

# Revisitando el problema de la transmisión en axones: algunas certezas e incertidumbres

Javier Reina Tosina, Laura M. Roa Romero

E-mail: jreina@us.es, lroa@us.es

Grupo de Ingeniería Biomédica, Dpto. de Teoría de la Señal y Comunicaciones,

Universidad de Sevilla. Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Camino de los Descubrimientos s/n, 41092 Sevilla.

**Resumen**—The context of this work is the study of neurodegenerative diseases related with axon demyelination effects on the transmission of neural impulses from a bioelectric perspective. A simple cable equation for the passive membrane coupled with the active regeneration pump at Ranvier nodes allows the calculation of threshold current density for depolarization, together with attenuation levels and propagation speed. Although results are in agreement with physiological levels the revision of axon transmission is still required to unveil the underlying physiological mechanisms.

## I. INTRODUCCIÓN

Desde que Alan Hodgkin y Andrew Huxley (con la ayuda experimental de Bernard Katz) publicaron su modelo de generación del potencial de acción en 1952 (en adelante referido como HH), se han sucedido numerosas aportaciones científicas para entender los mecanismos bioeléctricos de la comunicación neuronal, que se han estudiado desde distintos puntos de vista [1]. En la base de este conocimiento, los principales esfuerzos en el ámbito de la neurociencia computacional se han centrado en el análisis de la conducción saltatoria en axones mielados, acoplando los nódulos de Ranvier descritos con el modelo HH entre segmentos internodales mediante una red pasiva de parámetros distribuidos [2].

El comportamiento dinámico de los segmentos internodales está gobernado por una ecuación de difusión, y normalmente se aborda analizando sus características espacio-temporales de forma independiente, habiéndose prestado atención a las posibles formas matemáticas de las condiciones de contorno [3]. Este tipo de modelos se han analizado desde la perspectiva de la propagación del potencial de acción, incorporando un término que incluye la segunda derivada temporal del potencial para explicar el desplazamiento del frente de ondas [4], pero como fenómeno de difusión se echa en falta la consideración de la atenuación a lo largo del segmento internodal [5], que debería ser el mecanismo predominante (ondas de reacción-difusión [6]).

Por otra parte, aquellos trabajos en los que la velocidad de propagación se extrae de la resolución de la ecuación de difusión en el dominio de la frecuencia [7] no parecen justificar suficientemente la hipótesis de régimen permanente implícita en el uso de la transformada de Fourier, si bien los mecanismos de generación del potencial de acción destacan por su naturaleza transitoria. Entre los trabajos que toman en consideración expresa los aspectos temporales y espaciales, simultáneamente, destacan los basados en el uso de la función de Green [8], aunque las condiciones de contorno normalmente utilizadas (Dirichlet, Neumann) no parecen estar completamente justificadas en una base fisiológica.

Otra línea de trabajo ha consistido en el modelado electromagnético del axón a través de la determinación de las características de los modos de propagación. Aunque ya en [9] se analizaron las soluciones impuestas por la simetría cilíndrica del axón en la ecuación de Laplace, los autores del trabajo que se presenta hipotizaron sobre la existencia de modos TM en axones mielados utilizando un modelo de cable coaxial [10]. Tanto en el caso de axones amielados como mielados, aunque se dispone de soluciones en forma cerrada para simetría cilíndrica, la dificultad del análisis comparado con guías dieléctricas [11] radica en la existencia de pérdidas en los medios intra- y extracelular, que dificulta la resolución de la ecuación característica. Además, dadas las dimensiones geométricas, los modos superiores presentarían frecuencias de corte mucho más altas que las de las señales fisiológicas, y con velocidades de propagación en el rango de las del medio libre [12]. No obstante, se pueden citar trabajos recientes en los que se proponen modelos electromagnéticos para explicar la propagación en fibras nerviosas a frecuencias en el rango del infrarrojo [13] y THz [14], justificados en que determinados procesos biológicos oxidativos presentan capacidad para producir fotones biológicos. Sin embargo, estos trabajos no justifican suficientemente las características dieléctricas (permitividad y conductividad) que determinan los comportamientos que se exponen, o asumen medios sin pérdidas.

Debe destacarse también como limitación del conocimiento actual la necesidad de lograr una mejor caracterización de los parámetros que determinan la dinámica de los modelos, ya que en la mayoría de los trabajos se recurre a los parámetros originales del modelo HH, medidos experimentalmente sobre un axón de calamar gigante.

A la vista de los antecedentes considerados, en este trabajo se revisa el problema de la transmisión del potencial de acción en axones. Para tal fin se estudia un modelo sencillo de línea de transmisión que permita justificar los comportamientos dinámicos que se conocen de otras disciplinas.

## II. MÉTODOS Y MATERIALES

Con arreglo a la Fig. 1, se considerará una fibra mielada cilíndrica, de radio  $a$ , dispuesta a lo largo del eje  $x$ , formada por segmentos internodales delimitados por nódulos de Ranvier y modelada como una red pasiva de parámetros distribuidos  $R_a$ ,  $C_m$ ,  $G_m$ , que representan respectivamente la resistencia axial, capacidad de membrana y conductancia radial, por unidad de longitud. Siguiendo la convención habitual, se medirá el potencial de membrana,  $v_m(x, t)$ , respecto del valor de reposo ( $v_m = V_{m0} - V_m$ ). El comportamiento

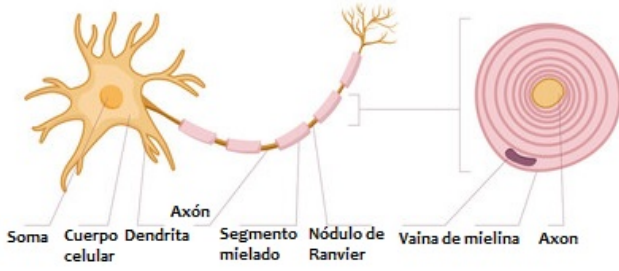


Fig. 1. Estructura de una neurona con axón mielinado.

dinámico a lo largo del segmento internodal viene dado por [15]:

$$\tau \frac{\partial v_m}{\partial t} = \lambda^2 \frac{\partial^2 v_m}{\partial x^2} - v_m + \frac{1}{G_m} i_{ex}, \quad (1)$$

donde:

$$\lambda = \frac{1}{\sqrt{R_a G_m}} \quad (2)$$

es la llamada constante espacial,

$$\tau = \frac{C_m}{G_m} \quad (3)$$

la constante de tiempo, e  $i_{ex}$  la corriente de excitación. La corriente axial puede determinarse a partir del potencial de membrana mediante la ecuación:

$$i_a = -\frac{1}{R_a} \frac{\partial v_m}{\partial x}. \quad (4)$$

Para facilitar la comparación con características reportadas fisiológicamente [16] se considerarán las constantes específicas de los parámetros distribuidos [8]:

$$r_a = \pi a^2 R_a \quad [\Omega \cdot m] \quad (5)$$

$$c_m = \frac{C_m}{2\pi a} \quad [F \cdot m^{-2}] \quad (6)$$

$$r_m = \frac{2\pi a}{G_m} \quad [\Omega \cdot m^2]. \quad (7)$$

En el supuesto de considerar condiciones iniciales de reposo ( $v_m(x, t=0) = 0$ ), la solución del potencial para una fuente puntual de amplitud  $I_0$  ( $i_{ex}(x, t) = I_0 \tau \delta(x) \delta(z)$ ) se puede expresar en forma cerrada a partir de la función de Green, como sigue [8], [17]:

$$v_m(x, t) = \frac{I_0 r_m}{2\pi a} \frac{1}{\sqrt{4\pi \lambda^2 \frac{t}{\tau}}} \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \cdot \exp\left(-\frac{x^2}{4\lambda^2 \frac{t}{\tau}}\right). \quad (8)$$

Para el estudio de la velocidad de propagación, se considera la solución de la ecuación homogénea de (1) en estado estacionario, en el dominio frecuencial:

$$\frac{d^2 V_m}{dx^2} - \gamma^2 V_m = 0, \quad (9)$$

donde:

$$\gamma = \alpha + j\beta = \frac{1}{\lambda} \sqrt{1 + j\omega\tau} \quad (10)$$

TABLA I  
PARÁMETROS DEL MODELO DE POTENCIAL DE ACCIÓN [18]

$c_m = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$	$V_{m0} = -70 \text{ mV}$	
$E_{\text{Na}} = -115 \text{ mV}$	$E_{\text{K}} = 12 \text{ mV}$	$E_L = -10,613 \text{ mV}$
$g_{\text{Na}0} = 120 \text{ mS}/\text{cm}^2$	$g_{\text{K}0} = 36 \text{ mS}/\text{cm}^2$	$g_L = 0,3 \text{ mS}/\text{cm}^2$

es la constante de propagación. Suponiendo que  $\omega\tau \ll 1$  pueden aproximarse las constantes de atenuación y fase según:

$$\alpha \approx \frac{1}{\lambda} \quad (11)$$

$$\beta \approx \frac{\omega\tau}{2\lambda}, \quad (12)$$

que determinaría una velocidad de propagación:

$$v_p = \frac{\omega}{\beta} \approx \frac{2\lambda}{\tau} \quad (13)$$

En lo que respecta a la regeneración del potencial de acción en los nódulos de Ranvier, se considerará aplicable el modelo HH:

$$\frac{dv_m}{dt} = \frac{1}{c_m} (-i_m + i_{ex}), \quad (14)$$

donde  $i_m = i_{\text{Na}} + i_{\text{K}} + i_L$  representa las corrientes transmembrana:

- de sodio:  $i_{\text{Na}} = g_{\text{Na}0} m^3 h (v_m - E_{\text{Na}})$ ,
- de potasio:  $i_{\text{K}} = g_{\text{K}0} n^4 (v_m - E_{\text{K}})$ ,
- y de fuga:  $i_L = g_{L0} (v_m - E_L)$ ,

siendo  $E_{\text{Na}}$ ,  $E_{\text{K}}$ ,  $E_L$  los potenciales de Nernst correspondientes, y  $n$ ,  $m$ ,  $h$ , los coeficientes de activación de los iones K, Na y de desactivación de Na, respectivamente. La dinámica de cada uno de estos sigue la ecuación diferencial de primer orden:

$$\frac{dp}{dt} = -p(\alpha_p + \beta_p) + \alpha_p \quad (p = \{n, m, h\}). \quad (15)$$

Los coeficientes  $\alpha_p$ ,  $\beta_p$  son no-linealmente dependientes del potencial de membrana. Las funciones correspondientes se detallan en [18]. Como punto de partida se han considerado los parámetros originales del modelo HH (véase la Tabla I).

La resolución de las ecuaciones diferenciales se ha realizado utilizando la librería `py-pde` de Python y Matlab para la representación gráfica de los resultados. En particular, la versión homogénea de (1) admite la siguiente definición en `py-pde`:

```
eq = pde.PDE({"v": f"{Dx}*laplace(v) - \
{Dt}*v"}, bc=bcx)
```

donde `bcx` se refiere a la especificación de las condiciones de contorno y los parámetros `Dx` y `Dt` tienen la siguiente correspondencia:

$$D_x = \frac{\lambda^2}{\tau}, \quad (16)$$

$$D_t = \frac{1}{\tau}. \quad (17)$$

Para una adecuada representación de la dinámica del sistema, se ha considerado un horizonte temporal de  $5\tau$  y espacial de  $5\lambda$ , con una resolución mínima de 16 puntos por  $\lambda$  y  $\tau$ .

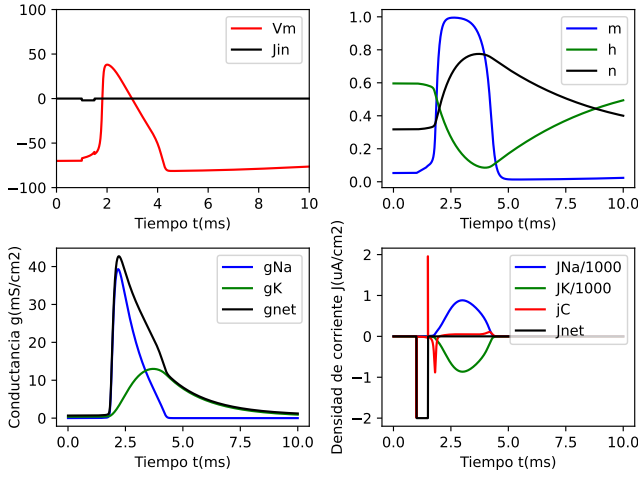


Fig. 2. Dinámica del potencial de acción generado por un pulso de corriente.

TABLA II  
PARÁMETROS ESPECÍFICOS DEL AXÓN SIMULADO

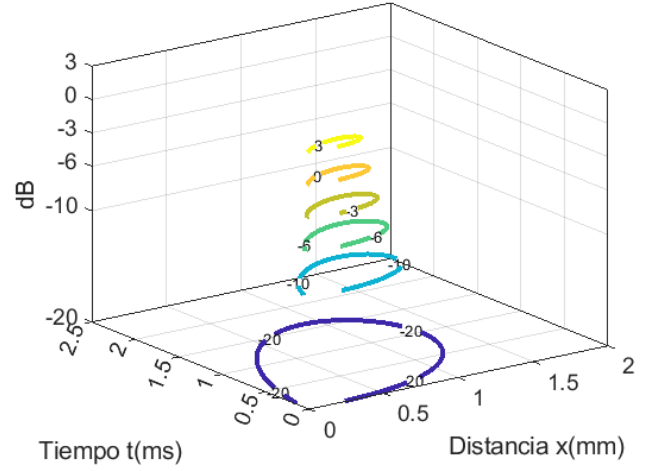
$c_m = 15,9 \mu\text{F}/\text{cm}^2$	$r_m = 0,25 \text{ k}\Omega \cdot \text{cm}^2$	$r_a = 1,26 \Omega \cdot \text{cm}$
--------------------------------------	--	-------------------------------------

### III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

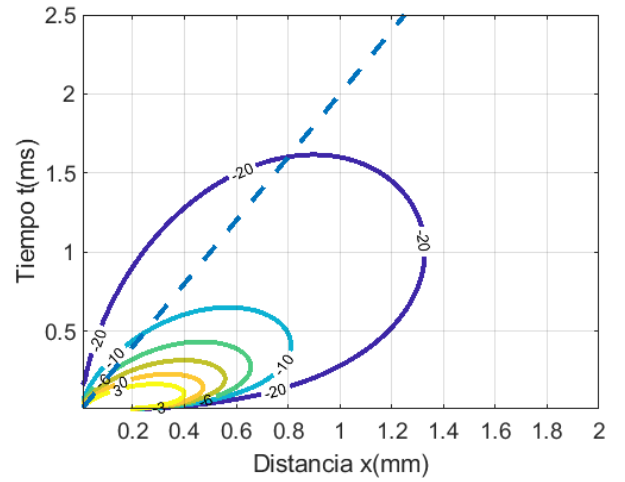
En primer lugar se ha determinado el umbral de densidad de corriente para desencadenar la despolarización de la membrana en el nódulo de Ranvier, haciendo un barrido de la amplitud de  $i_{ex}$  en (14), modelada como un pulso de duración  $T_p$ . Las pruebas realizadas establecen que la amplitud umbral de la corriente corresponde a un pulso de amplitud  $J_0 = 2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  y una duración mínima de  $T_p = 0,5 \text{ ms}$ . La forma de onda del potencial de acción, de las conductancias transmembrana y de los coeficientes de activación y desactivación iónicos se representan en la Fig. 2, y reproducen los comportamientos que se pueden encontrar en [18].

A continuación, se han determinado los parámetros específicos de un segmento internodal de radio  $a = 1 \mu\text{m}$  para obtener una constante espacial  $\lambda = 1 \text{ mm}$  y una constante temporal  $\tau = 4 \text{ ms}$ . Los valores se resumen en la Tabla II. En la Fig. 3 se muestran las curvas de nivel correspondientes a la distribución del potencial de membrana generado por una fuente puntual ajustada a una densidad de corriente  $J_0 = 2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Los valores se representan en dB, normalizados respecto de  $J_0$ . Dado que el lugar geométrico de la región espacio-temporal en que se regenera el potencial de acción en un nódulo de Ranvier con las características de la Tabla I está asociado a curvas de nivel de 0 dB o superiores, se trataría de una red de acotada aproximadamente por  $0,5 \text{ mm}$  ( $\lambda/2$ ) y  $0,25 \text{ ms}$  ( $\tau/16$ ). La línea de trazo continuo de la Fig. 3(b) representa la velocidad de propagación obtenida de acuerdo con (13), aunque a la vista de la figura es cuestionable que represente la velocidad del frente de ondas. Si bien es usual considerar la transformación de (1) en una ecuación de ondas mediante la introducción de una velocidad *ad hoc* [6], [19], los resultados confirman que realmente la física dominante es un fenómeno de difusión.

Manteniendo los parámetros específicos de la Tabla II se



(a)



(b)

Fig. 3. Quinograma del potencial de membrana correspondiente a axones con distinto radio  $J_0 = 2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  en un axón con los parámetros de la Tabla II.

ha considerado el efecto de aumentar o disminuir el radio del axón en la atenuación y velocidad calculada con (11) y (13). Los resultados se muestran en la Fig. 4, pudiéndose confirmar la dependencia directa de la velocidad e inversa de la atenuación con el radio del axón [6], [16], [20]. Aunque las velocidades representadas son propias de axones amielinados, se pueden comparar con las de determinadas neuronas mieladas, como axones delgados de las células de Purkinje ( $\sim 1 - 1,5 \mu\text{m}$ ,  $0,77 \text{ m/s}$  [16]). No obstante, el mismo modelo considerado permite simular comportamientos característicos de otras neuronas modificando los parámetros específicos de la Tabla II.

### IV. CONCLUSIONES

El modelado de la membrana pasiva del axón como línea de transmisión representa un enfoque sencillo para el estudio de los efectos de la demielinización. Del análisis realizado se tiene la certeza de que el proceso dominante es un fenómeno de difusión. La velocidad de propagación calculada mediante (13) asume la condición de estado estacionario en el modelo. La propagación se justificaría como consecuencia

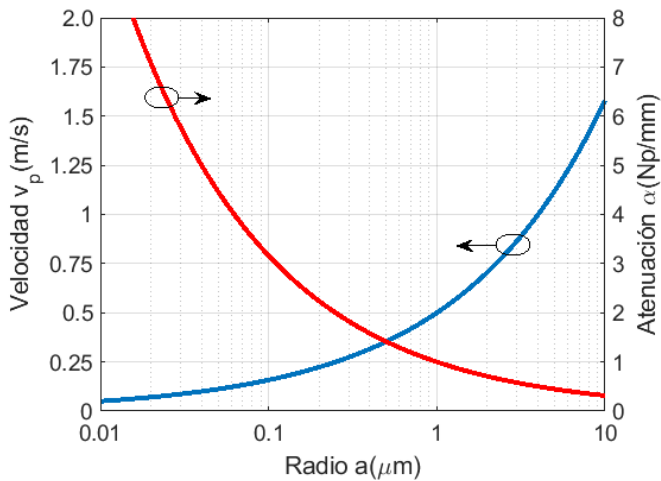


Fig. 4. Velocidad de propagación en función del radio del axón.

de la regeneración del potencial de acción en los nódulos de Ranvier. La determinación del umbral de despolarización de la membrana activa permite relacionar la longitud del segmento internodal con la atenuación admisible y el retardo de propagación asociado mediante estudios multiparamétricos. La limitación en la caracterización de los parámetros bioeléctricos junto con la riqueza de comportamientos de la membrana activa (bifurcaciones, periodo refractario, conversión amplitud-frecuencia, etc.) justifica la necesidad de revisar el problema de la comunicación neuronal.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Junta de Andalucía (Fundación Progreso y Salud) a través del proyecto PIN-0097-2020.

#### REFERENCIAS

[1] T. Peets, K. Tamm, and J. Engelbrecht, "On mathematical modeling of the propagation of a wave ensemble within an individual axon," *Front. Cell. Neurosci.*, vol. 17, 1222785, pp. 1-12, Jul. 2023.  
 [2] R. Fitzhugh, "Computation of impulse initiation and saltatory conduction in a myelinated nerve fiber," *Biophysical Journal*, vol. 2, no. 1, pp. 11-21, Jan. 1962.  
 [3] W. Rall, "Time constants and electrotonic length of membrane cylinders and neurons," *Biophysical Journal*, vol. 9, no. 12, pp. 1483-1508, Dec. 1962.

[4] R.A. Gray, D.N. Mashburn, V.Y. Sidorov, J.P. Wikswo, "Quantification of transmembrane currents during action potential propagation in the heart," *Biophysical Journal*, vol. 104, no. 1, pp. 268-278, Jan. 2008.  
 [5] Z. Chai, A.V. Tzingounis, and G. Lykotrafitis, "The periodic axon membrane skeleton leads to Na nanodomains but does not impact action potentials," *Biophysical Journal*, vol. 121, no. 18, pp. 3334-3344, Sep. 2022.  
 [6] G. Cano and R. Dilão, "Action potential solitons and waves in axons," *Chaos, Solitons and Fractals*, vol. 178, 11435, pp. 1-6, Jan. 2024.  
 [7] T. Tsubo and M. Kurokawa, "Verification of the effect of the axon fluid as a highly dielectric medium in the high-speed conduction of action potentials using a novel axon equivalent circuit," *Biophysics and Physicobiology*, vol. 15, pp. 214-228, Feb. 2018.  
 [8] S. Chavlis and P. Poirazi, "Modeling dendrites and spatially-distributed neuronal membrane properties," in M. Giugliano et al. (eds.), *Computational modelling of the brain*, Advances in Experimental Medicine and Biology: Springer, pp. 33-40, 2022.  
 [9] W. Rall, "Distributions of potential in cylindrical coordinates and time constants for a membrane cylinder," *Biophysical Journal*, vol. 9, no. 12, pp. 1509-1541, Dec. 1962.  
 [10] M.M. Villapececellín, L.M. Roa, and J. Reina-Tosina, "Transverse magnetic waves in myelinated nerves," in *Proc. 23rd Ann. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 25-28 Oct. 2001, pp. 888-891.  
 [11] C. Yeh and F. Shimabukuro, *The essence of dielectric waveguides*, Springer, pp. 147-148, 2008.  
 [12] Q.-W. Zhai, K.J.A. Ooi, S.-Y. Xu, and C.K. Ong, "Long range electromagnetic field nature of nerve signal propagation in myelinated axons," *Chinese Physics B*, vol. 31, no. 3, 038701, pp. 1-6, Mar. 2022.  
 [13] G. Liu, C. Chang, Z. Qiao, et al., "Myelin sheath as a dielectric waveguide for signal propagation in the mid-infrared to terahertz spectral range," *Adv. Funct. Mater.*, vol. 29, no. 7, 1807862, pp. 1-6, Feb. 2019.  
 [14] L. Guo, D. Xu, K. Wang, Y. Sun, et al. "Electromagnetic characteristics of in vivo nerve fibers at the terahertz-far-infrared band," *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 10, 1055232, pp. 1-12, Nov. 2022.  
 [15] P.C. Breslow, *Waves in neural media: from single neurons to neural fields*, Lecture Notes on Mathematical Modelling in the Life Sciences: Springer, pp. 24-36, 2014.  
 [16] D. Debanne, E. Campanac, A. Bialowas, et al., "Axon physiology," *Physiol. Rev.*, vol. 91, no. 2, pp. 555-602, Apr. 2011.  
 [17] M.M. Villapececellín, F. Medina, and L. Roa, "Internodal myelinated segments: delay and RGC time-domain Green function model," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 51, no. 2, pp. 389-391, Feb. 2004.  
 [18] R.B. Northrop, *Introduction to dynamic modeling of neuro-sensory systems*, Biomedical engineering series: CRC Press, pp. 35-45, 2001.  
 [19] J. Malmivuo and R. Plomsey, *Bioelectromagnetism - principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields* Oxford University Press, pp. 138-141, 1995.  
 [20] A. Deutsch, S. Deutsch, *Understanding the nervous system: and engineering perspective*, Wiley-IEEE Press, 1993.