



Universitat de les
Illes Balears



Trabajo Fin de Grado

GRADO EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA INDUSTRIAL Y
AUTOMÁTICA

Implementación de modelos neuronales sobre un
simulador eléctrico

MARÍA GONZÁLEZ MUNAR

Tutores

Rodrigo Picos Gayà

Catalina Vich Llompart

Escola Politècnica Superior
Universitat de les Illes Balears
Palma, 17 de julio de 2018

ÍNDICE GENERAL

Índice general	i
Acrónimos	iii
Resumen	v
1 Introducción	1
1.1 Fisiología de la neurona	1
1.2 Propiedades eléctricas	3
1.3 Sistemas dinámicos	6
1.4 Objetivos	10
1.5 Estructura del trabajo	11
2 Modelos matemáticos del comportamiento neuronal	13
2.1 Conceptos generales	13
2.2 Modelo Hodgkin-Huxley	14
2.3 Corriente sináptica	16
2.4 Modelo FitzHugh-Nagumo	16
3 Resultados	19
3.1 Modelo Hodgkin-Huxley	19
3.2 Modelo FitzHugh-Nagumo	28
3.3 Comparación entre las herramientas utilizadas	33
3.4 Aplicación de los modelos	35
4 Conclusiones	41
A MATLAB	43
A.1 Hodgkin-Huxley	43
A.1.1 Ecuación diferencial	44
A.2 FitzHugh-Nagumo	45
A.2.1 Ecuación diferencial	45
A.3 Método Runge Kutta 4	46
A.4 Función de Lyapunov	47
B CADENCE	49
B.1 Hodgkin-Huxley	49
B.2 Canal sináptico	51

B.3 FitzHugh-Nagumo	52
Bibliografía	53

ACRÓNIMOS

HH Hodgkin-Huxley

FHN FitzHugh-Nagumo

GABA Ácido γ -aminobutírico

GABA_A Receptor de ácido γ -aminobutírico tipo A

GABA_B Receptor de ácido γ -aminobutírico tipo B

AMPA Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

NMDA N-metil-D-aspartato

EPSP Excitatory Post-Synaptic Potential

SSDD Sistemas dinámicos

RESUMEN

Este trabajo tiene la finalidad de implementar modelos matemáticos de neuronas utilizando la herramienta Cadence, un simulador eléctrico. Los modelos utilizados son el modelo de Hodgkin-Huxley [1] y el modelo de FitzHugh-Nagumo [2] [3], que son dos de los modelos más usados para reproducir el comportamiento de neuronas biológicas. Para poder entender y ejecutar los modelos neuronales, ha sido necesario un trabajo de lectura con el fin de adquirir los conocimientos necesarios para ejecutar satisfactoriamente los objetivos propuestos. Los conocimientos adquiridos más relevantes se encuentran en el Capítulo 1, donde, en primer lugar, se desarrollan conceptos básicos sobre la fisiología de la neurona (Sección 1.1), seguidamente se explican las propiedades eléctricas de una neurona, que nos permiten modelarla con un circuito eléctrico (Sección 1.2), y finalmente algunos conceptos básicos sobre sistemas dinámicos, que son importantes para entender la evolución de las variables del modelo en función del tiempo (Sección 1.3).

El desarrollo de los modelos matemáticos utilizados se encuentra en el Capítulo 2. Este capítulo comienza por la introducción del circuito estándar para algunos modelos, como es el caso del modelo de Hodgkin-Huxley (Sección 2.1). Posteriormente, en la Sección 2.2 se introduce y se desarrolla el modelo Hodgkin-Huxley (Sección 2.2), seguido por el desarrollo del modelo de la simulación sináptica en la Sección 2.3; por último, en la Sección 2.4, se introduce y desarrolla el modelo de FitzHugh-Nagumo.

En el Capítulo 3 se explica cómo se ha realizado la implementación de los modelos, además de los resultados obtenidos a partir de las simulaciones realizadas para este trabajo. Se ha empezado por el modelo Hodgkin-Huxley (Sección 3.1), explicando cómo se ha implementado el modelo en MATLAB y posteriormente en Cadence. Además, la implementación y los resultados obtenidos a partir de la simulación sináptica también se encuentran en esta sección. La siguiente sección (Sección 3.2) corresponde a la implementación y a los resultados del modelo de FitzHugh-Nagumo. Para finalizar, en la Sección 3.4, se plantea la manipulación de los modelos implementados para buscar el caos como una posible aplicación.

El código utilizado para este trabajo se encuentra en los Anexos A y B.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia una gran parte de los estudios en neurociencia se han centrado en circuitos neuronales y en la organización sináptica para desvelar los secretos del cerebro. El estudio de su comportamiento a nivel de circuito o celular, puede ser interesante tanto para comprender nuestro funcionamiento y facilitar el diagnóstico o la recuperación de enfermedades y lesiones, como para desarrollar herramientas inspiradas en estos sistemas.

A continuación introducimos los conceptos básicos necesarios para comprender y desarrollar la tarea propuesta en este trabajo. Para ello es necesario tener nociones básicas del funcionamiento de una neurona, que se encuentran en la Sección 1.1, de las propiedades que hacen que una neurona pueda ser modelada desde un punto de vista eléctrico, contenidas en la Sección 1.2, y una introducción a los sistemas dinámicos, los cuales son una herramienta que nos ayuda a describir su evolución a lo largo del tiempo, encontrada en la Sección 1.3. Todas las secciones de este capítulo se desarrollan siguiendo los libros [4] y [5], a excepción de que se indique lo contrario.

1.1 Fisiología de la neurona

Las neuronas son las unidades estructurales y funcionales del sistema nervioso. Destacan, entre otras características, por ser capaces de transmitir información rápidamente a largas distancias. Lo consiguen generando diferentes secuencias de pulsos eléctricos llamados potenciales de acción o *spikes*, que se generan a través de señales eléctricas o químicas. En la Figura 1.1 se pueden ver varios ejemplos de neuronas.

En 1887, S. Ramón y Cajal propuso la *doctrina de las neuronas*, en la cual describió la morfología y la conectividad entre las células del sistema nervioso, que posteriormente fueron llamadas *neuronas* por H.W.G. Waldeyer en 1891.

Las partes más destacadas de una neurona son: el árbol dendrítico, el cual se compone por dendritas, que son las ramificaciones que reciben los impulsos de otras neuronas. El cuerpo celular de la neurona, llamado soma, y el axón, mediante el cual se

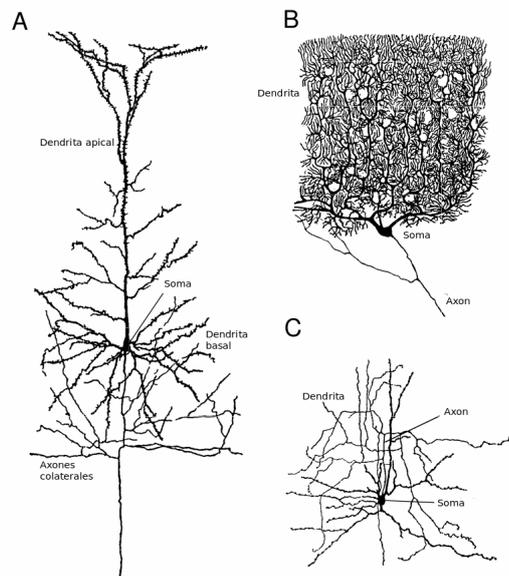


Figura 1.1: Partes de tres tipos diferentes de neuronas: (A) Célula piramidal cortical. (B) Célula Purkinje del cerebelo. (C) Célula estrellada del córtex cerebral. Dibujo de S. Ramón y Cajal (1911); figura de Dowling (1992)

envían los impulsos hacia otras neuronas. Finalmente, los contactos entre diferentes neuronas se llaman sinapsis. Dichos componentes se pueden ver en la Figura 1.1.

Canales iónicos

Una de las características fisiológicas más destacadas de las neuronas es la variedad de canales iónicos (poros) que permiten que los iones, normalmente sodio (Na^{2+}), potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}) y cloro (Cl^-), entren y salgan de la célula. Estos canales se sitúan en la membrana celular y se abren o se cierran dependiendo de diversos factores, como la diferencia de concentración iónica entre el interior y el exterior de la célula.

Sinapsis

En el caso de que se haya producido un *spike* en una neurona, éste se traslada a través del axón hasta la parte terminal de éste, llegando hasta la sinapsis, transmitiéndose así información a la otra neurona con la que está conectada. La neurona que transmite la información se llama *presináptica* mientras que la que recibe la información se llama *postsináptica*.

Existen dos tipos de sinapsis: La sinápsis química, en la cual se transmiten unas moléculas llamadas neurotransmisores, y la sinapsis eléctrica, en la cual se transfieren iones.

La **sinapsis química** comienza cuando un *spike* llega a un extremo del axón y provoca que las pequeñas vesículas que contienen los neurotransmisores los liberen. En esta sinapsis las neuronas están cerca entre ellas, dejando un pequeño espacio llamado

espacio sináptico, lugar dónde se liberan los neurotransmisores. Los neurotransmisores son acoplados a los receptores localizados en la neurona postsináptica, de forma que se completa la transmisión del *spike*. Dependiendo del tipo de neurotransmisores liberados, éste contribuye a que la neurona postsináptica se excite o se inhiba:

- **Glutamato** es el neurotransmisor excitatorio más presente en el sistema nervioso central. Al llegar a la neurona postsináptica facilita la acción de los neurotransmisores excitatorios, provocando así que la respuesta de la neurona postsináptica sea de excitación. Sus receptores son AMPA y NMDA. Los receptores AMPA activan y desactivan la corriente rápidamente mientras que los receptores NMDA activan y desactivan la corriente lentamente.
- **GABA** es el neurotransmisor inhibitorio más presente en las sinapsis de casi todas las partes del cerebro. Al llegar a la neurona postsináptica frena la acción de los neurotransmisores excitatorios, provocando así que la respuesta de la neurona postsináptica sea de inhibición. Sus receptores son $GABA_A$ y $GABA_B$, entre las cuales $GABA_A$ responde de una forma más rápida que $GABA_B$.

La **sinapsis eléctrica** se produce cuando existe una diferencia entre la concentración de iones de ambas neuronas. Corresponde a una parte considerablemente pequeña de las sinapsis ocurridas en nuestro cerebro en proporción a las sinapsis químicas, por lo que esta sinapsis no se tendrá en cuenta para realizar este trabajo. Es decir, al implementar la parte de la sinapsis en este trabajo, nos centraremos en los modelos eléctricos equivalentes a la sinapsis químicas.

1.2 Propiedades eléctricas

Potencial de membrana

La diferencia de potencial entre el medio extracelular y el interior de una neurona provocada por la concentración de iones, recibe el nombre de potencial de membrana. Es la señal que tomamos como referencia para saber el estado en el que la neurona se encuentra. En condiciones de reposo, el potencial de membrana está alrededor de -65mV respecto al exterior. En estas condiciones decimos que la neurona está polarizada.

Como se ve en la Figura 1.2 (extraída de [5]), en la membrana se encuentran bombas de iones que controlan el gradiente de la concentración, de forma que contribuyen a que exista esta diferencia de potencial. En (a) se crea una fuerza potencial causada por el gradiente de la concentración de iones de potasio (b) hasta que las fuerzas eléctricas y las de difusión para el K^+ llegan a un equilibrio llamado potencial de Nernst (c). Así, permitiéndole que fluyan iones cargados positivamente hacia fuera de la célula se provoca que el potencial de membrana sea más negativo, el cual es un proceso llamado hiperpolarización. Cuando la corriente de iones va hacia dentro de la célula, el proceso se llama despolarización, el cual provoca que el potencial de membrana pueda llegar a ser incluso positivo.

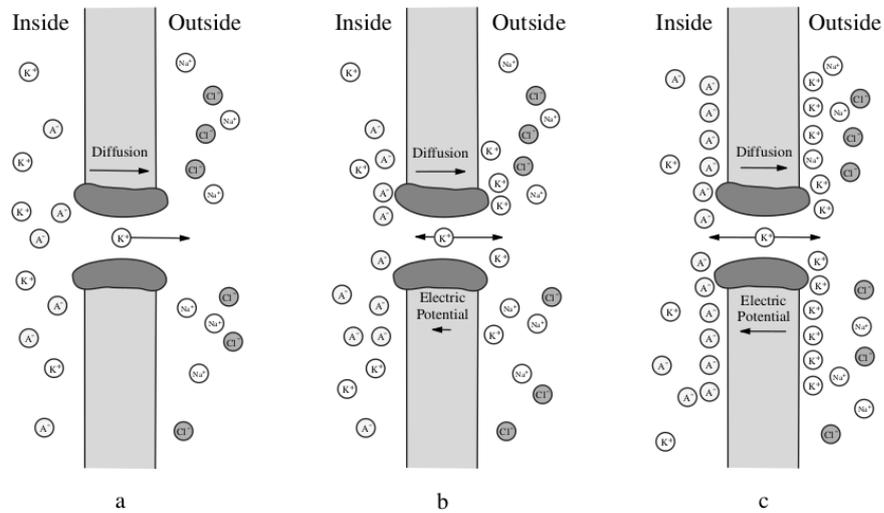


Figura 1.2: Difusión de iones de K^+ por el gradiente de la concentración a través de la membrana (a) que crea una fuerza potencial en la dirección opuesta (b) hasta que las fuerzas eléctricas y las de difusión para el K^+ llegan a un equilibrio llamado potencial de Nernst (c). Figura extraída de [5].

Potencial de acción

Cuando una neurona recibe un impulso, su potencial de membrana sufre una pequeña fluctuación provocada por la entrada de iones positivos. Dicha fluctuación es conocida con el nombre de *excitatory post-synaptic potential*, EPSP.

Si dicha fluctuación (o la unión de sucesivas EPSPs) es lo suficientemente elevada como para que el potencial de membrana supere un cierto valor umbral o *threshold*, el potencial de membrana se eleva drásticamente provocando una fluctuación de alrededor de los 100 mV . En este caso se dice que tiene lugar un potencial de acción, también conocido con el nombre de *spike*, el cual suele tener una duración de 1 ms aproximadamente.

Durante algunos milisegundos después de que se haya generado un *spike*, es imposible que se genere otro a pesar de recibir suficientes impulsos como para que su potencial de membrana supere el umbral partiendo del estado de reposo. A este intervalo de tiempo se le llama periodo refractario absoluto. Después de este periodo deja de ser imposible, pero sí difícil provocar otro *spike* durante algunos milisegundos. A este segundo intervalo de tiempo se le llama periodo refractario relativo.

Los elementos descritos en esta sección se representan en la Figura 1.6, donde se pueden ver dos EPSP; uno aislado en (a), mientras que el otro precede a un *spike* en (b). Además, también se pueden ver otros elementos explicados en la Sección 1.3 de este capítulo. Los *spikes* juegan un papel importante en la comunicación neuronal porque son fácilmente propagables a lo largo de grandes distancias, ya que se van regenerando a lo largo del axón. Sin embargo, los EPSP se atenúan severamente a lo largo de cortas distancias.

Capacidad de membrana

La membrana, al ser una capa eléctricamente impermeable, provoca que el interior se aisle respecto del exterior. Además, suele haber un exceso de concentración de carga negativa dentro de una neurona. Este exceso provoca que los iones se acumulen en la superficie interior de la membrana, atrayendo una densidad igual de iones positivos del medio extracelular a la superficie exterior de la membrana, comportándose así como un condensador. Si se considera que c_m es la capacidad de membrana por unidad de superficie, A el área de su superficie y C_m la capacidad total de la membrana, se tiene que $C_m = c_m A$. Típicamente, el valor de C_m es aproximadamente de $1 nF$.

Corriente y conductancia

Así como se han definido anteriormente los canales iónicos, los cuales controlan el flujo de iones, se puede hablar de corriente iónica (I_i) como la densidad del flujo de iones que pasa por cada uno de los canales iónicos. Así mismo, también es necesario hablar de la corriente de fuga (I_L), necesaria para mantener el equilibrio, y la corriente sináptica (I_{syn}), que es la que proviene de otras neuronas. Finalmente, se puede hablar de una corriente externa o aplicada (I_{app}), que se puede interpretar como un estímulo que se presenta al cerebro (una imagen, un sonido, ...).

Para que exista la corriente debe haber una resistividad. La inversa de la resistividad, y la variable con la que trabajaremos, es la conductancia. Consideraremos tres tipos de conductancias: la conductancia iónica, la conductancia de fuga, y la conductancia sináptica, las cuales están relacionadas a las corrientes I_i , I_L , I_{syn} , respectivamente. En el caso de la corriente aplicada, ésta vendrá dada por una función ya prefijada que dependerá del tiempo o será supuesta constante.

Las conductancias iónicas (g_{ion}) son valores que varían en función de las proteínas que atraviesan la membrana celular, las cuales permiten el intercambio de iones entre el interior y el exterior de la célula. Éstas se modelan a través de las *gating variables*, que a su vez suelen depender del potencial de membrana. Esas variables aleatorias se pueden definir como la probabilidad de que se abran o se cierren los canales iónicos a los que están asociados esos valores, dependiendo de si son conductancias persistentes o transitorias.

Las conductancias persistentes son aquellas cuyo funcionamiento depende de un único mecanismo dependiente del voltaje, por ejemplo, para el canal de K^+ del modelo HH el mecanismo de abertura del canal, mientras que las conductancias transitorias son aquellas que funcionan según dos mecanismos dependientes de voltaje opuestos, por ejemplo, para el canal de Na^{2+} del modelo HH, un mecanismo de abertura del canal y otro de bloqueo. En la Figura 1.3 se pueden ver dos posibles estados de un canal controlado por las *gating variables* n , m y h . En el Panel (A) se representan dos configuraciones de un canal asociado a una conductancia persistente, evitando el paso de iones (canal cerrado, izquierda) y otro permitiéndolo (canal abierto, derecha). En el Panel B, se encuentran tres configuraciones de un canal asociado a una conductancia transitoria, donde se pueden observar la puerta de activación, representada con un segmento, y la de inactivación, representada con una bola. Ambas configuraciones de la izquierda y la derecha no permiten el paso de iones mientras que la central sí.

La conductancia de fuga (g_L) es el valor que provoca la corriente (I_L) en el caso de

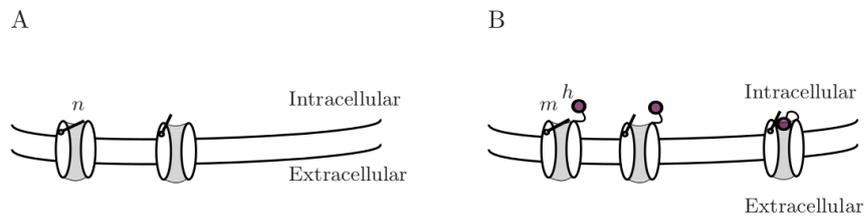


Figura 1.3: Representación de diferentes canales iónicos dependiendo de las *gating variables* asociadas a cada canal. En A se representa un canal cerrado (izquierda) y otro abierto (derecha) asociados a una conductancia persistente. En B se representan canales asociados a una conductancia transitoria donde la puerta de activación se representa con un segmento y la de inactivación con una bola. En la configuración de la izquierda y la derecha no se permite el flujo de iones mientras que en central sí. Dibujado por C. Vich en [6].

que el potencial de membrana sea diferente del potencial de equilibrio. Usaremos el valor g_L como un parámetro constante, siguiendo [6].

Las conductancias sinápticas (g_{syn}) describen la cantidad de información que una neurona recibe procedente de otras neuronas. Este tipo de conductancias dependen de la probabilidad de que los neurotransmisores sean liberados al espacio sináptico y de la probabilidad de que, una vez se ha dado la liberación, la neurona postsináptica permita la entrada de éstos.

1.3 Sistemas dinámicos

Un sistema dinámico consiste en un conjunto de variables que describen la evolución de uno o más estados en función del tiempo. Según lo que se ha explicado hasta ahora, se puede deducir que el comportamiento de las neuronas se puede describir como un sistema dinámico.

El estado de la neurona se puede describir por su potencial de membrana, V_m , tal y como se ha dicho anteriormente, y en el caso de los modelos basados en conductancias, como por ejemplo el modelo HH, unas variables llamadas *gating variables*, que están asociadas a las probabilidades de que cada uno de los canales iónicos estén abiertos o cerrados. Otro ejemplo podría ser el modelo FHN, el cual es una reducción de las variables del modelo HH para convertirlo en un sistema bidimensional y facilitar así su estudio.

Desde el punto de vista dinámico, las neuronas son excitables porque están cerca de una transición llamada bifurcación. Dicha bifurcación se da cuando aumenta la corriente que recibe una neurona, pasando de estar inactiva a generar uno o varios impulsos eléctricos, conocidos como *spikes*. Además, dependiendo del grado de exactitud requerido y del número de variables utilizadas, puede ser un sistema más o menos sencillo de modelar.

Por otra parte, el sistema que define el comportamiento neuronal se trata de un sistema no lineal. Por ello, se puede conseguir una respuesta caótica manipulando las

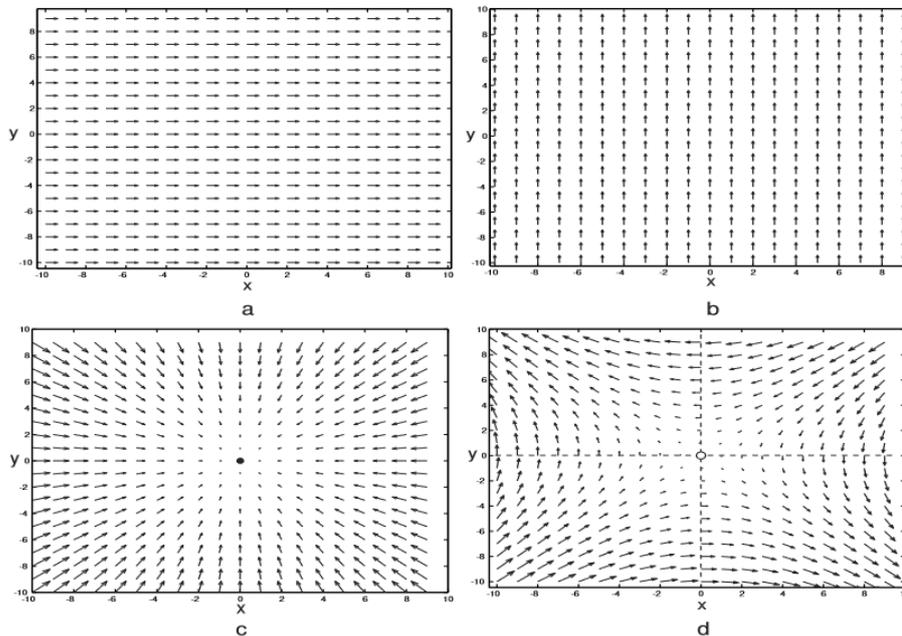


Figura 1.4: Ejemplos de campos vectoriales. Figura extraída de [5]

variables o condiciones iniciales del sistema. El caos es un objeto de estudio interesante desde diferentes puntos de vista de la ciencia, ya que, en muchos casos, nos permite predecir el estado de sistemas aparentemente aleatorios de una forma determinista.

Sistemas bidimensionales

Los sistemas dinámicos bidimensionales suelen constar de dos ecuaciones diferenciales que describen la evolución de dos variables ($x(t)$, $y(t)$). En este caso, es común representar cómo evoluciona cada variable en función de la otra en un mismo plano para obtener información útil del sistema. Esta representación, explicada con detalle más adelante en esta sección, se llama retrato de fase.

Para cada valor de $x(t)$ e $y(t)$, existe un vector que nos indica la dirección de cambio de las variables dentro del retrato de fase. El conjunto de vectores para un determinado rango de $x(t)$ e $y(t)$ se llama *campo vectorial*. Varios ejemplos de ellos se encuentran en la Figura 1.4.

En la Figura 1.4a y la Figura 1.4b, encontramos campos vectoriales constantes. En el caso de la Figura 1.4c encontramos un punto atractor, el cual atrae el sistema hacia él (todas las direcciones del campo vectorial tienden hacia este punto). Para el caso de la Figura 1.4d, se pueden observar una dirección de entrada ($y = x$) y otra de salida ($y = -x$). Éste es el caso del punto de silla (también llamado *saddle point*).

Los conjuntos de puntos donde cada una de las componentes del campo vectorial se reducen a cero, se denominan *nullclines*. Si el campo vectorial tiene más de una componente, el punto donde intersectan las nullclines son los llamados *puntos de equilibrio*, como sería el caso del punto atractor visto en 1.4c o el punto de silla en 1.4d.

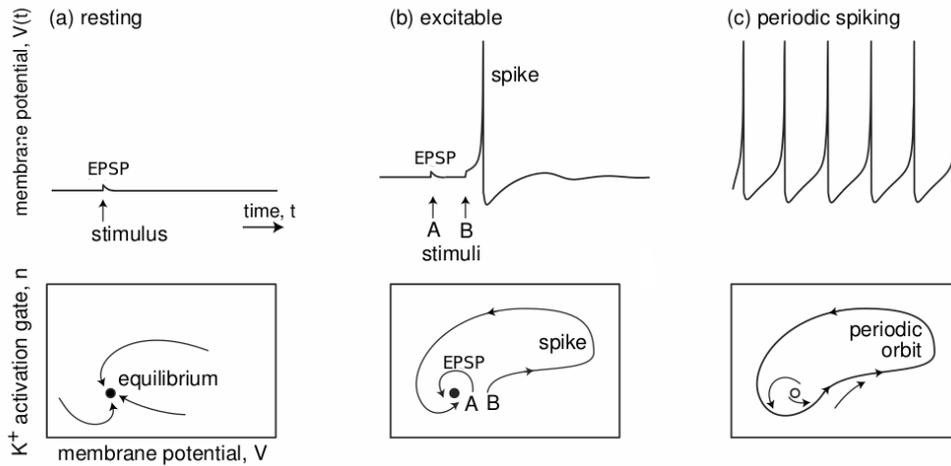


Figura 1.6: Tres retratos de fase para el plano de V_m y n , la *gating variable* asociada a K^+ . Se presentan diferentes estados: los asociados a un equilibrio estable, i.e. equilibrio (a) y excitable (b), y una órbita periódica atractora asociada al límite de ciclo estable, (c). Figura extraída de [5].

brio, llamado *attractor*. La descripción cualitativa de estas trayectorias, es el llamado *retrato de fase*.

Una propiedad fundamental de las neuronas es su excitabilidad, ilustrada en la Figura 1.6. Grandes perturbaciones en el potencial de membrana, como es el caso de 1.6(b), se amplifican y dan como resultado un *spike*. Por otra parte, las pequeñas perturbaciones del potencial de membrana que no superan el umbral, provocan un ligero alejamiento respecto al equilibrio sin llegar a ser *spikes*. Éstas corresponden a un EPSP, concepto explicado en la Sección 1.2 e ilustrado en el retrato de fase en 1.6(a).

Si inyectamos suficiente corriente externa en la neurona, la llevamos a un estado en el cual presenta una actividad periódica. Desde el punto de vista de los SSDD, el estado de la neurona pasa a tener un ciclo límite estable, también conocido como órbita periódica estable, como se puede ver en la Figura 1.6c.

Bifurcación

Para conseguir los diferentes retratos de fase, podemos utilizar diferentes valores para la corriente aplicada, I_{app} , la cual suponemos constante durante toda la simulación. Si jugamos con estos valores, nos daremos cuenta de que existe un intervalo de valores de I_{app} que corresponde con la transición entre el equilibrio y la actividad de *spikes*. Desde el punto de vista de los SSDD, esta transición corresponde a la *bifurcación* de la dinámica neuronal, i.e., un cambio cualitativo del retrato de fase del sistema.

Dos bifurcaciones importantes en neurociencia son la bifurcación de SNIC y la bifurcación tipo HOPF. Éstas describen las neuronas tipo I y II, respectivamente. Su comportamiento se puede observar en la Figura 1.7, donde se ven dos diagramas de bifurcación, obtenidos tras aplicar un barrido de corrientes constantes a dos neuronas distintas, y obteniendo la frecuencia de *spikes* con la que responden. En la figura de la

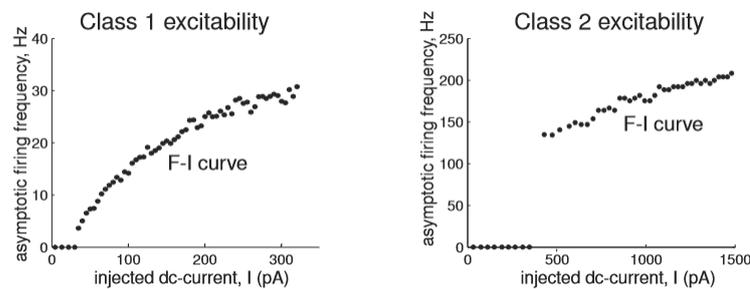


Figura 1.7: Curvas de frecuencia de *spike*-intensidad (F-I) de neuronas corticales piramidales. La curva de la izquierda corresponde a una neurona de tipo I (bifurcación de SNIC), donde la bifurcación se encuentra alrededor de 40 pA , y la curva de la derecha corresponde a una neurona de tipo II (bifurcación de HOPF), donde la bifurcación se encuentra alrededor de 350 pA . Figura extraída de [5]

izquierda (Class 1 excitability) se muestra una bifurcación tipo SNIC, que se caracteriza por mostrar una evolución continua durante el proceso. Por contra, la figura de la derecha muestra una bifurcación tipo HOPF (Class 2 excitability), que presenta una discontinuidad en el punto de bifurcación.

Estabilidad

Como se ha explicado hasta ahora, los SSDD se pueden clasificar básicamente en estables e inestables. Son *estables* cuando la trayectoria tiende a un punto o una órbita, mientras que son *inestables* cuando las trayectorias del mismo sistema, en condiciones iniciales diferentes, acaban divergiendo. Además de estas dos clasificaciones, se puede encontrar una tercera clasificación: los sistemas *caóticos*.

Estos sistemas se caracterizan por presentar soluciones que se mueven en torno al atractor de manera irregular. Pasado el tiempo, las diferentes trayectorias no son cercanas, aunque suelen ser cualitativamente similares.

1.4 Objetivos

El objetivo de este trabajo es simular el comportamiento neuronal en un simulador eléctrico como contribución a la investigación en el área de la neurociencia computacional. Para ello se han modelado neuronas utilizando el modelo de Hodgkin-Huxley [1], HH, y el modelo de FitzHugh-Nagumo [2] [3], FHN, una simplificación del anterior. Con el fin de acomodarse con los modelos, se ha comenzado por su implementación utilizando MATLAB, ya que ha sido una herramienta principal a lo largo del grado. Sin embargo, Cadence era una herramienta desconocida, al igual que el lenguaje Verilog-A utilizado. De esta forma, ha servido como puente entre los modelos matemáticos y su implementación en un lenguaje de descripción hardware, como es Verilog-A.

1.5 Estructura del trabajo

El desarrollo de los modelos matemáticos utilizados se encuentra en el Capítulo 2. Este capítulo comienza por la introducción del circuito estándar para algunos modelos, como es el caso del modelo de Hodgkin-Huxley (2.1). Posteriormente, en la sección 2.2 se introduce y se desarrolla el modelo Hodgkin-Huxley, seguido por el desarrollo del modelo de la simulación sináptica en la sección 2.3; por último, en la sección 2.4, se introduce y desarrolla el modelo de FitzHugh-Nagumo.

En el Capítulo 3 se explica cómo se ha realizado la implementación de los modelos, además de los resultados obtenidos a partir de las simulaciones realizadas para este trabajo. Se ha empezado por el modelo Hodgkin-Huxley(3.1), explicando cómo se ha implementado el modelo en MATLAB y posteriormente en Cadence. Además, la implementación y los resultados obtenidos a partir de la simulación sináptica también se encuentran en esta sección. La siguiente sección (Sección 3.2) corresponde a la implementación y a los resultados del modelo de FitzHugh-Nagumo. Para finalizar, en la sección 3.4, se plantea la manipulación de los modelos implementados para buscar el caos como una posible aplicación.

El código utilizado para este trabajo se encuentra en los anexos A y B.

MODELOS MATEMÁTICOS DEL COMPORTAMIENTO NEURONAL

En este capítulo se introducen los modelos matemáticos utilizados a fin de simular el comportamiento neuronal. Con el fin de asegurar la corrección de la implementación, se han seguido los conceptos desarrollados en el Capítulo 1, provenientes de la búsqueda bibliográfica previa a la implementación de los modelos.

2.1 Conceptos generales

A la hora de reproducir sistemas complejos compuestos por neuronas, se necesitan modelos matemáticos que permitan simular su comportamiento. Por lo general se aprovechan las características eléctricas de una neurona, como el comportamiento capacitivo, las corrientes iónicas y el potencial de membrana, a fin de construir un circuito equivalente funcionalmente, como el que se muestra en la Figura 2.1:

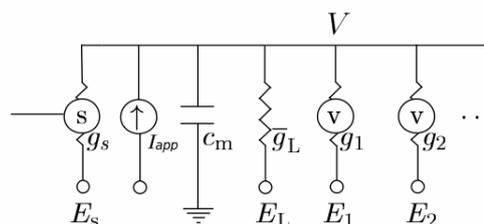


Figura 2.1: Representación del circuito equivalente para el modelo de una neurona que puede recibir impulsos sinápticos o de una corriente inyectada. Figura obtenida de [4].

Dadas estas características, el cambio de potencial de membrana en cada instante

de tiempo viene dado por la siguiente ecuación diferencial:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -i_m + I_{app} + I_{syn} \quad (2.1)$$

Donde i_m es la suma de las corrientes iónicas a través de la membrana, C_m es la capacidad total de la membrana, I_{app} es la corriente aplicada e I_{syn} es la corriente sináptica. Aprovechando este tipo de descripción, se pueden simular sistemas de gran tamaño de manera relativamente sencilla. Dos de los modelos más usados son el Hodgkin-Huxley [1] y el FitzHugh-Nagumo [2], que es una simplificación del anterior. Dada su relativa sencillez y popularidad, estos son los dos modelos que se van a implementar en este trabajo.

2.2 Modelo Hodgkin-Huxley

Uno de los modelos más importantes en neurociencia computacional es el modelo HH [1], extraído del estudio del axón gigante de un calamar. En este estudio se determinó que las corrientes predominantes eran las de K^+ y las de Na^+ . Por tanto, la corriente iónica total i_m será la suma de las corrientes debidas a estos iones (I_K , I_{Na}), más una corriente que representa posibles pérdidas I_L .

Para estimar i_m , es necesario conocer las conductancias g_i y el potencial de equilibrio E_i para cada canal $i = (Na, K, L)$. Así, obtenemos:

$$i_m = \sum_i^n g_i (V - E_i) \quad (2.2)$$

Para estimar el potencial de equilibrio, E_i , se utiliza la ecuación de Nernst, la cual no es objeto de estudio para este trabajo.

Para estimar el valor de las conductancias, g_i , es necesario separar entre conductancias persistentes y transitorias tal y como se ha descrito en el Capítulo 1.

- En el caso de las *conductancias persistentes* usamos una única *gating variable*, n , asociada en nuestro modelo al canal K^+ . Su valor aumentará siempre que el potencial de membrana aumente, pero también dependerá del número de eventos independientes que pueden provocar la abertura del canal, k . En este caso, la probabilidad de que el canal K^+ esté abierto, en tanto por uno, será la indicada en la ecuación (2.3), donde $k = 4$ [1].

$$P_K = n^k \quad (2.3)$$

Describimos las transiciones de cada puerta de este tipo en un sistema en el que, para un valor determinado de $\alpha_n(V)$, la puerta pasará de cerrada a abierta, mientras que para un valor determinado de $\beta_n(V)$, la puerta pasará de abierta a cerrada. Si sabemos que n es la probabilidad de que dicha puerta esté abierta, obtenemos:

$$\frac{dn}{dt} = \phi(\alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n) \quad (2.4)$$

Para describir $\alpha_n(V)$ y $\beta_n(V)$, se utilizan las siguientes ecuaciones, según el trabajo realizado por Wang Buzsaki [8]:

$$\alpha_n(V) = 0,01 \frac{V+34}{1-\exp(-\frac{V+34}{10})} \quad (2.5)$$

$$\beta_n(V) = 0,125 \exp(-\frac{V+44}{25}) \quad (2.6)$$

- Para el caso de las *conductancias transitorias*, usamos las dos gating variables m y h asociadas en nuestro modelo al canal Na^{2+} . Para este tipo de canal existen dos tipos de procesos: uno de abertura del canal (m) y otro que bloquea el canal (h). Esto significa que los dos procesos tienen un comportamiento opuesto, i.e., si el potencial de membrana aumenta, m aumenta mientras que h disminuye. Si el potencial de membrana disminuye, entonces h aumenta mientras que m disminuye. En el caso concreto del canal Na^{2+} , la probabilidad de que éste esté abierto, en tanto por uno, será la indicada en la ecuación (2.7), donde $k = 3$ [1].

$$P_{Na} = m^k h \quad (2.7)$$

Describimos las transiciones de cada puerta de este tipo de forma análoga a n para el valor de m . Para el valor de h , se describe de forma opuesta, i.e., mientras $\alpha_h(V)$ aumenta y $\beta_h(V)$ disminuye, el valor de $\alpha_m(V)$ disminuye y $\beta_m(V)$ aumenta. Si sabemos que m es la probabilidad de que dicha puerta esté abierta y h es la probabilidad de que dicha puerta esté bloqueada, obtenemos:

$$\frac{dm}{dt} = \phi(\alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m) \quad \frac{dh}{dt} = \phi(\alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h) \quad (2.8)$$

Para describir $\alpha_m(V)$, $\beta_m(V)$, $\alpha_h(V)$ y $\beta_h(V)$, se utilizan las siguientes ecuaciones, según el trabajo realizado por Wang Buzsaki [8]:

$$\alpha_m(V) = 0,01 \frac{V+33}{1-\exp(-\frac{V+33}{10})} \quad \beta_m(V) = 4 \exp(-\frac{V+58}{12}) \quad (2.9)$$

$$\alpha_h(V) = 0,07 \exp(-\frac{V+50}{10}) \quad \beta_h(V) = \frac{1}{\exp(\frac{V+20}{10})} \quad (2.10)$$

Así pues, el valor de las conductancias en cada unidad de tiempo, se obtienen multiplicando la conductancia máxima (\bar{g}_{ion}) por la probabilidad de que esa puerta esté abierta o cerrada (P_K o P_{Na}).

Como se puede observar, las ecuaciones (2.5), (2.9) y (2.10) son estructuralmente iguales, pero los valores han sido modificados con tal de cumplir con la fisiología de cada canal.

Así, el modelo HH nos da el valor de la corriente que atraviesa la membrana i_m como la suma de las corrientes iónicas más la corriente de fuga,¹

$$i_m = \bar{g}_L(V - E_L) + \bar{g}_K n^4(V - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h(V - E_{Na}). \quad (2.11)$$

Para obtener el potencial de membrana usamos la ecuación (2.1) y obtenemos:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} (I_{app} + I_{syn} - \bar{g}_L(V - E_L) - \bar{g}_K n^4(V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h(V - E_{Na})) \quad (2.12)$$

¹Los valores utilizados para las conductancias máximas son $\bar{g}_L = 0,1 \mu S / mm^2$, $\bar{g}_{Na} = 45 \mu S / mm^2$ y $\bar{g}_K = 18 \mu S / mm^2$. Los valores de potencial de equilibrio de los canales utilizados han sido: $E_L = -65 mV$, $E_{Na} = -55 mV$ y $E_K = -80 mV$, siguiendo la simulación de una neurona piramidal por Wang Buzsaki [8]

2.3 Corriente sináptica

Tal y como se ha especificado en la Sección 1.2, la conductancia sináptica se comporta de forma análoga a los canales iónicos, por lo que se puede reproducir su comportamiento de una forma similar [4], i.e, una conductancia cuyo valor real depende de una variable aleatoria, que en nuestro caso será P_s . Las ecuaciones utilizadas son las ecuaciones (2.13) para la variable aleatoria y (2.14) para el valor de la corriente de salida.

$$\frac{dP_s}{dt} = \alpha_s \frac{1}{1 + \exp(-\frac{V_{pre}-20}{2})} - \frac{P_s}{\tau_s} \quad (2.13)$$

$$I_{out} = g_{syn} P_s (V - V_{syn}) \quad (2.14)$$

Donde P_s es la probabilidad de que el *canal sináptico* esté abierto, α_s y τ_s determinan el comportamiento de la abertura y del cierre respectivamente, utilizadas en este trabajo como constantes. Los valores utilizados para esta simulación se han obtenido de [9], donde se diferencia entre neuronas inhibitoras y excitadoras ². En concreto, el tipo de transmisión excitadora para la que se ha modelado el canal es para el receptor de tipo AMPA, mientras que para simular la transmisión inhibitora se ha tomado como referencia el receptor de tipo GABA.

Con el fin de reproducir la sinapsis lo más realista posible en estas condiciones, será necesario condicionar las conductancias a los *spikes* recibidos por el canal.

2.4 Modelo FitzHugh-Nagumo

El modelo de FitzHugh-Nagumo [2] [3], FHN, es uno de los modelos más básicos para estudiar la dinámica neuronal debido a su simplicidad, ya que el sistema se compone solamente de dos variables y tres parámetros. Este modelo fue obtenido como resultado de simplificar las ecuaciones del modelo HH [1], de forma que se puede considerar fisiológicamente correcto. Dichas simplificaciones son las siguientes:

- La variable m se altera rápidamente en comparación a las variables n y h , por lo que se supone que ha llegado al estado estacionario.
- Las variables n y h tienen una dinámica similar, por lo que: $1 - h(t) = an(t)$.

Si suponemos que $y = 1 - h = an$ y sustituimos en las ecuaciones de HH nos queda un sistema de dos ecuaciones, (2.15) y (2.16), cuyas nullclines se muestran en la Figura 2.2.

$$C_m \frac{dV}{dt} = I - \bar{g}_L(V - E_L) - \bar{g}_K \frac{y^4}{a} (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m_\infty^3 (1 - y)(V - E_{Na}) \quad (2.15)$$

$$\frac{dy}{dt} = -\alpha_y(1 - y) + \beta_y y \quad (2.16)$$

²Los valores utilizados para la sinapsis excitadora son: $\alpha_s = 3,48$, $\tau_s = 2$ y $V_{syn} = 0$. Para la sinapsis inhibitora son: $\alpha_s = 1$, $\tau_s = 10$ y $V_{syn} = -70mV$.

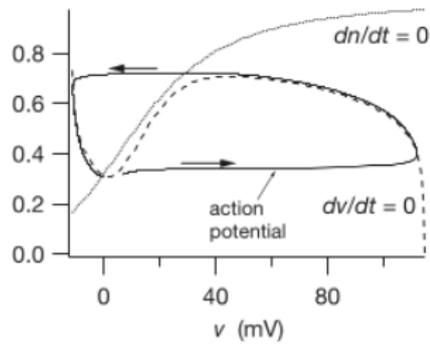


Figura 2.2: Nullclines de las ecuaciones de HH. Obtenidas para $I_{app} = 0$. Nótese que n se corresponde a nuestra variable y Extraídas de [10]

Con el fin de reproducir la dinámica de las nullclines obtenidas a partir de la simplificación anterior, se establecen las siguientes ecuaciones:³

$$\dot{V} = V(V - \alpha)(1 - V) - y + I_{app} \quad (2.17)$$

$$\dot{y} = \varepsilon(V - \gamma y) \quad (2.18)$$

Donde V representa el potencial de membrana e y representa la variable de recuperación.

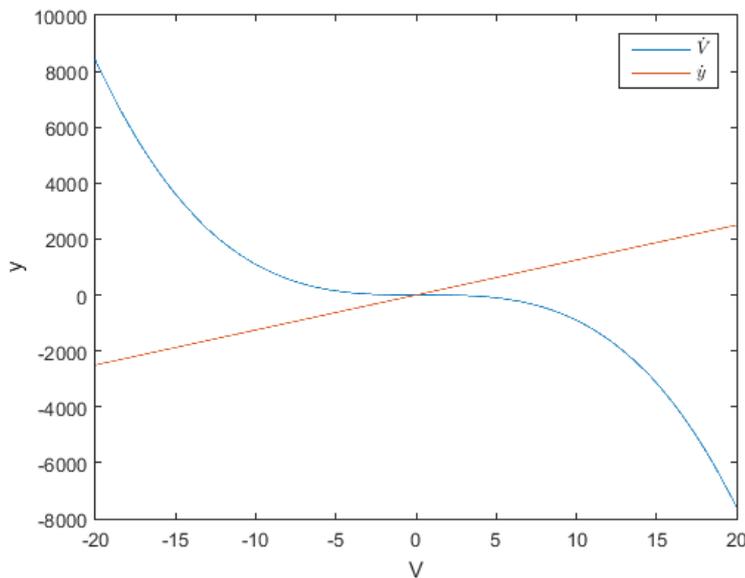


Figura 2.3: Nullclines obtenidas en MATLAB a partir de igualar las ecuaciones (2.17) y (2.18) a cero. Obtenidas para $I_{app} = 0$.

³Los valores utilizados son una ligera modificación de [11], en el cual $\alpha = -0,1, \varepsilon = 0,01, \gamma = 0,008$ y las condiciones iniciales para x e y son iguales a 0.

RESULTADOS

En este capítulo presentamos los resultados obtenidos en MATLAB y en Cadence después de realizar distintas simulaciones. En la Sección 3.1 se explica la implementación HH. Además, se muestra también la implementación del canal sináptico en Cadence (Sección 3.1). En la Sección 3.2 se muestran las partes relevantes del código utilizado para simular el modelo de una neurona FHN. Posteriormente, en la Sección 3.3 se comparan ambas herramientas y, finalmente, en la Sección 3.4 se plantea la aplicación de estos modelos para encontrar el caos en su dinámica.

3.1 Modelo Hodgkin-Huxley

Para las simulaciones realizadas, se ha seguido lo descrito en la Sección 2.2. Para ello, se han utilizado los valores especificados en la Tabla 3.1 a menos que se haya indicado lo contrario. Dichos valores se han obtenido de [8].

Parámetro	Valor asignado	Variable	Condición inicial
g_K	$18 \mu S$	m	0.1
g_{Na}	$45 \mu S$	n	0.1
g_L	$0.1 \mu S$	h	0.9
ϕ	4	V_m	$-65 mV$
E_K	$-80 mV$		
E_{Na}	$55 mV$		
E_L	$-65 mV$		
C	$1 nF$		

Cuadro 3.1: Valores utilizados para el modelo de HH obtenidos de [8].

Implementación en MATLAB

Con el fin de simular el comportamiento neuronal descrito por el modelo de HH en MATLAB, se han escrito las ecuaciones diferenciales descritas en la Sección 2.2, las cuales hacen referencia a la dinámica de las *gating variables* (m , n , h), además del potencial de membrana V . Estas ecuaciones son integradas usando como método numérico un Runge Kutta de orden 4 de un paso fijo de $0,05\text{ ms}$. Dicha función, llamada desde el programa principal, computa la evolución temporal de las variables de una segunda función que tiene incluidas las ecuaciones diferenciales. Tanto el programa principal, como la función que contiene las ecuaciones diferenciales y la función Runge Kutta 4 se encuentran en el Anexo A.

En la Figura 3.1 se muestra la evolución temporal de las variables dinámicas descritas en el modelo HH. Como ejemplo, al aplicar una corriente constante de 0.5 mA a la neurona HH, se puede observar que alrededor de los 26 ms , el potencial de membrana aumenta bruscamente en (A), causando el *spike*. Dicho efecto viene dado por la subida abrupta de la variable m que describe la activación de Na^{2+} . Así mismo, justo en el momento en el que esta variable se activa, como se puede ver en (B), la variable que expresa la inactivación del canal Na^{2+} (h), disminuye lentamente, dando oportunidad a que las variables m y h sean cercanas a 0.7 , lo cual produce que el flujo de iones de Na^{2+} aumente considerablemente, provocando una fluctuación importante en el potencial de membrana. Esta fluctuación es el *spike* provocado. En el momento en el que h llega a 0 , la conductancia del canal Na^{2+} se desactiva. A su vez, el aumento del potencial de membrana, provoca la activación de la conductancia del canal K^+ , elevando n y causando la apertura del canal K^+ justo en el momento en que el potencial

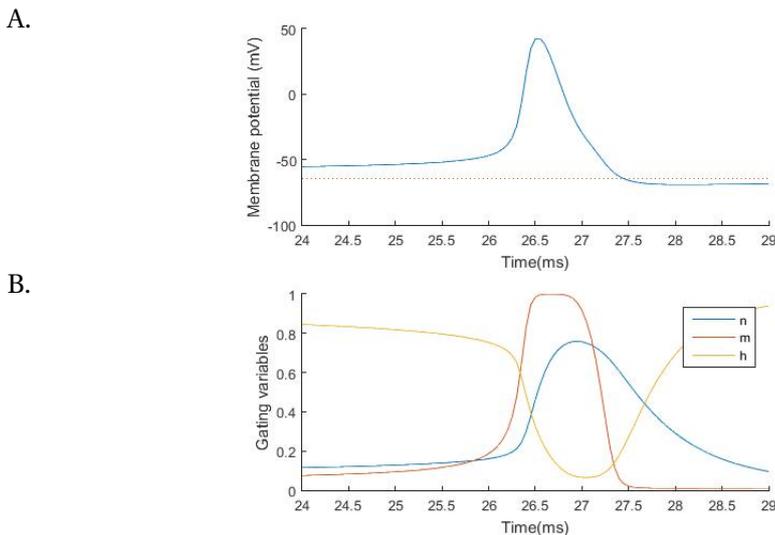


Figura 3.1: Potencial de acción en (A) junto a su potencial de equilibrio marcado en línea de puntos. En (B) se encuentra la evolución de las *gating variables* n , m y h . Obtenido en MATLAB a partir de las ecuaciones descritas en el Capítulo 2 y una corriente constante I_{app} de 0.5 mA .

de membrana consigue su máximo (26,5 ms aproximadamente). Esta activación viene dada por la necesidad de la neurona de mantener su estado de equilibrio. Al tener un alto nivel de iones de sodio, el sistema reacciona cerrando las puertas de entrada del Na^{2+} y permitiendo la salida de K^+ para así disminuir el potencial de membrana a valores cercanos a $-65 mV$. De esta forma el potencial de membrana disminuye y el resto de variables vuelven a su condición inicial.

Se puede observar cómo la variable m decae más rápidamente que la variable n (véase ecuaciones (2.4) y (2.8)). De igual manera, se observa que hay un periodo de aproximadamente 0,5 ms donde la puerta del K^+ (n) está más activada que la puerta de desactivación del Na^{2+} (además de la puerta de activación m), causando lo que se llama periodo refractario absoluto. Este período es un tiempo en el que la neurona es insensible a estímulos exteriores.

Implementación en Cadence

Para simular una neurona HH en Cadence se ha descrito su comportamiento usando Verilog-A, uno de los dos lenguajes estándar utilizados para describir el comportamiento hardware junto con el VHDL-A. Por ello, es útil para simular circuitos electrónicos y se ha decidido utilizar para la realización de este trabajo. Para más información, ver [12].

Se ha creado un componente llamado *canal* que integra las ecuaciones diferenciales explicadas en la Sección 2.2, de forma que simula el funcionamiento de los canales iónicos de la neurona. Como se puede ver, el componente tiene 11 conectores: el flujo de corriente i y o , las *gating variables* m , n , y h , las corrientes iónicas iNa , iL , e iK , y las conductancias gNa , gL y gK . En la Figura 3.2 se puede ver el componente conectado a un condensador, que simula la capacidad de membrana, y junto a una fuente de corriente, que simula la corriente de excitación.

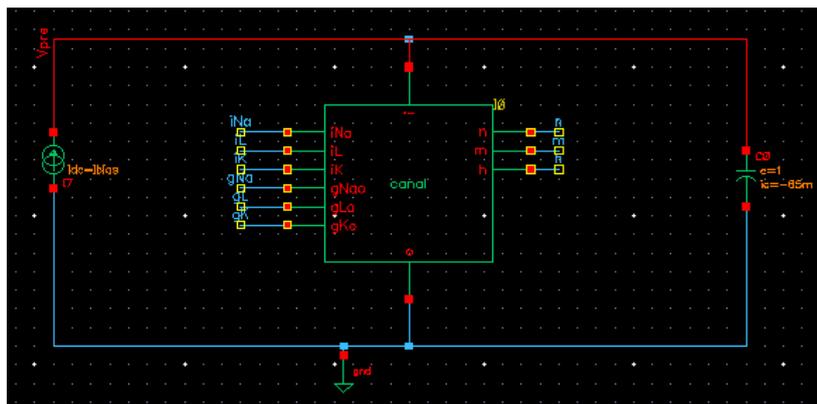


Figura 3.2: Esquema de una neurona HH conectada a su corriente de excitación I_{bias} . Implementado en Cadence.

A continuación se muestra parte del código escrito en Verilog-A, en concreto la inicialización de las variables que utilizaremos. Las variables m , n , h , gNa , gKo , gL , iNa , iL e iK son las señales únicamente de salida. Son útiles para obtener información acerca del estado de la neurona. Las variables i y o son las señales de entrada y salida, mediante las cuales fluyen las corrientes iónicas de la neurona y se mide su potencial

3. RESULTADOS

de membrana. Las variables inicializadas como *parameter real* son las condiciones iniciales y los parámetros que se indican en la Sección 2.2. Además se han utilizado variables auxiliares de tipo *real* para poder actualizar los datos mientras se integran las ecuaciones diferenciales.

```
module canal( i, o, n, h, m, gNa0, gKo, gLo, iNa, iL, iK );
inout i, o, n, h, m, gNa0, gKo, gLo, iNa, iL, iK;
electrical i, o, n, h, m, gNa0, gKo, gLo, iNa, iL, iK;

parameter real gL = 0.1; //Initial conditions and parameters
parameter real vL = -65;
parameter real gK0 = 18e;
parameter real n0 = 0.1;
parameter real vK = -80;
parameter real gNa0 = 45;
parameter real m0 = 0.1;
parameter real h0 = 0.9;
parameter real vNa = 55;
real an, bn, am, bm, ah, bh, np, gK, mp, hp, gNa, Vv;
```

La descripción del comportamiento del canal comienza por definir el potencial de membrana, llamado *Vv* en el código, como la diferencia de potencial entre *i* y *o*. Dicho potencial se multiplica por 1000 con la finalidad de ser coherente con el resto de parámetros utilizados en el modelo, ya que el modelo considera el potencial en *mV*.

Las siguientes líneas de código se corresponden a las ecuaciones explicadas en 2.2, de las cuales obtenemos los valores de α y β para cada *gating variable*.

```
Vv=V(i,o)*1000; // Membrane potential

an = 0.01*(Vv+34)/(1-exp(-0.1*(Vv+34))); //alpha & beta values for m n h
bn = 0.125*exp(-(Vv+44)/25);
am = 0.1*(Vv+33)/(1-exp(-0.1*(Vv+33)));
bm = 4*exp(-(Vv+58)/12);
ah = 0.07*exp(-(Vv+50)/10);
bh = 1/(1+exp(-0.1*(Vv+20)));
```

Una vez se han obtenido todos los valores de α y β , se pueden obtener las conductancias *gK* y *gNa*, tal y como se ve en el siguiente código:

```
gK = gK0*pow(V(n),4); //new values of conductances
gNa = gNa0*pow(V(m),3)*V(h);
```

Finalmente, se escriben y se resuelven las ecuaciones diferenciales mediante la función integradora *idt()*, la cual utiliza el método de integración definido para el simulador eléctrico. Por defecto usa una regla trapezoidal de paso variable, definido

por un número máximo de pasos y un cambio máximo entre dos pasos consecutivos. Aun así, se puede cambiar modificando las opciones de simulación. La solución a estas ecuaciones diferenciales serán las salidas m , n y h para cada instante de tiempo. A las salidas gNa_o , gKo y gL_o se le asigna el valor de las conductancias obtenidas anteriormente y el valor constante gL .

```

np = 4 * (an * (1 - V(n)) - bn * V(n)); //Differential equations to resolve
mp = 4 * (am * (1 - V(m)) - bm * V(m));
hp = 4 * (ah * (1 - V(h)) - bh * V(h));

V(n) <+ idt(np, n0); //Resolve Differential equations
V(m) <+ idt(mp, m0);
V(h) <+ idt(hp, h0);

V(gKo) <+ gK; //Outputs
V(gNa_o) <+ gNa;
V(gL_o) <+ gL;

```

Obtenidas las conductancias se calcula, para cada uno de los canales, la corriente que hay entre i y o tal y como se explica en la ecuación (2.11); obteniendo así, como parametros de salida, las corrientes iNa , iL e iK , que resultan de multiplicar las conductancias por la diferencia entre el potencial de membrana y el de equilibrio.

```

I(i, o) <+ ((Vv - vL) * gL + (Vv - vK) * gK + (Vv - vNa) * gNa) / 1000;

V(iNa) <+ (Vv - vNa) * gNa;
V(iL) <+ (Vv - vL) * gL;
V(iK) <+ (Vv - vK) * gK;

```

El código completo escrito en Verilog-A para simular el comportamiento neuronal siguiendo el modelo HH se encuentra en el apéndice B.

Comportamiento de la neurona HH en Cadence

Una vez modelada la neurona, es necesario comprobar que su comportamiento sea coherente. En la Figura 3.3 se puede observar la evolución temporal descrita anteriormente del potencial de membrana (A) junto a sus gating variables (B), además de la evolución temporal de las conductancias (C) y las corrientes iónicas (D). Tal y como se prevee según lo explicado en el Capítulo 1 y en el Capítulo 2, en el momento en el que iNa alcanza su máximo, la conductancia gNa , entendida como el producto de la conductancia máxima por las variables m y h (i.e $gNa(t) = \bar{g}_{Na} m^3 h$) aumenta significativamente (C). Sin embargo, como se puede ver en (D), la intensidad iNa decrece ya que se toma como referencia el exterior de la neurona. En el momento en el que n empieza a elevarse, gK aumenta, provocando también un aumento de la corriente iK , en este caso positivo ya que los iones K^+ salen de la neurona. Por lo que respecta a la corriente iL , la conductancia gL es constante pero al alterarse el potencial de membrana durante

3. RESULTADOS

el spike, la corriente i_L se ve afectada positivamente. Finalmente, también se puede observar que las *gating variables* (m , n , h) se comportan en (B) tal y como se ha descrito al principio de esta .

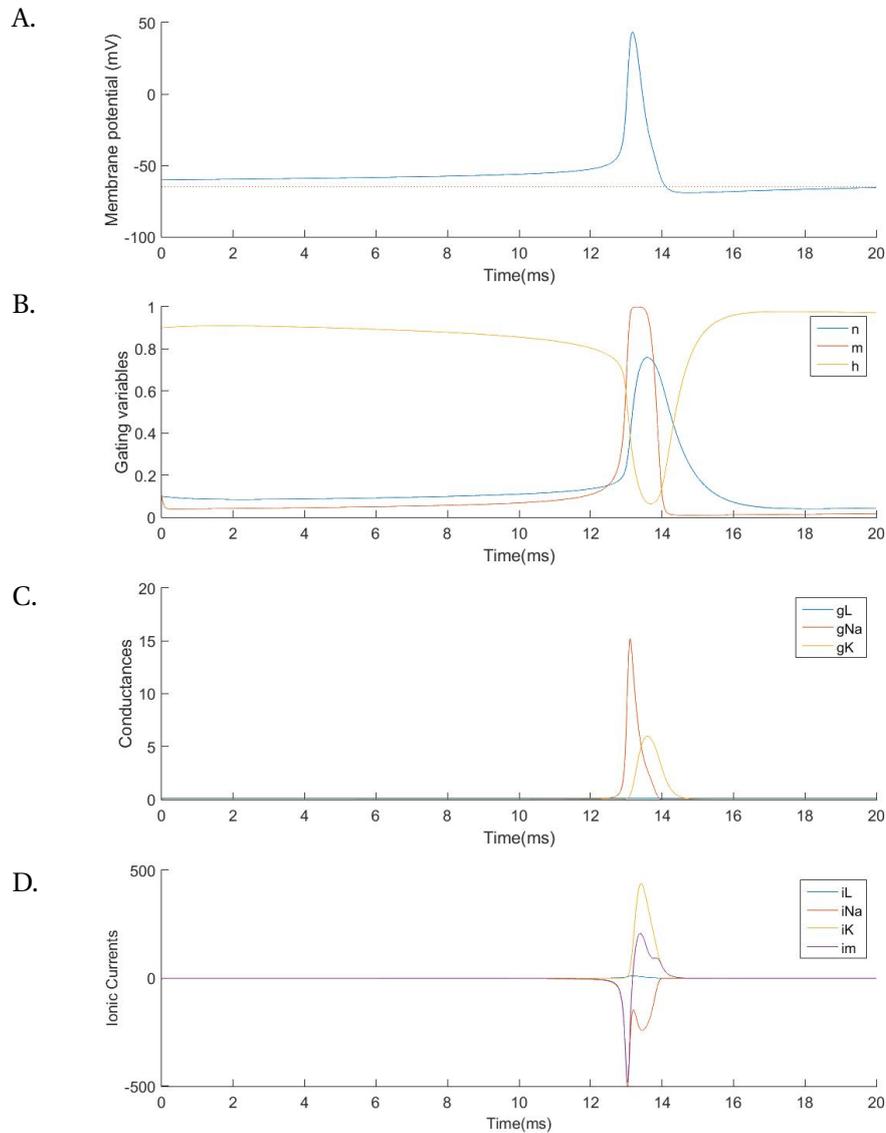


Figura 3.3: Un *spike* en la (A) junto a su nivel umbral, marcado en línea de puntos. En (B) se encuentra la evolución de las *gating variables* m , n y h . En (C) se muestra la evolución de las conductancias g_L , g_{Na} y g_K mientras que en (D) se muestran el valor de las intensidades i_L , i_{Na} , i_K e i_m . Obtenido en Cadence con una corriente constante de $0,5 \text{ mA}$.

Así como se ha explicado en la Sección 1.3, existen dos tipos de neuronas según su excitabilidad. Para comprobar qué tipo de excitabilidad obtenemos para este modelo y con los parámetros escogidos, se ha aplicado a una neurona HH diseñada como se ha mencionado previamente en esta sección un barrido de intensidad entre -1 mA y 1 mA ,

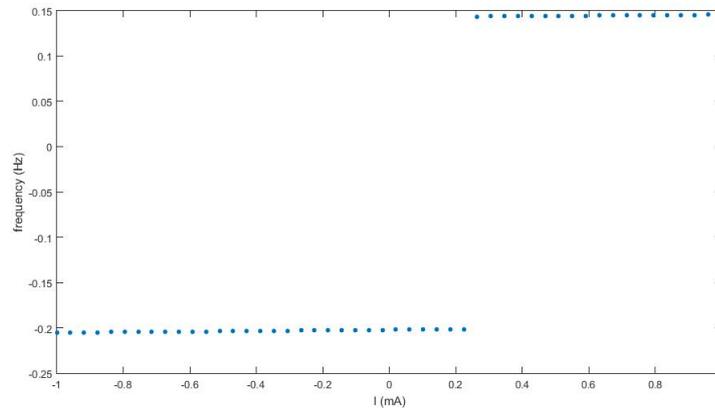


Figura 3.4: Variación de la frecuencia de spikes obtenida en función de la corriente aplicada (I). Obtenido en Cadence para una neurona HH con un barrido de intensidades entre -1 mA y 1 mA .

ya que según [13], éste es el intervalo de valores de intensidades que podemos aplicar al tipo de neurona que hemos considerado sin llegar a dañarla, de forma que sea realista biológicamente. En la Figura 3.4 se puede ver cómo el modelo HH implementado presenta una bifurcación tipo HOPE, por lo que es una neurona de tipo II. Este tipo de bifurcación se caracteriza por una transición brusca entre dos estados, tal como se observa aquí.

Sinapsis

Según lo explicado en la Sección 1.2, para poder conectar dos neuronas es necesario crear un canal sináptico mediante el cual podamos transmitir información de una neurona a otra. Para ello se ha creado un componente llamado i_syn similar al componente $canal$ explicado en el apartado anterior.

En este trabajo solo se han considerado redes neuronales donde tenemos una única población de neuronas. Todas las neuronas consideradas son del mismo tipo (tipo II) y excitadoras, por lo cual, todas las sinapsis de tipo excitatorias. No obstante, también se ha tenido en cuenta las sinapsis inhibitorias. Por ello, se han creado variables y ecuaciones distintas para cada tipo. De esta forma se puede modificar ligeramente el código para que funcione tanto si se trata de una neurona excitadora como inhibitoria.

Tal y como hemos dicho, la estructura del código que computa las corrientes sinápticas es similar al código que computa las corrientes iónicas. En primer lugar, se declaran e inicializan las diferentes variables: la entrada i y la salida o , las conductancias inhibitorias y excitatorias máximas gIo y gEo , las variables aleatorias Ps_I y Ps_E , y gnd para tener una referencia a la hora de obtener el potencial de membrana de la neurona presináptica V_{pre} .

```
module i_syn(i, o, gIo, gEo, Ps_I, Ps_E, gnd);
inout i, gIo, gEo, Ps_I, Ps_E, gnd;
```

3. RESULTADOS

```
output o;
electrical i, o, gIo, gEo, Ps_I, Ps_E, gnd; //Initial conditions
parameter real gE = 5.4; //and parameters
parameter real vE = 0;
parameter real a_E = 3.48;
parameter real b_E = 2;
parameter real gI = 4.14;
parameter real vI = -65;
parameter real a_I = 1;
parameter real b_I = 10;
real Vv, Vpre, Ps_I_p, Ps_E_p, PsE, PsI;
```

A continuación se escriben las ecuaciones diferenciales correspondientes a Ps_I_p y Ps_E_p (2.13).

```
//Differential equations to resolve
Ps_I_p = a_I*(1/(1+exp((-Vpre-20)/2))) - (V(Ps_I)/b_I);
Ps_E_p = a_E*(1/(1+exp((-Vpre-20)/2))) - (V(Ps_E)/b_E);
```

Una vez tenemos las ecuaciones diferenciales, se integran mediante la función `idt()`. Entonces podemos obtener las conductancias sinápticas inhibitorias y excitatorias (ver ecuación (2.13)). En este caso se ha anulado la conductancia inhibitoria multiplicándola por cero para que no tenga efecto en la salida de corriente del canal.

```
V(Ps_I) <+ idt(Ps_I_p, 0); //Resolve differential equations
V(Ps_E) <+ idt(Ps_E_p, 1); //and get outputs

V(gIo) <+ gI*V(Ps_I)*0;
V(gEo) <+ gE*V(Ps_E);
```

El flujo de información debería ser transmitida únicamente desde la neurona presináptica a la postsináptica de forma unidireccional y solo cuando la neurona presináptica ha realizado un *spike*. No obstante, con el código descrito anteriormente, no se tiene en cuenta si se ha producido un *spike*, por lo que se deben condicionar las salidas del canal a que este evento haya sucedido. Además, también se debe tener en cuenta la unidireccionalidad, ya que al tratarse de un sistema eléctrico, se podría transmitir información desde la neurona supuestamente postsináptica a la neurona supuestamente presináptica.

Con el fin de solucionar las observaciones anteriores, se ha condicionado la salida de corriente del canal sináptico de forma que si no ha ocurrido un *spike* en la neurona presináptica, ésta será igual a cero. Para comprobarlo se mide el potencial de membrana de la neurona *presináptica* y se comprueba que éste sea mayor que cero, lo cual significaría que ha superado su umbral y que se está evocando el *spike*.

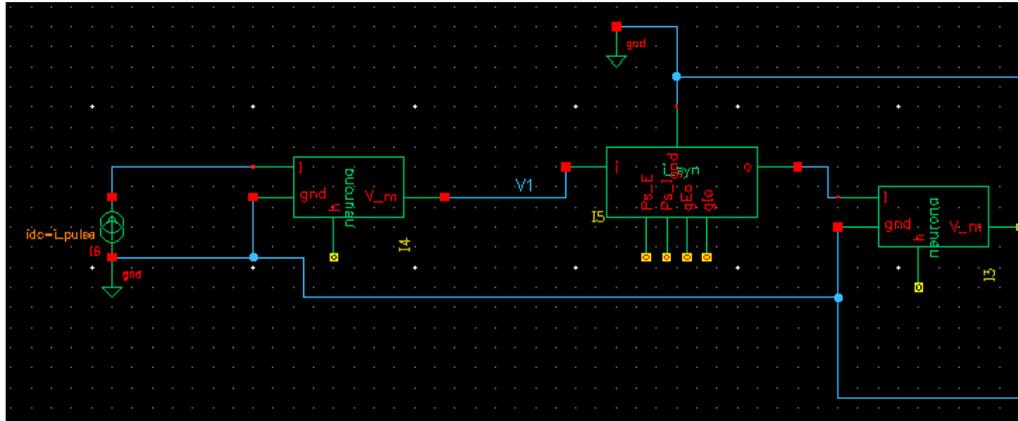


Figura 3.7: Conexiones de cada componente para la simulación de diez neuronas HH conectadas mediante el canal sináptico en Cadence.

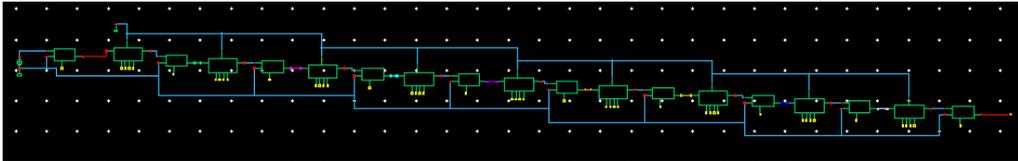


Figura 3.8: Esquema de diez neuronas HH conectadas en serie mediante el canal sináptico en Cadence.

se está recuperando del *spike* producido, i.e, se encuentra en el periodo refractario absoluto (e.g, el *spike* que realiza la neurona V1 en el tiempo $t \approx 40 \text{ ms}$).

Para observar con precisión el efecto de una neurona *presináptica* sobre la neurona *postsináptica*, se ha buscado en la simulación anterior la aparición de un EPSP previo a un *spike*, así como se ha explicado en la Sección 1.2. Para ello, se han ampliado las señales V4 y V5 entre 220 y 240 *ms*. El resultado se encuentra en la Figura 3.10, donde coincide cualitativamente con lo que se describe en el Capítulo 1.

Para comprobar cómo se propaga el *spike*, se ha excitado en el mismo circuito la neurona V1 con un pulso de 10 *mA* durante 3 *ms* a partir de 0 *ms*. Para evitar la influencia de las condiciones iniciales al sistema, se ha vuelto a excitar la primera neurona 200 *ms* después con el mismo pulso. En la Figura 3.11 se puede ver el resultado obtenido del segundo pulso, donde se puede apreciar como el tiempo que tarda una neurona en alcanzar su umbral es menor que en el caso de aplicar una corriente constante.

3.2 Modelo FitzHugh-Nagumo

El modelo de FHN se ha desarrollado siguiendo las ecuaciones y los valores de los parámetros especificados en el apartado 2.4. Para la intensidad aplicada al modelo se ha utilizado una corriente senoidal (3.1) inspirada en la corriente aplicada en [14]. Sin embargo, los parámetros de dicha corriente han sido modificados con el fin de obtener

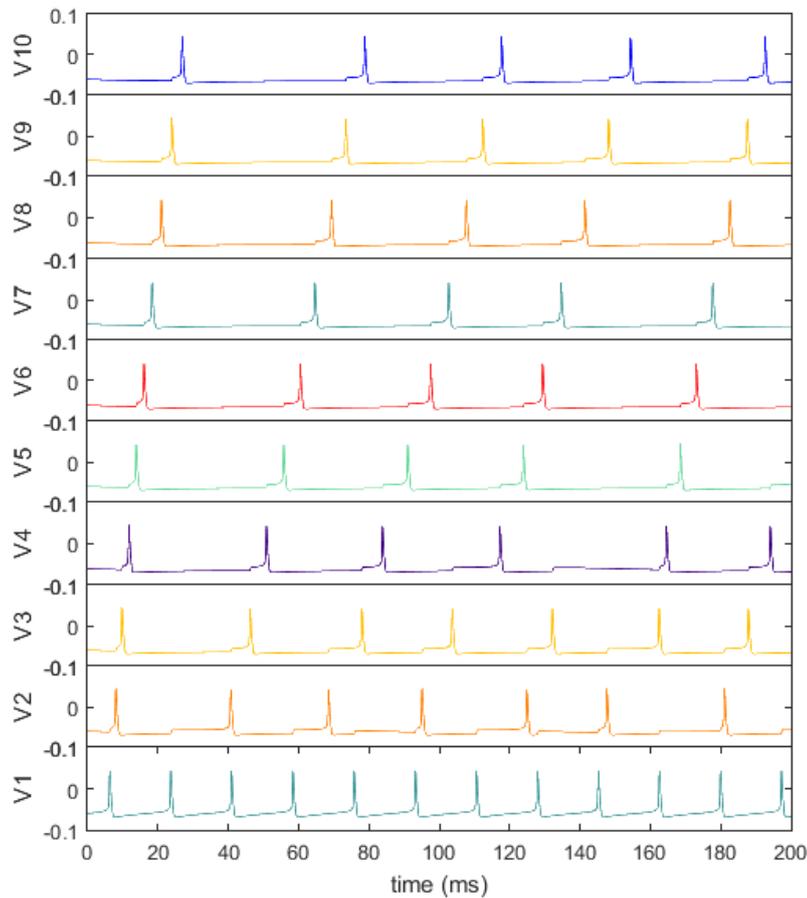


Figura 3.9: Potencial de membrana para cada neurona HH. V1 es el potencial de membrana de la neurona excitada por una fuente de corriente DC a 1 mA .

una respuesta coherente, ya que las ecuaciones utilizadas en [14] y [11], de donde se han extraído los parámetros utilizados, son distintas.

$$I_{app} = \frac{0,1}{2\pi 50} \sin(50t) \quad (3.1)$$

Implementación en MATLAB

Para simular una neurona siguiendo el modelo de FHN, se ha seguido una estructura similar a la que se ha usado para el modelo de HH. Se ha modificado el código de Runge Kutta 4 de forma que la intensidad que recibe la neurona pueda variar en el tiempo, dependiendo del paso fijo que utiliza el método numérico. Dicha modificación se puede ver en el Anexo A, donde se ve comentada la corriente utilizada de la ecuación (3.1), ya que no puede ser introducida como condición inicial. De esta forma, la función principal llama a la función Runge Kutta 4 introduciendo como parámetros las ecuaciones diferenciales y sus condiciones iniciales. Además de la función de Runge Kutta 4, la función principal y las ecuaciones diferenciales se encuentran en el Anexo A.

3. RESULTADOS

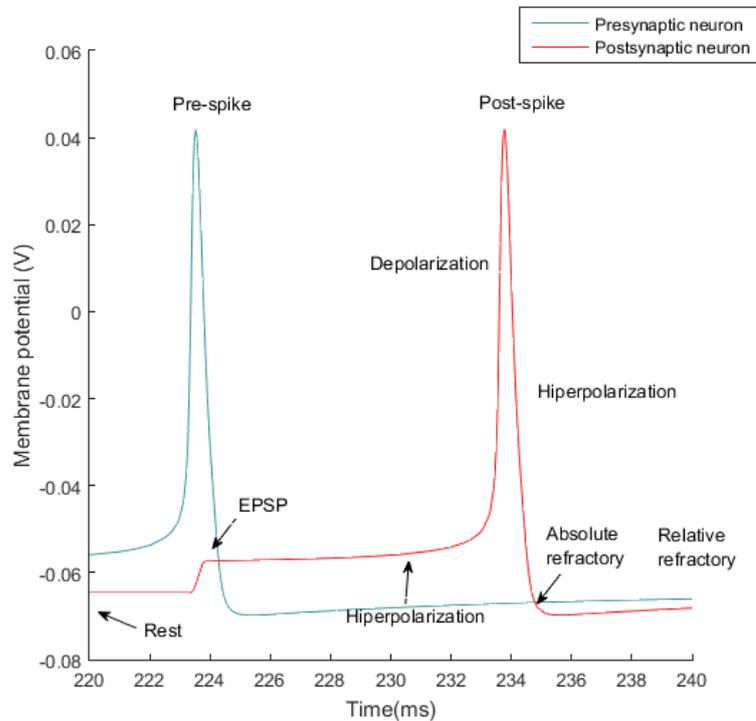


Figura 3.10: *Spike* a partir de la suma de EPSP. Obtenido en Cadence a partir de la simulación sináptica de dos neuronas del modelo de HH siguiendo las ecuaciones especificadas en la Sección 2.2 de este trabajo.

En la Figura 3.12 se muestra la evolución temporal del potencial de membrana x y de su constante de recuperación y . Como se puede observar, el comportamiento del modelo implementado en MATLAB corresponde al esperado según la literatura.

Implementación en Cadence

Para simular una neurona FHN en Cadence, se ha seguido la estructura utilizada para el modelo de HH: En primer lugar se ha creado un componente llamado *canal* que integra las ecuaciones diferenciales desarrolladas en 2.4 y, a continuación, se ha conectado a una fuente de corriente senoidal cuya corriente es la indicada en la ecuación (3.1).

A continuación se muestra la inicialización de variables que corresponden a las condiciones iniciales, parámetros, entradas y salidas tipo inout y las variables auxiliares tipo real.

```
module canal(i, o, y);  
  
inout i, o, y;  
  
electrical i, o, y;  
  
parameter real a = -0.139; //Initial conditions and parameters
```

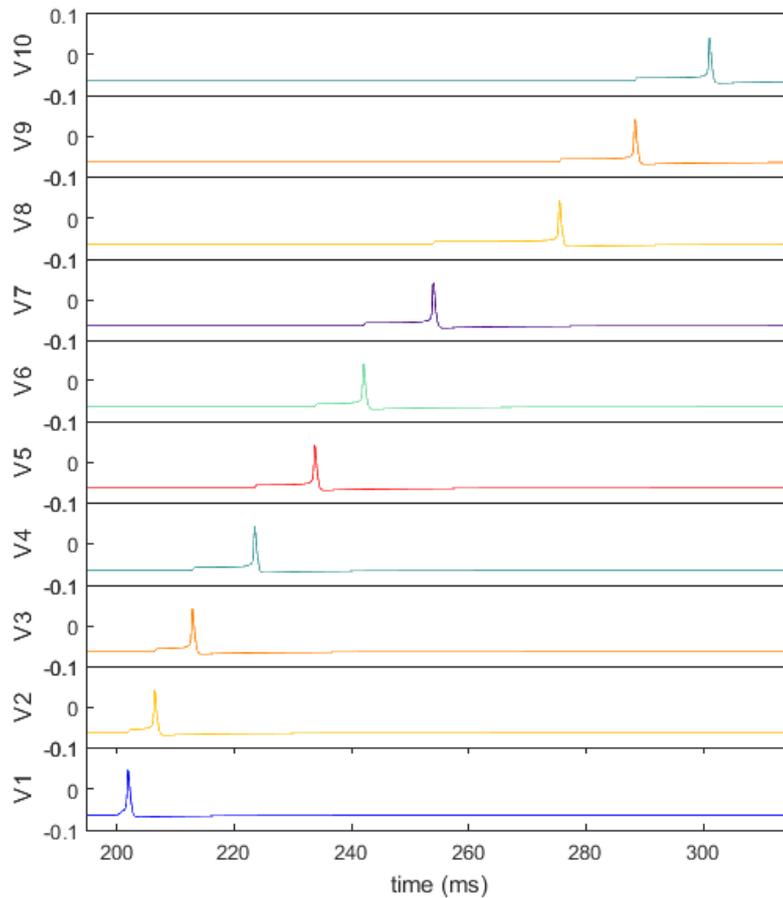


Figura 3.11: Potencial de membrana para cada neurona HH. V1 es el potencial de membrana de la neurona excitada por un pulso de corriente de 10 mA durante 3 ms a partir de 200 ms .

```
parameter real x0 = 0;
parameter real y0 = 0;
parameter real E = 0.01;
parameter real g = 0.008;

real xp, yp, x, yy;
```

El comportamiento del canal se describe calculando las ecuaciones diferenciales para x e y , donde x corresponde al potencial de membrana (V) de la ecuación (2.17) de la siguiente manera:

```
xp = x*(x-a)*(1-x) - V(y) + I(i,o); //Differential equations to resolve
yp = E*(x-g*V(y));
```

3. RESULTADOS

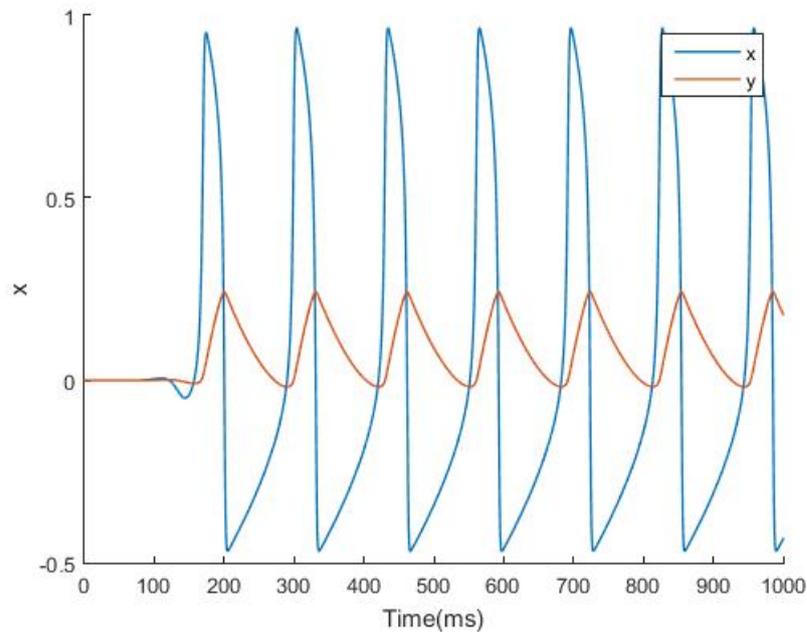


Figura 3.12: Potencial de membrana, x , y su constante de recuperación, y , para el modelo de FHN obtenido en MATLAB según lo especificado en la Sección 2.4 y la corriente descrita en la ecuación (3.1).

A continuación, se integran con la función `idt()`, asignando de esta manera el valor x a la diferencia de potencial entre los extremos i y o del terminal y, por otra parte, se asigna el valor de la constante de recuperación y a su correspondiente salida.

```
yy = idt(y, y0); //Resolve differential equations
x = idt(x, x0);

V(y) <+ yy; //Outputs
V(i, o) <+ x;
```

En la Figura 3.13 se muestra el circuito implementado en Cadence para simular el comportamiento de una neurona de FHN. Dicho circuito consta de una fuente de corriente I_2 , y del componente considerado *canal*, I_0 . Los nodos de entrada y salida son x e y , respectivamente, que corresponden al potencial de membrana y a la constante de recuperación.

Para comprobar el comportamiento del modelo de FHN implementado en Cadence, se ha realizado la misma prueba que para obtener la Figura 3.12 en MATLAB, obteniendo los mismos resultados (ver Figura 3.14).

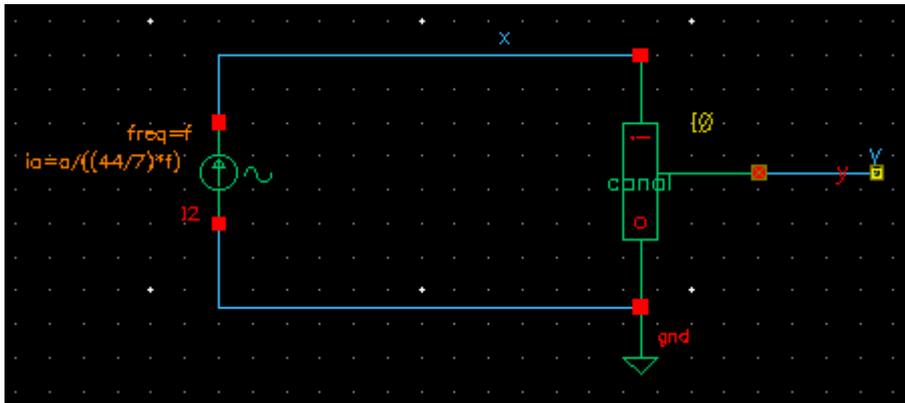


Figura 3.13: Circuito de FHN implementado en Cadence.

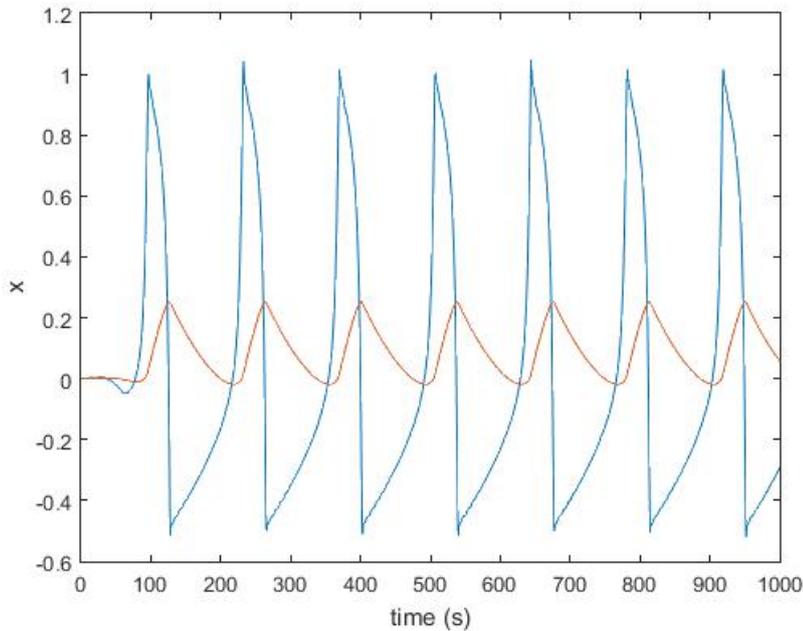


Figura 3.14: Potencial de membrana, x , y su constante de recuperación, y , para el modelo de FHN obtenido en Cadence según lo especificado en la Sección 2.4 y la corriente descrita en (3.1).

3.3 Comparación entre las herramientas utilizadas

La principal diferencia entre MATLAB y Cadence es que el primero es un lenguaje interpretado, mientras que el segundo es una mezcla entre interpretado (la descripción del circuito) y compilado (las ecuaciones de los elementos). Por tanto, la principal diferencia será en el tiempo de ejecución, más que en la precisión del resultado. El tiempo que tarda MATLAB en simular 50 ms del comportamiento de una neurona tal y como se ha explicado en el apartado 3.1, ha sido de $112,5\text{ ms}$, mientras que el tiempo

3. RESULTADOS

que ha tardado Cadence en las mismas condiciones es de 12 ms .

Esta diferencia se debe, además de a lo explicado anteriormente, a que el método numérico utilizado en MATLAB es de paso fijo (Runge Kutta 4) mientras que el método numérico de Cadence es de paso variable. Esto provoca que la discretización de los datos sea fija e independiente de la variación de los datos obtenidos para MATLAB, mientras que en Cadence, al ser variable, la discretización dependerá de cuánto varía cada punto respecto del anterior. Al utilizar un método de paso fijo en MATLAB, se podría dar el caso que se perdiesen datos relevantes si no se utiliza un paso lo suficientemente pequeño. Además, será más lento para señales en las que estén contenidos periodos estáticos en comparación con Cadence. Por otra parte, un integrador de paso variable puede tener problemas de convergencia, además de tener que dedicar demasiados recursos para una señal que tiene cambios muy bruscos.

En la Figura 3.15 se encuentran las dos señales obtenidas en MATLAB y Cadence superpuestas para la simulación del modelo de HH según el método desarrollado en el apartado 3.1. Se puede observar que la señal obtenida en MATLAB se retrasa respecto a la señal obtenida en Cadence. Este suceso se podría explicar haciendo referencia a los diferentes métodos de integración utilizados por ambos.

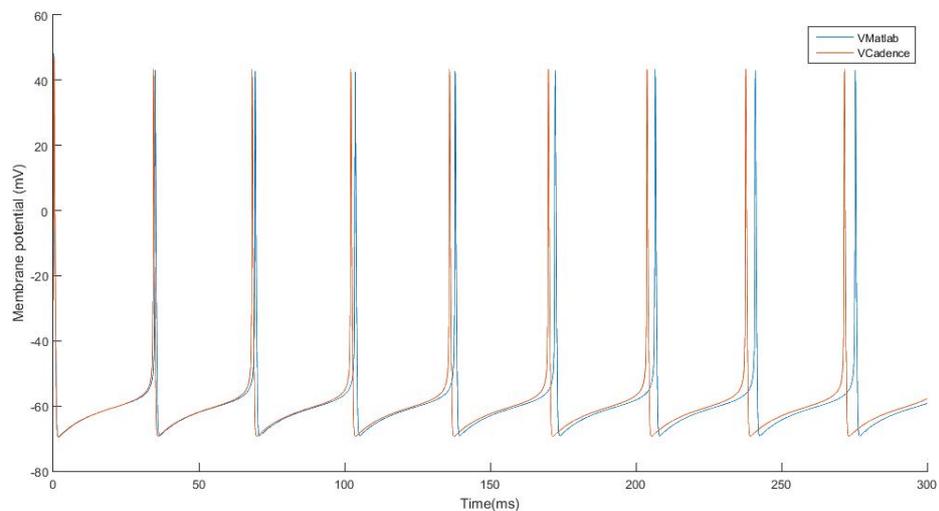


Figura 3.15: El comportamiento de la simulación de una neurona. En azul, los resultados de MATLAB y en naranja los resultados con Cadence. Intensidad aplicada: $0,5\text{ mA}$ constante. Condición inicial del potencial de membrana: 0 mV .

En la Figura 3.16 se encuentran las dos señales obtenidas en MATLAB y en Cadence superpuestas para la simulación del modelo de FHN según el método desarrollado en el apartado 3.2. Se puede observar que existe un retraso de la señal obtenida en Cadence al contrario de lo que sucedía para el caso del modelo de HH en la Figura 3.15.

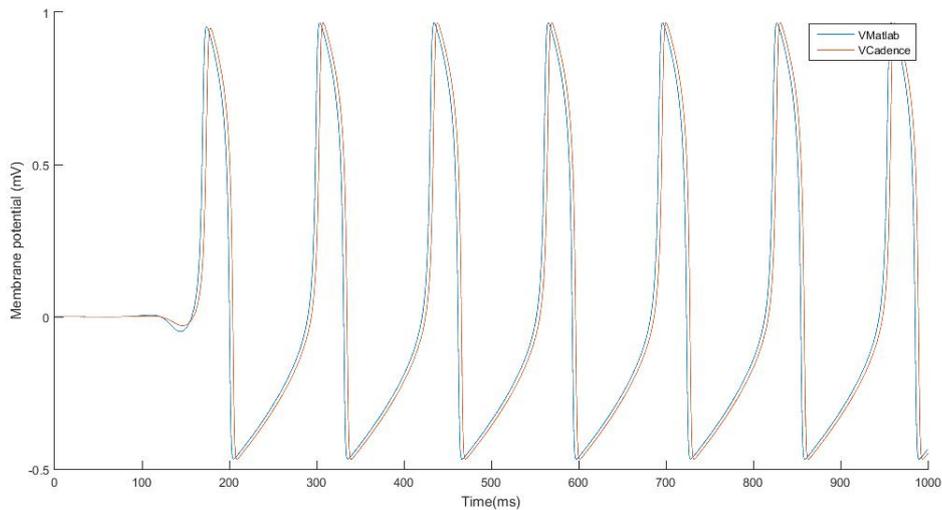


Figura 3.16: Comparacion de los resultados obtenidos en FHN usando MATLAB (línea azul) y Cadence (línea naranja) de aplicar una corriente del tipo de la ecuación (3.1)

3.4 Aplicación de los modelos

Una vez realizados y puestos a prueba los modelos, se quiso estudiar su estabilidad dinámica y ver si era posible causar un comportamiento caótico. Para ello, hemos excitado los dos modelos con una corriente senoidal hasta encontrar un comportamiento cualitativamente caótico. Una vez encontrados los parámetros, se han realizado los correspondientes retratos de fase y diagramas de bifurcación para observar su comportamiento.

Usando el modelo HH, hemos obtenido la señal que aparece en la Figura 3.17A, excitando la neurona con una corriente alterna de amplitud 25 mA y una frecuencia de 250 mHz . Sobre esta señal, graficamos el retrato de fase en 3.17B.

Para FHN obtuvimos la señal que aparece en la Figura 3.18A. En este caso, la neurona ha sido excitada con una corriente también senoidal, de tipo (3.1), pero con una amplitud de 10 mA en lugar de $0,1 \text{ mA}$ y una frecuencia $f = 25 \text{ mHz}$. Sobre esta señal, graficamos el retrato de fase en 3.18B.

FHN es un modelo minimal a partir del cual se han hecho más estudios sobre el caos como es el caso de [11] o [15]. Los resultados encontrados en dichas referencias, favorecen a FHN por la facilidad en la que se puede obtener una dinámica caótica cuando se acoplan dos osciladores tipo FHN o cuando se le aplica una corriente externa no constante. Por ello, hemos querido profundizar en buscar el caos en las neuronas de HH.

Para observar posibles comportamientos caóticos hemos elaborado diferentes diagramas de bifurcación. Para la realización de estos diagramas se han hecho diferentes barridos de frecuencia y de intensidad aplicados a la neurona HH. Una vez obtenidos los datos, se han guardado todos los máximos superiores a cero de las señales obtenidas. Después se ha medido la distancia entre ellos en ms , i.e el intervalo temporal entre

3. RESULTADOS

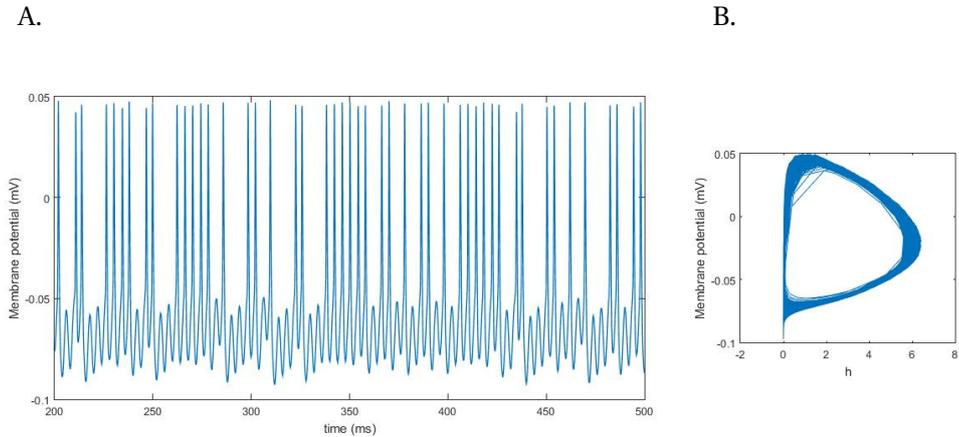


Figura 3.17: Señal de HH excitada con una corriente senoidal con amplitud $A = 25 \text{ mA}$ y $f = 250 \text{ mHz}$ en (A) y retrato de fase para la misma en (B). Obtenido a partir de la simulación en Cadence.

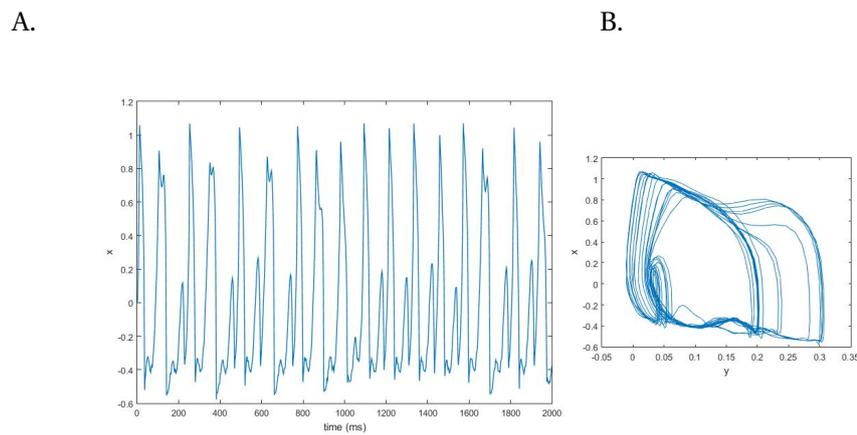


Figura 3.18: Señal de FHN excitada con la corriente especificada en (3.1), $a = 10 \text{ mA}$, $f = 25 \text{ mH}$ en (A) y retrato de fase para la misma en (B). Obtenido a partir de la simulación en Cadence.

spikes, y se han colocado en un gráfico sobre cada valor de intensidad o frecuencia que haya provocado esos máximos. A partir del diagrama de bifurcación hemos obtenido los coeficientes de Lyapunov que determinan si existe caos en nuestro sistema. Para saber que existe caos en el sistema, el coeficiente de Lyapunov calculado debe ser mayor que cero. La función utilizada para calcular los coeficientes de Lyapunov está contenida en el Anexo A.

En la Figura 3.19 podemos observar que hay dos regiones en el diagrama de bifurcación, obtenido entre 100 y 150 mHz , en los que es posible que haya caos. Aun así, la función de Lyapunov nos da un coeficiente mayor a cero durante todo el intervalo graficado.

Para profundizar en los resultados obtenidos, se ha decidido hacer una mayor discretización de los datos de las dos regiones realizando dos nuevos barridos con un

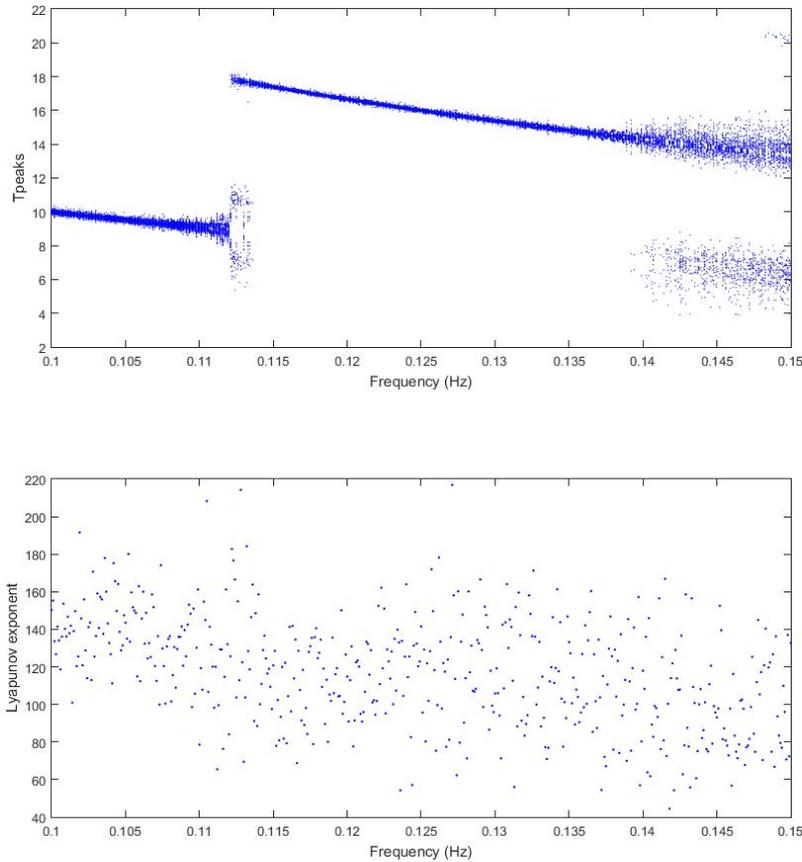


Figura 3.19: Diagrama de bifurcación de la señal de una neurona HH excitada con un barrido de frecuencias entre 100 y 150 mHz con una corriente de excitación de 15 mA .

intervalo más estrecho. Cogiendo como referencia la Figura 3.19, la zona de la izquierda (entre 106 y 120 mHz) corresponde a la Figura 3.20 mientras que la zona de la derecha (entre 135 y 145 mHz) corresponde a la Figura 3.21.

Si en lugar de hacer un barrido de corrientes con diferentes frecuencias lo hacemos utilizando diferentes amplitudes, tal y como vemos en la Figura 3.22, se observan cuatro regiones diferenciadas en el diagrama de bifurcación, en las que se hace posible la existencia de caos. Aún así, igual que en los otros casos, la función de Lyapunov nos da un coeficiente mayor a cero durante todo el intervalo graficado.

En la Figura 3.23, se muestra el diagrama de bifurcación para un barrido de intensidades más estrecho que el utilizado para la Figura 3.22, para analizar la bifurcación entre los 11,5 y 12,4 mA . Para más detalle aún, se ha querido ampliar la muestra de las señales y se ha obtenido el resultado que se muestra en la Figura 3.24.

En todos los casos, se puede ver como el coeficiente de Lyapunov es mayor a cero. Existe la posibilidad que se deba a ruido o a caos forzado por las frecuencias bajas

3. RESULTADOS

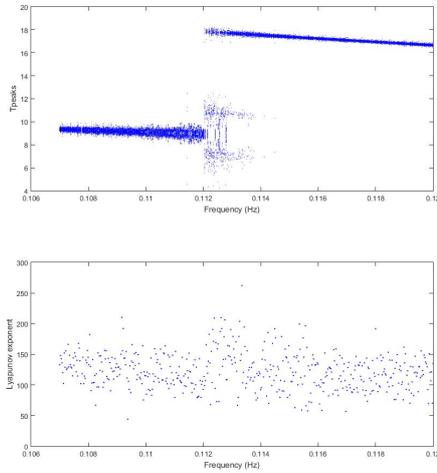


Figura 3.20: Diagrama de bifurcación de la señal de una neurona HH excitada con un barrido de frecuencias entre 106 y 120 mHz con una corriente de excitación de 15 mA .

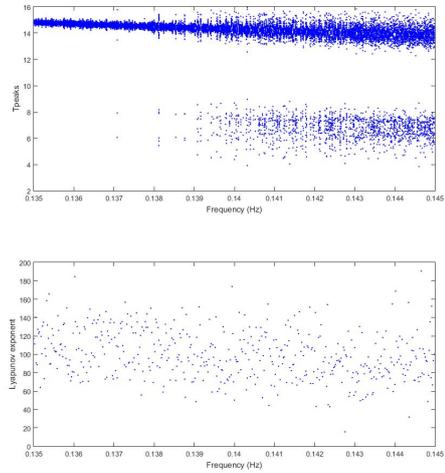


Figura 3.21: Diagrama de bifurcación de la señal de una neurona HH excitada con un barrido de frecuencias entre 135 y 145 mHz con una corriente de excitación de 15 mA .

que provocan una especie de *burstings*, i.e, una ráfaga de *spikes*, provocando que haya diferentes periodos de *spikes* reflejados en el diagrama de bifurcación. Se puede ver un ejemplo de ello en la simulación de la Figura 3.25, donde se muestra el transcurso temporal de 17 señales de una neurona, la cual ha sido excitada con un barrido de frecuencias entre 0 y 300 mHz (cada señal corresponde a una frecuencia diferente). El diagrama de bifurcación obtenido a partir de esta simulación se encuentra en la Figura 3.26, panel superior, donde también se pueden observar los diferentes tiempos entre *spikes* obtenidos, señal de una posible dinámica caótica.

Cabe remarcar que, en todos los casos presentados, el cálculo del exponente de Lyapunov podría ser erróneo, por lo que hemos mencionado anteriormente, lo que requiere un estudio mas profundo para poder extraer conclusiones.

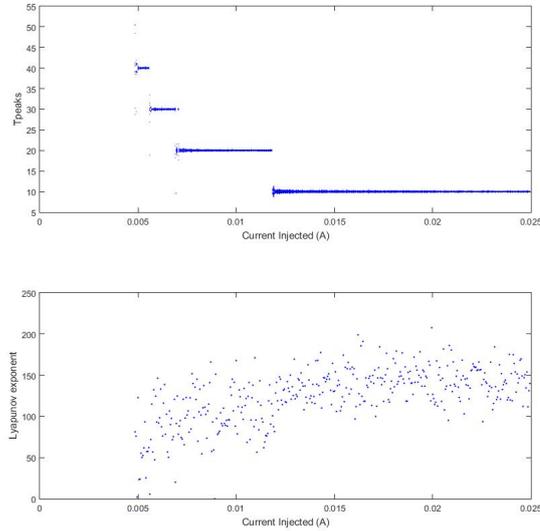


Figura 3.22: Diagrama de bifurcación de la señal de una neurona HH excitada con un barrido de corrientes entre 0 y 25mA con una frecuencia de excitación de 100mHz .

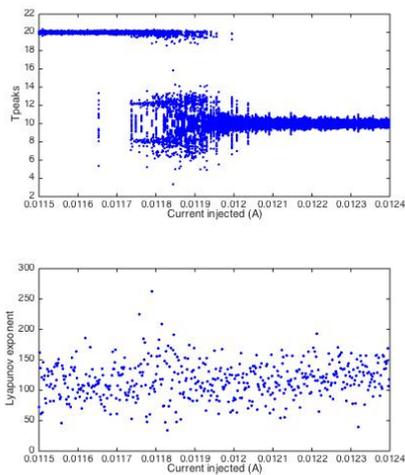


Figura 3.23: Diagrama de bifurcación de la señal de una neurona HH excitada con un barrido de corrientes entre 11.5 y 12.4mA con una frecuencia de 100mHz .

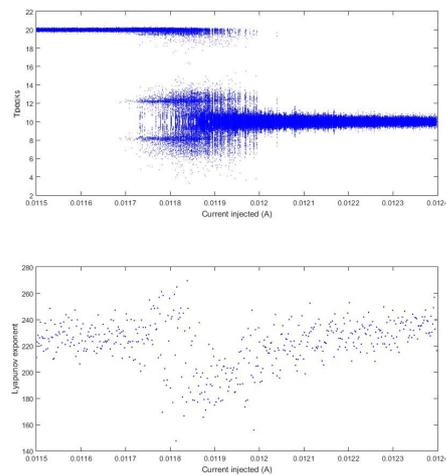


Figura 3.24: Diagrama de bifurcación de la señal de una neurona HH excitada con un barrido de corrientes entre 11.5 y 12.4mA con una frecuencia de 100mHz .

3. RESULTADOS

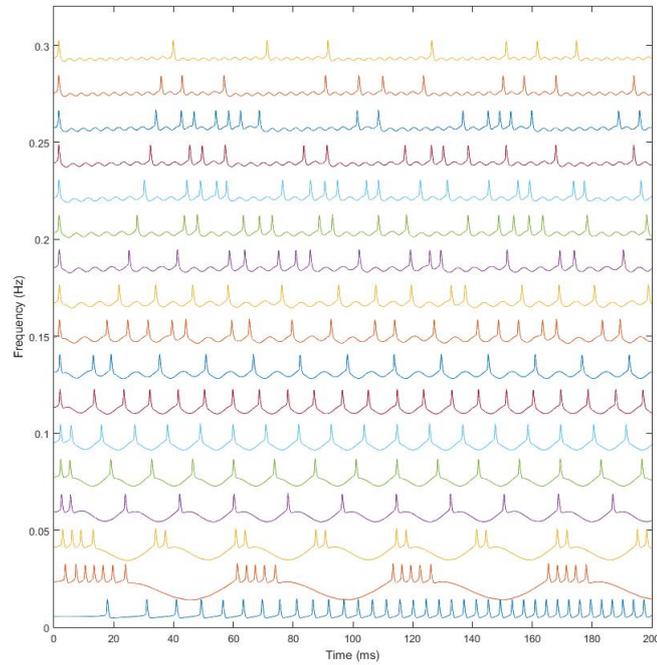


Figura 3.25: Evolución de 17 señales del potencial de membrana extraídos de una neurona HH excitada con un barrido de frecuencias entre 0 y 300 mHz con una corriente de excitación de $15mA$.

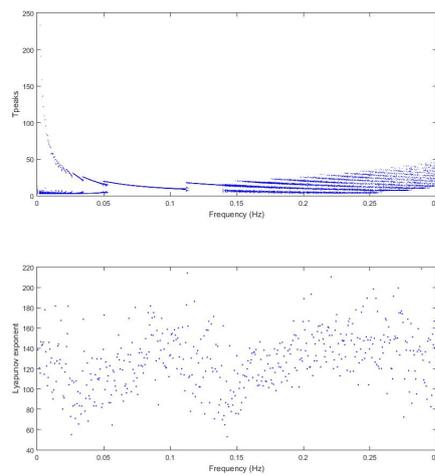


Figura 3.26: Diagrama de bifurcación de la señal de una neurona HH excitada con un barrido de frecuencias entre 0 y 300 mHz con una corriente de excitación de $15mA$.

CONCLUSIONES

El objetivo principal de este trabajo ha sido simular una neurona en Cadence con el fin de contribuir a la investigación con sus posibles usos. Para ello, se ha realizado un trabajo de estudio y análisis de los conceptos básicos de neurociencia y de sistemas dinámicos para los diferentes modelos neuronales. La correcta realización de esta primera tarea ha permitido que las siguientes sean más fáciles de conseguir, ya que estos campos no forman parte del plan de estudios de mi grado, siendo aún así objeto de mi interés.

Con el fin de familiarizarme con el funcionamiento de los modelos neuronales, se ha empezado por programar los modelos en MATLAB, una herramienta que se ha usado bastante durante algunas asignaturas del grado. Una vez se ha conseguido la simulación en MATLAB, se han aplicado los conocimientos en electrónica adquiridos durante el grado para poder modelar el circuito de la neurona (o de varias) en el simulador eléctrico Cadence. Para ello también ha sido necesario el aprendizaje del lenguaje Verilog-A. Los resultados obtenidos de las simulaciones neuronales con el modelo de Hodgkin-Huxley han resultado satisfactorios, ya que el comportamiento de todas sus variables corresponde cualitativamente al comportamiento que se describe en la literatura.

Además, los resultados de programar una pequeña red neuronal considerando la corriente sináptica, han resultado coherentes y dan lugar a avanzar este estudio hacia la realización de una red neuronal más compleja, considerando diferentes tipos de neuronas y lo suficientemente grande como para extraer conclusiones relevantes para la neurociencia.

El haber implementado los modelos neuronales con dos herramientas distintas nos lleva a compararlas para poder tener en cuenta sus diferencias y sus similitudes a la hora de continuar con las posibilidades planteadas anteriormente. La diferencia más relevante es el tiempo de simulación, ya que Cadence es alrededor de diez veces más rápido que MATLAB, hecho que viene dado en parte por usar un método de integración distinto.

La introducción del modelo de FitzHugh-Nagumo en este trabajo ha resultado en

4. CONCLUSIONES

un estudio más profundo de sistemas dinámicos, ya que es una transformación de la dinámica del modelo de Hodgkin-Huxley. Los resultados de la implementación del modelo de FitzHugh-Nagumo han resultado satisfactorios, ya que su comportamiento corresponde también con el de la literatura. Además, este modelo también ha sido con el que se ha empezado a buscar la aplicación del caos debido a su simplicidad. Se ha continuado con la búsqueda del caos en el modelo de Hodgkin-Huxley, aunque no se ha podido extraer ninguna conclusión, ya que es necesario un conocimiento más profundo sobre el tema y un mayor control sobre el cálculo de los coeficientes de Lyapunov para poder afirmar que hay realmente caos en los modelos implementados y no simples indicios. Por ello, se ha propuesto continuar profundizando en este campo para poder llegar a obtener resultados satisfactorios útiles para la neurociencia.



MATLAB

A.1 Hodgkin-Huxley

```
close all

%Initial conditions

V = -65;
h = 0.9;
n = 0.1;
m = 0.1;

ti = 0;
tf = 50;
dt = 0.05;

N = (tf - ti)/dt;

ic = [V; n; m; h];

%Applied current

Iapp=0.5;

tic
% Resolve dif.eq
[x, t] = rk45('HH',ti,ic,tf,N,Iapp);
toc
```

A.1.1 Ecuación diferencial

```
function [dx] = HH(~, x, Iapp)

gl=0.1;
gk=18.0;
gna=45.0;    % nuS/mm^2
phi=4.0;

% (mV):
EK = -80;
ENa = 55;
EL = -65;

E = [EK ENa EL];

C=1; %nF

%Differential equations to resolve:

alfa(1,1) = 0.01*(x(1)+34)/(1-exp(-0.1*(x(1)+34)));
beta(1,1) = 0.125*exp(-(x(1)+44)/25);

alfa(2,1) = 0.1*(x(1)+33)/(1-exp(-0.1*(x(1)+33)));
beta(2,1) = 4*exp(-(x(1)+58)/12);

alfa(3,1) = 0.07*exp(-(x(1)+50)/10);
beta(3,1) = 1/(1+exp(-0.1*(x(1)+20)));

%Membrane potential
dx(1,1) = (1/C)*(Iapp - gl*(x(1)-E(3)) - gk*(x(2)^4)*(x(1)-E(1)) -
    gna*(x(3)^3)*x(4)*(x(1)-E(2)));

%m, n, h
dx(2:4,1) = phi*(alfa(:,1).*(1-x(2:4))-beta(:,1).*(x(2:4)));
end
```

A.2 FitzHugh-Nagumo

```

close all

%initial conditions

ti = 0;
tf = 2000;
dt = 0.05;

N = (tf - ti)/dt;

v0 = 0;
w0 = 0;

ic = [v0, w0];

%Applied current

Iapp=0;

% Resolve dif.eq
[v, t2] = rk45('FHN',ti,ic,tf,N,Iapp);

```

A.2.1 Ecuación diferencial

```

function [dv] = FHN(~,v, Iapp)

a = -0.139;
E = 0.01;
g = 0.008;

%Differential equations to resolve:
%Membrane potential
dv(1) = v(1)*(v(1)-a)*(1-v(1))- v(2) + Iapp ;
dv(2) = E*(v(1)-g*v(2));

end

```

A.3 Método Runge Kutta 4

```
function [wi, ti] = rk45 (RHS, t0, x0, tf, N, current)

neqn = length(x0);
ti(1) = t0;
wi(1:neqn, 1) = x0';
i = 2;
tg = 0;
if(N <= 0)
    disp( 'N must be positive and different to 0' );
    return;
else
    h = (tf - t0)/N;
end
while(t0 < tf)

    k1 = h * feval(RHS, t0, x0, current);
    k2 = h * feval(RHS, t0 + h/2, x0 + k1/2, current);
    k3 = h * feval(RHS, t0 + h/2, x0 + k2/2, current);
    k4 = h * feval(RHS, t0 + h, x0 + k3, current);

    x0 = x0 + (k1 + 2*k2 + 2*k3 + k4)/6;
    t0 = t0 + h;
    ti(i) = t0;
    wi(1:neqn, i) = x0';
    i = i + 1;

    %%%%%%%%%%%%%%% INJECTED CURRENT %%%%%%%%%%%%%%%

    %current = (0.1/((44/7)*50))*sin(50*t0);    % For FHN

    %if t0 > 50                                %For one spike
    %if (t0>10 && t0<25) || (t0>50)           %For EPSP
    %    current=0;
    %else                                        %For EPSP
    %    current = 0.5;                         %For EPSP
    %end

end
```

A.4 Función de Lyapunov

```

function lam = lyapunov(x,dt)
% calculate lyapunov coefficient of time series
% Credits to Michael S. Pilant from Texas A&M Uni., who wrote this
% function.

[ndata nvars]=size(x);

N2 = floor(ndata/2);
N4 = floor(ndata/4);
TOL = 1.0e-6;

exponent = zeros(N4+1,1);

for i=N4:N2 % second quartile of data should be sufficiently evolved
    dist = norm(x(i+1,:)-x(i,:));
    indx = i+1;
    for j=1:ndata-5
        if (i ~= j) && norm(x(i,:)-x(j,:))<dist
            dist = norm(x(i,:)-x(j,:));
            indx = j; % closest point!
        end
    end
    expn = 0.0; % estimate local rate of expansion (i.e. largest eigenvalue)
    for k=1:5
        if norm(x(i+k,:)-x(indx+k,:))>TOL && norm(x(i,:)-x(indx,:))>TOL
            expn = expn + (log(norm(x(i+k,:)-x(indx+k,:)))-log(norm(x(i,:)-x(indx,:))))/k;
        end
    end
    exponent(i-N4+1)=expn/5;
end

%plot(exponent); % plot the estimates for each initial point (fairly noisy)

sum=0; % now, calculate the overall average over N4 data points ...
for i=1:N4+1
    sum = sum+exponent(i);
end

lam=sum/((N4+1)*dt); % return the average value
% if lam > 0, then system is chaotic

```




CADENCE

B.1 Hodgkin-Huxley

```
// VerilogA for Hodgkin-Huxley, canal, veriloga
`include "constants.vams"
`include "disciplines.vams"

module canal( i, o, n, h, m, gNao, gKo, gLo, iNa, iL, iK );
inout i, o, n, h, m, gNao, gKo, gLo, iNa, iL, iK;
electrical i, o, n, h, m, gNao, gKo, gLo, iNa, iL, iK;

parameter real gL = 0.1; //Initial conditions and parameters
parameter real vL = -65;
parameter real gK0 = 18e;
parameter real n0 = 0.1;
parameter real vK = -80;
parameter real gNa0 = 45;
parameter real m0 = 0.1;
parameter real h0 = 0.9;
parameter real vNa = 55;

real an, bn, am, bm, ah, bh, np, gK, mp, hp, gNa, Vv;

analog begin

Vv=V(i,o)*1000; //

an = 0.01*(Vv+34)/(1-exp(-0.1*(Vv+34))); //alpha and beta values for m n h
bn = 0.125*exp(-(Vv+44)/25);
am = 0.1*(Vv+33)/(1-exp(-0.1*(Vv+33)));
bm = 4*exp(-(Vv+58)/12);
ah = 0.07*exp(-(Vv+50)/10);
bh = 1/(1+exp(-0.1*(Vv+20)));
```

B. CADENCE

```
gK = gK0*pow(V(n), 4);           //new values of conductances
gNa = gNa0*pow(V(m), 3)*V(h);

np = 4*(an*(1-V(n))-bn*V(n)); //Differential equations to resolve
mp = 4*(am*(1-V(m))-bm*V(m));
hp = 4*(ah*(1-V(h))-bh*V(h));

V(n) <+ idt(np, n0);           //Resolve Differential equations
V(m) <+ idt(mp, m0);
V(h) <+ idt(hp, h0);

V(gKo) <+ gK;                 //Outputs
V(gNa0) <+ gNa;
V(gLo) <+ gL;

I(i, o) <+ ((Vv-vL)*gL + (Vv-vK)*gK + (Vv-vNa)*gNa)/1000);

V(iNa) <+ (Vv-vNa)*gNa;
V(iL) <+ (Vv-vL)*gL;
V(iK) <+ (Vv-vK)*gK;
end
endmodule
```

B.2 Canal sináptico

```
// VerilogA for Hodgkin-Huxley, i_syn, veriloga

`include "constants.vams"
`include "disciplines.vams"

module i_syn(i, o, gIo, gEo, Ps_I, Ps_E, gnd);
inout i, gIo, gEo, Ps_I, Ps_E, gnd;
output o;
electrical i, o, gIo, gEo, Ps_I, Ps_E, gnd; //Initial conditions and parameters
parameter real gE = 5.4;
parameter real vE = 0;
parameter real a_E = 3.48;
parameter real b_E = 2;
parameter real gI = 4.14;
parameter real vI = -65;
parameter real a_I = 1;
parameter real b_I = 10;
real Vv, Vpre, Ps_I_p, Ps_E_p, PsE, PsI;

analog begin

Vv=V(i,o)*1000; //Voltage between pins
Vpre=V(i,gnd)*1000; //Presynaptical membrane potential

//Differential equations to resolve
Ps_I_p = a_I*(1/(1+exp((-Vpre-20)/2))) - (V(Ps_I)/b_I);
Ps_E_p = a_E*(1/(1+exp((-Vpre-20)/2))) - (V(Ps_E)/b_E);

V(Ps_I) <+ idt(Ps_I_p, 0); //Resolve differential equations
V(Ps_E) <+ idt(Ps_E_p, 1); //and get outputs

V(gIo) <+ gI*V(Ps_I)*0;
V(gEo) <+ gE*V(Ps_E);

if (Vpre > 0) begin
I(i, o) <+ ((Vv-vI)*V(gIo)+(Vv-vE)*V(gEo))/15000;
end
else begin
I(i, o) <+ 0;
end
end

endmodule
```

B.3 FitzHugh-Nagumo

```
// VerilogA for FitzHugh-Nagumo, canal, veriloga

`include "constants.vams"
`include "disciplines.vams"

module canal(i, o, y);

inout i, o, y;

electrical i, o, y;

parameter real a = -0.139;    //Initial conditions and parameters
parameter real x0 = 0;
parameter real y0 = 0;
parameter real E = 0.01;
parameter real g = 0.008;

real xp, yp, x, yy;

analog begin

xp = x*(x-a)*(1-x) - V(y) + I(i,o); //Differential equations to resolve
yp = E*(x-g*V(y));

yy = idt(yp, y0); //Resolve differential equations
x = idt(xp, x0);

V(y) <+ yy;           //Outputs
V(i,o) <+ x;

end

endmodule
```

BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. Hodgkin and A. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *The Journal of physiology*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544, 1952. (document), 1.4, 2.1, 2.2, 2.2, 2.2, 2.4
- [2] R. Fitzhugh, “Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane,” *Biophysical Journal*, vol. 1, no. 6, pp. 445–466, 1961. (document), 1.4, 2.1, 2.4
- [3] S. A. J. Nagumo and S. Yoshizawa, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *Philosophical Magazine Series 7*, vol. 6, pp. 763–775, 1928. (document), 1.4, 2.4
- [4] P. Dayan and L. F. Abbott, *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. The MIT Press, 2005. 1, 2.1, 2.3
- [5] E. Izhikevich, *Dynamical Systems In Neuroscience*. The MIT Press, 2007. 1, 1.2, 1.2, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7
- [6] C. Vich, *Inverse methods to estimate synaptic conductances with emphasis on non-smooth dynamical systems*. PhD thesis, Universitat de les Illes Balears, 2016. 1.3, 1.2
- [7] C. Morris and H. Lecar, “Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber,” *Biophys. J.*, vol. 35, p. 193, 1981. 1.3
- [8] X. J. Wang, “Calcium coding and adaptive temporal computation in cortical pyramidal neurons,” *J Neurophysiol*, vol. 79, pp. 1549–1566, Mar. 1998. 2.2, 2.2, 1, 3.1, 3.1
- [9] A. Compte, M. V. Sanchez-Vives, D. A. McCormick, and X.-J. Wang, “Cellular and network mechanisms of slow oscillatory activity (<1 hz) and wave propagations in a cortical network model,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 89, no. 5, pp. 2707–2725, 2003. PMID: 12612051. 2.3
- [10] J. Keener and J. Sneyd, *Mathematical Physiology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1998. 2.2
- [11] B. Xu, S. Binczak, S. Jacquir, O. Pont, and H. Yahia, “Parameters Analysis of FitzHugh-Nagumo Model for a Reliable Simulation,” in *36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC’14)*, (Chicago, United States), IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, IEEE, 2014. 3, 3.2, 3.4

- [12] C. D. Systems, *Cadence Verilog-A Language Reference*. Cadence. 3.1
- [13] A. Guillamon, D. W. McLaughlin, and J. Rinzel, “Estimation of synaptic conductances,” *Journal of Physiology-Paris*, vol. 100, pp. 31–42, July 2006. 3.1
- [14] L. H. Nguyen and K.-S. Hong, “Synchronization of coupled chaotic fitzhugh–nagumo neurons via lyapunov functions,” *Mathematics and Computers in Simulation (MATCOM)*, vol. 82, no. 4, pp. 590–603, 2011. 3.2
- [15] Q. Wang, Q. Lu, G. Chen, Z. Feng, and L. Duan, “Bifurcation and synchronization of synaptically coupled fhn models with time delay,” vol. 39, pp. 918–925, 01 2009. 3.4