



EDUCACIÓN

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO

Tecnológico Nacional de México

Centro Nacional de Investigación y
Desarrollo Tecnológico

Tesis de Doctorado en Ciencias

**Análisis de la Dinámica de una Red Neuronal
Biológica con Dependencia Histórica
Mediante el Modelado de un Circuito
Electrónico Equivalente y su Aplicación en
Neurociencia**

presentada por

M.C. Patricia Vázquez Guerrero

como requisito para la obtención del grado de
**Doctora en Ciencias en Ingeniería
Electrónica**


Director de tesis

Dr. José Francisco Gómez Aguilar

Codirector de tesis

Dr. Fidel Santamaría

Cuernavaca, Morelos, México. Julio de 2021

 <small>Centro Nacional de Investigación y Desarrollo Tecnológico</small>	ACEPTACIÓN DE IMPRESIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS DOCTORAL	Código: CENIDET-AC-006-D20
		Revisión: 0
	Referencia a la Norma ISO 9001:2008 7.1, 7.2.1, 7.5.1, 7.6, 8.1, 8.2.4	Página 1 de 1

Cuernavaca, Mor., a 02 de julio de 2021.

Dr. Carlos Manuel Astorga Zaragoza
Subdirector Académico
Presente

At'n: Dr. Carlos Daniel García Beltrán
Presidente del Claustro Doctoral
del Departamento De Ing. Electrónica

Los abajo firmantes, miembros del Comité Tutorial de la estudiante **Patricia Vázquez Guerrero**, manifiestan que después de haber revisado el documento de tesis titulado "Análisis de la Dinámica de una Red Neuronal Biológica con Dependencia Histórica Mediante el Modelado de un Circuito Electrónico Equivalente y su Aplicación en Neurociencia", realizado bajo la dirección del **Dr. José Francisco Gómez Aguilar** y codirección del **Dr. Fidel Santamaría**, el trabajo se ACEPTA para proceder a su impresión.

ATENTAMENTE



Dr. José Francisco Gómez Aguilar
CENIDET



Dr. Fidel Santamaría
UTSA



Dr. Ricardo Fabricio Escobar Jiménez
CENIDET



Dr. Gerardo Vicente Guerrero Ramírez
CENIDET



Dr. Juan Reyes Reyes
CENIDET



Dr. José Alfredo Hernández Pérez
CIICAp UAEM

Reciba un cordial saludo.

c.c.p: M.E. Guadalupe Garrido Rivera / Jefa del Departamento de Servicios Escolares.
c.c.p: Dr. Hugo Estrada Esquivel / Jefe del Departamento de Ingeniería Electrónica.
c.c.p: Expediente.

CENIDET-AC-006-D20

Rev. 0



Centro Nacional de Investigación y Desarrollo Tecnológico
Subdirección Académica

Cuernavaca, Mor., 08/julio/2021
No. de Oficio: SAC/89/2021
Asunto: Autorización de impresión de tesis

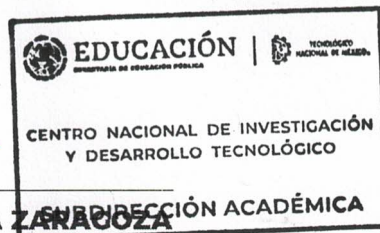
M.C. PATRICIA VÁZQUEZ GUERRERO
CANDIDATA AL GRADO DE DOCTORA EN CIENCIAS
EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA
P R E S E N T E

Por este conducto tengo el agrado de comunicarle que el Comité Tutorial asignado a su trabajo de tesis titulado "Análisis de la Dinámica de una Red Neuronal Biológica con Dependencia Histórica Mediante el Modelado de un Circuito Electrónico Equivalente y su Aplicación en Neurociencia", ha informado a esta Subdirección Académica, que están de acuerdo con el trabajo presentado. Por lo anterior, se le autoriza a que proceda con la impresión definitiva de su trabajo de tesis.

Esperando que el logro del mismo sea acorde con sus aspiraciones profesionales, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Excelencia en Educación Tecnológica"
"Educación Tecnológica al Servicio de México"



DR. CARLOS MANUEL ASTORGA ZARAGOZA
SUBDIRECTOR ACADÉMICO

C.c.p. M.E. Guadalupe Garrido Rivera. Jefa del Departamento de Servicios Escolares
Expediente
CMAZ/CHC



Interior Internado Palmira S/N, Col. Palmira, C. P. 62490,
Cuernavaca, Morelos Tel. (01) 777 3 62 77 73, ext. 4104,
e-mail: acad_cenidet@tecnm.mx
www.tecnm.mx | www.cenidet.tecnm.mx



Dedicatoria

*A mis padres **Setelbait Guerrero y Miguel Vázquez**,
por su apoyo incondicional y ser mi ejemplo a seguir,
porque sin ellos no hubiera podido llegar a este momento,
¡LOS AMO!*

*A mi hermana **Martha Elvira Vázquez** y a su esposo **Fernando Torres**,
por ser una inspiración para mí y gran apoyo en mi vida.
Siempre hermanos.*

*A mi sobrino **Fernandito**, por recordarme que la vida
es más fácil cuando sonreímos,
gracias por venir a iluminar mi vida*

*Y especialmente a **Dios**,
por darme la fuerza para seguir adelante cuando más lo necesitaba
rodearme de personas valiosas, bendecirme y llenarme de amor.*

Agradecimientos

A mis padres y hermana, por ser mi apoyo incondicional, consentirme y cuidarme en todo momento, sin ustedes simplemente no sería posible. Gracias por creer en mí.

A mi asesor, al Dr. José Francisco Gómez Aguilar, por guiarme durante el desarrollo de este trabajo de investigación mediante sus comentarios y observaciones.

Un especial agradecimiento a mi coasesor, al Dr. Fidel Santamaría, por todo el conocimiento compartido, sus valiosos consejos y su paciencia en todo momento.

A los miembros del comité revisor: Dr. Juan Reyes, Dr. Gerardo Guerrero y Dr. Ricardo Fabricio por sus acertadas correcciones y comentarios que permitieron enriquecer este trabajo.

A mis amigos dentro y fuera del laboratorio. En CENIDET: a Iván, Sussy, Huguito, Carlos, Dianita y Montse; en UTSA: a Rohisha, Dani, Nico y Antonio, gracias por esas porras cuando no encontraba inspiración y ser parte de los desvelos y horas de trabajo, definitivamente fueron parte importante en la realización de esta tesis.

A mi familia adoptiva en San Antonio: Sra. Tere, Don Oscar y Steph, gracias por abrirme las puertas de su casa y recibirme como parte de su familia, estoy infinitamente agradecida.

A mis siempre amigos del tec: Lily, Valita, Elda, Lilo, Basi y Joe. A mis amigos en San Antonio: Vero, Marcia, Valentina, Karla Daniela, Yess, Fio, Joseph, Jairo y Carlitos, por todos esos momentos de desetrés y fiesta que me ayudaron a agarrar fuerza.

A la Universidad de Texas en San Antonio (UTSA) por darme la oportunidad de utilizar sus instalaciones para la realización de mi investigación y brindarme apoyo económico.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y al Tecnológico Nacional de México (TecNM) por el apoyo económico brindado para poder realizar y culminar mis estudios de doctorado.

Finalmente, agradezco al Centro Nacional de Investigación y Desarrollo Tecnológico (CENIDET) por brindarme los medios necesarios para mi formación académica, así como, por cada una de las amables atenciones que recibí durante mi estancia.

Resumen Ejecutivo

Los avances en inteligencia artificial requieren la incorporación de mecanismos y funciones de neurociencia. Sin embargo, las redes neuronales biológicas han estado utilizando el mismo modelo de neurona artificial simplificada durante décadas. Cada vez hay más pruebas de que la actividad de las neuronas reales depende de la actividad previa, también conocida como dependencia histórica. Esta dinámica intrínseca complementa la plasticidad sináptica proporcionando adaptabilidad a diversos estímulos. Las estructuras matemáticas naturales para incorporar la dependencia histórica en el modelado neuronal se estudian mediante el uso de derivadas de orden fraccionario. Usando ecuaciones de orden fraccionario, la dependencia histórica en la activación de las conductancias de sodio o potasio en el modelo clásico de Hodgkin-Huxley da como resultado la generación de una amplia gama de patrones de espigas, que de otro modo no serían posibles.

Esta tesis presenta un circuito electrónico para probar nuestras predicciones del modelo matemático. Se implementó un modelo clásico de Hodgkin-Huxley que usa transistores, resistencias y capacitores. Como en el modelo, este circuito genera potenciales de acción a una tasa constante en respuesta a la corriente de entrada constante. Para incorporar la dinámica de orden fraccionario en la activación de la conductancia de potasio, usamos supercapacitores. Los supercapacitores se utilizan tradicionalmente para el almacenamiento de energía, pero se ha demostrado que sus propiedades de carga y descarga lentas siguen una dinámica de orden fraccionario.

Abstract

Advancements in artificial intelligence require incorporation of neuroscience mechanisms and functions. However, neural networks have been using the same model of a simplified artificial neuron for decades. There is increasing evidence that the behaviour of real neurons depend on previous activity, also known as history dependent. This intrinsic dynamics complements synaptic plasticity by providing adaptability to varying stimuli. The natural mathematical structures to incorporate history dependence in neural modeling is via the use of fractional order derivatives. Using fractional order equations, history dependence in the activation of the sodium or potassium conductances in the classic Hodgkin-Huxley model result in the generation of a wide range of spiking patterns, not otherwise possible.

This thesis presents an electric circuit to test our predictions from the model. A classic Hodgkin-Huxley model using transistors, resistors, and capacitors was implemented. As in the model, this circuit generates action potentials at a constant rate in response to constant input current. To incorporate fractional order dynamics in the activation of the potassium conductance we used super-capacitors. Super-capacitors are traditionally used for energy storage but their slow charging and discharging properties have been shown to follow fractional order dynamics.

Índice general

Índice de tablas	VII
Índice de figuras	VIII
1. Introducción	1
1.1. Planteamiento del problema.	1
1.2. Objetivo general.	2
1.2.1. Objetivos específicos.	2
1.3. Metas.	2
1.4. Justificación.	2
1.5. Alcances.	3
1.6. Hipótesis.	4
2. Marco teórico	5
2.1. Neurociencias	5
2.1.1. Potencial de acción	6
2.1.1.1. Tasa de disparo dependiente del tiempo e Intervalo entre espigas (Instantaneous Firing Rate and InterSpike Interval)	8
2.1.1.2. Avalanchas neuronales	8
2.1.1.3. Criticalidad	9
2.1.2. Difusión	10
2.1.2.1. Entropía de difusión	11
2.2. Cálculo fraccionario	12
2.2.1. Integral fraccionaria	13
2.2.2. Derivada fraccionaria	15
3. Estado del arte	19
3.1. Modelado	19
3.2. Dependencia histórica en neuronas biológicas:	22
3.3. Aplicación: técnicas de control y sincronización:	23
4. Modelos fraccionarios de redes neuronales biológicas	25
4.1. Red neuronal del modelo de Hindmarsh-Rose fraccionario	25
4.1.1. Modelo 1	26
4.1.2. Modelo 2	29
4.2. Red Neuronal del modelo de Hodgkin-Huxley fraccionario	33
4.3. Aplicación.	38

4.3.1.	Enfermedad de Parkinson	38
4.3.2.	Diseño de un esquema de sincronización en la estimulación Cerebral profunda a lazo cerrado	38
4.3.3.	Sincronización mediante observadores	41
4.3.3.1.	Observador del Modelo de Hindmarsh-Rose	42
4.3.3.2.	Observador del Modelo de Hodgkin-Huxley	50
4.3.4.	Sincronización mediante un controlador adaptativo	54
4.4.	Conclusiones parciales	56
5.	Circuito electrónico de una neurona con dependencia histórica	59
5.1.	Análisis del circuito del modelo de Hodgkin-Huxley	59
5.1.1.	Entrada de corriente constante	61
5.1.2.	Respuesta del circuito a entradas oscilatorias.	65
5.1.3.	Circuito CMOS.	67
5.2.	Implementación de 2 neuronas	68
5.2.1.	Anguila eléctrica	70
5.3.	Conclusiones parciales	73
6.	Conclusiones	74
6.1.	Conclusiones generales	74
6.2.	Aportaciones	75
6.3.	Trabajos futuros	75
	Bibliografía	77

Índice de tablas

4.1.	Índices de desempeño. Derivada: Atangana-Baleanu-Caputo con $\alpha = 0.99$	45
4.2.	Índices de desempeño. Derivada: Atangana-Baleanu-Caputo con $\alpha = 0.97$	46
4.3.	Índices de desempeño. Orden fraccionario=0.99, orden conformable=1. Derivada: Fraccionaria conformable	48
4.4.	Índices de desempeño. Orden fraccionario=1, orden conformable=0.99. Derivada: Fraccionaria conformable	48
4.5.	Índices de desempeño. Orden fraccionario=0.99, orden conformable=0.99. Derivada: Fraccionaria conformable	49
4.6.	Índices de desempeño. Derivada fraccionaria en el sentido Riemann-Liouville $\alpha = 0.99$	50
4.7.	Índices de desempeño. Derivada fraccionaria en el sentido de Atangana-Baleanu $\alpha = 0.99$	51
4.8.	Índices de desempeño. Derivada: Atangana-Baleanu-Caputo con $\alpha = 0.98$	52
4.9.	Índices de desempeño. Derivada fraccionaria en el sentido Riemann-Liouville $\alpha = 0.99$	56

Índice de figuras

2.1. Principales componentes de una neurona.	5
2.2. Movimiento de los iones durante el potencial de acción	6
2.3. Potencial de acción	7
2.4. Tasa de disparo dependiente del tiempo e Intervalo entre espigas	9
2.5. Típico diagrama de fase en termodinámica	10
3.1. (a) Circuito equivalente de un modelo neuronal (b) Membrana celular.	21
4.1. $x(t)$ Potencial de la membrana en el modelo de Hindmarsh-Rose, para diferentes ordenes de derivada $\alpha = 0.99, 0.97, 0.95$ y 0.93	27
4.2. y_k : conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones (Sodio Na y potasio K) en el modelo de Hindmarsh-Rose, para diferentes órdenes de derivada $\alpha = 0.99, 0.97, 0.95$ y 0.93	28
4.3. Retrato de fase (x,y) en el modelo de Hindmarsh-Rose, para diferentes órdenes de derivada $\alpha = 0.99, 0.97, 0.95$ y 0.93	29
4.4. $x(t)$ Potencial de la membrana en el modelo de Hindmarsh-Rose, y_k : conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones, z_k : Lenta variación de la corriente y Retrato de fase (x,y) en el modelo de Hindmarsh-Rose ($\alpha = 0.99$)	31
4.5. $x(t)$ Potencial de la membrana en el modelo de Hindmarsh-Rose, y_k : conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones, z_k : Lenta variación de la corriente y Retrato de fase (x,y) en el modelo de Hindmarsh-Rose ($\alpha = 0.97$)	32
4.6. (a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), ($\alpha = 0.99$)	35
4.7. (a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), ($\alpha = 0.97$)	36

4.8.	(a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), ($\alpha = 0.95$)	37
4.9.	Estimulación cerebral profunda.	39
4.10.	Estimulación cerebral profunda a lazo abierto.	39
4.11.	Diagrama de bloques de la sincronización de una red neuronal en el tratamiento de estimulación cerebral profunda	40
4.12.	Orden fraccionario $\alpha = 0.99, 0.97, 0.95$ y 0.93 , $x(t)$: Potencial de la membrana	44
4.13.	Orden fraccionario $\alpha = 0.99$, $x(t)$: Potencial de la membrana, $y(t)$: Conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones a través de la membrana, $z(t)$: La lenta variación de la corriente, retrato de fase. . . .	46
4.14.	Orden fraccionario $\alpha = 0.97$ $x(t)$: Potencial de la membrana, $y(t)$: Conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones a través de la membrana, $z(t)$: La lenta variación de la corriente, diagrama de fase. . . .	47
4.15.	Derivada fraccionaria- conformable. $x(t)$: Potencial de la membrana, $y(t)$: Conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones a través de la membrana, (C) $z(t)$: La lenta variación de la corriente	49
4.16.	(a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), RL, $\alpha = 0.99$	51
4.17.	(a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), ABC, $\alpha = 0.99$	52
4.18.	(a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), ABC, $\alpha = 0.98$	53
4.19.	Derivada fraccionaria en el sentido Riemman-Liouville: $\alpha = 0.99$ $x(t)$: Potencial de la membrana $y(t)$: Conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones a través de la membrana. $z(t)$: La lenta variación de la corriente. Diagrama de fase x, y , RL, $\alpha = 0.99$	57

5.1.	El circuito clásico de Hodgkin-Huxley tiene cuatro ramas donde cada parte del circuito es equivalente a una parte del modelo, en la primera rama V_m y C_m son el potencial de membrana y la capacitancia de la membrana, en la última rama R_L , E_L e I_{Ext} son la resistencia de fuga, el potencial de equilibrio de fuga de Nernst y la corriente de entrada. Y las dos unidades en el medio son las unidades de activación de la corriente de sodio y potasio donde E_{Na} y E_K son los potenciales de equilibrio de Nernst.	60
5.2.	Potencial de la membrana en el circuito Hodgkin-Huxley clásico y fraccionario para diferentes corrientes de entrada.	62
5.3.	Tasa de disparo (IFR) para diferente corrientes de entrada.	62
5.4.	(Izquierda) Para una corriente de entrada alta, el modelo HH de orden fraccionario produce lo que llamamos espigas complejas (Derecha) Avalanchas neuronales en el circuito Hodgkin-Huxley fraccionario.	63
5.5.	Retrato de fase.	64
5.6.	(Izquierda) Entropía de difusión en el circuito Hodgkin-Huxley clásico y fraccionario para corriente de entrada alta. (Derecha). Tasa de información en la entropía de difusión para diferentes corrientes de entrada.	64
5.7.	Potencial de la membrana en respuesta a una señal de frecuencia variable (I_{Ext}).	65
5.8.	Magnitud de la impedancia y fase en el dominio de la frecuencia de la relación entre la entrada y la salida	66
5.9.	Espigas del potencial de la membrana a diferentes señales de tipo sinusoidal.	66
5.10.	(Arriba). Las respuestas de la tasa de disparo a la entrada sinusoidal, baja corriente CC. Fase y ganancia entre entrada e IFR. (Abajo) Las respuestas de la tasa de disparo a la entrada sinusoidal, alta corriente CC. Fase y ganancia entre entrada e IFR	67
5.11.	A) Las respuestas de la tasa de disparo a la entrada cuadrada. (Arriba) Ajuste de adaptación en términos de función exponencial. (Abjao) Ajuste de adaptación en términos de función de ley de potencia.	68
5.12.	A. Potencial de membrana, B. IFR, C. Avalanchas y D. Tasa de información en entropía de difusión para diferentes valores α	69
5.13.	Circuito electrónico de 2 neuronas acopladas con dinámica fraccionaria.	69
5.14.	Ejemplo de estímulo dependiente de las espigas de la neurona vecina.	70
5.15.	Diferencia de espigas acumuladas. (Izquierda) Circuito de Hodgkin-Huxley clásico con un estímulo. (Centro) Circuito de Hodgkin-Huxley fraccionario con un estímulo. (Derecha) Circuito de Hodgkin-Huxley fraccionario con dos estímulos.	71
5.16.	Diferencia de picos acumulados. (Izquierda) Post-estímulo promedio de neuronas seleccionadas. (Derecha) Respuesta promedio	72
5.17.	Tasa de disparo instantánea en respuesta a una entrada de onda sinusoidal a diferentes frecuencias (naranja) (Izquierda) frecuencia 1Hz, (Derecha) frecuencia 0.75Hz.	72

Nomenclatura

Letras mayúsculas

V_m	Potencial de la membrana
C_m	Capacitancia de la membrana
R_L	Resistencia a las fugas
E_L	Potencial de equilibrio de fuga de Nernst
I_{ext}	Corriente de entrada
E_{NA}	Potenciales de equilibrio de sodio de Nernst
E_K	Potenciales de equilibrio de potasio de Nernst
S	Entropía

Letras minúsculas

x_k	Potencial de la membrana.
y_k	Conductancias eléctricas de las corrientes de iones (Sodio y potasio) a través de la membrana.
z_k	La lenta variación de la corriente.

Letras griegas

α	Orden de la derivada fraccionaria
β	Orden de la derivada conformable
δ	Pendiente de la entropía de difusión

Subíndices

k	Neuronas vecinas
-----	------------------

Abreviaturas

ABC	Atangana-Baleanu en el sentido de Liouville-Caputo
CF	Cálculo fraccionario
CFC	Caputo-Fabrizio en el sentido de Liouville-Caputo
LC	Liouville-Caputo
HH	Hodgkin-Huxley
HR	Hindmarsh-Rose

Capítulo 1

Introducción

1.1. Planteamiento del problema.

La dependencia histórica es la propiedad que permite al cerebro cambiar su tasa de respuesta a un estímulo idéntico en función de la actividad previa. Si bien la dependencia histórica puede ser una función importante para el sistema nervioso, no existe un marco teórico unificado para estudiar este tipo de procesos independientemente de su origen biofísico. Con base en trabajos experimentales y de modelado anteriores, hemos sugerido que la dependencia histórica se puede estudiar utilizando la ecuación diferencial de orden fraccionario. Esta ecuación hace uso de derivadas temporales de orden no entero que son una herramienta matemática natural para estudiar la dinámica dependiente de la historia libre de escalas. En los sistemas neuronales, es común observar procesos sin memoria (exponencial) en tiempos cortos. En muchos casos, los mismos procesos muestran dependencia de la historia a escalas más largas. Si surge la dependencia de la historia, entonces el objetivo predictivo de los modelos basados en el enfoque clásico (sin memoria) disminuye.

La mayoría de los modelos y teorías de la función neuronal utilizan la versión clásica de la ecuación neuronal. Existe una versión generalizada de esta ecuación, conocida como ecuación neuronal de orden fraccionario y queremos implementar un circuito que conecte y determine las condiciones en las que un proceso pasa de exponencial a dependiente de la historia.

El cálculo de orden fraccionario es una rama de las matemáticas que ha recibido interés en las últimas décadas debido a que puede capturar la dependencia histórica emergente de un sistema debido a interacciones complejas de sus componentes o estructura. Estas herramientas proporcionan un marco técnico para simplificar modelos altamente complejos a un solo parámetro (el orden fraccionario de la derivada temporal); y un marco teórico que puede vincular el proceso dependiente de la historia con sus fuentes biofísicas subyacentes y su función.

1.2. Objetivo general.

- Construir un circuito que se pueda aplicar en neurociencia para estudiar la dependencia histórica en redes neuronales biológicas. El desafío es utilizar un componente electrónico capaz de realizar una derivada fraccionaria para desarrollar aplicaciones de la teoría de control como modelado matemático, análisis y sincronización de señales.

1.2.1. Objetivos específicos.

- (a) Desarrollar modelos matemáticos de orden fraccionario de redes neuronales biológicas con dependencia histórica y memoria.
- (b) Codificar y analizar los modelos matemáticos de redes neuronales con dinámica fraccionaria, utilizando propiedades de control y estadística para corroborar la dependencia histórica o de memoria de una red neuronal (codificación neuronal).
- (c) Diseñar métodos de sincronización de redes neuronales mediante estrategias de control fraccionario a lazo cerrado con posible aplicación en neurociencias.
- (d) Implementar y realizar el análisis de un circuito electrónico capaz de reproducir la dinámica de una red neuronal con memoria.

1.3. Metas.

En la primera etapa de la tesis, el objetivo principal es implementar modelos matemáticos utilizados en neurociencia capaces de simular el comportamiento de una red neuronal dependiente de la historia mediante el uso del cálculo fraccionario.

Una vez simulada la red neuronal, la siguiente meta es sincronizar la red neuronal utilizando estrategias de control como observadores.

Finalmente, la meta es implementar la simulación en un circuito electrónico capaz de reproducir el comportamiento de una red neuronal mediante el uso de supercapacitores.

La meta principal es implementar los algoritmos desarrollados en diferentes plataformas de software/hardware, verificar su potencial realización y aplicaciones en la vida real.

1.4. Justificación.

Con base en los modelos reportados en la literatura, el modelado fraccionario del potencial de membrana en las neuronas puede brindarnos muchas ventajas, por ejemplo:

- Problemas de difusión anómala.

- Inclusión de los efectos de memoria.

Existen varias ventajas para estudiar modelos neuronales fraccionarios en hardware en lugar de ecuaciones puramente matemáticas.

- (a) Un modelo neuronal de hardware puede proporcionar procesamiento en tiempo real. Por lo tanto, puede ser adecuado para estudiar la dinámica de una red neuronal a gran escala cuando muchos modelos neuronales de hardware están conectados entre sí.
- (b) La interpretación física de cada parámetro de un modelo es bastante obvia y, en algunos casos, se asocia fácilmente con cantidades electrofisiológicas de membranas.
- (c) La dinámica de los circuitos se puede describir mediante una ecuación matemática. Por lo tanto, se pueden realizar tanto experimentos de circuitos como análisis matemáticos para una mejor comprensión de la dinámica.

Otro aporte será analizar las ventajas descritas anteriormente del modelado y control propuesto y verificar su potencial realización y aplicación en la vida real. El diseño de un esquema de sincronización fraccionario mediante controladores o el diseño de observadores como aplicación en neurociencia. El desafío es tomar como base un esquema reportado en la literatura sobre sistemas caóticos y electromecánicos y adaptarlo en modelos biológicos.

- Utilizando el cálculo fraccionario, se llevará a cabo el diseño de controladores fraccionarios en sistemas a lazo cerrado, en particular, para la aplicación en la estimulación cerebral profunda.
- Los controladores y observadores fraccionarios tienen como característica fundamental, con respecto a los convencionales, la posibilidad de ampliar los grados de libertad o parámetros de ajuste, incluyendo además de las ganancias, los órdenes de derivación e integración.
- Mediante el uso de estos controladores y observadores, se pretende mejorar el rendimiento dinámico del proceso o sistema sincronizado agregando un mayor grado de robustez.

1.5. Alcances.

El reto es utilizar un componente electrónico capaz de realizar una derivada fraccionaria. Lo hemos logrado mediante el uso de supercapacitores, estos elementos eléctricos están destinados a ser utilizados como baterías; sin embargo, sus tiempos de carga muy prolongados muestran dinámica de ley de potencia y memoria.

Los capacitores electrónicos fraccionarios son importantes debido a su uso potencial en aplicaciones de teoría de control de orden fraccionario. De mayor importancia para los sistemas neuromórficos, los capacitores fraccionarios caen en el régimen de elementos eléctricos con memoria. Recientemente, estudios eléctricos teóricos proponen que un

memcapacitor, capacitor con memoria, debe tener las propiedades de derivadas fraccionarias. Investigamos cómo podrían afectar el comportamiento de un circuito neuronal con espigas. Basándonos en modelos computacionales clásicos y fraccionarios, incorporaremos supercapacitores para implementar la dependencia histórica en la conductancia de potasio de nuestro circuito.

Se realizarán pruebas del modelo fraccionario y del circuito electrónico fraccionario de una red neuronal, así como la implementación de una aplicación en neurociencia.

1.6. Hipótesis.

El orden fraccionario de la derivada en el modelo neuronal proporciona memoria de la actividad pasada de la señal, por lo tanto, adiciona los efectos de la ley de potencia en las conductancias en la generación de potenciales de acción en la red neuronal de espigas. La dependencia histórica en las conductancias aumentan la diversidad de formas y patrones de espigas, lo que resulta en la explosión de los potenciales de acción de la membrana.

El modelo de orden fraccionario con dependencia histórica presenta avalanchas, desaceleración crítica y codificación óptima. Los circuitos neuronales dependientes de la historia dan lugar a redes asincrónicas irregulares y de estados críticos. El uso de estrategias de control de circuito cerrado sincronizará una red neuronal biológica a través de observadores y controladores.

Cuando un circuito neuronal clásico se estimula con corriente constante, genera picos regulares, sin embargo, cuando el supercapacitor está activo, la actividad de picos puede estallar y cambiar con el tiempo, en consecuencia, el circuito dependiente de la historia tiene respuestas no lineales.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Neurociencias

En el sistema nervioso las neuronas son consideradas como la principal unidad de señalización [1]. Están compuestas de cuatro secciones morfológicamente conocidas como: *las dendritas, el cuerpo celular y el axón*, ver Figura 2.1

- El soma o cuerpo celular: es la parte central metabólica de la célula, en el se encuentra el núcleo, que almacena los genes de las células, el cuerpo celular es el comienzo de las dendritas cortas y un axón extenso.
- Las dendritas: se separan en ramificaciones y su función principal es recibir las señales de otras neuronas.
- Axón: es la unidad de conducción de señales a otras neuronas mas importante . Es capaz de transmitir impulsos eléctricos a distancias entre 0.1mm y 3m. Mejor conocidos como potenciales de acción, estos impulsos eléctricos alcanzan picos de 100 mV y una duración de 1 ms.

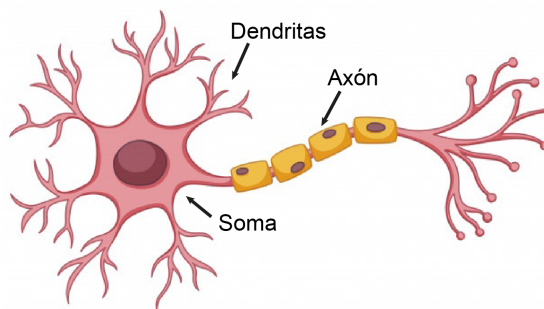


Figura 2.1: Principales componentes de una neurona.

Los iones se trasladan a través de las membranas celulares, lo que hace que las cargas se separen por la membrana, creando un potencial eléctrico.

En el fluido extracelular, la concentración de iones de sodio (Na^+) es alta y está equilibrada por una alta concentración de iones de cloro (Cl^-), mientras que dentro de la célula, la concentración de iones de potasio (K^+) es alta y es equilibrado por una alta concentración de proteínas cargadas negativamente (aniones) [2], ver Figura 2.2.

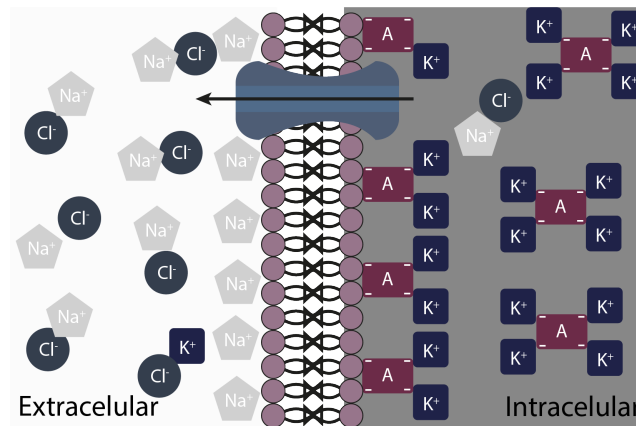


Figura 2.2: Movimiento de los iones durante el potencial de acción

Las neuronas son selectivamente permeables al potasio, sodio y cloro. La permeabilidad de una célula para un ion en particular depende de:

- El número de canales para los iones.
- La facilidad de los iones para moverse a través de los canales.
- El tamaño del ión en comparación con el canal de iones.

El potencial de membrana es la diferencia de potencial en ambos lados de una membrana que separa dos soluciones de diferentes concentraciones de iones, como la membrana celular que separa el interior y el exterior de una célula [3].

2.1.1. Potencial de acción

Los potenciales de acción son señales nerviosas. Las neuronas generan y conducen estas señales a lo largo de sus procesos para transmitirlos a los tejidos. Un potencial de acción pueden ser estimulados, inhibidos o modulados de alguna manera y es causado por un estímulo con cierto valor expresado en milivoltios [mV]. No todos los estímulos pueden provocar un potencial de acción. El estímulo adecuado debe tener un valor eléctrico suficiente que reduzca la negatividad de la célula nerviosa al umbral del potencial de acción. De esta manera, existen estímulos subumbrales, umbrales y supraumbrales. Los estímulos subumbrales no pueden causar un potencial de acción. Los estímulos de umbral tienen suficiente energía o potencial para producir un potencial de acción (impulso nervioso). Los estímulos supraumbrales también producen un potencial de acción, pero su fuerza es mayor que los estímulos de umbral [4].

Se genera un potencial de acción cuando un estímulo cambia el potencial de membrana a los valores del potencial umbral. El potencial umbral suele estar entre -50 y -55 mV. Es importante saber que el potencial de acción se comporta según la ley de todo o nada. Esto significa que cualquier estímulo subumbral no causará nada, mientras que los estímulos umbral y supraumbral producen una respuesta completa de la célula excitable [5].

Un potencial de acción tiene varias fases; despolarización, sobreimpulso (Pico de potencial de acción), repolarización e hiperpolarización, ver Figura 2.3.

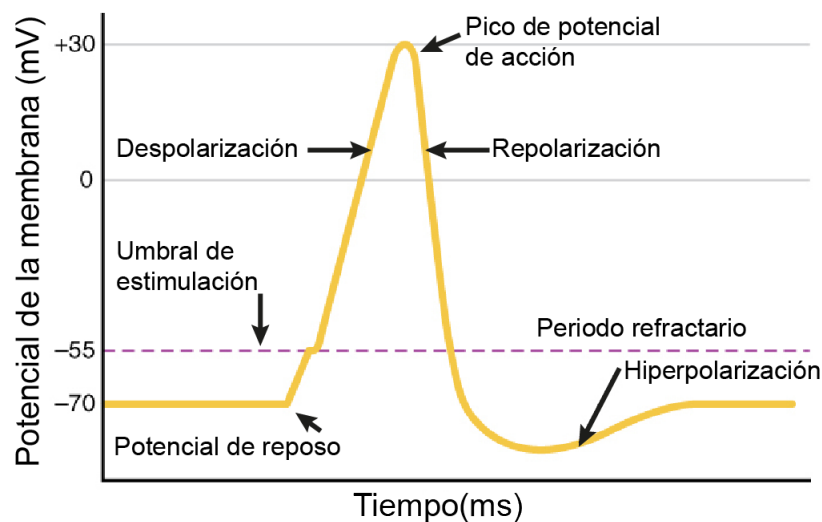


Figura 2.3: Potencial de acción

Al recibir un estímulo se presenta el aumento inicial del potencial de membrana hasta el valor del potencial de umbral. El potencial de umbral abre los canales de sodio dependientes de voltaje y provoca una gran afluencia de iones de sodio (Na^+). Esta fase se llama despolarización. Durante la despolarización, el interior de la célula se vuelve cada vez más electropositivo, hasta que el potencial se acerca al equilibrio electroquímico para el sodio de +30 mV. Esta fase de extrema positividad es la fase de sobreimpulso [6].

Después del sobreimpulso, la permeabilidad al sodio disminuye repentinamente debido al cierre de sus canales. El valor de sobreimpulso del potencial de la celda abre canales de potasio activados por voltaje, lo que provoca una gran salida de potasio (K^+), lo que disminuye la electropositividad de la célula. Esta fase es la fase de repolarización, cuyo propósito es restaurar el potencial de membrana en reposo. La repolarización siempre conduce primero a la hiperpolarización, un estado en el que el potencial de membrana es más negativo que el potencial de membrana predeterminado. Pero poco después, la membrana vuelve a establecer los valores del potencial de membrana.

El umbral de estimulación es el valor del potencial de la membrana en el que se abren los canales de sodio dependientes de voltaje.

El período refractario es el tiempo después de que se genera un potencial de acción, durante el cual la célula excitable no puede producir otro potencial de acción.

Los modelos de neuronas, como los modelos eléctricos del potencial de la membrana de entrada-salida, producen una predicción del potencial de acción de la membrana en función de la estimulación eléctrica. Los diferentes modelos de esta categoría difieren en la relación funcional exacta entre la corriente de entrada y el voltaje de salida y en el nivel de detalles. Algunos modelos en esta categoría son modelos de caja negra y solo distinguen entre dos niveles de voltaje medidos: la presencia de un potencial de acción (espiga) o un estado inactivo [7].

La longitud y la amplitud de un potencial de acción son siempre las mismas. Sin embargo, el aumento de la fuerza del estímulo provoca un aumento en la frecuencia de un potencial de acción. Un potencial de acción se propaga a lo largo de la fibra nerviosa sin disminuir ni debilitar su amplitud y longitud. Además, después de que se genera un potencial de acción, las neuronas se vuelven refractarias a los estímulos durante un cierto período de tiempo en el que no pueden generar otro potencial de acción.

Los potenciales de acción o espigas son una forma muy importante por la que las neuronas del cerebro transportan información. Una espiga en sí es un fenómeno de todo o nada, por lo que la información no se codifica en la amplitud de la espiga sino en el tiempo entre estas [8].

2.1.1.1. Tasa de disparo dependiente del tiempo e Intervalo entre espigas (Instantaneous Firing Rate and InterSpike Interval)

La tasa de disparo (IFR-Instantaneous Firing Rate) se define como el número promedio de espigas que aparecen durante un intervalo corto, entre los tiempos t y $t + \Delta t$. En la Figura 2.4 se presenta el potencial de membrana de una neurona con una tasa de disparo de 9 en un intervalo de un segundo.

El intervalo entre espigas (ISI-InterSpike Interval) es el tiempo entre los potenciales de acción subsiguientes de una neurona, o un promedio de grupo de la misma.

2.1.1.2. Avalanchas neuronales

Una avalancha neuronal es una cascada de ráfagas de actividad en redes neuronales cuya distribución de tamaño puede aproximarse mediante una ley de potencia.

$$P(s) = aS^{-k}, \quad (2.1)$$

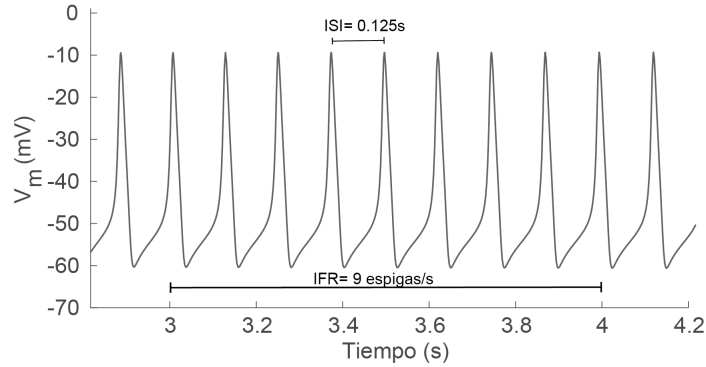


Figura 2.4: Tasa de disparo dependiente del tiempo e Intervalo entre espigas

donde $P(S)$ es la probabilidad de observar una avalancha de tamaño S , k es el exponente que da la pendiente de la ley de potencia en una gráfica logarítmica y a es una constante de proporcionalidad .

$$P(s) = -kS + a. \quad (2.2)$$

La distribución de tamaño de las avalanchas de potenciales de campo local tiene un exponente $k \approx 1.5$, pero en las grabaciones de espigas de una matriz diferente, el exponente es $k \approx 2.1$. Aún se están explorando las razones detrás de esta diferencia de exponentes. Las leyes de potencia se han informado durante muchos años en neurociencia ([9], [10]).

2.1.1.3. Criticalidad

Cuando un sistema sintonizable opera en un régimen en el que produce distribuciones de ley de potencia, se dice que está operando en el punto crítico. Estrictamente hablando, solo los sistemas infinitamente grandes pueden operar en el punto crítico, pero aquí el término “crítico” se usa para describir el comportamiento en sistemas finitos que se acercan a la criticalidad si se extendieran a tamaños ilimitados. El cerebro debe operar en un régimen crítico entre una fase de orden y desorden [10].

Un ejemplo común es en termodinámica, encontramos un punto o estado crítico en el punto final de una curva de equilibrio de fase. La Figura 2.5 muestra el diagrama de fases, el lugar en el que el estado sólido, estado líquido y estado gaseoso de una sustancia coexisten en equilibrio se le conoce como punto triple y el punto crítico es ese límite donde las densidades de líquido y vapor son iguales.

El cerebro se puede estudiar mediante dos enfoques complementarios: los enfoques ascendentes comienzan en el nivel de neuronas individuales o pequeños grupos de neuronas y luego se generalizan hacia arriba hasta el nivel del cerebro. Las hipótesis a nivel

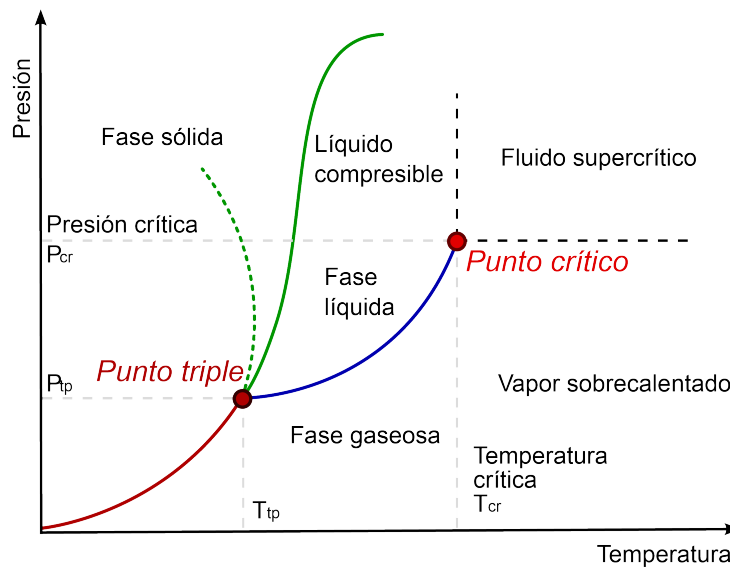


Figura 2.5: Típico diagrama de fase en termodinámica

macroscópica se forman a partir de la dinámica microscópica. Por ejemplo, la observación de resonancia en registros electrofisiológicos puede predecir oscilaciones en el nivel de la red. Por el contrario, los enfoques de arriba hacia abajo comienzan considerando las propiedades del cerebro a nivel de áreas cerebrales o de todo el cerebro, e infieren hacia abajo las propiedades de sus componentes. Las hipótesis a nivel microscópico se forman a partir de la dinámica macroscópica. Por ejemplo, la actividad correlacionada en los registros de electroencefalogramas predice una conexión entre las áreas subyacentes del cerebro [10].

Un concepto central que conecta los niveles microscópicos y macroscópicos es la criticalidad. En la investigación de la criticalidad neuronal, la palabra crítico se usa en el sentido de la física estadística, que es distinta de otros significados. En la física estadística, la criticalidad se define como un tipo específico de comportamiento observado cuando un sistema experimenta una transición de fase.

Se cree que los sistemas en criticalidad tienen capacidades óptimas de procesamiento de información y memoria. Esta predicción teórica general se verificó en muchos modelos específicos como redes booleanas y redes neuronales [11].

Estos hallazgos inspiraron la hipótesis de la criticalidad, que propone que el cerebro funciona en forma crítica, debido a que las capacidades computacionales óptimas asociadas deben seleccionarse de manera evolutiva.

2.1.2. Difusión

La difusión es un fenómeno común en la naturaleza, y es fundamentalmente un mecanismo que transporta material o alguna otra cantidad física de un lugar a otro en un

espacio determinado. Las características de este mecanismo dependen tanto de las propiedades físicas del medio como de la interacción entre la sustancia que se difunde y la sustancia en la que se produce la difusión. El potencial de membrana es la consecuencia del equilibrio entre dos fuerzas: la fuerza de difusión y la presión electrostática [1].

La fuerza de difusión motiva para que los iones fluyan de un lugar de mayor concentración a uno de menor concentración. En caso de ser completamente permeable a un ión, el interior y el exterior de la membrana tendrían densidades iguales.

En 1905, Einstein concluyó que el desplazamiento cuadrado promedio viajado por una partícula suspendida en la superficie de un fluido, crece linealmente en el tiempo: $\langle r^2(t) \rangle \propto t$, donde $r(t)$ es el desplazamiento de la partícula en el tiempo t [12].

Por otro lado, desde la segunda década del siglo XX, muchos sistemas físicos y biológicos han demostrado que el desplazamiento cuadrado promedio viajado por la sustancia que se difunde crece con el tiempo de la siguiente manera: $\langle r^2(t) \rangle \propto t^\gamma$, donde el valor del exponente divide naturalmente los procesos de difusión en dos casos diferentes: superdifusión para $\gamma > 1$ y subdifusión para $\gamma < 1$, ambos casos conocidos como difusión anómala ([13], [14]).

2.1.2.1. Entropía de difusión

El método de la entropía de difusión se aplicó originalmente para detectar efectos de memoria en series de tiempo de interés sociológico. De acuerdo a [15] la entropía del proceso de difusión en el momento l es:

$$S_d(l) = - \sum_i p_i(l) \ln [p_i(l)], \quad (2.3)$$

donde $p_i(l)$ es la probabilidad de que se pueda encontrar una partícula en la i ésima célula en el momento l . El método se basa en la idea de una ventana en movimiento de tamaño l que hace que la s ésima trayectoria esté estrechamente correlacionada con la siguiente, la $(s + 1)$ ésima trayectoria. Las dos trayectorias tienen valores de $l - 1$ en común. La trayectoria s se llama trayectoria de difusión.

Al sumar los términos de una serie de tiempo obtenemos una trayectoria, y puede usarse para generar un proceso de difusión. Hay escalado si, en la condición estacionaria, un proceso de difusión se puede describir mediante la siguiente función de densidad de probabilidad (pdf-probability density function):

$$p(x, t) = \frac{1}{t^\delta} F\left(\frac{x}{t^\delta}\right), \quad (2.4)$$

donde x denota la variable de difusión y $p(x, t)$ es su función de densidad de probabilidad en el tiempo t . El coeficiente δ se llama exponente de escala. Definimos la escala de una

serie de tiempo como el exponente de escala de un proceso de difusión generado por esa serie de tiempo.

El análisis de entropía de difusión detecta el exponente de escala correcto (δ), de una serie de tiempo. Este método de análisis se basa en la evaluación de la entropía de Shannon de la función de densidad de probabilidad del proceso de difusión.

$$S(t) = \int_{-\infty}^{\infty} dx \ p(x, t) \ \ln [p(x, t)]. \quad (2.5)$$

Si se cumple la ecuación de escala, la evolución temporal de la entropía, $S(t)$, es lineal con respecto al tiempo logarítmico, $\tau = \ln(t/t_0)$ y

$$S(\tau) = A \ + \ \delta\tau, \quad (2.6)$$

el exponente de escala δ está determinado por la pendiente asintótica de la entropía $S(\tau)$, cuando la pendiente es mayor que 0.5 tenemos un fenómeno de superdifusión, para pendientes menores de 0.5 tenemos subdifusión. Una pendiente de 0.5 indica que el sistema no tiene memoria.

2.2. Cálculo fraccionario

Se le conoce al cálculo fraccionario como la rama de las matemáticas que estudia a los operadores de integración y derivación de orden no entero (D^n , donde n es un número real), sobre dominios de funciones reales o complejas. Hoy en día existen muchas definiciones de cálculo fraccionario, para todas el principal objetivo es generalizar el concepto de derivada de orden entero de tal manera que para $n=1$ obtengamos el operador derivativo conocido comúnmente [16, 17].

El trabajo de Liouville fue uno de los más destacados dentro del cálculo fraccionario, el realizó un gran número de artículos en donde se busca dar una primera definición formal de derivada e integral fraccionaria, por lo que se le considera el fundador de las bases del cálculo fraccionario. Su primera investigación se basa en generalizar la derivada de orden entero de una función exponencial a derivadas de orden n arbitrarias:

$$D^n e^{ax} = a^n e^{ax}. \quad (2.7)$$

Entre las primeras definiciones fraccionarias publicadas se encuentran las de Riemann-Liouville (1870-1884) y su discretización planteada por Grünwald-Letnikov (1867-1868), por mencionar algunas, ya que existen diversas propuestas de derivada e integral fraccionaria así como estudios en investigaciones en el tema. En [18] se presentan algunas de

las definiciones alternativas, es importante mencionar que es un área en continua investigación, siendo recientemente publicadas tres nuevas definiciones de derivada fraccionaria: Caputo - Fabrizio ([19]), Atangana - Baleanu ([20]), Atangana- Gómez ([21]).

A continuación se presentan algunos conceptos del cálculo elemental que sirven como elementos base para construir la teoría fraccionaria, esto con el objetivo de poder abordar algunas definiciones de los operadores de integración y derivación fraccionaria, en el libro [17] podemos encontrar un acercamiento matemático más formal y riguroso.

Función Gamma

La principal aportación de la función Gamma es la generalización de los factoriales $n!$ lo que permite que n se trate de un número real. Por lo tanto la función Gamma es una de las más importantes y básicas dentro del cálculo fraccionario. En la ecuación (2.8) se muestra la definición matemática.

$$\Gamma(z) = \int_0^{\infty} e^{-t} t^{z-1} dt, \quad (2.8)$$

que converge en la mitad derecha del plano complejo $\Re(z) > 0$. Por lo tanto la función Gamma es continua para los números reales positivos.

La propiedad básica de la función Gamma es:

$$\Gamma(z + 1) = z\Gamma(z). \quad (2.9)$$

Si z es un número natural, entonces:

$$\Gamma(z + 1) = z!. \quad (2.10)$$

2.2.1. Integral fraccionaria

La n -ésima derivada de una función f está definida recursivamente por:

$$D^n f(t) = D \left[D^{n-1} f(t) \right], \quad n \in \mathbb{N}. \quad (2.11)$$

En el caso de que $n = 0$ se obtiene la función original $f(t)$, lo que garantiza que la función no esta siendo alterada ([17]).

De igual manera la n -ésima integral de una función f está definida recursivamente por:

$$I^n f(t) = \int_0^t I^{n-1} f(t) dt, \quad n \in N, \quad (2.12)$$

donde

$$D^0 f(t) = I^0 f(t) dt. \quad (2.13)$$

Cauchy planteó una manera de describir la ecuación (2.12) y demostró que al ser cierto la ecuación (2.14), $I^n f(t)$ puede ser reducida a una integral de convolución.

$$I^n f(t) = \frac{1}{(n-1)!} \int_0^t (t-\tau)^{n-1} f(\tau) d\tau, \quad (2.14)$$

donde

- t y 0 son los límites de integración, por lo tanto $t > a$.
- n es el orden de integración.

Dicho resultado es conocido como **Fórmula de Cauchy** y sirve como antecedente de la integral fraccionaria.

La forma clásica del cálculo fraccionario está dada por la integral de Riemann-Liouville, Joseph Liouville fué el primero en considerar la posibilidad de cálculo fraccionario en 1832.

Considerando la ecuación (2.14) e intercambiando a n por un número $\alpha < 0$ y reemplazando al factorial por la Función Gamma (2.2), la definición de integral por Riemann-Liouville está dada por:

$${}^{RL}I^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t-\tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau, \quad (2.15)$$

donde

- t y a son los límites de integración, por lo tanto $t > a$.
- α es el orden de integración.
- $\Gamma(\cdot)$ es la función Gamma.

2.2.2. Derivada fraccionaria

La derivada fraccionaria de Riemann-Liouville de orden α de $f(t)$ se define como:

$${}^{RL}D^\alpha f(t) = \frac{d^n}{dt^n}(I^{n-\alpha} f(t)), \quad (2.16)$$

donde

- n es un número natural que satisfaga que $n - 1 < \alpha \leq n$.
- α es el orden de derivación fraccionario.

Cuando $\alpha = n \in \mathbb{N}$ se recupera el resultado del cálculo ordinario clásico.

Una segunda definición para tiempo discreto fue introducida por Anton Karl Grünwald(1838-1920) en Praga en 1867, y por Aleksey Vasilievich Letnikov(1837-1888) en Moscú en 1868, esta segunda definición es conocida como derivada de **Grünwald-Letnikov** ([17]):

$$D^\alpha f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{k=0}^{\frac{t-t_0}{h}} (-1)^k \binom{\alpha}{k} f(t - kh), \quad (2.17)$$

$$\binom{\alpha}{j} = \frac{\Gamma(\alpha + 1)}{\Gamma(j + 1)\Gamma(\alpha - j + 1)} \quad y \quad \binom{\alpha}{0} = 1, \quad (2.18)$$

donde

- α es el orden de derivación.
- h es el cambio de derivación relativamente pequeño en t .
- k es el paso de derivación.

Adicionalmente se mencionan algunas derivadas cuyas propiedades serán de gran utilidad en el planteamiento del modelado:

Derivada Caputo

Propuesta por Michele Caputo en 1967 [22], la derivada de Caputo tiene su origen a partir de la definición fraccionaria de Riemann-Liouville en la cual la derivada de orden arbitrario equivale a la derivada de orden entero de una integral de orden arbitraria, mientras que en la formulación de Caputo la derivada de orden arbitraria es la integral de orden arbitraria de una derivada de orden entero, es decir, hay una inversión en el orden de los operadores, como de muestra en la ecuación (2.19):

$${}^C D^\alpha f(t) = {}^{RL}I^{n-\alpha}(D^n f(t)), \quad (2.19)$$

donde

- n es un número natural que satisfaga que $n - 1 < \alpha \leq n$.
- α es el orden de derivación fraccionario.

Desarrollando la ecuación (2.19), encontramos la definición de la derivada fraccionaria de Caputo (2.20):

$${}_0^C D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^t \frac{f'(\tau)}{(t-\tau)^\alpha} d\tau, \quad (2.20)$$

Algunas de las ventajas que presenta la derivada de Caputo son:

- La derivada de una constante es cero.
- Depende de condiciones iniciales dadas en la derivada de la función (que son físicamente interpretadas) y en la de Riemann-Liouville depende de condiciones en la integral fraccionaria las cuales no tienen interpretación física trivial.

Derivada Caputo-Fabrizio

Básada en la derivada de Caputo nos encontramos en la derivada de Caputo-Fabrizio [19] cuya principal aportación es la sustitución del kernel $(t-\tau)^\alpha$ por una función exponencial $e^{-\frac{\alpha}{1-\alpha}t}$ y $\frac{1}{\Gamma(1-\alpha)}$ por $\frac{M(\alpha)}{(1-\alpha)}$, como se puede observar en la ecuación (2.21):

$${}_0^{CF} D_t^\alpha f(t) = \frac{M(\alpha)}{(1-\alpha)} \int_0^t f'(\tau) e^{-\frac{\alpha(t-\tau)}{1-\alpha}} d\tau, \quad (2.21)$$

donde $M(\alpha)$ es una función de normalización con la propiedad $M(0) = M(1) = 1$. El cambio del kernel es de particular interés, porque puede describir el efecto de memoria completo para un sistema dado.

Una de las propiedades de esta derivada es que la derivada de $f(t)$ es cero cuando $f(t)$ es constante como en el caso de la derivada de Caputo pero contrario a la derivada de Riemann-Liouville. Además, el kernel no tiene singularidad para $t = \tau$. Sin embargo, este operador no recupera la función original cuando $\alpha = 0$.

Derivada Atangana-Baleanu en el sentido de Liouville-Caputo

Finalmente tenemos la definición de Derivada fraccionaria de Atangana-Baleanu [20], cuya idea principal fue introducir a la función de Mittag-Leffler como el kernel no local. La función de Mittag-Leffler descrita en la ecuación (2.22), es una generalización de las funciones exponenciales.

$$E_{\alpha,\beta}(-t^\alpha) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)}. \quad (2.22)$$

Una vez sustituyendo la ecuación (2.22) en lugar del exponencial obtenemos la definición de Atangana-Baleanu que se muestra a continuación:

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha f(t) = \frac{M(\alpha)}{1-\alpha} \int_0^t f'(\tau) E_\alpha \left[-\alpha \frac{(t-\tau)^\alpha}{1-\alpha} \right] d\tau. \quad (2.23)$$

En la ecuación (2.24) encontramos la discretización de la ecuación (2.23), basada en una aproximación numérica para la solución de ecuaciones diferenciales lineales y no lineales. El método numérico se basa en una mezcla del polinomio de Lagrange de dos pasos y el teorema fundamental del cálculo fraccionario [23].

$$\begin{aligned} y_{n+1} = & y_0 + \frac{(1-\alpha)}{ABC(\alpha)} f(t_n, y(t_n)) + \\ & \frac{\alpha}{ABC(\alpha)} \sum_{k=0}^n \left(\frac{h^\alpha f(t_k, y_k)}{\Gamma(\alpha+2)} \left((n+1-k)^\alpha (n-k+2+\alpha) - (n-k)^\alpha (n-k+2+2\alpha) \right) - \right. \\ & \left. \frac{h^\alpha f(t_{k-1}, y_{k-1})}{\Gamma(\alpha+2)} \left((n+1-k)^{\alpha+1} - (n-k)^\alpha (n-k+1+\alpha) \right) \right). \end{aligned} \quad (2.24)$$

Derivada conformable

Adicionalmente en el 2014, Khalil *y col.* [24] proponen la definición de derivada conformable de orden β de una función $f(t)$ descrita de la siguiente manera:

$${}_0D_t^\beta f(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{f(t + \epsilon t^{1-\beta}) - f(t)}{\epsilon}. \quad (2.25)$$

Esta definición es considerada una extensión natural de la derivada clásica y por lo tanto satisface todas las propiedades de las derivadas convencionales. Sin embargo, no tiene una interpretación física. En consecuencia, este operador no permite modelar problemas del mundo real.

Derivada fraccionaria-conformable en el sentido de Caputo

Posteriormente en [25] se introdujeron dos nuevos operadores al iterar n veces la integral conformable e intercambiar el orden de las integrales.

$${}_0^C {}^\alpha D_t^\beta f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \int_a^t \left(\frac{(t-a)^\beta - (x-a)^\beta}{\beta} \right)^{n-\alpha-1} \frac{{}_a^n D_x^\beta f(x)}{(x-a)^{1-\beta}} dx, \quad (2.26)$$

donde: α orden de la derivada fraccionaria y β es el orden conformable. Para la realización de la simulación se utilizó el esquema numérico propuesto en [26].

$$x_h^p(t_{n+1}) = x_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} D_*^\beta f(t_j, x_h(t_j)), \quad (2.27)$$

donde

$$b_{j,n+1} = \frac{h^\alpha}{\alpha} [(n+1-j)^\alpha - (n-j)^\alpha]. \quad (2.28)$$

Y se utilizó la definición de derivada conformable propuesta por Khalil en la ecuación (2.25).

$$D_*^\beta f(t_j, x_h(t_j)) := (t^{1-\beta}) \frac{d}{dt} f(t_j, x_h(t_j)). \quad (2.29)$$

La derivada fraccionaria-conformable tiene propiedades similares a las derivadas fraccionarias al tratar de describir sistemas complejos. Además, estos operadores dependen de dos órdenes de forma natural. Uno de los cuáles, el operador conformable, desempeñará un rol importante para mejorar la detección de la memoria.

Capítulo 3

Estado del arte

El cerebro humano está compuesto por aproximadamente 100 mil millones de neuronas, una neurona consistió principalmente de: el cuerpo celular o soma, las dendritas (unidad de entrada) y el axón (unidad de salida) [27].

Las neuronas están llenas y rodeadas de agua en la cual se encuentran disueltos iones de sodio (Na^+), potasio (K^+), cloro (Cl^-) y calcio (Ca^{2+}).

La apertura de canales iónicos selectivos para iones específicos permite que la corriente fluya a lo largo de los gradientes electroquímicos, modificando así el potencial de membrana. El hecho de que existan múltiples variantes moleculares de los canales iónicos permite una regulación de los flujos iónicos y el potencial de membrana. El proceso de activación de canales iónicos es complejo y, por lo general, depende de la sensibilidad al potencial de la membrana y a moduladores químicos como neurotransmisores, iones de calcio, nucleótidos cíclicos y proteínas.

Las neuronas pueden organizar los potenciales de acción en patrones específicos y usarlos para codificar información y transmitirla a través de los axones a otras neuronas.

Los modelos de neuronas biológicas son descripciones matemáticas de las propiedades de ciertas células en el sistema nervioso que generan potenciales eléctricos agudos a través de su membrana celular, de aproximadamente un milisegundo de duración, llamados potenciales de acción o espigas [28].

Dado que los potenciales de acción se transmiten a lo largo del axón y las sinapsis de la neurona emisora a muchas otras neuronas, las espigas se consideran una unidad importante de procesamiento de información del sistema nervioso.

3.1. Modelado

Los modelos de neuronales se pueden dividir en 2 diferentes categorías: los modelos matemáticos más detallados son los modelos de neuronas biofísicas que describen el voltaje de la membrana en función de la corriente de entrada y la activación de los canales iónicos, otro tipo de modelos matemáticamente más simples son los modelos que describen el voltaje de la membrana como una función de la corriente de entrada y predicen

los tiempos de pico sin una descripción de los procesos biofísicos que dan forma al curso temporal de un potencial de acción.

Los modelos de esta categoría describen la relación entre las corrientes de la membrana neuronal en la etapa de entrada y el voltaje de la membrana en la etapa de salida. Esta categoría incluye modelos de integración y disparo (Integrate-and-fire) y modelos biofísicos inspirados en el trabajo de Hodgkin-Huxley ([29]) a principios de la década de 1950 utilizando una configuración experimental que perforaba la membrana celular y permitía forzar un voltaje/corriente de membrana específico.

El Modelo de Hodgkin-Huxley (HH) (1952) está basado en un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que aproxima las características eléctricas de células excitables [30, 31, 32, 33]:

$$I_C = C_m \frac{dV_m}{dt}, \quad (3.1)$$

donde

- I_C : La corriente a través de las dos capas de moléculas lipídicas.
- V_m : Potencial de la membrana.
- C_m : Membrana formada por dos capas de moléculas lipídicas.

En el modelo Hodgkin-Huxley, cada elemento de una célula es un componente eléctrico, (ver Figura 3.1).

- La membrana es representada por la capacitancia (C_m).
- Canales iónicos: regulados por voltaje, representados por conductancias eléctricas. (g_n).
- Canales de fuga: representados por conductancias lineales.
- Gradiente electroquímico que impulsa el flujo de iones (E_n) cuyo voltaje está determinado por la relación de las corrientes intracelulares y extracelulares de los iones de interés.
- Ión pump: una proteína transmembrana que mueve los iones contra el gradiente de concentración. (I_p).

Basado en el circuito equivalente, la corriente a través de los canales iónicos es:

$$I_i = g_n(V_m - E_i), \quad (3.2)$$

donde, E_i : es el potencial de inversión del i -ésimo canal iónico.

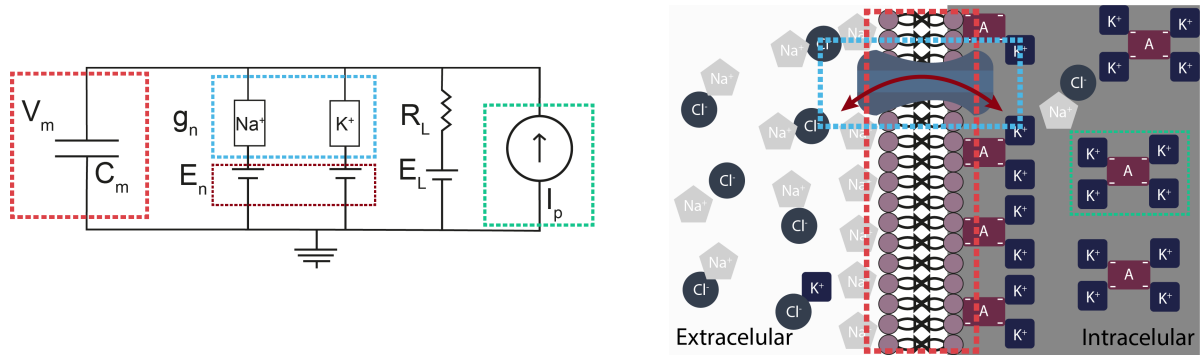


Figura 3.1: (a) Circuito equivalente de un modelo neuronal (b) Membrana celular.

En una célula con sodio y potasio, la corriente total de la membrana es:

$$I = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_k(V_m - E_k) + g_{Na}(V_m - E_{Na}) + g_L(V_m - E_L). \quad (3.3)$$

El modelo de HH es uno de los modelos más utilizados en la literatura y se han implementado redes neuronales utilizando modelos fraccionario [34] para incorporar el comportamiento de ley de potencia en cualquiera de las variables de activación sustituyendo la derivada clásica por la derivada fraccionaria. Esta riqueza emergente en la actividad de espigas, aunque solo modela dos conductancias, permite el estudio de los efectos generales del comportamiento de la ley de potencias en la actividad neuronal. También se han implementado redes neuronales fraccionarias [35] en donde demuestran que la dinámica de orden fraccionario del potencial de membrana altera muchas propiedades a nivel de la neurona, el axón y la red.

Otro modelo importante en la literatura es el modelo de integración y disparo (leaky integrate-and-fire) el cual se define como:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -g_L(V - V_L) + I_{Ext}, \quad (3.4)$$

junto con la condición de disparo y reinicio: si $V(t) = V_{th}$, entonces se presenta un potencial de acción al tiempo t y $V^- > V_{th}$.

Cuando el potencial de membrana alcanza un umbral (V_{th}), se genera una espiga y V se restablece a V_{reset} durante un período refractario τ_{ref} .

En el modelo clásico de integración y disparo, la evolución del potencial de la membrana es local [36, 37]. El valor del voltaje en un momento dado depende únicamente del valor del voltaje en el tiempo anterior, dicho fenómeno se le conoce como proceso Markoviano.

Sin embargo, el acoplamiento de conductancias activas no permite que el valor del voltaje no tenga memoria [38, 39, 40, 41, 42]. El efecto de los potenciales de acción pasados en el actual, durante largos periodos de tiempo es un proceso no Markoviano, que puede

ser modelado con una derivada fraccionaria [43, 44].

El modelo de actividad neuronal de Hindmarsh-Rose [45] tiene como objetivo estudiar el comportamiento de las espigas y explosiones o ráfagas del potencial de membrana (bursting) observado en experimentos realizados con una sola neurona, recientes investigaciones han implementado dicho modelo en redes neuronales de mas de 1000 neuronas asíncronas. Se ha demostrado que las señales neurológicas presentan comportamientos característicos llamados estados quimera, cuya principal característica consiste en un sistemas de osciladores acoplados idénticos que esta constituido por dos grupos de osciladores, unos sincronizados entre sí y los otros completamente asíncronos.

En el artículo [46] se identifica la presencia de estados quimera en varios sistemas acoplados de redes de dos y tres dimensiones de osciladores Hindmarsh-Rose, lo que da evidencia de que puede ser utilizado en aplicaciones en neurociencias.

Otros modelos son conocidos como modelos estocásticos. La actividad neuronal es modelada por diferentes tipos de procesos estocásticos para imitar neuronas talámicas regulares, irregulares, aleatorias y de ruptura como lo ejemplifica [47] con un modelo basado en identificación de sistemas tipo ARX.

3.2. Dependencia histórica en neuronas biológicas:

Modelos con derivada de orden fraccionaria se han utilizado para describir dinámicas con dependencia histórica en múltiples escalas temporales en el proceso de difusión [48, 49]. Algunas investigaciones anteriores demostraron que el modelo de integración y disparo es computacionalmente eficiente pero no puede reproducir algunos patrones de ráfagas y potenciales de acción [50, 51].

Otros artículos reportan que el modelo Hodgkin–Huxley con dinámica fraccionaria [34, 35] puede reproducir muchos patrones de potenciales de acción y ráfagas pero es computacionalmente mas costoso.

Los potenciales de acción y las ráfagas son los estados dinámicos más comunes de las células excitables, como las neuronas y muchas células endócrinas [52, 53, 54], y desempeñan un papel importante en el procesamiento y transmisión de información en el cerebro a través de neuronas que responden de manera diferente a la misma señal. Estas oscilaciones muestran dinámicas complejas que podrían reproducirse mediante el uso de modelos neuronales y la variación de muchos parámetros del modelo.

Diferentes células excitables generan diferentes patrones de oscilación, de manera espontanea o en respuesta a la estimulación externa, por ejemplo, potenciales de acción regulares, rápidos, estallidos intrínsecos, y estallidos regulares. [55, 56]. Los estallidos o ráfagas se caracterizan por períodos de actividad de potenciales de acción separados por

períodos de fase silenciosa, y está controlada por la interacción de corrientes iónicas rápidas responsables de la actividad de las espigas y corrientes más lentas que modulan la fase silenciosa [57, 58] .

El modelado neuronal se basa en un circuito electrónico equivalente en paralelo, en el que las ramas eléctricas conectan el interior con el exterior de la membrana plasmática. En la literatura, algunos autores han implementado circuitos equivalentes de las ecuaciones diferenciales de modelos de neuronas biológicas [59]

Por otro lado se ha reportado que el uso de supercapacitores se podrían utilizar para agregar memoria en los circuitos mencionados debido a su naturaleza disipativa no conservadora, los datos experimentales de supercapacitores reales se describen mejor con modelos no locales en el tiempo utilizando derivadas de orden fraccionario, es decir, la relación corriente-voltaje $i_c(t) = Cd^\alpha v_c(t)/dt$, donde α es el orden de la derivada entre 0 y 1.

Sus núcleos de memoria inherentes capturan la historia de los eventos antes del punto de cálculo, lo que significa que la respuesta en cualquier momento de un sistema o proceso que exhibe un comportamiento de orden fraccionario también se ve afectada por su historia previa [60, 61, 62, 63].

3.3. Aplicación: técnicas de control y sincronización:

Una de las aplicaciones con mayor impacto en neurociencia es el uso de estimulación cerebral profunda de manera personalizada, en el artículo [64] se realiza un análisis considerando a la estimulación cerebral profunda de alta frecuencia desde la perspectiva clínica de lazo cerrado y se plantea la investigación experimental o teórica actual sobre los diferentes tipos de estimulación cerebral profunda (Deep brain stimulation-DBS) que podrían proporcionar mejores resultados clínicos, si se desea trabajar con un tratamiento a lazo cerrado o con retroalimentación. Investigaciones recientes han demostrado que la sincronía y la asincronía en las señales neuronales tienen un papel muy importante en las enfermedades neurológicas, principalmente en enfermedades como la epilepsia o el parkinson [65, 66, 67, 68, 69], algunas de las técnicas a lazo cerrado utilizadas en neurociencia son:

- Estimulación adaptable y a demanda.

Implica la sintonización automática de parámetros de la estimulación de alta frecuencia, basados en mediciones fisiológicas. Las mediciones electrofisiológicas utilizadas para adaptar o activar la estimulación son típicamente grabaciones de potencial de campo local (LFP), pero también pueden ser grabaciones de una sola célula. En [47], los parámetros ajustados automáticamente son la frecuencia, la amplitud y la relación cíclica de la estimulación en alta frecuencia.

- Estimulación retardada y multi-sitio.

Consiste en proporcionar una señal de estimulación retardada en el tiempo. El objetivo del retardo es alterar la sincronización mediante una superposición de señales sinusoidales

que están fuera de fase y se cancelan mutuamente [70].

- Estimulación basada en control proporcional, integral y derivativo.

Explora las mediciones de potencial de campo local en tiempo real para elaborar la señal de estimulación utilizando herramientas de ingeniería de control. En el artículo [71] podemos ver la aplicación de técnicas de control en sincronización utilizando un modelo de fase.

- Estrategias de control óptimo.

Tiene como objetivo encontrar una ley de control para un sistema dado para cumplir con un cierto criterio óptimo definido por una función costo que implica el estado del sistema. En [72], se plantea minimizar una función costo utilizando algoritmos genéticos.

Así mismo, recientes investigaciones han demostrado que la sincronía y la asincronía en señales neuronales toma un papel muy importante en enfermedades neurológicas principalmente en enfermedades como la epilepsia o la enfermedad de Parkinson [66, 73, 74, 75]. Se ha demostrado que el potencial de la membrana en lugares específicos del cerebro al perder o ganar sincronía entre las neuronas vecinas produce comportamientos tales como ataques epilépticos o movimientos irregulares motores (tremor), por lo que se ha buscado la manera de recuperar las condiciones normales de sincronía de las señales de dichas neuronas para mejorar la calidad de vida del paciente [76, 77, 78, 79, 80].

Capítulo 4

Modelos fraccionarios de redes neuronales biológicas

Las membranas neuronales generan breves descargas eléctricas, conocidos como potenciales de acción, espigas o disparos; y estos considerados como los portadores de información en el sistema nervioso. Una membrana excitable típica genera un potencial de acción en respuesta a una breve estimulación eléctrica. También puede exhibir un tren de potenciales de acción regulares en respuesta a una estimulación de corriente continua lo suficientemente grande. Se han propuesto varios modelos matemáticos de excitación eléctrica en membranas celulares, a continuación se presentan dos ejemplos de modelos de una neurona y su interacción en una red neuronal.

4.1. Red neuronal del modelo de Hindmarsh-Rose fraccionario

El modelo matemático de Hindmarsh-Rose [45] simula la actividad neuronal y su principal objetivo es estudiar el comportamiento del potencial de membrana (x_k) en una neurona. Se le conoce como potencial de membrana a la diferencia de concentración de iones en los lados opuestos de la membrana celular, también se considera a las conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones (*Sodio* – Na^+ y *potasio* – K^+) a través de la membrana (y_k).

$$\dot{x}_k = y_k - x_k^3 + 3x_k^2 + J + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [b_{xx}(x_j - x_k) + b_{xy}(y_j - y_k)], \quad (4.1)$$

$$\dot{y}_k = 1 - 5x_k^2 - y_k + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [b_{yx}(x_j - x_k) + b_{yy}(y_j - y_k)]. \quad (4.2)$$

Como se menciona en [46] el sistema se encuentra solamente acoplado de manera directa en $x - x$ y $y - y$, también existe un acoplamiento cruzado entre las variables x y y , como se muestra en la siguiente matriz:

$$B = \begin{pmatrix} b_{xx} & b_{xy} \\ b_{yx} & b_{yy} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos\phi & \sin\phi \\ -\sin\phi & \cos\phi \end{pmatrix}, \quad (4.3)$$

donde

- x_k : Potencial de la membrana.
- y_k : conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones (Sodio Na y potasio K) a través de la membrana.
- R : Número de neuronas vecinas en ambos sentidos.
- J : Estímulo de corriente externo.
- σ_x, σ_y y B : Variables de acoplamiento.

La red neuronal del modelo de Hindmarsh-Rose presenta un fenómeno conocido como estado quimera, el cual se da en un sistema de osciladores que son idénticos entre si y que además se encuentran acoplados, en el cual uno de los dos grupos de osciladores se encuentra completamente sincronizado mientras que el segundo se encuentra en estado asíncrono, recientemente este fenómeno y su comportamiento ha sido ampliamente investigado en diferentes áreas, siendo la de la neurología una de las principales, por ejemplo, como se mencionó anteriormente se ha demostrado que el potencial de la membrana en lugares específicos del cerebro al perder o ganar sincronía entre las neuronas vecinas produce comportamientos tales como ataques epilépticos o movimientos irregulares motores (tremor) [46].

4.1.1. Modelo 1

Se realizó el modelado fraccionario del las ecuaciones de Hindmarsh-Rose mencionadas anteriormente (4.1 y 4.2), las cuales fueron formuladas en el sentido de Riemman-Louville discretizando mediante una aproximación numérica. A continuación podemos observar la representación fraccionaria del modelo de Hindmarsh-Rose:

$${}^0_{RL}D_t^\alpha x_k = y_k - x_k^3 + 3x_k^2 + J + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [b_{xx}(x_j - x_k) + b_{xy}(y_j - y_k)], \quad (4.4)$$

$${}^0_{RL}D_t^\alpha y_k = 1 - 5x_k^2 - y_k + \frac{\sigma_y}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [b_{yx}(x_j - x_k) + b_{yy}(y_j - y_k)]. \quad (4.5)$$

Se llevó a cabo la simulación de las neuronas acopladas basándonos en los datos propuestos en el artículo [46] : k : 1000 neuronas, R : 350, σ_x y σ_y : 0.1, ϕ : $-\pi/4$, y J : 0. Lo que garantiza un acoplamiento cruzado de igual tamaño para las dos variables σ_x y σ_y . Para la simulación se consideraron condiciones iniciales iguales a 0.

En las Figuras 4.1 y 4.2 podemos observar la dinámica de las neuronas las cuales perdieron sincronía a través del tiempo, fenómeno conocido como estado quimera, la simulación se realizó modificando el orden de la derivada (0.99, 0.97, 0.95, 0.93) se observa

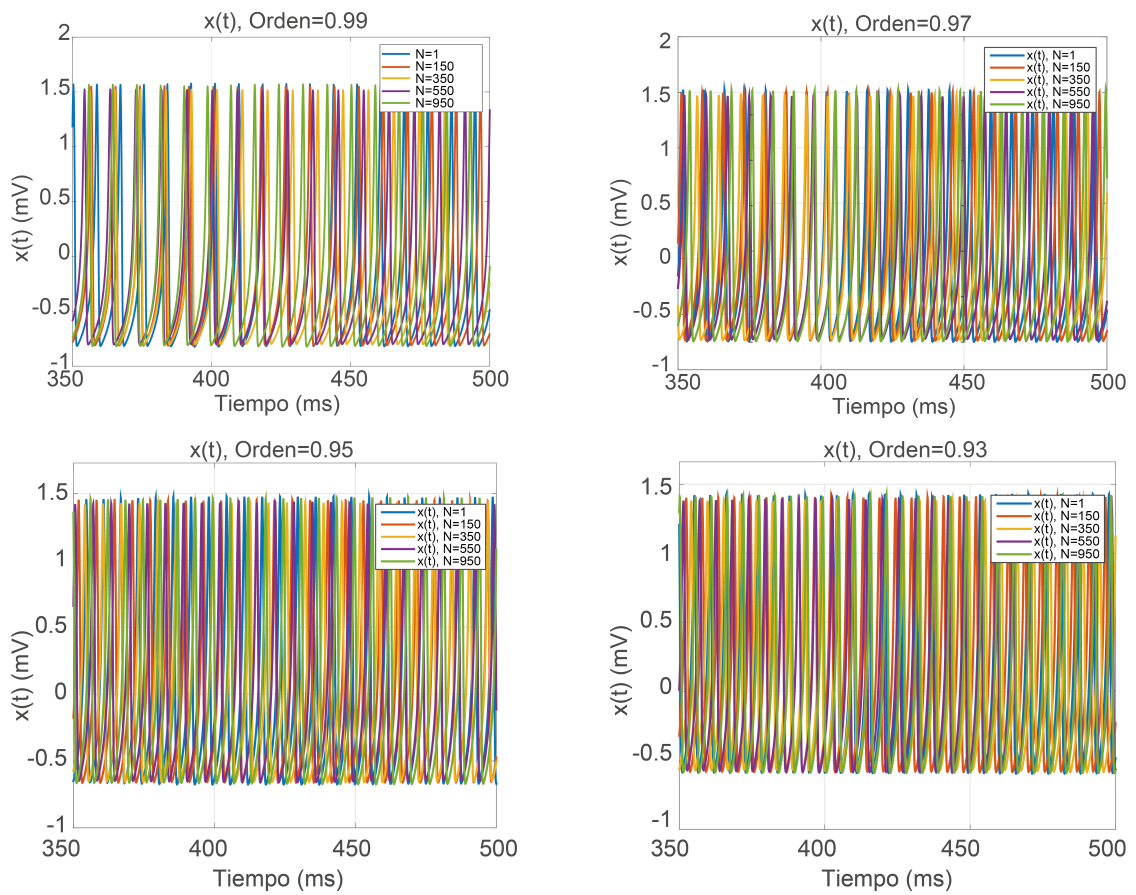


Figura 4.1: $x(t)$ Potencial de la membrana en el modelo de Hindmarsh-Rose, para diferentes ordenes de derivada $\alpha = 0.99, 0.97, 0.95$ y 0.93

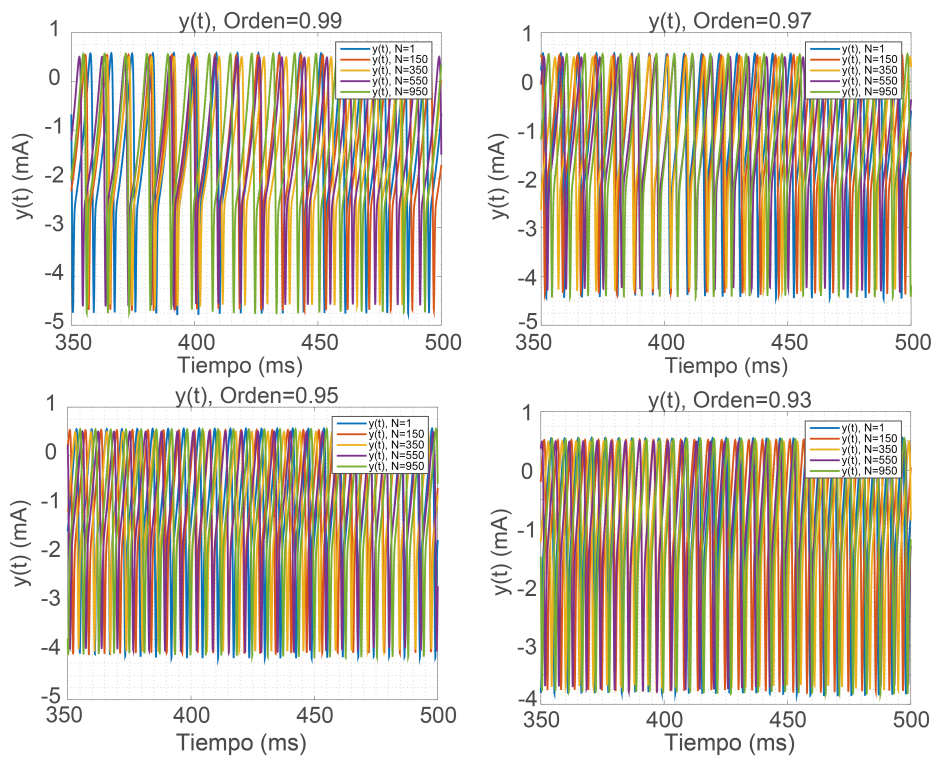


Figura 4.2: y_k : conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones (Sodio Na y potasio K) en el modelo de Hindmarsh-Rose, para diferentes órdenes de derivada $\alpha = 0.99, 0.97, 0.95$ y 0.93

como al modificar el orden la dinámica es diferente.

Los osciladores de Hindmarsh–Rose presentan tres puntos de equilibrio: un nodo estable, un punto silla y un nodo inestable. En la Figura 4.3 se presenta el retrato fase semejante a un ciclo límite estable resultado se los movimientos oscilatorios de las neuronas en las Figuras 4.1 y 4.2.

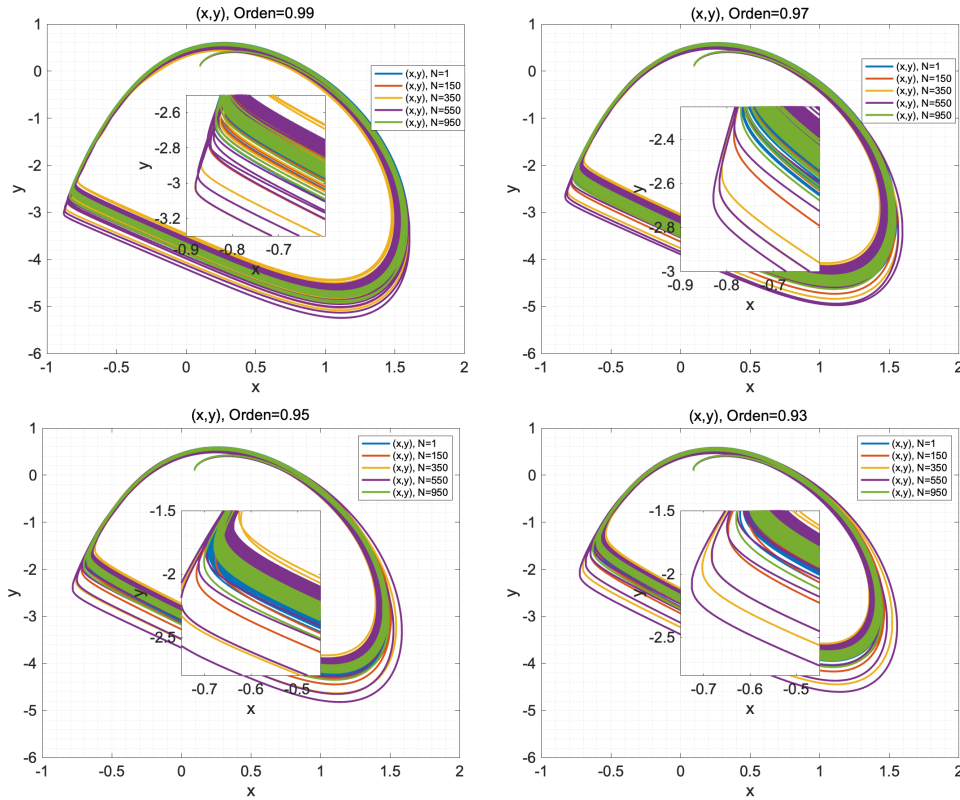


Figura 4.3: Retrato de fase (x,y) en el modelo de Hindmarsh-Rose, para diferentes órdenes de derivada $\alpha = 0.99, 0.97, 0.95$ y 0.93

4.1.2. Modelo 2

En el siguiente modelo Hindmarsh–Rose se incluyó un tercer estado z_k : La lenta variación de la corriente. En las ecuaciones (4.6), (4.7) y (4.8) se muestra la representación fraccionaria del modelo de Hindmarsh-Rose en el sentido de Atangana-Baleanu-Caputo donde α es el orden fraccionario de la derivada, para la codificación de la discretización de la ecuación se utilizó el algoritmo presentado en [23].

Se llevó a cabo la simulación del modelo de Hindmarsh-Rose con los siguientes parámetros: k (Número de neuronas): 100, R : 50, J : 5, σ_x, σ_y : 0.1 y α : 0.99, los cuales fueron

tomados del artículo antes mencionado.

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha x_k = y_k - ax_k^3 + bx_k^2 + J - z_k + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [(x_j - x_k)], \quad (4.6)$$

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha y_k = c - dx_k^2 - y_k + \frac{\sigma_y}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [(y_j - y_k)], \quad (4.7)$$

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha z_k = r(s(x_k - x_0) - z_k). \quad (4.8)$$

donde

- x_k : Potencial de la membrana,
- y_k : Conductancias eléctricas de las corrientes de iones (Sodio y potasio) a través de la membrana.
- z_k : La lenta variación de la corriente.
- R : Número de Neuronas vecinas en ambos sentidos.
- J : Estímulo de corriente externo
- σ_x, σ_y : Variables de acoplamiento.

Las Figuras 4.4 y 4.5, muestran la dinámica de las neuronas que perdieron sincronía con el tiempo, un fenómeno conocido como estados de quimera, la simulación se desarrolló considerando el orden de la derivada de (0,99, 0,97) que involucra la derivada fraccional de Atangana-Baleanu-Caputo.

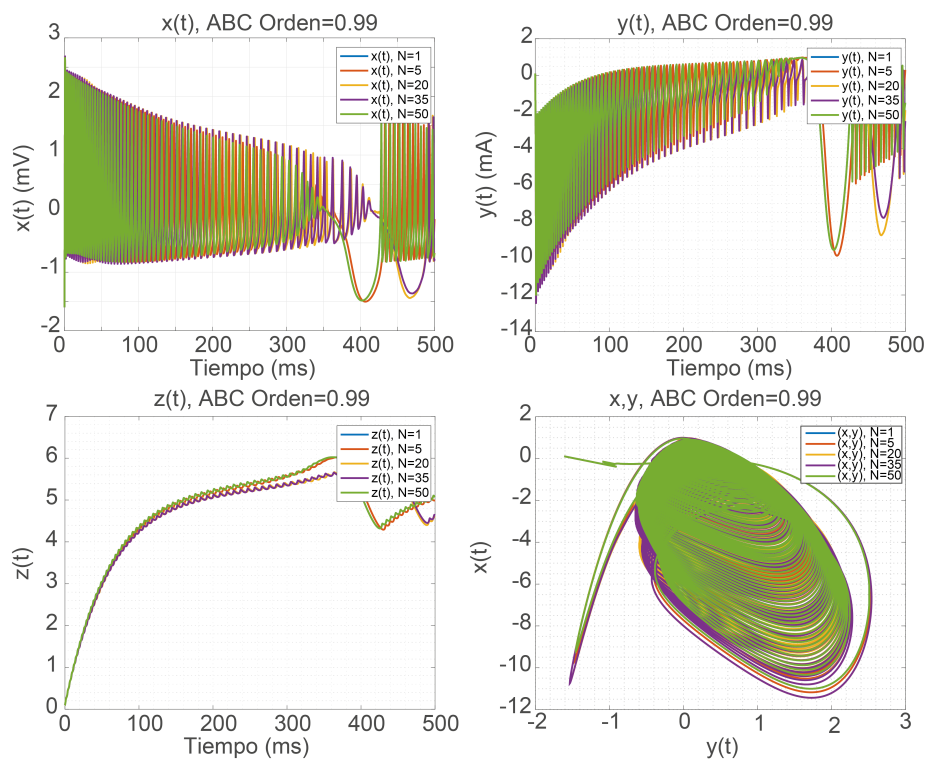


Figura 4.4: $x(t)$ Potencial de la membrana en el modelo de Hindmarsh-Rose, y_k : conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones, z_k : Lenta variación de la corriente y Retrato de fase (x,y) en el modelo de Hindmarsh-Rose ($\alpha = 0.99$)

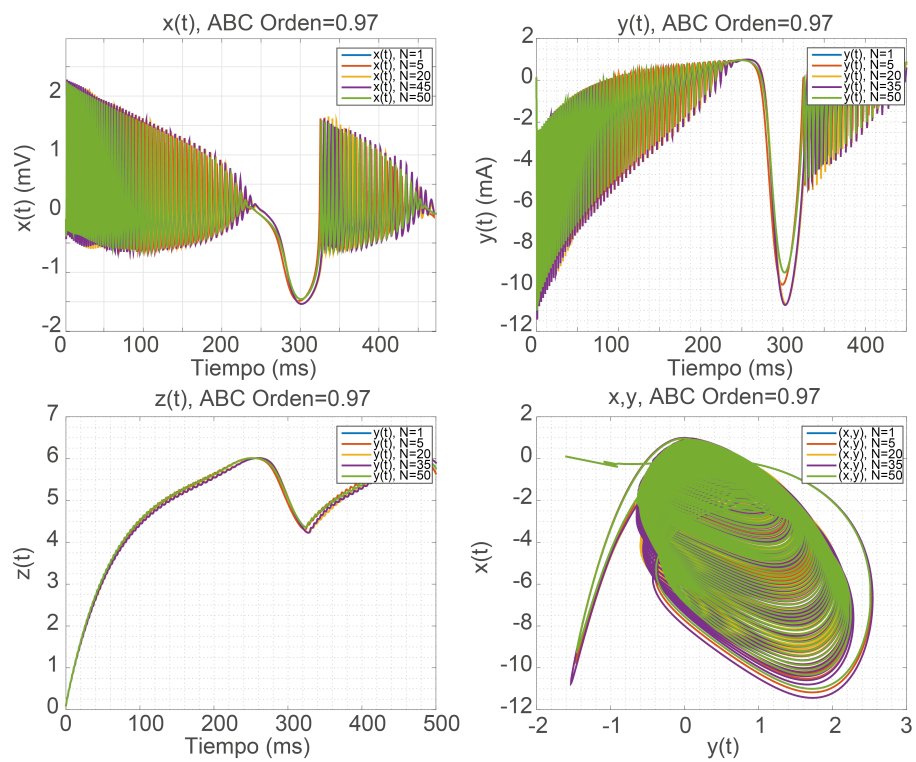


Figura 4.5: $x(t)$ Potencial de la membrana en el modelo de Hindmarsh-Rose, y_k : conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones, z_k : Lenta variación de la corriente y Retrato de fase (x,y) en el modelo de Hindmarsh-Rose ($\alpha = 0.97$)

4.2. Red Neuronal del modelo de Hodgkin-Huxley fraccionario

Del artículo [35] se obtuvo el modelo de una red neuronal fraccionaria basada en el modelo de Hodgkin-Huxley, en donde la dinámica de la i -ésima neurona esta definida por la siguiente ecuación:

$$\frac{d^\alpha V_{m,i}}{dt} = (I_{ext} - I_{ion} - I_{Syn,i})/C_m, \quad (4.9)$$

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L, \quad (4.10)$$

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V_{m,i} - E_{Na}), \quad (4.11)$$

$$I_K = g_K n^4 (V_{m,i} - E_K), \quad (4.12)$$

$$I_L = g_L (V_{m,i} - E_L). \quad (4.13)$$

Cuya corriente de sincronización esta dada por la sumatoria de las corrientes sinápticas excitatorias e inhibitorias:

$$I_{syn,i} = I_{synE,i} + I_{synI,i}, \quad (4.14)$$

$$I_{synE,i} = g_{syn} \left(\sum_{j \in S_{ex}} s_{j,i} (V_{m,j}) \right) (V_{m,i} - E_{syn,ex}), \quad (4.15)$$

$$I_{synI,i} = g_{syn} \left(\sum_{j \in S_{in}} s_{j,i} (V_{m,j}) \right) (V_{m,i} - E_{syn,in}), \quad (4.16)$$

donde S_{ex} y S_{in} son un conjunto de neuronas presinápticas con conexión a la neurona i y s_{ji} es la variable de activación de la conductancia postsináptica, una función sigmoideal instantánea del potencial de las células presinápticas v_j con un umbral V_{syn} .

$$s_{j,i} (V_{m,j}) = \frac{1}{1 + e^{(-v_j - v_{syn})/k_{syn}}}. \quad (4.17)$$

Las funciones m , h y n , son cantidades adimensionales que son dependientes del tiempo y del valor del potencial de membrana, y están relacionadas con las conductancias del sodio (Na) y del potasio (K).

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_{m,i})(1 - m) - \beta_m(V_{m,i})m, \quad (4.18)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_{m,i})(1 - h) - \beta_h(V_{m,i})h, \quad (4.19)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_{m,i})(1 - n) - \beta_n(V_{m,i})n, \quad (4.20)$$

$$\alpha_m(V_{m,i}) = \frac{0.1(25-V_{m,i})}{e^{\frac{25-V_{m,i}}{10}} - 1} \quad \beta_m(V_{m,i}) = 4e^{\frac{-V_{m,i}}{18}}, \quad (4.21)$$

$$\alpha_h(V_{m,i}) = 0.07e^{\frac{-V_{m,i}}{20}} \quad \beta_h(V_{m,i}) = \frac{1}{e^{\frac{30-V_{m,i}}{10}} + 1}, \quad (4.22)$$

$$\alpha_n(V_{m,i}) = \frac{0.01(10-V_{m,i})}{e^{\frac{10-V_{m,i}}{10}} - 1} \quad \beta_n(V_{m,i}) = 0.125e^{\frac{-V_{m,i}}{80}}. \quad (4.23)$$

Representado también de la siguiente manera:

$$\begin{bmatrix} \frac{d^\alpha V_m}{dt} \\ \frac{dm}{dt} \\ \frac{dh}{dt} \\ \frac{dn}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (-I_{ion} - I_{Syn,i})/C_m \\ \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m \\ \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h \\ \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} I_{ext}. \quad (4.24)$$

Se realizó la simulación del modelo de Hodgkin-Huxley con los siguientes parámetros, los cuales fueron considerados del artículo [35].

- $g_L = 0.3,$
- $g_K = 36,$
- $g_{Na} = 120,$
- $C_m = 1\mu F/cm^2;$
- $v_L = 10.6mV;$
- $v_K = -12mV;$
- $v_{Na} = 115mV;$
- $v_{rest} = -80mV;$
- $g_{syn} = 0.3mS/cm^2 ;$
- $E_{syn,E} = 0 - v_{rest};$
- $E_{syn,I} = E_K;$
- $V_{syn} = -30 - v_{rest};$
- $k_{syn} = 2.$

En las Figuras 4.6, 4.7 y 4.8 se presenta la dinámica del modelo de Hodgkin-Huxley fraccionario en el sentido de Riemann-Louville con órdenes de la derivada de 0.99, 0.97 y 0.95.

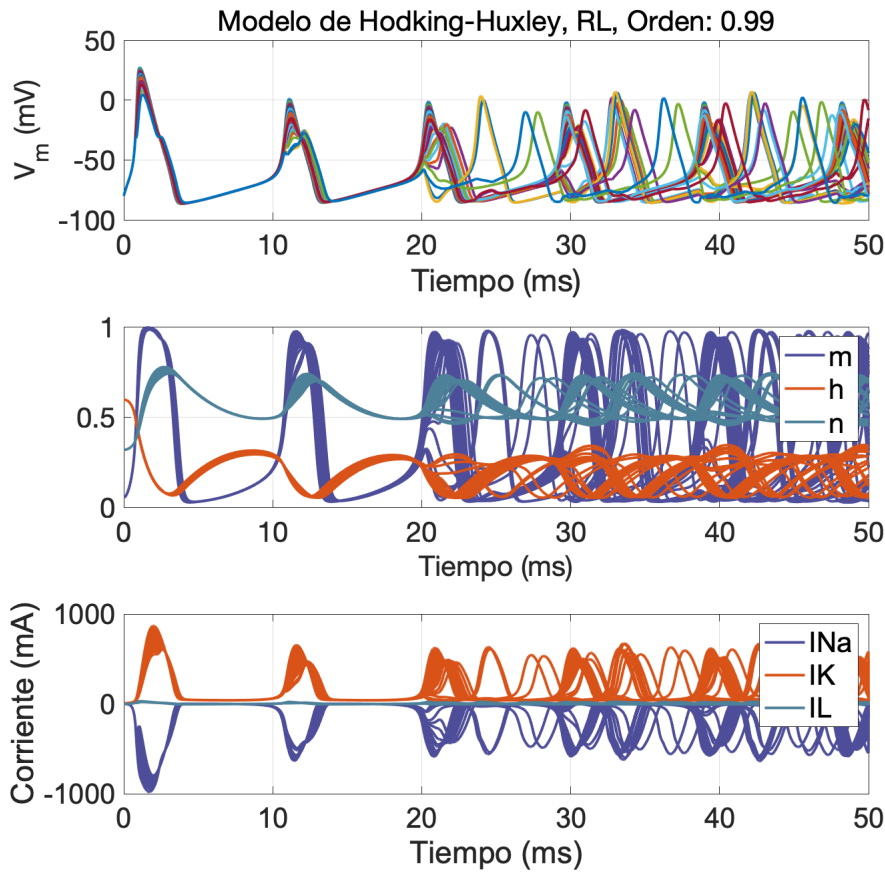


Figura 4.6: (a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), ($\alpha = 0.99$)

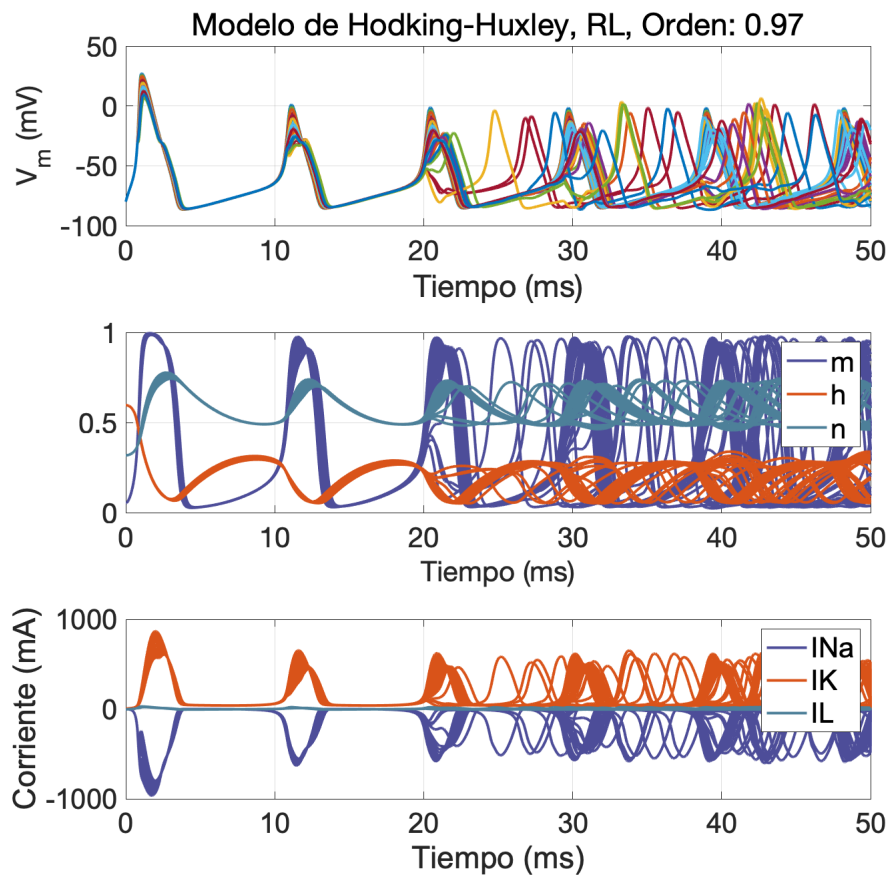


Figura 4.7: (a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), ($\alpha = 0.97$)

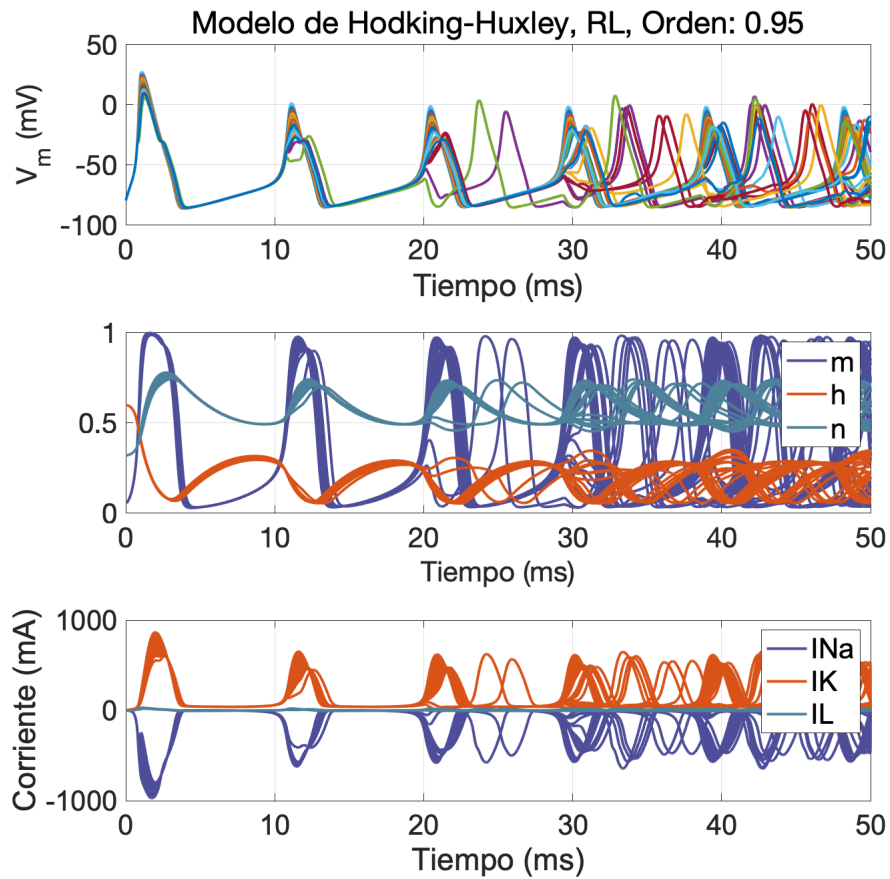


Figura 4.8: (a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), ($\alpha = 0.95$)

4.3. Aplicación.

4.3.1. Enfermedad de Parkinson

Transtorno neurodegenerativo, descrito en 1817 por James Parkinson en el reporte titulado *Essay on the Shaking Palsy* el cual podemos encontrar en [81]. A principios de los años 70's se le consideró una enfermedad asociada con el déficit de dopaminérgico sin embargo algunas investigaciones indican que afecta a otras estructuras cerebrales dando como consecuencia síntomas no motores como la demencia, manifestaciones psiquiátricas, trastornos del sueño, síntomas disautonómicos y anosmia. La presencia de los llamados síntomas no-motores, propone que otras neuronas, además de las dopaminérgicas, y otras estructuras cerebrales, adicional a los ganglios basales, son afectadas con la enfermedad de Parkinson.

Fases de la enfermedad: En [82] menciona dos fases de la enfermedad:

1) La fase presintomática la cual ocurre entre la exposición de la persona con o sin carga hereditaria al medio ambiente, esta fase incluye toxinas, traumatismos y edad.

2) La fase sintomática, se distingue por presentarse signos y síntomas de la enfermedad. En esta fase la intensidad de la pérdida neuronal en la sustancia nigra está relacionada con las manifestaciones clínicas; el avance de la enfermedad igualmente está determinada por la pérdida neuronal. Se calcula que la dopamina estriatal se reduce entre el 70 a 90 % cuando ocurren las manifestaciones clínicas. Igualmente, el 60 al 70 % de las neuronas dopaminérgicas se han perdido cuando el primer síntoma aparece.

4.3.2. Diseño de un esquema de sincronización en la estimulación Cerebral profunda a lazo cerrado

La estimulación cerebral profunda de alta frecuencia se utiliza para tratar una amplia gama de trastornos cerebrales, como la enfermedad de Parkinson. Las redes estimuladas usualmente comparten signos electrofisiológicos comunes, incluyendo hiperactividad y/o disritmia en la señal involucrada [83].

El electrodo, un cable de calibre pequeño y aislado, se introduce a través de un orificio en el cráneo y se implanta en el cerebro. Dentro del área objetivo se posiciona el extremo del electrodo, ver Figura 4.9.

Una vez instalado el sistema, los impulsos eléctricos son enviados a través del neuroestimulador hacia el cable de extensión y el electrodo en el cerebro. Los impulsos eléctricos obstaculizan e inhiben las señales que originan los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

El proceso de estimulación consiste en implantar un electrodo en la región del tálamo (sección del encéfalo situada en la zona central de la base del cerebro, el cual está formado

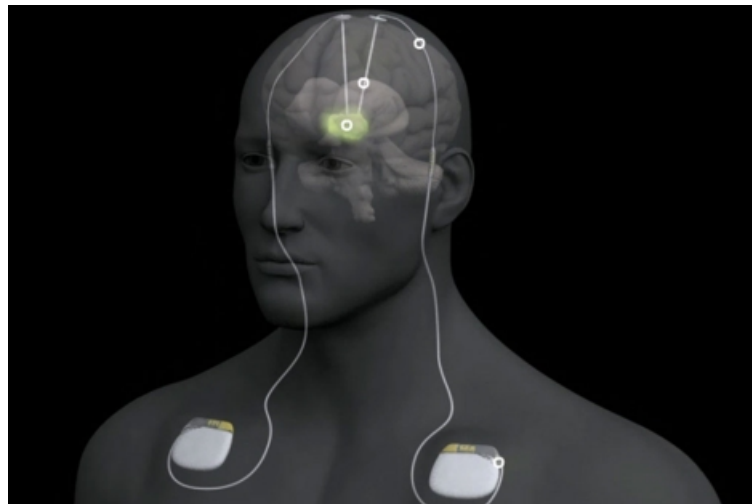


Figura 4.9: Estimulación cerebral profunda.

por dos masas esféricas de tejido nervioso gris, su función es intervenir en la regulación de la actividad de los sentidos) y aplicar pulsos de estimulación de corta duración ($60\text{--}400\ \mu\text{s}$) considerando frecuencias de aproximadamente 130 Hz y voltajes de 2.5 a los 3 volts, por lo tanto las principales características a manipular en la corriente aplicada son: el voltaje, la frecuencia y el ancho de pulso, ver Figura 4.10.

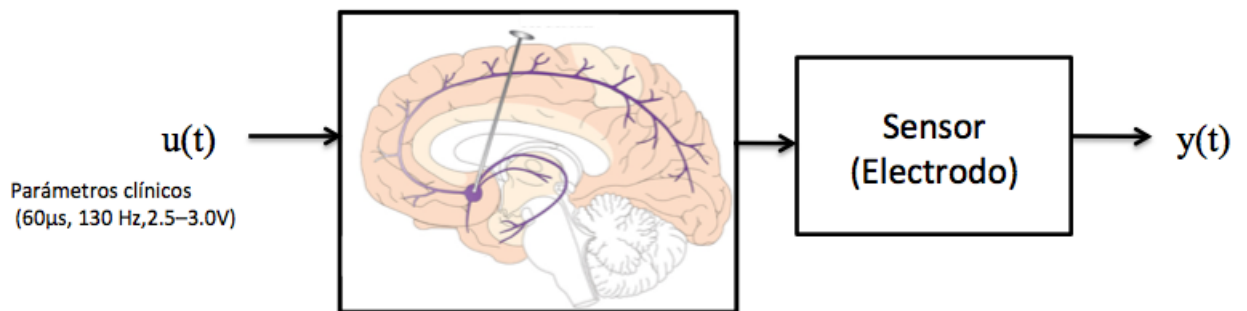


Figura 4.10: Estimulación cerebral profunda a lazo abierto.

Algunas de las consecuencias de introducir una frecuencia no adecuada al paciente son:

- Sensación de entumecimiento u hormigueo.
- Rigidez en los músculos de la cara o el brazo.
- Problemas del habla.

- Problemas de equilibrio.
- Sensación de vértigo.
- Cambios de humor no deseados, como manía y depresión.

Sin embargo, pueden ser temporales y están relacionados con la colocación correcta de los electrodos y la calibración del estimulador, por lo que estos efectos secundarios son potencialmente reversibles.

Otro enfoque potencial es alejarse de los biomarcadores estáticos para el control de retroalimentación y diseñar sistemas de control computarizados basados en modelos. En estos modelos se enfatizan diferentes aspectos de la enfermedad de Parkinson, involucrando ritmos anormales, falta de sincronización excesiva y deficiencias en la corteza del tálamo.

Las estrategias de estimulación utilizadas son clasificadas dependiendo de las técnicas de control utilizadas, en esta tesis se llevó a cabo como estrategia de control la sincronización de una red neuronal a lazo cerrado como se muestra en la Figura 4.11

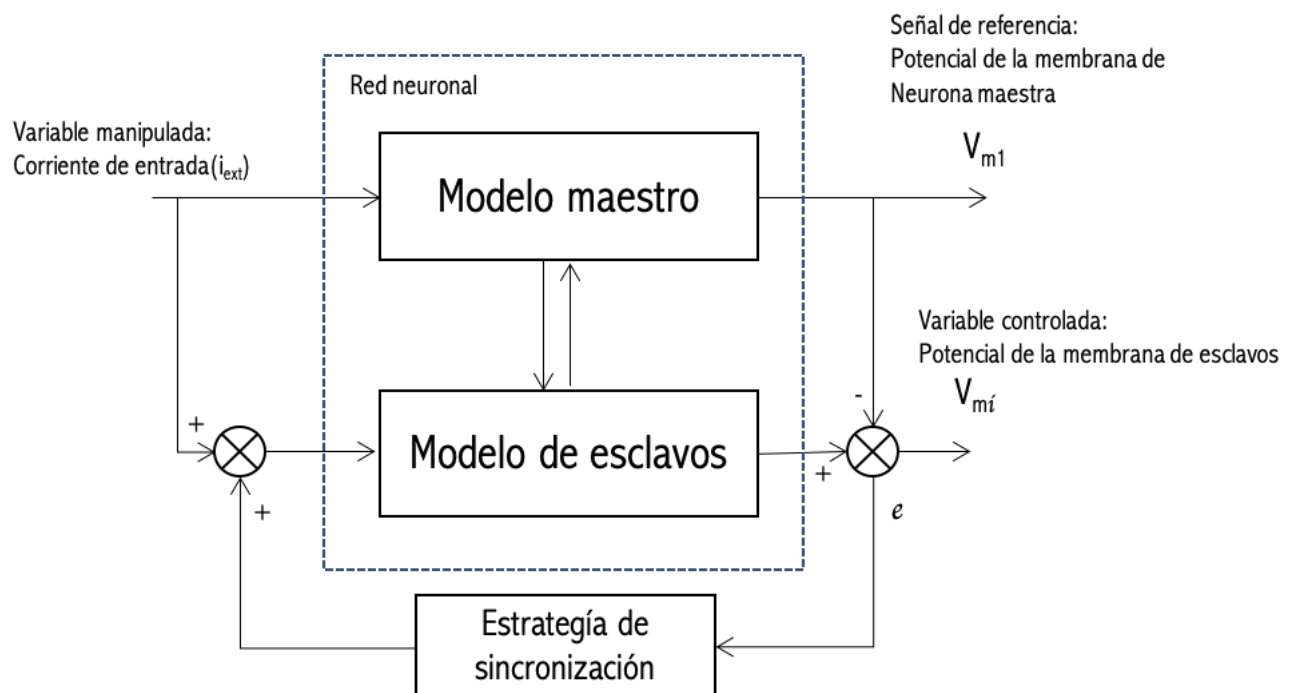


Figura 4.11: Diagrama de bloques de la sincronización de una red neuronal en el tratamiento de estimulación cerebral profunda

Ventajas

Gran potencial para mejorar la eficacia, reducir los efectos secundarios y disminuir el costo del tratamiento. En este sentido, el momento y la intensidad del estímulo recibido por el paciente se modifican de acuerdo a biomarcadores que capturan el estado clínico actual. Esta estimulación puede ser modificada y/o adaptada directamente al paciente de acuerdo a los ritmos patológicos específicos que él muestre.

4.3.3. Sincronización mediante observadores

Para realizar la sincronización de las neuronas se decidió realizar el diseño de un observador de alta ganancia que permita la representación de una dinámica maestro-esclavo. El sistema maestro se trata de un sistema no lineal con dinámica fraccionaria que es uniformemente observable para cualquier entrada como se muestra en la ecuación (4.25), para representar la dinámica fraccionaria de las Neuronas acopladas donde α es el orden no entero de la derivada.

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\alpha x(t) &= f(x(t)) + \sum_{i=1}^m g_i(x(t))u_i(t), \\ y(t) &= h(x(t)), \end{aligned} \quad (4.25)$$

donde $x(t) \in \mathbb{R}$, $u_i(t) \in \mathbb{R}$, $i = 1 \dots m$ donde m es el número de entradas, $y(t) \in \mathbb{R}$, $f(x(t)) \in \mathbb{R}^n$ y $h(x(t)) \in \mathbb{R}^n$.

Se emplea la siguiente transformación de coordenadas $z(t) = \phi(x(t))$, el vector de transformación esta conformado por las derivadas de Lie ($L_f(\cdot)$) de una función real $h(x(t))$ a través de $f(x(t))$, como se muestra a continuación:

$$\Phi(x(t)) = [h(x(t)), L_f h(x(t)), \dots, L_f^{n-1} h(x(t))]^T. \quad (4.26)$$

En la ecuación (4.27) se muestra el resultado de la transformación de coordenadas, la cual es posible regresar a su coordenadas originales utilizando la transformación inversa $x(t) = \phi^{-1}(z(t))$.

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\alpha z(t) &= Az(t) + \psi(z(t)) + \sum_{i=1}^m \phi_i(z(t))u_i(t), \\ y(t) &= Cz(t) \end{aligned}, \quad (4.27)$$

donde

$$A = \begin{bmatrix} 0 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 \\ & & & \ddots & \vdots \\ \vdots & & & & 1 \\ 0 & \dots & & & 0 \end{bmatrix}, \quad (4.28)$$

$$C = 1 \quad 0 \quad \cdots \quad 0, \quad (4.29)$$

$$\psi(z(t)) = \begin{bmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ \psi_n(z(t)) \end{bmatrix}, \quad (4.30)$$

$$\begin{aligned} \phi_1(z(t)) &= \phi_1(z_1(t)), \\ \phi_2(z(t)) &= \phi_2(z_1(t), z_2(t)), \\ &\vdots \\ \phi_n(z(t)) &= \phi_n(z_1(t), \dots, z_{n-1}(t)). \end{aligned} \quad (4.31)$$

Una vez realizada la transformación de coordenadas se propone el observador exponencial siguiente:

$${}_0D_t^\alpha \hat{z}(t) = A\hat{z}(t) + \psi(\hat{z}(t)) + \sum_{i=1}^m \phi_i(\hat{z}(t))u_i(t) - S_\theta^{-1}C^T(C\hat{z}(t) - y(t)), \quad (4.32)$$

donde S_θ es una matriz constante y es solución de la ecuación de Lyapunov siguiente:

$$-\theta S_\theta - A^T S_\theta - S_\theta A + C^T C = 0. \quad (4.33)$$

Dado que el sistema (4.25) es observable, el sistema esclavo del observador esta dado por:

$$\begin{aligned} {}_0D_t^\alpha \hat{x}(t) &= f(\hat{x}(t)) + \sum_{i=1}^m g_i(\hat{x}(t))u_i(t) - \left[\frac{\partial \Phi(\hat{x}(t))}{\partial \hat{x}} \right]^{-1} S_\theta^{-1} C^T (\hat{y}(t) - y(t)) \\ \hat{y} &= C\hat{x}(t). \end{aligned} \quad (4.34)$$

4.3.3.1. Observador del Modelo de Hindmarsh-Rose

Modelo 1

Para la realización de la sincronización se realizó un reacomodo de las ecuaciones diferenciales de tal manera que (4.4) y (4.5) quedan representadas de la forma (4.25).

Como se observa en (4.35) se realizó un cambio de coordenadas y el sistema fraccionario (4.26) representa a la neurona maestra con dinámica fraccionaria, en el cual $x(t)$ es el estado medible y por lo tanto la salida del sistema.

$$\begin{aligned}\varsigma_1(t) &= x, \\ \varsigma_2(t) &= y,\end{aligned}\tag{4.35}$$

$$\frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \begin{bmatrix} \varsigma_{1k}(t) \\ \varsigma_{2k}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \varsigma_{1k}(t) \\ \varsigma_{2k}(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -\varsigma_{1k}^3 + 3\varsigma_{1k}^2 + J + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [b_{xx}(\varsigma_{1j} - \varsigma_{1k}) + b_{xy}(\varsigma_{2j} - \varsigma_{2k})] \\ 1 - 5\varsigma_{1k}^2 - \varsigma_{2k} + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [b_{yx}(\varsigma_{1j} - \varsigma_{1k}) + b_{yy}(\varsigma_{2j} - \varsigma_{2k})] \end{bmatrix}.\tag{4.36}$$

Una vez que el sistema se encuentra en la forma canónica, se puede plantear la estructura de los sistemas esclavos de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}\frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \begin{bmatrix} \hat{\varsigma}_{1k}(t) \\ \hat{\varsigma}_{2k}(t) \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\varsigma}_{1k}(t) \\ \hat{\varsigma}_{2k}(t) \end{bmatrix} \dots \\ &+ \begin{bmatrix} -\hat{\varsigma}_{1k}^3 + 3\hat{\varsigma}_{1k}^2 + J + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [b_{xx}(\hat{\varsigma}_{1j}(t) - \hat{\varsigma}_{1k}(t)) + b_{xy}(\hat{\varsigma}_{2j}(t) - \hat{\varsigma}_{2k}(t))] \\ 1 - 5\hat{\varsigma}_{1k}^2 - \hat{\varsigma}_{1k}(t) + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [b_{yx}(\hat{\varsigma}_{1j}(t) - \hat{\varsigma}_{1k}(t)) + b_{yy}(\hat{\varsigma}_{2j}(t) - \hat{\varsigma}_{2k}(t))] \end{bmatrix} \dots \\ &+ K \begin{bmatrix} y_{Maestra}(t) - \hat{\varsigma}_{1k}(t) \\ y_{Maestra}(t) - \hat{\varsigma}_{1k}(t) \end{bmatrix}.\end{aligned}\tag{4.37}$$

Se utilizaron las mismas condiciones y datos de la sección anterior: k : 1000 neuronas, R : 350, σ_x y σ_y : 0.1, ϕ : $-\pi/4$, J : 0. y orden de la derivada: 0.99, 0.97, 0.95 y 0.93.

El resultado del cálculo de la ganancia del observador fue de $K = [2, 1]$. En la Figura 4.12, se observa el resultado de la sincronización de las neuronas con dinámica fraccionaria utilizando los 4 ordenes diferentes.

Modelo 2

Reacomodando las ecuaciones (4.6), (4.7) y (4.8) obtenemos el sistema maestro:

$$\begin{bmatrix} ABC D_t^\alpha x_1 \\ 0 \\ ABC D_t^\alpha y_1 \\ 0 \\ ABC D_t^\alpha z_1 \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -ax_1^3 + bx_1^2 + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=1-R}^{j=1+R} [(x_j - x_1)] + y_1 - z_1 \\ -dx_1^2 - y_1 + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=1+R} [(y_j - y_1)] + c \\ rsx_1 - rz_1 - rsx_0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} J.\tag{4.38}$$

El sistema esclavo para la sincronización se encuentra representado de la siguiente manera:

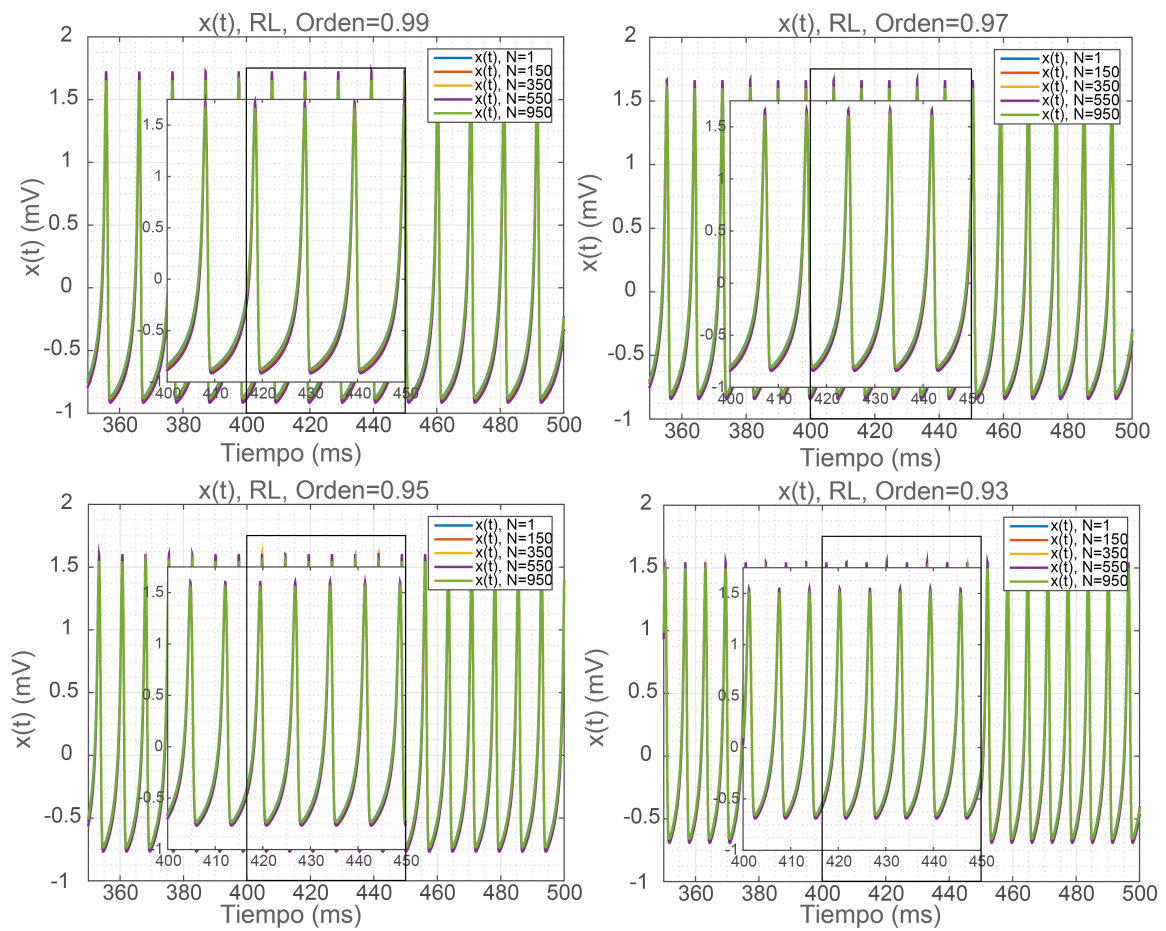


Figura 4.12: Orden fraccionario $\alpha = 0.99, 0.97, 0.95$ y 0.93 , $x(t)$: Potencial de la membrana

$$\begin{bmatrix} ABC \\ 0 \end{bmatrix} D_t^\alpha \begin{bmatrix} \hat{x}_k \\ \hat{y}_k \\ \hat{z}_k \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a\hat{x}_k^3 + b\hat{x}_k^2 + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=1-R}^{j=1+R} [(\hat{x}_j - \hat{x}_k)] + \hat{y}_k - \hat{z}_k \\ -d\hat{x}_k^2 - \hat{y}_k + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=1+R} [(\hat{y}_j - \hat{y}_k)] + c \\ rs\hat{x}_k - r\hat{z}_k - rsx_0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} J \quad (4.39)$$

$$+ \begin{bmatrix} 2\theta \\ 2\theta K + \theta^2 \\ 0 \end{bmatrix} [x_1 - \hat{x}_k],$$

donde $K = 3x_k - 6x_k - 0.1$.

Se llevó a cabo la simulación de las neuronas acopladas basándonos en los datos propuestos en el artículo [46]: σ_x y σ_y : 0.1, $\phi: -\pi/4$, J : 5. Por motivos de tiempo de simulación se consideraron: k : 100 neuronas, R : 50 neuronas vecinas, y condiciones iniciales igual a 0. Los ordenes de derivada fraccionaria utilizados fueron 0.99 y 0.97.

Se realizó la simulación del observador utilizando la derivada fraccionaria de Atangana-Baleanu-Caputo y la derivada fraccionaria-conformable en el sentido Liouville-Caputo.

Con el objetivo de demostrar el buen funcionamiento del observador a continuación se muestran los índices de desempeño y las gráficas las neuronas ($k = 15, 40, 65, 90$).

De acuerdo a los índices de desempeño (ver Tablas ?? y 4.2) calculados, las neuronas muestran una buena sincronización, lo que corrobora lo observado en las gráficas de los tres estados, los cuales visualmente se encuentran sincronizados (ver Figuras 4.13 y 4.14).

Tabla 4.1: Índices de desempeño. Derivada: Atangana-Baleanu-Caputo con $\alpha = 0.99$

Neurona	FIT	mu: Valor medio del error de simulación	S: Desviación estandar del error	ERMS: Raíz cuadrada del error medio al cuadrado
15	98.90	0.0035	0.0075	0.0083
40	97.00	0.0095	0.0205	0.0226
65	97.30	0.0086	0.0185	0.0204
90	99.21	0.0025	0.0054	0.0059

Para llevar a cabo la simulación utilizando la derivada conformable fraccionaria, de igual manera reacomodamos las ecuaciones para obtener la representación del maestro, donde β es el orden conformable y α es el orden fraccionario:

$$\begin{bmatrix} AC \\ 0 \end{bmatrix} \beta D_t^\alpha \begin{bmatrix} x_1 \\ y_1 \\ z_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -ax_1^3 + bx_1^2 + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=1-R}^{j=1+R} [(x_j - x_1)] + y_1 - z_1 \\ -dx_1^2 - y_1 + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=1+R} [(y_j - y_1)] + c \\ rsx_1 - rz_1 - rsx_0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} J. \quad (4.40)$$

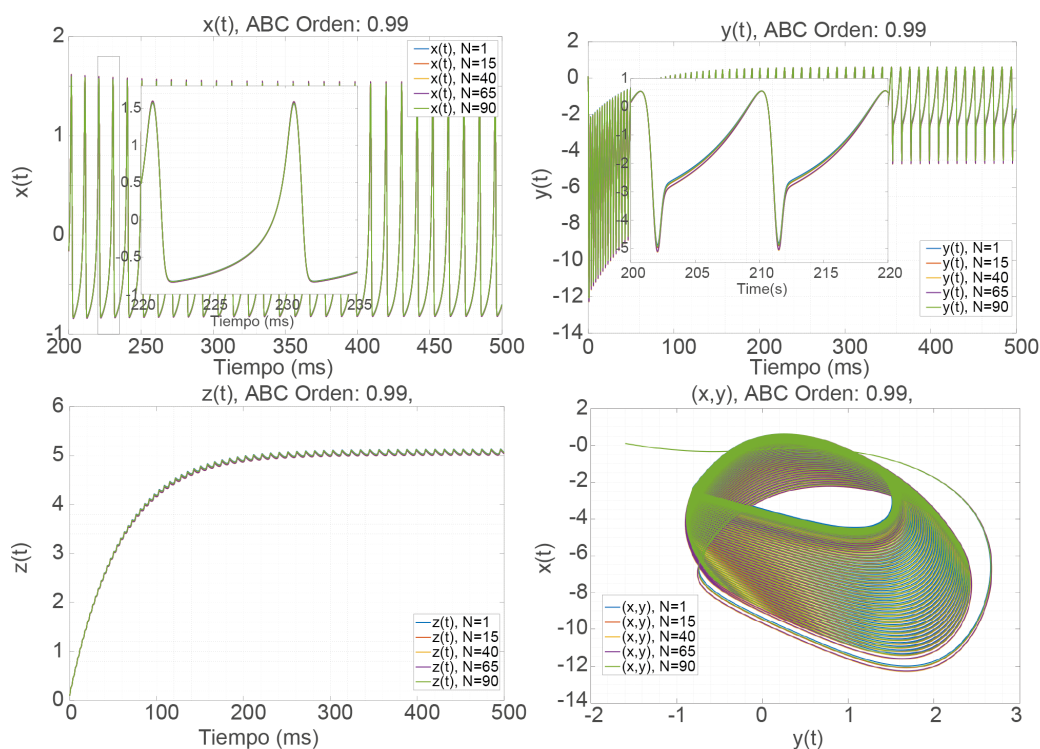


Figura 4.13: Orden fraccionario $\alpha = 0.99$, $x(t)$: Potencial de la membrana, $y(t)$: Conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones a través de la membrana, $z(t)$: La lenta variación de la corriente, retrato de fase.

Tabla 4.2: Índices de desempeño. Derivada: Atangana-Baleanu-Caputo con $\alpha = 0.97$

Neurona	FIT	mu: Valor medio del error de simulación	S: Desviación estandar del error	ERMS: Raíz cuadrada del error medio al cuadrado
15	99.0201	0.0025	0.0067	0.0071
40	97.3228	0.0068	0.0182	0.0194
65	97.5898	0.0061	0.0164	0.0175
90	99.2979	0.0018	0.0048	0.0051

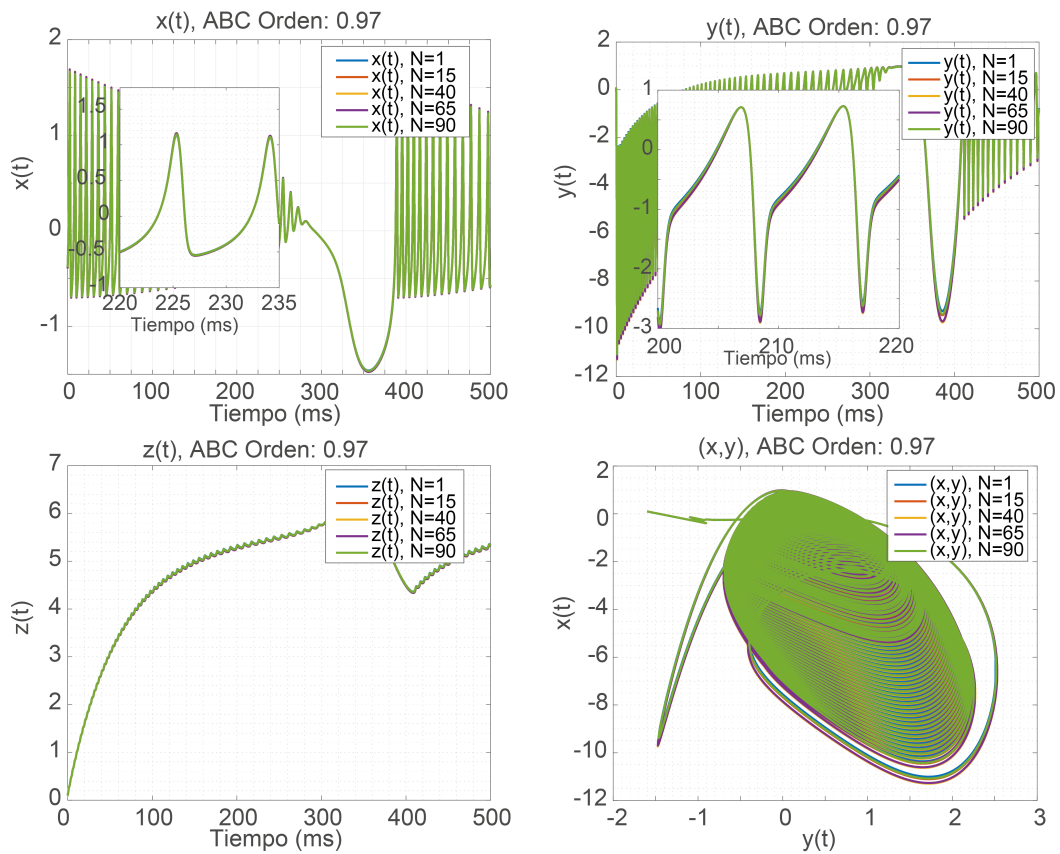


Figura 4.14: Orden fraccionario $\alpha = 0.97$ $x(t)$: Potencial de la membrana, $y(t)$: Conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones a través de la membrana, $z(t)$: La lenta variación de la corriente, diagrama de fase.

El sistema esclavo para la sincronización se representa de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 \begin{bmatrix} {}^0AC & \beta D_t^\alpha \hat{x}_k \\ {}^0AC & \beta D_t^\alpha \hat{y}_k \\ {}^0AC & \beta D_t^\alpha \hat{z}_k \\ 0 & \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} -a\hat{x}_k^3 + b\hat{x}_k^2 + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=1-R}^{j=1+R} [(\hat{x}_j - \hat{x}_k)] + \hat{y}_k - \hat{z}_k \\ -d\hat{x}_k^2 - \hat{y}_k + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=1+R} [(\hat{y}_j - \hat{y}_k)] + c \\ rs\hat{x}_k - r\hat{z}_k - rsx_0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} J \\
 &+ \begin{bmatrix} 2\theta \\ 2\theta K + \theta^2 \\ 0 \end{bmatrix} [x_1 - \hat{x}_k]
 \end{aligned} \tag{4.41}$$

donde $K = 3x_k - 6x_k - 0.1$.

En las Figura 4.15, podemos observar la sincronización para las neuronas ($k = 15, 40, 65, 90$) y en las Tablas 4.3, 4.4 y 4.5 se muestran los índices de desempeño para las diferentes órdenes α y β . Según los índices de desempeño calculados, las neuronas muestran una buena sincronización. Concluimos que un observador fraccionario de alta ganancia es una buena opción para sincronizar el modelo Hindmarsh-Rose; en comparación con el enfoque de Atangana-Baleanu-Caputo, este observador muestra resultados muy similares a pesar de que esta derivada involucra 2 órdenes de derivación, lo que permite tener una mejor descripción de la memoria.

Tabla 4.3: Índices de desempeño. Orden fraccionario=0.99, orden conformable=1.
Derivada: Fraccionaria conformable

Neurona	FIT	mu: Valor medio del error de simulación	S: Desviación estandar del error	ERMS: Raíz cuadrada del error medio al cuadrado
15	98.88	0.0038	0.008	0.008
40	96.96	0.0104	0.0216	0.024
65	97.26	0.0094	0.0195	0.0216
90	99.20	0.0027	0.0057	0.0063

Tabla 4.4: Índices de desempeño. Orden fraccionario=1, orden conformable=0.99.
Derivada: Fraccionaria conformable

Neurona	FIT	mu: Valor medio del error de simulación	S: Desviación estandar del error	ERMS: Raíz cuadrada del error medio al cuadrado
15	98.87	0.004	0.0082	0.0091
40	96.92	0.0109	0.0222	0.0248
65	97.22	0.0098	0.02	0.0223
90	99.19	0.0028	0.0059	0.0065

Tabla 4.5: Índices de desempeño. Orden fraccionario=0.99, orden conformable=0.99 .
Derivada: Fraccionaria conformable

Neurona	FIT	mu: Valor medio del error de simulación	S: Desviación estandar del error	ERMS: Raíz cuadrada del error medio al cuadrado
15	98.96	0.0035	0.0069	0.0077
40	97.17	0.0097	0.0187	0.0211
65	97.45	0.0088	0.0169	0.019
90	99.26	0.0025	0.0049	0.0056

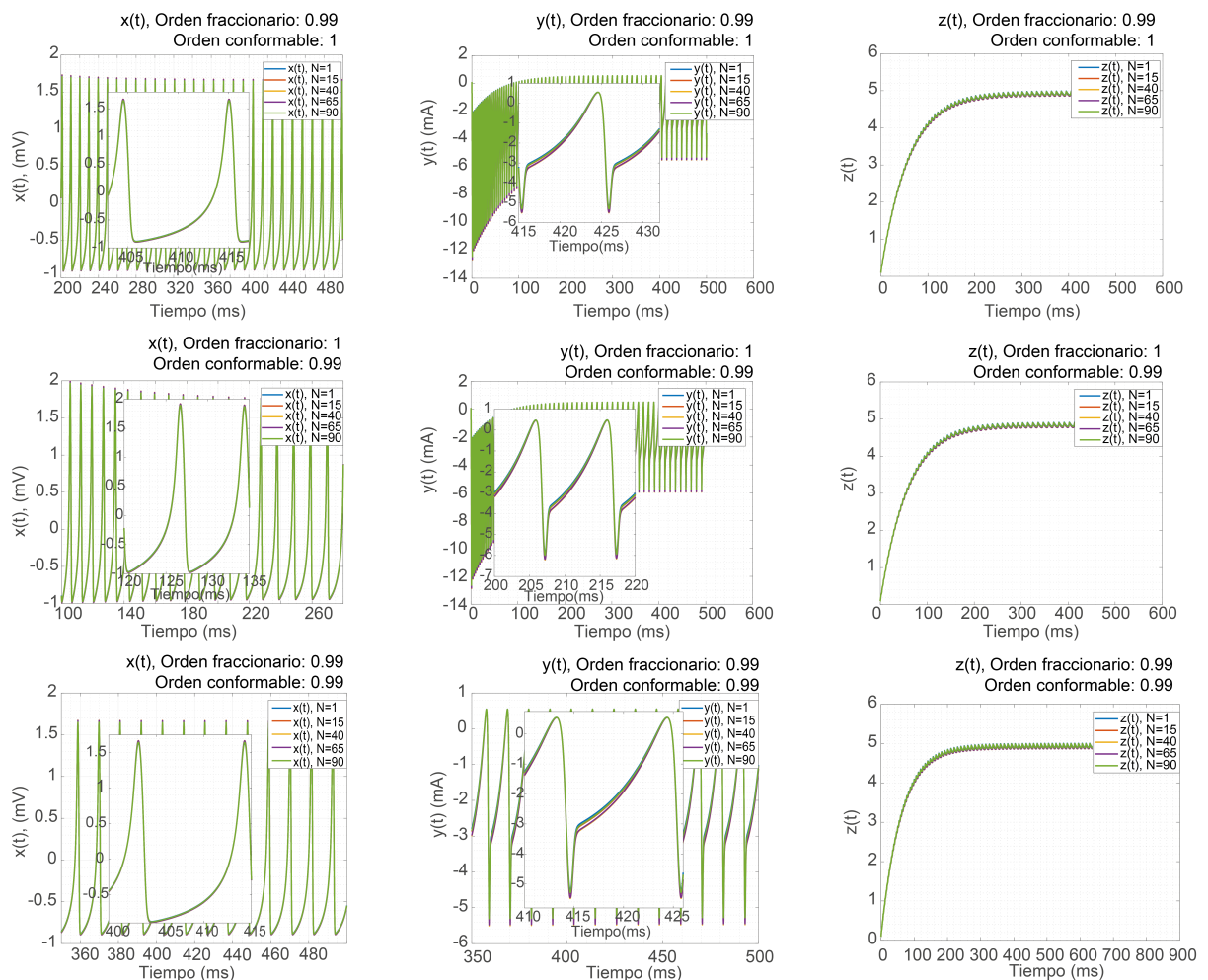


Figura 4.15: Derivada fraccionaria- conformable. $x(t)$: Potencial de la membrana, $y(t)$: Conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones a través de la membrana, (C) $z(t)$: La lenta variación de la corriente

4.3.3.2. Observador del Modelo de Hodgkin-Huxley

Reacomodando las ecuaciones (4.9), (4.18), (4.19) y (4.20) obtenemos el sistema maestro:

$$\begin{bmatrix} d^\alpha V_m/dt \\ dm/dt \\ dh/dt \\ dn/dt \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (-I_{ion} - I_{Syn,i})/C_m \\ \alpha_m(V_m)(1-m) - \beta_m(V_m)m \\ \alpha_h(V_m)(1-h) - \beta_h(V_m)h \\ \alpha_n(V_m)(1-n) - \beta_n(V_m)n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} I_{ext}. \quad (4.42)$$

El sistema esclavo para la sincronización se encuentra representado de la siguiente manera:

$$\begin{bmatrix} d^\alpha \hat{V}_{m_k}/dt \\ d\hat{m}/dt \\ d\hat{h}/dt \\ d\hat{n}/dt \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (I_{ext} - I_{ion} - I_{Syn,i})/C_m \\ \alpha_m(\hat{V}_{m_k})(1-\hat{m}) - \beta_m(\hat{V}_{m_k})\hat{m} \\ \alpha_h(\hat{V}_{m_k})(1-\hat{h}) - \beta_h(\hat{V}_{m_k})\hat{h} \\ \alpha_n(\hat{V}_{m_k})(1-\hat{n}) - \beta_n(\hat{V}_{m_k})\hat{n} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} I_{ext} + \begin{bmatrix} 4 \\ 6 \\ 4 \\ 1 \end{bmatrix} [V_{m_1} - \hat{V}_{m_k}] \quad (4.43)$$

Con el objetivo de demostrar el buen funcionamiento del observador utilizando la derivada fraccionaria en el sentido de Riemann-Liouville a continuación se muestran los índices de desempeño y las gráficas de algunas neuronas. De acuerdo a los índices de desempeño calculados las neuronas muestran una buena sincronización (ver Tabla 4.6), lo que corrobora lo observado en las gráficas de los tres estados, los cuales visualmente se encuentran sincronizados (ver Figura 4.16).

Tabla 4.6: Índices de desempeño. Derivada fraccionaria en el sentido Riemann-Liouville $\alpha = 0.99$

Neurona	FIT	mu: Valor medio del error de simulación	S: Desviación estandar del error	ERMS: Raíz cuadrada del error medio al cuadrado
5	99.01	0.0687	0.1971	0.2087
15	93.03	0.5091	1.3773	1.4684
30	97.77	0.1559	0.4428	0.4694
45	91.36	0.6335	1.708	1.8217

De igual manera se muestran los índices de desempeño y las gráficas de algunas neuronas utilizando la derivada fraccionaria en el sentido de Atangana Baleanu Caputo con ordenes igual a 0.99 y 0.98, de acuerdo a los índices de desempeño calculados las neuronas muestran una buena sincronización (ver Tablas 4.7 y 4.8) , lo que corrobora lo observado en las gráficas de los tres estados, los cuales visualmente se encuentran sincronizados (ver Figuras 4.17 y 4.18).

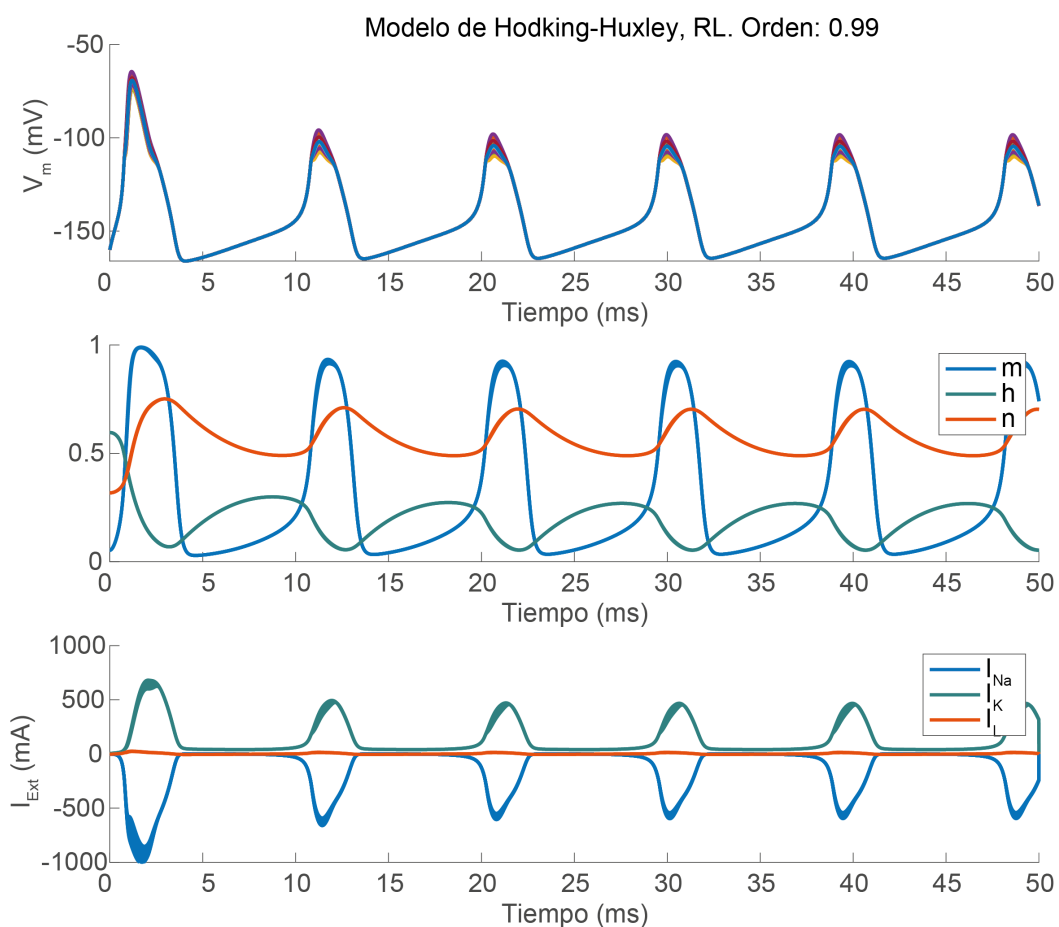


Figura 4.16: (a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), RL, $\alpha = 0.99$

Tabla 4.7: Índices de desempeño. Derivada fraccionaria en el sentido de Atangana-Baleanu $\alpha = 0.99$

Neurona	FIT	mu: Valor medio del error de simulación	S: Desviación estandar del error	ERMS: Raíz cuadrada del error medio al cuadrado
5	93.99	0.4307	1.1822	1.2582
15	98.74	0.0868	0.249	0.2636
30	97.81	0.1305	0.4392	0.4581
45	97.80	0.1502	0.4365	0.4616

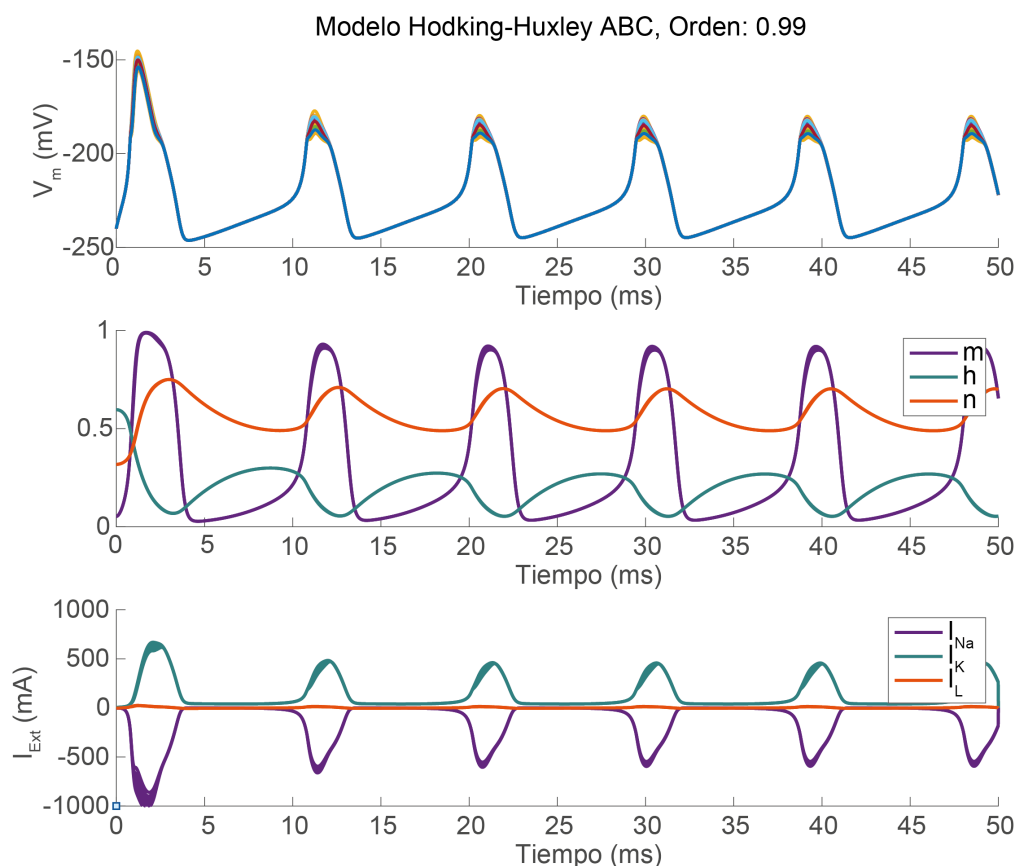


Figura 4.17: (a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), ABC, $\alpha = 0.99$

Tabla 4.8: Índices de desempeño. Derivada: Atangana-Baleanu-Caputo con $\alpha = 0.98$

Neurona	FIT	mu: Valor medio del error de simulación	S: Desviación estandar del error	ERMS: Raíz cuadrada del error medio al cuadrado
5	97.09	0.2177	0.5779	0.6175
15	93.34	0.4942	1.3225	1.4118
30	97.69	-0.1617	0.4617	0.4892
45	96.63	-0.2508	0.6702	0.7156

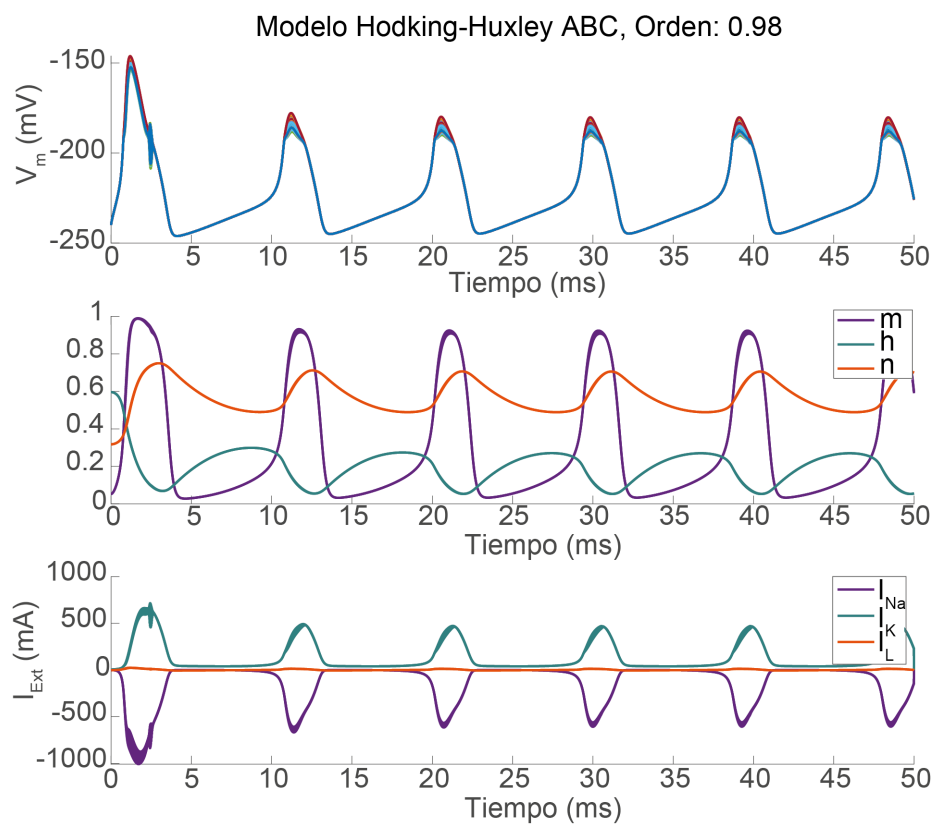


Figura 4.18: (a) Potencial de la membrana (b) Variable de estado m asociada con la corriente de activación de I_{Na} , variable de estado h asociada con la corriente de inactivación de I_{Na} y variable de estado n asociada con la corriente de activación de I_K (c) Corrientes a través de los canales de iones I_{Na} , I_K ($\mu A/cm^2$), ABC, $\alpha = 0.98$

4.3.4. Sincronización mediante un controlador adaptativo

En esta sección se diseña un control adaptativo, el cual está basado en el seguimiento de la trayectoria de un sistema maestro. Para la realización de la sincronización de una red neuronal se definen las ecuaciones diferenciales de un sistema maestro como se muestra en las siguientes ecuaciones:

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha x_1 = y_1 - ax_1^3 + bx_1^2 + J - z_1 + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [(x_j - x_1)], \quad (4.44)$$

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha y_1 = c - dx_1^2 - y_1 + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [(y_j - y_1)], \quad (4.45)$$

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha z_1 = r(s(x_1 - x_0) - z_1). \quad (4.46)$$

De la misma manera se define un número k de sistemas esclavos, lo cuales siguen el comportamiento del sistema maestro con ayuda de la estrategia de control.

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha x_k = y_k - ax_k^3 + bx_k^2 + J - z_k + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [(x_j - x_k)] + u_1, \quad (4.47)$$

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha y_k = c - dx_k^2 - y_k + \frac{\sigma_x}{2R} \sum_{j=k-R}^{j=k+R} [(y_j - y_k)], \quad (4.48)$$

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha z_k = r(s(x_k - x_0) - z_k). \quad (4.49)$$

Se define al error de sincronización de la siguiente manera:

$$e_1 = x_k - x_1. \quad (4.50)$$

En consecuencia la dinámica del error es descrita como se muestra a continuación:

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha e_1 = e_2 - a(x_k^3 - x_1^3) + b(x_k^2 - x_1^2) - e_3 + \frac{\sigma_x}{2R} \left(\sum_{j=k-R}^{j=k+R} (x_j + x_k) \right) - \frac{\sigma_x}{2R} \left(\sum_{j=k-R}^{j=k+R} (x_j + x_1) \right) + u_1. \quad (4.51)$$

En (4.52), (4.53) y (4.54) desarrolla la ecuación anterior:

$$\begin{aligned}
 {}_0^{ABC}D_t^\alpha e_1 &= e_2 - a(x_k^3 - x_1^3) + b(x_k^2 - x_1^2) - e_3 \\
 &+ \frac{\sigma_x}{2R} \left(\sum_{j=K-R}^{j=K+R} (x_j) \right) - \frac{\sigma_x}{2R} (2R(x_k)) - \frac{\sigma_x}{2R} \left(\sum_{j=K-R}^{j=K+R} (x_j) \right) + \frac{\sigma_x}{2R} (2R(x_1)) + u_1,
 \end{aligned} \tag{4.52}$$

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha e_1 = e_2 - a(x_k^3 - x_1^3) + b(x_k^2 - x_1^2) - e_3 - (\sigma_x(x_k)) + (\sigma_x(x_1)) + u_1, \tag{4.53}$$

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha e_1 = e_2 - a(x_k^3 - x_1^3) + b(x_k^2 - x_1^2) - e_3 - (\sigma_x(x_k - x_1)) + u_1. \tag{4.54}$$

Finalmente la dinámica del error está descrita en la ecuación siguiente:

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha e_1 = e_2 - a(x_k^3 - x_1^3) + b(x_k^2 - x_1^2) - e_3 - (\sigma_x(e_1)) + u_1. \tag{4.55}$$

Basado en la dinámica del error, se define la siguiente ley de control adaptativo:

$$u_1 = -e_2 + \hat{a}(x_k^3 - x_1^3) - b(x_k^2 - x_1^2) + e_3 + \sigma_x(e_1) - K_1 e_1, \tag{4.56}$$

donde \hat{a} es una estimación de a y K_1 es una constante positiva.

Para obtener la dinámica del error se reemplaza (4.56) en (4.55):

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha e_1 = -(a - \hat{a})(x_k^3 - x_1^3) - K_1 e_1. \tag{4.57}$$

Se utiliza el enfoque de Lyapunov considerando una función cuadrática para actualizar la ley de control y ajustar los parámetros estimados:

$$V(e_1, e_a) = \frac{1}{2} (e_1^2 + e_a^2). \tag{4.58}$$

Note que:

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha e_a = -\dot{\hat{a}}. \tag{4.59}$$

Diferenciando V a lo largo de la trayectoria obtenemos:

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha V(e_1, e_a) = e_1 \dot{e}_1 + e_a \dot{e}_a, \tag{4.60}$$

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha V(e_1, e_a) = -K_1 e_1^2 + e_a (-e_1(x_k^3 - x_1^3) - \dot{\hat{a}}). \tag{4.61}$$

En consecuencia, la estimación del parámetro es actualizado a través de la siguiente ley:

$${}_0^{ABC}D_t^\alpha \hat{a} = -e_1 (x_k^3 - x_1^3) + K_2 e_a. \quad (4.62)$$

Con el objetivo de demostrar el buen funcionamiento del controlador adaptativo utilizando la derivada fraccionaria en el sentido de Riemann-Liouville a continuación se muestran los índices de desempeño y las gráficas de algunas neuronas, de acuerdo a los índices de desempeño calculados las neuronas muestran una buena sincronización, (ver Figura 4.9), lo que corrobora lo observado en las gráficas de los tres estados, los cuales visualmente se encuentran sincronizados, (ver Figura 4.19).

Tabla 4.9: Índices de desempeño. Derivada fraccionaria en el sentido Riemann-Liouville $\alpha = 0.99$

Neurona	FIT	mu: Valor medio del error de simulación	S: Desviación estandar del error	ERMS: Raíz cuadrada del error medio al cuadrado
15	95.63	0.041	0.0172	0.0445
40	96.34	0.0327	0.0178	0.0372
65	97.19	0.0203	0.0201	0.0285
90	97.56	0.0079	0.0235	0.0248

4.4. Conclusiones parciales

En este capítulo se implementó un observador de alta ganancia para sincronizar neuronas con dinámica fraccionaria. Se consideró la topología maestro-esclavo para la realización de la sincronización. Las ecuaciones diferenciales fraccionarias fueron descritas por las definiciones de: Riemann-Liouville, derivados conformes no locales y operadores de Atangana-Baleanu, ambas en el sentido de Caputo. En particular, los resultados de la simulación numérica con diferentes valores de órdenes fraccionarios en el sentido Atangana-Baleanu-Caputo mostraron una buena sincronización. Esto indica que este operador con un fuerte efecto de memoria brinda una predicción precisa. Este comportamiento no se puede observar en el caso clásico, ni considerando operadores fraccionarios con leyes de potencia y exponenciales. Además, el núcleo de Mittag-Leffler no local no solo se asocia al tiempo sino a la distribución probabilística, como pueden describirse dos propiedades distributivas, la gaussiana y la no gaussiana. Los resultados de la simulación mostraron que los modelos Hindmarsh-Rose y Hodgking-Huxley pueden sincronizarse en diferentes escenarios caóticos usando diferentes órdenes fraccionarios. Este hecho hace que el observador fraccionario de alta ganancia sea una excelente opción para sincronizar estados de quimera.

Los modelos de orden fraccionario descritos por las derivadas de Atangana-Baleanu han mostrado ventajas sobre los modelos clásicos al agregar características inherentes

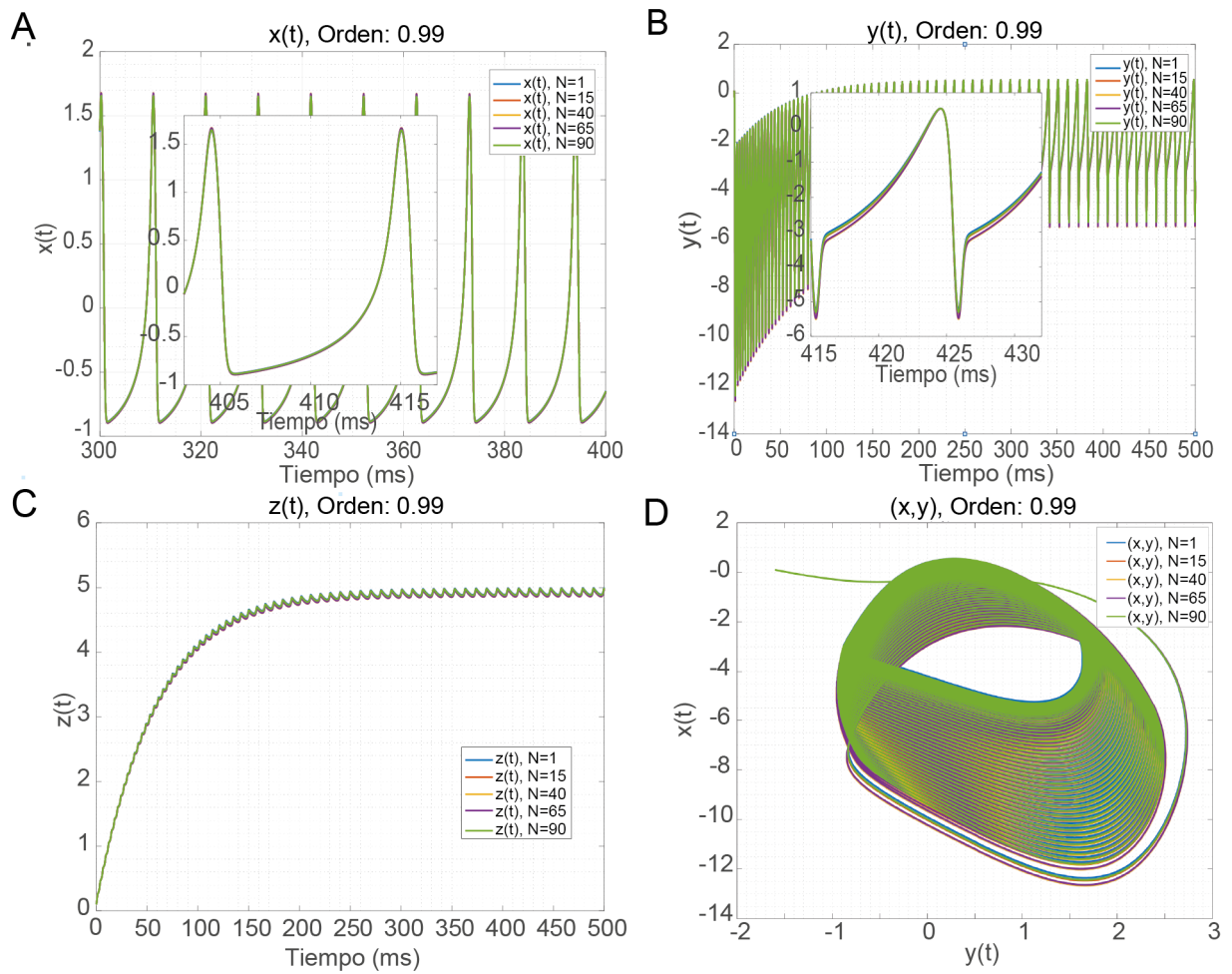


Figura 4.19: Derivada fraccionaria en el sentido Riemman-Liouville: $\alpha = 0.99$ $x(t)$: Potencial de la membrana $y(t)$: Conductancias eléctricas de las principales corrientes de iones a través de la membrana. $z(t)$: La lenta variación de la corriente. Diagrama de fase x, y , RL, $\alpha = 0.99$

a los sistemas o procesos como difusión anómala, fenómenos biológicos y muchas otras ocurrencias físicas con cambios repentinos sin estado estacionario, también estos modelos incluyen efectos de memoria, particularmente para nuestro modelo, esto permite una mejor representación de la dinámica y sincronización de las neuronas. Los estados de quimera están relacionados con la falta de sincronía en el potencial de la membrana en una red de neuronas acopladas.

Posteriormente, se logró la sincronización de una red neuronal mediante el diseño de un control adaptativo basado en la incertidumbre de los parámetros de acoplamiento en los estados x , e y . El controlador se basó en la función de Lyapunov y se desarrollaron simulaciones utilizando diferentes órdenes de la derivada y número de neuronas. Los resultados mostraron la efectividad de la metodología propuesta.

Capítulo 5

Circuito electrónico de una neurona con dependencia histórica

Nuestro principal interés es implementar un modelo de neurona de hardware (HN) de impulsos eléctricos que pueda reproducir descargas explosivas (bursting) que representan la memoria en una red neuronal, para lograr dicho objetivo se hará uso de supercapacitores en la rama del potasio del modelo de Hodgkin-Huxley.

Los supercapacitores son dispositivos de almacenamiento de alta energía. Tradicionalmente, estos condensadores se han modelado utilizando circuitos RC para describir su comportamiento en bandas de frecuencia amplias, con bandas de frecuencia más grandes que requieren una mayor cantidad de parámetros [84].

$$Z(s) = \frac{b_3 s^3 + b_2 s^2 + b_1 s + b_0}{B_3 s^3 + B_2 s^2 + B_1 s + B_0} \implies Z(s) = R_s \frac{1}{C_\alpha s^\alpha}. \quad (5.1)$$

5.1. Análisis del circuito del modelo de Hodgkin-Huxley

Se tomó como base el circuito propuesto en [59], que se muestra en la Figura 5.1, el cual tiene cuatro ramas como en el circuito equivalente de la ecuación de Hodgkin-Huxley: V_m , C_m , R_L , E_L y I_{ext} representan el potencial de membrana, la capacitancia de la membrana, la resistencia de fuga, el potencial de fuga de equilibrio de Nernst y la entrada de la corriente inyectada.

E_{Na} y E_K corresponden a los potenciales de equilibrio de Nernst de sodio y potasio. El voltaje de corte del transistor T_1 actúa como el umbral de excitación. La corriente iónica de sodio I_{Na} se activa cuando el potencial de membrana V_m la excede. La corriente iónica de potasio I_K se activa cuando V_n en la figura excede el voltaje de corte del transistor T_3 .

El proceso se resume en los siguientes pasos:

1. I_{ext} carga C_m hasta que V_m excede el voltaje de corte de T_1 ;

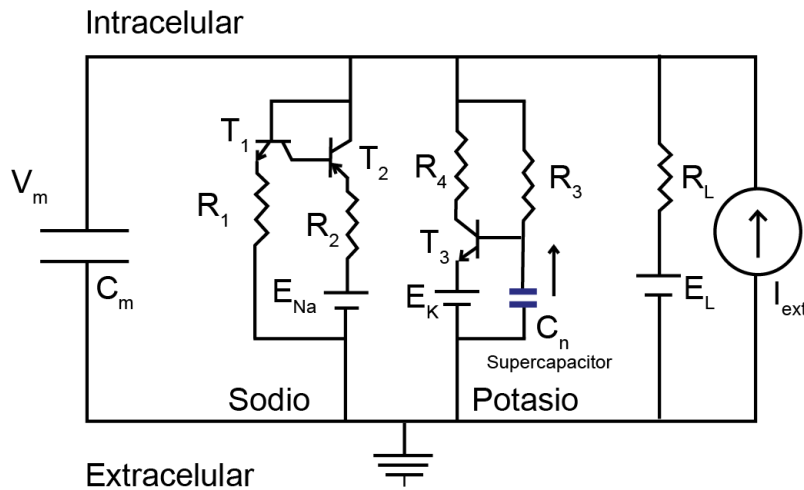


Figura 5.1: El circuito clásico de Hodgkin-Huxley tiene cuatro ramas donde cada parte del circuito es equivalente a una parte del modelo, en la primera rama V_m y C_m son el potencial de membrana y la capacitancia de la membrana, en la última rama R_L , E_L e I_{Ext} son la resistencia de fuga, el potencial de equilibrio de fuga de Nernst y la corriente de entrada. Y las dos unidades en el medio son las unidades de activación de la corriente de sodio y potasio donde E_{Na} y E_K son los potenciales de equilibrio de Nernst.

2. T_1 Se activa;
3. T_2 también se activa;
4. I_{Na} que se libera de la fuente de E_{Na} al interior de la membrana carga C_m , y como resultado, V_m se vuelve más positivo hacia E_{Na} (generación de potencial de acción);
5. I_{Na} carga C_n más lento que C_m ;
6. V_n se desplaza hacia arriba hasta que excede el voltaje de corte de T_3 ;
7. T_3 es encendido;
8. V_m se desplaza rápidamente hacia abajo por I_K del colector al emisor de T_3 . Como resultado, V_m varía repentinamente hacia abajo hacia E_K .

Se implementaron dos circuitos con componentes electrónicos que incorporaron la dinámica clásica y fraccionaria en la rama del potasio del modelo de Hodgkin-Huxley utilizando supercapacitores.

Los valores seleccionados para la implementación del circuito fueron los siguientes:

$$\begin{array}{llll} R_L = 100K\Omega, & R1 = 100\Omega, & E_{Na} = 5V, & R3 = 674\Omega, \\ E_L = 0V, & R2 = 100\Omega, & R3 = 1K\Omega, & E_K = 1.1V. \end{array}$$

En el circuito propuesto, al capacitor que controlaba la corriente de potasio se le agregaron cinco supercapacitores en serie con una capacitancia total de $9mF$.

Se realizaron diferentes pruebas modificando la corriente inyectada en cada uno de los circuitos y adicionalmente se realizaron pruebas el circuito con comportamiento clásico.

5.1.1. Entrada de corriente constante

Se ha demostrado que los modelos de espigas con dinámica de orden fraccionaria reproducen una amplia gama de resultados experimentales en neuronas corticales de mamíferos. Las neuronas que realizan una diferenciación fraccionaria de su entrada tienen propiedades de codificación óptimas y podrían aumentar su capacidad computacional. A continuación, mostramos los resultados de la implementación de un circuito electrónico que incorpora el orden fraccionario en el modelo de Hodgkin-Huxley para estudiar la dependencia de la historia. La dinámica de orden fraccionaria se realiza mediante el uso de supercapacitores en la conductancia de potasio. Los supercapacitores tienen tiempos de carga muy largos que muestran la dinámica y la memoria de la ley de potencia. Los supercapacitores caen en el régimen de elementos eléctricos con memoria [63].

La conductancia eléctrica dependiente de la historia puede aumentar la diversidad de formas y patrones de espigas. Cuando un circuito neuronal clásico es estimulado con corriente constante, genera espigas regulares. Sin embargo, cuando el supercapacitor está activo, la actividad de picos puede estallar y cambiar con el tiempo (Figura 5.2) y, en consecuencia, el circuito dependiente de la historia tiene respuestas no lineales, lo que se refleja en el intervalo entre picos (ISI) y la tasa de disparos (IFR) (Figura 5.3).

Después de incorporar supercapacitores en el modelo Hodgkin-Huxley fraccionario, la neurona siguió patrones complejos en el comportamiento de las espigas en respuesta a la corriente constante. La neurona tenía dos regímenes de espigas. El circuito produjo disparos tónicos en respuesta a baja corriente de entrada. Determinamos una transición a un segundo estado que depende de la magnitud de la corriente de entrada y la resistencia asociada con la conductancia de potasio. Este estado se caracterizó por la generación de patrones de disparo no estacionarios (ráfagas). La actividad de las espigas muestra un comportamiento de estallido (bursting). Calculamos el tiempo de duración de las explosiones. Este análisis muestra que el histograma de tiempos de ráfagas sigue una ley de potencias (Figura 5.4), que se asemeja al comportamiento de las avalanchas en criticalidad. Al aumentar la corriente de entrada, todos los picos mostraron potenciales pseudo-meseta (pseudu-plateau).

Las propiedades de este complejo régimen de espigas existen en sistemas de reverberación o criticalidad [85]. Sin embargo, esto tiene lugar debido a la excitabilidad interna de la neurona y no por la estructura de una red neuronal. Además, la duración de este

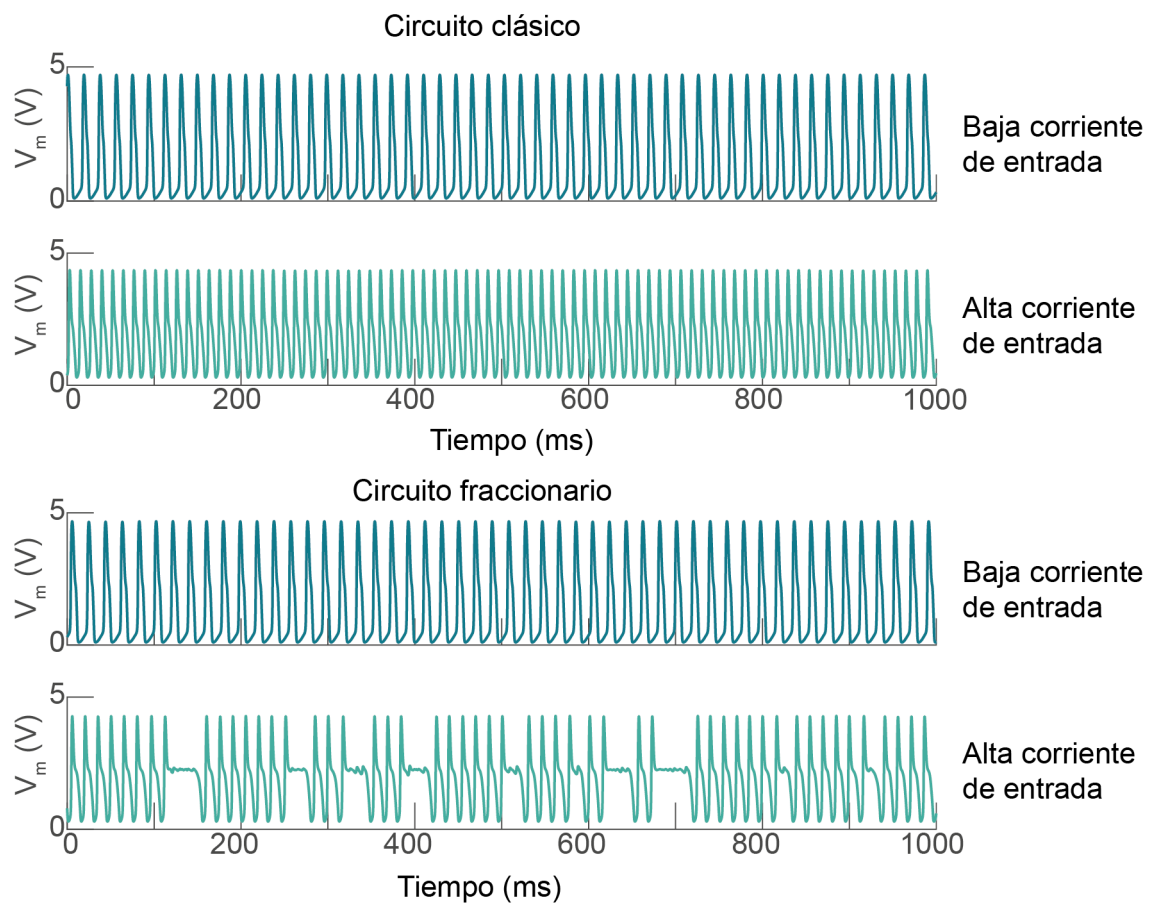


Figura 5.2: Potencial de la membrana en el circuito Hodgkin-Huxley clásico y fraccionario para diferentes corrientes de entrada.

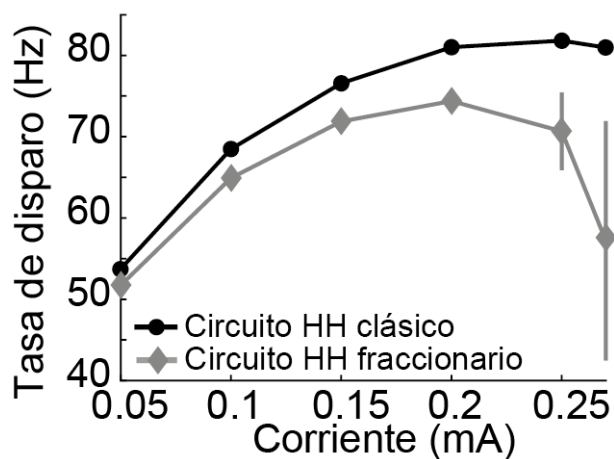


Figura 5.3: Tasa de disparo (IFR) para diferente corrientes de entrada.

complejo proceso de excitación es mucho más larga, hasta 30 minutos. Un circuito idéntico que usa capacitores normales generó picos regulares o no dispara. Nuestros análisis muestran que las propiedades dependientes de la historia del capacitor fraccionario permiten que el modelo simplificado de Hodgkin-Huxley produzca patrones de espigas complejos.

El estallido (bursting) es un estado dinámico en el que una neurona dispara repetidamente grupos discretos de espigas. Cada ráfaga de este tipo es seguida por un período de inactividad antes de que ocurra la siguiente ráfaga.

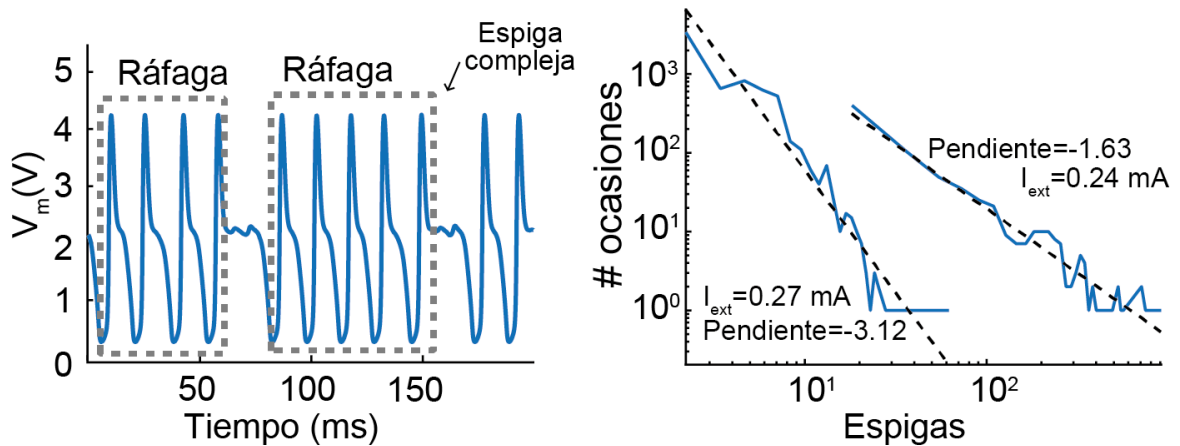


Figura 5.4: (Izquierda) Para una corriente de entrada alta, el modelo HH de orden fraccionario produce lo que llamamos espigas complejas (Derecha) Avalanchas neuronales en el circuito Hodgkin-Huxley fraccionario.

Un retrato de fase es un diagrama de un estado del sistema contra otro. En los siguientes retrato de fase (ver Figura (5.5)), estamos trazando el estado del voltaje de membrana contra el cambio de voltaje en cada segundo, aplicamos baja corriente al modelo fraccionario, en el cual las espigas tienen un comportamiento constante, podemos observar trayectorias semejantes a un ciclo límite, para alta corriente al modelo fraccionario, en el cual la señal presenta ráfagas, podemos observar trayectorias semejantes a un ciclo límite con atractor.

Los modelos de dinámica neuronal generalmente exhiben una cantidad de atractores estables e inestables en el retrato de fase que representan estados de reposo. Cuando el sistema está suficientemente perturbado por estímulos de entrada, puede seguir un camino de retorno complejo al atractor estable que representa un potencial de acción. En las neuronas con rafagas, estos espacios dinámicos se bifurcan entre los modos de reposo y de explosión de espigas según la dinámica del sistema. Estas dos bifurcaciones pueden tomar muchas formas y la elección de la bifurcación, tanto de inactiva a explosiva como de explosiva a inactiva, puede afectar los aspectos conductuales de las rafagas.

En la Figura 5.6, se graficó la entropía de difusión para el circuito con dinámica clásica y podemos ver como la pendiente está muy cercana a 0.5 para las todas las corrientes de

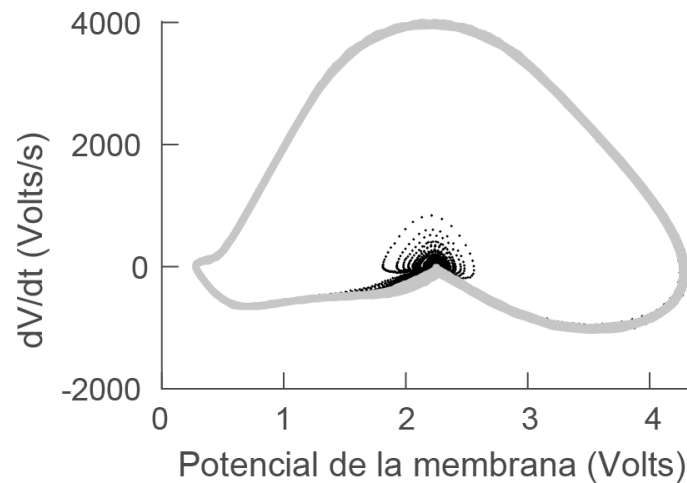


Figura 5.5: Retrato de fase.

entrada. Para el circuito con dinámica fraccionaria, la pendiente está muy cercana a 0.5 para la corriente de entrada baja, una pendiente de 0.5 se trata de una señal que presenta el fenómeno de difusión clásica, sin embargo conforme subimos la corriente la entropía de difusión aumenta notablemente, lo que nos habla de un circuito con mayor memoria (superdifusión) y dinámica fraccionaria. Un análisis de entropía de difusión de la tasa de disparo instantánea muestra que la actividad de picos es el resultado de la dependencia histórica [15]. La dependencia histórica es una propiedad fundamental de la dinámica del orden fraccionario [86].

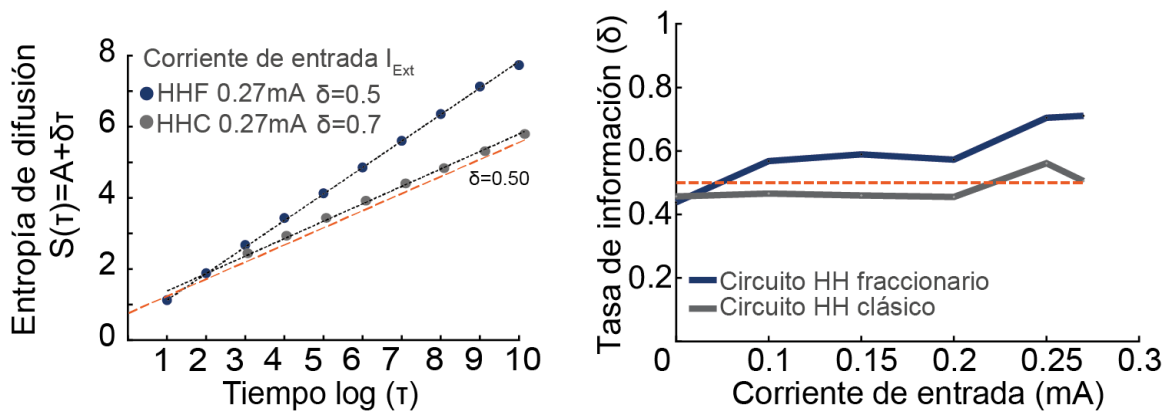


Figura 5.6: (Izquierda) Entropía de difusión en el circuito Hodgkin-Huxley clásico y fraccionario para corriente de entrada alta. (Derecha). Tasa de información en la entropía de difusión para diferentes corrientes de entrada.

5.1.2. Respuesta del circuito a entradas oscilatorias.

Se realizaron pruebas con entradas de tipo oscilatorio para cuantificar las propiedades de sub-umbral de una neurona al régimen de excitación, se utilizó una señal sinusoidal de frecuencia variable como entrada ([87], [88]). La amplitud del potencial de membrana disminuye a medida que disminuye la frecuencia de la corriente de entrada (ver Figura 5.7).

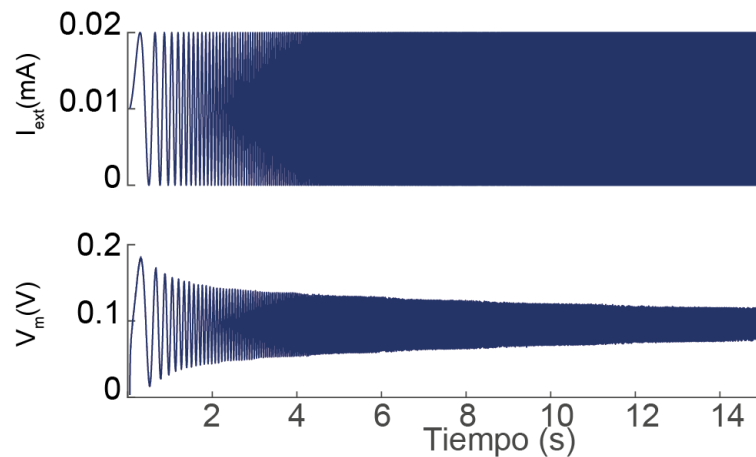


Figura 5.7: Potencial de la membrana en respuesta a una señal de frecuencia variable (I_{Ext}).

La relación entre entrada y salida se realizó calculando la magnitud de la impedancia en el dominio de la frecuencia, el pico de la impedancia se produce a la frecuencia más baja y el circuito no presenta resonancia, con respecto a la fase siempre es negativa, lo que indica las oscilaciones del voltaje de salida siguen a la corriente de entrada (ver Figura 5.8).

En la Figura 5.9 podemos ver la respuesta de la neurona a una señal sinusoidal a diferentes amplitudes (CA) y corrientes de CC. Se puede observar que cuando la entrada supera la corriente de umbral el voltaje en la membrana presenta ráfagas de espigas. En las entradas de supra-umbral, la respuesta a la entrada oscilatoria depende de la magnitud de CC y CA, dicho comportamiento se presenta también en algunas especies de anguilas eléctricas [89].

La tasa de disparo en función al período de una entrada oscilatoria en corriente continua (CC) baja, muestra un defasamiento observado teóricamente en una diferenciación fraccionaria (Ver Figura 5.10), resultados observados en células corticales y cerebelosas de mamíferos ([90] [91], [92]).

Sin embargo, no es completamente una derivada fraccionaria de la frecuencia de entrada, sino una combinación de los comportamientos clásicos y fraccionarios. En CC alta, la respuesta del circuito fraccionario de Hodgkin-Huxley fHH se describe como una segunda derivada de la entrada (desplazamiento de 180°) el cual es independiente del período de la

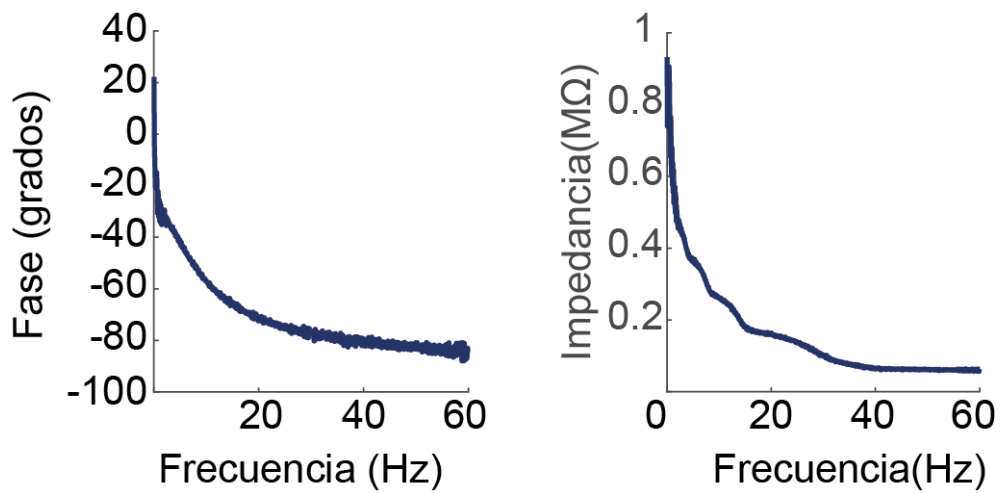


Figura 5.8: Magnitud de la impedancia y fase en el dominio de la frecuencia de la relación entre la entrada y la salida

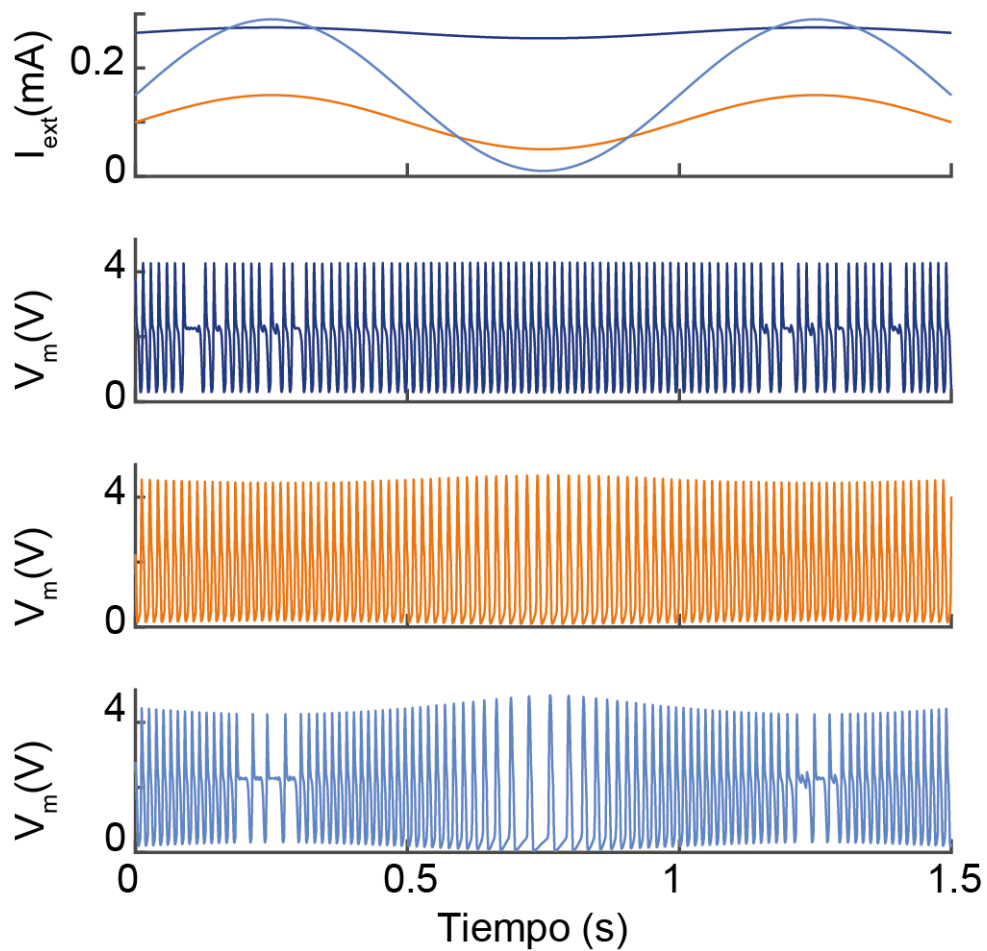


Figura 5.9: Espigas del potencial de la membrana a diferentes señales de tipo sinusoidal.

entrada. (Ver Figura 5.10), replicando los resultados observados en las anguilas eléctricas (weakly electric fish) [93].

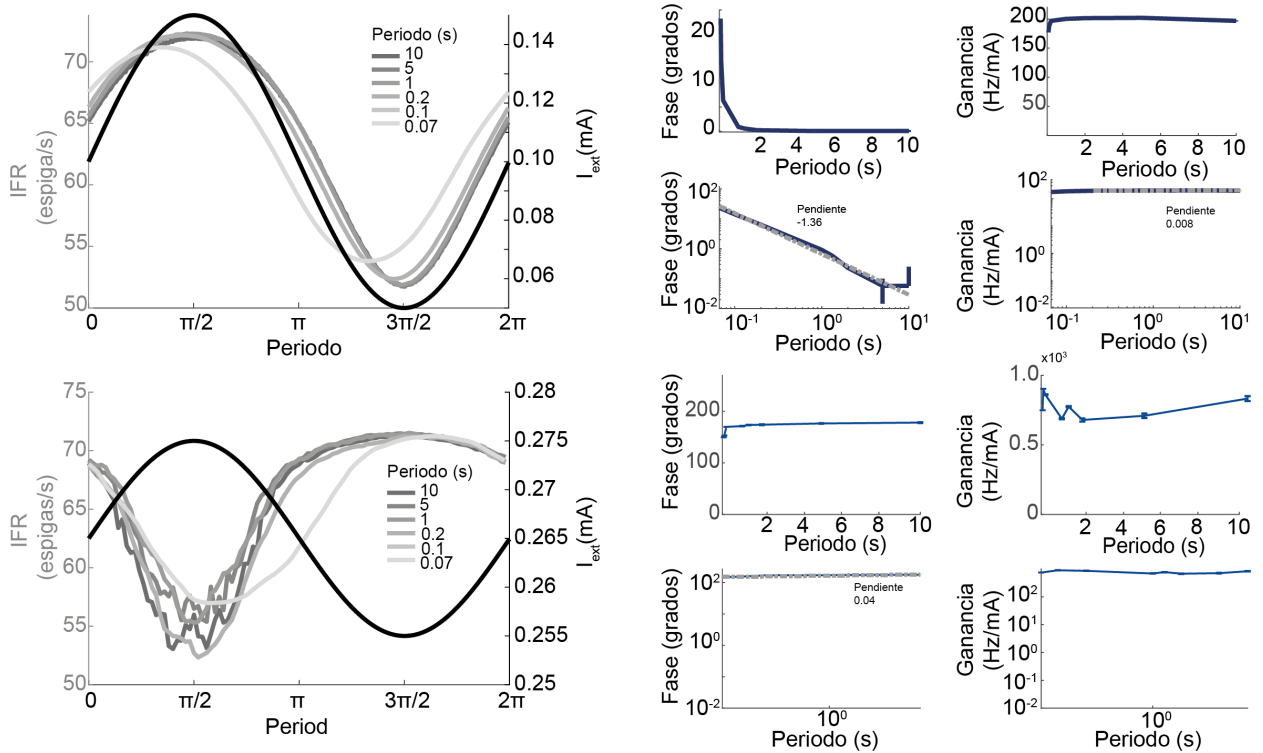


Figura 5.10: (Arriba). Las respuestas de la tasa de disparo a la entrada sinusoidal, baja corriente CC. Fase y ganancia entre entrada e IFR. (Abajo) Las respuestas de la tasa de disparo a la entrada sinusoidal, alta corriente CC. Fase y ganancia entre entrada e IFR

El circuito de Hodgkin-Huxley fraccionario muestra adaptación a la entrada cuadrada de diferentes períodos. La adaptación a la fase ascendente del ciclo muestra la misma adaptación de ley de potencia independientemente del período (Figura 5.11), ambas vistas tanto en las respuestas corticales como en respuestas en la anguila eléctrica [94].

Las respuestas de la tasa de disparo a entradas cuadradas y oscilatorias tienen propiedades de diferenciación fraccionaria y reproducen las respuestas de tasa de disparo registradas en anguilas eléctricas (weakly electric fish). Se comprobó que se realiza una diferenciación fraccionaria de la información sensorial natural.

5.1.3. Circuito CMOS.

El supercapacitor fue reemplazado por un circuito integrado que tiene programada la derivada fraccionaria de orden α , se aplicó una corriente de entrada constante de 0.5mA a

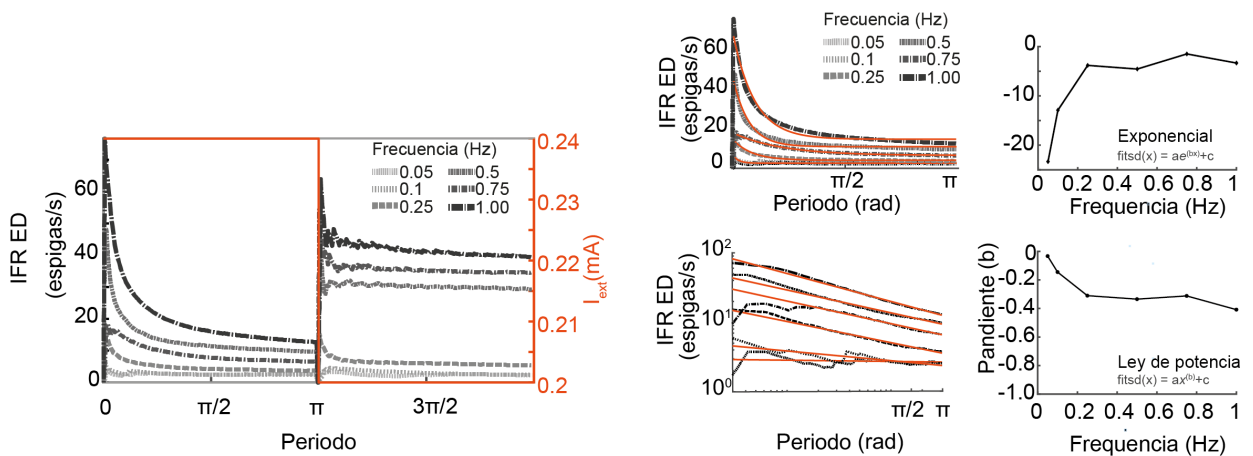


Figura 5.11: A) Las respuestas de la tasa de disparo a la entrada cuadrada. (Arriba) Ajuste de adaptación en términos de función exponencial. (Abjao) Ajuste de adaptación en términos de función de ley de potencia.

3mA. Según las pruebas realizadas, el circuito CMOS presenta un comportamiento similar al circuito con supercapacitores. En la Figura 5.12: A-B. Podemos ver un estallido cuando el circuito tiene una alta corriente de entrada y la dispersión en el IFR aumenta a medida que aumenta la corriente. En la Figura 5.12: C-D. el circuito presenta avalanchas y la tasa de información o pendiente en la entropía de difusión aumenta a medida que aumenta la corriente de entrada .

5.2. Implementación de 2 neuronas

Investigamos las propiedades de las redes pequeñas, conectamos dos circuitos fraccionarios de Hodgkin-Huxley para estudiar el efecto de la dependencia histórica en la dinámica de la red. Las neuronas cuentan con conexiones sinápticas inhibitorias recíprocas ($I_{sin,k}$), dependiente de la actividad de las espigas de la neurona vecina (ver Figura 5.15). Ambas neuronas recibieron corriente CD ($I_{Ext,k}$). Calculamos la tasa de activación promedio para ambas neuronas. Luego administramos un pre-estímulo (I_{stim}) a una neurona (neurona de entrada) y monitoreamos la neurona oculta. Se realizó el monitoreo en el cambio del número de espigas en ambas neuronas (ver Figura 5.13).

El estímulo a la neurona de entrada que consiste en una corriente negativa de 30 segundos que inhibe la generación de rafagas o estallidos (caso1). Después del estímulo, las neuronas reanudan la generación de rafagas, pero ambas mostraron una disminución en el número de picos. Esta disminución fue de larga duración en la neurona de entrada (más de 600 segundos después de la estimulación). La neurona oculta muestra una disminución que vuelve al pico normal después de 200 segundos (ver Figura 5.15).

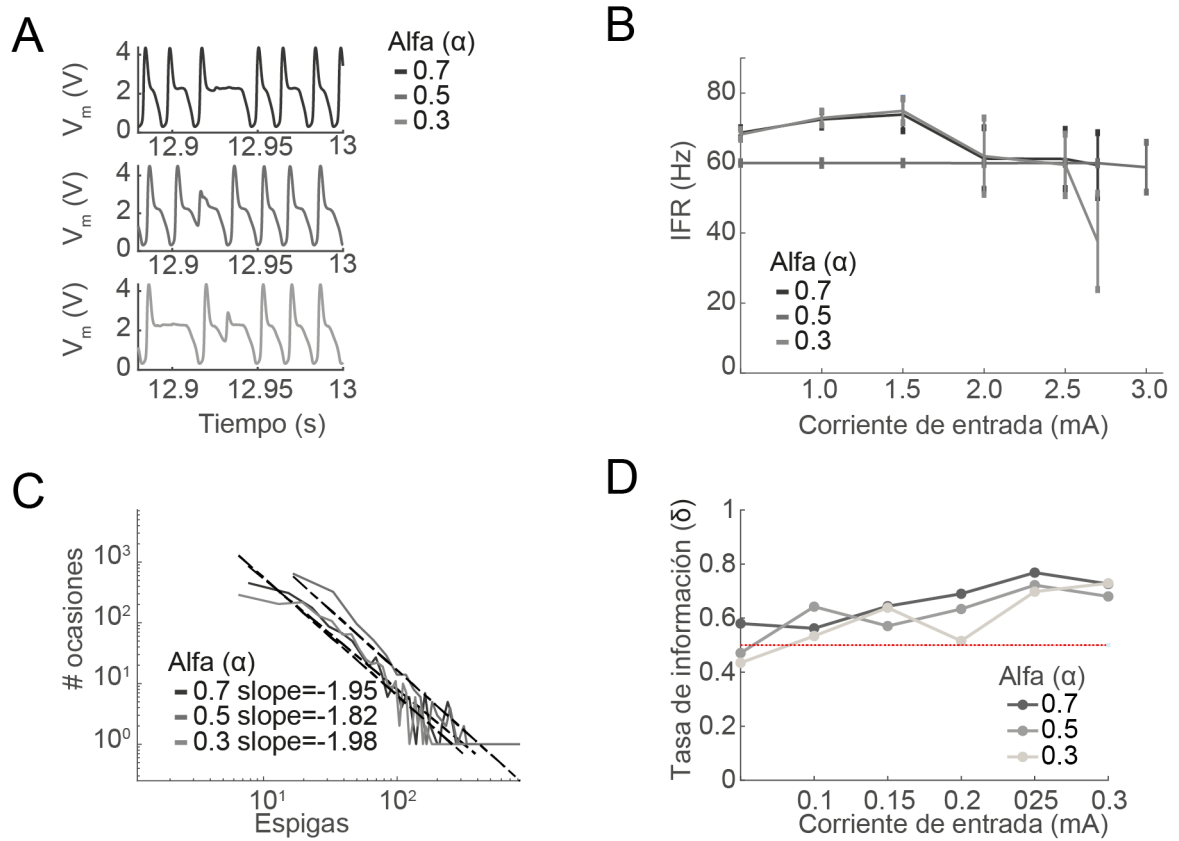


Figura 5.12: A. Potencial de membrana, B. IFR, C. Avalanchas y D. Tasa de información en entropía de difusión para diferentes valores α .

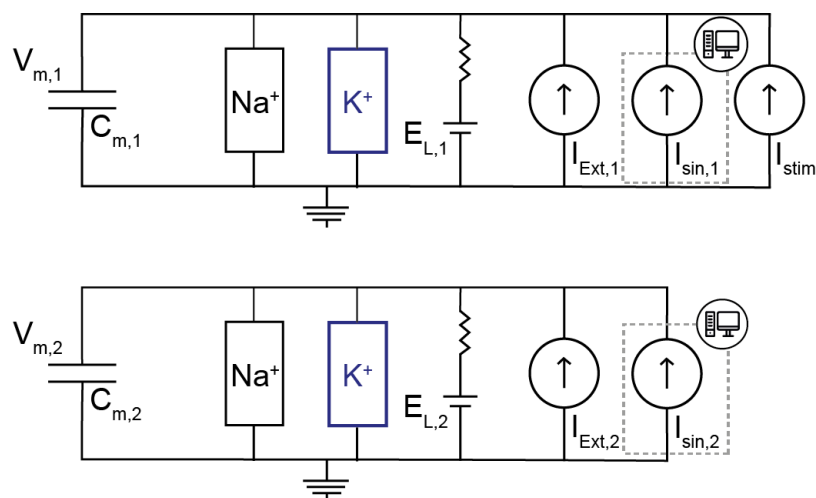


Figura 5.13: Circuito electrónico de 2 neuronas acopladas con dinámica fraccionaria.

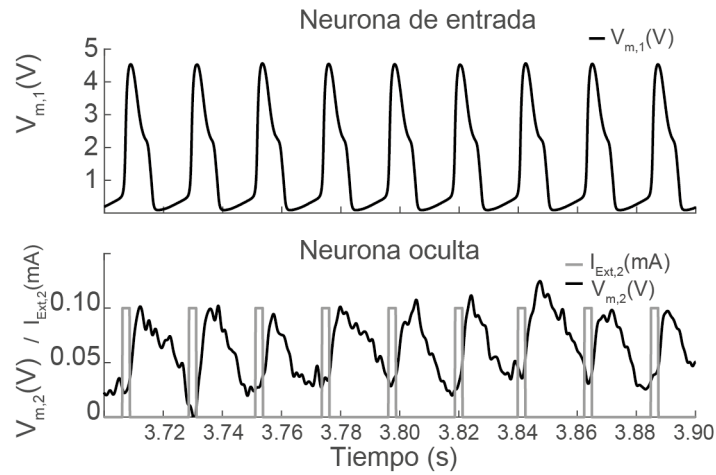


Figura 5.14: Ejemplo de estímulo dependiente de las espigas de la neurona vecina.

Luego repetimos esto agregando un segundo estímulo 300 segundos después del primero (caso 2). Esto extendió el tren inhibitorio en ambas neuronas. Este comportamiento no se observa en la red clásica de Hodgkin-Huxley y es consistente con nuestras predicciones de modelado.

5.2.1. Anguila eléctrica

Realizamos un experimento equivalente en neuronas piramidales de peces eléctricos vivos, que muestran propiedades derivadas fraccionarias. Realizamos una entrada de enmascaramiento y monitoreamos múltiples neuronas usando una sonda de neuropíxeles. Esto muestra que las neuronas muestran una disminución a largo plazo en sus picos similar a nuestro trabajo de modelado y y del circuito fraccionario de Hodgkin-Huxley. (Ver Figura 5.16).

La anguila eléctrica (weakly electric fish) realiza una diferenciación fraccionada de las entradas sensoriales naturales, lo que indica una codificación óptima. Comparamos las respuestas de nuestro circuito con dependencia histórica con la anguila eléctrica a la misma frecuencia en la corriente de entrada, (ver Figura 5.17).

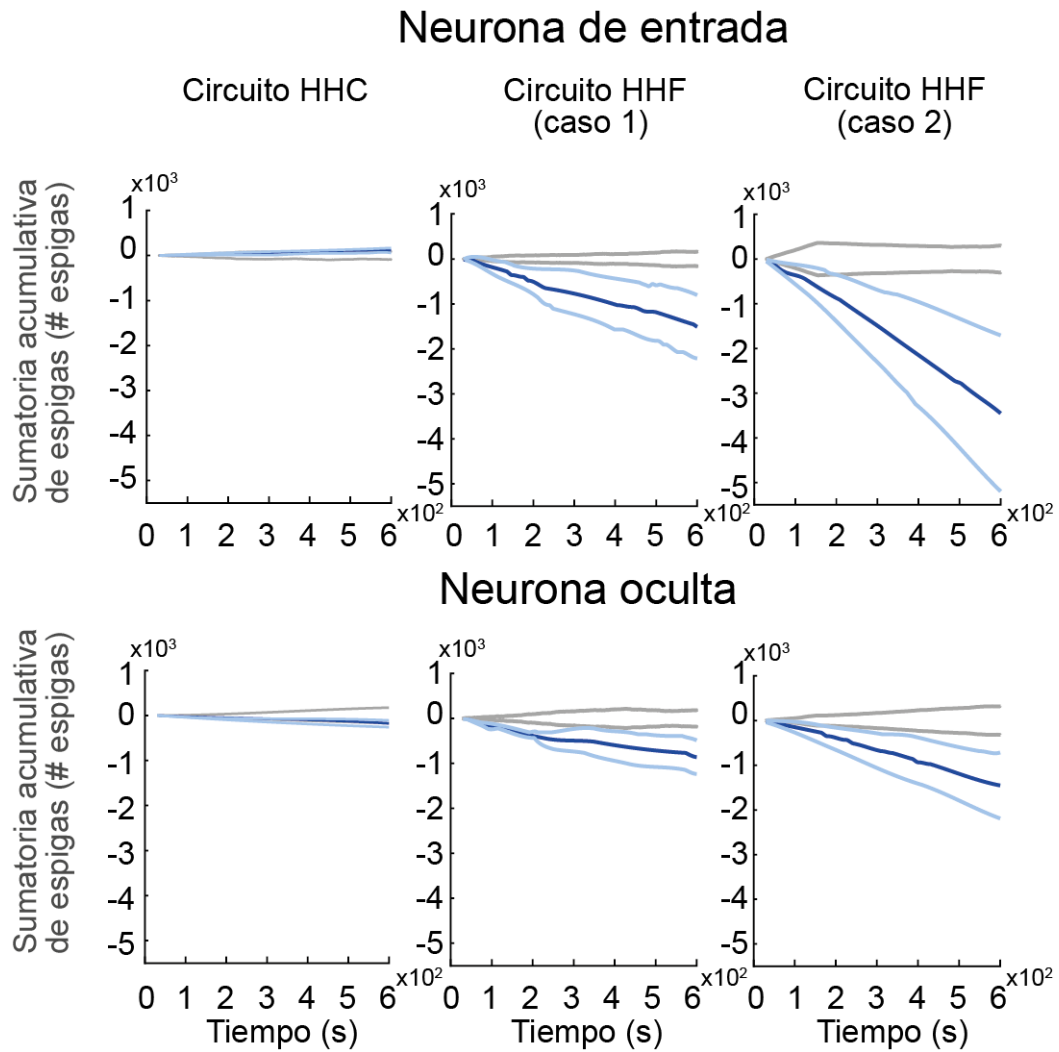


Figura 5.15: Diferencia de espigas acumuladas. (Izquierda) Circuito de Hodgkin-Huxley clásico con un estímulo. (Centro) Circuito de Hodgkin-Huxley fraccionario con un estímulo. (Derecha) Circuito de Hodgkin-Huxley fraccionario con dos estímulos.

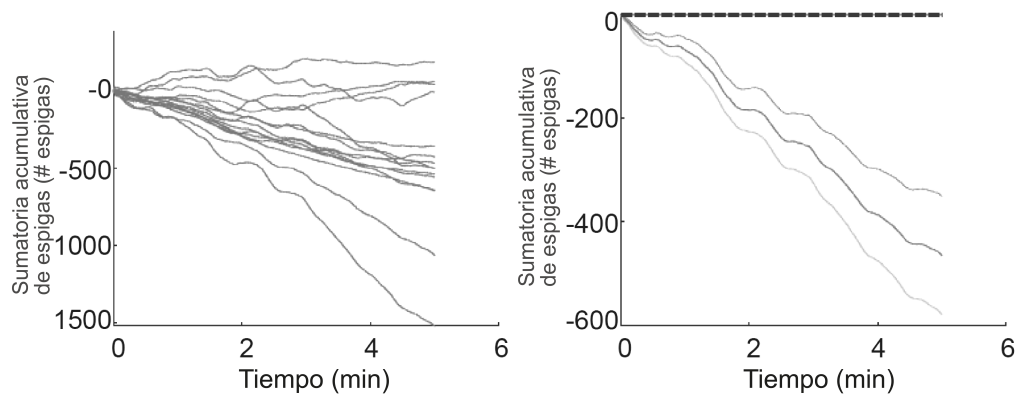


Figura 5.16: Diferencia de picos acumulados. (Izquierda) Post-estímulo promedio de neuronas seleccionadas. (Derecha) Respuesta promedio

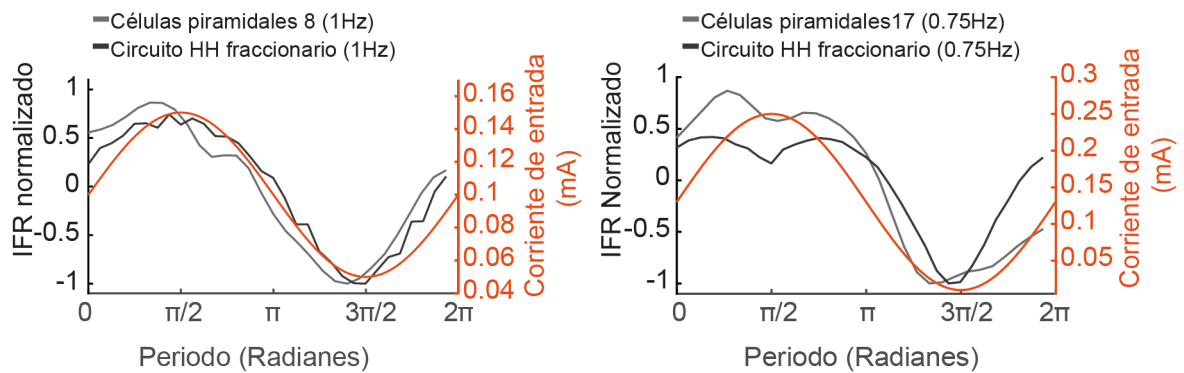


Figura 5.17: Tasa de disparo instantánea en respuesta a una entrada de onda sinusoidal a diferentes frecuencias (naranja) (Izquierda) frecuencia 1Hz, (Derecha) frecuencia 0.75Hz.

5.3. Conclusiones parciales

Los modelos de potenciales de acción con dinámica de orden fraccionaria reproducen una amplia gama de resultados experimentales en neuronas corticales de mamíferos. Las neuronas que realizan una diferenciación fraccionaria de su entrada tienen propiedades de codificación óptimas, en particular la distribución de estímulos naturales, y podrían aumentar su capacidad computacional. En este capítulo se presentaron los resultados de la implementación de un circuito eléctrico que incorpora el orden fraccionario en el modelo de Hodgkin-Huxley para estudiar la dependencia histórica.

El circuito de Hodgkin-Huxley fraccionario produce respuestas complejas de potenciales de acción debido a la dependencia histórica en la conductancia de potasio de Hodgkin-Huxley fraccionario reproduce respuestas de diferentes organismos, nuestros resultados demuestran que las neuronas con dinámica de orden fraccionario se realiza un comportamiento no lineal que generalmente se atribuye a arquitecturas o interacciones de redes complejas.

La dinámica observada va más allá de las propiedades clásicas de los componentes eléctricos y es el resultado de la dependencia de la historia. Dado que la diferenciación fraccionaria neuronal se encuentra en múltiples especies, este proceso podría ser un mecanismo general de codificación óptima en la naturaleza.

Capítulo 6

Conclusiones

6.1. Conclusiones generales

En este trabajo de investigación se ha demostrado que las neuronas con dinámica de orden fraccionario realizan un comportamiento no lineal que generalmente se atribuye a arquitecturas o interacciones de redes complejas legítimas. La dinámica observada va más allá de las propiedades clásicas de los componentes eléctricos y es el resultado de la dependencia de la historia. Dado que la diferenciación fraccionaria neuronal se encuentra en múltiples especies, este proceso podría ser un mecanismo general de codificación óptima en la naturaleza.

En la realización de esta tesis se llevó a cabo la codificación de dos modelos de redes neuronales biológicas basados en el potencial de la membrana con dinámica fraccionaria y se implementaron dos métodos de sincronización basados en observadores y un controlador adaptativo como aplicación en el tratamiento basado en la estimulación cerebral profunda obteniendo buenos resultados de acuerdo a los índices de desempeño.

Se realizó el diseño de los observadores en los modelos de Hindmarsh-Rose y Hodgkin-Huxley, con el objetivo de demostrar el buen funcionamiento del observador se realizó el cálculo de los índices de desempeño para ciertas neuronas ($k = 15, 40, 65, 90$ para el primer modelo y $k = 5, 15, 30, 45$ para el segundo modelo), lo que demostró que las neuronas tienen una buena sincronización. Finalmente, se corroboró la sincronización visualmente con las gráficas de los estados.

Adicionalmente, se realizó un controlador adaptativo para el modelos de Hindmarsh-Rose dando buenos resultados de acuerdo a los índices de desempeño, obteniendo FITs mayores a 97. De igual manera, se comprobó la sincronización con las gráficas de los estados.

Al utilizar controladores y observadores fraccionarios se tuvo como ventaja la posibilidad de ampliar los grados de libertad o parámetros de ajuste, incluyendo además de las ganancias, los órdenes de derivación e integración.

Se implementó un circuito electrónico con dependencia histórica capaz de igualar el comportamiento de una red neuronal en criticalidad.

Se realizaron diferentes pruebas con corrientes de entrada como de corriente constante, de tipo sinusoidal y cuadrada, y se analizaron los voltajes de la membrana con diferente métodos estadísticos.

Se realizó el análisis de la información que pueden proporcionar las espigas del potencial de la membrana (v_m) basado en el tiempo entre espigas (ISI) y la tasa de disparo instantánea (IFR) mediante el cálculo de avalanchas y su relación con la derivada fraccionaria y se realizó el cálculo de la entropía de difusión para corroborar la existencia de memoria en la neurona.

Se compararon los resultados con datos obtenidos en neuronas reales y se corroboró que la anguila eléctrica (weakly electric fish) realiza una diferenciación fraccionaria de las entradas sensoriales naturales, lo que indica una codificación óptima.

Cuando un circuito neuronal clásico se estimula, genera picos regulares, sin embargo, cuando el supercapacitor con dinámica fraccionaria está activo, la actividad de picos puede estallar y cambiar con el tiempo, en consecuencia, el circuito es dependiente de la historia y tiene respuestas no lineales.

6.2. Aportaciones

- La obtención de un circuito neuronal con dependencia histórica nos proporciona el procesamiento en tiempo real. Por lo tanto, puede ser adecuado para estudiar una dinámica de red neuronal a gran escala cuando muchos modelos neuronales de hardware están conectados entre sí y cuyo procesamiento en simulación podría llevar horas o días.
- La interpretación física de cada parámetro de un modelo es bastante obvia y, en algunos casos, se asocia fácilmente con cantidades electrofisiológicas de membranas.
- Se pueden lograr experimentos con el circuito y análisis matemáticos para una mejor comprensión de la dinámica y la obtención de aplicaciones de utilidad en el área de la medicina.

6.3. Trabajos futuros

- (a) Realizar pruebas con diferentes corrientes de entrada y analizar y comparar con las espigas de neuronas reales de laboratorios con colaboración.
- (b) Implementar físicamente los métodos de sincronización de redes neuronales y diseñar un prototipo.
- (c) Construir un circuito electrónico del modelo Integrate and fire para obtener diferentes dinámicas fraccionarias.

- (d) Implementar y realizar el análisis del circuito electrónico y comparar con neuronas biológicas reales.
- (e) Realizar aplicaciones en el area de la ingeniería neuromórfica, por ejemplo utilizando sistemas neuromemristivos los cuales son una subclase de los sistemas de computación neuromórficos que se enfocan en el uso de memristores para implementar plasticidad neuronal.

Bibliografía

- [1] E Kandel, T Jessel, and J Schwartz. Principios de neurociencia, seccion vi y ix, editorial mcgraw-hill, 2001.
- [2] Gordon M Shepherd. *The synaptic organization of the brain*. Oxford university press, 2004.
- [3] A.C. Damask. *Synapse, Neuron, Brain*. Medical physics. Elsevier Science, 2012.
- [4] Costa M Colbert and Enhui Pan. Ion channel properties underlying axonal action potential initiation in pyramidal neurons. *Nature neuroscience*, 5(6):533–538, 2002.
- [5] Bruce P Bean. The action potential in mammalian central neurons. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(6):451–465, 2007.
- [6] Michael H Grider, Rishita Jessu, and Carolyn S Glaubenskle. Physiology, action potential. 2019.
- [7] Maarten H.P. Kole and Greg J. Stuart. Signal processing in the axon initial segment. *Neuron*, 73(2):235–247, 2012.
- [8] Neural coding. *Neuron*, 26(3):563–566, 2000.
- [9] Christopher Kello, Bryan Kerster, and Eric Johnson. Critical branching neural computation, neural avalanches, and 1/f scaling. In *Proceedings of the Annual Meeting of the Cognitive Science Society*, volume 33, 2011.
- [10] Janina Hesse and Thilo Gross. Self-organized criticality as a fundamental property of neural systems. *Frontiers in systems neuroscience*, 8:166, 2014.
- [11] Robert Legenstein and Wolfgang Maass. What makes a dynamical system computationally powerful. *New directions in statistical signal processing: From systems to brain*, pages 127–154, 2007.
- [12] Shlomo Havlin and Daniel Ben-Avraham. Diffusion in disordered media. *Advances in physics*, 36(6):695–798, 1987.
- [13] Daniel Ben-Avraham and Shlomo Havlin. *Diffusion and reactions in fractals and disordered systems*. Cambridge university press, 2000.
- [14] Ralf Metzler, Jae-Hyung Jeon, Andrey G Cherstvy, and Eli Barkai. Anomalous diffusion models and their properties: non-stationarity, non-ergodicity, and ageing at the centenary of single particle tracking. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 16(44):24128–24164, 2014.

-
- [15] Paolo Grigolini, Luigi Palatella, and Giacomo Raffaelli. Asymmetric anomalous diffusion: an efficient way to detect memory in time series. *Fractals*, 9(04):439–449, 2001.
- [16] Igor Podlubny. Geometric and physical interpretation of fractional integration and fractional differentiation. *Applied Analysis*, 5(4):367–386, 2002.
- [17] Igor Podlubny. *Fractional differential equations: an introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications*. Academic press, 1998.
- [18] Edmundo Capelas De Oliveira and José António Tenreiro Machado. A review of definitions for fractional derivatives and integral. *Mathematical Problems in Engineering*, 2014.
- [19] Michele Caputo and Mauro Fabrizio. A new definition of fractional derivative without singular kernel. *Progr. Fract. Differ. Appl*, 1(2):1–13, 2015.
- [20] Abdon Atangana and Dumitru Baleanu. New fractional derivatives with nonlocal and non-singular kernel: Theory and application to heat transfer model. *Thermal Science*, 20(2):763–769, 2016.
- [21] Abdon Atangana and JF Gómez-Aguilar. A new derivative with normal distribution kernel: Theory, methods and applications. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 476:1–14, 2017.
- [22] Michele Caputo. Linear models of dissipation whose q is almost frequency independent—ii. *Geophysical Journal International*, 13(5):529–539, 1967.
- [23] Mekkaoui Toufik and Abdon Atangana. New numerical approximation of fractional derivative with non-local and non-singular kernel: Application to chaotic models. *The European Physical Journal Plus*, 132(10):444, 2017.
- [24] Roshdi Khalil, Mohammed Al Horani, Abdelrahman Yousef, and Mohammad Sababheh. A new definition of fractional derivative. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 264:65–70, 2014.
- [25] Fahd Jarad, Ekin Uğurlu, Thabet Abdeljawad, and Dumitru Baleanu. On a new class of fractional operators. *Advances in Difference Equations*, 2017(1):1–16, 2017.
- [26] Jesús Emmanuel Solís Pérez, José Francisco Gómez-Aguilar, Dumitru Baleanu, and Fairouz Tchier. Chaotic attractors with fractional conformable derivatives in the liouville–caputo sense and its dynamical behaviors. *Entropy*, 20(5):384, 2018.
- [27] Christoph Börgers. *An introduction to modeling neuronal dynamics*, volume 66. Springer, 2017.
- [28] Steven J Schiff. Neural control engineering. *Computational Neuroscience ed TJ Sejnowski and TA Poggio (Cambridge, MA: MIT Press)*, 2012.

- [29] G Bard Ermentrout and David H Terman. *Mathematical foundations of neuroscience*, volume 35. Springer Science & Business Media, 2010.
- [30] Allan L Hodgkin and Andrew F Huxley. The components of membrane conductance in the giant axon of loligo. *The Journal of physiology*, 116(4):473–496, 1952.
- [31] Allan L Hodgkin and Andrew F Huxley. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. *The Journal of physiology*, 116(4):449–472, 1952.
- [32] Alan L Hodgkin, Andrew F Huxley, and Bernard Katz. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of loligo. *The Journal of physiology*, 116(4):424–448, 1952.
- [33] Alan L Hodgkin and Andrew F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500–544, 1952.
- [34] Wondimu Teka, David Stockton, and Fidel Santamaria. Power-law dynamics of membrane conductances increase spiking diversity in a hodgkin-huxley model. *PLoS computational biology*, 12(3):e1004776, 2016.
- [35] Seth H Weinberg. Membrane capacitive memory alters spiking in neurons described by the fractional-order hodgkin-huxley model. *PloS one*, 10(5):e0126629, 2015.
- [36] Anthony N Burkitt. A review of the integrate-and-fire neuron model: I. homogeneous synaptic input. *Biological cybernetics*, 95(1):1–19, 2006.
- [37] Jianfeng Feng. Is the integrate-and-fire model good enough?—a review. *Neural networks*, 14(6-7):955–975, 2001.
- [38] Allan D Coop, Hugo Cornelis, and Fidel Santamaria. Dendritic excitability modulates dendritic information processing in a purkinje cell model. *Frontiers in computational neuroscience*, 4:6, 2010.
- [39] Gail Gilboa, Ronen Chen, and Naama Brenner. History-dependent multiple-time-scale dynamics in a single-neuron model. *Journal of Neuroscience*, 25(28):6479–6489, 2005.
- [40] Fabiano Baroni, Joaquín J Torres, and Pablo Varona. History-dependent excitability as a single-cell substrate of transient memory for information discrimination. *PLoS One*, 5(12):e15023, 2010.
- [41] Daniel Soudry and Ron Meir. History-dependent dynamics in a generic model of ion channels—an analytic study. *Frontiers in computational neuroscience*, 4:3, 2010.
- [42] Agata Wawrzekiewicz, Krzysztof Pawelek, Przemyslaw Borys, Beata Dworakowska, and Zbigniew J Grzywna. On the simple random-walk models of ion-channel gate dynamics reflecting long-term memory. *European Biophysics Journal*, 41(6):505–526, 2012.

- [43] Thomas J Anastasio. The fractional-order dynamics of brainstem vestibulo-oculomotor neurons. *Biological cybernetics*, 72(1):69–79, 1994.
- [44] Mehdi Dalir and Majid Bashour. Applications of fractional calculus. *Applied Mathematical Sciences*, 4(21):1021–1032, 2010.
- [45] James L Hindmarsh and RM Rose. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 221(1222):87–102, 1984.
- [46] Johanne Hizanidis, Vasileios G Kanas, Anastasios Bezerianos, and Tassos Bountis. Chimera states in networks of nonlocally coupled hindmarsh–rose neuron models. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 24(03):1450030, 2014.
- [47] Sabato Santaniello, Giovanni Fiengo, Luigi Glielmo, and Warren M Grill. Closed-loop control of deep brain stimulation: a simulation study. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 19(1):15–24, 2011.
- [48] Dominik Sierociuk, Tomas Skovranek, Michal Macias, Igor Podlubny, Ivo Petras, Andrzej Dzielinski, and Pawel Ziubinski. Diffusion process modeling by using fractional-order models. *Applied Mathematics and Computation*, 257:2–11, 2015.
- [49] NH Sweilam, AM Nagy, and Adel A El-Sayed. Second kind shifted chebyshev polynomials for solving space fractional order diffusion equation. *Chaos, Solitons & Fractals*, 73:141–147, 2015.
- [50] Wondimu Teka, Toma M Marinov, and Fidel Santamaria. Neuronal spike timing adaptation described with a fractional leaky integrate-and-fire model. *PLoS Comput Biol*, 10(3):e1003526, 2014.
- [51] Wondimu W Teka, Ranjit Kumar Upadhyay, and Argha Mondal. Fractional-order leaky integrate-and-fire model with long-term memory and power law dynamics. *Neural Networks*, 93:110–125, 2017.
- [52] Fredrick Van Goor, Dragoslava Zivadinovic, Antonio J Martinez-Fuentes, and Stan-ko S Stojilkovic. Dependence of pituitary hormone secretion on the pattern of spontaneous voltage-gated calcium influx. *Journal of Biological Chemistry*, 276(36):33840–33846, 2001.
- [53] Barry W Connors and Michael J Gutnick. Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends in neurosciences*, 13(3):99–104, 1990.
- [54] Geneviève Dupont, Martin Falcke, Vivien Kirk, and James Sneyd. Neurons and other excitable cells. In *Models of calcium signalling*, pages 337–385. Springer, 2016.
- [55] Wulfram Gerstner and Werner M Kistler. *Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity*. Cambridge university press, 2002.
- [56] John E Lisman. Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends in neurosciences*, 20(1):38–43, 1997.

-
- [57] Richard Bertram, Manish J Butte, Tim Kiemel, and Arthur Sherman. Topological and phenomenological classification of bursting oscillations. *Bulletin of mathematical biology*, 57(3):413–439, 1995.
- [58] Richard Bertram, Manish J Butte, Tim Kiemel, and Arthur Sherman. Topological and phenomenological classification of bursting oscillations. *Bulletin of mathematical biology*, 57(3):413–439, 1995.
- [59] Yoshinobu Maeda and Hideo Makino. A pulse-type hardware neuron model with beating, bursting excitation and plateau potential. *BioSystems*, 58(1-3):93–100, 2000.
- [60] Maolin Du, Zaihua Wang, and Haiyan Hu. Measuring memory with the order of fractional derivative. *Scientific reports*, 3(1):1–3, 2013.
- [61] Jocelyn Sabatier and Christophe Farges. Long memory models: a first solution to the infinite energy storage ability of linear time-invariant fractional models. *IFAC Proceedings Volumes*, 47(3):2884–2890, 2014.
- [62] V Uchaikin, R Sibatov, and D Uchaikin. Memory regeneration phenomenon in dielectrics: the fractional derivative approach. *Physica Scripta*, 2009(T136), 2009.
- [63] VV Uchaikin, AS Ambrozevich, RT Sibatov, SA Ambrozevich, and EV Morozova. Memory and nonlinear transport effects in charging–discharging of a supercapacitor. *Technical Physics*, 61(2):250–259, 2016.
- [64] Romain Carron, Antoine Chaillet, Anton Filipchuk, William Pasillas-Lépine, and Constance Hammond. Closing the loop of deep brain stimulation. *Frontiers in systems neuroscience*, 7, 2013.
- [65] Mehmet Emin Ceylan, Ashhan Dönmez, Barış Önen Ünsalver, and Alper Evrensel. Neural synchronization as a hypothetical explanation of the psychoanalytic unconscious. *Consciousness and cognition*, 40:34–44, 2016.
- [66] Ralph G Andrzejak, Christian Rummel, Florian Mormann, and Kaspar Schindler. All together now: Analogies between chimera state collapses and epileptic seizures. *Scientific reports*, 6(1):1–10, 2016.
- [67] Ron Levy, William D Hutchison, Andres M Lozano, and Jonathan O Dostrovsky. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *Journal of Neuroscience*, 20(20):7766–7775, 2000.
- [68] Florian Mormann, Klaus Lehnertz, Peter David, and Christian E Elger. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the eeg of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 144(3-4):358–369, 2000.
- [69] Antonio Coronel-Escamilla, Jose Francisco Gomez-Aguilar, Ivanka Stamova, and Fidel Santamaria. Fractional order controllers increase the robustness of closed-loop deep brain stimulation systems. *Chaos, Solitons & Fractals*, 140:110149, 2020.

- [70] Christian Hauptmann, O Popovych, and Peter A Tass. Delayed feedback control of synchronization in locally coupled neuronal networks. *Neurocomputing*, 65:759–767, 2005.
- [71] K Pyragas, OV Popovych, and PA Tass. Controlling synchrony in oscillatory networks with a separate stimulation-registration setup. *EPL (Europhysics Letters)*, 80(4):40002, 2007.
- [72] Xiao-jiang Feng, Brian Greenwald, Herschel Rabitz, Eric Shea-Brown, and Robert Kosut. Toward closed-loop optimization of deep brain stimulation for parkinson’s disease: concepts and lessons from a computational model. *Journal of neural engineering*, 4(2):L14, 2007.
- [73] Mehmet Emin Ceylan, Aslihan Dönmez, Barış Önen Ünsalver, and Alper Evrensel. Neural synchronization as a hypothetical explanation of the psychoanalytic unconscious. *Consciousness and cognition*, 40:34–44, 2016.
- [74] Ron Levy, William D Hutchison, Andres M Lozano, and Jonathan O Dostrovsky. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *Journal of Neuroscience*, 20(20):7766–7775, 2000.
- [75] Florian Mormann, Klaus Lehnertz, Peter David, and Christian E Elger. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the eeg of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 144(3-4):358–369, 2000.
- [76] Georgios Is Detorakis, Antoine Chaillet, Stéphane Palfi, and Suhan Senova. Closed-loop stimulation of a delayed neural fields model of parkinsonian stn-gpe network: a theoretical and computational study. *Frontiers in neuroscience*, 9:237, 2015.
- [77] Alessio Franci, Antoine Chaillet, and William Pasillas-Lépine. Existence and robustness of phase-locking in coupled kuramoto oscillators under mean-field feedback. *Automatica*, 47(6):1193–1202, 2011.
- [78] Christian Hauptmann, Oleksandr Popovych, and Peter A Tass. Effectively desynchronizing deep brain stimulation based on a coordinated delayed feedback stimulation via several sites: a computational study. *Biological cybernetics*, 93(6):463–470, 2005.
- [79] Farhan Khan and Luca Scardovi. Synchronization control of interconnected systems with applications to neuronal networks. In *Control Conference (ECC), 2016 European*, pages 1850–1855. IEEE, 2016.
- [80] Borys Lysyansky, Oleksandr V Popovych, and Peter A Tass. Desynchronizing anti-resonance effect of m: n on-off coordinated reset stimulation. *Journal of Neural Engineering*, 8(3):036019, 2011.
- [81] James Parkinson. An essay on the shaking palsy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 14(2):223–236, 2002.

- [82] H. R. Martínez and I Estrada. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de parkinson. *Avances*, 8(25), 2011.
- [83] Alim Louis Benabid. Deep brain stimulation for parkinson disease. *Current opinion in neurobiology*, 13(6):696–706, 2003.
- [84] Lisheng Shi and ML Crow. Comparison of ultracapacitor electric circuit models. In *2008 IEEE Power and Energy Society General Meeting-Conversion and Delivery of Electrical Energy in the 21st Century*, pages 1–6. IEEE, 2008.
- [85] Jens Wilting and Viola Priesemann. On the ground state of spiking network activity in mammalian cortex. *Preprint at <http://arxiv.org/abs/1804.07864>*, 2018.
- [86] C Ionescu, A Lopes, Dana Copot, JA Tenreiro Machado, and Jason HT Bates. The role of fractional calculus in modeling biological phenomena: A review. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 51:141–159, 2017.
- [87] Warren D Anderson, Emilio J Galván, Jocelyn C Mauna, Edda Thiels, and Germán Barrionuevo. Properties and functional implications of i h in hippocampal area ca3 interneurons. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 462(6):895–912, 2011.
- [88] Hua Hu, Koen Vervaeke, and Johan F Storm. Two forms of electrical resonance at theta frequencies, generated by m-current, h-current and persistent na+ current in rat hippocampal pyramidal cells. *The Journal of physiology*, 545(3):783–805, 2002.
- [89] Diana Martinez, Michael G Metzen, and Maurice J Chacron. Electrosensory processing in apteronotus albifrons: implications for general and specific neural coding strategies across wave-type weakly electric fish species. *Journal of neurophysiology*, 116(6):2909–2921, 2016.
- [90] Mohsen Jamali, Jerome Carriot, Maurice J Chacron, and Kathleen E Cullen. Coding strategies in the otolith system differ for translational head motion vs. static orientation relative to gravity. *Elife*, 8:e45573, 2019.
- [91] Chengjie G Huang and Maurice J Chacron. Sk channel subtypes enable parallel optimized coding of behaviorally relevant stimulus attributes: a review. *Channels*, 11(4):281–304, 2017.
- [92] Mariana M Marquez and Maurice J Chacron. Serotonergic modulation of sensory neuron activity and behavior in apteronotus albifrons. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 14:38, 2020.
- [93] Michael G Metzen, Rüdiger Krahe, and Maurice J Chacron. Burst firing in the electrosensory system of gymnotiform weakly electric fish: mechanisms and functional roles. *Frontiers in computational neuroscience*, 10:81, 2016.
- [94] Zhubo D Zhang and Maurice J Chacron. Adaptation to second order stimulus features by electrosensory neurons causes ambiguity. *Scientific Reports*, 6(1):1–13, 2016.

Anexo A: Producción científica

Chaos, Solitons and Fractals 128 (2019) 167–175



Contents lists available at ScienceDirect

Chaos, Solitons and Fractals
Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena
journal homepage: www.elsevier.com/locate/chaos



Synchronization patterns with strong memory adaptive control in networks of coupled neurons with chimera states dynamics



P. Vázquez-Guerrero^a, J.F. Gómez-Aguilar^{b,*}, F. Santamaria^c, R.F. Escobar-Jiménez^a

^a Tecnológico Nacional de México/CENIDET, Interior Internado Palmira S/N, Col. Palmira, Cuernavaca C.P. 62490, Morelos, México

^b CONACYT-Tecnológico Nacional de México/CENIDET, Interior Internado Palmira S/N, Col. Palmira, Cuernavaca C.P. 62490, Morelos, México

^c Department of Biology, The University of Texas at San Antonio, San Antonio C.P. 78249, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 June 2019

Revised 23 July 2019

Accepted 31 July 2019

Available online 6 August 2019

Keywords:

Fractional calculus

Chimera states

Parkinson disease

Hindmarsh–Rose model

Adaptive control

ABSTRACT

This work presents the Hindmarsh–Rose fractional model of three-state using the Atangana–Baleanu–Caputo fractional derivative with strong memory. The model allows simulating the chimera states in a neural network. To achieve the synchronization was developed a fractional adaptive controller which is based on the uncertainty of the coupling parameters. The synchronization was studied using different fractional-orders and for 15, 40, 65 and 90 neurons. We consider fractional derivatives with nonlocal and non-singular Mittag-Leffler law. The simulations results show that the neurons synchronization is reached using the proposed method. We believe that the application of fractional operators to synchronization of chimera states open a new direction of research in the near future.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Chimera states is a phenomenon presented in coupled oscillators. After some time, the chimera states could have two different behaviors in their dynamic which could be synchronous, or asynchronous. Neural network models have shown to be useful for modeling the chimera states. This type of phenomenon has been studied since 2004 [1], and continues under investigation in areas as chaos theory [2,3], chemical oscillators [4,5], the Kuramoto model [6,7], as well as, in neuroscience in the models of Hindmarsh & Rose [8] and FitzHugh–Nagumo [9–12]. Recent researches have shown that synchrony and asynchrony behaviors of the neuronal signals have an important role in neurological diseases such as Parkinson and epilepsy [13–16]. Nowadays, a big challenge for researchers is to develop a methodology to recover the normal neurons function which is the signals synchronization, for improving the quality of life of the patients [17–21]. Recently, a mathematical model was formulated to determine the behavior of a neuron according to the influence of neighboring neurons, demonstrating that the coupling of a neuron with neighboring neurons presents chimera states [22].

Fractional calculus (FC) has been intensively used to model real world problems. Fractional derivatives can be categorized

as follows, with a nonlocal and singular kernel (with power-law named Riemann–Liouville–Caputo derivatives), and with a local and non-singular kernel (with exponential law decay named Caputo–Fabrizio derivatives) and nonlocal and non-singular kernel (with Mittag-Leffler law named Atangana–Baleanu derivatives) [23–31]. The fractional-order derivatives with non-singular kernel allow describing two different waiting times distribution. Also, the derivative probability distribution is at the same time Gaussian and non-Gaussian. It can cross over from Gaussian to non-Gaussian without a steady state. This means that the fractional derivative with non-singular kernel is at the same time deterministic and stochastic. The crossover behavior of these operators is due to their capacity of not obeying the classical index-law imposed in fractional calculus [33–35].

Fractional order models have shown advantages over classical models by adding characteristics inherent to the systems or processes as anomalous diffusion, and including memory effects [36], this allows a better representation of the dynamics and synchronize of neurons [37–39]. These models consider coupled connection with gap junction in external electrical stimulation and the chaotic synchronization of two electrically coupled neurons via nonlinear control [40,41]. Synchronization of chaotic systems using adaptive control was reported in [42,43], in both works, the controlling aim was the trajectory tracking control. The authors reported good performance of the controllers. Fractional adaptive control has demonstrated advantages. It allows new tuning parameters for improving the closed loop performance [44–47].

* Corresponding author.

E-mail address: jgomez@cenidet.edu.mx (J.F. Gómez-Aguilar).

Physica A 539 (2020) 122896



Contents lists available at ScienceDirect

Physica A

journal homepage: www.elsevier.com/locate/physa

Design of a high-gain observer for the synchronization of chimera states in neurons coupled with fractional dynamics



P. Vázquez-Guerrero^a, J.F. Gómez-Aguilar^{b,*}, F. Santamaria^c,
R.F. Escobar-Jiménez^a

^a Tecnológico Nacional de México/CENIDET, Interior Internado Palmira S/N, Col. Palmira, C.P. 62490, Cuernavaca, Morelos, Mexico

^b CONACyT-Tecnológico Nacional de México/CENIDET, Interior Internado Palmira S/N, Col. Palmira, C.P. 62490, Cuernavaca, Morelos, Mexico

^c Department of Biology, The University of Texas at San Antonio, San Antonio, 78249, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 March 2019

Received in revised form 10 April 2019

Available online 27 September 2019

Keywords:

Fractional calculus

Chimera states

Synchronization

Hindmarsh–Rose model

Hodgking–Huxley model

ABSTRACT

In this paper, we propose a high-gain observer to synchronize chimera states in coupled neurons with fractional dynamics. The observer allows the synchronization with a master–slave topology. The master describes a dynamical system in state-space representation, whereas the slave is described by a high-gain state observer. The fractional differential equations are described by the Riemann–Liouville fractional derivative, also for non-local conformable derivatives and Atangana–Baleanu operators both in Caputo sense. We present numerical simulations involving the synchronization of Hindmarsh–Rose and Hodgking–Huxley models. The numerical simulations showed that the chimera states can be synchronized using fractional derivatives. We believe that the application of fractional operators to synchronization of Chimera states open a new direction of research in the near future.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Recent research has shown that synchrony and asynchrony in neuronal signals take a very important role in neurological diseases, mainly in diseases such as epilepsy or parkinson [1–4]. When the membrane potential in some specific places of the brain loses or gain synchrony between neighboring neurons, produces behaviors such as epileptic attacks or irregular motor motions (tremor). Therefore, researchers have sought ways to recover the normal conditions of synchronization of the signals of these neurons to improve the quality of life of the patient [5–9].

The main models used for the synchronization strategies are based on membrane potential among the most used models are Fitzhugh [10], Hodgking & Huxley [11] and Hindmarsh & Rose model [12]. In the last years, a mathematical model has been formulated to determine the behavior of a neuron according to the influence of neighboring neurons, demonstrating that the coupling of a neuron with neighboring neurons has asynchronous behaviors better known as chimera states, as is presented in the models of Hindmarsh and Rose [13] and FitzHugh–Nagumo [14,15]. Chimera states occurs in a system of oscillators that are identical to each other, and they are also coupled, in which one of the two groups of oscillators is completely synchronized while the second is in an asynchronous state [16]. Recently, this phenomenon and its behavior have been widely investigated in different areas [17], being the neurology one of the main areas of research [18,19].

* Corresponding author.

E-mail address: jgomez@cenidet.edu.mx (J.F. Gómez-Aguilar).



**TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO**

cenidet[®]
*Centro Nacional de Investigación
y Desarrollo Tecnológico*