

Modelo de campo neural con acción dual neuronal glutamatérgica-GABAérgica A neural field model with dual glutamatergic-GABAergic action neurons

S. Rodríguez-Gasca ^a, A. Fragoso-Lorenzo ^a, L. R. González-Ramírez ^{a,*}

^aInstituto Politécnico Nacional, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Ingeniería Campus Hidalgo, Departamento de Formación Básica Disciplinaria, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo, México

Resumen

En este trabajo se consideró un modelo de campo neural que modela la actividad sináptica media de una población de neuronas granulares del hipocampo de tipo excitatorio e inhibitorio. A diferencia de formulaciones tradicionales se consideró la evidencia experimental observada en esta estructura cerebral en donde neuronas manifiestan una acción dual de tipo glutamatérgico-GABAérgico. Es decir, neuronas con acción excitatoria pueden transformar su influencia hacia el tipo inhibitorio. En este trabajo se establecieron las condiciones de existencia de patrones espacio-temporales de actividad en la forma de pulsos estacionarios, frentes y ondas viajeras en el modelo planteado. El entendimiento de las condiciones para la existencia de este tipo de soluciones es de gran importancia debido a que permite avanzar en la comprensión de la compleja interacción sináptica presente en la actividad cerebral.

Palabras Clave:

acción dual glutamatérgica-GABAérgica, ondas viajeras, neuronas granulares, hipocampo, modelo de campo neural, frentes viajeros, pulsos estacionarios

Abstract

In this work, we consider a neural field model that describes the mean synaptic activity of a population of excitatory and inhibitory hippocampal granule cells. In comparison to traditional formulations we consider the experimental evidence observed in this cerebral structure in which neurons manifest themselves in a dual glutamatergic-GABAergic action. That is, excitatory neurons transform their influence into inhibitory neurons. In this work we study the existence conditions for spatiotemporal patterns of activity in the form of stationary bumps, fronts and traveling waves for a neural field model. The comprehension of the biological mechanisms behind spatio-temporal patterns of brain activity provides an effort towards the understanding of the complex synaptic interaction present in cerebral activity.

Keywords:

dual glutamatergic-GABAergic action, traveling waves, granule neurons, hippocampus, neural field models, traveling fronts, stationary pulses

1. Introducción

Los modelos de campo neurales han sido exitosamente utilizados para describir actividad cerebral durante distintas situaciones. Por ejemplo, para describir patrones geométricos durante alucinaciones (Bressloff et al., 2001; Ermentrout and Cowan, 1979; Butler et al., 2001), propagación de ataques epilépticos (Kuhlmann, L et al, 2016; Proix, T et al, 2018), ritmos en Electroencefalogramas (Liley, DTJ et al, 2002; Foster, BL

et al, 2011), entre otras. La base de estos modelos es la consideración de un límite continuo de un número infinito de neuronas posicionadas en un dominio infinito (Ermentrout, 1998; Bressloff, 2012). La actividad promedio sináptica es medida en cada punto de la posición espacial. Así mismo, la interacción sináptica química de las neuronas se da a través de una convolución espacial, que filtra el efecto sináptico a través de su posición espacial. Para la formulación tradicional de modelos de campos neurales se considera únicamente dos tipos de pobla-

*Autor para correspondencia: lrgonzalezr@ipn.mx

Correo electrónico: srodriguez1807@alumno.ipn.mx (Sebastián Rodríguez Gasca), afragoso1801@alumno.ipn.mx (Armando Fragoso Lorenzo), lrgonzalezr@ipn.mx (Laura Rocío González Ramírez)

ciones: de tipo excitatoria (como son las glutamatérgicas) y de tipo inhibitorias (como son las GABA-érgicas). Esta clasificación poblacional se establece de acuerdo al efecto que tiene una neurona en la neurona vecina. En el estudio de estos modelos es de gran importancia establecer patrones espacio-temporales de actividad cerebral en forma de ondas viajeras y pulsos estacionarios. Su importancia se debe a las muestras observadas en grabaciones experimentales que apunta hacia la interacción neuronal en la forma de estos patrones durante la realización de tareas de percepción temporal (Bressloff, 2012), ataques epilépticos (Gonzalez-Ramirez et al, 2015), entre otros. En el año 2005, Rafael Gutiérrez publicó un artículo titulado *The dual glutamatergic-GABAergic phenotype of hippocampal granule cells* (Gutierrez, 2005) donde presenta evidencia de comportamientos más complejos en actividad de neuronas granulares en el hipocampo. El hipocampo es una de las estructuras fundamentales del cerebro en los mamíferos. Los estudios sobre la función del hipocampo en roedores indica que es responsable de la memoria espacial. La evidencia presentada por Gutiérrez apuntaba a marcadores complejos de coexistencia de fenotipos excitatorios (glutamatergicos) e inhibitorios (GABAérgicos) en células granulares en desarrollo. En células adultas estos marcadores inhibitorios desaparecían, sin embargo podían volver a ser expresados dependiendo de la actividad recibida en la célula. Es decir, dependiendo de los impulsos recibidos, las neuronas de tipo excitatorio podían cambiar su efecto de forma transitoria a ser de tipo inhibitorio. Posteriormente, diversas evidencias experimentales comenzaron a sustentar estas observaciones de una acción dual presente en neuronas (Root et al, 2018; Ottem et al, 2004). Este tipo de evidencias experimentales muestra una falla considerable en los modelos matemáticos tradicionales, ya que se encasilla el comportamiento neuronal en un solo tipo. Entre la literatura se encuentran modelos matemáticos donde se relaciona la actividad excitatoria e inhibitoria en una sola obteniendo un kernel de interacción sináptica con excitación local e inhibición lateral, para ejemplos de estos modelos por favor ver Bressloff (2012). Sin embargo, este tipo de aproximaciones no refleja la situación de acción dual excitatoria e inhibitoria, ya que no hay un comportamiento dinámico de transformación de neuronas excitatorias a inhibitorias. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es establecer un modelo matemático simple basado en la formulación tradicional de tipo campo neural, donde se considere acción dual de tipo excitatorio-inhibitorio. El trabajo esta establecido de la siguiente manera: en la primer sección establecemos el modelo de campo neural con acción dual glutamatérgica-GABAérgica, en la segunda sección establecemos las condiciones de existencia para patrones espacio-temporales de actividad neuronal, en la tercer sección establecemos los resultados numéricos correspondientes a la existencia de soluciones de interés y finalmente en la cuarta sección realizamos simulaciones numéricas del modelo de campo neural con acción dual excitatoria-inhibitoria.

2. Modelo de campo neural de acción dual glutamatérgica-GABAérgica

Inicialmente, se considera con el enfoque tradicional un modelo de campo neural basado en actividad consistente de una población de neuronas excitatorias y una población de neuro-

nas inhibitorias (Ermentrout, 1998; Bressloff, 2012). La variable $U_e(x, t)$ determina la actividad promedio de la población de neuronas excitatorias en una columna cortical con posición x , en el tiempo t . Así mismo, $U_i(x, t)$ denota lo equivalente para la población inhibitoria.

$$\begin{aligned} \frac{dU_e}{dt}(x, t) &= -\alpha_e U_e(x, t) + \\ &\quad \alpha_e H(g_e \otimes U_e(x, t) - g_i \otimes U_i(x, t) - K_e) \\ \frac{dU_i}{dt}(x, t) &= -\alpha_i U_i(x, t) + \\ &\quad \alpha_i H(g_e \otimes U_e(x, t) - g_i \otimes U_i(x, t) - K_i) \end{aligned} \quad (1)$$

Los parámetros α_e y α_i determinan la razón de tiempo de la población excitatoria e inhibitoria, respectivamente. La función $H(x - K_e)$ determina la función de Heaviside que se activa una vez que el umbral de actividad K_e es excedido. Esta función de Heaviside evalúa todas las interacciones sinápticas en una población de neuronas. El término \otimes denota una convolución con kernel exponencial, $g(x) = \frac{1}{2\sigma} \exp(-\frac{|x|}{\sigma})$. Los parámetros σ_e y σ_i , determinan la extensión del efecto de la población excitatoria e inhibitoria, respectivamente. El término de convolución esta dado por:

$$g_j \otimes w(x, t) = \frac{1}{2\sigma_j} \int_{-\infty}^{+\infty} \exp(-\frac{|x-y|}{\sigma_j}) w(y, t) dy \quad (2)$$

Donde $j = \{e, i\}$ para el término excitatorio e inhibitorio, respectivamente. Con base en las observaciones experimentales (Gutierrez, 2005) se modelaron las células granulares del hipocampo donde se reporta una acción dual glutamatérgica-GABAérgica. Se consideró la posibilidad que debido a la presencia de alta actividad la población excitatoria cambie su influencia y se vuelva de tipo inhibitoria. Para poder realizar este proceso se agregó una nueva variable, $a(x, t)$. Esta variable establece una adaptación sináptica que determina la proporción de neuronas que tienen este cambio de influencia. Esta ha sido modelada como un modelo logístico modulado por la actividad de la variable excitatoria $U_e(x, t)$. Es decir, se considera de manera inicial una proporción pequeña de neuronas excitatorias que han cambiado su influencia a inhibitoria. Suponiendo que la actividad excitatoria es mayor que un umbral K_1 , hay un cambio dinámico y una proporción de las neuronas excitatorias se convierte en inhibitorias. Esta proporción crece y una vez que la población excitatoria desciende de nuevo de ese umbral K_1 , un determinado porcentaje de la población excitatoria quedará convertido en inhibitorio. En este trabajo no se considera que esta proporción puede regresar a ser de tipo excitatorio. Sin embargo esto puede ser un punto importante a considerar en un trabajo a futuro. El modelo estudiado es el siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{dU_e}{dt}(x, t) &= -\alpha_e U_e(x, t) + \\ &\quad \alpha_e H(g_e \otimes U_e(x, t)(1 - 2a(x, t)) - g_i \otimes U_i(x, t) - K_e) \\ \frac{dU_i}{dt}(x, t) &= -\alpha_i U_i(x, t) + \\ &\quad \alpha_i H(g_e \otimes U_e(x, t)(1 - 2a(x, t)) - g_i \otimes U_i(x, t) - K_i) \\ \frac{da}{dt}(x, t) &= a(x, t)(1 - a(x, t))H(U_e(x, t) - K_1) \end{aligned} \quad (3)$$

Dadas las suposiciones establecidas en la dinámica de la

variable a y la falta de un mecanismo de regulación de esta variable su comportamiento estará limitado. Esta variable permanecerá constante hasta que la actividad excitatoria exceda el umbral K_1 . En ese caso la variable empezará a crecer de forma sigmoide hasta saturarse o bien se volverá constante si la actividad excitatoria desciende del umbral K_1 . Debido a esta dinámica el interés principal de este estudio se centra en la presencia de patrones espacio-temporales de actividad cerebral bajo la influencia de acción dual excitatoria-inhibitoria. En específico el interés de este trabajo es determinar si la acción dual permite la presencia de patrones de actividad o si los irrumpe.

Para determinar analíticamente condiciones de existencia de patrones espacio-temporales (3) se transforma al marco de referencia (z, t) donde $z = x + ct$. En este marco, se pueden estudiar soluciones estacionarias lo cual establece un sistema que es únicamente dependiente de la variable espacial z . Esto determina soluciones que se mueven con forma fija y velocidad constante c . En el caso de considerar soluciones de tipo pulso estacionario se establece que la velocidad de propagación es $c = 0$. Si se quiere estudiar la existencia de frentes o de ondas viajeras se deben establecer suposiciones adicionales sobre la actividad de la población neuronal. Cambiando (3) al marco de referencia (z, t) obtenemos:

$$\begin{aligned} c \frac{dU_e}{dz}(z, t) + \frac{dU_e}{dt}(z, t) &= -\alpha_e U_e(z, t) + \\ &\alpha_e H(g_e \otimes U_e(z, t)(1 - 2a(z, t)) - g_i \otimes U_i(z, t) - K_e) \\ c \frac{dU_i}{dz}(z, t) + \frac{dU_i}{dt}(z, t) &= -\alpha_i U_i(z, t) + \\ &\alpha_i H(g_e \otimes U_e(z, t)(1 - 2a(z, t)) - g_i \otimes U_i(z, t) - K_i) \\ c \frac{da}{dz}(z, t) + \frac{da}{dt}(z, t) &= a(z, t)(1 - a(z, t))H(U_e(z, t) - K_1) \end{aligned} \quad (4)$$

Se asumen soluciones estacionarias en este marco de referencia $\frac{dU_e}{dt}(z, t) = \frac{dU_i}{dt}(z, t) = \frac{da}{dt}(z, t) = 0$, es decir:

$$U_e(z, t) = U_e(z) \quad (5)$$

$$U_i(z, t) = U_i(z) \quad (6)$$

$$a(z, t) = a(z) \quad (7)$$

Bajo las suposiciones previas, se sustituye en (4) para obtener el sistema:

$$\begin{aligned} c \frac{dU_e}{dz}(z) &= -\alpha_e U_e(z) + \\ &\alpha_e H(g_e \otimes U_e(z)(1 - 2a(z)) - g_i \otimes U_i(z) - K_e) \\ c \frac{dU_i}{dz}(z) &= -\alpha_i U_i(z) + \\ &\alpha_i H(g_e \otimes U_e(z)(1 - 2a(z)) - g_i \otimes U_i(z) - K_i) \\ c \frac{da}{dz}(z) &= a(z)(1 - a(z))H(U_e(z) - K_1) \end{aligned} \quad (8)$$

A continuación, se establecen tres tipos de soluciones distintas del sistema anterior: pulsos estacionarios, frentes y ondas viajeras.

2.1. Soluciones de tipo onda viajera

Se asume que tenemos soluciones de tipo onda viajera en la población excitatoria e inhibitoria y a su vez que la proporción a se comportará como un frente viajero. Para satisfacer estas

hipótesis se supone que la función Heaviside excitatoria, que recibe el impulso sináptico en la población excitatoria, se activa en los puntos $z = w_4$ y se desactiva en $z = w_2$. Además la función Heaviside inhibitoria, que recibe el impulso sináptico de la población inhibitoria, se activa y desactiva en los puntos $z = w_3$ y $z = w_1$, respectivamente. La función Heaviside que determina la activación de la proporción a se activa en el punto $z = w_a$ y se desactiva en el punto $z = w_b$. Así mismo, se establece que $w_4 \leq w_3 \leq w_a \leq w_b \leq w_2 \leq w_1$. Se establece que inicialmente la proporción a se encuentra con un valor establecido en $a_1 \geq 0$. Ya que se cuentan con muchos parámetros se simplifica nuestro análisis haciendo las siguientes suposiciones. Se establece que $w_4 = w_3$, la población excitatoria e inhibitoria activan su umbral sináptico en el mismo punto. También se establece que $w_2 = w_1$, es decir, ambas poblaciones bajan del umbral en el mismo punto. Ya que la solución de onda es invariante translacional se asume que $w_4 = 0$. Definimos entonces a $w_1 = w$ como el ancho de la onda tanto excitatoria como inhibitoria. Es decir, únicamente se consideran las relaciones de los parámetros que determinan las propiedades de las ondas de la siguiente manera: $0 \leq w_a \leq w_b \leq w$. Bajo estas hipótesis se establecen soluciones de tipo onda viajera definidas como funciones a trozos:

$$u_{ei}^*(z) = \begin{cases} u_{e1}(z) & \text{si } -\infty < z \leq 0 \\ u_{e2}(z) & \text{si } 0 < z \leq w \\ u_{e3}(z) & \text{si } w < z < \infty \end{cases} \quad (9)$$

donde

$$\begin{aligned} u_{e1}(z) &= 0 \\ u_{e2}(z) &= -\exp\left(\frac{\alpha_e}{c}(-z)\right) + 1 \end{aligned} \quad (10)$$

$$\begin{aligned} u_{e3}(z) &= \left(\exp\left(\frac{\alpha_e w}{c}\right) - 1\right) \exp\left(-\frac{\alpha_e z}{c}\right) \\ u_{ii}^*(z) &= \begin{cases} u_{i1}(z) & \text{si } -\infty < z \leq 0 \\ u_{i2}(z) & \text{si } 0 < z \leq w \\ u_{i3}(z) & \text{si } w < z < \infty \end{cases} \end{aligned} \quad (11)$$

donde

$$\begin{aligned} u_{i1}(z) &= 0 \\ u_{i2}(z) &= -\exp\left(\frac{\alpha_i}{c}(w_3 - z)\right) + 1 \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned} u_{i3}(z) &= \left(\exp\left(\frac{\alpha_i w}{c}\right) - 1\right) \exp\left(-\frac{\alpha_i z}{c}\right) \\ a_i^*(z) &= \begin{cases} a_1(z) & \text{si } -\infty < z \leq w_a \\ a_2(z) & \text{si } w_a < z \leq w_b \\ a_3(z) & \text{si } w_b < z < \infty \end{cases} \end{aligned} \quad (13)$$

donde

$$\begin{aligned} a_1(z) &= a_1 \\ a_2(z) &= \frac{a_1 \exp\left(\frac{z-w_a}{c}\right) + a_1}{a_1 \exp\left(\frac{z-w_a}{c}\right) + 1} \\ a_3(z) &= \frac{a_1 \exp\left(\frac{w_b-w_a}{c}\right) + a_1}{a_1 \exp\left(\frac{z-w_a}{c}\right) + 1} \end{aligned} \quad (14)$$

La existencia de estas soluciones esta determinada por las condiciones de pegado en los puntos de activación de la función de Heaviside de las interacciones sinápticas:

$$\begin{aligned} g_e \otimes U_e(0)(1 - 2a(0)) - g_i \otimes U_i(0) &= K_e \\ g_e \otimes U_e(w)(1 - 2a(w)) - g_i \otimes U_i(w) &= K_e \end{aligned} \quad (15)$$

y

$$\begin{aligned} g_e \otimes U_e(0)(1 - 2a(0)) - g_i \otimes U_i(0) &= K_i \\ g_e \otimes U_e(w)(1 - 2a(w)) - g_i \otimes U_i(w) &= K_i \end{aligned} \quad (16)$$

Dado que requerimos que (15) y (16) se cumplan se establece como restricción que $K_e = K_i$.

2.2. Soluciones de tipo frente viajero

Se asume que tenemos soluciones de tipo frente viajero en la población excitatoria e inhibitoria. Así mismo se establece que la proporción a se comportará como un frente viajero. Para satisfacer estas hipótesis se establece que la función de Heaviside excitatoria e inhibitoria cruzan el umbral en el punto $z = 0$. Se establece también que la función Heaviside que determina la activación de la proporción a cruza el umbral en el punto $z = w_a$. Se establece que $0 \leq w_a$. Además se establece que inicialmente la proporción a se encuentra posicionada en $a_1 \geq 0$. Bajo estas hipótesis se establecen soluciones de tipo frente viajero definidas como funciones a trozos:

$$u_{ef}^*(z) = \begin{cases} u_{e1f}(z) & \text{si } -\infty < z \leq 0 \\ u_{e2f}(z) & \text{si } 0 < z < \infty \end{cases} \quad (17)$$

$$\begin{aligned} u_{e1f}(z) &= 0 \\ u_{e2f}(z) &= -\exp\left(\frac{\alpha_e}{c}(-z)\right) + 1 \end{aligned} \quad (18)$$

$$u_{if}^*(z) = \begin{cases} u_{i1f}(z) & \text{si } -\infty < z \leq 0 \\ u_{i2f}(z) & \text{si } 0 < z < \infty \end{cases} \quad (19)$$

$$\begin{aligned} u_{i1f}(z) &= 0 \\ u_{i2f}(z) &= -\exp\left(\frac{\alpha_i}{c}(-z)\right) + 1 \end{aligned} \quad (20)$$

$$a_{fi}^*(z) = \begin{cases} a_{1f}(z) & \text{si } -\infty < z \leq w_a \\ a_{2f}(z) & \text{si } w_a < z < \infty \end{cases} \quad (21)$$

$$\begin{aligned} a_{1f}(z) &= a_1 \\ a_{2f}(z) &= \frac{a_1 \exp\left(\frac{z-w_a}{c}\right) + a_1}{a_1 \exp\left(\frac{z-w_a}{c}\right) + 1} \end{aligned} \quad (22)$$

La existencia de estas soluciones estaría determinada por las siguientes dos condiciones:

$$\begin{aligned} g_e \otimes U_e(0)(1 - 2a(0)) - g_i \otimes U_i(0) &= K_e \\ g_e \otimes U_e(0)(1 - 2a(0)) - g_i \otimes U_i(0) &= K_i \end{aligned} \quad (23)$$

Al igual que en el caso (15) y (16) se establece que $K_e = K_i$.

2.3. Soluciones de tipo pulso estacionario

Para este tipo de soluciones en la población excitatoria e inhibitoria se establece que la velocidad de la onda es cero $c = 0$ para ambas poblaciones. Además las funciones de Heaviside de interacción sináptica son activadas en los puntos $z = 0$ y $z = w$. De esta manera se obtiene el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} U_e(z) &= H(g_e \otimes U_e(z)(1 - 2a(z)) - g_i \otimes U_i(z) - K_e) \\ U_i(z) &= H(g_e \otimes U_e(z)(1 - 2a(z)) - g_i \otimes U_i(z) - K_i) \\ 0 &= a(z)(1 - a(z))H(U_e(z) - K_1) \end{aligned} \quad (24)$$

Observamos que las soluciones de este sistema están dadas por funciones discontinuas a trozos por lo que este tipo de soluciones no está bien definida. La tercera ecuación podría cumplirse al considerar valores de actividad abajo del umbral K_1 o bien actividad constante $a = 0$. En ambos casos esto implica que la presencia de pulsos estacionarios únicamente puede darse con la ausencia de neuronas con acción dual excitatoria-inhibitoria. Se considera un caso más general del sistema (3) donde se sustituye una función de tipo Sigmoide en vez de una función de Heaviside. En esta situación obtenemos al sistema:

$$\begin{aligned} U_e(z) &= S(g_e \otimes U_e(z)(1 - 2a(z)) - g_i \otimes U_i(z) - K_e) \\ U_i(z) &= S(g_e \otimes U_e(z)(1 - 2a(z)) - g_i \otimes U_i(z) - K_i) \\ 0 &= a(z)(1 - a(z))H(U_e(z) - K_1) \end{aligned} \quad (25)$$

Para la existencia de pulsos estacionarios en la población excitatoria e inhibitoria se asume que la actividad de la población excitatoria se encuentra abajo del umbral K_1 para así poder omitir la tercer ecuación del sistema anterior, o bien que no hay presencia de neuronas con acción dual. Bajo estas hipótesis se obtiene el sistema:

$$\begin{aligned} U_e(z) &= S(g_e \otimes U_e(z) - g_i \otimes U_i(z) - K_e) \\ U_i(z) &= S(g_e \otimes U_e(z) - g_i \otimes U_i(z) - K_i) \end{aligned} \quad (26)$$

La suposición principal de este caso es que las funciones de Heaviside de interacción sináptica se cumplen, es decir (15). En la primer ecuación del sistema anterior, se realiza la convolución con la función $g_e(x) = \frac{1}{2\sigma_e} \exp\left(-\frac{|x|}{\sigma_e}\right)$ para obtener:

$$\begin{aligned} g_e \otimes U_e(z) &= \\ g_e \otimes S(g_e \otimes U_e(z) - g_i \otimes U_i(z) - K_e) & \end{aligned} \quad (27)$$

Así mismo, se considera la segunda ecuación en (26) y se realiza la convolución con la función $g_i(x) = \frac{1}{2\sigma_i} \exp\left(-\frac{|x|}{\sigma_i}\right)$ para obtener:

$$\begin{aligned} g_i \otimes U_i(z) &= \\ g_i \otimes S(g_e \otimes U_e(z) - g_i \otimes U_i(z) - K_e) & \end{aligned} \quad (28)$$

Se realiza la resta de (26) y (27) para obtener:

$$\begin{aligned} g_e \otimes U_e(z) - g_i \otimes U_i(z) &= \\ g_e \otimes S(g_e \otimes U_e(z) - g_i \otimes U_i(z) - K_e) - \\ g_i \otimes S(g_e \otimes U_e(z) - g_i \otimes U_i(z) - K_e) & \end{aligned} \quad (29)$$

Se observa que el lado izquierdo de (29) es justamente el término dentro de las funciones de Heaviside que aparece del lado derecho de (29) por lo que es posible utilizar dicha ecuación para establecer las condiciones de existencia de pulso estacionario. Al sustituir $z = 0$ y $z = w$ en (29) se obtienen las condiciones de existencia de pulsos estacionarios:

$$\int_{-\infty}^{\infty} (g_e(-y) - g_i(-y)) S(g_e \otimes U_e(y) - g_i \otimes U_i(y) - K_e) dy = \int_{-\infty}^{\infty} (g_e(w - y) - g_i(w - y)) S(g_e \otimes U_e(y) - g_i \otimes U_i(y) - K_e) dy \tag{30}$$

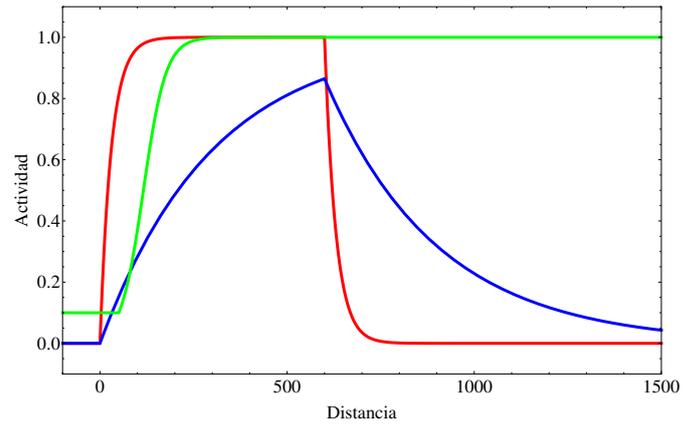


Figura 1: Perfil de soluciones de tipo onda viajera (U_e línea roja) y (U_i línea azul) y de forma frente viajero (a línea verde). La adaptación a se comporta como una función sigmoide a pedazos considerando una condición inicial pequeña pero distinta de cero. Dada la ausencia de un mecanismo que regule esta adaptación, la variable tiende a crecer hasta que la función de Heaviside excede el umbral K_1 y la variable a se mantiene constante. Parámetros fijos: $\alpha_e = 1$, $\alpha_i = 0,1$, $w_a = 600$, $w_b = w - 50$.

3. Análisis numérico de existencia de soluciones del modelo de campo neural con acción dual excitatoria-inhibitoria

En esta sección se muestra el análisis numérico realizado para determinar la existencia de patrones espacio temporales de actividad neuronal. Primeramente, en la Figura 1 se presenta el perfil de soluciones de tipo onda viajera para U_E y U_i y de tipo frente viajero para a . Dado el modelo establecido para la variable a en (3) se espera un comportamiento de esta acción dual determinado por una función sigmoide a pedazos. De esta manera en este estudio la dinámica de la variable a no puede ser muy rica. Sin embargo nuestro interés principal se centra en como este mecanismo dual puede permitir la presencia de patrones espacio-temporales de actividad.

Para realizar el análisis de soluciones del modelo con acción dual se procedió a reducir el número de parámetros libres. Para esto se establece que $w_a = \delta$, $w_b = w - \delta$ y se varía el valor de δ . A continuación se muestran ejemplos representativos de las condiciones de existencia de soluciones de tipo onda viajera con velocidad c y ancho w con parámetros fijos dados. Nuestro análisis mostró que tanto la elección del término δ , como la relación entre las constantes σ_e y σ_i son determinantes en el ancho y velocidad de las ondas obtenidas. En particular, para valores de δ pequeños, la existencia de ondas restringe los valores de ancho de onda y velocidad haciéndolos difíciles de replicar mediante las simulaciones numéricas del modelo (ver siguiente sección). Es decir, este modelo sencillo indica que la acción dual juega un papel importante en la propagación de ondas de ancho pequeño. En particular, esta acción dual no puede activarse de manera inmediata una vez que empieza la propagación de onda ya que este mecanismo irrumpiría la propagación de la misma.

Así mismo se investigó numéricamente el rango de parámetros de propagación de ondas. En la Figura 3 se muestra un ejemplo representativo de las condiciones de pegado en la activación de la función de Heaviside. En esta Figura se determina la existencia de dos soluciones de tipo onda viajera. Una de ellas es ancha y rápida y la otra es lenta y delgada.

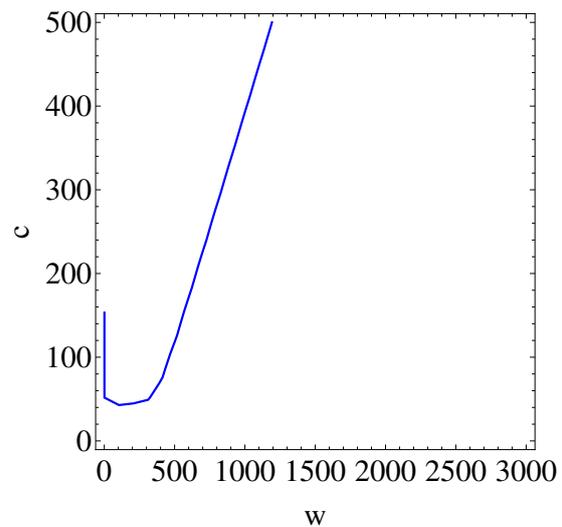


Figura 2: Condiciones de existencia de soluciones de tipo onda viajera. Parámetros fijos: $\alpha_e = 1$, $\alpha_i = 0,1$, $w_a = 200$, $w_b = w - 200$, $\sigma_e = 60$, $\sigma_i = 10$, $\delta = 200$.

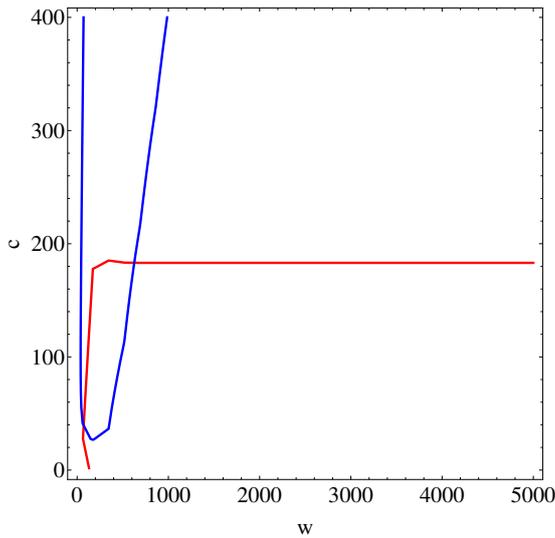


Figura 3: En esta gráfica se establecen las condiciones de existencia de soluciones de tipo onda viajera resolviendo (15). La línea roja representa la ecuación $g_e \otimes U_e(0)(1 - 2a(0)) - g_i \otimes U_i(0) = K_e$, y la línea azul representa la ecuación $g_e \otimes U_e(w)(1 - 2a(w)) - g_i \otimes U_i(w) = K_e$. La intersección de ambas curvas determina soluciones de tipo onda viajera con las características de velocidad y ancho correspondiente. Parámetros fijos: $K_e = 0,08$, $\alpha_e = 1$, $\alpha_i = 0,1$, $w_a = 200$, $w_b = w - 200$, $\sigma_e = 50$, $\sigma_i = 20$.

4. Simulaciones numéricas del modelo de campo neural con acción dual excitatoria-inhibitoria

En esta sección se muestran los resultados de la simulación numérica de las soluciones del modelo (3) mediante el Método de Runge-Kutta de Orden 4. En esta simulación numérica se consideró una función de tipo Sigmoide en la interacción sináptica neuronal, en vez de la función de Heaviside, con una pendiente suficientemente alta para tratar de replicar un comportamiento límite de tipo Heaviside. Se realizaron distintas investigaciones numéricas para establecer el efecto del cambio de parámetros en la existencia de patrones espacio-temporales de actividad neuronal. Se obtuvieron soluciones de tipo onda viajera, pulsos estacionarios y frentes viajeros. Para iniciar la actividad de estas soluciones se considera un pequeño impulso inicial en el dominio de la simulación.

En la Figura 4 y Figura 5 se muestran soluciones de tipo onda viajera con distintas características de ancho de onda. Ambos casos difieren en la elección de parámetros que determinan la interacción espacial de las poblaciones neuronales (es decir σ_e y σ_i). Así mismo, para permitir la propagación de dichas ondas se consideró un umbral de activación de la variable a determinado por $K_1 = 0,5$.

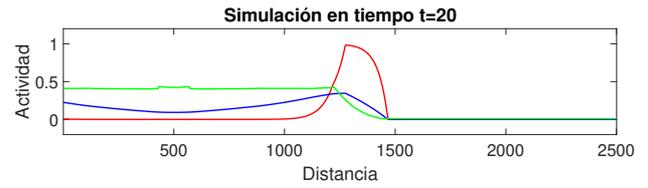


Figura 4: Solución de tipo onda viajera moviéndose con velocidad c y ancho constante w . La línea roja representa la actividad de la población excitatoria U_e , la línea azul representa la actividad de la población inhibitoria U_i y la línea verde representa la proporción a . Esta figura representa una toma de las soluciones de tipo onda viajera en el instante $t = 20$. Observamos como la adaptación se comporta como una sigmoide definida a trozos como en nuestro análisis. Parámetros fijos: $\alpha_e = 1$, $\alpha_i = 0,1$, $\sigma_e = 50$, $\sigma_i = 20$, $k = 0,1$, $k_1 = 0,5$, $a_1 = 0,01$.

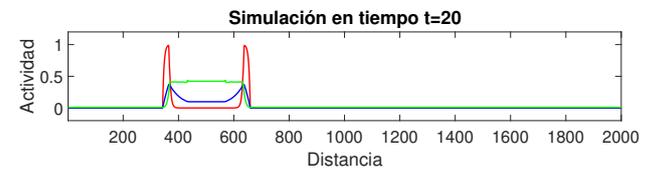


Figura 5: Solución de tipo onda viajera moviéndose con velocidad y ancho constante. La línea roja representa la actividad de la población excitatoria U_e , la línea azul representa la actividad de la población inhibitoria U_i y la línea verde representa la proporción a . Esta figura representa una toma de las soluciones de tipo onda viajera en el instante $t = 20$. Observamos como la adaptación se comporta como una sigmoide definida a trozos que se propagará hacia la derecha y hacia la izquierda. Parámetros fijos: $\alpha_e = 1$, $\alpha_i = 0,1$, $\sigma_e = 5$, $\sigma_i = 2$, $k = 0,1$, $k_1 = 0,5$, $a_1 = 0,01$.

En la Figura 6 se presenta una solución de tipo frente viajero. Utilizando los resultados analíticos y numéricos desarrollados concluimos que la acción dual no permite la presencia de frentes viajeros en la población excitatoria. Por lo tanto, para obtener este tipo de soluciones se considera una activación de la variable a muy limitada para permitir la presencia de este tipo de soluciones.

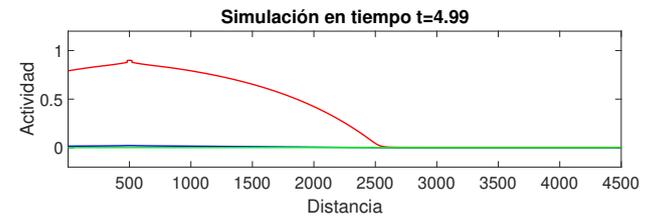


Figura 6: Solución de tipo frente viajero moviéndose con velocidad y ancho constante. La línea roja representa la actividad de la población excitatoria U_e , la línea azul representa la actividad de la población inhibitoria U_i y la línea verde representa la proporción a . Esta figura representa una toma de las soluciones de tipo onda viajera en el instante $t = 4,99$. La condición inicial de la adaptación fue escogida con un valor muy pequeño para a_1 y un umbral muy alto para K_1 para así permitir la presencia de un frente de actividad de la población excitatoria. Parámetros fijos: $\alpha_e = 1$, $\alpha_i = 0,01$, $\sigma_e = 500$, $\sigma_i = 20$, $k = 0,06$, $k_1 = 0,99$, $a_1 = 0,001$.

En la Figura 7 se presentan soluciones de tipo pulso estacionario periódicas. Es decir, nuevas soluciones surgían espacialmente debido a la influencia de los pulsos estacionarios con las neuronas vecinas. Derivado de los análisis en las secciones an-

teriores para obtener este tipo de solución la acción de neuronas duales excitatorias-inhedoratorias fue totalmente removido.

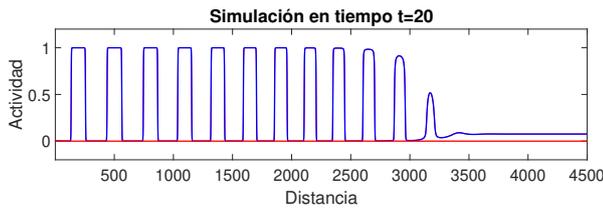


Figura 7: Solución de tipo pulso estacionario generado periódicamente. La línea roja representa la actividad de la población excitatoria U_e , la línea azul representa la actividad de la población inhibitoria U_i y la línea verde represente la proporción a . Esta figura representa una toma de las soluciones de tipo onda viajera en el instante $t = 20$. El análisis de este trabajo muestra que este tipo de soluciones únicamente es posible cuando la acción dual está desactivada. Es decir, la acción dual irrumpe la existencia de pulsos estacionarios. Parámetros fijos: $\alpha_e = 1$, $\alpha_i = 1$, $\sigma_e = 100$, $\sigma_i = 200$, $k = 0,025$, $k_1 = 1$, $a_1 = 0$.

La investigación numérica y analítica de este modelo señala la importancia de la acción dual glutamatergica-GABAérgica en la propagación de patrones espacio-temporales de actividad. Las distintas simulaciones muestran que la activación de neuronas duales permite con relativa facilidad la propagación de patrones de tipo onda viajera en dicho modelo. Por otro lado, las neuronas duales tienen un efecto significativo en la propagación de frentes y existencia de pulsos estacionarios. Para poder obtener este tipo de soluciones se puede considerar únicamente un efecto mínimo de neuronas duales que puede establecerse como un umbral muy alto en el término K_1 , o bien la inexistencia de este tipo de neuronas.

5. Conclusiones

En este trabajo se estableció la modelación de acción dual excitatoria-inhedoratoria en una población de neuronas descrita mediante un modelo de campo neural. Hasta donde los autores tienen conocimiento esta característica no ha sido modelada anteriormente en modelos de campo neural. Nuestro modelo está basado en considerar la proporción de neuronas excitatorias que transforman su influencia a inhibitorias mediante un término no lineal regulado por la actividad de la población excitatoria. Este término se comporta de manera logística una vez que la actividad excitatoria supera un umbral dado. La investigación presentada en este trabajo justifica la importancia de incorporar la acción dual excitatoria-inhedoratoria en los modelos neurales dado el efecto considerable de esta acción dual en la existencia de soluciones de interés en este tipo de modelos.

Esta investigación también da lugar distintas direcciones para realizar trabajo a futuro. La manera en que fue establecido el término de adaptación no permite una dinámica de regulación que permita que esta adaptación vuelva a un estado de reposo. Una posible dirección es incorporar una acción regulatoria que

regrese la proporción de neuronas a su efecto excitatorio original una vez que la actividad cruce un nuevo umbral. Esto daría la posibilidad de dinámicas más interesantes tanto en la población excitatoria e inhibitoria como en el término de adaptación. Así mismo, el análisis de estabilidad lineal de las soluciones es un problema difícil que puede considerarse como trabajo a futuro. Sin embargo la naturaleza no lineal del modelo que establecimos hace que este análisis sea difícil de realizarse formalmente. Como posible trabajo para determinar la estabilidad de las soluciones presentadas se puede buscar una investigación numérica de los patrones espacio-temporales establecidos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado gracias al apoyo del proyecto SIP-IPN 20200313.

Referencias

Referencias

- Bressloff PC, Cowan JD, Golubitsky M, Thomas PJ and Wiener M, Geometric visual hallucinations, Euclidean symmetry and the functional architecture of striate cortex *Phil.Trans.R.Soc. B* **356**, 299-330, doi: 10.1098/rstb.2000.0769 (2001)
- Bressloff, PC, Spatiotemporal dynamics of continuum neural fields *J Phys A Math Theor* **45**, doi: 10.1088/1751-8113/45/3/033001 (2012)
- Butler, TC and Benayoun, M and Wallace, W and van Drongelen, W and Goldenfeld, and Cowan, J. Evolutionary constraints on visual cortex architecture from the dynamics of hallucinations. *PNAS* **109**, 2,606-609, <https://doi.org/10.1073/pnas.1118672109> (2012)
- Ermentrout, B, Neural networks as spatio-temporal pattern-forming systems *Rep Prog Phys* **61**, 353-430 (1998)
- Ermentrout, GB and Cowan, J, A mathematical theory of visual hallucination patterns *Biol Cybern* **34**, 137-150 (1979)
- Ermentrout, GB and Cowan, J, The role of multiple-scale modelling of epilepsy in seizure forecasting *J Clin Neurophysiol* **32**, 220-226, doi: 10.1097/WNP.0000000000000149 (2016)
- Foster, BL and Boja, I and Liley, DTJ, Understanding the Effects of Anesthetic Agents on the EEG through Neural Field Theory *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **652**, 4709-12, doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091166 (2011)
- González-Ramírez, LR and Ahmed, OJ and Cash, SS and Wayne, CE and Kramer, MA, A biologically constrained, mathematical model of cortical wave propagation preceding seizure termination *PLoS Comput Biol* **11**, doi: 10.1371/journal.pcbi.1004065 (2015)
- Gutiérrez R, MA, The dual glutamatergic-GABAergic phenotype of hippocampal granule cells *Trends Neurosci* **28**, 297-303 (2005)
- Liley, DTJ and Cadusch, PJ and Dafilis, MP, A spatially continuous mean field theory of electrocortical activity *Network* **13**, 67-113, <https://doi.org/10.1080/net.13.1.67.113> (2002)
- Ottum EN, Godwin JG, Krishnan S, Petersen SL, Dual-Phenotype GABA/Glutamate Neurons in Adult Preoptic Area: Sexual Dimorphism and Function *J of Neurosci* **37**, 8097-8105, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2267-04.2004 (2004)
- Proix, T and Jirsa, VK and Bartolomei, F and Guye, M and Truccolo, W, Predicting the spatiotemporal diversity of seizure propagation and termination in human focal epilepsy *Nat Commun* **9**, doi: 10.1038/s41467-018-02973-y (2018)
- Root DH, Zhang S, Barker DJ, Miranda-Barrientos J, Liu B, Wang HL, Morales M, Selective Brain Distribution and Distinctive Synaptic Architecture of Dual Glutamatergic-GABAergic Neurons *Cell Rep* **23**, 3465-3479, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.063> (2018)