre es cero, el voltaje y en la constante de recuperación permanecen sin cambios. Sin embargo, cuando k aumenta, en este primer caso $k_c = 7$, hay un pequeño ajuste en la trayectoria del voltaje y la de la constante de recuperación, que como vimos en las figuras anteriores, se debe al acoplamiento de los osciladores.

Una vez acoplados, z tiende a cero nuevamente y deja de haber más cambios en dx/dt y dy/dt por el resto de las iteraciones, tal como se observa en la gráfica inferior de la Figura 22.

Caso del sistema con 4 osciladores (N=4)

Analicemos ahora el comportamiento del sistema con 4 osciladores ($N = 4$). Los términos del lado derecho de las ecuaciones diferenciales para cuatro osciladores se listan a continuación:

$$f(x_a, y_a, x_b, y_b, x_c, y_c, x_d, y_d) = c(y_a + x_a + \frac{x_a^3}{3}) + \frac{k}{4} [\text{sen}(x_a - x_b) + \text{sen}(x_a - x_c) + \text{sen}(x_a - x_d)] + I,$$

$$g(x_a, y_a, x_b, y_b, x_c, y_c, x_d, y_d) = -d(a + bx_a - y_a),$$

$$f(x_a, y_a, x_b, y_b, x_c, y_c, x_d, y_d) = c(y_b + x_b + \frac{x_b^3}{3}) + \frac{k}{4} [\text{sen}(x_b - x_a) + \text{sen}(x_b - x_c) + \text{sen}(x_b - x_d)] + I,$$

$$g(x_a, y_a, x_b, y_b, x_c, y_c, x_d, y_d) = -d(a + bx_b - y_b),$$

$$f(x_a, y_a, x_b, y_b, x_c, y_c, x_d, y_d) = c(y_c + x_c + \frac{x_c^3}{3}) + \frac{k}{4} [\text{sen}(x_c - x_a) + \text{sen}(x_c - x_b) + \text{sen}(x_c - x_d)] + I,$$

$$g(x_a, y_a, x_b, y_b, x_c, y_c, x_d, y_d) = -d(a + bx_c - y_c),$$

$$f(x_a, y_a, x_b, y_b, x_c, y_c, x_d, y_d) = c(y_d + x_d + \frac{x_d^3}{3}) + \frac{k}{4} [\text{sen}(x_d - x_a) + \text{sen}(x_d - x_b) + \text{sen}(x_d - x_c)] + I,$$

$$g(x_a, y_a, x_b, y_b, x_c, y_c, x_d, y_d) = -d(a + bx_d - y_d).$$

Al igual que para dos osciladores, el término dominante de cada ecuación diferencial es x_i^3 , por lo que nuevamente, el comportamiento de todos los sistemas estará restringido al punto fijo que éste genere, como lo indica el Teorema de Lienard (Larraza & Palencia 2010). A menos que el término $\frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \text{sen}(x_i - x_j)$ crezca y lo supere.

Obsérvese que, aunque el número de osciladores crezca la tendencia sería la misma.

En el caso de cuatro osciladores, para la suma de senos, el valor oscilará entre $[-3, 3]$, por lo que no influirá mucho en el comportamiento general sistema. Para que éste sea dominado por la $k/2$ es necesario que se cumpla:

$$\frac{3}{4}k > \frac{x_n^3}{3}.$$

Para diferente número de osciladores tenemos:

$$N = 2 \quad [1] \frac{3}{2}k > \frac{x_n^3}{3}.$$

La generalización de lo anterior queda de la siguiente forma:

$$\frac{N-1}{4}k > \frac{x_n^3}{3},$$

donde N es el número total de osciladores y n es el oscilador de la función analizada.

Obsérvese que conforme N crece, la ganancia de acoplamiento tiene que ser más grande que el número de osciladores para que k domine el comportamiento del sistema.

A diferencia de la linealización del sistema para dos osciladores, la obtención de la matriz jacobiana, el cálculo del punto fijo y de los eigenvalores, se vuelve más complejo a medida que incrementa el número de osciladores. Por lo que recurriremos a realizar una comparación cualitativa de los planos fase, el cambio en el voltaje, cambio en la variable de recuperación y de la corriente inyectada para sistemas con diferente número de osciladores.

En tal sentido, en esta sección se presenta el comportamiento del sistema con $k_c = 7$, igual al que reporta Shyam (2020).

En el siguiente capítulo se reporta el resultado de las integraciones numéricas donde $\frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \text{sen}(x_i - x_j)$ es el término dominante del sistema.

Para un sistema desacoplado, con $k_i = k_c = 0$ y condiciones iniciales cercanas entre sí: $(x_1, y_1) = (-1, 2)$, indicadas en verde, $(x_2, y_2) = (-1, 0)$ indicadas en rojo $(x_3, y_3) = (1, 2)$ indicadas en azul y $(x_4, y_4) = (3, 1)$ indicadas en morado, nuevamente, todas las entradas nones corresponden a la componente del voltaje x mientras que las componentes pares, corresponden a la variable de recuperación y , de cada oscilador.

La vecindad cercana de las condiciones iniciales es importante, ya que en la sección 4.2 veremos cómo el cambio en éstas provoca cambios en el comportamiento del sistema dinámico asociado al variar la constante de acoplamiento.

Al igual que para dos osciladores, los parámetros usados fueron $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$,

$k_i = 0$, $t_c = 300$ y $I = 2$, donde k_i es la ganancia de acoplamiento presente en el sistema cuando se inicia la simulación numérica y t_c es un tiempo elegido de forma arbitraria, en el cual se cambia k_i por un segundo valor k_c , para observar cómo es que el cambio de la ganancia de acoplamiento afecta la dinámica del sistema. El tiempo total de todas las iteraciones realizadas es de 500.

En la Figura 23 podemos ver cómo, pese a las condiciones iniciales distintas, cada uno de los osciladores eventualmente se dirige al ciclo límite, por lo que el ciclo sólo traza una trayectoria.

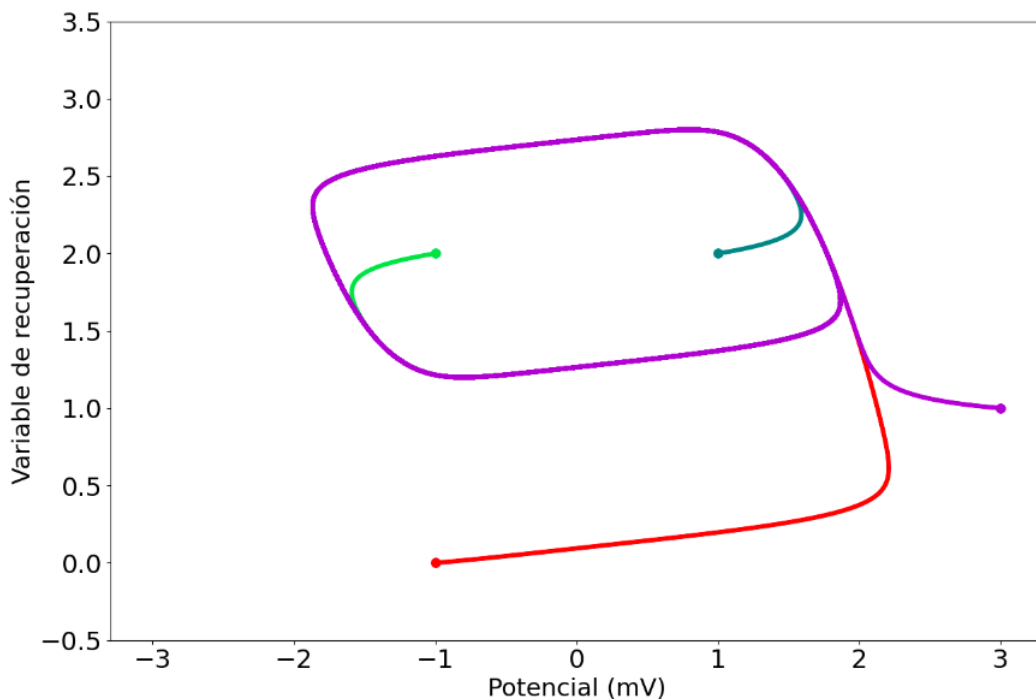


Figura 23: Plano fase del sistema de ecuaciones (15) con condiciones iniciales: $(x_1, y_1) = (-1, 2)$, indicadas con el punto verde y su trayectoria también en verde, $(x_2, y_2) = (-1, 0)$ indicadas con el punto rojo y su trayectoria en rojo $(x_3, y_3) = (1, 2)$ indicadas con el punto azul y su trayectoria en azul $(x_4, y_4) = (3, 1)$ indicadas con el punto morado y su trayectoria en morado, y los parámetros $k_i = k_c = 0$, $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $N = 4$, e $I = 2$.

No obstante, en la Figura 24, que reporta la variación del voltaje respecto del tiempo de éstos cuatro osciladores. Se aprecia cómo, a pesar de dirigirse al ciclo límite, cada oscilador o neurona, lo hace a un ritmo distinto al de las demás. De no presentarse cambios en las condiciones del sistema, estas oscilaciones, aunque sobre el mismo ciclo límite, se mantienen desacopladas a lo largo del tiempo.

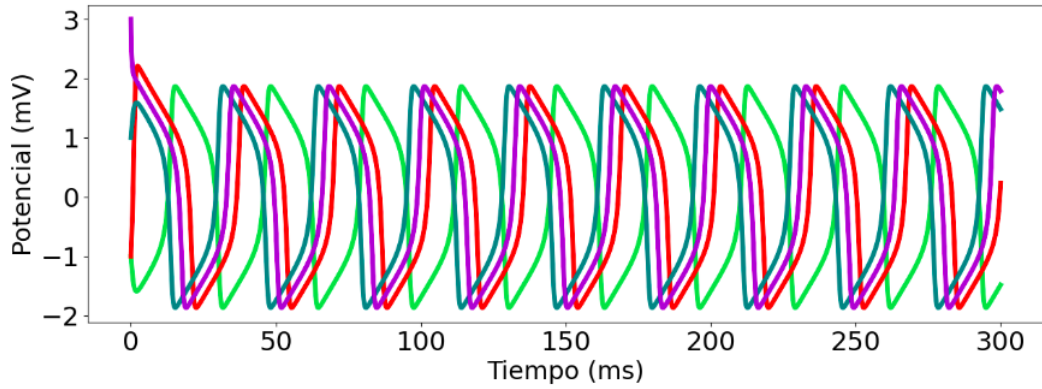


Figura 24: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema de ecuaciones (15) con 4 osciladores desacoplados. La trayectoria de cada uno de los cuatro osciladores está trazada con los colores verde, rojo, azul y morado.

Para hacer que el sistema funcione con osciladores acoplados, basta hacer $k_c \neq 0$, tal que el término $\frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \text{sen}(x_j - x_i)$ se active.

De la misma forma que con dos osciladores, ahora no existe un sólo ciclo límite sino una gama de éstos generada por cada oscilador, debido a la alteración que provoca la suma de senos en la ecuación diferencial de cada uno (Figura 25).

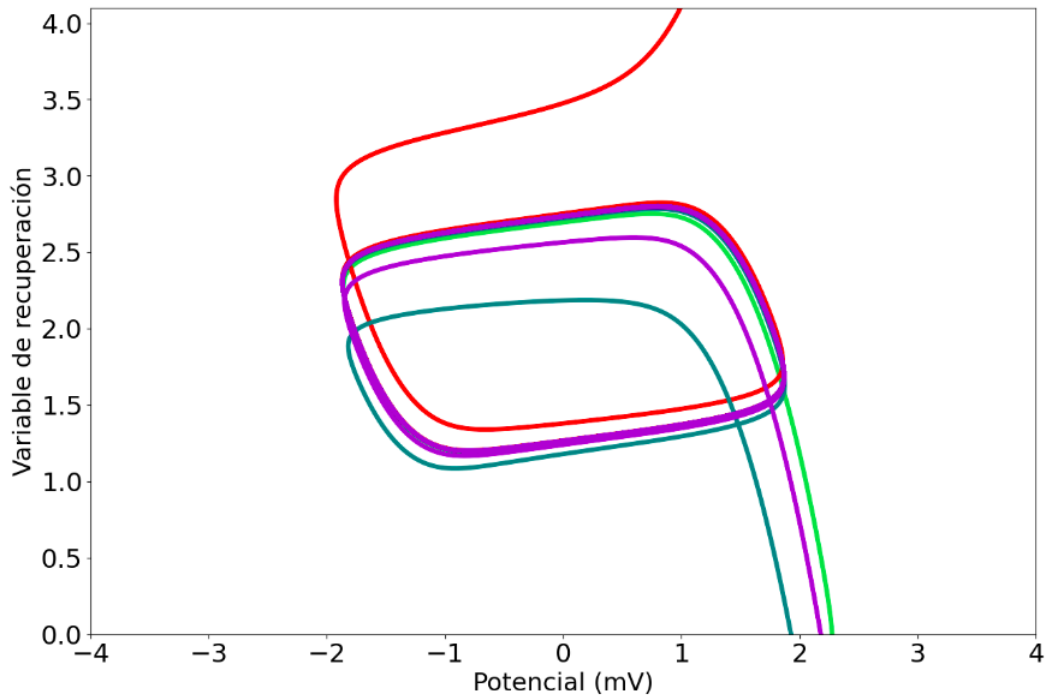


Figura 25: Plano fase del sistema de ecuaciones (15) con 4 osciladores acoplados, condiciones iniciales: $(x_1, y_1) = (4, -1)$ indicadas con el punto verde y su trayectoria también en verde, $(x_2, y_2) = (5, 7)$ indicadas con el punto rojo y su trayectoria en rojo $(x_3, y_3) = (-2, -6)$ indicadas con el punto azul y su trayectoria en azul, $(x_4, y_4) = (-3, -2)$ indicadas con el punto morado y su trayectoria en morado, parámetros $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $k = 7$, $N = 4$ e $I = 2$.

Al igual que en el caso anterior, el acoplamiento de los osciladores, trae consigo que todas las neuronas sincronicen cuando la constante de acoplamiento se activa, de esta forma, todos los osciladores oscilan al mismo tiempo, como se muestra a continuación (Figura 26):

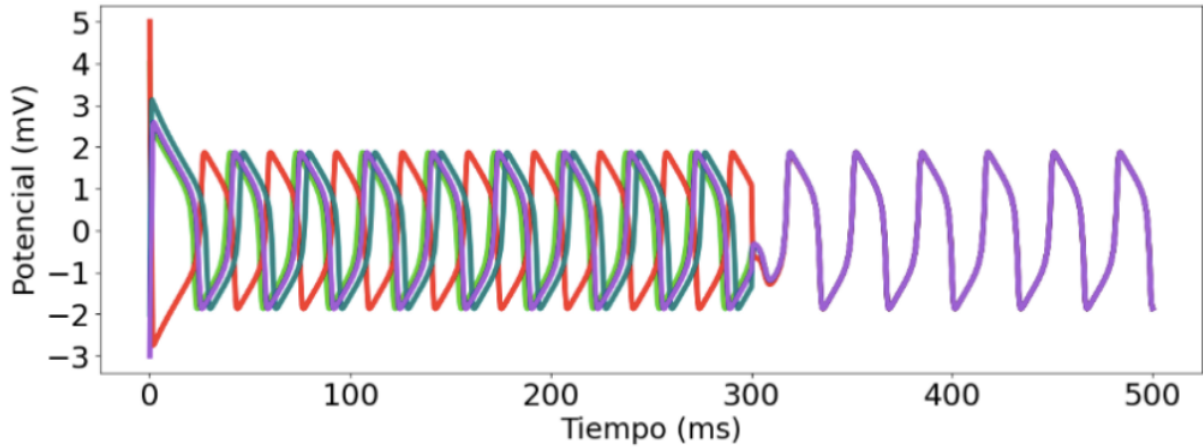


Figura 26: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema de ecuaciones (15), con una ganancia de acoplamiento de $K_c = 7$. Con condiciones iniciales: $(x_1, y_1) = (4, -1)$ trayectoria verde, $(x_2, y_2) = (5, 7)$ trayectoria roja $(x_3, y_3) = (-2, -6)$ trayectoria azul, $(x_4, y_4) = (-3, -2)$ trayectoria morada y parámetros $a = 2, b = 1, c = 1, d = 0.1, k_i = 0, t_c = 300, N = 4$ y $I = 2$.

Comparar la Figura 21 y 26 permite observar que el cambio en el voltaje de cuatro neuronas se comporta como una réplica del comportamiento para dos neuronas.

Al igual que en la sección anterior, en la Figura 27 se reporta, para uno de los cuatro osciladores iterados, el cambio en el voltaje dx/dt , trazado en azul, en la constante de recuperación dy/dt trazada en negro y el total de corriente Inyectada a cada neurona dada por $z = k/n(\text{sen}(x_i - x_j))$, trazada en rosa.

En la figura superior se reporta el comportamiento del oscilador desacoplado, es decir, con $k = 0$. Del mismo modo que para dos osciladores, no hay cambios en ninguna de las variables de voltaje y recuperación del sistema.

El único cambio no cualitativo que podemos ver entre dos y cuatro osciladores reside en el nivel de disrupción que k_c provoca en los sistemas acoplados. Para la Figura 27, en la parte inferior, la introducción de $k_c = 7$ en el tiempo $t_c = 300$ se ve reflejado con una disrupción en el comportamiento de ambas variables, pero, a diferencia de la Figura 22, con dos osciladores acoplados, en esta ocasión, el cambio perturba al sistema con mayor fuerza.

Después de el pico de acción que tiene z en el tiempo $t_c = 300$ los resultados del sistema muestran que esta tiende a valores cercanos a cero por el resto de las iteraciones realizadas. Al igual que para dos osciladores, el cambio en el voltaje y en la variable de recuperación regresa a sus

condiciones anteriores. Las oscilaciones de todas las neuronas, como lo muestra la Figura 26, también se sincronizan.

Por lo anterior podemos concluir que el comportamiento de los planos fase el cambio en el voltaje, la variable de recuperación y la corriente inyectada es el mismo para sistemas con diferente número de osciladores.

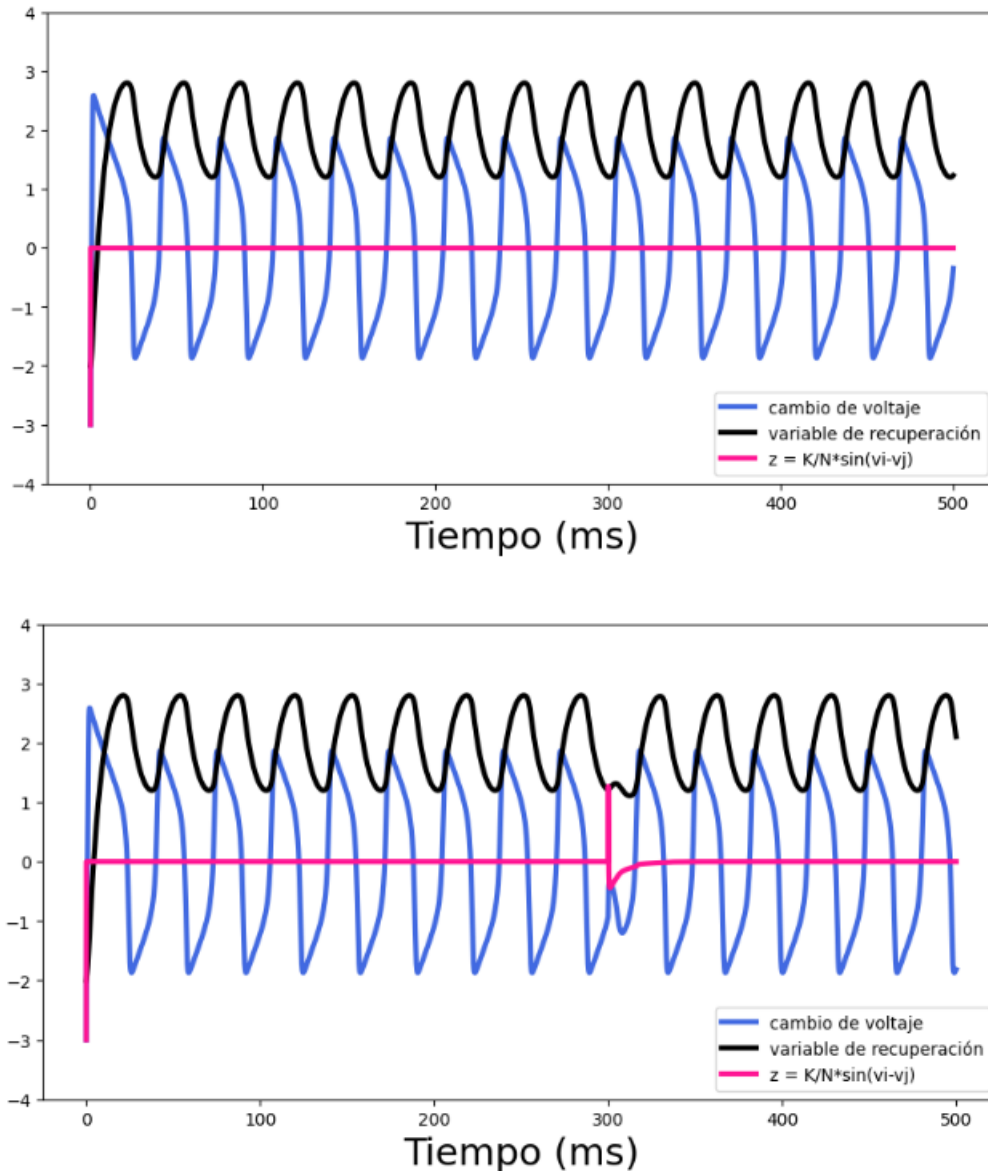


Figura 27: Cambio en el voltaje dx/dt , trazado en azul, cambio en la variable de recuperación dy/dt de color negro y la corriente inyectada a cada neurona dada por $z = k/n(\text{sen}(x_i - x_j))$, trazada en rosa, para un oscilador en un sistema de cuatro osciladores. En la figura superior se reporta el comportamiento de un oscilador desacoplado, con $k = 0$ todo el tiempo, mientras que la figura inferior reporta el comportamiento de un oscilador acoplado, con $k_i = 0$ y $k_c = 7$ introducida al tiempo $t_c = 300$.

Este tipo de osciladores autosostenidos pueden reflejar esquemáticamente algunas de las propiedades en las neuronas. Su comportamiento dinámico depende de la organización, variación de parámetros, posiciones iniciales y fuerza de acoplamiento.

En resumen tenemos:

- En las ecuaciones diferenciales, aunque el número de osciladores crezca la tendencia del sistema sigue siendo regida por x^3 , mientras que el cambio en la parte $\frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \text{sen}(x_i - x_j)$ también sigue un mismo comportamiento sin importar el valor de k .
- Obsérvese que conforme N crece, la ganancia de acoplamiento tiene que ser mas grande que el número de osciladores para que k domine el comportamiento del sistema.
- La comparación cualitativa de los planos fase, el cambio en los voltajes, el cambio en las variables de recuperación y de las corrientes inyectadas al sistemas con diferente número de osciladores es el mismo.
- En especial, el cambio en el voltaje de cuatro neuronas acopladas y desacopladas se comporta como una réplica del comportamiento para dos neuronas.
- En ambos sistemas, después de la alteración que provoca la activación de k_c al tiempo $t_c = 300$ para z el voltaje y la variable de recuperación regresan a sus condiciones anteriores. Las oscilaciones de todas las neuronas, siempre se sincronizan.

Por lo anterior podemos concluir que el comportamiento de ambos sistemas es el mismo, y por ende sus propiedad dinámicas también lo serán.

En estos sistemas, la sincronización es el resultado de un acoplamiento débil entre osciladores no lineales (Ruiz, 2010). Como veremos en el siguiente capítulo, este razgo nos permitirá estudiar las distintas conductas dinámicas que surgen a partir de la variación de alguna de estas características, en especial los resultados de este trabajo muestran el efecto de la variación de la fuerza de acoplamiento.

Antes de cerrar esta sección, probemos qué sucede con el sistema a medida que aumentamos el valor de k .

Las simulaciones numéricas mostraron el mismo resultado para valores de la ganancia de acoplamiento hasta $k_c \approx 416$, el valor en cada caso varía un poco en función de las condiciones iniciales utilizadas, para cada conjunto usado en este trabajo, la k_c de bifurcación se reporta en el Cuadro 3.

| Prueba | Condiciones Iniciales $(x_1, y_1), (x_2, y_2), (x_3, y_3), (x_4, y_4)$ | Valor de la ganancia de acoplamiento al tiempo $t_c = 300$ que provocó la pérdida de armonía y periodicidad del sistema |
|--------|---|---|
| 1 | $(-10, -4), (-2, 5), (-7, -5), (-6, -2)$ | 416.2 |
| 2 | $(-1, 2), (-3, -4), (1, 2), (3, 4)$ | 417.3 |
| 3 | $(4, -1), (5, 7), (-2, -6), (-3, -2)$ | 416.8 |
| 4 | $(4, 5), (6, 7), (8, 9), (10, 11)$ | 416.5 |

Cuadro 3: Condiciones iniciales probadas con ganancias de acoplamiento altas donde no se observó la muerte del oscilador.

A pesar de que la ganancia de acoplamiento se elevó hasta $k_c = 416$, la dinámica de los osciladores neuronales acoplados de Fitzhugh continuó presentando ciclos límite en todos los casos.

Por lo que podríamos esperar que esta tendencia permaneciera sin importar el número de osciladores en el sistema.

A diferencia del plano fase presentado en la Figura 25, la Figura 28 muestra cómo al aumentar k_c , las trayectorias de cada oscilador sobre el ciclo límite son más caóticas. Aunque el ciclo atractor sigue existiendo, el transcurrir de cada oscilador por él, presenta un aumento en la distancia que mantienen entre ellos y al rodearlo.

El aumento en la ganancia de acoplamiento por encima del valor $k_c \approx 416$, (resultados específicos, según el valor de las condiciones iniciales reportados en el Cuadro 3) trae consigo la pérdida de la oscilación armónica y la periodicidad de todos los osciladores, como veremos en

el siguiente capítulo.

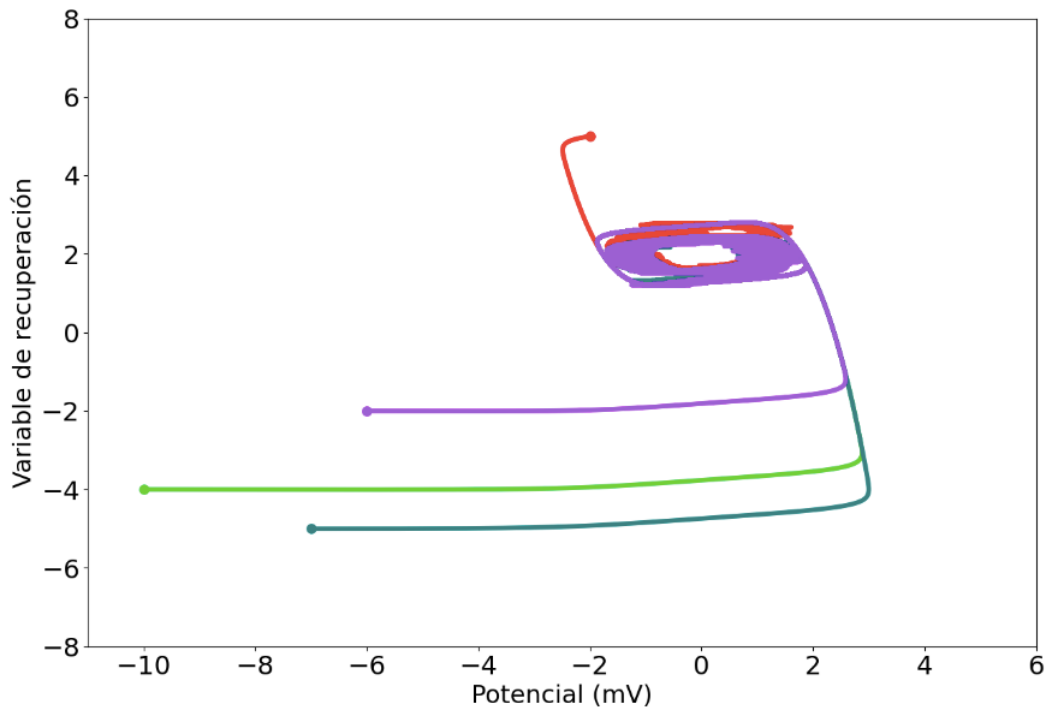


Figura 28: Plano fase del sistema de ecuaciones (15) con 4 osciladores acoplados, condiciones iniciales: $(x_1, y_1) = (-10, -4)$ indicadas con el punto verde y su trayectoria también en verde, $(x_2, y_2) = (-2, -5)$ indicadas con el punto rojo y su trayectoria en rojo $(x_3, y_3) = (-7, -5)$ indicadas con el punto azul y su trayectoria en azul, $(x_4, y_4) = (-6, -2)$ trayectoria morada y parámetros $a = 2, b = 1, c = 1, d = 0.1, k_i = 0, k_c = 400, N = 4$ e $I = 2$.

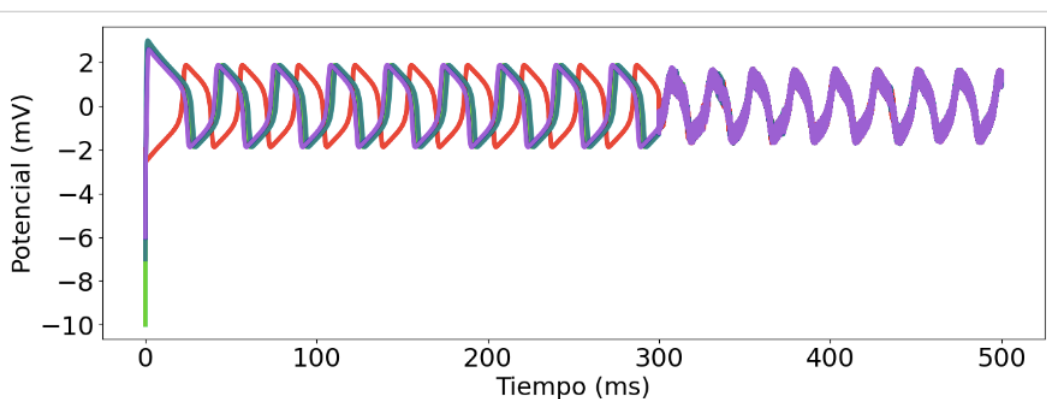


Figura 29: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema de ecuaciones (15) con 4 osciladores desacoplados, con condiciones iniciales : $(x_1, y_1) = (-10, -4)$ trayectoria verde, $(x_2, y_2) = (-2, -5)$ trayectoria roja $(x_3, y_3) = (-7, -5)$ trayectoria azul, $(x_4, y_4) = (-6, -2)$ trayectoria morada y parámetros $a = 2, b = 1, c = 1, d = 0.1, k_i = 0, tc = 300, N = 4, I = 2$ y $k_c = 400$ al tiempo $t_c = 300$.

3.3.2. Aumento de los parámetros k y α

De la sección anterior, retomemos el sistema de ecuaciones (16) que reportar las ecuaciones de los valores propios para el sistema en dos dimensiones:

$$\lambda_1 = d,$$

$$\lambda_2 = d,$$

$$\lambda_3 = c(1 + x_a^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b),$$

$$\lambda_4 = c(1 + x_b^2) + \frac{k}{2}\cos(x_a) + \frac{k}{2}\cos(x_b).$$

Donde quedó establecido que λ_1 y λ_2 siempre serán positivos.

En cuanto a λ_3 y λ_4 el cambio de variable dado por $\alpha = x_a/x_b$ deja a λ_4 como:

$$\lambda_4 = x_b^2 + 1 + \frac{k}{2}[\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)]. \quad (17)$$

Dado que para este nuevo sistema $x_b^2 + 1$ siempre será un término positivo. Para que $\lambda_4 < 0$ necesitamos que $\frac{k}{2}[\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)]$ sea negativamente más grande que $x_b^2 + 1$; desgloremos los términos de esta suma de cosenos para ver cómo lograrlo.

Como el coseno es capaz de adquirir valores positivos y negativos, analicemos primero a estos términos en la ecuación.

La suma de las amplitudes de los dos cosenos oscilará en un rango máximo de $[-2, 2]$.

Por otro lado, ya que el punto mínimo de $-x_b^2 - 1$, se da en $x = 0$, el valor de la suma de cosenos en ese lugar es 2 ($\cos(0) + \cos(0) = 1 + 1$). Por lo que, si k es pequeña, por ejemplo $k = 2$, por si sola, la suma de cosenos no harán que $\lambda_4 < 0$.

Ahora bien, para α , aumentar el valor del argumento dentro del coseno α veces implica dividir el periodo normal del coseno entre α . De esta forma, si el periodo natural de $\cos(x)$ es 2π , para $\alpha = 2$. $\cos(2x)$ tendrá un periodo de π , para $\cos(3x)$ tendrá un periodo de $2\pi/3$, así

sucesivamente.

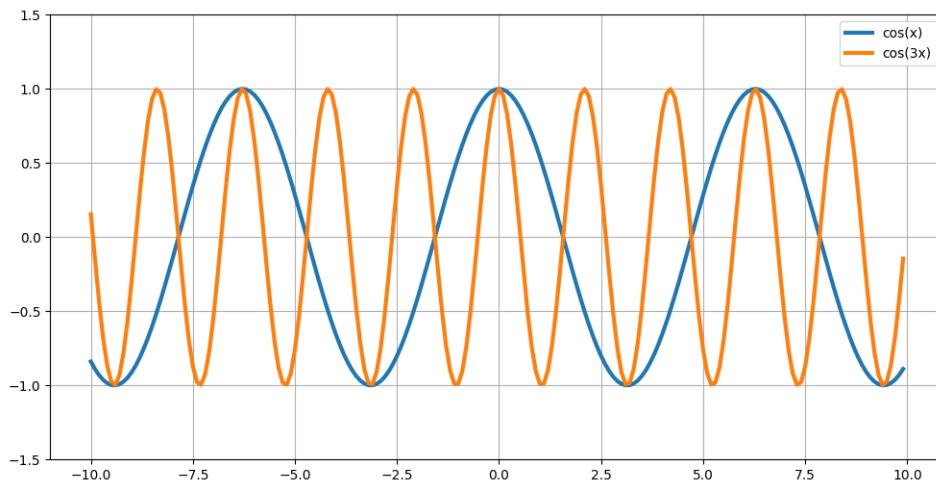


Figura 30: Cambio en el periodo de la función coseno a medida que α aumenta.

Como lo muestra la figura anterior, a medida que α aumenta, existen más cruces con el eje de las abscisas, por lo que α es un parámetro esencial para ver cambios en el tipo de punto fijo (atractor o repulsor) que tracen los valores propios λ_3 y λ_4 a su cruce con el eje horizontal.

Con el término $\frac{k}{2}$, en la Figura 31 podemos ver de forma más directa cómo aumentar el valor de k , trae consigo el aumento en la amplitud de la oscilación natural de los cosenos:

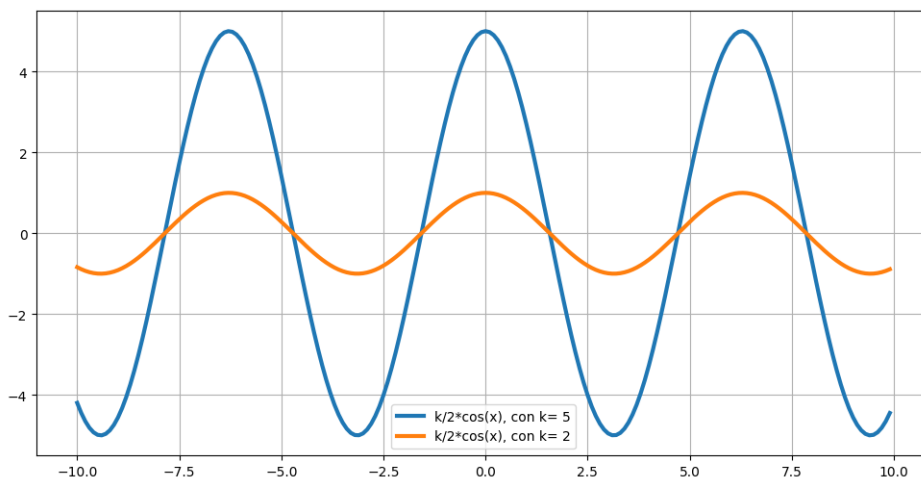


Figura 31: Cambio en la amplitud función coseno a medida que k aumenta.

Por lo anterior, podemos ver la relevancia que tienen la constante de acoplamiento k y α para determinar la existencia de cambios cualitativos en el sistema. Así, para α , los mínimos del sistema (17), que define a λ_4 y λ_3 , se multiplican α veces, con $\alpha \in \mathbb{N}$, mientras que incrementar

drásticamente a k hace posible que sea la suma de cosenos quien domine la ecuación por sobre $1 + x_b^2$. Obsérvese en las siguientes figuras cómo es la influencia de k en la estabilidad del sistema (17):

$$\lambda = x_b^2 + 1 + \frac{k}{2} [\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)].$$

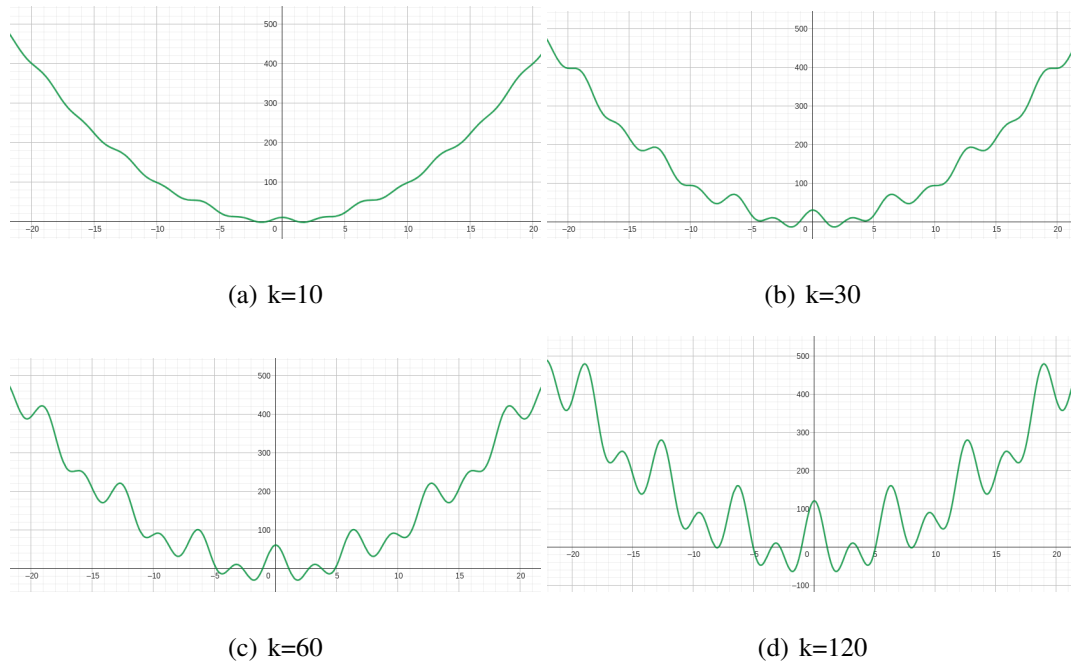


Figura 32: Cambio en el comportamiento del eigenvalor λ_4 conforme k aumenta, con $\alpha = 2$ en todos los casos.

Como se aprecia en la Figura 25, el incremento de k aumenta la amplitud de las ondas, pero no cambia su periodo, por lo que no afecta los lugares donde se sitúan los mínimos locales de la función, los cuales, a medida que k crece comienzan a tocar el eje de las abscisas, como se aprecia en la secuencia de aumento en la Figura 25.

Cuando con $k = 10$, en el inciso (a), se dan los primeros cruces de la función λ con el eje horizontal, a medida k incrementa, en la Figura 25 (b) y (c) comienza a aumentar el número de cruces entre la gráfica y el eje de las abscisas. En (d), con $K = 120$ hay 8 cruces con el eje, lo que implica cambios de signo en el valor de λ_4 .

El paso de $\lambda > 0$ a $\lambda = 0$ y $\lambda < 0$ implica cambios en la estabilidad del punto fijo del sistema,

por lo que los ciclos límite con dos osciladores dejarán de existir a medida que k aumente en magnitudes grandes.

Obsérvese que k no cambia la periodicidad con la que la ecuación del eigenvalor muestra crestas y valles, únicamente acentúa la amplitud de estos.

Ahora analicemos cómo es que α modifica a la ecuación (17). Dado que α representa la relación entre los puntos iniciales x_a y x_b el aumento en este parámetro también modifica su estabilidad:

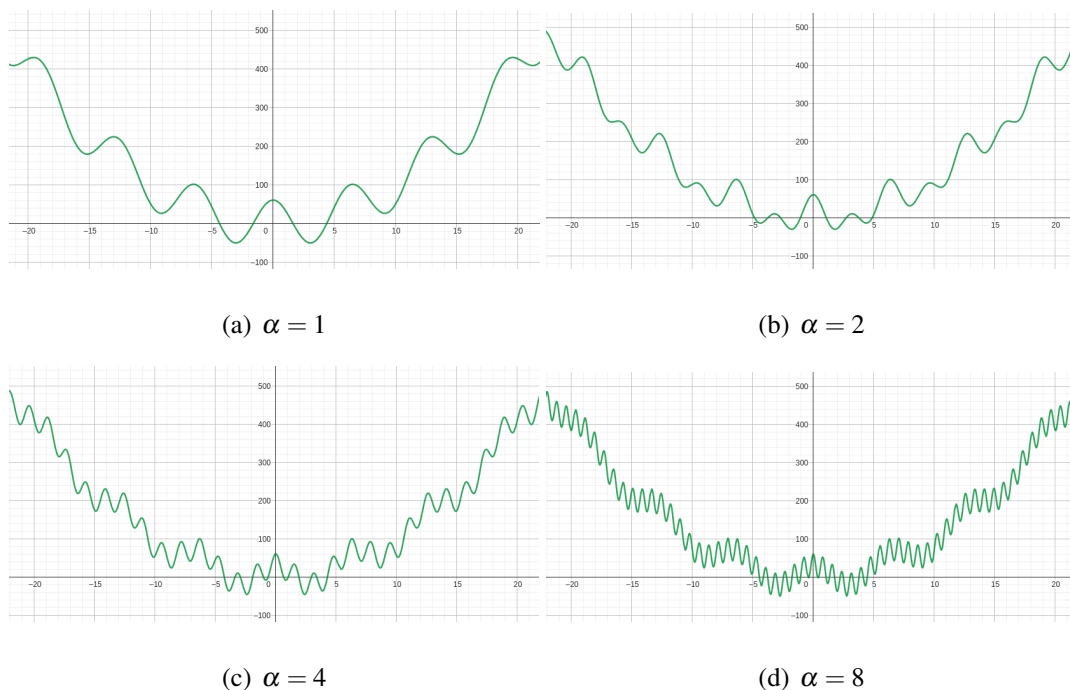


Figura 33: Cambio en el comportamiento del eigenvalor λ_4 conforme α aumenta, con $k = 60$ en todos los casos.

En la Figura 26, cuando $\alpha = 1$ la periodicidad del $\cos(x)$ es 2π . Con $k = 60$, hay dos cruces con el eje horizontal antes de -2π y 2π . Al duplicar el valor de α , en (b) en ese mismo rango, el número de cruces se duplica, ya que el periodo disminuye a la mitad.

En los incisos (c) y (d) de la Figura 26, se observa el aumento de la cantidad de intersecciones de la gráfica con el eje de las abscisas a medida que α aumenta su valor.

Obsérvese que, dado que $k = 60$ en todos los casos, la amplitud de las oscilaciones no varía. Por tanto, α únicamente tiene influencia sobre el periodo de ecuación que define a los autovalores del sistema.

Por lo anterior, al igual que k , α es un elemento clave para que λ pierda su estabilidad y con ello, al único punto fijo repulsor del sistema dinámico que sostiene al ciclo límite.

3.3.3. Puntos de bifurcación

Del sistema de ecuaciones (16) sabemos que, $\lambda_{1,2} = d$ tienen un valor fijo, positivo definido, por lo que centraremos nuestro análisis en $\lambda_{4,3} = x_b^2 + 1 + \frac{k}{2} [\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)]$, correspondientes al sistema (17), renombrado simplemente como λ :

$$\lambda = x_b^2 + 1 + \frac{k}{2} [\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)] \quad (17)$$

Observemos que la parte de la ecuación correspondiente a $x_b^2 + 1$ es la que empuja al sistema hacia arriba y crea la parábola sobre la que se pliegan las crestas y los valles. Como lo muestra la Figura 34 para dos y cuatro osciladores.

Por otro lado, la parte correspondiente a $\frac{k}{2} [\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)]$ es la responsable de determinar dónde se sitúan los puntos mínimos del sistema que hacen a $\lambda \leq 0$, provocando así las bifurcaciones del sistema. Esto sucede porque son los cosenos los que generan las crestas y los valles del sistema, al incrementar el valor de k , la amplitud de las ondas crecerá, como se muestra en la Figura 34:

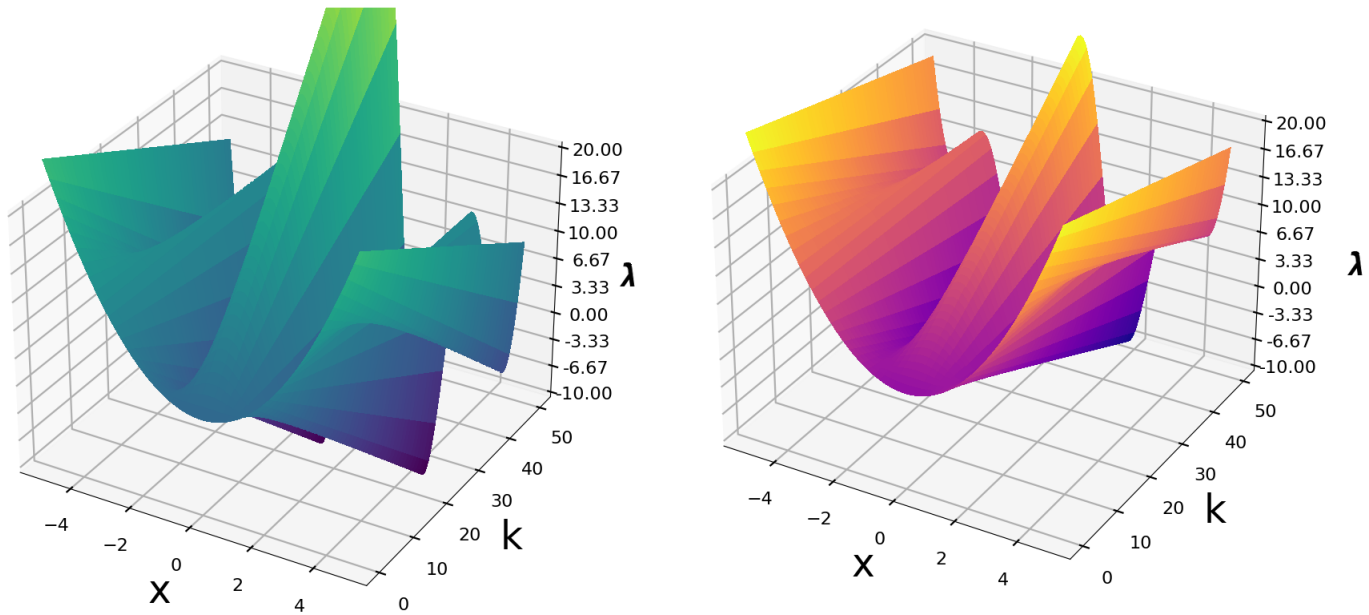


Figura 34: Gráfico de los valores de k en función de x y del sistema de ecuaciones dado por $\lambda_{4,3}$. Para ambos grafos $\alpha = 2$, mientras que para la gráfica a la izquierda se tienen dos osciladores ($N = 2$) y cuatro ($N = 4$) para la gráfica a la derecha.

Como se observa, en la figura anterior, cuando k es igual a cero, no hay pliegues en la malla que señala las fluctuaciones del valor propio, conforme cambia x . Sin embargo, a medida que el valor de k aumenta en el grafo, el sistema comienza a mostrar crestas y valles, los últimos darán lugar a nuevos cruces de λ con el cero, es decir, surgirán las bifurcaciones del sistema. Para fines prácticos, x sólo se muestra de -5 a 5 , sin embargo, nuevos cruces surgen a medida que x y k crecen.

De esta forma, se observa que los puntos de bifurcación variarán dependiendo del valor de k . Dado lo anterior, es fácil notar el papel fundamental de k en la pérdida de la estabilidad del sistema. Su aumento da lugar al paso de $\lambda \geq 0$ a $\lambda < 0$, en múltiples ocasiones, a medida que k crece, lo que conlleva a un cambio en la estabilidad del único punto fijo del sistema, y con ello, la ruptura del ciclo límite.

Dado que para el sistema (17), hacer $\lambda = 0$ equivale a encontrar los puntos de bifurcación donde los valles hacen su primer contacto con el cero, al igualar a cero este sistema obtenemos:

$$0 = x_b^2 + 1 + \frac{k}{2} [\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)]$$

Puesto que α es un parámetro que podemos elegir, despejemos a la constante de acoplamiento para así conocer la ecuación de la k que determina los valores críticos del sistema:

$$x_b^2 + 1 = -\frac{k}{2} [\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)]$$

$$k = \frac{-2(x_b^2 + 1)}{\cos(\alpha x_b) + \cos(x_b)} \quad (18)$$

Puesto que x es una variable que refleja la modificación del voltaje conforme transcurre el tiempo, el sistema (18) muestra que hay una gama de valores para la constante de acoplamiento k que darán lugar a los puntos de bifurcación.

Como veremos en el siguiente capítulo, esta ruptura es la que dará lugar a comportamientos anómalos, compatibles con las crisis tónico-clónico generalizadas, vistas en un electroencefalograma.

Analicemos ahora el comportamiento de $\frac{d\lambda}{dx}$.

Por el criterio de la derivada, los máximos y mínimos de la función original λ , se darán cuando $\frac{d\lambda}{dx} = 0$. Si graficamos el siguiente sistema:

$$x, \quad k, \quad \frac{d\lambda}{dx} = 2x - \frac{k}{N} [\alpha \text{sen}(\alpha x_b) + \text{sen}(x_b)],$$

Donde k será tomada como nuestra segunda variable de interés, para dos ($N = 2$) y cuatro osciladores ($N = 4$) con $\alpha = 2$. Las mallas obtenidas se presentan a continuación:

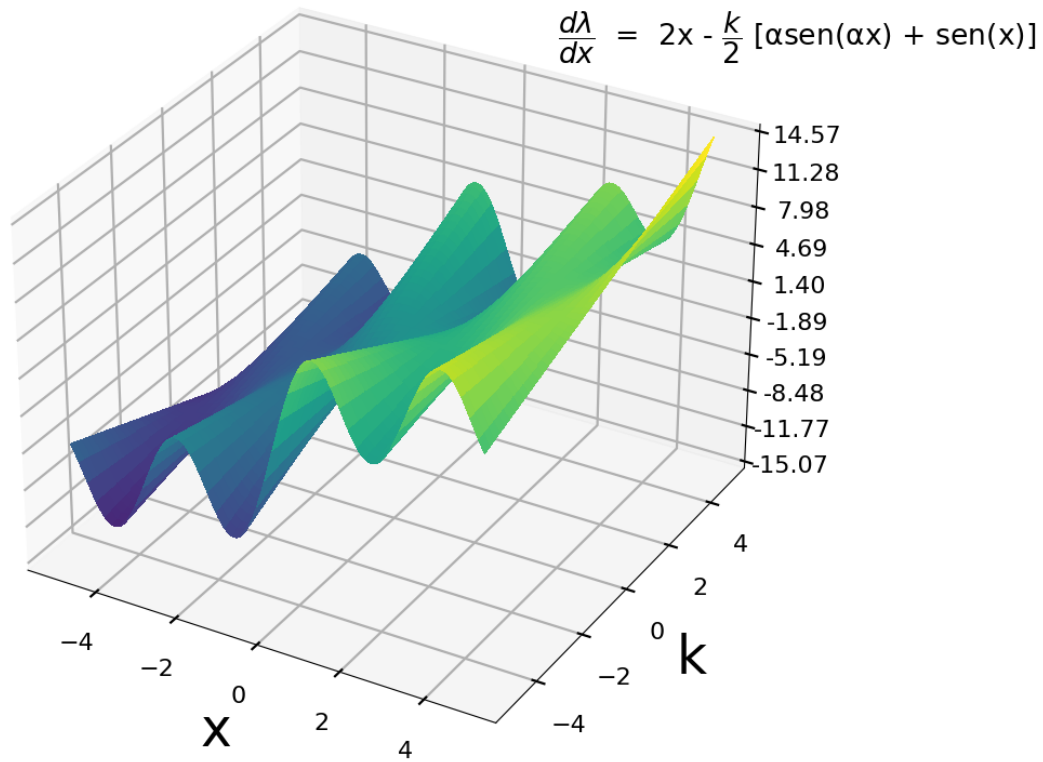


Figura 35: Malla que muestra la variación en los valores de $\frac{d\lambda}{dx}$ para los autovalores 3 y 4, en función de k y x , con $\alpha = 2$, para dos osciladores ($N = 2$).

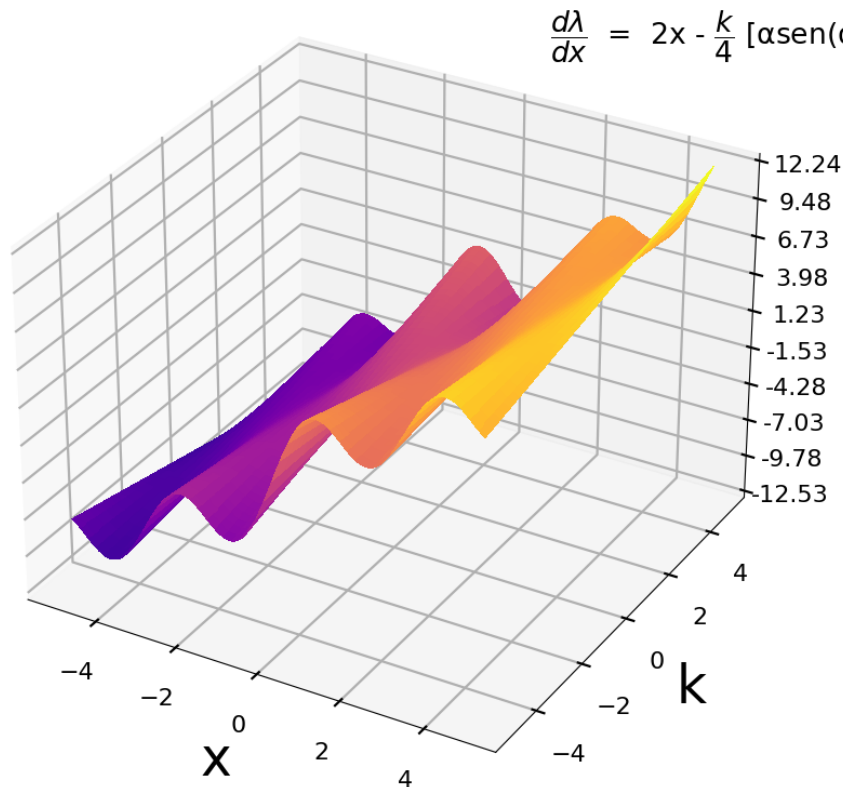


Figura 36: Malla que muestra la variación en los valores de $\frac{d\lambda}{dx}$ para los autovalores 3 y 4, en función de k y x , con $\alpha = 2$, para cuatro osciladores ($N = 4$).

En las Figuras 35 y 36 se observa cómo, a medida que los valores de x y k aumentan lo hace también el valor de la derivada. En ambas mallas el valor de la derivada puede ser cero para un amplio rango de valores de k y x .

Como vimos en la Figura 34, incrementar los valores de k genera cada vez más cruces de λ con el eje horizontal.

El número de los cruces de x con el eje horizontal variará dependiendo del valor de α .

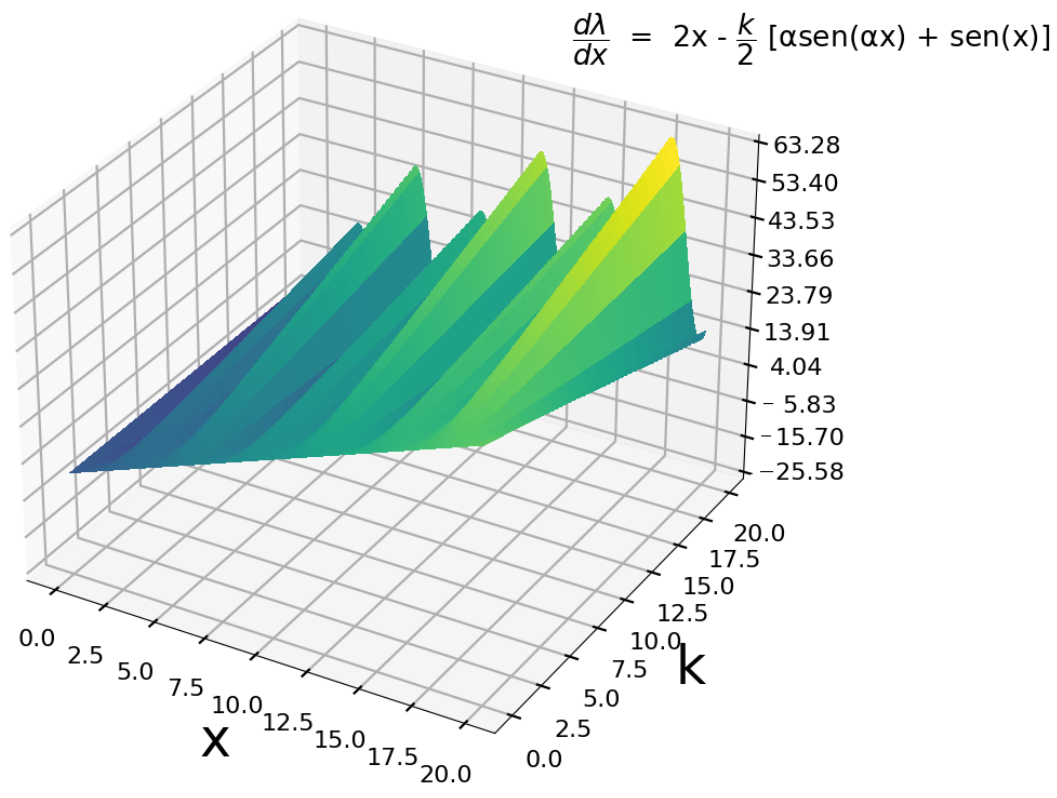


Figura 37: Corte de la malla que muestra la variación en los valores de $\frac{d\lambda}{dx}$ para los autovalores 3 y 4, en función de k y x , con $\alpha = 2$, sólo para k positivas, con dos osciladores ($N = 2$).

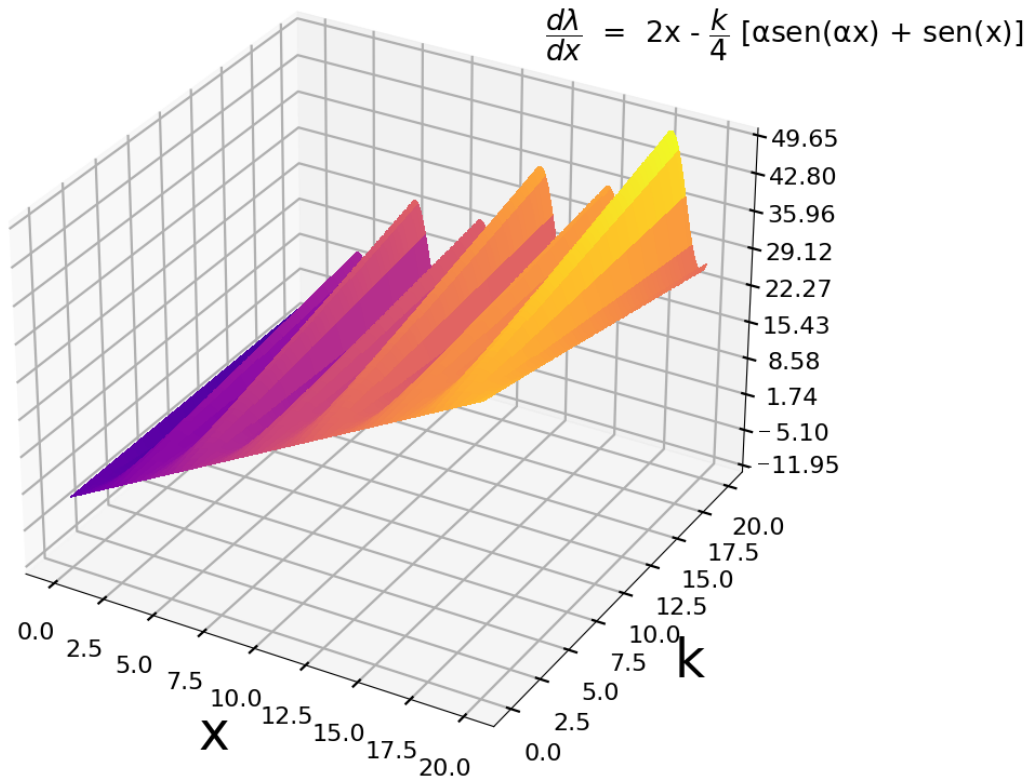


Figura 38: Corte de la malla que muestra la variación en los valores de $\frac{d\lambda}{dx}$ para los autovalores 3 y 4, en función de k y x , con $\alpha = 2$, sólo para k positivas, con cuatro osciladores ($N = 4$).

Finalmente, si en ambos gráficos conservamos sólo el rango donde la ganancia de acoplamiento es positiva, coherente con un sistema biológico. En las Figuras 37 y 38, se observan los lugares donde la derivada de λ con respecto a x , $\frac{d\lambda}{dx}$ es igual a cero. Conforme k crezca, los valles y crestas de $\frac{d\lambda}{dx}$ se harán más grandes y habrá cruces $\frac{d\lambda}{dx} = 0$, con lo que ocurrirán las bifurcaciones.

4. Sistemás dinámicos desordenados y la muerte del oscilador

Este capítulo presenta los resultados de modificar las condiciones iniciales y la ganancia de acoplamiento al modelo propuesto en la sección anterior, se observaron dos regímenes distintos adicionales. En el primero, el sistema exhibe un comportamiento desordenado, no armónico y no periódico en el voltaje con respecto del tiempo que coincide con la forma electroencefalográfica de las crisis epilépticas tónico-clónico generalizadas. En el segundo régimen, se presenta la muerte del oscilador, comparable con supresión electroencefalográfica generalizada posictal. Ambos resultados reflejan el comportamiento de las neuronas vistas de forma grupal, donde cada elemento contribuye al comportamiento colectivo de la red. El capítulo termina con la discusión de los resultados.

Los sistemas de osciladores cuyos elementos interactúan entre sí dentro de una topología específica pueden dar lugar a una rica variedad de patrones espacio temporales emergentes. Su acoplamiento puede producir una variedad de estados estacionarios o variantes (no periódicos), dependiendo de los parámetros del sistema.

En secciones anteriores se ha expuesto cómo el sistema dinámico empleado puede dar lugar a la creación un ciclo límite mediante la bifurcación de Hopf. Analicemos ahora cómo es que los ciclos límite pueden ser destruidos en un sistema de osciladores acoplados mediante el fenómeno llamado la muerte del oscilador y cómo es que la topología de la red se puede modificar para que el sistema entre en un régimen desordenado, caracterizado por dejar de ser armónico y periódico.

La red también puede exhibir comportamientos armónicos, no armónicos o de supresión de las oscilaciones para estabilizar un estado estacionario colectivo. En el primer caso, existe la posibilidad de que las oscilaciones armónicas se sincronicen y fluctúen a la misma frecuencia, como se mostró en el capítulo pasado. En un segundo caso, su suma puede ocasionar que la dinámica general del sistema se descomponga hacia un sistema no armónico, no periódico (Winfrey,

2000).

Esta descomposición del sistema se puede dividir a su vez en dos tipos: la muerte de la amplitud, si la estabilización conduce a un estado estacionario homogéneo, o la muerte del oscilador, si la estabilización produce un estado estacionario no homogéneo, lo que implica el aniquilamiento de los ciclos límite del sistema (Gjurchinovski, 2014). En el sistema presentado ocurre sólo el segundo fenómeno.

La muerte del oscilador es un fenómeno propio de los osciladores acoplados no lineales, caracterizada por la supresión o interrupción de las oscilaciones de un sistema dinámico. Ocurre como el resultado de la formación de un estado estable adicional al ciclo límite existente que logra romper la simetría del sistema.

La aparición de cualquiera de los fenómenos anteriores en un sistema acoplado sinusoidalmente depende fuertemente de las condiciones iniciales, el tipo de oscilador y el valor de la ganancia de acoplamiento (Shyam, 2020).

Usando el sistema de ecuaciones (15), este trabajo analiza cómo obtener dos de los fenómenos presentados mediante la modificación del cambio en la ganancia de acoplamiento y las condiciones iniciales en un sistema con dos ($N = 2$) y cuatro osciladores ($N = 4$).

$$\frac{dx_i}{dt} = c(-y_i + x_i - \frac{x_i^3}{3}) + \frac{k}{N} \sum_{j=1}^N \text{sen}(x_j - x_i) + I, \quad \frac{dy_i}{dt} = -d(a + bx_i - y_i). \quad (15)$$

El comportamiento sinusoidal fue elegido porque cualitativamente tiene una relación a una variable de recuperación lenta y la topología de la red presentada por Hodgking y Huxley en el trabajo citado anteriormente.

En un primer caso, denominado como régimen 1, se explora cómo la modificación de la ganancia de acoplamiento, modificada a un tiempo arbitrario $t_c = 300$ para condiciones iniciales específicas provoca un sistema dinámico desordenado que pierde la armonía y la periodicidad asemejando el comportamiento encefalográfico de una crisis epiléptica tónico-clónico generalizado (GTCS, por sus siglas en inglés).

En segundo lugar, el régimen 2 explora el papel de condiciones iniciales distintas a las primeras y cómo es que la ganancia de acoplamiento deja de tener un papel preponderante en el comportamiento de la red ante el colapso del ciclo límite mediante la muerte del oscilador, mismo que se compara con el fenómeno de supresión electroencefalográfica generalizada posictal (PGES).

4.1. Régimen 1, la importancia de la ganancia de acoplamiento

Como ya se mencionó, en este régimen se realiza el aumento en la ganancia de acoplamiento por encima del valor $k_c = 416$, (resultados reportados en el Cuadro 3) para observar cómo es que este cambio trae consigo la pérdida de la oscilación armónica y la periodicidad de todos los osciladores.

En la siguiente figura se muestra cómo se comporta el cambio en el voltaje cuando k incrementa a $k_c = 490$ para dos y cuatro osciladores:

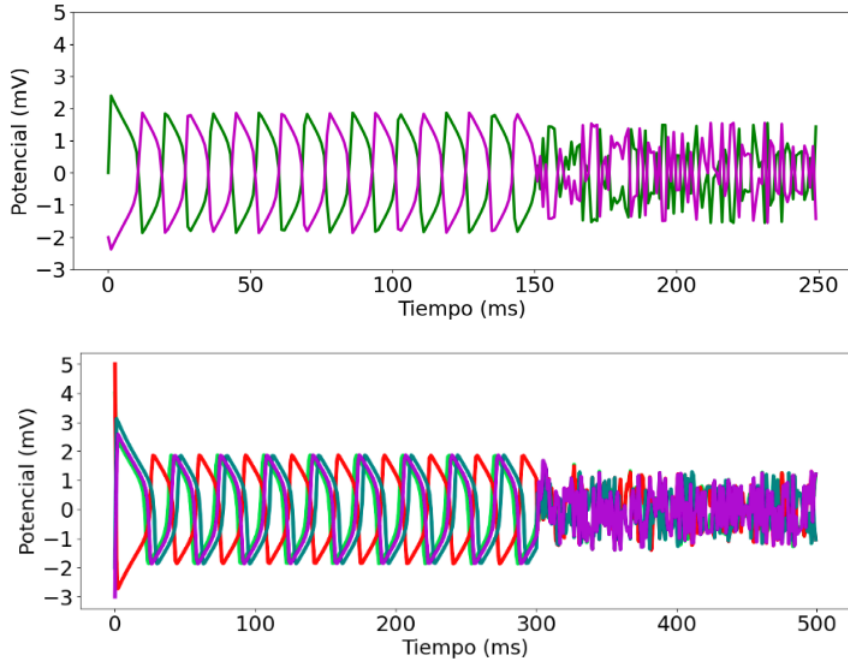


Figura 39: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema de ecuaciones (15) con 2 (figura superior) y 4 (figura inferior) osciladores acoplados, con condiciones iniciales para dos osciladores de $(x_1, y_1) = (0, -1)$ trayectoria verde, $(x_2, y_2) = (-2, 5)$ trayectoria morada: Para cuatro osciladores las condiciones iniciales son $(x_1, y_1) = (4, -1)$ trayectoria verde, $(x_2, y_2) = (5, 7)$ trayectoria roja $(x_3, y_3) = (-2, -6)$ trayectoria azul, $(x_4, y_4) = (-3, -2)$ trayectoria morada. El resto de los parámetros para ambos sistemas fueron los mismos: $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $k_i = 0$, $t_c = 300$, $N = 4$, $I = 2$ y $k_c = 490$ al tiempo $t_c = 300$.

Conservando el resto de los parámetros intactos, podemos ver cómo el valor de la ganancia de acoplamiento juega un papel clave para sincronizar a toda la red, es decir, ocasiona que la suma de las señales entre osciladores provoque que cada elemento del sistema pierda su amplitud, frecuencia y periodicidad (Arnt, 2018), asemejándose así a las crisis tónico-clónicas generalizadas (GTCS) mostradas de las Figuras 8 a la 12.

En la Figura 39 además, podemos observar cómo la variación de voltaje es muy similar para dos y cuatro osciladores. Todos parten de sus posiciones iniciales hacia oscilar a alrededor del mismo rango en el potencial, todos oscilan a su ritmo, de forma desacoplada, antes del tiempo de cambio. Una vez introducida al $k_c = 490$ en $t_c = 300$ todos los osciladores pierden la armonía y la periodicidad de la misma forma.

Al igual que en la sección pasada podemos nuevamente concluir que el comportamiento cualitativo de los osciladores es igual sin importar su número.

De forma general, obsérvese también que los cambios en el valor del potencial transcurren de disparos acordes al modelo FitzHugh hacia picos rápidos. Lo que en ambos casos trae consigo una la ruptura de la sincronización de las ráfagas y la aparición de estados incoherentes porque los picos rápidos individuales no siguen un ritmo o amplitud entre sí, tal como en la GTCS.

Bajo estas mismas condiciones, la Figura 40 muestra cómo luce un doble cambio de la ganancia de acoplamiento.

Al inicio de la simulación el valor de la ganancia es de $k_i = 0$, en el tiempo $t_c = 150$ este valor es cambiado por $k_c = 490$, y en un segundo tiempo de cambio $t_c = 340$ la ganancia de acoplamiento vuelve a su valor inicial $k_i = 0$.

Como se aprecia en la Figura 40, la dinámica del sistema hace que los osciladores puedan regresar a sus estados de amplitud, periodicidad y frecuencia originales.

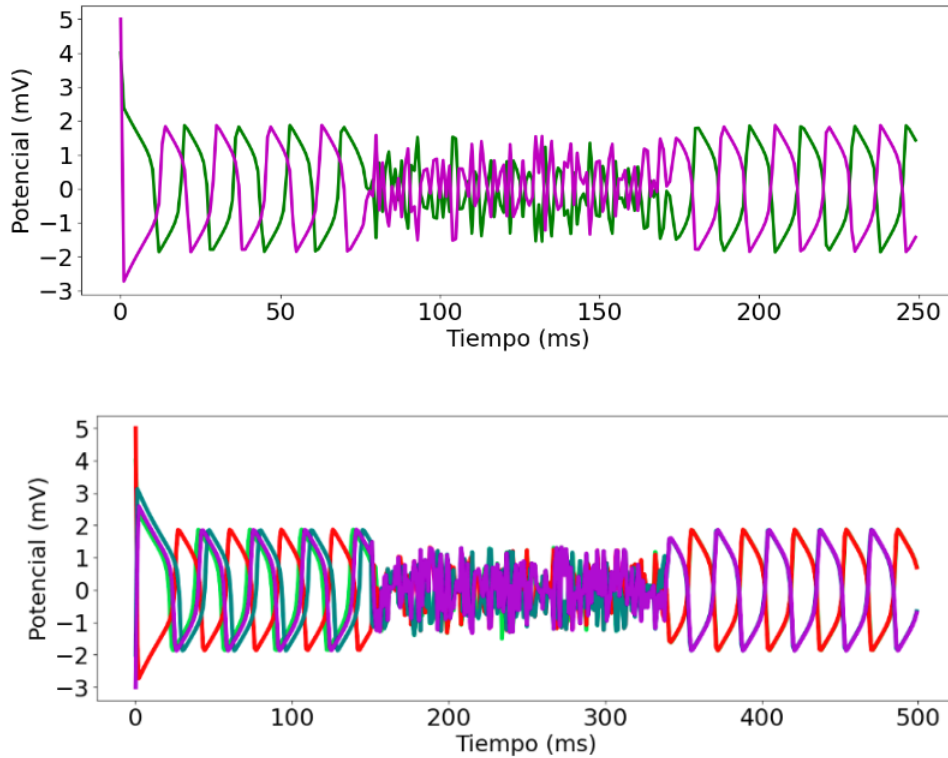


Figura 40: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema de ecuaciones (15) con 2 (figura superior) y 4 (figura inferior) osciladores acoplados, con condiciones iniciales para dos osciladores de $(x_1, y_1) = (0, -1)$ trayectoria verde, $(x_2, y_2) = (-2, 5)$ trayectoria morada y para cuatro osciladores de $(x_1, y_1) = (4, -1)$ trayectoria verde, $(x_2, y_2) = (5, 7)$ trayectoria roja $(x_3, y_3) = (-2, -6)$ trayectoria azul, $(x_4, y_4) = (-3, -2)$ trayectoria morada. El resto de los parámetros para ambos sistemas fueron los mismos: $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $k_i = 0$, $t_c = 150$, $I = 2$ y $k_c = 490$ al segundo tiempo de cambio $t_c = 340$.

Con lo anterior, es posible ver cómo es que el sistema propuesto, además de lograr simular una crisis de GTCS con diferente número de osciladores, puede hacer que el sistema regrese a su funcionamiento normal, cambiando sólo un parámetro. Esta capacidad de histeresis en el modelo para regresar al estado inicial de condiciones armónicas y periódicas vuelve sumamente poderoso al sistema, ya que brinda indicios de cómo es que modificar solamente la ganancia de acoplamiento puede conducir de estados sanos a patológicos y de vuelta.

Otra característica observada en el modelo es el cambio en la amplitud del voltaje de las ondas desordenadas dependiendo del valor de la ganancia de acoplamiento.

Durante diferentes pruebas en las que se varió el valor de la ganancia de acoplamiento entre 487.1 y 499, la pérdida de la armonía y la periodicidad de los osciladores tuvo amplitudes

menores a las del modelo armónico, tal como se muestra en la Figura 40.

Por otro lado, la variación de la ganancia de acoplamiento por encima de $k_c = 746.1$ también produce oscilaciones anómalas cuya amplitud crece poco a poco a medida que k aumenta, como se aprecia en la Figura 41, cuando $k_c = 900$.

En la Figura 41, nuevamente se reportan los resultados asociados a dos y cuatro osciladores, para mostrar cómo es que ambos sistemas se comportan de igual forma tanto en el estado normal como en el anómalo.

La diferencia entre los diferentes los de oscilaciones anómalas que se dan, cambiando sólo el parámetro k , puede arrojar luz sobre qué varía en una red de neuronas observadas desde un EEG, para a su vez delucidar mecanismos capaces de detener disparos anormales.

Bajo esta premisa, se comparó la GTCS con los resultados obtenidos bajo el régimen 1.

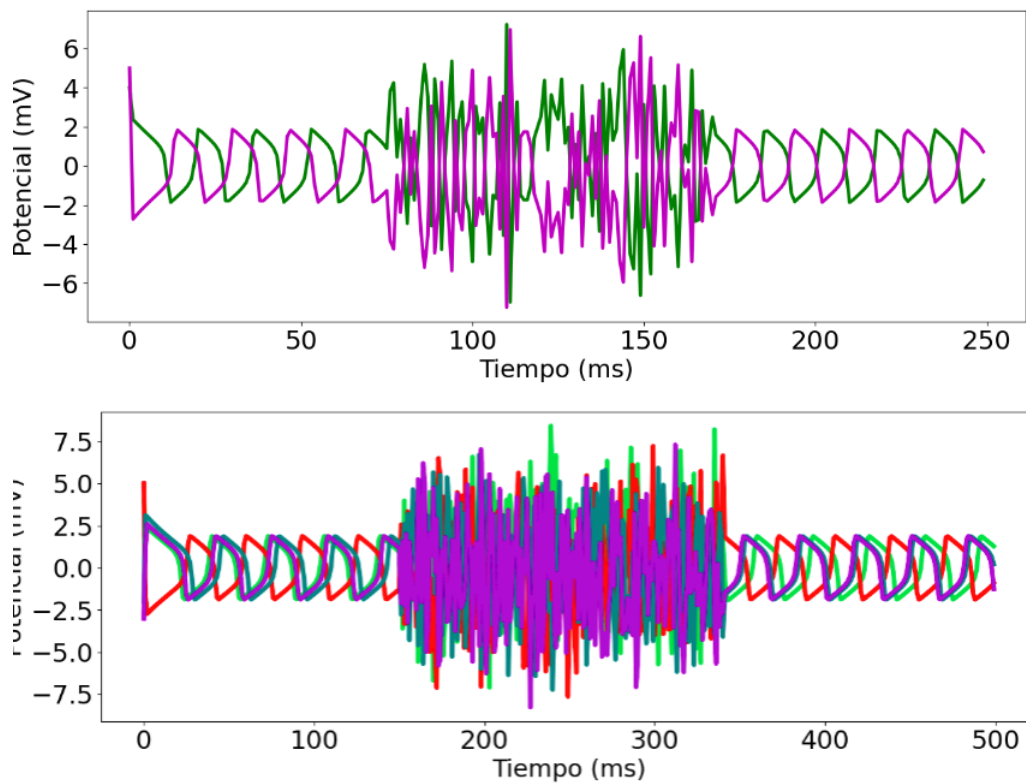


Figura 41: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema de ecuaciones (15) con 4 osciladores desacoplados, con condiciones iniciales: $(x_1, y_1) = (4, -1)$ trayectoria verde, $(x_2, y_2) = (5, 7)$ trayectoria roja $(x_3, y_3) = (-2, -6)$ trayectoria azul, $(x_4, y_4) = (-3, -2)$ trayectoria morada y parámetros $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $k_i = 0$, $t_c = 150$, $N = 4$, $I = 2$ y $k_c = 900$ al tiempo $t_c = 340$.

Como se explicó en la Sección 3.2, la GTCS se caracteriza por interrupciones de la actividad eléctrica normal que dan paso a una serie de disparos exacerbados donde las neuronas se hiper-sincronizan para emitir potenciales de acción de forma desordenada e hiperexcitada. Los EEG de la GTCS se ven como variaciones más rápidas y amplias en comparación con lecturas de un cerebro normal, tal como se muestra de las Figuras 8 a 12.

En dichas imágenes se aprecia cómo cada región del EEG presenta las oscilaciones anormales descritas. De forma equivalente, bajo el Régimen 1, los osciladores de la Figura 41 pueden ser graficados de forma separada (mostrado en la Figura 42), para mostrar cómo estos simulan a la red neuronal bajo una crisis tónico-clónica generalizada:

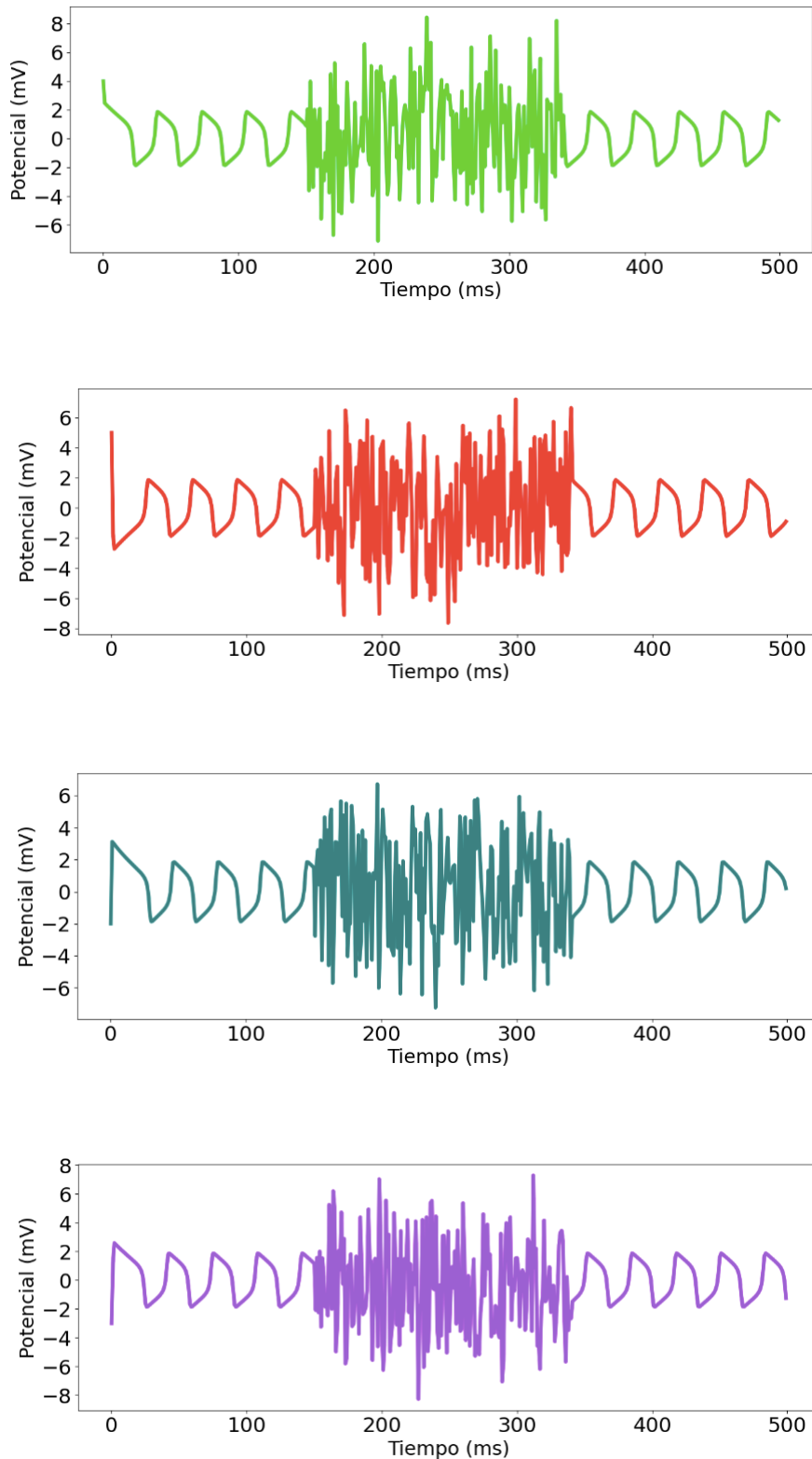


Figura 42: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema de ecuaciones (15), con condiciones iniciales: $(x_1, y_1) = (4, -1)$ trayectoria verde, $(x_2, y_2) = (5, 7)$ trayectoria roja $(x_3, y_3) = (-2, -6)$ trayectoria azul, $(x_4, y_4) = (-3, -2)$ trayectoria morada graficadas de forma separada, y parámetros: $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $k_i = 0$, $t_c = 300$, $N = 4$, $I = 2$ y $k_c = 900$ al tiempo $t_c = 300$.

En un cerebro epiléptico, una crisis inicia en la región denominada como foco epiléptico, a partir de la cual la predisposición del cerebro enfermo permite que otras partes del cerebro se sincronicen a la ráfaga de disparos anómala, haciendo que múltiples regiones del cerebro presenten disparos hiperexcitables, como se muestra en los EEG (Figuras 8-12).

Los osciladores acoplados del sistema propuesto se comportan de la misma forma. Al igual que una red cerebral, los osciladores del sistema analizado están conectados entre sí, por lo que el cambio en cada uno afecta al resto, produciendo el comportamiento mostrado en la Figura 42 que coincide con la hiperexcitabilidad, sin periodicidad ni armonía de la epilepsia tónico-clónica generalizada.

La Figura 42 logra simular los comportamientos de las neuronas en el EEG durante un evento ictal con la aparición de ondas agudas, polipuntas, superposición de actividad rápida capaz de triplicar la amplitud de las ondas en normales.

Dado que la amplitud de las ondas crece al aumentar la ganancia de acoplamiento, es posible asociar el incremento de la amplitud observada en los registros EEG con el valor teórico del modelo presentado, y a su vez analizar los rangos de valores patológicos con respecto de los que mantienen a los osciladores en ciclos límite normales.

En suma, para el régimen 1 el siguiente cuadro muestra la caracterización del sistema dinámico en el régimen 1 conforme aumenta el valor de la ganancia de acoplamiento

| Valor de la ganancia de acoplamiento | Amplitud de la oscilación | Características del sistema |
|--------------------------------------|---------------------------|---|
| $0 \leq k_c \leq 416$ | 4Hz | Oscilaciones sanas donde el sistema de acopladores oscila en conjunto. La actividad individual tiene influencia sobre el resto. |
| $416 \leq k_c \leq 487$ | 3Hz | Presencia del sistema dinámico desordenado con pérdida de la armonía y periodicidad. Corta amplitud de las espigas ictales. |
| $487 \leq k_c$ | $\leq 15Hz$ | Presencia del sistema dinámico desordenado con pérdida de la armonía y periodicidad. La amplitud de las espigas ictales crece a medida que aumenta la ganancia de acoplamiento. |

Cuadro 4: Caracterización del sistema dinámico en el régimen 1 conforme aumenta el valor de la ganancia de acoplamiento.

Aunque este trabajo se centró en las crisis epilépticas tónico-clónica generalizada también existen otros tipos de crisis que se comportan como la hiperexcitabilidad mostrada en la Figura 40, las cuales a pesar de reportar superposición de la actividad eléctrica, no presenta ondas con gran amplitud.

La extensión de este trabajo llegó hasta la caracterización de los 3 regímenes reportados en el Cuadro 4. Sin embargo, nuevas simulaciones numéricas, realizadas posterior al cierre de este trabajo, mostraron comportamientos desordenados con pérdida de la armonía y periodicidad con muerte del oscilador, cuando la ganancia de acoplamiento supera el valor de $k_c = 600$.

Por lo que es necesario extender los alcances actuales de esta investigación para encontrar nuevos patrones y rangos que simulen de forma más fiel el comportamiento en EEG de las crisis tónico-clónicas generalizadas a otros tipos de crisis. Los resultados de las últimas simulaciones se muestran a continuación:

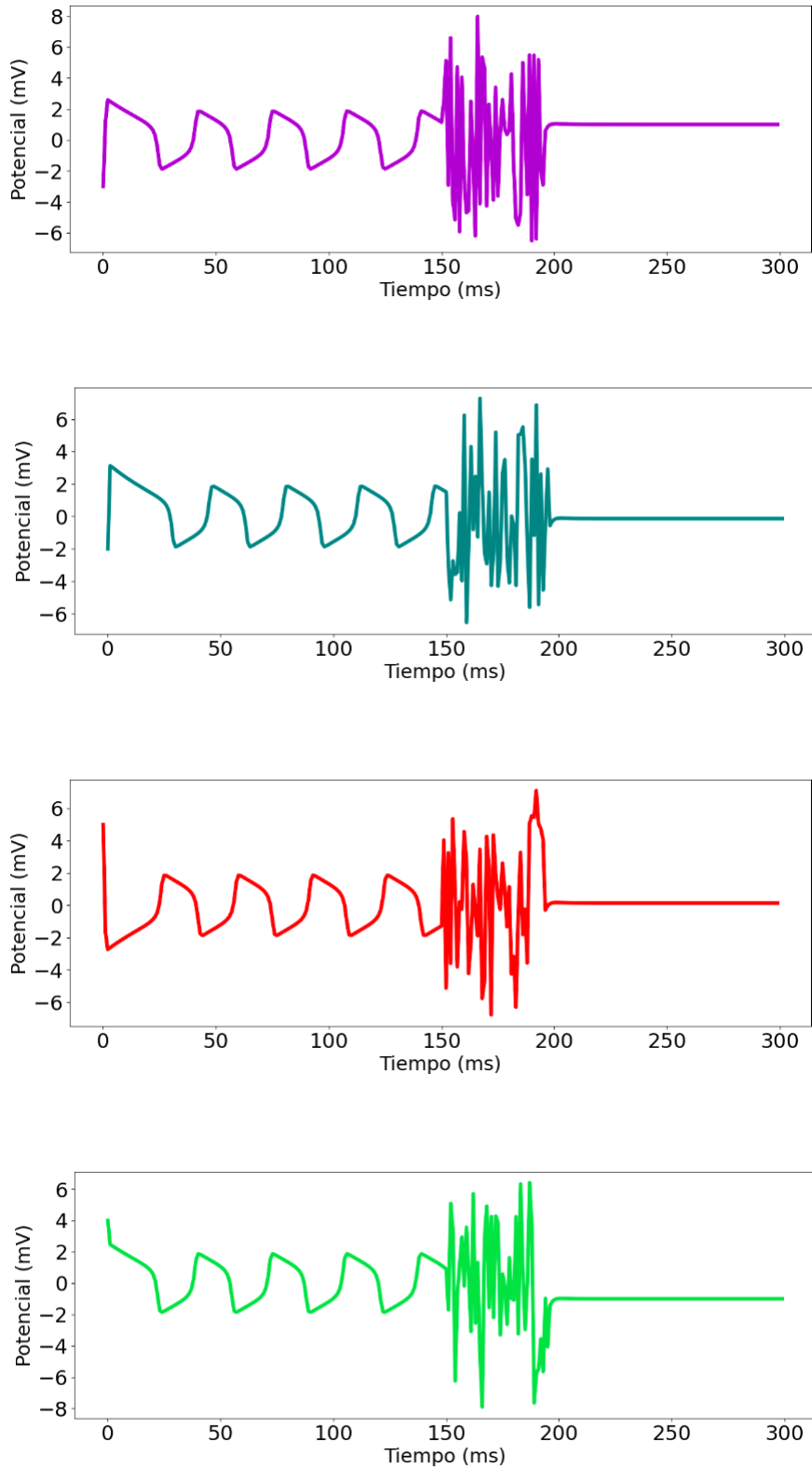


Figura 43: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema de ecuaciones (15) con 4 osciladores acoplado, con condiciones iniciales: $(x_1, y_1) = (4, -1)$ trayectoria verde, $(x_2, y_2) = (5, 7)$ trayectoria roja $(x_3, y_3) = (-2, -6)$ trayectoria azul, $(x_4, y_4) = (-3, -2)$ trayectoria morada y parámetros $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $k_i = 0$, $N = 4$, $I = 2$ y $k_c = 600$ al tiempo $t_c = 100$.

4.2. Régimen 2, el papel de las condiciones iniciales

En este experimento, evaluaremos el comportamiento del sistema ante el cambio en la ganancia de acoplamiento utilizando diferentes condiciones iniciales:

Para dos osciladores las condiciones iniciales reportadas son: $(x_1, y_1) = (21, 22)$, con $y(x_2, y_2) = (-17, -18)$. Mientras que para cuatro osciladores las condiciones iniciales iteradas son $(x_1, y_1) = (15, -10)$, $(x_2, y_2) = (23, 24)$, $(x_3, y_3) = (-10, 10)$, y $(x_4, y_4) = (-17, -18)$.

Y parámetros $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $k_i = 0$, y $k_c = 7.1$, $t_c = 300$ y $I = 2$, usadas para los dos sistemas con diferente número de osciladores, pertenecientes al régimen 2.

A diferencia de las condiciones anteriores, donde los puntos eran más cercanos entre sí, estas condiciones parten de puntos espaciales distantes en el plano.

Como se muestra en la Figura 44 y 45, con dos y cuatro osciladores en el sistema respectivamente, el comportamiento del voltaje, ante una ganancia de acoplamiento arriba de $k_c > 7.1$, y las condiciones iniciales mencionadas, trae consigo la muerte de los osciladores en ambos sistemas.

Una vez más, el comportamiento cualitativo que podemos ver en ambos sistemas es idéntico.

En los dos casos, el inicio de las oscilaciones $k_i = 0$ todos los osciladores avanzan de forma desacoplada. Cuando $k_c = 5$ al tiempo $t_c = 300$, los sistemas se acoplan. En ambas figuras esto se muestra en las figuras de la parte superior. Para k_c por encima de 7.1, se presenta la muerte del oscilador para ambos sistemas, (figuras inferiores).

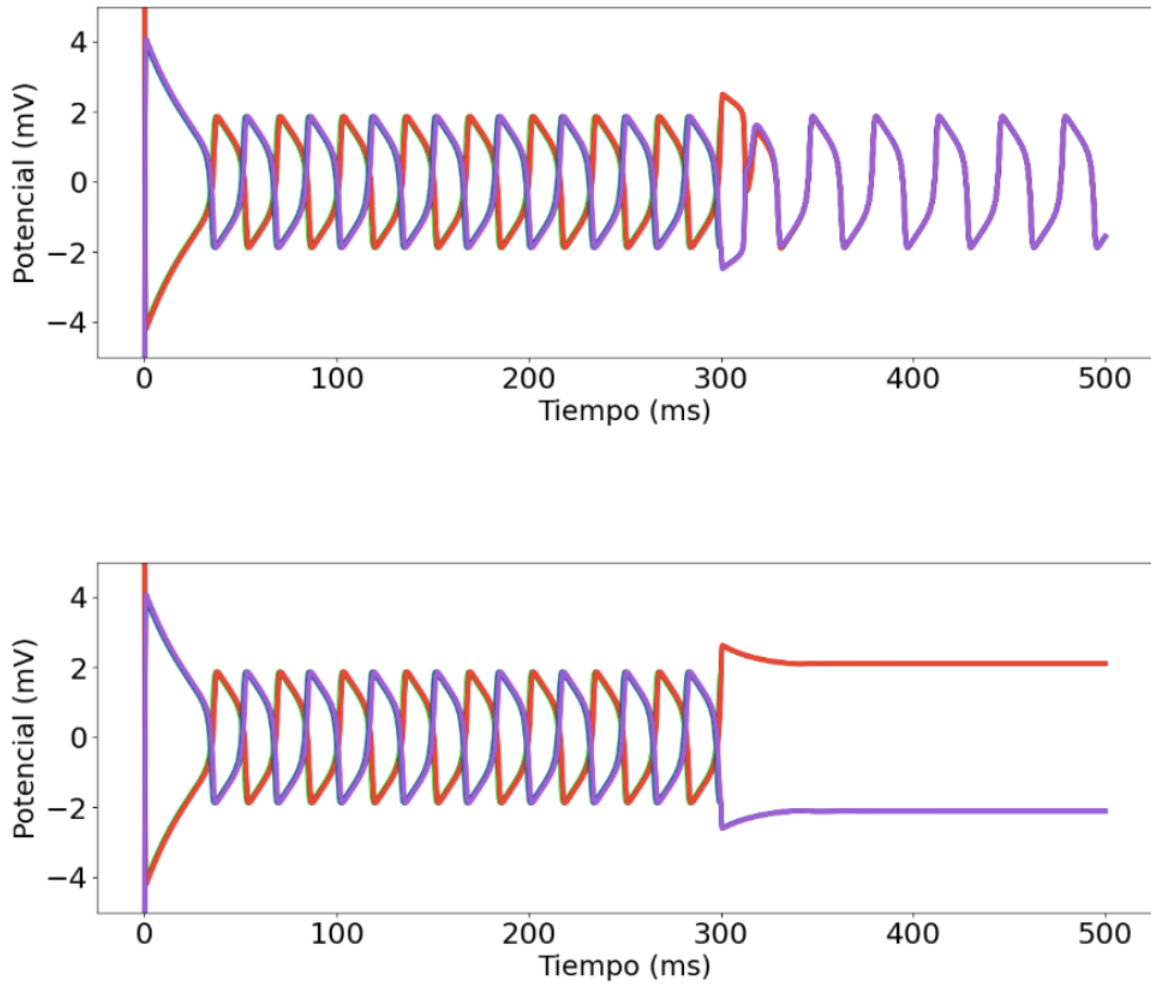


Figura 44: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema (15) para dos osciladores, con una ganancia de acoplamiento de $k_c = 5$ para la imagen superior y de $k_c = 7.1$ para la imagen inferior. Condiciones iniciales: $(x_1, y_1) = (21, 22)$, trayectoria morada y $(x_2, y_2) = (-17, -18)$ para la trayectoria roja. Parámetros $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $t_c = 300$, $N = 2$ y $I = 2$.

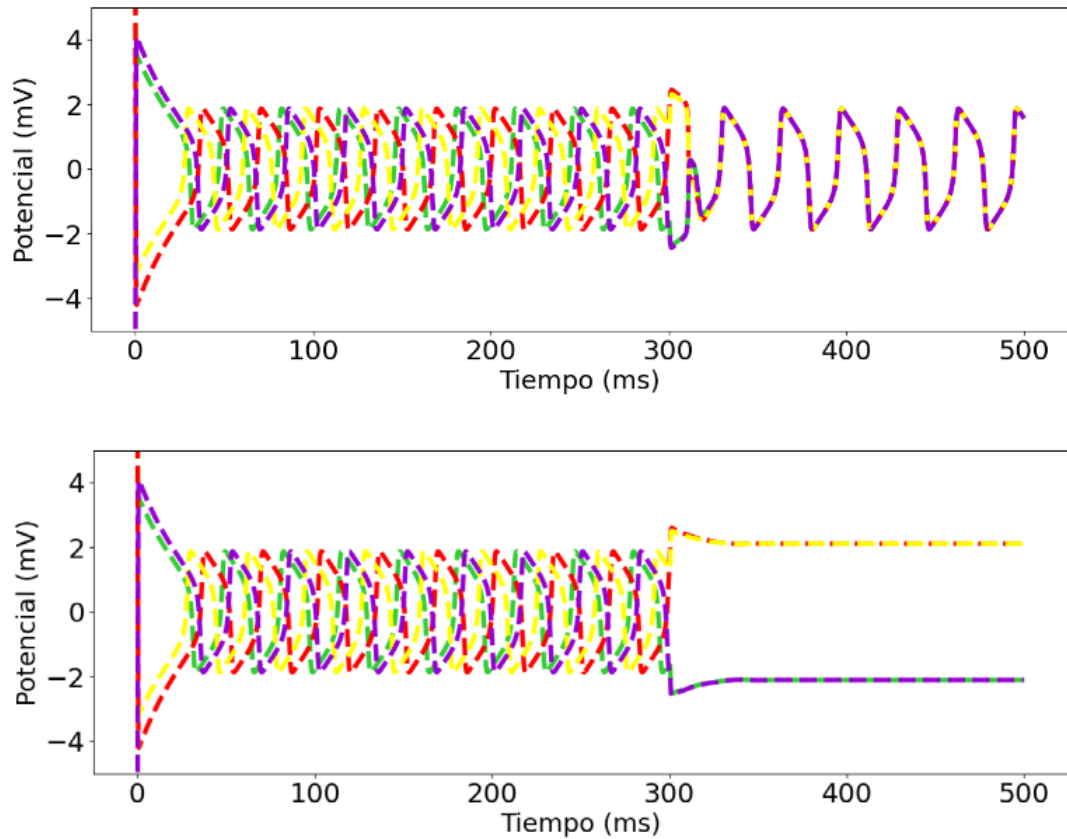


Figura 45: Variación del voltaje con respecto del tiempo del sistema (15) para cuatro osciladores, con una ganancia de acoplamiento de $k_c = 5$ para la imagen superior y de $k_c = 7.1$ para la imagen inferior. Condiciones iniciales: $(x_1, y_1) = (15, -10)$ trayectoria verde punteada, $(x_2, y_2) = (23, 24)$ trayectoria roja punteada, $(x_3, y_3) = (-10, 10)$ trayectoria amarilla punteada, $(x_4, y_4) = (-17, -18)$ trayectoria morada punteada, parámetros $a = 2$, $b = 1$, $c = 1$, $d = 0.1$, $k_i = 0$, $t_c = 300$, $N = 4$ y $I = 2$.

El Cuadro 5 muestra el conjunto de condiciones iniciales probadas y cómo en todos los casos el valor de la ganancia de acoplamiento $k = 7.1$, fue suficiente para presentar la muerte del oscilador.

| Prueba | Condiciones Iniciales $(x_1, y_1), (x_2, y_2), (x_3, y_3), (x_4, y_4)$ | Valor de la ganancia de acoplamiento al tiempo $t_c = 300$ que provocó la muerte del oscilador |
|--------|---|--|
| 1 | (24, 25),(26, 27),(-28,-29),(-20,-21) | 7.1 |
| 2 | (15,-10),(23, 24),(-15,-16),(-10,10) | 7.1 |
| 3 | (27, 28),(29, 30),(-15,-16),(-17,-18) | 7.1 |
| 4 | (34, 35), (36, 30),(-54,-26),(-37,-18) | 7.1 |

Cuadro 5: Régimen 2, Condiciones iniciales probadas con ganancias de acoplamiento bajas donde se observó la muerte del oscilador en todos los casos.

En todas las simulaciones se presentó este fenómeno para un valor finito de ganancia de acoplamiento de $k_c = 7.1$, por lo que para este régimen, la muerte del oscilador depende en gran medida más de las condiciones iniciales y menos de la ganancia de acoplamiento k .

Las Figuras 44 y 45 muestran cómo la dinámica de los osciladores neuronales de Fitzhugh Nagumo acoplados sinusoidalmente produce la muerte del oscilador cuando se inducen nuevos estados estables en los ciclos límite que se generan durante los primeros 300 tiempos.

Al cambiar el valor de la ganancia de acoplamiento se rompe la simetría del sistema, durante este proceso, los osciladores que interactúan se atraen mutuamente, de tal manera que ninguno puede permanecer en su ciclo límite. Con lo que una vez acoplados, dejan de oscilar y se estabilizan en un estado estacionario constante.

Dado que la muerte del oscilador aporta heterogeneidad en un medio homogéneo, se identifica como un modelo para la competencia neuronal y brinda un mecanismo para la generación de patrones y el control de frecuencias (Shyam, 2020).

Al no existir otro estímulo externo que modifique la forma en la que los osciladores interactúan el sistema tiende a un único equilibrio (la muerte del oscilador) porque la dinámica del sistema es autónoma. La base para que ocurra el acoplamiento del sistema es la variable (lenta) de recuperación (Curtu, 2010).

Como lo muestran las Figuras 11 y 12 de la Sección 3.2, el término de la GTCS se caracteriza por el cese abrupto de las oscilaciones hiperexcitables que dan lugar a la supresión generalizada caracterizada por un aplanamiento de las señales electroencefalográficas, este fenómeno puede ser emparejado con la muerte del oscilador en el sistema analizado, ya que es posible hacer que la red detenga la generación de los ciclos límite (disparos neuronales) de forma abrupta al cambiar uno de sus parámetros.

El análisis de la dinámica de los osciladores y la influencia que ejercen entre sí nos brinda una mirada para desglosar cómo es que se comportan las neuronas vistas de forma grupal, en el que la población entera es influenciada a cambiar su comportamiento al haber un cambio sutil en el sistema.

La ganancia de acoplamiento y las condiciones iniciales en estos sistemas puede ser una puerta a entender cómo es que hay cerebros capaces de hipersincronizarse hacia un evento ictal y otros que sin importar el nivel del estímulo no responden de manera anormal.

La estimulación eléctrica para detener las crisis epilépticas también es un tema interesante al respecto, ya que en este aún se necesita mayor entendimiento sobre cómo y por qué las poblaciones neuronales son capaces de evitar una convulsión ante la incidencia de estimulación eléctrica.

Poder imitar certeramente el tipo de actividad ictal de una población neuronal en un modelo en el que es posible manipular los mismos principios físicos, puede ayudar a caracterizar y combatir los eventos iccionales.

Hasta el momento, no existen mecanismos que sean completamente certeros para detener una convulsión una vez que esta se ha detonado. Por tanto, comprender qué hace que esta red se detenga podría ser un elemento invaluable para el desarrollo de nuevos dispositivos médicos que ayuden a prevenir el daño neuronal progresivo causado por los eventos iccionales.

Como se mostró, la muerte del oscilador ocurre bajo las condiciones iniciales del régimen 2, que son distintas a las del régimen 1, capaz de bosquejar la hiperexcitabilidad de un cerebro enfermo. Por lo que es necesario estudiar ambos regímenes a fondo para explorar sus similitudes

y diferencias, y estas a su vez, con la GTCS, ya que cómo se expuso en la Sección 3.2, aún no hay una relación directa entre el foco epiléptico (condiciones iniciales del régimen 1) y el lugar dónde comienza la supresión electroencefalográfica generalizada posictal (condiciones iniciales del régimen 2), condición que coincide con las condiciones iniciales de los dos regímenes probados.

Conclusiones

En este trabajo se logró construir un modelo que diferencia estados neuronales sanos de patológicos, para lo cual, el sistema de ecuaciones de FitzHugh fue elegido como el más adecuado. A este se incorporaron osciladores acoplados para simular el comportamiento colectivo de la red.

El modelo de FitzHugh con osciladores acoplados logró simular el comportamiento de poblaciones neuronales interconectadas bajo condiciones normales, de hiperexcitabilidad y con muerte del oscilador, manipulando sólo las condiciones iniciales y la ganancia de acoplamiento.

En esta primer fase de la investigación se cumplió el objetivo de simular una crisis epiléptica. Se espera que este trabajo sea un precedente para entender el fenómeno biológico que subyace a la hiper sincronización de poblaciones neuronales y los mecanismos necesarios para que éstas regresen a estados de disparo y sincronización normales.

Durante las simulaciones numéricas de la dinámica sinusoidal neuronal acoplada, se observaron dos regímenes de respuesta al variar las condiciones iniciales y la ganancia de acoplamiento.

En el régimen 1, las condiciones iniciales fueron tales, que la estabilidad de los ciclos límites se mantuvo sin importar el valor de la ganancia de acoplamiento en el rango $0 \leq k_c \leq 416.2$.

En el régimen 1, niveles exacerbados de la ganancia de acoplamiento ($k_c = 416.2$) producen un cambio cualitativo del sistema, ocasionando la pérdida de la armonía y periodicidad. La amplitud de las oscilaciones aumenta de forma proporcional al incremento de la ganancia de acoplamiento.

El valor de la ganancia de acoplamiento juega un papel clave en la sincronización de la red neuronal propuesta. Con valores superiores a $k_c = 746.1$, este parámetro es capaz de hacer que la red se comporte de forma hipersincronizada, tal como se observa en electroencefalogramas durante crisis epilépticas.

En el régimen 1, una vez establecido el régimen hiperexcitable y no periódico en el sistema, retornar el valor de la ganancia de acoplamiento a sus valores iniciales ($k_c \leq 416.2$), hace posible que la población neuronal regrese a los disparos neuronales normales.

En el régimen 2, dada la topología de la red, los osciladores se atraen mutuamente, de tal forma que ninguno permanece en su ciclo límite, lo que provoca el cese abrupto de las oscilaciones. Este fenómeno se asemeja a la supresión generalizada posictal después de una crisis tónico-clónica generalizada.

En este modelo el experimentador puede establecer y detener la simulación de una crisis epiléptica a voluntad, haciendo posible que las neuronas en una dinámica hiperexcitable regresen al estado basal anterior. En tal sentido, la aplicación a la detección y cese de eventos ictales de este trabajo, constituye una implementación pendiente de los modelos matemáticos como una herramienta de monitoreo y detección de las crisis para lograr contener su detonación en el tratamiento de este tipo de patologías.

En este trabajo, además de los comportamientos mencionados, se identificaron otros patrones patológicos que podrían ser caracterizados en futuras investigaciones.

Este trabajo es un ejemplo de cómo las matemáticas nos ayudan a comprender cómo es que el comportamiento colectivo de las neuronas pueden dar lugar al fenómeno biológicos que se observa en un electroencefalograma durante las crisis ictales.

Este trabajo representa un paso significativo hacia el entendimiento y control de las dinámicas neuronales en contextos epileptiformes, ofreciendo perspectivas prometedoras para el desarrollo futuro de dispositivos médicos y herramientas de diagnóstico en el tratamiento de las crisis convulsivas.

Trabajos Futuros

- En el modelo se observaron otros comportamientos que simulan diferentes tipos de crisis epilepsias reportadas en los atlas de esta enfermedad. El estudio del rango y parámetros asociados a su simulación constituye otra tarea.
- Probar la variación de otros parámetros e incrementar el número de osciladores del sistema, para explorar cómo es que otras modificaciones son capaces de alterar el comportamiento de toda la red.
- Comprender qué parámetros dominan las dinámicas poblacionales puede ser un punto de partida para entender qué diferencia a un cerebro sano de aquéllos que fácilmente pueden desarrollar patologías crónicas capaces de extenderse a distintas áreas del cerebro.
- Dado que la estimulación transcraneal consiste en el envío de corrientes eléctricas al cerebro capaces de modular la actividad de las neuronas, un siguiente paso en esta línea de investigación reside en encontrar cómo es que los valores de los parámetros en este modelo pueden homologarse a la estimulación transcraneal y así entender por qué y cómo es que las poblaciones neuronales reaccionan ante la aplicación de distintas corrientes eléctricas.

ANEXO A. Teoremas

Teorema Poincaré-Andronov-Hopf:

Sea $\dot{x} = A(\lambda)x + F(\lambda, x)$ con C^k con $k \geq 3$ un vector planar dependiente de parámetros reales λ tal que $F(\lambda, 0) = 0$ y $D_x F(\lambda, 0) = 0$ para todo $|\lambda|$ suficientemente pequeño. Asuma que la parte lineal $A(\lambda)$ en el origen tiene valores

$$\alpha(\lambda) \pm i\beta(\lambda) \text{ con } \alpha(0) = 0 \text{ y } \beta(0) \neq 0$$

Además suponga que los eigenvalores cruzan la parte imaginario del eje distinto de cero tal que:

$$\frac{\delta\alpha}{\delta\lambda}(0) \neq 0$$

Entonces, en cualquier punto U de el origen en R^2 , y cualesquiera $\lambda_0 > 0$ hay un $\bar{\lambda}$ con $\bar{\lambda} < \lambda_0$ tal que la ecuación diferencial $\dot{x} = A(\bar{\lambda})x + F(\bar{\lambda}, x)$ tenga una órbita periódica no trivial en U (Hale J. K. & Kocak H., 1996).

Teorema Poncaré - Bendixon

Suponga que:

- (1) R es un subconjunto cerrado y acotado del plano;
- (2) $\dot{x} = f(x)$ es un campo vectorial continuamente diferenciable en un conjunto abierto que contiene a R ;
- (3) R no contiene ningún punto fijo; y
- (4) Existe una trayectoria C que está confinada en R , en el sentido de que comienza en R y permanece en R para todo el tiempo futuro.

Entonces C es una órbita cerrada o gira en espiral hacia una órbita cerrada conforme $t \rightarrow +\infty$. En cualquiera caso, R contiene una órbita cerrada (Strogatz, 1994).

Teorema Liapounoff

Si las partes reales de las raíces de la ecuación característica correspondientes a las ecuaciones de primera aproximación son distintas de cero, las ecuaciones de primera aproximación siempre dan una respuesta correcta a la pregunta de estabilidad de un sistema no lineal (Minorsky N., 1947).

Apéndice. Revisión de modelos matemáticos neuronales

Antes de continuar con la presentación del modelo de sistema de osciladores acoplados desarrollado en este trabajo a partir del modelo de FitzHugh, este apéndice presenta una revisión de la literatura de los modelos de sistemas dinámicos con osciladores acoplados existentes y de modelos que simulan el comportamiento observado en las neuronas mediante la técnica de electroencefalografía.

Como se ha explicado en secciones anteriores, las corrientes iónicas dependientes de voltaje, juegan un papel clave en la generación de potenciales de acción y oscilaciones de potencial de membrana. En algunos tipos de epilepsias, este desajuste conduce a la hipersincronicidad e hiperexcitabilidad que caracterizan a la enfermedad (Kandel et al., 2013).

Hoy en día existen muchos modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias para oscilaciones de voltaje que simulan cómo es la actividad neurológica, estos se dividen en dos tipos, los modelos de masa neuronal y los modelos de campos neuronales.

Los modelos de masa neuronal, también denominados "modelos de población neuronal", consideran la actividad eléctrica promedio de subpoblaciones interconectadas de neuronas e interneuronas sin una representación explícita de los mecanismos encargados de este proceso a nivel celular.

Los modelos de campos neuronales describen la evolución espacio-temporal de variables generales, como la actividad sináptica o la tasa de activación en poblaciones neuronales acopladas, pueden verse como una extensión de los modelos de masa neuronal basados en ecuaciones diferenciales locales.

El modelo desarrollado en este trabajo es un modelo de población neuronal, ya que se busca observar el efecto de grupos neuronales acoplándose a un tipo de sincronización. Efecto obtenido con el sistema propuesto.

Como se expuso en el capítulo anterior, el primer trabajo en dilucidar el mecanismo de los potenciales de acción fue propuesto por Hodgkin y Huxley, todos los modelos subsecuentes

se derivan de este. A éste trabajo le siguió una serie de modelos simplificados que también explicaban la dinámica neuronal mediante oscilaciones de voltaje. Entre estos tenemos el modelo Morris–Lecarand (1973), el modelo FitzHugh Nagumo (1961), el modelo Wilson-Cowan (1972) el modelo de Hindmarsh-Rose (1984), y el modelo de Rinzel (1985).

Esta primer generación de modelos derivados del sistema de Hodgkin y Huxley se encargó de analizar las bifurcaciones del sistema, clasificar los tipos de oscilaciones y simularlas a voltajes específicos, ya que la actividad oscilatoria en el sistema nervioso se muestra cómo la variación de éstos a diferentes escalas espacio-temporales como trenes de picos, potenciales de campo locales y oscilaciones a gran escala (Erra, 2017; Ashwin, 2016). Muchos de los modelos subsecuentes presentados a continuación son modificaciones a esta primer serie de publicaciones.

Dentro de los modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias desarrollados, se ha encontrado que los sistemas con osciladores neuronales acoplados juegan un papel muy importante en trastornos neurológicos, como la sincronización excesiva durante episodios ictales en la epilepsia (Ashwin 2016).

Por lo anterior, podemos ver que existe un gran desafío en comprender cómo la red de un sistema da forma a distintas dinámicas colectivas modificando sus propiedades, su topología, el tipo de acoplamiento, la fuerza de las interacciones y las características de los nodos individuales.

En tal sentido, esta sección presenta una revisión de la literatura de modelos que incorporan osciladores acoplados y su aplicación en la epilepsia. Adicionalmente se revisan otros tipos de sistemas que se han enfocado en simular cómo luce la actividad epiléptica en el EEG.

Modelos matemáticos neuronales con osciladores acoplados

■ Modelo de sincronización de Izhikevich

Este modelo presenta un sistema de osciladores físicos que se consideran como redes de neuronas que exhiben picos tónicos, los cuales pueden sincronizarse y exhibir un comportamiento colectivo que no es intrínseco a ninguna neurona individual. Este aumento de la sincronía puede dar lugar a tipos patológicos de actividad, como la epilepsia (Izhikevich,

2007).

La ecuación del modelo es de la forma:

$$\dot{x} = f(x) + A\delta(t - t_s) \quad x \in \mathbb{R}^m.$$

Esta ecuación es capaz de presentar ciclos límite estables y experimenta estimulación pulsada en los tiempos t_s , cuenta con una función $f(x)$ periódica y una función $\delta(t)$ que representa la delta de Dirac. La fuerza de la estimulación pulsada está determinada por A . El modelo permite que se pueda aplicar un pulso de entrada no instantáneo, sino de forma difusa en un intervalo de tiempo, típicamente más corto que el período de oscilación.

A pesar de indicar que la sincronización en el modelo puede dar lugar a actividad patológica, éste no se adentra en el planteamiento de ecuaciones específicas para la simulación de disparos epilépticos.

■ **Modelo Mirollo Strogatz**

Mirollo y Strogatz estudiaron por primera vez redes de N osciladores idénticos con acoplamiento de impulsos fuerte, donde cada oscilador influía en el resto de los osciladores de la red, es decir, si m osciladores se disparan simultáneamente, los $N - m$ osciladores restantes son elevados por los m activados hasta el umbral de disparo (Mirollo Strogatz, 1990).

Asumieron que cada oscilador está definido por una variable de estado v de tipo integración-disparo con umbral de activación $v_{th} = 1$ y un valor de reestablecimiento $v_R = 0$, de tal forma que cuando el oscilador i en la red se activa, el acoplamiento pulsátil instantáneo atrae a todos los demás osciladores a la cantidad ε o el disparo, lo que sea menor, es decir:

$$\text{si } v_i(t) = 1, \quad \text{entonces } v_j(t^+) = \min(1, v_j(t) + \varepsilon) \quad \text{para todo } j \neq i.$$

Mirollo y Strogatz asumen que el acoplamiento es excitatorio si se cumple: $\varepsilon > 0$.

En ausencia de acoplamiento, cada oscilador tiene un período Δ y existe una variable de fase natural $\Phi(t) = t/\Delta$ módulo 1 tal que $\Phi = 0$ cuando $v = 0$ y $\Phi = 1$ cuando $v = 1$. Mirollo y Strogatz asumen además que la dinámica de cada oscilador (desacoplado) está gobernada por $v(t) = f(\Phi)$ donde f es una función suave que satisface $f(0) = 0, f(1) = 1, f(\Phi) > 0$ y $f(\Phi) < 0$ para todo $\Phi \in [0, 1]$.

Si un oscilador se eleva hasta el umbral de disparo debido al acoplamiento y disparo de un grupo de osciladores m que ya se han sincronizado, entonces el oscilador se absorberá en el grupo y permanecerá sincronizado con el grupo. Dado que ahora hay más osciladores en el grupo sincronizado, el efecto del acoplamiento en los osciladores restantes aumenta y esto actúa para sincronizar rápidamente a más osciladores.

Mirollo y Strogatz demostraron que para el acoplamiento pulsátil y la función f que satisfacen las condiciones anteriores, el conjunto de condiciones iniciales para las cuales no todos los osciladores se sincronizan tiene una medida cero.

Aunque la función f puede ser cualquiera que se desee, Mirollo y Strogatz no reportan resultados en específico para funciones que vulevan al sistema hiperexcitable.

■ **Modelo Mondal**

Este trabajo estudia un sistema biofísico excitable con propagación de ondas de los impulsos nerviosos para una sola célula con diferentes tipos de patrones, bajo el modelo FitzHugh-Rinzel, donde el voltaje de la membrana interactúa de manera difusiva, dando lugar a la formación de ondas espirales que desempeñan un papel importante en la organización de dinámicas irregulares. El modelo se enfoca en excitaciones locales, no lineales y diversas respuestas neurales (Mondal, et al. 2021).

Es una versión extendida del modelo FitzHugh Nagumo. Incorpora dinámicas lentas, puede exhibir una amplia gama de diferentes patrones de disparo en ciertos regímenes de parámetros. Es conocido como modelo de explosión elíptica. Sus ecuaciones diferenciales ordinarias son:

$$\dot{u} = f(u) - v + w + I,$$

$$\dot{v} = \delta(a + u - bv),$$

$$\dot{w} = \mu(c - u - w),$$

donde u representa el voltaje de la membrana de la célula nerviosa y v y w , las variables de recuperación y lentitud, respectivamente. En particular, v proporciona una retroalimentación negativa más lenta en el sistema.

Los resultados revelan una multitud de excitabilidades neuronales y posibles condiciones para el surgimiento de la formación de ondas en espiral. Muestra que los sistemas excitables acoplados con diferentes características de disparo participan en un comportamiento colectivo que puede contribuir significativamente a la dinámica neuronal irregular.

En el sistema se observan patrones espacio-temporales en osciladores excitables acoplados que forman espirales. Se ha observado que pueden surgir patrones espirales estables en un sistema oscilatorio alrededor de una bifurcación de Hopf.

Arnab Mondal reporta que las formas de onda en espiral pueden estar relacionados con la formación y el desarrollo de patrones en espiral en los sistemas neurales, especialmente en las áreas corticales del cerebro y que este tipo de patrones también pueden estar relacionados con la actividad registrada en las señales del EEG, ataques epilépticos, problemas relacionados con migraña y transmisión de imágenes visuales en la corteza. No se reporta más investigación que ahonde en las posibilidades planteadas.

Modelos de actividad electroencefalográfica epiléptica

A continuación se presenta la revisión realizada de modelos reportados en la literatura científica que simulan la actividad epiléptica vista mediante un electroencefalograma. No todos los modelos matemáticos de esta sección utilizan sistemas dinámicos. Como se observa en los sistemas de ecuaciones de cada modelo, todos contemplan sistemas de ecuaciones de al menos tres componentes, llegando hasta dieciséis.

A pesar de que algunos incorporan osciladores acoplados, todos los sistemas parten de una base fisiológica molecular, por lo que necesitan una gran cantidad de parámetros y elementos que vuelven poco práctica su manipulación, en contraste con el sistema desarrollado en esta investigación, que sólo utiliza dos ecuaciones y modifica dos de los parámetros para desplegar una amplia gama de respuestas disintas.

Sólo se reporta un modelo asociado a un tipo de crisis específica (de ausencia) el resto de los modelos se limitan a simular hiperexcitabilidad y pérdida de la sincronía y armonía en el disparo neuronal.

■ Modelo Wendling

Este trabajo se centra en el estudio de la actividad epiléptica. Propone un modelo teórico para explicar este fenómeno en términos de una inhibición dendrítica GABAérgica comprometida que simula la interacción entre las neuronas excitatorias e inhibitorias, explora cambios en los parámetros del modelo que pueden replicar las oscilaciones rápidas observadas en pacientes con epilepsia (Wendling, 2002).

Utiliza técnicas de simulación computacional y análisis numérico para investigar cómo la fuerza sináptica y la conectividad neuronal, afectan la generación de actividades rápidas epilépticas en el modelo propuesto.

El modelo se basa en la interacción entre neuronas excitatorias e inhibitorias en la corteza cerebral, donde se trabaja bajo la premisa de que la inhibición GABAérgica, que

normalmente controla y regula la actividad neuronal, puede estar disminuida o alterada en pacientes epilépticos. Esta disminución de la inhibición GABAérgica permite que las neuronas excitatorias se activen de manera descontrolada y generen ráfagas de actividad rápida, característica de las crisis epilépticas.

El modelo maneja tres funciones de transferencia lineal $h_e(t)$, $h_i(t)$ y $h_g(t)$, e introduce un par de funciones diferenciales ordinarias de primer orden de la forma:

$$\dot{z}_1(t) = z_2(t) \quad \text{y} \quad \dot{z}_2(t) = Wgx(t) - 2wz_2(t) - w^2z_1(t),$$

donde $W = A$, $W = B$ o $W = G$ y $w = a$, $w = b$ o $w = g$, dependiendo de si elegimos que el sistema sea excitador, inhibidor lento o inhibidor rápido, y donde $x(t)$ y $z_1(t)$ son las respectivas señales de entrada y salida de las funciones de transferencia lineales, más un conjunto de 10 funciones diferenciales $y_n(t)$ con $n = 1, 2, \dots, 10$ que gobiernan el modelo poblacional.

El modelo matemático y computacional se aplica a la simulación de señales EEG características de actividades rápidas epilépticas y utiliza los resultados de las simulaciones computacionales para compararlos con datos reales de EEG obtenidos de pacientes epilépticos. Lo que permite evaluar la capacidad del modelo para reproducir y explicar las características observadas en los registros EEG de personas con epilepsia.

Al simular señales EEG, se puede analizar y comprender mejor los patrones de actividad cerebral asociados con las crisis epilépticas. Esto proporciona información valiosa para comprender los mecanismos subyacentes de la epilepsia y cómo se relacionan con las características observadas en el EEG.

■ **Modelo Kazemi**

Este trabajo analiza un modelo cortical asociado a una sincronización excesiva de grandes poblaciones neuronales. Considera una red de poblaciones neuronales en la corteza cerebral, de forma que la dinámica de cada nodo corresponda al modelo de masa neuronal de Jansen-Rit, todos sus nodos pueden interactuar entre sí y generar diferentes comportamientos (Kazemi S., Jamali Y., 2022).

Esta investigación también reporta una red de mundo pequeño con osciladores idénticos cuya dinámica corresponde al modelo usado, mediante la cual se observa cómo se comporta una red con nodos individuales.

Se centra en estudiar la dinámica individual y colectiva de nodos que oscilan en la frecuencia alfa y cómo es que esta frecuencia cambia en el comportamiento colectivo de la red, de esta forma, caracteriza una propiedad emergente del sistema complejo, investiga la sincronía de la red usando N osciladores interactuando entre sí, donde cada oscilador tiene un punto fijo atractor, un ciclo límite o órbitas complejas con oscilaciones aperiódicas. Esta dinámica se presenta por k nodos, con $k = 1, \dots, N$.

Las ecuaciones se describen con seis ecuaciones diferenciales de primer orden de la siguiente manera:

$$\dot{y}_0(t) = y_3(t),$$

$$\dot{y}_1(t) = y_4(t),$$

$$\dot{y}_2(t) = y_5(t),$$

$$\dot{y}_3(t) = AaS(y_1(t) - y_2(t)) - 2ay_3(t) - a^2y_0(t),$$

$$\dot{y}_4(t) = Aa\{p(t) + J_2S[J_1y_0(t)]\} - 2ay_4(t) - a^2y_1(t),$$

$$\dot{y}_5(t) = BbJ_4S(J_3y_0) - 2by_5(t) - b^2y_2(t).$$

Sus resultados muestran que redes compuestas por osciladores neuronales caóticos tienden a la multiestabilidad más fácilmente que las redes compuestas por neuronas no caóticas. En este modelo el potencial de membrana postsináptico de las neuronas piramidales, representado por (y_1y_2) , y la tasa de activación entrante de las células piramidales, está estrechamente relacionada con la señal del EEG.

Este estudio concluye que la aleatoriedad de la entrada, las condiciones iniciales, el ruido y las fuerzas de acoplamiento en una red pueden generar diferentes comportamientos complejos, los cuales no implican el desencadenamiento de actividad convulsiva.

El modelo analiza la banda de frecuencia alfa, por lo que deja la puerta abierta a estudios que se centren en la epilepsia. Resalta que sus resultados pueden ser útiles en la detección y el tratamiento de esta enfermedad.

■ **Modelo Rodríguez**

Este trabajo presenta el análisis teórico del inicio de la actividad de punta-onda en un modelo de actividad EEG humano, relacionándolo con registros clínicos de pacientes con crisis epilépticas de ausencia. Presenta una transición de la actividad interictal a pico y onda utilizando una combinación de teoría de bifurcación, simulación numérica y técnicas para detectar la ocurrencia. Además demuestra que la transición inicial al comportamiento oscilatorio ocurre como resultado de una bifurcación de Hopf, mientras que la adición de picos surge como resultado de un punto de inflexión del campo vectorial (Rodrigues et al.2009).

El sistema utiliza la acción de masas de Freeman para describir la dinámica de la población dentro de una macrocolumna, un circuito de retroalimentación tálamo-cortical que permite la interpretación de las convulsiones generalizadas a nivel macroscópico y una ecuación de onda para modelar la propagación de ondas EEG en la superficie de la corteza.

El bucle tálamo-cortical plantea que cuatro tipos principales de neuronas están involucradas en las convulsiones generalizadas, correspondientes a neuronas excitadoras e inhibitoras tanto en la corteza como en el tálamo. Las variables dinámicas dentro de una población de tipo A son el potencial de membrana medio local V_a , la tasa media de disparo c_a y el campo axonal ϕ_a . En consecuencia, cada población se rige por las siguientes tres ecuaciones:

Las poblaciones de neuronas específicas que consideramos se denotan e representan a las células piramidales excitatorias, i a las interneuronas inhibitoras, s a los núcleos de relevo específicos, r al núcleo reticular, n representa entradas subtalámicas no específicas y r es la ubicación espacial de la actividad medida.

La siguiente ecuación representa la activación del voltaje está dada por $V_a(r,t)$, de una

población neuronal a en respuesta a los potenciales postsinápticos promediados $P_a(r,t)$ entrantes después de que estos hayan sido filtrados y sumados en el árbol dendrítico.

$$\left[\frac{1}{\alpha\beta} \frac{\partial^2}{\partial t^2} + \left(\frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta} \right) \frac{\partial}{\partial t} + 1 \right] V_a(r,t) = P_a(r,t),$$

$$\zeta_a(r,t) = \frac{Q_a^{max}}{1 + \exp\left(-\frac{\pi}{\sqrt{3}} \left(\frac{V_a(r,t) - \theta_a}{\sigma_a} \right)\right)}.$$

En la segunda ecuación $\zeta_a(r,t)$, se refiere a la tasa de activación media y θ_a representa el umbral promedio, $V_a(r,t)$, determina la tasa de activación de salida de la población neuronal, el nivel de actividad está modulado por una función sigmoideal de probabilidad de respuesta $\zeta[V_a(r,t)]$. Esta función de respuesta es una transición suave de 0 a Q_a^{max} , con desviación estándar, σ_a , que refleja la variación de los niveles umbral de las poblaciones máximas reales. V_a y C fueron elegidos tal que $\frac{dQ_a}{dV_a}$ se aproxime a una Gaussiana.

Finalmente, la siguiente ecuación modela la propagación de las tasas de disparo ζ_a como campos de σ_a .

$$\left[\frac{\partial^2}{\partial t^2} + 2\gamma_a \frac{\partial}{\partial t} \gamma_a^2 - v_a^2 \nabla^2 \right] \phi_a(r,t) = \left(\gamma_a^2 - \gamma_a \frac{\partial}{\partial t} \right) \zeta_a(r,t).$$

El modelo que demuestra la aparición de picos a medida que pasa por el límite del sistema, lo que empata con registro de EEG de personas con epilepsia de ausencia. En la práctica, los registros de crisis de ausencia muestran picos escasos o nulos y sólo se observa un cambio en la amplitud y frecuencia de la actividad eléctrica.

El modelo proporciona una explicación para este tipo de convulsiones bajo uno de los tipos de oscilación. La bifurcación de Hopf marca el inicio de las crisis de ausencia y proporciona un medio para desacoplar el inicio de la crisis del inicio de la actividad de punta-onda.

■ Modelo Robinson

Este trabajo describe un modelo neurofísico de la actividad eléctrica cerebral de una neurona aplicado a la EEG. La simulación contempla las fuerzas sinápticas, la propagación dendrítica, las respuestas de disparo no lineales, la conducción axonal y pequeñas perturbaciones a los estados estacionarios, que a su vez, explican los EEG observados como funciones de excitación (Robinson et al. 2003).

El modelo es capaz de reproducir potenciales de respuesta evocados, correlaciones, las funciones de coherencia, transiciones entre el sueño y la vigilia y la estabilidad frente a las convulsiones.

Su régimen no lineal traza ciclos límite que permiten ver potenciales en forma de pico y onda de 3 Hz. Contempla velocidades medias de activación Q_a de las neuronas excitatorias ($a = e$) e inhibitoras ($a = i$) relacionadas de forma no lineal con los potenciales medios V_a mediante $Q_a(r, t) = \Sigma[V_a(r, t)]$, donde Σ es una función sigmoideal que aumenta de 0 a Q conforme V_a aumenta de $-\infty$ a $+\infty$. La función utilizada es la siguiente:

$$\Sigma[V_a(r, t)] = Q,$$

donde θ es el umbral de disparo neuronal medio y $\sigma'\pi/\sqrt{3}$ es la desviación estándar.

Los resultados del potencial después de que las entradas dendríticas han pasado por el árbol dendrítico siguen la ecuación diferencial:

$$D_\alpha V_a(r, t) = v_{ae}\phi_e(r, t) + v_{ai}\phi_i(r, t) + v_{as}\phi_s(r, t - t_0/2),$$

$$D_\alpha = \frac{1}{\alpha\beta} \frac{d^2}{dt^2} + \left(\frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta} \right) \frac{d}{dt} + 1.$$

donde β y α son los tiempos inversos de subida y bajada del potencial del cuerpo celular producido por un impulso en una sinapsis dendrítica y $\beta \approx 4\alpha$.

El lado derecho de la ecuación incluye contribuciones de otras neuronas corticales y entradas de los núcleos de relevo talámicos, retrasados por un tiempo $t_0/2$ requerido para

que las señales se propaguen desde el tálamo a la corteza.

con $v_{ab} = N_{ab}s_b$ donde N_{ab} es el número medio de sinapsis en las neuronas de tipo $b = e, i, s$ a las tipo $a = e, i$ y s_b es la fuerza de la respuesta a a señal unitaria de las neuronas de tipo b .

Como se observa, el modelo incorpora conectividades corticotalámicas y no linealidades talámicas, además de características de la fisiología y anatomía corticotalámica utilizando sólo 15 parámetros. Proporciona una descripción unificada de una amplia gama de fenómenos, con seis parámetros fijos en todos los estados.

Reporta buenas aproximaciones a los espectros de EEG, explica la dinámica de baja dimensión en las convulsiones, reproduce comportamientos no lineales como la oscilación en frecuencia alfa a partir de cambios modestos en los parámetros de un solo modelo, sin postular mecanismos adicionales.

El modelo de Robinson ha sido usado para modelar otras patologías como descargas de puntas y ondas en un modelo talamocortical de epilepsia de ausencia (Ge et al.2019) y para estudiar la madurez de los crebros de niños con espectro autista (Edgar et al. 2019), la supresión de las oscilaciones beta parkinsonianas mediante estimulación cerebral profunda (Müller Robinson 2018) y la actividad epiléptica en neuronas de la corteza (Zhao Robinson 2017). Por lo que el futuro de este tipo de modelos es prometedor.

Bibliografia

Arnt Inge Vistnes (2018). *Physics of Oscillations and Waves*. Springer Nature Switzerland AG Undergraduate Texts in Physics ISBN 978-3-319-72313-6.

Ashwin P., Coombes S., Nicks R. (2016). Mathematical Frameworks for Oscillatory Network Dynamics in Neuroscience. *Journal of Mathematical Neuroscience* vol 6:2 DOI 10.1186/s13408-015-0033-6.

Bazhenov M et al (2004). Potassium model for slow (2–3 Hz) in vivo neocortical paroxysmal oscillations. *J Neurophysiol* vol 92(2):1116– 1132

Blauwblomme Thomas, Jiruska Premysl Gilles Huberfeld (2014.) Chapter Seven - Mechanisms of Ictogenesis. *International Review of Neurobiology*. vol 114:155-185.

Boon Paul, De Cock Elien, Mertens Ann y Trinka Eugen (2018). Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Current opinion of neurology* vol 31(2).

Chiken S, Nambu A. (2014). Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS? *Front Syst Neurosci*. vol8:33.

Cressman JR, Ullah G, Ziburkus J et al (2009). The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics. *J Comput Neurosci* vol 26(2):159–170

Curtu, Rodica, Asya Shpiro, Nava Rubin, Rinzel J. (2008). Mechanisms for frequency control in neuronal competition models. *SIAM journal on applied dynamical systems* 7, vol 2: 609-649.

Curtu, Rodica (2010). Singular Hopf bifurcations and mixed-mode oscillations in a two-cell inhibitory neural network. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 239, vol 9:504-514.

Durand D. (1986) Electrical stimulation can inhibit synchronized neuronal activity. *Brain Res*. vol 382:139–44.

Durand DM, Jensen AL (2010). Potassium diffusive coupling in neural networks. *Philos Trans R Soc Lond* vol 365(1551):2347–2362.

Edgar JC, Dipiero M, McBride E, Green HL, Berman J, Ku M, Liu S, Blaskey L, Kuschner E, Airey M, Ross JL, Bloy L, Kim M, Koppers S, Gaetz W, Schultz RT, Roberts TPL. (2019). Abnormal maturation of the resting-state peak alpha frequency in children with autism spectrum disorder. *Human Brain Mapp.* Agosto 1;40(11):3288-3298.

Erra Ramon Guevara, Perez Velazquez Jose L. y Rosenblum Michael (2017). Neural Synchronization from the Perspective of Non-linear Dynamics. *Laboratoire Psychologie de la Perception, Centre National de la Recherche Scientifique and Université Paris Descartes. Frontiers in Computational Neuroscience.* vol 11. Artículo 98.

Fisher Robert S., Cross J. Helen, D'Souza, French Jacqueline A., Haut Sheryl R., Higurashi Norimichi, Hirsch Edouard, Jansen Floor E., Lagae Lieven, Moshe Solomon L., Peltola Jukka, Perez Eliane Roulet, Scheffer Ingrid E., Schulze-Bonhage Andreas, Somerville Ernest, Sperling Michael, Yacubian Elza Marcia, and Zuberi Sameer M. on behalf of the ILAE Commission for Classification and Terminology (2017) ILAE POSITION PAPER *Epilepsia*, vol 58(4):522–530 DOI: 10.1111/epi.13670

Fisher, R., Velasco, A. (2014). Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nature Reviews Neurology* vol 10:261–270

FitzHugh, R., (1961, Julio). Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. Elsevier, *Biophysical Journal*, vol 1(6): 445–466. 10.1016/s0006-3495(61)86902-6.

Flores, G. Modelos de conducción de impulsos electricos en nervios. Departamento de matemáticas y mecánica IIMAS UNAM. https://www.fcfm.buap.mx/frojas/archivo/ModeloConduccionImpulsosEnNervios_conduccion.pdf Fecha de consulta: 20 de octubre del 2023.

Frankenhaeuser B, Hodgkin AL. (1956). The after-effects of impulses in the giant nerve fibres of *Loligo*. *J Physiol (Lond)* vol 131:341–76.

Fröhlich F, Timofeev I, Sejnowski TJ, Bazhenov M (2008). Extracellular potassium dynamics and epileptogenesis. In: Soltesz I, Staley K (eds) *Computational Neuroscience in Epilepsy*, Academic press, New York, pp 419–439.

FUNDHEMI Fundación de Hemisferectomía, Fecha de consulta 19 de noviembre del 2023.
<https://fundhemi.org/sindrome-de-otahara/>

Garcia L., Beniczky, S., Alarcon, G. (2017). Transcranial direct current stimulation in epilepsy. *Epilepsy Behavior*, vol 68, 45-53.

Ge Y, Cao Y, Yi G, Han C, Qin Y, Wang J, Che Y. (2019). Robust closed-loop control of spike-and-wave discharges in a thalamocortical computational model of absence epilepsy. *National Library of Medicine*. Junio 24;9 (1):9093.

Gjurchinovski A., Zakharova A., Schöll E. (2014). Amplitude death in oscillator networks with variable-delay coupling. *PHYSICAL REVIEW E* vol 89, 032915.

Glötzner F, Grusser OJ. (1970). Membrane potentials and after discharges of cortical cells, EEG and cortical DC-potentials in generalized convulsions. *Arch Psychiatr Nervenkr* vol 210:313–39.

Hale, J. K., Kocak, H. (1996) Dynamics and Bifurcations. Editorial Springer vol 92-1051:344-348.

Hamilton NB, Attwell D. (2010). Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nat Rev Neuroscience*. vol 11:227–38.

Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, vol 117(4):500-544.

Hrachovy R., Frost J. (2006). The EEG in Selected Generalized Seizures. *Journal of Clinical Neurophysiology* Vol 23(4), 312–332. Hale, J. K. Kocak, H. (1996) Dynamics and Bifurcations. Editorial Springer. vol 92-10512:344-348.

Igelmund P, Zhao YQ, Heinemann U. (1996). Effects of T-type, L-type, N-type, P-type and Q-type calcium channel blockers on stimulus-induced pre- and postsynaptic calcium fluxes in rat hippocampal slices. *Exp Brain Res* vol 99:22–32.

Izhikevich, E. M. (2007) *Dynamical Systems in Neuroscience, The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press Cambridge, Massachusetts, Londres, Inglaterra.

Jallon P., Loiseau P., Loiseau J., (2001). Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. *Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie. Epilepsia*, vol 42(4):464-475.

Jarosiewicz B., Morrell M.(2019). The RNS System: brain-responsive neurostimulation for the treatment of epilepsy. 129-138.

Jiyao Sheng, Shui Liu, Hanjiao Qin, Bingjin Li y Xuwen Zhang (2017). Drug-Resistant Epilepsy and Surgery.*Current Neuropharmacology*, vol 16:17-28.

Jobst BC, Darcey TM, Thadani VM, Roberts DW. (2010). Brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Epilepsia*. vol 51(3):88–92. Mula M, Cock HR. (2015) More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol*. vol 22:24–30.

Kager H, Wadman WJ, Somjen G (2007). Seizure-like after discharges simulated in a model neuron. *J Comput Neurosci* vol 22(2):105–128.

Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, S., Siegelbaum, S. and Hudspeth., A. J. (2013). *Principles of neural science*, quinta edición. Editorial Mc Graw Hill Medical.

Kazemi S., Jamali Y. (2022). Phase synchronization and measure of criticality in a network of neural mass model"Nature vol 12:1319.

Kennard C., Shorvon S., Guerrini R., Cook M., Lhatoo S. (2013) *Oxford Textbook of Epilepsy and Epileptic Seizures* Oxford University Press.

Kwan P, Brodie MJ. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. vol 342:314–9.

Ladas TP, Chiang CC, Gonzalez-Reyes LE, Nowak T, Durand DM. (2015) Seizure reduction through interneuron-mediated entrainment using low frequency optical stimulation. *Exp Neurol*. vol 269:120–32.

Larraza Hernández Silvia & Palencia Gómez Víctor José (2010). El oscilador de Van Der Pol. *Revista Multidiciplina*. vol 5:93-102.

Larsen BR, Assentoft M, Cotrina ML et al (2014). Contributions of the Na⁺/K⁺-ATPase, NKCC1, and Kir4.1 to hippocampal K⁺ Clearance and volume responses. *Glia* vol

62(4):608–622.

Laxpati NG, Kasoff WS, Gross RE. (2014). Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: circuits, targets, and trials. *Neurotherapeutics*. vol 11:508–26.

Learn to Read EEGs Part 1 (2019) EEG ucation Dr Nizam Ahmed Neurologist/Epileptologist. <https://www.youtube.com/watch?v=HD58ueZDB-kt=325s> Fecha de consulta: 23 de Marzo 2023.

Liefeder Fecha de consulta: 22 de julio del 2023 <https://www.lifeder.com/transporte-activo/>

Malmivuo J. (1995) *Bioelectromagnetism. Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, Capítulo 13: Electroencephalography Oxford University Press <http://www.bem.fi/book/13/13.htm03>

Marchi1 a., Giusiano B., King M., Lagarde s., Trébuchon-Dafonseca A., Bernard C., Rheims S., Bartolomei F., McGonigal A. (2019). Postictal electroencephalographic (EEG) suppression: A stereo-EEG study of 100 focal to bilateral tonic–clonic seizures. Wiley Periodicals, Inc. *Epilepsia*. vol 60:63–73.

Marom M et al (2003). Depolarization block of neurons during maintenance of electrographic seizures. *J Neurophysiol* vol 90(4): 2402–2408.

McNamara J. (1994). Cellular and Molecular Basis of Epilepsy. *The Journal of Neuroscience*, 14(6): 3413-3425 <https://www.jneurosci.org/content/jneuro/14/6/3413.full.pdf>

Millett D. (2010). A history of seizures and epilepsies: from the falling disease to dysrhythmias of the brain. *Handb Clin Neurol*. vol 95:387–400.

Minorsky, N. (1947). *Introduction to Non-Linear Mechanics*, Ann Arbor, Michigan, J. W. Edwards.

Mirollo RE, Strogatz SH. (1990). Synchronization of pulse-coupled biological oscillators. *SIAM J Appl Math*. vol 50:1645–62.

Mondal A., Sharma S., Upadhyay R., Antonopoulos C. (2021). Spatiotemporal characteristics in systems of diffusively coupled excitable slow–fast FitzHugh–Rinzel dynamical neurons. *Chaos* 31, 103122

Müller EJ, Robinson PA. (2018). Suppression of Parkinsonian Beta Oscillations by Deep Brain Stimulation: Determination of Effective Protocols. *Frontier Computer Neuroscience*. Diciembre 11;12:98.

Murray, J. D. (2003). *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*, Editorial Springer, Tercera Edición, vol 18:226- 233.

Neuropace 2023 <https://www.neuropace.com/providers/rns-system-neuromodulation/> Fecha de consulta: 30 de Marzo 2023.

Organización Mundial de la salud. Epilepsia. (Fecha de consulta: 18.11.2023)

Østby I, Øyehaug L, Einevoll GT, Nagelhus EA, Plahte E, Zeuthen T, Lloyd CM, Ottersen OP, Omholt SW (2009). Astrocytic mechanisms explaining neural-activity-induced shrinkage of extraneuronal space. *PLoS Comput Biol* vol 5(1):291–298.

Øyehaug L, Østby I, Lloyd CM et al (2012). Dependence of spontaneous neuronal firing and depolarisation block on astroglial membrane transport mechanisms. *J Comput Neurosci* vol 32(1): 147–165.

Panayiotopoulos, Benbadis S.R., Beran R.G., Berg A.T. (2010). *Atlas of Epilepsies. Volumen I* Editorial Springer.

Panteliadis CP, Vassilyadi P, Fehlert J, Hagel C. (2017). Historical documents on epilepsy: from antiquity through the 20th century. *Brain Dev.* vol 39:457–63.

Puja Patelcorresponding (2020). The evolution of the concepts of seizures and epilepsy: What's in a name?. *Journal List Epilepsia Open.* vol 5(1):22–35 doi: 10.1002/epi4.12375

Robinson PA, Rennie CJ, Rowe DL, O'Connor SC, Wright JJ, Gordon E, et al. (2003). Neurophysical modeling of brain dynamics. *Neuropsychopharmacology.* vol 28(Suppl.1):S74–9.

Rodrigues S, Barton D, Szalai R, Benjamin O, Richardson MP, Terry JR. (2009). Transitions to spike-wave oscillations and epileptic dynamics in a human cortico-thalamic mean-field model. *Journal Computational Neurosciencie* vol 27:507–26.

Ruiz G. E. (2010). *Osciladores no lineales acoplados*. Tesis. Director Rafael Perez Pascual Facultad de Ciencias UNAM.

Sato SS, Dreifuss FE, Penry JK (1983). Long-term follow-up of absence seizures. *Neurology*. vol:33 1590–1595.

Seneviratne U., Cook M., and D'Souza W. (2017). Electroencephalography in the diagnosis in genetic generalized epilepsy syndromes. *Frontiers in neurology*

Shyam K. (2020). Oscillator Death in Sinusoidally Coupled FitzHugh Nagumo Neural Oscillators. Australian New Zealand Control Conference Noviembre 2020 (ANZCC) 26-27.

Soltesz I., Staley K. (2008). *Computational Neuroscience in Epilepsy*. Academic Press is an imprint of Elsevier.

Strogatz, S. H. (1994). *Nonlinear dynamics and Chaos*. Perseus Books Publishing, L.L.C. p.p 130. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, (2005). Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*. vol 46:54–61.

Traynelis SF, Dingledine R (1988a). Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. *J Neurophysiol* vol 59(1):259–276.

Ullah G, Cressman JR Jr, Barreto E et al (2009). The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: II. Network and glial dynamics. *J Comput Neurosci* vol 26(2):171–183.

Wendling F. , Bartolomei F., Bellanger J. J., Chauvel P. (2002). Epileptic fast activities can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *Eur. J. Neurosci.*, vol. 15, vol 9:1499–1508.

WHO, Organization Mundial Transmission Associated with Adult Seizure Vulnerability de la Salud (Fecha de consulta: 30.01.2023) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

Wiebe Samuel (2012). Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, vol 8:669–677. <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2012.181>

Winfree Arthur T. (2001). *The Geometry of Biological Time*". Second Edition. Springer Science Business Media.

Wu C, Sharan AD.(2013). Neurostimulation for the treatment of epilepsy: a review of current

surgical interventions. *Neuromodulation*. vol 16:10–24.

Yina W, Ghanim U, Schiff SJ (2014b). Unification of neuronal spikes, seizures, and spreading depression. *J Neurosci* vol 34(35):11733–11743.

Zangiabadi Nasser, Ladino Lady Diana, Sina Farzad, Orozco-Hernández Juan Pablo, Carter Alexandra y Téllez-Zenteno José Francisco (2019). Deep Brain Stimulation and Drug-Resistant Epilepsy: A Review of the Literature. *Revista Frontiers in Neurology*. vol 10 p.p 601.

Zhao X, Robinson PA. (2017). Neural field model of seizure-like activity in isolated cortex. *Journal Computational Neuroscience*. Junio 42(3):307-321.

Zuckermann EC, Glaser GH. (1968). Hippocampal epileptic activity induced by localized ventricular perfusion with high-potassium cerebrospinal fluid. *Exp Neurol* vol 20:87–110.