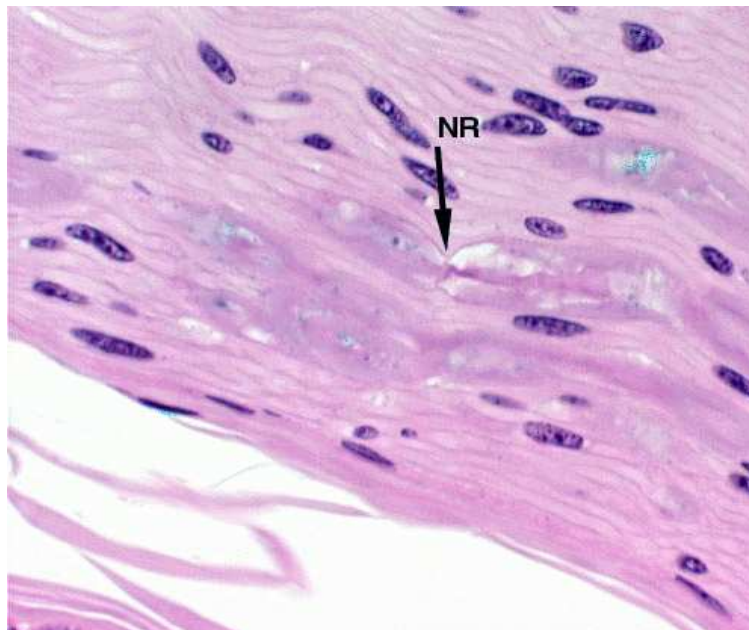


DOCTORADO EN MATEMÁTICA APLICADA
A LA INGENIERÍA Y A LAS CIENCIAS DE LA VIDA

TRABAJO DE D.E.A. 2004-05

Propagación
de
Impulsos Nerviosos



Alumna: Irene Peral Walias

Directora: Ana Carpio

Indice

1. Introducción.
2. El modelo de FitzHugh-Hodgkin-Huxley.
3. Adimensionalización del modelo FHH.
4. Soluciones numéricas: El Método de líneas.
5. Soluciones numéricas: El Método de Crank-Nicholson.
6. Construcción asintótica de los impulsos.
7. Existencia de soluciones distinguidas.
8. Conclusiones y trabajo futuro.
9. Bibliografía.

1. Introducción

En este trabajo estudiamos el modelo de FitzHugh-Hodgkin-Huxley para la transmisión de impulsos nerviosos a lo largo de los axones de las fibras nerviosas de los animales vertebrados. Este modelo se aplica principalmente a los nervios motores, nervios largos que contienen cientos o miles de nodos de Ranvier. Por ejemplo, el nervio que baja de la cadera al pie puede llegar a medir metros, estando formado por miles de nodos.

El modelo original de Hodgkin-Huxley se aplica a animales invertebrados. Hodgkin y Huxley lo formularon para el calamar gigante, un animal con nervios gruesos en el cual resulta sencillo medir parámetros y velocidades. Su trabajo les valió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1952. La variante propuesta por FitzHugh permite tratar los nervios de animales vertebrados, que se caracterizan por estar parcialmente recubiertos de una sustancia aislante llamada mielina. La presencia de esta sustancia permite conducir información a grandes velocidades con nervios muy finos. Sin mielina, la velocidad de conducción es proporcional al área de la sección transversal del nervio. Con mielina, es inversamente proporcional al área no recubierta. Otra diferencia importante entre ambos tipos de nervios aparece al investigar los fallos de propagación. La pérdida de mielina en los nervios de un animal vertebrado se traduce en enfermedades de tipo esclerosis múltiple.

En ambos modelos, la química de iones en la membrana no recubierta del nervio es la propuesta por Hodgkin y Huxley. La diferencia se encuentra en el acoplamiento espacial. El modelo original de Hodgkin y Huxley es continuo en espacio e involucra un término difusivo con derivadas de orden dos. La variante de FitzHugh acopla un modelo continuo en la región recubierta de mielina entre nodos de Ranvier con un modelo discreto para los nodos. La componente discreta de este modelo dificulta su estudio analítico. En contraste con la infinidad de resultados conocidos para el modelo continuo, no se dispone de información analítica alguna para el caso discreto.

Nos proponemos extraer información analítica del modelo de FitzHugh-Hodgkin-Huxley en tres etapas. La primera etapa consiste en la construcción numérica de los impulsos nerviosos. Nuestras simulaciones numéricas sugieren la identificación de los impulsos nerviosos con soluciones de tipo onda viajera. La segunda etapa consiste en la construcción asintótica de los impulsos, suponiendo la existencia de soluciones de tipo pulso viajero. Se obtienen dos tipos de información útil:

- En primer lugar, la construcción asintótica proporciona predicciones de la velocidad e intensidad de los impulsos, así como caracterizaciones del

rango de parámetros en el que la propagación de impulsos es posible. Esta información es extremadamente valiosa para diseñar fármacos que restauren la movilidad controlando los parámetros de la química del nervio.

- En segundo lugar, se obtiene una predicción regular a trozos del perfil de los impulsos. Esta primera aproximación es útil con el fin de diseñar argumentos de punto fijo o de continuación que permitan demostrar la existencia de pulsos viajeros en estos modelos. Debido a la presencia de variables discretas en espacio, el estudio de los pulsos viajeros no se reduce al análisis de planos de fases de sistemas de ecuaciones ordinarias. Es preciso tratar con problemas de autovalores diferenciales en diferencias, mucho más complejos.

La última etapa, que no abordamos aquí, sería la demostración efectiva de la existencia de ondas viajeras en este tipo de modelos.

Este trabajo está estructurado como sigue. En primer lugar, introducimos el modelo de FitzHugh-Hodgkin-Huxley. A continuación, escribimos el modelo en forma adimensional, como paso previo a su resolución numérica. Tras ello calculamos los impulsos nerviosos con dos procedimientos numéricos distintos. El primero es el método de líneas. El segundo es una variante del esquema de Crank-Nicholson. Una vez construidos los impulsos numéricamente, procedemos a su construcción asintótica. Concluimos con resultados de existencia de soluciones estacionarias y de soluciones globales para el problema de valores iniciales y comentarios sobre el trabajo futuro.

2. El modelo de FitzHugh-Hodgkin-Huxley

Los nervios de los vertebrados se distinguen de los nervios de animales más primitivos porque están parcialmente recubiertos de una capa aislante de mielina. La membrana nerviosa queda al descubierto únicamente en una secuencia de puntos activos llamados nodos de Ranvier. La figura 1 ilustra la estructura de una fibra mielínica. La longitud de cada fracción recubierta de mielina es del orden de 1 a 2 mm (cerca de $100d$ donde d es el diámetro de la fibra) y la anchura de los nodos es del orden de $1\mu m$. Los nodos tienen propiedades de conducción similares a las de los axones nerviosos sin mielina, mientras que la mielina tiene mucha mayor resistencia y menor capacitancia [11]. La conducción de impulsos nerviosos a lo largo del axon de fibras mielínicas se puede describir mediante una ecuación de difusión periódicamente activada por los nodos [15, 13, 9]. Reemplazando la fibra nerviosa por el circuito equivalente representado en la figura 2, aplicando las leyes de Kirchoff y adoptando en cada nodo la dinámica de Hodgkin-Huxley obtenemos el modelo siguiente, debido a FitzHugh [9].

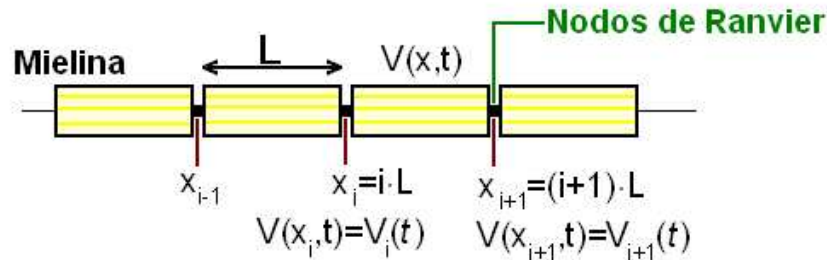


Figura 1: Estructura esquemática de un nervio con mielina.

Denotamos por $V(X, T)$ y $V_i(T)$ la desviación del potencial de la membrana respecto al equilibrio en las capas de mielina y los nodos de Ranvier, respectivamente. Suponemos que los nodos están equiespaciados, separados una distancia L igual a la longitud de las capas de mielina. Los nodos están localizados en los puntos X_i y la mielina recubre los intervalos $[X_i, X_{i+1}]$. Consideramos únicamente nervios del sistema motor, cuyos axones están formados por cientos o miles de nodos. La evolución de la diferencia de potencial $V(X, T)$ en las capas de mielina viene dada por:

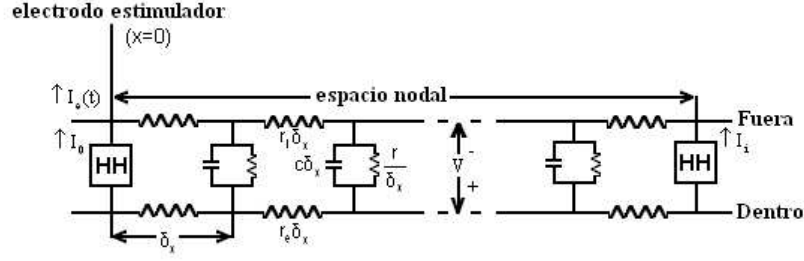


Figura 2: Circuito equivalente para una fibra con mielina.

$$C_m \frac{\partial V}{\partial T} = \frac{1}{\bar{R}_i + \bar{R}_e} \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} - \frac{V}{\bar{R}}, \quad X \in (X_i, X_{i+1}), T > 0 \quad (1)$$

$$V(X_i, T) = V_i(T), \quad V(X_{i+1}, T) = V_{i+1}(T) \quad (2)$$

Estas ecuaciones están acopladas con las que rigen la evolución de la diferencia de potencial en los nodos:

$$C_n \frac{dV_i}{dT} + I_{ion}(V_i, M_i, N_i, H_i) = I_i(T) \quad (3)$$

$$I_i(T) = \frac{1}{\bar{R}_i + \bar{R}_e} \left[\frac{\partial V}{\partial X}(X_i^+, T) - \frac{\partial V}{\partial X}(X_i^-, T) \right] \quad (4)$$

La corriente de iones en la membrana nerviosa viene dada por la fórmula de Hodgkin y Huxley:

$$I_{ion}(V, M, N, H) = \bar{g}_{Na} M^3 H (V - \bar{V}_{Na,R}) + \bar{g}_L (V - \bar{V}_{L,R}) + \bar{g}_K N^4 (V - \bar{V}_{K,R}). \quad (5)$$

Las variables N_i , M_i y H_i describen la química del sodio y potasio: N_i es la activación del potasio, M_i la activación del sodio y H_i la inactivación del sodio. Su evolución se rige por las ecuaciones:

$$\begin{aligned} \frac{dM_i}{dT} &= \bar{\lambda}_M \bar{\Lambda}_M(V_i) (M_\infty(V_i) - M_i), \\ \frac{dN_i}{dT} &= \bar{\lambda}_N \bar{\Lambda}_N(V_i) (N_\infty(V_i) - N_i), \\ \frac{dH_i}{dT} &= \bar{\lambda}_H \bar{\Lambda}_H(V_i) (H_\infty(V_i) - H_i), \end{aligned} \quad (6)$$

Los parámetros presentes en las ecuaciones tienen la interpretación siguiente: \bar{g}_{Na} y \bar{g}_K son las conductancias máximas para los canales de iones Na^+ y K^+ , respectivamente, \bar{g}_L es la conductancia residual.

Los potenciales correspondientes son \bar{V}_{Na} , \bar{V}_K y \bar{V}_L , respectivamente. Definimos, $\bar{V}_{Na,R} = \bar{V}_{Na} - \bar{V}_R$, $\bar{V}_{K,R} = \bar{V}_K - \bar{V}_R$ y $\bar{V}_{L,R} = \bar{V}_L - \bar{V}_R$, donde \bar{V}_R es el potencial de equilibrio. C_n es la capacitancia de la membrana nerviosa en los nodos y C_m la de la mielina. Los parámetros R_i y R_e son las resistencias en el medio intracelular y extracelular de la membrana del nodo. R es la resistencia en la mielina.

Si suponemos que la corriente axial es constante a lo largo de la capa de mielina, entonces

$$\frac{\partial V}{\partial X}(X, T) = \frac{V_{i+1}(T) - V_i(T)}{L} \text{ en } [X_i, X_{i+1}]$$

con $L = X_{i+1} - X_i$. Como consecuencia,

$$I_i(T) = \frac{1}{L(\bar{R}_i + \bar{R}_e)}(V_{i+1} - V_i + V_{i-1}).$$

y obtenemos un modelo discreto para el potencial de las membranas en los nodos:

$$C_n \frac{dV_i}{dT} + I_{ion}(V_i, M_i, N_i, H_i) = \bar{D}(V_{i+1} - 2V_i + V_{i-1}) \quad (7)$$

donde $\bar{D} = \frac{1}{L(\bar{R}_i + \bar{R}_e)}$ y L es la longitud de la cubierta de mielina entre los nodos. Esta aproximación es razonable desde el punto de vista de los resultados numéricos en [9].

3. Adimensionalización del modelo

Para nuestros tests numéricos seleccionamos los parámetros de ranas y sapos. Para los nervios motores de las ranas [4] las curvas experimentales se ajustan mediante las siguientes tasas de convergencia y perfiles de equilibrio:

$$\begin{aligned}
\bar{\Lambda}_M(V) &= 0,03 \left[\frac{2,5-0,1V}{\exp(2,5-0,1V)-1} + 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right) \right] \\
M_\infty(V) &= \left[1 + 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right) \frac{\exp(2,5-0,1V)-1}{(2,5-0,1V)} \right]^{-1} \\
\bar{\Lambda}_H(V) &= \left[0,07 \exp\left(\frac{-V}{20}\right) + \frac{1}{\exp(3-0,1V)+1} \right] \\
H_\infty(V) &= \left[1 + \frac{\exp\left(\frac{V}{20}\right)}{0,07(\exp(3-0,1V)+1)} \right]^{-1} \\
\bar{\Lambda}_N(V) &= 0,79 \left[\frac{0,1-0,01V}{\exp(1-0,1V)-1} + 0,125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right) \right] \\
N_\infty(V) &= \left[1 + 0,125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right) \frac{\exp(3-0,1V)-1}{(0,1-0,01V)} \right]^{-1}
\end{aligned} \tag{8}$$

Valores típicos para los demás parámetros según [4, 16]:

C_m	\bar{V}_{Na}	$\bar{R}_i + \bar{R}_e$	\bar{g}_{Na}	$\bar{\lambda}_M$
1,6 <i>pf/mm</i>	47 <i>mV</i>	15 <i>MΩ/mm</i>	0,57 <i>μmho</i>	127 <i>(ms)⁻¹</i>
C_n	\bar{V}_K	\bar{R}	\bar{g}_K	$\bar{\lambda}_H$
1,5 <i>pf</i>	-75 <i>mV</i>	290 <i>MΩmm</i>	0,104 <i>μmho</i>	1,76 <i>(ms)⁻¹</i>
\bar{V}_R	\bar{V}_L	L	\bar{g}_L	$\bar{\lambda}_N$
-75 <i>mV</i>	-75 <i>mV</i>	2 <i>mm</i>	0,025 <i>μmho</i>	2 <i>(ms)⁻¹</i>

Para adimensionalizar el modelo, elegimos como nuevas variables

$$v = \frac{V}{\bar{V}_{Na,R}}, \quad t = T\bar{\lambda}_M, \quad x = \frac{X}{L}, \quad m_i = M_i, \quad n_i = N_i, \quad h_i = H_i.$$

Definimos $G_d = C_n\bar{\lambda}_M$, $G_c = C_m\bar{\lambda}_M$ y $\bar{D} = \frac{1}{(\bar{R}_e + \bar{R}_i)L}$.

Las ecuaciones adimensionalizadas son:

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_c \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{v}{R}, \quad x \in (x_i, x_{i+1}) = (i, i+1), t > 0 \tag{9}$$

$$v(x_i, t) = v_i(t), \quad v(x_{i+1}, t) = v_{i+1}(t) \tag{10}$$

y,

$$\begin{aligned} \frac{dv_i}{dt} + g_{Na} m_i^3 h_i (v_i - 1) + g_L (v_i - V_L) + g_K n_i^4 (v_i - V_K) \\ = D_d \left[\frac{\partial v}{\partial x}(x_i^+, t) - \frac{\partial v}{\partial x}(x_i^-, t) \right] \end{aligned} \tag{11}$$

$$\begin{aligned} \frac{dm_i}{dt} &= \Lambda_m(v_i) [m_\infty(v_i) - m_i], \\ \frac{dn_i}{dt} &= \lambda_n \Lambda_n(v_i) [n_\infty(v_i) - n_i], \\ \frac{dh_i}{dt} &= \lambda_h \Lambda_h(v_i) [h_\infty(v_i) - h_i] \end{aligned} \tag{12}$$

con los parámetros adimensionalizados:

g_{Na}	g_K	g_L	D_d	D_c	R	V_K	V_L	λ_n	λ_h
$\frac{\bar{g}_{Na}}{G_d}$	$\frac{\bar{g}_K}{G_d}$	$\frac{\bar{g}_L}{G_d}$	$\frac{\bar{D}}{G_d}$	$\frac{\bar{D}}{G_c L}$	$\bar{R} G_c$	$\frac{V_{K,R}}{\bar{V}_{Na,R}}$	$\frac{V_{L,R}}{\bar{V}_{Na,R}}$	$\frac{\bar{\lambda}_N}{\bar{\lambda}_M}$	$\frac{\bar{\lambda}_H}{\bar{\lambda}_M}$

Recordemos que $\Omega = \frac{V}{A}$, $F = \frac{As}{V}$, y $mho = \Omega^{-1}$. Las nuevas tasas de convergencia y perfiles de equilibrio se obtienen de (8) reemplazando V por $v\bar{V}_{Na,R}$. Los parámetros sin unidades, para los nervios de las ranas son:

D_c	D_d	R	g_{Na}	g_K	g_L	V_K	V_L	λ_h	λ_n
0,082	0,175	58,92	2,99	0,546	0,131	0	0	0,014	0,016

4. Soluciones numéricas: El Método de líneas

El método numérico más sencillo para aproximar las soluciones del modelo de FitzHugh-Hodgkin-Huxley consiste en discretizar por diferencias finitas el laplaciano que aparece en la ecuación del calor.

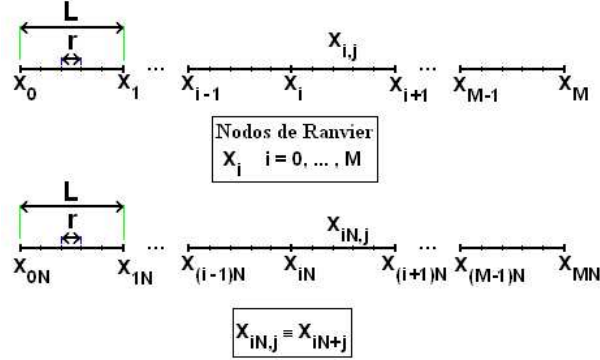


Figura 3: Malla.

En cada intervalo determinado por dos nodos de Ranvier consecutivos, introducimos $N - 1$ nodos numéricos con el fin de discretizar la derivada segunda.

Sea $r = \frac{1}{N}$. Denotamos por

$$x_{i,j} = i + jr, \quad j = 0, \dots, N - 1, \quad i = 0, \dots, M$$

los nodos numéricos.

Observese que $M + 1$ es el número de nodos de Ranvier de la fibra nerviosa y $N + 1$ el número de nodos numéricos en el intervalo $[i, i + 1]$.

Numerando consecutivamente tenemos un total de $MN + 1$ nodos. Los nodos de Ranvier son

$$x_{iN}, \quad i = 0, \dots, M.$$

En cada uno de los nodos de Ranvier internos tenemos cuatro ecuaciones:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dv_{iN}}{dt} + I(v_{iN}, m_{iN}, n_{iN}, h_{iN}) = D_d \frac{v_{iN+1} - 2v_{iN} + v_{iN-1}}{r^2}, \\ \frac{dm_{iN}}{dt} = \Lambda_m(v_{iN}) [m_\infty(v_{iN}) - m_{iN}], \\ \frac{dn_{iN}}{dt} = \lambda_n \Lambda_n(v_{iN}) [n_\infty(v_{iN}) - n_{iN}], \\ \frac{dh_{iN}}{dt} = \lambda_h \Lambda_h(v_{iN}) [h_\infty(v_{iN}) - h_{iN}], \end{array} \right. \quad (13)$$

para $i = 1, \dots, M - 1$.

En los $N - 1$ nodos numéricos intermedios tenemos una discretización por diferencias centradas en el espacio de la ecuación del calor:

$$\frac{dv_j}{dt} - D_c \frac{v_{j+1} - 2v_j + v_{j-1}}{r^2} = -\frac{v_j}{R}, \quad j = iN + 1, \dots, (i + 1)N - 1, \quad (14)$$

para $i = 0, \dots, M - 1$.

Los datos iniciales $v_j(0)$ se obtienen evaluando el dato inicial $f \in L^\infty([0, M])$ en los nodos correspondientes.

Las condiciones de contorno son

$$v_0(t) = g_0(t) \in L^\infty([0, T]), \quad v_M(t) = g_1(t) \in L^\infty([0, T]).$$

El sistema se puede discretizar en tiempo con un Runge-Kutta de orden 2 para que el orden en tiempo y espacio sea dos. Los programas MATLAB siguientes usan un código RKF23.

Programa principal

```
% Metodo de las Lineas para la resolucion numerica de nuestro
% problema: Modelo de Fitz-Hodgkin-Huxley de la
% propagacion del impulso nervioso (para ranas y sapos).
%
% Declaracion de las constantes del problema adimensionalizadas.
clear all
clf
global dd dc R r M N gNa gL gK vL vK lambn lambh vdiv vizq vder T
%
dd=0.175;
dc=0.082;
R=58.92/10; % Resistencia en la mielina.
gNa=2.99; % Conductancia maxima para el canal de iones Na+
gK=0.546; % Conductancia maxima para el canal de iones K+
gL=0.131; % Conductancia residual.
vK=0; % Potencial (adimensionalizado) de iones de K+.
vL=0; % Potencial (adimensionalizado) residual.
vNa=1; % Potencial (adimensionalizado) de iones de Na+.
VR=75; % Potencial de equilibrio.
vdiv=47+75; % Factor de adimensionalizacion de los potenciales.
lambn=0.016;
lambh=0.014;
```

```

L=1; % Longitud de la cubierta de mielina.
%
%
%
% Declaracion de las funciones coeficiente del problema
% que se obtienen experimentalmente.
an=inline('0.01.*(10-v)./(exp(1-0.1*v)-1)');
bn=inline('0.125.*exp(-v/80)');
am=inline('0.1.*(25-v)./(exp(2.5-0.1*v)-1)');
bm=inline('4.*exp(-v/18)');
bh=inline('1./(exp(3-0.1*v)+1)');
ah=inline('0.07.*exp(-v/20)');
%
% Observese que se evaluan en vdiv=VRaya_Na-VRaya_R, es decir,
% se evaluan con las constantes sin adimensionalizar.
%
coef=2*dd/sqrt(dc*R)*(1-cosh(1/sqrt(dc*R)))/sinh(1/sqrt(dc*R));
% Obtencion de ya (parecido a C_{1,a})
a0=-0.1;
ma=am(a0*vdiv)./(am(a0*vdiv)+bm(a0*vdiv));
ha=ah(a0*vdiv)./(ah(a0*vdiv)+bh(a0*vdiv));
na=an(a0*vdiv)./(an(a0*vdiv)+bn(a0*vdiv));
ya=gL.*(a0-vL)+gNa.*ma.^3.*ha.*(a0-vNa)+na.^4*gK.*(a0-vK);
ya=ya-coef*a0;
% Obtencion de yb (parecido a C_{1,b})
b0=0.1;
mb=am(b0*vdiv)./(am(b0*vdiv)+bm(b0*vdiv));
hb=ah(b0*vdiv)./(ah(b0*vdiv)+bh(b0*vdiv));
nb=an(b0*vdiv)./(an(b0*vdiv)+bn(b0*vdiv));
yb=gL.*(b0-vL)+gNa.*mb.^3.*hb.*(b0-vNa)+nb.^4*gK.*(b0-vK);
yb=yb-coef*b0;
% Determinacion de los datos iniciales en el primer nodo de Ranvier.
for j=1:50
v=(a0+b0)/2;
m1=am(v*vdiv)./(am(v*vdiv)+bm(v*vdiv));
h1=ah(v*vdiv)./(ah(v*vdiv)+bh(v*vdiv));
n1=an(v*vdiv)./(an(v*vdiv)+bn(v*vdiv));
y=gL.*(v-vL)+gNa.*m1.^3.*h1.*(v-vNa)+n1.^4*gK.*(v-vK);
y=y-coef*v;

```

```

        if y*ya>0 a0=v; end
        if y*yb>0 b0=v; end
    end
    v0=v;
    n0=n1;
    m0=m1;
    h0=h1;
%
v=-100.1-VR:0.1:70.1-VR;
v=v/(vdiv);
m1=am(v*vdiv)./(am(v*vdiv)+bm(v*vdiv));
y=gL.*(v-vL)+gNa.*m1.^3.*h0.*(v-vNa)+n0.^4*gK.*(v-vK); % Parecido C_{1,0}
y=y-coef*v;
plot(v,y)
%
%
M=30; % M+1 Nodos de Ranvier, M internodales.
N=10; % N+1 Nodos numericos, N intervalos.
r=L/N; % Paso en tiempo.
T=10; % Tiempo
nodv=M*N-1; % Nodos totales.
space=r:r:M-r; % Mallado en espacio quitando nodos frontera.
nodranv=1:M-1; % Nodos de Ranvier que no son frontera.
vder=v0; % Valor nodo derecho frontera.
vizq=1; % Valor nodo izquierdo frontera.
% Valor inicial de la solucion.
y0=[1*ones(2*N,1);v0*ones(nodv-2*N,1)];
y0=[y0;n0*ones(M-1,1)];
y0=[y0;m0*ones(M-1,1);h0*ones(M-1,1)];
% Mallado en tiempo.
tspan=0:1:500;
m=length(tspan);
% Calculamos la solucion, y, con RKF45.
[t,yf]=ode23('rhslineas2',tspan,y0);
% Dibujamos.
h=subplot(1,1,1);
for i=1:m
    plot(space,yf(i,1:nodv),'o-r')
    hold on

```

```

        plot(nodranv,yf(i,[1:M-1]+nodv),'s-b')
        plot(nodranv,yf(i,[1:M-1]+nodv+M-1),'*-m')
        plot(nodranv,yf(i,[1:M-1]+nodv+2*(M-1)),'<-c')
% legend('v_1','n_1','m_1','h_1',0)
        drawnow
        pause
        hold off
end
break
%
% Figura1
%
h=subplot(1,1,1);
    i=m-85;
    plot(space,yf(i,1:nodv),'o-r')
    hold on
    plot(nodranv,yf(i,[1:M-1]+nodv),'s-b')
    plot(nodranv,yf(i,[1:M-1]+nodv+M-1),'*-m')
    plot(nodranv,yf(i,[1:M-1]+nodv+2*(M-1)),'<-c')
axis([2 M-1 -0.1 1.1])
set(h,'FontSize',18)
xlabel 'i',ylabel 'v_i,m_i,n_i,h_i'
print -deps2c fig1.eps
hold off
%
% Figura2
%
h=subplot(1,1,1);
plot(tspan,yf(:,10*N),'-r','LineWidth',2)
hold on
plot(tspan,yf(:,10+nodv),'-.b','LineWidth',2)
plot(tspan,yf(:,10+nodv+M-1),' :m','LineWidth',3)
plot(tspan,yf(:,10+nodv+2*(M-1)),'--c','LineWidth',2)
plot(tspan,yf(:,8*N),'-r','LineWidth',2)
hold on
plot(tspan,yf(:,8+nodv),'-.b','LineWidth',2)
plot(tspan,yf(:,8+nodv+M-1),' :m','LineWidth',3)
plot(tspan,yf(:,8+nodv+2*(M-1)),'--c','LineWidth',2)
axis([0 t(m) -0.1 1.1])

```

```

%ml=yf(:,50+2*n);
%vl=yf(:,50);
%minf=am(vl*vdiv)./(am(vl*vdiv)+bm(vl*vdiv));
%hold on
%plot(tspan,ml-minf,'g-','LineWidth',1);
set(h,'FontSize',18)
xlabel 't',ylabel 'v_i(t),m_i(t),n_i(t),h_i(t)'
print -deps2c fig2.eps
hold off
%
% Figura3
%
h=subplot(1,1,1);
plot(tspan,yf(:,10*N),'-r','LineWidth',2)
hold on
plot(tspan,yf(:,10*N+2),'-.b','LineWidth',2)
plot(tspan,yf(:,10*N+4),':m','LineWidth',2)
plot(tspan,yf(:,10*N+6),'--c','LineWidth',3)
plot(tspan,yf(:,10*N+8),':g','LineWidth',3)
plot(tspan,yf(:,10*N+10),'-r','LineWidth',3)
axis([0 t(m) -0.1 1.1])
%ml=yf(:,50+2*n);
%vl=yf(:,50);
%minf=am(vl*vdiv)./(am(vl*vdiv)+bm(vl*vdiv));
%hold on
%plot(tspan,ml-minf,'g-','LineWidth',1);
set(h,'FontSize',18)
xlabel 't',ylabel 'v_i(t),m_i(t),n_i(t),h_i(t)'
axis([100 340 -0.1 1])
print -deps2c fig3.eps
hold off
%
% Figura4
%
h=subplot(1,2,1);
    plot(space,yf(m-85,1:nodv),'o-r')
    hold on
    plot(space,yf(m-95,1:nodv),'o-r')
    plot(space,yf(m-97,1:nodv),'o-r')

```

```

        plot(space,yf(m-98,1:nodv),'o-r')
        plot(space,yf(m-105,1:nodv),'o-r')
axis([20 24.5 -0.01 0.91])
set(h,'FontSize',18)
xlabel 'i',ylabel 'v_i'
text(23.5,0.8,'(a)', 'FontSize',18)
h=subplot(1,2,2);
    plot(space,yf(m-90,1:nodv),'o-r')
    hold on
    plot(space,yf(m-110,1:nodv),'o-r')
    plot(space,yf(m-100,1:nodv),'o-r')
    plot(space,yf(m-103,1:nodv),'o-r')
    plot(space,yf(m-98,1:nodv),'o-r')
axis([13 17 -0.01 0.6])
set(h,'FontSize',18)
xlabel 'i',ylabel 'v_i'
text(13.5,0.52,'(b)', 'FontSize',18)
print -deps2c fig4.eps
hold off
%
%
```

Función que define el segundo miembro

```

function dy=rhslineas2(t,y)
%
global dd dc R r M N gNa gL gK vL vK lambn lambh vdiv vizq vder T
%
nodv=M*N-1; % Ecs para v, N-1 nodos numericos internos en cada
            % espacio internodal
tot=nodv+3*(M-1); % Ecs en total, M-1 nodos de Ranvier internos,
                % M+1 en total.
dy=zeros(tot,1); % Inicializacion.
%
% Funciones coeficiente
%
v=y(1:nodv)*vdiv;
an=0.01.*(10-v)./(exp(1-0.1*v)-1);
bn=0.125.*exp(-v/80);
```

```

nv=an./(an+bn);
am=0.1.*(25-v)./(exp(2.5-0.1*v)-1);
bm=4.*exp(-v/18);
mv=am./(am+bm);
bh=1./(exp(3-0.1*v)+1);
ah=0.07.*exp(-v/20);
hv=ah./(ah+bh);
%
% Condicion de contorno
%
cizq=vizq*max(sign(T-t),0);
%
% Primer espacio internodal, nodos numericos 1...N-1
%
dy(1:N-1)=dc*(y(2:N)-2*y(1:N-1)+[cizq;y(1:N-2)])/r^2-y(1:N-1)/R;
%
% Espacios internodales 2...M-1
%
for i=2:M-1
j=[1:N-1]+N*(i-1);
dy(j)=dc*(y(j+1)-2*y(j)+y(j-1))/r^2-y(j)/R;
end
%
% Ultimo espacio internodal
%
j=[1:N-1]+N*(M-1);
dy(j)=dc*([y(j(2:N-1));vder]-2*y(j)+y(j-1))/r^2-y(j)/R;
%
% Nodos 2...M
%
lambdan=(an+bn)*lambn;
lambdah=(ah+bh)*lambh;
lambdam=(am+bm);
for i=1:M-1
j=N*i;
dy(j)=gK*y(nodv+i).^4.*(y(j)-vK)+gL*(y(j)-vL);
dy(j)=dy(j)+gNa.*y(nodv+(M-1)+i).^3.*y(nodv+2*(M-1)+i).*(y(j)-1);
% if t<Tcrit
dy(j)=-dy(j)+dd/r*(y(j+1)-2*y(j)+y(j-1));

```

```

% Esta es de orden uno y no dos, para arreglarlo, interpolo linealmente
% y me cojo un vecino a distancia r^2
% else
% b=y(j+1)*(j+r^2-j)-y(j)*(j+r^2-j-1);
% a=-y(j-1)*(j-r^2-j)+y(j)*(j-r^2-j+1);
% dy(j)=-dy(j)+dd/r^2*(b-2*y(j)+a);
% end
%
dy(nodv+i)=lambdan(j).*(nv(j)-y(nodv+i));
%
dy(nodv+(M-1)+i)=lambdam(j).*(mv(j)-y(nodv+(M-1)+i));
%
dy(nodv+2*(M-1)+i)=lambdah(j).*(hv(j)-y(nodv+2*(M-1)+i));
end

```

Utilizando estos programas hemos simulado la generación de un impulso nervioso por excitación del nodo $i = 0$ durante un breve instante de tiempo.

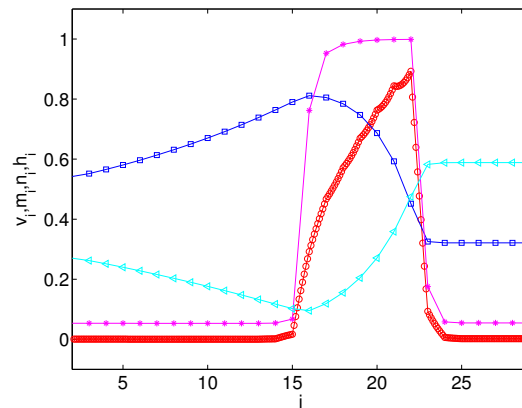


Figura 4: Perfil espacial del impulso nervioso: v_i (círculos), m_i (asteriscos), h_i (cuadrados), n_i (triángulos).

La Figura 4 ilustra la estructura espacial del impulso nervioso. La figura 5 ilustra el perfil temporal del impulso. Nodos de Ranvier contiguos experimentan la misma evolución con un retardo aproximadamente constante. Esto sugiere la posibilidad de describir matemáticamente los impulsos nerviosos considerándolos ondas viajeras.

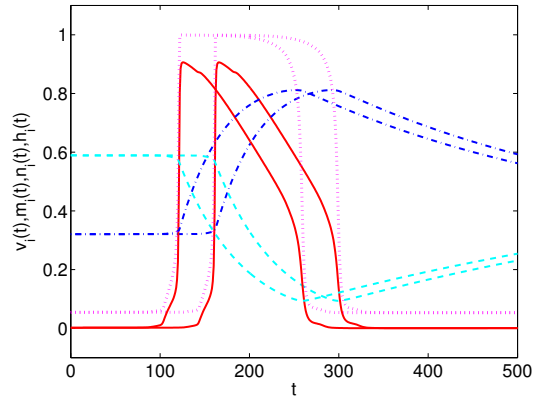


Figura 5: Perfil temporal del impulso nervioso: v_i (línea continua), m_i (discontinua), h_i (a puntos), n_i (trazos-puntos).

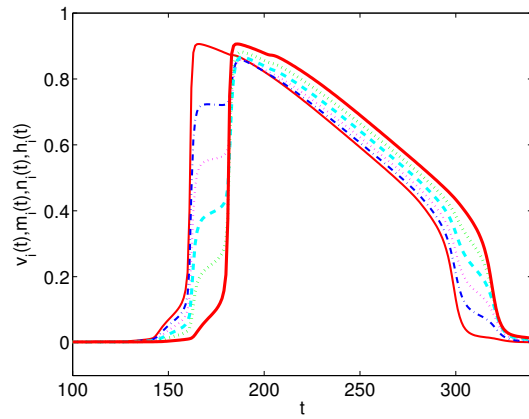


Figura 6: Perfil temporal del impulso nervioso, en dos nodos de Ranvier consecutivos (línea continua) y en nodos numéricos intermedios (discontinuas).

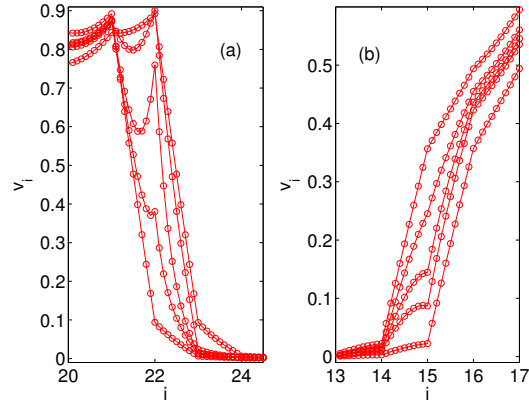


Figura 7: (a) Avance del frente del perfil espacial del impulso nervioso con el tiempo. (b) Evolución de la cola del perfil espacial del impulso nervioso con el tiempo.

En los nodos numéricos intermedios entre los nodos de Ranvier el frente del perfil temporal varía ligeramente, véase la figura 6, ocasionando variaciones en la cola y el frente de los perfiles espaciales, véase la figura 7. Estos perfiles temporales se repiten para nodos numéricos que ocupan la misma posición entre nodos de Ranvier consecutivos. El sistema parece evolucionar a una solución de tipo onda viajera discreta, con un perfil temporal asociado a los nodos de Ranvier y otros a los nodos numéricos intermedios.

5. Método de Crank-Nicholson adaptado

Las simulaciones numéricas realizadas con el método de las líneas sugieren que los impulsos nerviosos se propagan como ondas viajeras discretas. En ausencia de resultados analíticos sobre estas ondas, es importante disponer de otro tipo de esquemas numéricos a fin de contrastar los resultados de las simulaciones y tener una medida de su fiabilidad. En esta sección vamos a desarrollar esquemas numéricos alternativos basados en el método de Crank-Nicholson.

5.1. Discretización del problema parabólico

Discretizamos primero las ecuaciones del calor:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial v}{\partial t} - D_c \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = -\frac{v}{R}, \quad 0 < R, \quad x_i = i < x < x_{i+1} = i + 1, \quad 0 < t < T \\ v(x_i, t) = v_i(t) \\ v(x_{i+1}, t) = v_{i+1}(t). \end{array} \right. \quad (15)$$

para $i = 0, \dots, M$.

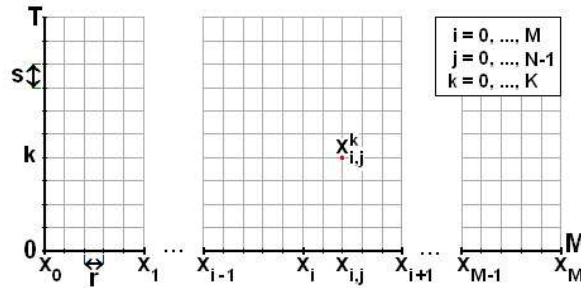


Figura 8: Malla.

Dado el rectángulo $R_{MT} = [0, M] \times [0, T]$, consideramos la *malla* $\Delta_{r,s}$ en R_{MT} definida por:

$$\{(x_{i,j}, t_k) \mid x_{i,j} = i + jr, \quad j = 0, \dots, N-1, \quad i = 0, \dots, M \quad t_k = ks, \quad k = 0, 1, \dots, K\},$$

para números $r, s \in \mathbb{R}$ definidos por:

$$r = \frac{1}{N}, \quad s = \frac{T}{K}.$$

En cada subintervalo $(x_{i,0}, x_{i,N}) = (i, i+1)$ tenemos un problema parabólico lineal con condiciones de contorno de Dirichlet en los nodos de Ranvier (los nodos numéricos extremos). $M + 1$ es el número de nodos de Ranvier. $N + 1$ es el número de nodos numéricos en el mallado de cada intervalo $[i, i + 1]$. $K + 1$ el número de nodos en el mallado de $[0, T]$.

Dada una función:

$$v : R_{MT} \rightarrow \mathbb{R}$$

llamamos discretización de v en la malla $\Delta_{r,s}$ a los valores de v en los puntos de $\Delta_{r,s}$, es decir,

$$\{v(x_{i,j}, t_k) \mid (x_{i,j}, t_k) \in \Delta_{r,s}\} \quad \text{Notaremos } v(x_{i,j}, t_k) \equiv v_{i,j}^k.$$

Podemos optar entre discretizaciones de primer orden (explícitas o implícitas) o de segundo orden. El método de Crank-Nicholson es un método implícito de segundo orden, sin restricciones de estabilidad sobre los pasos. Permite pues la elección de pasos espaciales y temporales relativamente grandes, con la consiguiente reducción del coste computacional. Será por ello nuestra elección final. Describimos a continuación las tres posibilidades.

5.1.1. Métodos explícitos en diferencias finitas para la ecuación (15)

Vamos a aproximar las derivadas de acuerdo con el esquema:

$$\begin{array}{ccccc} & & v_{i,j}^{k+1} & & \\ & & \uparrow & & \\ v_{i,j-1}^k & \longleftrightarrow & v_{i,j}^k & \longleftrightarrow & v_{i,j+1}^k \\ & & \downarrow & & \end{array}$$

esto quiere decir que la *ecuación (15) discretizada* resulta ser:

$$\frac{v_{i,j}^{k+1} - v_{i,j}^k}{s} - D_c \frac{v_{i,j+1}^k - 2v_{i,j}^k + v_{i,j-1}^k}{r^2} = -\frac{v_{i,j}^k}{R}. \quad (16)$$

Despejando en (16) $v_{i,j}^{k+1}$ resulta:

$$v_{i,j}^{k+1} = (1 - 2\mathbf{S} - s/R)v_{i,j}^k + \mathbf{S}(v_{i,j+1}^k + v_{i,j-1}^k), \quad (17)$$

siendo $\mathbf{S} = \frac{s}{r^2}D_c$, para $j = 1, \dots, N - 1$, con i fijo. En cada etapa, calculamos el nivel de tiempo $k + 1$ directamente a partir del nivel de tiempo k , usando las condiciones de contorno en $j = 0$ y $j = N$. El nivel de tiempo $k = 0$ lo proporciona el dato inicial. El método resultante tiene error de truncamiento de orden uno. La restricción de estabilidad sobre los pasos se obtiene por un análisis de Von Neumann o bien imponiendo que los autovalores de la matriz de cambio de nivel sean de módulo menor que uno. Reescribiendo (17) en forma de sistema tenemos:

$$v_i^{k+1} = Av_i^k + \mathbf{S}f_i^k, \quad v_i^k = (v_{i,1}^k, \dots, v_{i,N-1}^k)^t, \quad f_i^k = (v_{i,0}^k, 0, \dots, 0, v_{i,N}^k)^t \quad (18)$$

La matriz A es de tipo Toeplitz, con diagonales constantes, y sus autovalores se conocen de forma explícita:

$$\lambda_j = 1 - 2\mathbf{S} - s/R + 2\mathbf{S} \cos(\pi r j), \quad j = 1, \dots, N - 1 \quad (19)$$

La restricción $|\lambda_j| < 1$, $j = 1, \dots, N - 1$ se traduce en:

$$2 > s/R + 4\frac{s}{r^2}D_c. \quad (20)$$

Si tomamos $\frac{s}{r^2} = a$ constante, basta elegir el paso temporal suficientemente pequeño para garantizar la estabilidad: $s < 1 - 2aD_c$.

5.1.2. Métodos implícitos en diferencias finitas para la ecuación (15)

Formalmente procedemos como antes, con la diferencia de que para discretizar las derivadas usamos los puntos de la malla como en la figura siguiente:

$$\begin{array}{ccccc} v_{i,j-1}^{k+1} & \longleftrightarrow & v_{i,j}^{k+1} & \longleftrightarrow & v_{i,j+1}^{k+1} \\ & & \uparrow & & \\ & & v_{i,j}^k & & \end{array} .$$

La ecuación (15) discretizada se convierte en:

$$\frac{v_{i,j}^{k+1} - v_{i,j}^k}{s} - D_c \frac{v_{i,j+1}^{k+1} - 2v_{i,j}^{k+1} + v_{i,j-1}^{k+1}}{r^2} = -\frac{v_{i,j}^{k+1}}{R}. \quad (21)$$

Usando la misma notación y haciendo los cálculos en una forma similar al caso anterior resulta que:

$$-\mathbf{S} \left(v_{i,j+1}^{k+1} + v_{i,j-1}^{k+1} \right) + (1 + 2\mathbf{S} + s/R)v_{i,j}^{k+1} = v_{i,j}^k, \quad (22)$$

En cada etapa, hemos de resolver un sistema con matriz tridiagonal para calcular el nivel de tiempo $k + 1$ a partir del nivel de tiempo k . El error de truncamiento es de orden uno en espacio y tiempo.

La restricción de estabilidad sobre los pasos se obtiene por un análisis de Von Neumann o bien imponiendo que los autovalores de la matriz de cambio de nivel sean de módulo menor que uno. Reescribiendo (22) en forma de sistema tenemos:

$$Av_i^{k+1} = v_i^k + \mathbf{S}f_i^k, \quad v_i^k = (v_{i,1}^k, \dots, v_{i,N-1}^k)^t, \quad f_i^k = (v_{i,0}^k, 0, \dots, 0, v_{i,N}^k)^t \quad (23)$$

La matriz A es de tipo Toeplitz y simétrica, con diagonales constantes. Los autovalores de la matriz de cambio de nivel A^{-1} son los inversos de los autovalores de A :

$$\lambda_j = \frac{1}{1 + 2\mathbf{S} + s/R - 2\mathbf{S} \cos(\pi r j)}, \quad j = 1, \dots, N - 1 \quad (24)$$

La restricción $|\lambda_j| < 1$, $j = 1, \dots, N - 1$ se cumple sin restricción sobre los pasos en tiempo y espacio.

5.1.3. Método de Crank-Nicholson para la ecuación (15)

La idea de Crank-Nicholson, introducida en 1947, consiste en considerar una combinación convexa de los métodos implícito y explícito (mencionados anteriormente). Más concretamente tomando los puntos de la malla:

$$\begin{array}{ccccc} v_{i,j-1}^{k+1} & \longleftrightarrow & v_{i,j}^{k+1} & \longleftrightarrow & v_{i,j+1}^{k+1} \\ \uparrow & & \uparrow & & \uparrow \\ v_{i,j-1}^k & \longleftrightarrow & v_{i,j}^k & \longleftrightarrow & v_{i,j+1}^k \end{array}$$

definimos para $\theta \in (0, 1)$,

$$\begin{aligned} \frac{v_{i,j}^{k+1} - v_{i,j}^k}{s} &= \theta \left(D_c \frac{v_{i,j+1}^{k+1} - 2v_{i,j}^{k+1} + v_{i,j-1}^{k+1}}{r^2} - \frac{v_{i,j}^{k+1}}{R} \right) + \\ &+ (1 - \theta) \left(D_c \frac{v_{i,j+1}^k - 2v_{i,j}^k + v_{i,j-1}^k}{r^2} - \frac{v_{i,j}^k}{R} \right). \end{aligned} \quad (25)$$

Si $\theta = 0$ se tiene el método explícito expuesto antes, si $\theta = 1$ se tiene el anterior método implícito. El método de Crank-Nicholson corresponde clásicamente al caso $\theta = \frac{1}{2}$.

Por tanto, tomamos $\theta = \frac{1}{2}$ y llamamos $\bar{\mathbf{S}} = \frac{\mathbf{S}}{2} = \frac{sD_c}{2r^2}$. Sustituyendo en la ecuación (25) y simplificando resulta,

$$\begin{aligned} & \left(1 + 2\bar{\mathbf{S}} + \frac{s}{2R}\right)v_{i,j}^{k+1} - \bar{\mathbf{S}}(v_{i,j+1}^{k+1} + v_{i,j-1}^{k+1}) = \\ & = \left(1 - 2\bar{\mathbf{S}} - \frac{s}{2R}\right)v_{i,j}^k + \bar{\mathbf{S}}(v_{i,j+1}^k + v_{i,j-1}^k). \end{aligned} \quad (26)$$

El nivel $k + 1$ se calcula a partir del nivel k resolviendo un sistema de la forma:

$$Av_i^{k+1} = Bv_i^k + \bar{\mathbf{S}}f_i^k, \quad v_i^k = (v_{i,1}^k, \dots, v_{i,N-1}^k)^t, \quad (27)$$

$$f_i^k = (v_{i,0}^k + v_{i,0}^{k+1}, 0, \dots, 0, v_{i,N}^k + v_{i,N}^{k+1})^t. \quad (28)$$

La condición de estabilidad se traduce en:

$$-1 < \frac{1 - 2\bar{\mathbf{S}} - \frac{s}{2R} + 2\bar{\mathbf{S}}\cos(\pi r j)}{1 + 2\bar{\mathbf{S}} + \frac{s}{2R} - 2\bar{\mathbf{S}}\cos(\pi r j)} < 1, \quad j = 1, \dots, N - 1 \quad (29)$$

Esta restricción se cumple sin condiciones adicionales sobre los pasos en tiempo y espacio.

5.2. Discretización del sistema de ecuaciones diferenciales

Para los problemas parabólicos hemos elegido una discretización de orden dos en tiempo y en espacio. Lógicamente, para el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias acoplado a ellos hemos de elegir una discretización de orden dos. El sistema a discretizar es no lineal, por lo que un método implícito incrementaría el coste de forma desmesurada. Optaremos por el método de Heun, un método explícito de orden dos. La estabilidad de este método nos impone una cierta restricción sobre el paso temporal.

Para simplificar, a partir de ahora notaremos $v_{i,0} \equiv v_i$ y $x_{i,0} \equiv x_i$. Detallamos a continuación los pasos que hemos seguido:

- Paso 1: Discretización de la ecuación para v_i .

Sea

$$\begin{cases} \frac{dv_i}{dt} = C_{1,i}v_i + C_{2,i} + D_d \left(\frac{\partial v}{\partial x}(x_i^+, t) - \frac{\partial v}{\partial x}(x_i^-, t) \right) \\ v(x_i, t) = v_i(t) \end{cases} \quad (30)$$

donde

$$\begin{aligned} C_{1,i}(t) &= -\left(g_{Na}m_i^3h_i + g_L + g_Kn_i^4\right), \quad \text{con } i = 0, \dots, M. \\ C_{2,i}(t) &= g_{Na}m_i^3h_i \end{aligned}$$

En primer lugar hemos de discretizar la parte espacial. Como

$$\begin{aligned} \frac{\partial v}{\partial x}(x_i^+, t_k) &= \lim_{r \rightarrow 0^+} \frac{v(x_i + r) - v(x_i)}{r} \\ \frac{\partial v}{\partial x}(x_i^-, t_k) &= \lim_{r \rightarrow 0^-} \frac{v(x_i - r) - v(x_i)}{-r} \end{aligned} \quad (31)$$

la discretización de la diferencia

$$\frac{\partial v}{\partial x}(x_i^+, t_k) - \frac{\partial v}{\partial x}(x_i^-, t_k)$$

viene dada por

$$\frac{1}{r} \left(v_{i,1}^k - 2v_i^k + v_{i-1,N-1}^k \right)$$

Por tanto, aplicando el *Método de Heun* a la ecuación (30) obtenemos

$$\begin{aligned} v_i^{k+1} &= s C_{2,i,k} \left(1 + \frac{s}{2} C_{1,i,k} \right) + s \tilde{\mathbf{Q}} \left(v_{i,2}^k + v_{i-1,N-2}^k \right) \\ &+ \left[2 \mathbf{Q} (1 + s C_{1,i,k}) - 4s \tilde{\mathbf{Q}} \right] \left(v_{i,1}^k + v_{i-1,N-1}^k \right) \\ &+ \left[1 + s C_{1,i,k} \left(1 + \frac{s}{2} C_{1,i,k} - 4 \mathbf{Q} \right) - 4 \mathbf{Q} + 6s \tilde{\mathbf{Q}} \right] v_i^k \end{aligned} \quad (32)$$

donde

$$\begin{aligned} \mathbf{Q} &= \frac{sD_d}{2r}, \\ \tilde{\mathbf{Q}} &= \frac{D_d}{r} \cdot \mathbf{Q} = \frac{s}{2} \left(\frac{D_d}{r} \right)^2 \end{aligned}$$

Además, hemos añadido un subíndice k para referirnos a $C_{1,i,k} = C_{1,i}(t_k)$ y $C_{2,i,k} = C_{2,i}(t_k)$.

- Paso 2: Discretización de la ecuación para m_i .

Sea

$$\begin{cases} \frac{dm_i}{dt} = \Lambda_m(v_i)[m_\infty(v_i) - m_i], \\ m(x_i, t) = m_i(t) \end{cases} \quad (33)$$

Aproximamos $m_i(t_{k+1})$ por el *Método de Heun* y obtenemos

$$m_i(t_{k+1}) = m_i^{k+1} = \theta_{1,i,k}m_i^k + \theta_{2,i,k}m_\infty(v_i^k)$$

donde

$$\begin{cases} \theta_{1,i,k} = 1 - s\Lambda_m(v_i^k) + \frac{s^2}{2}\Lambda_m^2(v_i^k) \\ \theta_{2,i,k} = s\Lambda_m(v_i^k) - \frac{s^2}{2}\Lambda_m^2(v_i^k) \end{cases}.$$

Los subíndices de las constantes denotan su dependencia de i y k , al estar evaluados en v_i^k .

- Paso 3: Discretización de la ecuación para n_i .

Dado

$$\begin{cases} \frac{dn_i}{dt} = \lambda_n\Lambda_n(v_i)[n_\infty(v_i) - n_i], \\ n(x_i, t) = n_i(t) \end{cases} \quad (34)$$

aproximamos $n_i(t_{k+1})$ por el *Método de Heun*, resultando

$$n_i(t_{k+1}) = n_i^{k+1} = \eta_{1,i,k}n_i^k + \eta_{2,i,k}n_\infty(v_i^k)$$

donde

$$\begin{cases} \eta_{1,i,k} = 1 - s\lambda_n\Lambda_n(v_i^k) + \frac{s^2}{2}\lambda_n^2\Lambda_n^2(v_i^k) \\ \eta_{2,i,k} = s\lambda_n\Lambda_n(v_i^k) - \frac{s^2}{2}\lambda_n^2\Lambda_n^2(v_i^k) \end{cases}.$$

Los subíndices de las constantes denotan su dependencia de i y k , al estar evaluados en v_i^k .

- Paso 4: Discretización de la ecuación para h_i .

Sea

$$\begin{cases} \frac{dh_i}{dt} = \lambda_h\Lambda_h(v_i)[h_\infty(v_i) - h_i] \\ h(x_i, t) = h_i(t) \end{cases} \quad (35)$$

Aproximamos por el *Método de Heun* $h_i(t_{k+1})$ y se obtiene:

$$h_i(t_{k+1}) = h_i^{k+1} = \zeta_{1,i,k} h_i^k + \zeta_{2,i,k} h_\infty(v_i^k)$$

donde

$$\begin{aligned} \zeta_{1,i,k} &= 1 - s\lambda_h \Lambda_h(v_i^k) + \frac{s^2}{2} \lambda_h^2 \Lambda_h^2(v_i^k) \\ \zeta_{2,i,k} &= s\lambda_h \Lambda_h(v_i^k) - \frac{s^2}{2} \lambda_h^2 \Lambda_h^2(v_i^k) \end{aligned} .$$

Siguiendo con la misma notación, los subíndices de las constantes denotan su dependencia de i y k , al estar evaluados en v_i^k .

Observese que

$$\begin{aligned} \theta_{2,i,k} &= 1 - \theta_{1,i,k} \\ \eta_{2,i,k} &= 1 - \eta_{1,i,k} \\ \zeta_{2,i,k} &= 1 - \zeta_{1,i,k} \end{aligned} .$$

5.3. Problema discretizado final

La discretización final se obtiene ensamblando los esquemas de Crank Nicholson y de Heun en el orden adecuado. La figura 9 ilustra la distribución de nodos, el número de ecuaciones por nodo y la ordenación de ecuaciones.

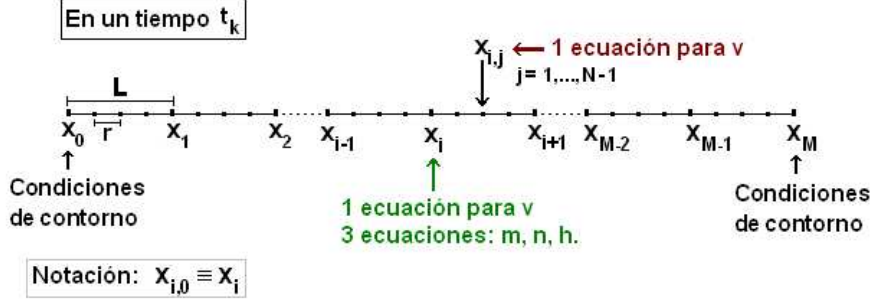


Figura 9: Distribución de nodos y ecuaciones.

El sistema resultante es de la forma:

$$Av^{k+1} = F. \tag{36}$$

A es por bloques y tiene la siguiente estructura:

$$A = \begin{pmatrix} B_0 & C & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & B_1 & D & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & B_2 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & B_{M-2} & D \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & B_{M-1} \end{pmatrix} \quad (37)$$

Para describir los bloques introducimos la notación: $\Delta = 1 + 2\bar{\mathbf{S}} + \frac{s}{2R}$. Su estructura es la siguiente:

- Bloque B_0 , de dimensión $N - 1 \times N - 1$:

$$B_0 = \begin{pmatrix} \Delta & -\bar{\mathbf{S}} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -\bar{\mathbf{S}} & \Delta & -\bar{\mathbf{S}} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & -\bar{\mathbf{S}} & \Delta & -\bar{\mathbf{S}} \\ 0 & 0 & \dots & 0 & -\bar{\mathbf{S}} & \Delta \end{pmatrix} \quad (38)$$

- Bloques B_1, B_2, \dots, B_{M-1} , de dimensión $N + 3 \times N + 3$:

$$B_i = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -\bar{\mathbf{S}} & 0 & 0 & 0 & \Delta & -\bar{\mathbf{S}} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\bar{\mathbf{S}} & \Delta & -\bar{\mathbf{S}} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & -\bar{\mathbf{S}} & \Delta & -\bar{\mathbf{S}} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & -\bar{\mathbf{S}} & \Delta \end{pmatrix} \quad (39)$$

- Finalmente, el bloque C , de tamaño $N - 1 \times N - 1$, es nulo salvo el elemento $C_{N-1,1} = -\bar{\mathbf{S}}$. El bloque D , tiene tamaño $N + 3 \times N + 3$ y es nulo salvo el elemento $D_{N+3,1} = -\bar{\mathbf{S}}$.

El vector v lo definimos por bloques (asociados a los de la matriz A):

$$v^{k+1} = \begin{pmatrix} V_0^{k+1} \\ V_1^{k+1} \\ \vdots \\ V_i^{k+1} \\ \vdots \\ V_{M-1}^{k+1} \end{pmatrix} \quad (40)$$

con

$$\begin{aligned} V_0^{k+1} &= (v_{0,1}^{k+1}, v_{0,2}^{k+1}, \dots, v_{0,N-1}^{k+1})^t, \\ V_1^{k+1} &= (v_{1,0}^{k+1}, m_1^{k+1}, n_1^{k+1}, h_1^{k+1}, v_{1,1}^{k+1}, v_{1,2}^{k+1}, \dots, v_{1,N-1}^{k+1})^t, \\ V_i^{k+1} &= (v_{i,0}^{k+1}, m_i^{k+1}, n_i^{k+1}, h_i^{k+1}, v_{i,1}^{k+1}, v_{i,2}^{k+1}, \dots, v_{i,N-1}^{k+1})^t, \\ V_{M-1}^{k+1} &= (v_{M-1,0}^{k+1}, m_{M-1}^{k+1}, n_{M-1}^{k+1}, h_{M-1}^{k+1}, v_{M-1,1}^{k+1}, v_{M-1,2}^{k+1}, \dots, v_{M-1,N-1}^{k+1})^t. \end{aligned}$$

El vector de segundo miembro, F , también lo definimos por bloques (correspondientes a la matriz A) y es el siguiente:

$$F = \begin{pmatrix} F_0 \\ F_1 \\ \vdots \\ F_i \\ \vdots \\ F_{M-1} \end{pmatrix} \quad (41)$$

Para definir sus componentes emplearemos la siguiente notación:

$$\begin{aligned} \alpha_{1,i,k} &= s C_{2,i,k} \left(1 + \frac{s}{2} C_{1,i,k} \right) \\ \alpha_{2,i,k} &= s \mathbf{Q} \\ \alpha_{3,i,k} &= \left[2 \mathbf{Q} (1 + s C_{1,i,k}) - 4s \tilde{\mathbf{Q}} \right] \\ \alpha_{4,i,k} &= \left[1 + s C_{1,i,k} \left(1 + \frac{s}{2} C_{1,i,k} - 4 \mathbf{Q} \right) - 4 \mathbf{Q} + 6s \tilde{\mathbf{Q}} \right] \\ \tilde{\Delta} &= 1 - 2\bar{\mathbf{S}} - \frac{s}{2R} \end{aligned}$$

Los subíndices en algunas de las constantes denotan su dependencia de i y k , al estar evaluados en v_i^k .

Así, los bloques de F son:

$$F_0 = \begin{pmatrix} \tilde{\Delta} v_{0,1}^k + \bar{\mathbf{S}}(v_{0,2}^k + v_{0,0}^k) + \bar{\mathbf{S}}v_{0,0}^{k+1} \\ \tilde{\Delta} v_{0,2}^k + \bar{\mathbf{S}}(v_{0,3}^k + v_{0,1}^k) \\ \vdots \\ \tilde{\Delta} v_{0,N-1}^k + \bar{\mathbf{S}}(v_{0,N}^k + v_{0,N-2}^k) \end{pmatrix} \quad (42)$$

$$F_i = \begin{pmatrix} \alpha_{1,i,k} + \alpha_{2,i,k} \left(v_{i,2}^k + v_{i-1,N-2}^k \right) + \alpha_{3,i,k} \left(v_{i,1}^k + v_{i-1,N-1}^k \right) + \alpha_{4,i,k} v_i^k \\ \theta_{1,i,k} m_i^k + (1 - \theta_{1,i,k}) m_\infty(v_i^k) \\ \eta_{1,i,k} n_i^k + (1 - \eta_{1,i,k}) n_\infty(v_i^k) \\ \zeta_{1,i,k} h_i^k + (1 - \zeta_{1,i,k}) h_\infty(v_i^k) \\ \tilde{\Delta} v_{i,1}^k + \bar{\mathbf{S}}(v_{i,2}^k + v_{i,0}^k) \\ \tilde{\Delta} v_{i,2}^k + \bar{\mathbf{S}}(v_{i,3}^k + v_{i,1}^k) \\ \vdots \\ \tilde{\Delta} v_{i,N-1}^k + \bar{\mathbf{S}}(v_{i,N}^k + v_{i,N-2}^k) \end{pmatrix} \quad (43)$$

$$F_{M-1} = \begin{pmatrix} \alpha_{1,M-1,k} + \alpha_{2,M-1,k} \left(v_{M-1,2}^k + v_{M-2,N-2}^k \right) + \alpha_{3,M-1,k} \left(v_{M-1,1}^k + v_{M-2,N-1}^k \right) + \alpha_{4,M-1,k} v_{M-1}^k \\ \theta_{1,M-1,k} m_{M-1}^k + (1 - \theta_{1,M-1,k}) m_\infty(v_{M-1}^k) \\ \eta_{1,M-1,k} n_{M-1}^k + (1 - \eta_{1,M-1,k}) n_\infty(v_{M-1}^k) \\ \zeta_{1,M-1,k} h_{M-1}^k + (1 - \zeta_{1,M-1,k}) h_\infty(v_{M-1}^k) \\ \tilde{\Delta} v_{M-1,1}^k + \bar{\mathbf{S}}(v_{M-1,2}^k + v_{M-1,0}^k) \\ \tilde{\Delta} v_{M-1,2}^k + \bar{\mathbf{S}}(v_{M-1,3}^k + v_{M-1,1}^k) \\ \vdots \\ \tilde{\Delta} v_{M-1,N-1}^k + \bar{\mathbf{S}}(v_{M-1,N}^k + v_{M-1,N-2}^k) + \bar{\mathbf{S}}v_{M-1,N}^{k+1} \end{pmatrix} \quad (44)$$

Nótese que los valores $v_0^k = v_{0,0}^k$ y $v_M^k = v_{M-1,N}^k$ son datos del problema.

6. Construcción asintótica de los impulsos

Nuestras simulaciones numéricas parecen indicar que los impulsos nerviosos se comportan como ondas viajeras. Sin embargo, conviene precisar cómo se definen matemáticamente estas ondas. En un sistema espacialmente discreto, una onda viajera tiene la estructura: $u_n(t) = u(n - ct)$. Todos los puntos recorren el mismo perfil u , con un retardo $\tau = \frac{1}{c}$ entre puntos consecutivos. En un sistema espacialmente continuo, las ondas viajeras son $u(x, t) = u(x - ct)$. Otra vez, todos los puntos recorren el mismo perfil con el tiempo. Si observamos cómo varía la estructura espacial del pulso con el tiempo, vemos que se desplaza hacia la derecha ($c > 0$) con una velocidad c . El problema que estamos analizando tiene estructura híbrida. Los nodos de Ranvier van a evolucionar como una onda viajera discreta $u_n(t) = u^0(n - ct)$. Entre cada dos nodos, $u(x, t) = u^x(n - ct)$, tengo una familia de perfiles $u^x(z)$, $x \in [n, n + 1]$ que va variando de $u^0(z)$ a $u^0(z + 1)$.

Vamos a dar una construcción aproximada de estas ondas explotando los diferentes órdenes de magnitud de los parámetros del problema. Los valores g_{Na}, g_K, g_L son de orden 1, 10^{-1} , 10^{-2} , respectivamente. El parámetro D_d es de orden 10^{-1} . Por otra parte, $\lambda_n = \epsilon \sim 10^{-2}$ y $\lambda_h = \lambda\epsilon$, $\lambda \sim 1$. En los problemas parabólicos, D_c es de orden 10^{-2} y $1/R$ de orden 10^{-2} . Esto significa que tenemos al menos dos escalas de tiempo, una rápida y otra lenta, y que los efectos discretos son relevantes. Procedemos en tres pasos: estudio de los equilibrios, construcción de pulsos viajeros en el modelo discreto reducido para los nodos y corrección internodal.

6.1. Soluciones estacionarias

El sistema (9)-(12) tiene naturaleza excitable cuando tiene un equilibrio aislado. Hemos de resolver:

$$0 = D_c \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{v}{R}, \quad x \in (x_i, x_{i+1}) = (i, i + 1), t > 0 \quad (45)$$

$$v(x_i) = v_i, \quad v(x_{i+1}) = v_{i+1} \quad (46)$$

junto con:

$$\begin{aligned} & g_{Na} m_i^3 h_i (v_i - 1) + g_L (v_i - V_L) + g_K n_i^4 (v_i - V_K) \\ & = D_d \left[\frac{\partial v}{\partial x}(x_i^+) - \frac{\partial v}{\partial x}(x_i^-) \right] \end{aligned} \quad (47)$$

$$\begin{aligned} 0 &= \Lambda_m(v_i) [m_\infty(v_i) - m_i], \\ 0 &= \lambda_n \Lambda_n(v_i) [n_\infty(v_i) - n_i], \\ 0 &= \lambda_h \Lambda_h(v_i) [h_\infty(v_i) - h_i] \end{aligned} \quad (48)$$

Supongamos que $\frac{\partial v}{\partial x}(x_i^+) - \frac{\partial v}{\partial x}(x_i^-) = C$. Entonces, (47)-(48) tiene una única solución constante: $(v^*(C), m^*(C), n^*(C), h^*(C))$, para un rango de $C \sim 0$. Las zonas internodales están descritas por:

$$0 = D_c \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{v}{R}, \quad x \in (0, 1) \quad (49)$$

$$v(0) = v^*(C), \quad v(1) = v^*(C) \quad (50)$$

Este problema tiene una solución única $v^*(x, C)$. Esta solución es simétrica en torno al punto medio del intervalo y cumple: $\frac{\partial v^*}{\partial x}(0^+, C) = -\frac{\partial v^*}{\partial x}(0^-, C)$, luego $C = 2\frac{\partial v^*}{\partial x}(0^+, C)$. La existencia de soluciones estacionarias se prueba en la Sección 7. Numéricamente se observa la evolución de soluciones del problema de valores iniciales con datos convenientemente elegidos a una solución estacionaria aparentemente estable.

6.2. Pulsos viajeros para el modelo discreto reducido

Los resultados numéricos sugieren la aproximación:

$$\frac{\partial v}{\partial x}(x, t) = \frac{v_{i+1}(t) - v_i(t)}{L} \text{ en } [x_i, x_{i+1}]$$

con $L = x_{i+1} - x_i = 1$. Como consecuencia, (11) se transforma en:

$$\begin{aligned} \frac{dv_i}{dt} + g_{Na}m_i^3h_i(v_i - 1) + g_L(v_i - V_L) + g_Kn_i^4(v_i - V_K) = \\ \frac{D_d}{L}(v_{i+1} - 2v_i + v_{i-1}). \end{aligned} \quad (51)$$

El sistema (11)-(51) tiene una única solución estable (v^*, m^*, n^*, h^*) . Excitando un extremo de la cadena de nodos en equilibrio con suficiente intensidad, se genera una perturbación viajera del estado de equilibrio en forma de pulso.

Vamos a dar una aproximación de los perfiles temporales de este pulso viajero mediante desarrollos asintóticos acoplados cuando $\epsilon \rightarrow 0$. Esta construcción predice la velocidad y anchura de los pulsos, así como la caracterización del rango de parámetros en el cual la propagación falla. En un pulso viajero, se distinguen cinco regiones (ilustradas en la Figura 10). En cada una de ellas se tiene un modelo reducido, en el cual se desprecian algunos términos y ecuaciones. El perfil completo se reconstruye mediante desarrollos asintóticos acoplados al orden cero (véase [12] para una descripción de esta técnica). El tiempo de referencia es el tiempo lento $T = \epsilon t$.

A i fijo, los perfiles temporales tienen la siguiente estructura:

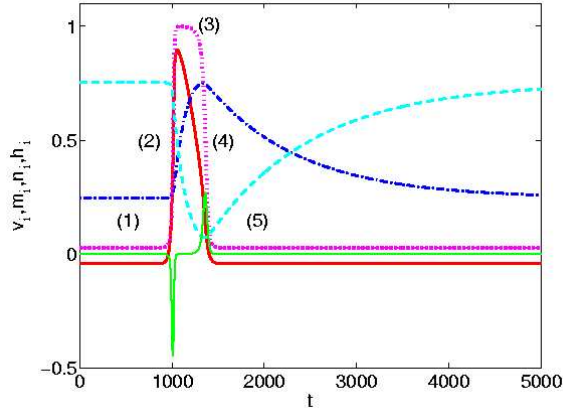


Figura 10: Perfil temporal del pulso viajero: $v_i(t)$ (curva continua gruesa), m_i (curva punteada), n_i (curva a trazos y puntos), h_i (curva discontinua) .

1. *Región precursora*, (1) en la Figura 10. Aquí, $v_i \sim v^*$, $m_i \sim m^*$, $n_i \sim n^*$ y $h_i \sim h^*$, siendo (v^*, m^*, n^*, h^*) el equilibrio estable del sistema.
2. *Frente delantero del pulso*, situado en $T = T_0$ y marcado como (2) en la Figura 10. Las variables lentas, n_i y h_i , son esencialmente constantes pero las variables rápidas, v_i y m_i , sufren rápidos cambios en la escala de tiempo $\bar{t} = \frac{T-T_0}{\epsilon} \in (-\infty, \infty)$. El orden principal nos da:

$$\begin{aligned} \frac{dv_i}{d\bar{t}} + I(v_i, m_i, n_i, h_i) &= D(v_{i+1} - 2v_i + v_{i-1}), \\ \frac{dm_i}{d\bar{t}} &= \Lambda_m(v_i) [m_\infty(v_i) - m_i], \\ \frac{dn_i}{d\bar{t}} &= 0, \quad \frac{dh_i}{d\bar{t}} = 0, \end{aligned} \quad (52)$$

Las variables lentas n_i y h_i son casi constantes. Acoplando con la región precursora, $n_i = n^*$ y $h_i = h^*$. La evolución de v_i y m_i queda descrita por el 'sistema reducido rápido':

$$\frac{dv_i}{d\bar{t}} + I(v_i, m_i, n_i, h_i) = D(v_{i+1} - 2v_i + v_{i-1}), \quad (53)$$

$$\frac{dm_i}{d\bar{t}} = \Lambda_m(v_i) [m_\infty(v_i) - m_i], \quad (54)$$

con $n_i = n^*$ y $h_i = h^*$. Este sistema tiene un carácter biestable. Denotamos por $v^{(j)}(n, h)$, $j = 1, 2, 3$ las tres soluciones de

$$f(v; n, h) = -I(v, m_\infty(v), n, h) = 0 \quad (55)$$

en un entorno de (n^*, h^*) . Entonces, (53)-(54) tiene soluciones de tipo frente viajero $v_i(t) = v(i - c\bar{t})$, $m_i = m(i - c\bar{t})$ que unen los dos estados constantes estables $\nu^{(3)}(n^*, h^*)$, $m_\infty(\nu^{(3)})$ y $\nu^{(1)}(n^*, h^*)$, $m_\infty(\nu^{(1)})$. El frente delantero del pulso es una solución de tipo frente viajero de (53)-(54), que se propaga con una velocidad $c = c_+(n^*, h^*)$.

3. *Techo del pulso*, región (3) en la Figura 10. Aquí, las variables lentas evolucionan en la escala de tiempo T y las variables rápidas relajan de forma instantánea a sus valores de equilibrio: $m_k = m_\infty(v_k)$ con v_k solución de $f(v_i; n_i, h_i) = 0$. La evolución de las variables lentas está gobernada por el 'sistema reducido lento':

$$\begin{aligned}\frac{dn_i}{dT} &= \Lambda_n(v_i) [n_\infty(v_i) - n_i], \\ \frac{dh_i}{dT} &= \lambda \Lambda_h(v_i) [h_\infty(v_i) - h_i].\end{aligned}\quad (56)$$

para $T_0 < T < T_1$. Acoplado con la etapa previa obtenemos

$$v_i = \nu^{(3)}(n_i, h_i),$$

siendo $n_i \sim n^*$ y $h_i \sim h^*$ al inicio de la región. A lo largo de esta región del pulso (n_i, h_i) se encuentran en una curva integral de:

$$\begin{aligned}\frac{dh}{dn} &= \frac{\lambda \Lambda_h(\nu^{(3)}(n, h)) [h_\infty(\nu^{(3)}(n, h)) - h]}{\Lambda_n(\nu^{(3)}(n, h)) [n_\infty(\nu^{(3)}(n, h)) - n]} \\ h(n^*) &= h^*.\end{aligned}\quad (57)$$

Para los valores de los parámetros que estamos considerando, dos de las tres raíces de $f(v; n, h) = 0$ colisionan en $(n, h) = (n_1^*, h_1^*)$:

$$v_1^* = \nu^{(3)}(n_1^*, h_1^*) = \nu^{(2)}(n_1^*, h_1^*).$$

Esto marca el comienzo de una región diferente.

4. *Parte trasera del pulso*, situado en T_1 y marcado como (4) en la Figura 10. En esta región, v_i no está en equilibrio ya que las dos raíces más grandes de $f(v; n, h) = 0$ han desaparecido. Las variables rápidas evolucionan en la escala de tiempo rápida $\bar{t} = \frac{T - T_1}{\epsilon} \in (-\infty, \infty)$, mientras que las variables lentas son esencialmente constantes. Acoplado con la región anterior, $n_i = n_1^*$ y $h_i = h_1^*$. Además, debido a la forma fuertemente asimétrica de f , $\nu^{(2)}(n_1^*, h_1^*)$ está suficientemente cerca de $\nu^{(1)}(n_1^*, h_1^*)$ para que la evolución de v_i sea regular. Entonces, podemos despreciar las diferencias discretas $D(v_{i+1} - 2v_i + v_{i-1})$. La evolución

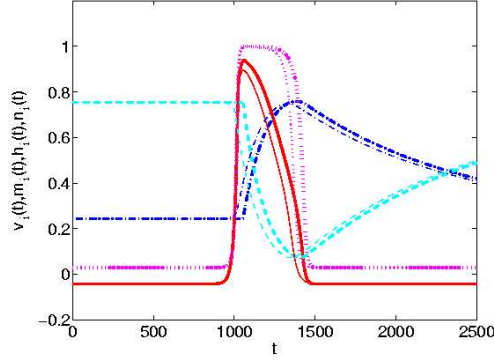


Figura 11: Reconstrucción asintótica de los perfiles temporales: $v_i(t)$ (curva continua gruesa), m_i (curva punteada gruesa), n_i (curva a puntos y trazos gruesos), h_i (curva discontinua grues), comparados a los perfiles temporales calculados numéricamente (curvas finas).

de las variables rápidas está gobernada por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{aligned} \frac{dv_i}{dt} &= -I(v_i, m_i, n_1^*, h_1^*), \\ \frac{dm_i}{dt} &= \Lambda_m(v_i) [m_\infty(v_i) - m_i]. \end{aligned} \quad (58)$$

A lo largo de esta región, (v_i, m_i) se encuentran en una curva integral de:

$$\frac{dv}{dm} = -\frac{I(v, m, n_1^*, h_1^*)}{\Lambda_m(v) [m_\infty(v) - m]}, \quad v(m_1^*) = v_1^*, \quad (59)$$

con

$$m_1^* = m_\infty(v_1^*),$$

que termina en $v(m_2^*) \sim v_2^* = \nu^{(1)}(n_1^*, h_1^*)$, $m_2^* = m_\infty(v_2^*)$.

5. *Cola del pulso.* Esta es la región (5) en la Figura 10. En la cola del pulso, las variables rápidas relajan instantáneamente a sus valores de equilibrio: $m_i = m_\infty(v_i)$ y $v_i = \nu^{(1)}(n_i, h_i)$. Las variables lentas (56) con $v_i = \nu^{(1)}(n_i, h_i)$ para $T_1 < T < \infty$ y evolucionan regularmente desde (n_1^*, h_1^*) a sus valores de equilibrio (h^*, n^*) cuando $T \rightarrow \infty$.

Aproximaciones uniformes a los perfiles temporales se obtienen acoplando las soluciones aproximadas obtenidas en cada región. La Figura 11

compara la reconstrucción asintótica del pulso con el perfil calculado numericamente. La precisión de la aproximación mejora al decrecer ϵ .

La construcción asintótica que acabamos de llevar a cabo caracteriza la velocidad del pulso viajero: es la velocidad de la solución de tipo frente viajero (53)-(54) con $n_i \sim n^*$ y $h_i \sim h^*$. La velocidad de esos frentes se puede predecir mediante un análisis de la transición anclaje-propagación, como se indica en [2].

Calculemos ahora la anchura del pico del pulso. En la escala de tiempo real $t = \frac{T}{\epsilon}$, la anchura del pico de un perfil temporal $v_i(t)$ es:

$$\mathcal{T}_1 = \frac{T_1 - T_0}{\epsilon} = \int_{n^*}^{n_1^*} \frac{ds}{\epsilon \Lambda_n(\nu^{(3)}(s, h(s))) [n_\infty(\nu^{(3)}(s, h(s))) - s]}, \quad (60)$$

donde la integral se calcula a lo largo de la solución $h(n)$ de (57). El número de nodos involucrados en el pico se halla usando la estructura de onda viajera: $v_i(t) = v(i - ct)$. Por tanto, \mathcal{T}_1 es el tiempo transcurrido desde el instante en que el frente delantero se encuentra en el nodo i al instante en que el final del pico se encuentra en el mismo nodo. El número de nodos L_1 en el pico del pulso es aproximadamente:

$$L_1 \sim c_+(n^*, h^*) \mathcal{T}_1. \quad (61)$$

Nuestra construcción asintótica es consistente cuando $L_1 \geq 1$. Esto proporciona una restricción sobre el tamaño de ϵ para la existencia de pulsos:

$$\epsilon \leq c_+ \int_{n^*}^{n_1^*} \frac{ds}{\Lambda_n(\nu^{(3)}(s, h(s))) [n_\infty(\nu^{(3)}(s, h(s))) - s]}. \quad (62)$$

6.3. Corrección internodal continua

Una vez construido de forma aproximada el pulso viajero en el sistema discreto reducido para los nodos de Ranvier, vamos a calcular de forma aproximada el potencial en la región internodal. La aproximación buscada es solución de:

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_c \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{v}{R}, \quad x \in (x_i, x_{i+1}) = (i, i+1), t > 0 \quad (63)$$

$$v(x_i, t) = v_i(t) = u(i - ct), \quad v(x_{i+1}, t) = v_{i+1}(t) = u(i + 1 - ct), \quad (64)$$

donde $u(i - ct)$ es el pulso viajero construido en la etapa anterior. Como D_c y $1/R$ tienen orden 10^{-2} , se trata de un problema cuasiestacionario:

$$0 = D_c \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{v}{R}, \quad x \in (x_i, x_{i+1}) = (i, i + 1), t > 0 \quad (65)$$

$$v(x_i, t) = v_i(t) = u(i - ct), \quad v(x_{i+1}, t) = v_{i+1}(t) = u(i + 1 - ct). \quad (66)$$

Para cada t fijo, la solución de este problema es (véase Sección 7.1):

$$v(x, t) = (Ae^{\lambda x} + Be^{-\lambda x}), \quad (67)$$

con

$$\begin{aligned} A &= \frac{u(i-ct)e^{-\lambda} - u(i+1-ct)}{e^{-\lambda} - e^{\lambda}}, \\ B &= \frac{u(i+1-ct) - u(i-ct)e^{\lambda}}{e^{-\lambda} - e^{\lambda}}, \\ \lambda &= \frac{1}{\sqrt{D_c R}}. \end{aligned}$$

Comprobemos la consistencia de las sucesivas simplificaciones que hemos hecho. En primer lugar,

$$\frac{\partial v}{\partial x}(x_i^+) - \frac{\partial v}{\partial x}(x_i^-) = 2\lambda(v_{i+1}(t) - 2v_i(t) \cosh(\lambda) + v_{i-1}(t)). \quad (68)$$

Como $\lambda = 0,4549$, tenemos que $2\lambda = 0,91$ y $\cosh(\lambda) = 1,1$. La aproximación hecha para desacoplar la dinámica de los nodos de la dinámica internodal es pues razonable. En cuanto a la aproximación cuasiestática,

$$\frac{\partial v}{\partial t}(x, t) = (A'e^{\lambda x} + B'e^{-\lambda x}) \quad (69)$$

con

$$\begin{aligned} A' &= \frac{-cu'(i-ct)e^{-\lambda} + cu'(i+1-ct)}{e^{-\lambda} - e^{\lambda}}, \\ B' &= \frac{-cu'(i+1-ct) - u(i-ct)e^{\lambda}}{e^{-\lambda} - e^{\lambda}}. \end{aligned}$$

El denominador es $2\sinh(\lambda) = 0,94$. La exponencial positiva 1,57 y la negativa 0,63. La derivada es del orden de la velocidad de la onda viajera c , que en nuestro caso es de orden 10^{-2} . Por tanto, la aproximación cuasiestática es razonable.

7. Existencia de soluciones distinguidas

Los estudios numéricos llevados a cabo en las secciones anteriores sugieren la existencia de dos tipos de soluciones distinguidas estables: soluciones estacionarias y soluciones de tipo onda viajera. Estos estudios indican además la existencia de soluciones globales para el problema de valores iniciales. En esta sección vamos a ocuparnos de justificar rigurosamente la existencia de soluciones del problema de valores iniciales y de soluciones estacionarias.

7.1. Soluciones estacionarias

Como hemos visto anteriormente, las soluciones estacionarias han de satisfacer $v_i = v^*$, $n_i = n^*$, $m_i = m^*$, $n_i = n^*$, donde:

$$g_{Na}m_\infty(v^*)^3h_\infty(v^*)(v^*-1) + g_L(v^*-V_L) + g_Kn_\infty(v^*)^4(v^*-V_K) = D_dC \quad (70)$$

$$m_\infty(v^*) = m^*, \quad n_\infty(v^*) = n^*, \quad h_\infty(v^*) = h^* \quad (71)$$

La constante C viene dada por $\frac{\partial v}{\partial x}(0^+) - \frac{\partial v}{\partial x}(1^-) = C$, siendo $v(x)$ la solución de:

$$0 = D_c \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{v}{R}, \quad x \in (0, 1), t > 0 \quad (72)$$

$$v(0) = v^*, \quad v(1) = v^* \quad (73)$$

Suponiendo v^* conocido, la solución de (72)-(73) se calcula de forma explícita:

$$v(x) = v^*(Ae^{\lambda x} + Be^{-\lambda x}), \quad A = \frac{e^{-\lambda} - 1}{e^{-\lambda} - e^\lambda}, \quad B = \frac{1 - e^\lambda}{e^{-\lambda} - e^\lambda}, \quad \lambda = \frac{1}{\sqrt{D_c R}}, \quad (74)$$

y $C = \frac{2v^*}{\sqrt{D_c R}}(A - B)$. El problema se reduce a garantizar la existencia de solución de:

$$\begin{aligned} g_{Na}(m_\infty(v^*))^3h_\infty(v^*)(v^*-1) + g_L(v^*-V_L) + g_K(n_\infty(v^*))^4(v^*-V_K) \\ = \frac{2v^*D_d}{\sqrt{D_c R}} \frac{1 - \cosh(\lambda)}{\sinh(\lambda)}. \end{aligned} \quad (75)$$

En nuestro caso, $\lambda \sim 0,45$ y $\frac{2D_d}{\sqrt{D_c R}} \sim 0,16$. El segundo miembro de la ecuación es de orden $0,036v^*$. Si fuera cero, sabemos que la ecuación tiene una única solución para los valores de los parámetros que estamos manejando. Para esta pequeña perturbación de cero, también, basta emplear un criterio gráfico.

Hemos probado el siguiente teorema:

Teorema: *El modelo de FitzHugh-Hodgkin-Huxley tiene soluciones estacionarias para los valores experimentales recogidos en la Sección 2.*

Nota: Por traslación, $[0, 1]$ se puede reemplazar por $[i, i + 1] \equiv [x_i, x_{i+1}]$.

7.2. Soluciones del problema de valores iniciales locales en tiempo

El problema de valores iniciales acopla un sistema infinito de ecuaciones diferenciales ordinarias con una secuencia de problemas parabólicos lineales. Se puede reducir a un problema de existencia para un sistema infinito de ecuaciones diferenciales ordinarias introduciendo el operador lineal siguiente. Dadas tres funciones regulares $v_a(t), v_b(t), v_c(t)$,

$$T[v_a, v_b, v_c](t) = \frac{\partial v}{\partial x}(1^+, t) - \frac{\partial v}{\partial x}(1^-, t),$$

siendo v la solución de:

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_c \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{v}{R}, \quad x \in (0, 1), t > 0 \quad (76)$$

$$v(0, t) = v_a(t), \quad v(1, t) = v_b(t) \quad (77)$$

$$v(x, 0) = v^0(x), \quad (78)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_c \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \frac{v}{R}, \quad x \in (1, 2), t > 0 \quad (79)$$

$$v(1, t) = v_b(t), \quad v(2, t) = v_c(t) \quad (80)$$

$$v(x, 0) = v^0(x). \quad (81)$$

Por traslación, es equivalente a resolver el mismo problema en los intervalos $[x_{i-1}, x_i]$ y $[x_i, x_{i+1}]$ y evaluar las derivadas en x_i^\pm . El resultado final es una función de t , invariante bajo traslaciones espaciales. Los valores en los nodos de Ranvier $v_i(t)$ son solución del sistema cerrado:

$$\begin{aligned} \frac{dv_i}{dt} + g_{Na} m_i^3 h_i (v_i - 1) + g_L (v_i - V_L) + g_K n_i^4 (v_i - V_K) \\ = D_d T[v_{i-1}, v_i, v_{i+1}], \end{aligned} \quad (82)$$

$$\begin{aligned} \frac{dm_i}{dt} &= \Lambda_m(v_i) [m_\infty(v_i) - m_i], \\ \frac{dn_i}{dt} &= \lambda_n \Lambda_n(v_i) [n_\infty(v_i) - n_i], \\ \frac{dh_i}{dt} &= \lambda_h \Lambda_h(v_i) [h_\infty(v_i) - h_i]. \end{aligned} \quad (83)$$

Para probar la existencia de solución, necesitamos conocer algunas propiedades del operador T :

$$\begin{aligned} T : C^1[0, 1] \times C^1[0, 1] \times C^1[0, 1] &\longrightarrow C^1[0, 1] \\ (v_a, v_b, v_c) &\longmapsto \left(\frac{\partial v}{\partial x}(1^+, t) - \frac{\partial v}{\partial x}(1^-, t). \right) \end{aligned} \quad (84)$$

Obviamente T es lineal. Para comprobar que es continuo, basta comprobar la continuidad con sucesiones. El problema se reduce una ecuación diferencial ordinaria en un espacio de Banach de dimensión infinita:

$$\frac{dy}{dt} = Ty + g(y) \equiv f(t, y),$$

con un segundo miembro que es suma de un operador lineal continuo y una función no lineal localmente Lipschitz. El segundo miembro es por tanto localmente Lipschitz en el espacio adecuado y por teoría clásica, véase por ejemplo [10], tenemos:

Teorema: *El problema de valores iniciales para el modelo de FitzHugh-Hodgkin-Huxley tiene soluciones locales en tiempo.*

Los resultados siguientes proporcionan información más precisa sobre la acción del operador T . En particular, se deduce de ellos la continuidad y una estimación de la norma del operador.

Estudio del operador T

Consideramos el problema:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial v}{\partial t} - D_c \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = -\frac{v}{R}, \quad 0 < R, \quad a < x < b, \quad 0 < t \\ v(a, t) = v_a(t) \\ v(b, t) = v_b(t) \\ v(x, 0) = v_0(x). \end{array} \right. \quad (85)$$

Para estimar la derivada de la solución en el borde en función de los datos de contorno, vamos a proceder en varias etapas.

(1) Reducción a condiciones de contorno nulas.

Calculamos de forma explícita, $u(x, t)$, solución de

$$\left\{ \begin{array}{l} -D_c \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = -\frac{u}{R}, \quad 0 < R, \quad a < x < b, \quad 0 < t \\ u(a, t) = v_a(t) \\ u(b, t) = v_b(t) \end{array} \right. \quad (86)$$

suponiendo conocidos $v_a(t)$ y $v_b(t)$,

$$u(x, t) = Ae^{\lambda x} + Be^{-\lambda x}$$

donde

$$A = \frac{e^{-b\lambda}v_a - e^{-a\lambda}v_b}{e^{-(b-a)\lambda} - e^{(b-a)\lambda}}$$

$$B = \frac{-e^{b\lambda}v_a + e^{a\lambda}v_b}{e^{-(b-a)\lambda} - e^{(b-a)\lambda}}$$

$$\lambda = \frac{1}{\sqrt{D_c R}}.$$

pues,

$$\left. \begin{array}{l} u(a) = v_a(t) = Ae^{a\lambda} + Be^{-a\lambda} \\ u(b) = v_b(t) = Ae^{b\lambda} + Be^{-b\lambda} \end{array} \right\} \Rightarrow \begin{pmatrix} v_a \\ v_b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} e^{a\lambda} & e^{-a\lambda} \\ e^{b\lambda} & e^{-b\lambda} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A \\ B \end{pmatrix}$$

es decir,

$$\begin{pmatrix} A \\ B \end{pmatrix} = \frac{1}{e^{-(b-a)\lambda} - e^{(b-a)\lambda}} \begin{pmatrix} e^{-b\lambda} & -e^{-a\lambda} \\ -e^{b\lambda} & e^{a\lambda} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} v_a \\ v_b \end{pmatrix}$$

Así escribimos

$$v(x, t) = u(x, t) + q(x, t)$$

donde

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial q}{\partial t} - D_c \frac{\partial^2 q}{\partial x^2} = -\frac{q}{R} - \frac{\partial u}{\partial t}, \quad 0 < R, \quad a < x < b, \quad 0 < t \\ q(a, t) = 0 \\ q(b, t) = 0 \\ q(x, 0) = v(x, 0) - u(x, 0) \equiv f(x). \end{array} \right.$$

(2) Queremos estimar

$$v_x(a, t), \quad v_x(b, t)$$

conocemos

$$u_x(a, t) = A\lambda e^{a\lambda} - B\lambda e^{-a\lambda}$$

$$u_x(a, t) = A\lambda e^{b\lambda} - B\lambda e^{-b\lambda}$$

Por tanto, necesitamos $q_x(a, t)$ y $q_x(b, t)$.

Previamente vamos a ver como se estiman las derivadas en un problema auxiliar.

Sea

$$\begin{cases} \frac{\partial p}{\partial t} - D_c \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} = -\frac{p}{R} + g & 0 < R, \quad 0 < x \\ p(a, t) = 0 \\ p(x, 0) = f(x). \end{cases}$$

Nótese que por la forma del problema, puedo asumir $f(a) = 0$.

La solución fundamental es:

$$G^+(x, y; t, s) = \frac{e^{-\frac{(t-s)}{R}}}{[4\pi D_c(t-s)]^{\frac{1}{2}}} \cdot \left[e^{-\frac{|x-y|^2}{4\pi D_c(t-s)}} - e^{-\frac{|x+y|^2}{4\pi D_c(t-s)}} \right]$$

con

$$G(x, y; t, s) = \frac{e^{-\frac{(t-s)}{R}}}{[4\pi D_c(t-s)]^{\frac{1}{2}}} \cdot e^{-\frac{|x-y|^2}{4\pi D_c(t-s)}}$$

La solución p es:

$$p(x, t) = \int_{y>0} G^+(x, y; t, s) \cdot f(y) dy + \int_0^t \int_{y>0} G^+(x, y; t, s) \cdot g(y, s) dy ds$$

con

$$p_x(a, t) = \int_{y>0} G^+(a, y; t, s) \cdot f(y) dy + \int_0^t \int_{y>0} G^+(a, y; t, s) \cdot g(y, s) dy ds$$

En realidad, esto se puede cambiar a integrar en todo el espacio observando, que en el problema se puede hacer una transformación impar:

$$\begin{aligned}
p_x(a, t) &= \int_{\mathbb{R}} G(a, y; t, 0) [f(y) - f(-y)] dy + \int_0^t \int_{\mathbb{R}} G(a, y; t, s) [g(y, s) - g(-y, s)] dy ds \\
&= G_x(t) * [f(\cdot) - f(-\cdot)] \Big|_{x=a} + \int_0^t G_x(t-s) * [g(\cdot, s) - g(-\cdot, s)] \Big|_{x=a} ds
\end{aligned}$$

Tomando norma del supremo, resulta

$$\| p_x(t) \|_{\infty} \leq \| G_x(t) * \tilde{f} \|_{\infty} + \int_0^t \| G_x(t-s) * \tilde{g}(s) \|_{\infty} ds$$

Tomemos estimaciones:

- Tenemos

$$\| G_x(t) * \tilde{f} \|_{\infty} \leq \| G_x(t) \|_1 \cdot \| \tilde{f} \|_{\infty} \quad (87)$$

Sea

$$e^{-\frac{t}{R}} \int_{-\infty}^{\infty} |x| \cdot \frac{e^{-\frac{|x|^2}{4\pi D_c t}}}{[4\pi D_c t]^{\frac{1}{2}}} dx$$

Haciendo el cambio de variable

$$y = \frac{x}{\sqrt{4\pi D_c t}}, \quad dy = \frac{dx}{\sqrt{4\pi D_c t}}$$

la integral anterior queda,

$$\sqrt{4\pi D_c t} e^{-\frac{t}{R}} \int_{-\infty}^{\infty} |y| e^{y^2} dy = c \cdot \sqrt{4\pi D_c t} e^{-\frac{t}{R}} = c \cdot \varphi(t)$$

Observamos:

- i) $\varphi(0) = 0$.
- ii) $\varphi \in \mathcal{C}^{\infty}$ en $t > 0$.
- iii) $\varphi(t) \geq 0 \quad \forall t \in (0, \infty)$
- iv) $\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = 0$

Por tanto,

$$|\varphi(t)| \leq C_1 \quad t > 0$$

Sutituyendo en (87), tenemos

$$\|G_x(t) * \tilde{f}\|_\infty \leq C_1 \cdot \|\tilde{f}\|_\infty \quad (88)$$

- Si $g(x, t) \in L^\infty((0, \infty) \times (0, \infty))$ entonces

$$\begin{aligned} & \left| e^{\frac{-t}{R}} \int_{-\infty}^{\infty} |x| \cdot \frac{e^{\frac{-|x|^2}{4\pi D_c t}}}{[4\pi D_c t]^{\frac{1}{2}}} dx \right| \|g\|_{L^\infty((0, \infty) \times (0, \infty))} = \\ & = C_1 \int_0^t e^{\frac{-s}{R}} \sqrt{4\pi D_c s} ds \cdot \|g\|_{L^\infty((0, \infty) \times (0, \infty))} \end{aligned}$$

Una estimación (grosera) es

$$e^{\frac{-s}{R}} \sqrt{4\pi D_c s} \leq \bar{C} e^{\frac{-s}{2R}}$$

Por tanto,

$$\begin{aligned} & C_1 \int_0^t e^{\frac{-s}{R}} \sqrt{4\pi D_c s} ds \cdot \|g\|_{L^\infty((0, \infty) \times (0, \infty))} \leq \\ & \leq C_1 \|g\|_{L^\infty} \bar{C} \int_0^t e^{\frac{-s}{2R}} ds \approx \tilde{C} (-e^{\frac{-t}{2R}}) \|g\|_{L^\infty} \end{aligned}$$

(3) Finalmente, veamos como reducir el problema del intervalo a semiintervalos. Para ello basta introducir una función regular de truncamiento η , que se anula excepto en las proximidades de uno de los extremos. Reescribiendo el problema para la nueva variable $w = v\eta$ se tienen unas ecuaciones que se pueden extender a un semiintervalo infinito.

8. Conclusiones y Trabajo futuro

En esta memoria hemos iniciado el estudio analítico de impulsos nerviosos en el modelo de FitzHugh-Hodgkin-Huxley para nervios con mielina. Hemos construido soluciones numéricas que sugieren la identificación del impulso nervioso con un cierto tipo de onda viajera 'híbrido'. Los resultados numéricos han sido validados contrastando las soluciones aproximadas obtenidas mediante dos esquemas distintos (líneas y Crank-Nicholson). A continuación hemos dado una descripción asintótica precisa de los pulsos viajeros usando la separación de escalas del problema. La construcción asintótica proporciona predicciones precisas de la velocidad e intensidad de los impulsos, así como de los rangos para los que es posible la propagación de señales nerviosas. Estas fórmulas son útiles para diseñar estrategias de control de los impulsos. En la última parte de la memoria se abordan algunos de los problemas de existencia que nos ha ido apareciendo. Probamos la existencia de soluciones estacionarias y de soluciones globales para el problema de valores iniciales cerca de las estacionarias. Queda para más adelante el estudio riguroso de la existencia de ondas viajeras en este problema, que pensamos abordar mediante técnicas de punto fijo, inspiradas en la construcción asintótica.

Este trabajo de DEA formará parte de la tesis de la autora, que se incrificará con el Título 'Problemas matemáticos en biomedicina'. En ella, abordaremos problemas matemáticos en dos contextos distintos. El primero es el estudio analítico, numérico y asintótico de la propagación de impulsos nerviosos en modelos para nervios de animales vertebrados. El segundo es la detección de objetos (coágulos, alteraciones celulares...) en tejidos. Se trata de un problema de scattering inverso que se suele reformular como un problema de optimización. El objetivo consiste en desarrollar técnicas eficientes que combinan métodos de conjuntos de nivel y derivadas topológicas.

References

- [1] H.Brezis, *Analyse fonctionnelle, Théorie et applications*, Masson, Paris, 1983.
- [2] A. Carpio, Wavetrains, self-oscillations and synchronization in discrete media, *Physica D: Nonlinear Phenomena* 207, 117-136, 2005
- [3] A. Carpio, Asymptotic construction of pulses in the Hodgkin-Huxley model for myelinated nerves, *Physical Review E* 72, 011905, 2005
- [4] A. Carpio, I. Peral, Propagation failure along myelinated nerves, *Journal of Nonlinear Science*, 21, 499-520, 2011
- [5] K. S. Cole, *Membranes, ions and impulses*, Univ. Calif. Press, Berkeley, 1968.
- [6] J. M. Cooper, *Introduction to Partial Differential Equations with Matlab*, Birkhäuser, 2000.
- [7] J.Cronin, *Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory*, Cambridge Studies in Mathematical Biology, 1987 (Digital printing 2003).
- [8] L.C. Evans, *Partial Differential Equations*, American Mathematical Society (Graduates Studies in Mathematics, Vol.19), 1991.
- [9] P.C. Fife, Asymtotic states for equations of reaction and diffusion, *Bull. A.M.S.* Vol.84, No.5 (1978), pg 693-726.
- [10] R. FitzHugh, *Biophys. J.*, **2**, 11 (1962).
- [11] J.P. Keener, J. Sneyd, *Mathematical Physiology*, Springer, New York, 1998, Chapters 4 and 9.
- [12] P. A. Lagerstrom, *Matched asymptotic expansions*. Springer, N. Y. 1988.
- [13] V.S. Markin, Yu. A. Chimadzhev, *Biophys. J.*, **12**, 1032, (1967).
- [14] U.Neri, *Singular Integrals*, No. 200 Lecture Notes in Mathematics Springer-Verlag,1970.
- [15] W.F. Pickard, *J. Theoret. Biol.*, **11**, 30, (1966).
- [16] A. C. Scott, The electrophysics of a nerve fiber, *Rev. Modern Phys.*, **47**, 487 (1975);
- [17] A.C. Scott, *Neuroscience*, Springer, Berlin, 2002.