

**REVISTA DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS**



REVISTA  
DE LA  
REAL ACADEMIA  
DE CIENCIAS  
Exactas  
Físicas  
Químicas y  
Naturales  
DE  
ZARAGOZA



Serie 2.<sup>a</sup>  
Volumen 76

2021

# REVISTA DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS

Exactas, Físicas, Químicas y Naturales

DE ZARAGOZA

Serie 2.<sup>a</sup>. Volumen 76

2021

---

**Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza** es una revista anual, editada por la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza, y editada y distribuida a través de Prensas de la Universidad de Zaragoza. Calle Pedro Cerbuna, 12. 50009 Zaragoza (España). Tel +34 976761330 [puz@unizar.es](mailto:puz@unizar.es) <http://puz.unizar.es/>

La Real Academia de Ciencias de Zaragoza agradece el apoyo de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza.

© Los autores

© Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza

Depósito legal: Z 218-1960

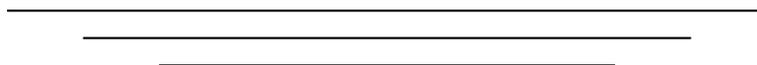
ISSN: 0370-3207

Edita: Prensas de la Universidad de Zaragoza

Imprime: Servicio de Publicaciones. Universidad de Zaragoza

## ÍNDICE DE MATERIAS

Modelización matemática y simulación computacional de la variabilidad espacio-temporal en la actividad eléctrica cardíaca ESTHER PUEYO .....	7
El efecto Josephson y sus aplicaciones: sensores nanoSQUID para caracterización magnética en la nanoescala MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ-PÉREZ .....	55
Yuansi Chen's result on the KLS conjecture DAVID ALONSO-GUTIÉRREZ y JESÚS BASTERO .....	137
Nota Necrológica Excmo Sr. D. Fernando Solsona Motrel Académico Numerario MARÍA DE LA CARIDAD SÁNCHEZ ACEDO .....	159
Nota Necrológica Excmo Sr. D. Emiliano Aguirre Enríquez Académico Correspondiente ANDRÉS POCOVÍ y JOSÉ LUIS SIMÓN .....	163
Actividades de la Real Academia De Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza en el Año 2021 .....	167
Instrucciones para los autores .....	177
Intercambio de Publicaciones .....	179





# Modelización matemática y simulación computacional de la variabilidad espacio-temporal en la actividad eléctrica cardíaca

Esther Pueyo

Universidad de Zaragoza, IIS Aragón, España y  
CIBER-BBN, España  
epueyo@unizar.es

*Premio a la Investigación de la Academia 2021. Sección de Exactas*

## **Abstract**

The electrical activity of the heart is the result of complex biophysical and biochemical processes occurring at different scales ranging from submicroscopic to macroscopic. The variability arising from these processes has important effects on cardiac function under both physiological and pathological conditions. In this review, mathematical modeling and simulation of cardiac electrical variability at the level of the cell, tissue and whole organ will be reviewed. A set of studies will be presented, which investigate the role that the stochastic gating of ion channels of cardiac cell membranes plays in the generation of electrical voltage variations along time. Also, methodologies for the development, calibration and evaluation of populations of mathematical models able to represent variations in cardiac electrophysiology across space, i.e. among cells, tissues or individuals, will be described. In particular, methods based on state-space representations, dimension reduction techniques and nonlinear adaptive filtering will be presented and their capacity to replicate experimentally measured spatio-temporal variability will be illustrated. The importance of these methodologies will be shown as a means to ascertain the mechanisms underlying variability, to establish the link between variability and cardiac arrhythmias (irregularities in heart beating) and to propose clinical markers for diagnosis, monitoring and treatment of cardiac diseases.

## Resumen

La actividad eléctrica del corazón es el resultado de complejos procesos biofísicos y bioquímicos que ocurren a muy distintos niveles, desde el submicrométrico al macroscópico. La variabilidad que se origina en estos procesos tiene importantes repercusiones en la función cardíaca tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. En este trabajo de revisión se abordará el modelado matemático y la simulación computacional de la variabilidad eléctrica a escalas que abarcan la célula, el tejido y el órgano completo. Se presentará un conjunto de estudios que investigan el papel que desempeña la estocasticidad, presente en la apertura y cierre de los canales iónicos de la membrana celular, en la generación de variaciones del potencial eléctrico cardíaco a lo largo del tiempo. Asimismo se describirán metodologías para el desarrollo, calibración y evaluación de poblaciones de modelos matemáticos capaces de representar variaciones en la electrofisiología cardíaca a lo largo del espacio, esto es, entre distintas células, tejidos o individuos. Se profundizará en la revisión de métodos basados en representaciones estado-espacio, técnicas de reducción de dimensiones y filtrado adaptativo no lineal para la replicación de la variabilidad espacio-temporal cuantificada experimentalmente. Se expondrá cómo la utilización de estas metodologías permite una investigación robusta de los mecanismos que subyacen a la variabilidad, su conexión con el riesgo de sufrir arritmias (irregularidades en el latir del corazón) y la propuesta de marcadores con potencial uso para el diagnóstico, monitorización y terapia de enfermedades cardíacas.

## 1. La función eléctrica del corazón

### 1.1. Motivación

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en el mundo según los datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud. Se estima que aproximadamente 18 millones de personas mueren al año por este tipo de enfermedades, lo que representa un 32% de todas las muertes en el mundo. Entre las enfermedades cardiovasculares, una fracción relevante de ellas está relacionada con el desarrollo de arritmias, algunas de las cuales pueden llevar a la muerte súbita cardíaca. Las arritmias se definen como irregularidades en la forma de latir del corazón y pueden deberse a defectos en la generación del impulso eléctrico, en la transmisión de dicho impulso a lo largo del corazón o en ambas.

Una característica de las arritmias cardíacas es su naturaleza impredecible. Hoy en día sigue siendo imposible explicar en muchos casos por qué un paciente muere en un momento en particular debido a una arritmia. Los corazones de distintas personas presentan comportamientos muy diferentes ante un mismo evento, observándose en algunos de ellos la generación de arritmias pero no así en otros. Incluso el mismo corazón, el mismo tejido o la misma célula cardíaca pueden reaccionar de manera diferente a un evento dependiendo del instante de tiempo debido a la elevada variabilidad temporal existente y a la estocasticidad que subyace a dicha variabilidad. Para investigar este tipo de fenómenos se requiere disponer de un profundo conocimiento del funcionamiento del corazón desde el nivel subcelular hasta el órgano completo.

El corazón es el órgano más importante del sistema circulatorio y se encarga de bombear sangre rica en oxígeno al resto del cuerpo de manera que el organismo pueda realizar sus funciones. El corazón está dividido en dos partes, izquierda y derecha, cada una de las cuales comprende una aurícula (cavidad superior) y un ventrículo (cavidad inferior). En el corazón hay cuatro válvulas que controlan el flujo de sangre entre las aurículas y los ventrículos y entre los ventrículos y las arterias que llevan la sangre a los pulmones y al resto del cuerpo. En condiciones normales, la sangre pobre en oxígeno llega al corazón a través de la aurícula derecha, que se contrae tras su excitación eléctrica y pasa la sangre al ventrículo derecho. Desde allí, la contracción ventricular bombea la sangre a los pulmones para ser oxigenada. Mientras tanto, en la parte izquierda, la sangre rica en oxígeno entra en la aurícula izquierda desde los pulmones y, tras la contracción auricular que sucede a su activación eléctrica, pasa al ventrículo izquierdo. La contracción de este es la responsable del bombeo de sangre rica en oxígeno a todos los órganos del cuerpo. Considerando esta forma de acción del corazón, puede comprenderse que para que la circulación sanguínea sea apropiada se requiere de una interacción muy estrecha entre la función eléctrica y mecánica del corazón, siendo la activación eléctrica la desencadenante de la contracción mecánica.

Dada la complejidad del funcionamiento del corazón como sistema en el que interactúan una gran cantidad de elementos que ocurren a muy distintas escalas espaciales y temporales, la modelización matemática y la simulación computacional de la actividad eléctrica del corazón, combinada con el procesado de las señales generadas, proporcionan un marco ideal en el que incorporar la información recogida mediante métodos experimentales y clínicos e investigar acerca de las causas y consecuencias de distintos fenómenos eléctricos.

En particular, la modelización matemática permite testar hipótesis difíciles de probar en el laboratorio y predecir comportamientos anómalos. Los avances realizados en las últimas décadas permiten augurar que en un futuro cercano la modelización matemática y la simulación del funcionamiento del corazón podrían convertirse en herramientas complementarias a las habitualmente empleadas en el entorno clínico para mejorar la prevención, diagnóstico y monitorización de enfermedades cardíacas y optimizar sus tratamientos.

### 1.2. *Electrofisiología celular cardíaca*

La actividad eléctrica de las células cardíacas puede explicarse a través de la presencia de una serie de proteínas insertadas en la membrana celular, principalmente de tres tipos: canales iónicos, intercambiadores y bombas. Los canales iónicos permiten el paso de iones de forma selectiva entre el interior y el exterior de la célula mediante cambios conformacionales, esto es, en la forma de la proteína, que hacen que el canal se abra y conduzca los iones o se cierre y restrinja el movimiento de los mismos a través de la membrana [5]. La Figura 1 ilustra el movimiento de apertura y cierre de un canal iónico. Los principales iones en los medios intracelular y extracelular son sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y cloro ( $\text{Cl}^-$ ) y su movimiento pasivo a través de los canales iónicos viene determinado por dos fuerzas: el gradiente eléctrico (diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula) y el gradiente químico (diferencia de concentraciones entre ambos medios). Por otra parte, el intercambiador sodio-calcio representa un elemento muy relevante para la extrusión de  $\text{Ca}^{2+}$  de la célula, mientras que la bomba sodio-potasio es el principal mecanismo de transporte activo de iones y es responsable del mantenimiento de los gradientes en las concentraciones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  a ambos lados de la membrana celular.

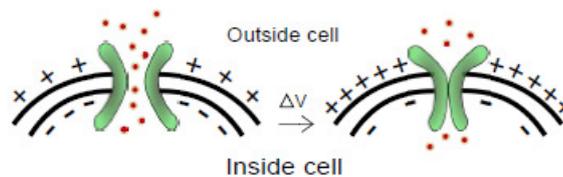


Figura 1: Representación de la dinámica de compuerta de un canal iónico en respuesta a cambios en el potencial transmembrana.

Cuando las células auriculares y ventriculares reciben un estímulo externo por encima del umbral mínimo requerido, el cual se ha generado en circunstancias normales en el

nodo seno-auricular o marcapasos natural del corazón y se ha transmitido a lo largo del corazón, el potencial transmembrana de la célula experimenta un rápido crecimiento (fase de activación o despolarización) seguido de un decrecimiento mucho más lento durante el cual la célula vuelve a su estado de reposo (fase de relajación o repolarización). El cambio en el potencial transmembrana a lo largo del tiempo correspondiente a un ciclo o latido cardíaco se denomina potencial de acción (AP, por sus siglas en inglés). Mientras que la fase de despolarización se asocia fundamentalmente con la entrada de iones de sodio a través de los canales de sodio, en la posterior vuelta al estado de reposo intervienen múltiples iones que circulan a través de distintas familias de canales iónicos, tal como se representa en la Figura 2. El calcio que entra en la célula a través de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  desencadena la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico situado en el interior de la célula. Parte del calcio liberado se une a una proteína, la troponina, permitiendo la interacción de dos proteínas contráctiles, actina y miosina, lo que termina dando lugar a la contracción mecánica.

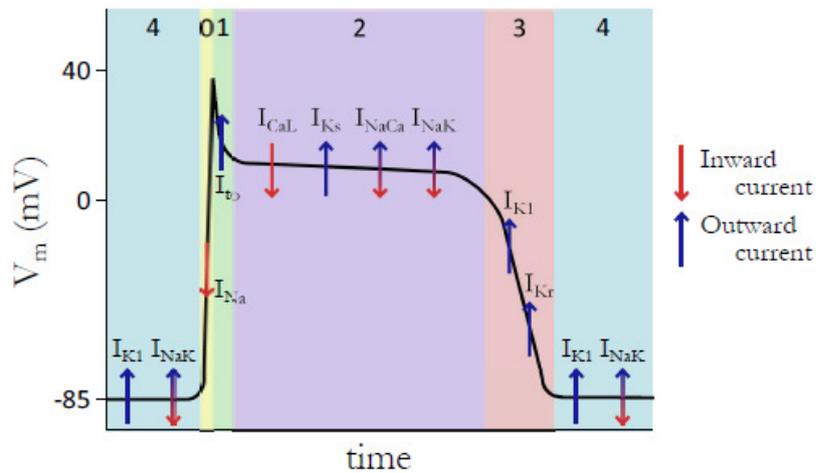


Figura 2: Potencial de acción de una célula cardíaca y representación de las principales corrientes iónicas de entrada y salida de la célula en cada una de las fases del potencial de acción. Las flechas con la punta hacia abajo indican que la corriente es de entrada a la célula, las flechas con la punta hacia arriba indican que la corriente es de salida de la célula y las flechas con doble punta indican que la corriente se mueve tanto en sentido de entrada como de salida.

Puesto que los canales iónicos son moléculas discretas, los cambios conformacionales de estas proteínas y sus mecanismos de apertura y cierre son estocásticos. A modo de confirmación, se han llevado a cabo estudios experimentales sobre canales iónicos individuales

utilizando la técnica de *patch-clamp*. Estos estudios han mostrado que, tras aplicar una corriente de despolarización fija, cada medición de la corriente que atraviesa un canal individual genera un patrón distinto de apertura del mismo. Esta comprobación acerca del movimiento aleatorio de los canales iónicos sugiere que solo puede predecirse la dinámica del movimiento de compuerta de estos canales a través de la teoría de la probabilidad. Cada familia de canales iónicos presente en la membrana de una célula posee dinámicas de compuertas distintas con mecanismos muy variados a nivel estructural y funcional que permiten explicar dichas dinámicas [30]. Además, cada una de estas familias es altamente permeable a un tipo particular de ion. Cuando este tipo específico de ion entra en contacto con el canal, interacciona con elementos específicos del mismo y esta interacción permite su paso, lo cual no sucede con otros tipos de iones. Esta propiedad de selectividad de los canales garantiza el control del flujo de corrientes iónicas de tal forma que se genere y mantenga el AP y la célula pueda realizar sus funciones convenientemente.

Una característica muy relevante de la función cardíaca es su repolarización eléctrica. Esta comprende: la fase 1, en la que se produce una disminución transitoria del potencial transmembrana inmediatamente posterior a la despolarización producida en la fase 0; la fase 2 o de meseta, durante la cual el potencial decrece muy lentamente; y la fase 3 o de repolarización rápida, en la que el potencial cae rápidamente hasta alcanzar nuevamente el estado de reposo en el que permanece durante la fase 4. La Figura 3 muestra las distintas fases del AP de una célula ventricular, entre las que pueden apreciarse las fases 1, 2 y 3 que conforman la repolarización eléctrica. Tal como se ha descrito anteriormente, la repolarización celular no viene determinada por una única corriente iónica como en el caso de la despolarización, que está controlada en gran medida por el flujo rápido de entrada de iones de sodio a través de canales de sodio ( $I_{Na}$ ). En el caso de la repolarización intervienen diversas familias de canales iónicos, bombas e intercambiadores, algunos de los cuales tienen un papel redundante [86]. Esta redundancia, acuñada como reserva de la repolarización [66], garantiza que, aunque algunos de los mecanismos fallen, sea todavía posible mantener en gran medida la forma normal de retorno de la célula a su estado de reposo. Cuatro de las corrientes iónicas con un papel crucial en la fase de repolarización son la corriente transitoria de salida de potasio ( $I_{to}$ ), la corriente rectificadora tardía de potasio de activación rápida ( $I_{Kr}$ ), la corriente rectificadora tardía de potasio de activación lenta ( $I_{Ks}$ ) y la corriente de entrada de calcio de tipo L ( $I_{CaL}$ ).

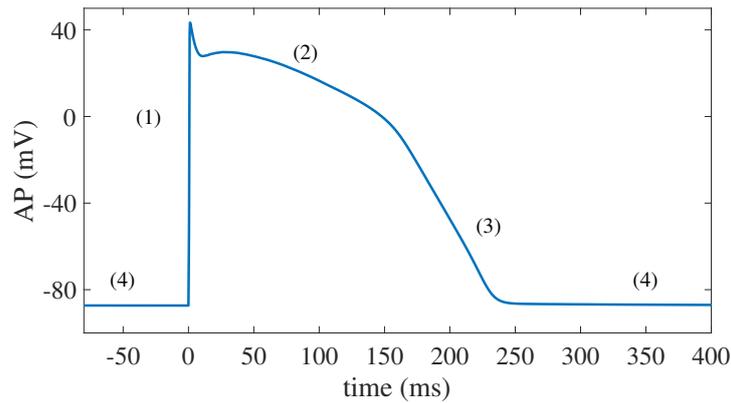


Figura 3: Fases del potencial de acción de una célula ventricular.

### 1.3. Propagación eléctrica en el tejido cardíaco y a lo largo del corazón

El corazón es un órgano muscular compuesto mayoritariamente por tejido muscular especializado denominado miocardio, el cual varía en grosor, siendo, por ejemplo, más grueso en el ventrículo izquierdo debido a que se encarga de bombear la sangre al resto del cuerpo y más fino en el ventrículo derecho al tener que bombear la sangre solamente a los pulmones. La capa más interna del miocardio se conoce como epicardio, la más interna como endocardio y la parte central como miocardio medio. La mayor parte del miocardio se encuentra ocupado por los cardiomiocitos, que son células cardíacas con capacidad para transmitir el impulso eléctrico a través de las llamadas uniones gap existentes entre células contiguas. Los cardiomiocitos presentes en algunas regiones del corazón tienen capacidad para generar de forma espontánea los impulsos eléctricos. Además de los cardiomiocitos, cuyo comportamiento se ha descrito en el apartado 1.2, existen también otros tipos celulares como los fibroblastos o las células endoteliales. La arquitectura del miocardio es muy heterogénea y se encuentra formada por láminas de tejido interconectadas entre sí. En cada una de estas láminas, las células están organizadas longitudinalmente formando fibras, tal como se muestra en la Figura 4. Estas fibras presentan rotaciones en su orientación. En el ventrículo izquierdo, se ha demostrado que estas rotaciones tienen un patrón que es función de la distancia transmural de endocardio a epicardio y de la altura en el eje ápex-base. La mencionada rotación de las fibras permite al corazón girar cuando se contrae, lo que da lugar a un bombeo más eficiente.

La propagación del impulso eléctrico a lo largo de todo el corazón proporciona el estímulo

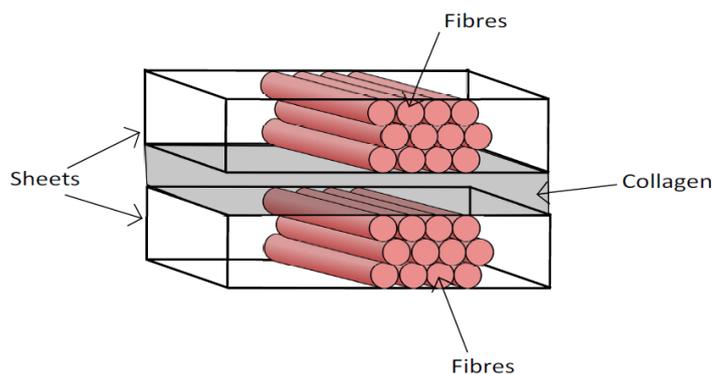


Figura 4: Esquema de láminas y fibras miocárdicas.

a las células para que se contraigan, lo que hace que el corazón lata. La actividad eléctrica se inicia cuando el nodo sinoauricular, que es un grupo de células situadas en la parte superior de la aurícula derecha y actúa como marcapasos natural del corazón, genera un AP. Este AP se propaga desde el nodo sinoauricular hasta las aurículas, activando primero la aurícula derecha y posteriormente la izquierda. Posteriormente el impulso se transmite hasta el nodo aurículoventricular, donde sufre un retardo para permitir que la sangre pase de las aurículas a los ventrículos. A continuación, el impulso llega al haz de His, que se divide en sus ramas izquierda y derecha y estas, a su vez, se ramifican en las fibras de Purkinje, que están conectadas con los ventrículos y permiten que el impulso eléctrico se distribuya rápidamente a ellos. Tras su despolarización eléctrica, los ventrículos se contraen y bombean la sangre a los pulmones y al resto del cuerpo. La Figura 5 muestra los APs correspondientes a diferentes regiones cardíacas, donde pueden observarse los retardos existentes en función del momento en que el impulso llega a cada una de ellas. A partir de la figura puede comprobarse que no solo el tiempo de inicio, sino también la forma del AP y su duración, denotada por APD (por las siglas en inglés de *Action Potential Duration*), cambia de una región del corazón a otra.

Además de mediante el análisis del potencial transmembrana y marcadores derivados del AP como su forma, duración y tiempo de activación, también puede evaluarse la actividad eléctrica del corazón a partir del registro de electrogramas (EGMs) y electrocardiogramas (ECGs). Un EGM intracardiaco es una señal obtenida colocando electrodos directamente sobre la superficie del corazón para medir la actividad eléctrica en la región donde se colocan los electrodos. Los EGMs son registros invasivos que cuantifican la diferencia entre las

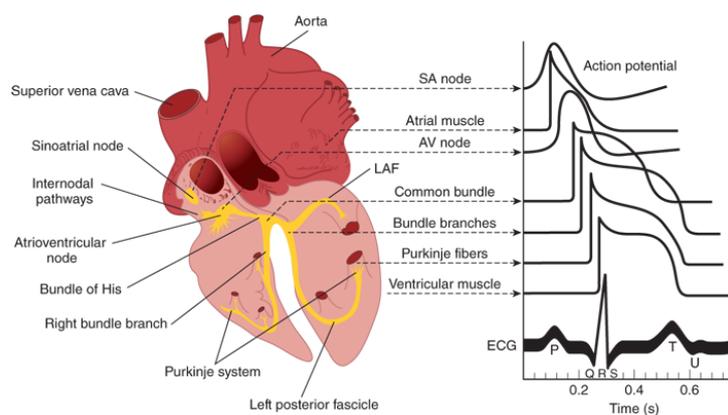


Figura 5: APs correspondientes a células de distintas regiones cardíacas, con retardos entre ellos en función del tiempo en que se despolarizan. Adaptada de [4].

señales eléctricas captadas por dos electrodos, ya sean dos electros intracardiácos colocados en una región cardíaca o bien un electrodo intracardiáco colocado en la región de interés y otro posicionado remotamente. Por otra parte, un ECG es una señal obtenida colocando electrodos en localizaciones específicas de la superficie corporal para medir la actividad eléctrica generada por el corazón. Para registrar un ECG estándar de doce derivaciones se colocan electrodos en los brazos, las piernas y el pecho y se cuantifican diferencias de potencial entre dos electrodos, ya sean dos electrodos físicos colocados sobre el cuerpo o bien un electrodo colocado sobre el cuerpo y otro electrodo virtual representativo de una combinación de medidas obtenidas a partir de otros electrodos físicos. El ECG contiene una serie de ondas e intervalos característicos, tal como se muestra en la Figura 5. La onda T representa la repolarización de los ventrículos. El intervalo QT, comprendido entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T, mide el tiempo correspondiente a la despolarización y la repolarización de los ventrículos.

#### 1.4. Modulación de la actividad eléctrica cardíaca por el Sistema Nervioso Autónomo

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) regula la actividad del corazón al igual que la de otros órganos internos. El corazón se encuentra inervado por las dos ramas del SNA, simpática y parasimpática, que en cierta medida puede considerarse que actúan de forma antagonica. La activación del sistema simpático lleva a incrementos en el ritmo cardíaco, en la velocidad de conducción del impulso eléctrico, en la contractilidad y en la relajación de los cardiomiocitos, mientras que la activación del sistema parasimpático tiene efectos

opuestos. La acción del SNA sobre la función cardíaca ocurre a través de la liberación de neurotransmisores. Los nervios simpáticos liberan norepinefrina, que se une a los receptores adrenérgicos de las células cardíacas y activa cascadas de señalización que modulan la respuesta celular. Por su parte, los nervios parasimpáticos liberan acetilcolina, la cual se une a los receptores muscarínicos para regular la actividad del corazón.

La activación de los receptores adrenérgicos inducida por un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático favorece el aumento de adenosín monofosfato cíclico y, por consiguiente, la activación de la proteína quinasa A (PKA, por sus siglas en inglés). Esta activación de la proteína PKA lleva a la fosforilación de múltiples sustratos celulares implicados en la excitación y contracción de los cardiomiocitos. Algunos de estos sustratos incluyen las corrientes  $I_{CaL}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{Na}$ , la corriente asociada a la bomba sodio-potasio  $I_{NaK}$ , los receptores de rianodina, fosfolambán y troponina I. Además, la activación de PKA incrementa la amplitud y tasa de caída de la concentración intracelular de calcio. Los efectos de la fosforilación de estos sustratos tienen profundas implicaciones a nivel celular y tisular, alterando la forma y duración del AP de forma heterogénea a lo largo del corazón. También la relación entre las propiedades del AP y el ritmo cardíaco se ven afectados por los cambios en la actividad del sistema nervioso simpático. Diversos estudios han demostrado que la estimulación  $\beta$ -adrenérgica de los cardiomiocitos ventriculares asociada a la activación simpática puede contribuir al desarrollo de arritmias que podrían eventualmente desembocar en muerte súbita cardíaca [60, 68, 69, 80].

## 2. Modelización matemática de la actividad eléctrica cardíaca

### 2.1. Modelización matemática como complemento a la investigación experimental y clínica

Tal como se ha descrito anteriormente, la actividad eléctrica del corazón es altamente compleja, siendo el resultado de un gran número de procesos biofísicos y bioquímicos que ocurren a muy distintas escalas, desde el nivel submicrométrico al macroscópico. Como en muchos otros campos de la ciencia, la investigación de este tipo de fenómenos únicamente mediante experimentación en el laboratorio puede resultar difícil. Ello explica que, en las últimas décadas, la investigación *in silico*, es decir, mediante modelización matemática y simulación numérica, se haya convertido en una herramienta con gran capacidad para complementar los estudios *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*. Además, los recientes avances en las prestaciones computacionales permiten llevar a cabo estudios *in silico* que antes resultaban

inabordables. El primer modelo matemático de un AP fue formulado por Alan L. Hodgkin y Andrew F. Huxley en 1952 para el axón gigante de calamar, lo que les valió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina [32]. Este modelo describía la apertura y cierre de los canales iónicos presentes en la neurona a través de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) no lineales. Dedujeron los valores de los parámetros de dichas ecuaciones a partir del ajuste de medidas experimentales de corrientes iónicas obtenidas mediante la técnica de *voltage-clamp*. Unos años más tarde, Denis Noble adaptó las ecuaciones del modelo de Hodgkin y Huxley y propuso el primer modelo matemático de una célula cardíaca [46]. El modelo de Noble ha sido la base para el posterior desarrollo de múltiples modelos matemáticos de células cardíacas para distintas regiones del corazón, distintas especies y distintas condiciones de enfermedad o de acción de terapias. En la actualidad existen modelos computacionales para describir la actividad eléctrica cardíaca de células, tejidos, órgano y organismo.

## 2.2. Modelos matemáticos de la electrofisiología de una célula cardíaca

En el modelo de Hodgkin y Huxley, así como en muchos otros modelos matemáticos posteriores de APs cardíacos, la célula se describe como un circuito eléctrico que contiene resistencias (canales iónicos), un condensador (membrana celular) y fuentes de voltaje. La actividad eléctrica del axón gigante de calamar se describía en el modelo original de Hodgkin y Huxley utilizando cuatro corrientes, tal como se representa en la Figura 6. Estas cuatro corrientes son: la corriente capacitiva ( $I_C$ ), la corriente de sodio ( $I_{Na}$ ), la corriente de potasio ( $I_K$ ) y la corriente de fuga ( $I_{leak}$ ) generada por el resto de iones.

El movimiento de iones a través de la membrana celular está determinado por fuerzas eléctricas y de difusión. Para cada tipo de ion se cumple que, cuando estas dos fuerzas son iguales en magnitud pero opuestas en signo, el ion se encuentra en equilibrio. El potencial de equilibrio de un ion se denomina potencial de Nernst y se define como [45]:

$$V_x = -\frac{RT}{z_x F} \log \left( \frac{[x]_i}{[x]_e} \right), \quad (1)$$

donde  $V_x$  es el potencial de Nernst para el ion  $x$ ,  $R$  es la constante de gas,  $T$  es la temperatura absoluta,  $z_x$  es la valencia del ion  $x$ ,  $F$  es la constante de Faraday,  $[x]_i$  es la concentración intracelular del ion  $k$  y  $[x]_e$  es la concentración extracelular del ion  $x$ . La fuerza de difusión se modeliza como una fuente de voltaje (batería) en la que se utiliza el potencial  $V_x$  calculado de acuerdo con la ecuación (1). Por otra parte, utilizando la ley de Ohm se obtiene la

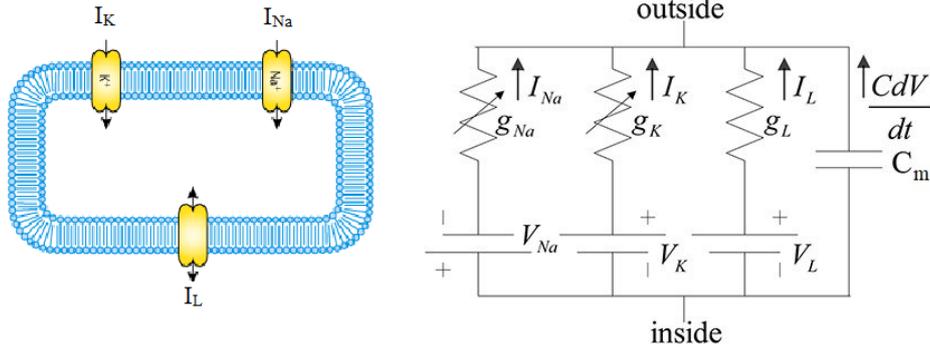


Figura 6: Panel izquierdo: esquema del diagrama del modelo de Hodgkin y Huxley en el que se muestran los tres distintos tipos de canales iónicos considerados. Panel derecho: esquema del circuito equivalente del modelo de Hodgkin y Huxley con las corrientes de sodio, potasio y de fuga. Figura adaptada a partir de la mostrada en [2].

conductancia por unidad de área,  $g_x$ , para el ion  $x$  como:

$$g_x = \frac{I_x}{V - V_x}, \quad (2)$$

donde  $I_x$  es la corriente a través de los canales iónicos de tipo  $x$ ,  $V$  es el potencial transmembrana y  $V_x$  es el potencial de Nernst para el ion  $x$ . Considerando que los canales son selectivos para un tipo particular de ion y que estos lo atraviesan solo cuando se encuentra abierto, la conductancia  $g_x$  se calcula como:

$$g_x = G_{x,m\acute{a}x} p_{x,o} \quad (3)$$

donde  $G_{x,m\acute{a}x}$  es la máxima corriente cuando todos los canales están abiertos y  $p_{x,o}$  es la proporción de canales de tipo  $x$  que están abiertos.

Cuando Hodgkin y Huxley desarrollaron inicialmente su modelo, no tenían el conocimiento del que se dispone hoy en día acerca de la estructura y comportamiento de los canales iónicos y postularon que estos comprendían una serie de compuertas hipotéticas. Cada compuerta podía estar en estado abierto o cerrado y experimentaba transiciones entre estos estados a lo largo del tiempo, siendo las tasas de transición dependientes del potencial transmembrana. Consideraban que un canal estaba abierto cuando todas sus compuertas estaban abiertas. En su modelo, Hodgkin y Huxley definieron los canales de sodio a través de tres compuertas de activación idénticas denotadas con la letra  $m$  y una compuerta de inactivación denotada con la letra  $h$ . Para los canales de potasio formularon cuatro compuertas

de activación denotadas con la letra  $n$ . En el caso de la corriente de fuga, consideraron que su conductancia no variaba con el potencial transmembrana. Las compuertas de activación se abren cuando el potencial transmembrana aumenta y permanecen cerradas mientras este se encuentra en su valor de reposo. Las compuertas de inactivación, por su parte, permanecen abiertas en el reposo y se cierran cuando aumenta el potencial transmembrana. Asumiendo que las compuertas se abren y cierran independientemente unas de otras, la proporción de canales abiertos resulta igual al producto de las proporciones de compuertas abiertas para los distintos tipos de compuertas que conforman el canal. En particular, para los canales de sodio y potasio se tiene:

$$p_{\text{Na},o} = m^3 h \quad (4)$$

$$p_{\text{K},o} = n^4. \quad (5)$$

De esta forma, las corrientes de sodio y potasio en el modelo de Hodgkin-Huxley se calculan mediante:

$$I_{\text{Na}} = g_{\text{Na}} (V - V_{\text{Na}}) = G_{\text{Na},\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}} m^3 h (V - V_{\text{Na}}) \quad (6)$$

$$I_{\text{K}} = g_{\text{K}} (V - V_{\text{K}}) = G_{\text{K},\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}} n^4 (V - V_{\text{K}}) \quad (7)$$

donde  $G_{\text{Na},\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$  y  $G_{\text{K},\text{m}\acute{\text{a}}\text{x}}$  representan las conductancias máximas de sodio y potasio, respectivamente, cuando todos los canales de cada uno de estos tipos se encuentran abiertos y  $m$ ,  $h$  y  $n$  representan las compuertas que se utilizan para calcular la probabilidad de apertura de los canales de sodio y potasio.

Teniendo en cuenta las ecuaciones hasta ahora descritas y denotando por  $\mathbf{u}$  al vector que contiene todas las variables definidas a través de ecuaciones diferenciales ordinarias (ODEs), esto es, las variables de compuerta  $m$ ,  $h$  y  $n$ , puede calcularse la corriente total a través de la membrana, denotada por  $I_{\text{tot}}(\mathbf{u}, V)$ . En concreto,  $I_{\text{tot}}(\mathbf{u}, V)$  se calcula como suma de las corrientes iónicas, que denotaremos globalmente como  $I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V)$ , y la corriente capacitiva:

$$I_{\text{tot}}(\mathbf{u}, V) = C_m \frac{dV}{dt} + I_{\text{K}}(\mathbf{u}, V) + I_{\text{Na}}(\mathbf{u}, V) + I_{\text{leak}}(\mathbf{u}, V) \quad (8)$$

En las expresiones anteriores, la proporción de compuertas abiertas de un tipo en particular  $y$ , donde  $y$  puede ser  $m$ ,  $h$  o  $n$  en el modelo de Hodgkin y Huxley, se calcula a partir de una EDO de la forma:

$$\frac{dy}{dt} = a(1 - y) + b y \quad (9)$$

donde  $a$  es la tasa de transición del estado cerrado al abierto y  $b$  es la tasa de transición del estado abierto al cerrado. Estas tasas de transición, que dependen del potencial transmembrana, se determinan a partir del ajuste de medidas experimentales de corrientes iónicas en respuesta a cambios de tipo escalón en el potencial. Por otra parte,  $C_m$  representa la capacidad de la membrana.

El modelo de Hodgkin y Huxley sigue siendo hoy en día la base de muchos modelos de AP cardíacos y neuronales. Aunque la estructura básica de estos modelos es la misma, las corrientes iónicas varían entre modelos e incluyen un conjunto u otro de canales iónicos, bombas e intercambiadores en función de las características de la célula que se quiere modelizar y de los datos disponibles para la representación de las corrientes correspondientes. En el caso de células que requieren un estímulo externo para despolarizar el potencial transmembrana, es decir, células que no poseen la propiedad de automaticidad, la corriente total  $I_{\text{tot}}$  incluye un término adicional que representa la corriente de estimulación aplicada a la célula.

A pesar de los avances que los modelos matemáticos de tipo Hodgkin-Huxley han permitido alcanzar en el campo de la electrofisiología, en algunas situaciones particulares resultan insuficientes para incorporar, por ejemplo, defectos en la estructura del canal que son específicos de su estado. Es por ello que se ha propuesto en la literatura otro tipo de modelos para describir la dinámica de los canales iónicos denominado formulación de Markov [14]. Aunque la terminología de modelos de Markov suele utilizarse en la comunidad matemática para referirse a modelos estocásticos, el formalismo de Markov aplicado a la descripción de canales iónicos que ha venido utilizándose habitualmente en la literatura no es estocástico. Este formalismo elimina la asunción del modelo de Hodgkin y Huxley de que el canal se describe mediante compuertas independientes que se abren y cierran y, en su lugar, considera que el canal puede estar en  $M$  posibles estados diferentes que se asocian con distintas conformaciones de la proteína (canal iónico). Estas formulaciones de Markov se representan habitualmente a través de un diagrama, que en el caso más sencillo de un canal que puede estar en el estado abierto o en el estado cerrado sería el que se muestra en la Figura 7.

En el diagrama para este caso sencillo  $a$  y  $b$  denotan las tasas de transición del estado cerrado al estado abierto y del estado abierto al estado cerrado, respectivamente. En general, cada variable de estado  $x_i$ ,  $i = 1, \dots, M$ , denota la proporción de canales en el estado  $i$ , la cual va variando a lo largo del tiempo. Se considera que la posibilidad de que el canal

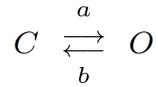


Figura 7: Diagrama de un canal iónico con solo dos estados: cerrado ( $C$ ) y abierto ( $O$ ) y tasas de transición  $a$  y  $b$ .

experimente una transición del estado  $i$  al estado  $j$  depende solo del estado actual del canal, es decir, posee la propiedad de Markov. Para un canal con  $M$  estados, la proporción de canales en el estado  $i$ ,  $x_i$  para  $i = 1, \dots, M$ , puede describirse mediante la siguiente ecuación determinista:

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^M k_{ji}x_j - k_{ij}x_i \quad (10)$$

donde  $k_{ij}$  es la tasa de transición del estado  $i$  al estado  $j$ , que es dependiente del potencial transmembrana. En este caso, la probabilidad de apertura del canal se calcula como la suma de las proporciones de canales en cada uno de los estados abiertos del modelo calculadas de acuerdo con la ecuación (10). Utilizando esta probabilidad de apertura así calculada puede obtenerse la conductancia del canal de modo análogo a como se obtenía en la formulación de Hodgkin-Huxley. En la electrofisiología cardíaca se ha utilizado el formalismo de Markov para estudiar el efecto de inhibiciones farmacológicas de corrientes iónicas y para investigar los mecanismos subyacentes a enfermedades asociadas a defectos genéticos [14, 15, 67].

### 2.3. Modelos matemáticos de propagación eléctrica en el corazón

Para modelizar matemáticamente la electrofisiología cardíaca a nivel de tejido es habitual utilizar las ecuaciones bidominio, definidas como un sistema acoplado de ecuaciones que describe el potencial eléctrico en los dominios intracelular y extracelular a lo largo del tejido cardíaco [54]. Este tejido se representa mediante dos dominios continuos, el dominio intracelular y el dominio extracelular, los cuales coexisten en el espacio aunque separados por la membrana celular, a diferencia de lo que ocurre en un tejido cardíaco real donde cada uno de los dominios ocupa físicamente una fracción del volumen total. En el modelo bidominio, los dos dominios actúan como volúmenes conductores con distinto tensor de conductividad y potencial eléctrico y hay un flujo de corriente iónica entre uno y otro dominio a través de la membrana celular. La Figura 8 muestra una representación del modelo bidominio de un tejido cardíaco bidimensional.

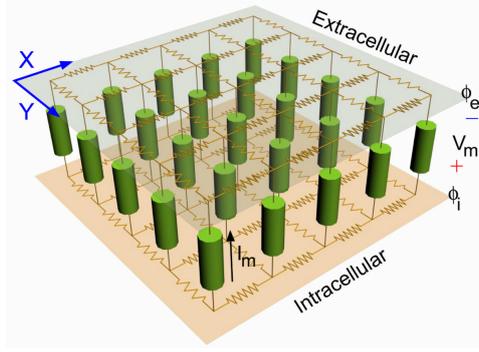


Figura 8: Representación bidominio de un tejido cardíaco bidimensional en el que se muestra el dominio intracelular en el plano inferior y el dominio extracelular en el plano superior. Cada punto en el dominio intracelular tiene asociado un potencial eléctrico  $\phi_i$  y un punto correspondiente en el dominio extracelular con potencial eléctrico  $\phi_e$ . Cada cilindro representa una sección de la membrana, cuyo comportamiento se define a través de un modelo matemático que relaciona el potencial con la corriente. Tomada de [87].

El sistema definido por las ecuaciones bidominio comprende dos ecuaciones en derivadas parciales (EDPs) acopladas en cada punto del espacio con un sistema de EDOs [35]. Las EDPs modelan el campo eléctrico en el espacio intracelular y en el espacio extracelular como un sistema de reacción-difusión. El sistema de EDOs representa las concentraciones de iones y la proporción de canales en los posibles distintos estados para cada familia de canales a nivel celular.

Si  $\Omega$  denota la región ocupada por el tejido cardíaco, la forma parabólica-parabólica de las ecuaciones bidominio viene dada por:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla \phi_i) = \chi \left( C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V) \right) - I_i^{(\text{vol})}, \quad (11)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_e \nabla \phi_e) = -\chi \left( C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V) \right) - I_e^{(\text{vol})}, \quad (12)$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, V), \quad (13)$$

donde  $\mathbf{D}_i$  es el tensor de conductividad intracelular,  $\mathbf{D}_e$  es el tensor de conductividad extracelular,  $\phi_i$  es el potencial eléctrico intracelular,  $\phi_e$  es el potencial eléctrico extracelular,  $\chi$  es la relación de área de membrana celular por unidad de volumen y  $C_m$  es la capacidad de la membrana por unidad de área. El vector  $\mathbf{u}$  contiene variables definidas a nivel celular, como las concentraciones de iones y las variables de compuerta o proporción de canales en distintos estados.  $I_{\text{ion}}$  representa la corriente iónica por unidad de área y se determina,

junto con  $\mathbf{f}$ , según el modelo matemático utilizado para representar la electrofisiología celular en cada punto del espacio. Los términos  $I_i^{(\text{vol})}$  y  $I_e^{(\text{vol})}$  son los estímulos intracelular y extracelular por volumen unitario. Las ecuaciones (11) y (12) representan la conservación local de la corriente en los espacios intracelular y extracelular, respectivamente.

La forma parabólica-elíptica de las ecuaciones bidominio se obtiene considerando la ecuación (11) junto con la suma de las ecuaciones (11) y (12) [54]:

$$\chi \left( C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V) \right) - \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla (V + \phi_e)) = I_i^{(\text{vol})}, \quad (14)$$

$$\nabla \cdot ((\mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e) \nabla \phi_e + \mathbf{D}_i \nabla V) = -I_s^{(\text{vol})}, \quad (15)$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, V), \quad (16)$$

donde  $I_s^{(\text{vol})} = I_i^{(\text{vol})} + I_e^{(\text{vol})}$ .

Las condiciones de contorno para las ecuaciones (14) y (15) especifican la corriente aplicada a lo largo de la frontera:

$$\mathbf{n} \cdot (\mathbf{D}_i \nabla (V + \phi_e)) = I_i^{(\text{sur})}, \quad (17)$$

$$\mathbf{n} \cdot (\mathbf{D}_e \nabla \phi_e) = I_e^{(\text{sur})}, \quad (18)$$

donde  $\mathbf{n}$  es el vector normal unitario al tejido orientado hacia fuera e  $I_i^{(\text{sur})}$  e  $I_e^{(\text{sur})}$  son las corrientes intracelular y extracelular por área unitaria aplicadas a lo largo de la frontera.

El sistema de ecuaciones (14) a (18) queda completamente definido especificando las condiciones iniciales para el potencial transmembrana  $V$  y para las variables contenidas en el vector  $\mathbf{u}$  en todos los puntos del dominio  $\Omega$ .

En el caso en que se considere proporcionalidad entre los tensores de conductividad intracelular y extracelular, esto es,  $\mathbf{D}_i = \lambda \mathbf{D}_e$ , donde  $\lambda$  es un escalar, pueden simplificarse las expresiones anteriores para dar lugar a las ecuaciones monodominio. En este caso, se resuelve una EDP parabólica cuya única incógnita es el potencial transmembrana y posteriormente se resuelve la segunda ecuación del modelo para calcular el potencial extracelular. La EDP parabólica dependiente del potencial transmembrana es:

$$\chi \left( C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, V) \right) - \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V) = I^{(\text{vol})}, \quad (19)$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, V), \quad (20)$$

donde  $\mathbf{D}$  es el tensor de conductividad e  $I^{(\text{vol})}$  es la corriente de estimulación. Esta ecuación modela un fenómeno de reacción-difusión, donde el término que contiene la corriente iónica  $I_{\text{ion}}$  definida a partir del modelo celular representa la reacción y el término que contiene las derivadas espaciales del potencial transmembrana describe la propagación del AP y representa la difusión. En la mayoría de situaciones en las que se simula la transmisión del impulso eléctrico en el corazón el modelo monodominio es capaz de reproducir los fenómenos que se han observado experimentalmente y es, por tanto, el modelo elegido habitualmente. Sin embargo, en situaciones particulares, como cuando quiere simularse la desfibrilación a través de la inyección de corriente en el espacio extracelular, la distinta anisotropía de los dominios intracelular y extracelular da lugar a patrones eléctricos que solo pueden reproducirse mediante el modelo bidominio [85].

A la hora de definir el tensor de conductividad  $\mathbf{D}$  en la ecuación anterior debe tenerse en cuenta que el músculo cardíaco es inherentemente anisotrópico debido a múltiples factores, como la forma elongada de los cardiomiocitos, su organización en el tejido definida a partir de la orientación de las fibras cardíacas y la distribución espacial de las uniones gap en las membranas celulares, que se concentran en mayor medida en los extremos terminales de los cardiomiocitos que en los laterales. Todo ello hace que la corriente fluya entre tres y cuatro veces más rápidamente en la dirección del eje longitudinal de los cardiomiocitos.

Además, es importante considerar que el corazón presenta un alto nivel de heterogeneidad en el comportamiento eléctrico de sus distintas regiones, por lo que, dependiendo del tejido que se esté modelizando, puede ser necesario asignar distintos modelos celulares a lo largo del tejido para representar dicha heterogeneidad.

Para resolver las ecuaciones de propagación de la actividad eléctrica en el corazón se consideran representaciones discretas en espacio y tiempo de las ecuaciones bidominio y monodominio continuas utilizando distintos tipos de mallas para representar la geometría del tejido cardíaco. En lo que se refiere a las técnicas numéricas de discretización espacial, las más comúnmente utilizadas para resolver las EDPs de los modelos de propagación, como son el método de diferencias finitas, el método de volúmenes finitos o el método de elementos finitos, transforman las ecuaciones de los modelos bidominio y monodominio en sistemas lineales de ecuaciones [16]. En cuanto a las técnicas numéricas de discretización temporal, se utilizan métodos explícitos, implícitos y semi-implícitos para resolver las ecuaciones que describen la dependencia temporal de la propagación del AP. La elección del método

numérico dependerá de criterios de estabilidad, coste computacional y precisión, que varían en función de las características del problema que se quiere resolver [87]. Es asimismo importante elegir adecuadamente la resolución espacial y temporal que garanticen que la solución proporcionada no introduce diferencias ni cuantitativas ni cualitativas con respecto a la que se obtendría utilizando resoluciones más finas.

Una vez calculados el potencial transmembrana y el potencial extracelular en el corazón, puede resultar de interés calcular el potencial extracelular en el torso. Para ello será necesario definir un modelo de torso y, a partir de él, calcular el potencial extracelular a través de distintos métodos en función de los requisitos de precisión y coste computacional [56].

#### *2.4. Modelos matemáticos de modulación de la actividad eléctrica cardíaca por el Sistema Nervioso Autónomo*

Los modelos matemáticos resultan particularmente útiles para ayudar a comprender los mecanismos a través de los cuales el SNA regula la actividad eléctrica cardíaca en corazones sanos y en corazones enfermos. Esto es así debido a la alta complejidad de los procesos bioquímicos y biofísicos que se desencadenan cuando los neurotransmisores liberados por los nervios de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático se unen a los correspondientes receptores en las membranas de las células cardíacas. En la literatura se han propuesto modelos que utilizan EDOs para calcular la cantidad de neurotransmisores liberados en función de la actividad de descarga neuronal simpática y parasimpática [90]. Asimismo se han propuesto modelos basados en EDOs y ecuaciones algebraicas para describir la difusión de los transmisores, su unión a los receptores de membrana y el efecto que producen en las proteínas intracelulares [25, 44, 76, 88].

De entre los modelos matemáticos que describen los efectos inducidos en las células cardíacas por la liberación de norepinefrina, liberada por los nervios simpáticos, cabe destacar un primer modelo que integró la vía de señalización cAMP/PKA en un modelo de miocito ventricular [73]. Los mismos autores propusieron posteriormente un modelo matemático que incluía las vías de señalización PKA y calmodulina quinasa II (CaMKII) [76], cuyas ecuaciones fueron actualizadas en años posteriores de acuerdo con nuevas evidencias experimentales acerca de las dinámicas de fosforilación y defosforilación de algunas proteínas tales como los canales iónicos asociados a la corriente  $I_{Ks}$  así como para incluir descripciones detalladas de la fosforilación de otras proteínas [88]. En un trabajo más reciente,

se ha propuesto un modelo matemático de estimulación adrenérgica de células ventriculares humanas que permite discernir los efectos sobre la actividad celular debidos a la modulación de proteínas contráctiles y a la modulación de flujos y corrientes iónicas [44]. Utilizando modelos matemáticos que incluyen descripciones de dominios de señalización localizados, se han propuesto otros modelos en la literatura que integran diversas vías de señalización y representan los efectos de la estimulación adrenérgica sobre poblaciones separadas de proteínas fosforiladas y no fosforiladas [25].

En cuanto a los modelos matemáticos que describen los efectos en las células cardíacas derivados de la liberación de acetilcolina por los nervios parasimpáticos, existen diversos modelos, si bien los más utilizados son los que modelizan el efecto de la estimulación colinérgica a través de la formulación de una corriente rectificadora de potasio cuya activación depende de la concentración de acetilcolina [12, 78].

### **3. Modelización matemática de la variabilidad temporal y espacial en la actividad eléctrica cardíaca**

#### *3.1. Variabilidad espacio-temporal en la electrofisiología cardíaca*

La actividad eléctrica del corazón presenta altos niveles de heterogeneidad. Diferentes individuos muestran reacciones distintas ante unas mismas condiciones, dando así cuenta de la elevada variabilidad inter-individual. Incluso células de un mismo individuo pueden presentar respuestas muy diferentes bajo las mismas circunstancias, lo que indica que los niveles de variabilidad intra-individual son también elevados. Además, hay muchos procesos involucrados en la electrofisiología cardíaca, tales como la apertura y cierre de los canales iónicos en la membrana celular, que son intrínsecamente estocásticos. La aleatoriedad asociada a estos factores extrínsecos e intrínsecos contribuye a la variabilidad temporal y espacial de la dinámica eléctrica cardíaca [58].

Una forma de variabilidad temporal es la que puede observarse en estudios clínicos y experimentales que cuantifican variaciones en la duración de los APs de latidos cardíacos consecutivos durante un período corto de registro, tanto cuando dicha actividad se evalúa a nivel del organismo completo como cuando se evalúa a escalas inferiores, por ejemplo en una porción de tejido o en una célula cardíaca [1, 31]. El grado de variabilidad temporal así cuantificado ha demostrado estar asociado con el riesgo de un individuo de desarrollar arritmias [48, 49] y también ser predictor del potencial cardiotóxico de compuestos farma-

cológicos a nivel celular, tisular y de órgano [1, 82, 83]. Algunos estudios han postulado que esta forma de variabilidad temporal podría ser la manifestación del comportamiento estocástico del movimiento de apertura y cierre de los canales iónicos [38, 57, 89]. Esto resulta difícil de demostrar experimentalmente dada la naturaleza multi-escala de la actividad eléctrica cardíaca. Utilizando modelos matemáticos de electrofisiología que incorporen la dinámica estocástica de los canales iónicos podría arrojarse luz sobre los mecanismos de la variabilidad temporal en la duración de latidos cardíacos consecutivos y determinar las razones por las que se relaciona con la generación de arritmias [68].

Por otra parte, se ha sugerido que la variabilidad espacial representada mediante diferencias de unas células con otras puede, al menos parcialmente, estar mediada por el hecho de que cada célula presenta distintas contribuciones de las familias de canales iónicos presentes en la membrana [39, 40, 57, 77]. En este sentido, se ha establecido que las variaciones en el número de canales iónicos de cada tipo tienen un efecto muy relevante sobre la electrofisiología celular cardíaca, mientras que las variaciones en otras características relacionadas con la activación o inactivación de los canales requieren mayor investigación para poder determinar su aportación a las diferencias inter-celulares.

### *3.2. Modelización matemática de la variabilidad temporal: perspectiva general*

El comportamiento estocástico de los canales iónicos suele ignorarse en los modelos matemáticos de electrofisiología cardíaca, lo que explica que casi todos los modelos propuestos en la literatura sean modelos deterministas. Cuando el número de canales es suficientemente alto, estos modelos pueden resultar una buena aproximación a la dinámica del sistema, ya que la adición o sustracción de un canal tiene un efecto muy pequeño en dicha dinámica. Sin embargo, cuando el número de canales no es tan elevado, la naturaleza estocástica discreta del sistema tiene un efecto relevante sobre su dinámica y los modelos deterministas no resultan apropiados para reflejarlo.

Es habitual considerar que un canal iónico experimenta transiciones entre un conjunto discreto de estados con tasas de transición que dependen del potencial transmembrana. Se asume que la probabilidad de que el canal esté en un estado en particular en el futuro depende únicamente del estado actual del canal [30]. Para  $N$  canales, la evolución del número de canales en cada estado puede modelarse como una cadena de Markov de estados discretos y tiempo continuo [24]. El cambio en la probabilidad de este proceso se describe

por una EDP denominada ecuación maestra o ecuación *forward Kolmogorov*. En los modelos matemáticos de electrofisiología celular basados en la formulación de Hodgkin-Huxley se ha probado que, en el límite cuando  $N \rightarrow \infty$ , la ecuación maestra converge a las ecuaciones deterministas convencionales [3]. La ecuación maestra puede resolverse directamente [21,33] o bien pueden simularse realizaciones individuales del proceso utilizando el algoritmo de Gillespie, también llamado algoritmo de simulación estocástica [13]. Aunque este método suele considerarse como la referencia o *gold standard*, su coste computacional resulta muy elevado cuando el número  $N$  de canales está por encima de unos pocos cientos. Además, como el sistema es aleatorio, se requiere un número alto de simulaciones para poder inferir el comportamiento general del sistema, lo que hace que este método resulte inabordable desde el punto de vista de coste computacional, particularmente si desean evaluarse múltiples escalas hasta llegar, por ejemplo, al nivel del tejido o el órgano completo [18].

Las limitaciones señaladas han hecho que cada vez más se utilicen ecuaciones diferenciales estocásticas (EDEs) para describir el comportamiento de los canales iónicos en investigaciones encaminadas a estudiar el efecto de la estocasticidad en su comportamiento. Algunos primeros estudios propusieron convertir las ODEs que definen las variables de compuerta del modelo de Hodgkin-Huxley en EDEs, para lo cual incorporaron un término de ruido a dichas ecuaciones. Aunque los tiempos de simulación se redujeron considerablemente utilizando este método, otros estudios han demostrado que existen discrepancias entre los resultados obtenidos mediante estas EDEs y los obtenidos con el modelo de cadenas de Markov de estados discretos [11, 74]. Posteriormente se ha probado que las discrepancias señaladas se deben a la forma de formular las EDEs y que si estas se formulan en términos del comportamiento dinámico del canal en lugar de las variables de compuerta, los resultados son similares a los del modelo de cadenas de Markov de estados discretos [22].

Existe un aspecto adicional que debe tenerse en cuenta a la hora de modelar el comportamiento estocástico de los canales iónicos. Aunque el método que formula EDEs para describir la evolución de la proporción de canales en cada uno de los posibles estados resulta preciso, no garantiza que la solución sea no negativa. Más aún, como el término de ruido que se añade al formular las EDEs contiene la raíz de una función de una variable de estado, podría llegar a ocurrir que la solución fuera imaginaria [17]. Aunque podrían aplicarse métodos basados en remuestrear continuamente el incremento de Wiener de la EDE o en reemplazar la variable del término de ruido de la EDE por su valor de equilibrio, estas

modificaciones podrían sesgar los resultados y en el segundo caso podrían incluso seguir ocasionando que la proporción de canales en un cierto estado resultase negativa. Se han propuesto también soluciones híbridas que cambian de la formulación con EDEs a la del modelo de cadenas de Markov de estados discretos cuando la probabilidad de obtener soluciones negativas es alta. Esta solución aumenta la posibilidad de tener resultados realistas desde el punto de vista biológico a la vez que reduce el coste computacional, si bien requiere todavía de mejoras en la estimación del tiempo en el que debe cambiarse de un tipo de modelo a otro así como en el incremento de eficiencia computacional [17]. En estudios más recientes se ha propuesto el uso de EDEs reflejadas como método para incorporar límites en los resultados de las EDEs y se ha probado que las soluciones proporcionadas son realistas y consistentes con las del modelo de cadenas de Markov de estados discretos [18].

### 3.3. Modelización matemática de la variabilidad temporal: canales iónicos con solo dos estados

El modelo más sencillo de un canal iónico es aquel en el que el canal puede estar, en cada tiempo  $t$ , en uno de dos posibles estados, abierto  $O$  o cerrado  $C$ , tal como se muestra en el diagrama de la Figura 7 descrito en la sección 2.2. Utilizaremos las letras mayúsculas para denotar variables aleatorias y letras minúsculas para denotar realizaciones de dichas variables. Para un conjunto de  $N$  canales del tipo más sencillo, denotaremos por  $\mathbf{X}(t) = (\mathbf{X}_1(t), \mathbf{X}_2(t))^T$  al vector que contiene el número de canales en los estados abierto y cerrado en el tiempo  $t$ , respectivamente. Si el sistema se encuentra en el estado  $\mathbf{x}(t)$  en el tiempo  $t$ , las probabilidades de experimentar una transición del estado cerrado al abierto y del estado abierto al cerrado en un pequeño intervalo de tiempo  $(t, t + \Delta_t)$  son  $ax_2\Delta_t$  y  $bx_1\Delta_t$ , respectivamente. Las tasas de transición  $a$  y  $b$  son función del potencial transmembrana  $V$ , el cual puede considerarse que permanece constante durante el tiempo  $\Delta_t$  si este paso de tiempo es pequeño. El número total de canales  $N$  se considera constante y, por tanto,  $\mathbf{X}_2(t) = N - \mathbf{X}_1(t)$ . En consecuencia, solo es necesario considerar el número de canales en el estado abierto, que para simplificar denotaremos en lo que sigue por  $X(t)$ .

Dado un estado inicial  $x_0(t)$ , la probabilidad de que el sistema se encuentre en el estado  $x$  en el tiempo  $t$ , donde  $x$  toma valores enteros, se denota por  $P(x, t)$  y su evolución en el

tiempo se describe a través de la ecuación maestra o ecuación *forward Kolmogorov*:

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(x, t)}{\partial t} &= a[N - (x - 1)]P(x - 1, t) \\ &+ b(x + 1)P(x + 1, t) - [bx + a(N - x)]P(x, t), \end{aligned} \quad (21)$$

para  $0 < x < N$ ,  $x \in \mathbb{N}$ . Como  $N$  es constante, debe además cumplirse la siguiente condición:

$$\sum_{x=0}^N \frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = 0. \quad (22)$$

Teniendo en cuenta, además, que  $X(t)$  no puede ser menor que 0 ni mayor que  $N$ , la probabilidad  $P(x, t)$  debe cumplir las siguientes condiciones en las fronteras del intervalo  $[0, N]$ :

$$\frac{\partial P(0, t)}{\partial t} = bP(1, t) - aNP(0, t), \quad (23)$$

$$\frac{\partial P(N, t)}{\partial t} = aP(N - 1, t) - bNP(N, t). \quad (24)$$

Simular la dinámica de esta cadena de Markov de estados discretos no resulta factible cuando el número  $N$  de canales es algo elevado, particularmente si se desea incorporar estos métodos a modelos multi-escala de la actividad eléctrica cardíaca.

Considerando la intratabilidad computacional del modelo de cadena de Markov con estados discretos, se ha propuesto aproximar este modelo por un modelo de estados continuos. Para  $N$  elevado, puede considerarse la descripción del estado del sistema en términos de proporciones de canales en cada estado en lugar de como números discretos. Así, se define  $Y(t) = \frac{X(t)}{N}$ . Para simplificar la notación, se introducen las siguientes definiciones:  $\tilde{y} = y - \frac{1}{N}$  e  $\hat{y} = y + \frac{1}{N}$ . Sustituyendo en la ecuación (21), se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{\partial P(y, t)}{\partial t} &= N [a(1 - \tilde{y})P(\tilde{y}, t) + b\hat{y}P(\hat{y}, t)] \\ &- N [by + a(1 - y)]P(y, t), \end{aligned} \quad (25)$$

para  $0 < y < 1$ ,  $y \in \mathbb{R}$ . Para los dos primeros términos de la expresión anterior se realiza un desarrollo en serie de Taylor alrededor del punto  $y$  y se desprecian los términos de orden superior a 2 bajo la consideración de que, para  $N$  suficientemente alto, su valor resulta muy pequeño. Estos dos términos se aproximan, pues, por las siguientes expresiones:

$$a(1 - \tilde{y})P(\tilde{y}, t) \approx a(1 - y)P(y, t) - \frac{1}{N} \frac{\partial}{\partial y} [a(1 - y)P(y, t)] + \frac{1}{2N^2} \frac{\partial^2}{\partial y^2} [a(1 - y)P(y, t)], \quad (26)$$

$$b\hat{y}P(\hat{y}, t) \approx byP(y, t) + \frac{1}{N} \frac{\partial}{\partial y} [byP(y, t)] + \frac{1}{2N^2} \frac{\partial^2}{\partial y^2} [byP(y, t)]. \quad (27)$$

Llevando estas expresiones a la ecuación (25) se obtiene la siguiente EDP llamada ecuación de Fokker-Planck:

$$\frac{\partial P(y, t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial y} [(a - \alpha y)P(y, t)] + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial y^2} [(a + \beta y)P(y, t)], \quad (28)$$

donde  $\alpha = a + b$ ,  $\beta = b - a$ . Esta ecuación describe la evolución temporal de la probabilidad de un modelo de cadena de Markov de estados continuos y tiempo continuo, que suele denominarse proceso de difusión [6].

Las trayectorias muestrales de un proceso de difusión pueden describirse mediante una EDE, que, en el caso del conjunto de  $N$  canales descrito anteriormente, tiene la forma de la siguiente ecuación de Langevin [18]:

$$dY = (a - \alpha Y)dt + \frac{1}{\sqrt{N}} \sqrt{a + \beta Y} dW, \quad (29)$$

donde  $W(t)$  es un proceso de Wiener cuyos incrementos  $dW = W(t + \Delta_t) - W(t)$  son independientes y distribuidos normalmente con media 0 y varianza  $\Delta_t$ . En este caso, puede simularse una trayectoria muestral de la EDE con la misma eficiencia computacional con la que se simula la de una ODE, lo que supone una mejora muy sustancial con respecto al modelo de cadena de Markov de estados discretos. Un método sencillo para la resolución de EDEs es el método de Euler-Maruyama, que aplicado a la ecuación (29) llevaría a la siguiente expresión:

$$y(t + \Delta_t) = y(t) + [a - \alpha y(t)] \Delta_t + \frac{1}{\sqrt{N}} \sqrt{a + \beta y(t)} \Delta W_t, \quad (30)$$

donde  $\Delta_t$  es el intervalo temporal y  $\Delta W_t$  es un incremento de Wiener.

En las ecuaciones anteriores es necesario garantizar que el proceso de difusión  $Y(t)$  permanece en el intervalo  $[0, 1]$  en todos los instantes de tiempo  $t$ . Esto, junto con el hecho de que la integral de  $P(y, t)$  debe ser 1, lleva a que  $\int_0^1 P(y, t) dy = 1$  y, por tanto,  $\frac{\partial}{\partial t} \int_0^1 P(y, t) dy = 0$ . Tal como se ha descrito en [18], si se intercambian la integral y la derivada con respecto a  $t$  y se utiliza la relación dada en la ecuación (28), se tiene que:

$$(a - \alpha y(t))P(y, t) - \frac{1}{2N} \frac{\partial}{\partial y} [(a + \beta y)P(y, t)] = 0, \quad (31)$$

en las fronteras del intervalo  $[0, 1]$ , esto es, para  $y = 0$  e  $y = 1$  [34]. Al proceso  $Y(t)$  que resulta como solución de esta ecuación se le denomina difusión reflejada y la probabilidad de que tome valores fuera del intervalo  $[0, 1]$  es 0. No obstante, las soluciones de la EDE

que describe las trayectorias individuales, tal como se ha formulado en la ecuación (29), podrían tomar valores fuera de  $[0, 1]$  con probabilidad positiva. Para imponer límites a las soluciones de esta EDE, se ha propuesto expresar  $Y(t) = X(t) + K(t)$  [18], donde  $X(t)$  está definida según (29) y determina el comportamiento de  $Y(t)$  en  $(0, 1)$  y  $K(t)$  puede entenderse como el mínimo proceso que fuerza a  $Y(t)$  a permanecer en el intervalo  $[0, 1]$ . Para garantizar que  $K(t)$  solo cambia en aquellos instantes donde  $Y(t)$  se encuentra en la frontera del intervalo  $[0, 1]$  y lo hace de tal forma que refleja el proceso  $Y(t)$  hacia el interior del intervalo (es decir, en sentido positivo cuando  $Y(t) = 0$  y en sentido opuesto cuando  $Y(t) = 1$ ), se imponen condiciones como las que se definen en [18]. La EDE que satisface  $Y(t)$  es:

$$dY = (a - \alpha Y)dt + \frac{1}{\sqrt{N}}\sqrt{a + \beta Y}dW + dK, \quad (32)$$

con condición inicial  $Y(0) = y_0 \in [0, 1]$ . Esta ecuación se denomina EDE reflejada, ya que  $Y(t)$  es reflejado cuando alcanza los límites del intervalo. En la resolución de esta EDE, el proceso  $K(t)$  se aproxima numéricamente.

#### 3.4. Modelización matemática de la variabilidad temporal: canales iónicos con múltiples estados

Los canales iónicos de las células cardíacas presentan, en general, múltiples estados conformacionales y experimentan transiciones de unos a otros. Se hace, por tanto, necesario considerar la extensión de las EDEs descritas en el apartado anterior para el caso de un canal que puede estar en uno de  $M$  posibles estados diferentes en cada tiempo  $t$ . Para un número total  $N$  de canales, donde  $N$  es constante en el tiempo, el vector de estados del sistema es  $\mathbf{Y}(t) = (Y_1(t), \dots, Y_M(t))^T$ , donde  $Y_i(t)$ ,  $i = 1, \dots, M$ , es la proporción de canales en el estado  $i$  en el tiempo  $t$ .

De la misma forma que para el modelo sencillo de un canal con dos estados, en este caso las trayectorias individuales del proceso de estados continuos vienen dadas por la siguiente EDE de Langevin:

$$d\mathbf{Y} = \mathbf{A}(\mathbf{Y})dt + \frac{1}{\sqrt{N}}\sqrt{\mathbf{B}(\mathbf{Y})}d\mathbf{W}, \quad (33)$$

donde  $d\mathbf{W}$  es un vector de incrementos de Wiener y las matrices  $\mathbf{A}(\mathbf{Y})$  y  $\mathbf{B}(\mathbf{Y})$  toman formas específicas en función del modelo de múltiples estados con el que se trabaja. Como la ecuación anterior contiene la raíz cuadrada de una matriz y presenta limitaciones en

términos de eficiencia computacional, algunos trabajos han considerado simplificaciones, por ejemplo extendiendo la definición de las compuertas del modelo de Hodgkin-Huxley mediante EDEs de este tipo. Aunque esta formulación se asocia con tiempos de cálculo mucho menores, los resultados que proporciona son inconsistentes con respecto a los del modelo de cadena de Markov de estados discretos, mientras que la ecuación (33) sí que es consistente.

Debido a la estructura especial del sistema, en [43] se demuestra que puede descomponerse la matriz  $\mathbf{B}(\mathbf{Y})$  como producto de dos matrices y la ecuación (33) puede escribirse de la siguiente forma:

$$d\mathbf{Y} = \mathbf{A}(\mathbf{Y})dt + \frac{1}{\sqrt{N}}\mathbf{E}\mathbf{F}(\mathbf{Y})d\mathbf{W}, \quad (34)$$

donde  $\mathbf{E}$  es una matriz que contiene valores 0, 1 y  $-1$  y  $\mathbf{F}(\mathbf{Y})$  es una matriz diagonal cuyos elementos de la diagonal son de la forma  $\sqrt{k_{ij}y_i + k_{ji}y_j}$ , siendo  $k_{ij}$  la tasa de transición del estado  $i$  al estado  $j$ . En [18, 58, 70] se muestran ejemplos de las matrices  $\mathbf{E}$  y  $\mathbf{F}(\mathbf{Y})$  para un modelo de célula ventricular humana, un modelo de célula ventricular canina y el modelo de Hodgkin-Huxley, respectivamente.

Al igual que en el caso del modelo sencillo de canales con dos estados, en este caso se hace también necesario garantizar que  $\mathbf{Y}(t)$  tiene sentido biológico, para lo cual debe cumplirse que  $Y_i(t)$  pertenezca al intervalo  $[0, 1]$ ,  $i = 1, \dots, M$ , ya que  $Y_i(t)$  representa la proporción de canales en el estado  $i$  en el tiempo  $t$ . La extensión al caso de múltiples canales implica que las trayectorias individuales del proceso, que se calculan según la ecuación (33), deben estar en un hipercubo  $M$ -dimensional limitado por intervalos  $[0, 1]$ . Además, como el número  $N$  de canales es constante, la suma de las proporciones de canales en cada uno de los estados debe ser 1 y, por tanto,  $\mathbf{Y}(t)$  está en el hiperplano dado por  $\sum_{i=1}^M Y_i(t) = 1$  dentro del hipercubo. Si  $D$  denota el dominio reflejado del proceso  $\mathbf{Y}(t)$  y quiere garantizarse que las soluciones de la ecuación (33) estén en  $D$ , puede descomponerse el proceso  $\mathbf{Y}(t)$  mediante  $\mathbf{Y}(t) = \mathbf{X}(t) + \mathbf{K}(t)$ , donde  $\mathbf{X}(t)$  define el comportamiento de  $\mathbf{Y}(t)$  en el interior de  $D$  y  $\mathbf{K}(t)$  refleja  $\mathbf{Y}(t)$  hacia  $D$ . De forma análoga al caso de canales de dos estados, en este caso las realizaciones individuales del proceso están definidas por:

$$d\mathbf{Y} = \mathbf{A}(\mathbf{Y})dt + \frac{1}{\sqrt{N}}\mathbf{E}\mathbf{F}(\mathbf{Y})d\mathbf{W} + d\mathbf{K}, \quad (35)$$

Las condiciones que se imponen al proceso  $\mathbf{K}(t)$  son una extensión de las que se exigen para canales de dos estados. Hay distintas técnicas numéricas utilizadas en la literatura para

resolver EDEs reflejadas. En [18] se ha propuesto la utilización del método de proyección, que aproxima la solución a la EDE sin reflejar y, si la solución numérica cae fuera del dominio  $D$ , la proyecta en este dominio. Este método garantiza que las soluciones numéricas a las EDEs reflejadas permanecen siempre en el dominio de interés.

### 3.5. Modelización matemática de la variabilidad temporal: ecuaciones para un modelo de célula cardíaca

El modelo matemático de Hodgkin-Huxley para una célula asume que el número de canales es tan grande que las fluctuaciones en las corrientes iónicas asociadas son despreciables. Bajo esa asunción, el modelo expresa la proporción de canales abiertos como el producto de las proporciones de compuertas abiertas, donde la dinámica de cada una de las variables de compuerta se expresa a través de una ODE, tal como se ha descrito en la sección 2.2. Cuando las fluctuaciones iónicas son relevantes, las dinámicas de cada canal pueden modelarse a través de las ecuaciones formuladas en las secciones 3.3 y 3.4. Si cada posible configuración de compuertas abiertas y cerradas se representa mediante un estado distinto del canal, las dinámicas de los canales de sodio y potasio en el modelo de Hodgkin-Huxley vienen dadas por los diagramas que se muestran en la Figura 9.

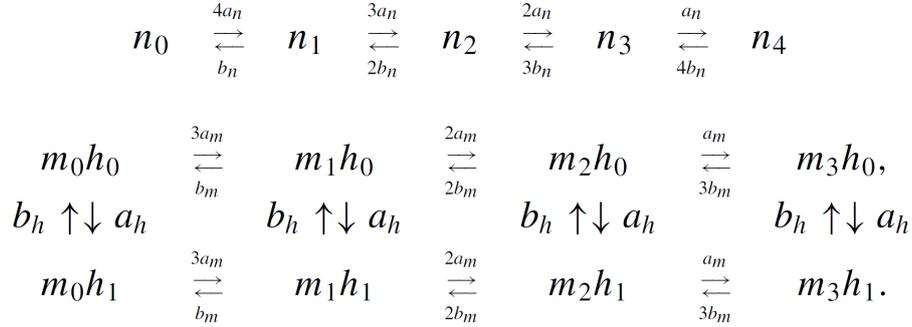


Figura 9: Diagramas de estado para los canales de potasio (arriba) y sodio (abajo). Tomada de [18].

Denotando por  $y_{ij}$  a la proporción de canales de sodio con  $i$  compuertas de tipo  $m$  abiertas y  $j$  compuertas de tipo  $h$  abiertas en el tiempo  $t$  y por  $x_i$  a la proporción de canales de potasio con  $i$  compuertas abiertas de tipo  $n$  en el tiempo  $t$ , se cumplirá que  $p_{Na,o} = y_{31}(t)$  y  $p_{K,o} = x_4(t)$ , ya que un canal estará abierto cuando todas sus compuertas lo estén. El estado de los canales de potasio en el tiempo  $t$  está dado por el vector  $\mathbf{x}(t) = (x_4, x_3, x_2, x_1, x_0)^T$  y el estado de los canales de sodio, por  $\mathbf{y}(t) = (y_{31}, y_{21}, y_{11}, y_{01}, y_{30}, y_{20}, y_{10}, y_{00})^T$ .

Las correspondientes EDEs reflejadas para ambos canales son:

$$d\mathbf{y} = \mathbf{H}_{\text{Na}}(\mathbf{y})dt + \frac{1}{\sqrt{N_{\text{Na}}}}\mathbf{E}_{\text{Na}}\mathbf{F}_{\text{Na}}(\mathbf{y})d\mathbf{W}^{\text{Na}} + d\mathbf{K}^{\text{Na}}, \quad (36)$$

$$d\mathbf{y} = \mathbf{H}_{\text{K}}(\mathbf{y})dt + \frac{1}{\sqrt{N_{\text{K}}}}\mathbf{E}_{\text{K}}\mathbf{F}_{\text{K}}(\mathbf{y})d\mathbf{W}^{\text{K}} + d\mathbf{K}^{\text{K}}, \quad (37)$$

donde  $\mathbf{E}_{\text{Na}}$ ,  $\mathbf{E}_{\text{K}}$ ,  $\mathbf{F}_{\text{Na}}$ ,  $\mathbf{F}_{\text{K}}$ ,  $\mathbf{H}_{\text{Na}}$  y  $\mathbf{H}_{\text{K}}$  son las matrices que definen los términos estocásticos y deterministas cuyas definiciones pueden encontrarse en [18] y  $\mathbf{K}_{\text{Na}}$  y  $\mathbf{K}_{\text{K}}$  son los procesos que reflejan las soluciones de las EDE hacia el dominio de interés.

Para modelos celulares más complejos, como el modelo de Decker [19] de un cardiomiocito ventricular canino, los diagramas de estado, las EDEs reflejadas y las correspondientes matrices  $\mathbf{F}$ ,  $\mathbf{E}$  y  $\mathbf{H}$  que definen las dinámicas de los canales  $I_{\text{CaL}}$ ,  $I_{\text{Ks}}$ ,  $I_{\text{Kr}}$  e  $I_{\text{to}}$  pueden encontrarse en [58]. De manera similar, los digramas, definiciones y ecuaciones para el modelo de cardiomiocito ventricular humano de O'Hara [47] se proporcionan en [70].

### 3.6. Modelización matemática de la variabilidad temporal: estimación del número de canales

Las ecuaciones estocásticas descritas en los apartados anteriores dependen del número de canales de cada una de las familias de canales presentes en la membrana de la célula que se está modelizando matemáticamente. Este número de canales debe estimarse a partir de datos experimentales disponibles, fundamentalmente de corrientes macroscópicas, esto es, de corrientes que representan la suma de las corrientes a través de todos los canales de un mismo tipo en la célula. Uno de los métodos más habitualmente empleados para estimar el número de canales se basa en la realización de un análisis de fluctuaciones [30]. Mediante la técnica de *patch-clamp* es posible obtener medidas de corrientes iónicas macroscópicas tras la inducción de cambios de tipo escalón en el potencial transmembrana, a partir de los cuales se alcanzan niveles de potencial estables desde un valor inicial prefijado. Considerando que los canales individuales de cada familia de canales tienen comportamientos independientes unos de otros y que la corriente que circula a través de cada uno de estos canales individuales es  $i_k$  si el canal está abierto y 0 si está cerrado, puede demostrarse que la relación entre la media  $m_k$  y la varianza  $\sigma_k$  de la corriente iónica macroscópica sigue una ecuación parabólica [30, 57]. Ajustando este modelo parabólico a los datos experimentales obtenidos mediante *patch-clamp*, puede obtenerse una estimación del número de canales asociados a la familia estudiada.

En otras ocasiones se dispone, a partir de estudios experimentales disponibles en la literatura, de estimaciones de la conductancia unitaria, esto es, la conductancia asociada a cada canal individual. Si se conoce el valor de la conductancia global asociada a todos los canales de esa misma familia a partir del modelo matemático celular empleado, puede estimarse el número de canales como el cociente entre la conductancia global celular y la conductancia unitaria por canal [57].

### 3.7. Modelización matemática de la variabilidad espacial

Además de la variabilidad temporal en la dinámica de la actividad eléctrica de una célula cardíaca, existe también variabilidad entre distintas células de un mismo corazón e incluso entre distintos corazones, tal como se ha descrito en el apartado 3.1. Esta variabilidad se debe a fluctuaciones o variaciones externas a la dinámica celular que llevan a que distintas células presenten comportamientos diferentes frente a un mismo estímulo. Al igual que en el caso de la variabilidad temporal, la mayoría de modelos matemáticos cardíacos publicados en la literatura no tienen en cuenta la variabilidad espacial y se centran en describir un modelo único representativo de la población global analizada. No obstante, en los últimos años se ha publicado un número considerable de trabajos que analizan poblaciones de modelos matemáticos en lugar de un modelo único, es decir, generan múltiples réplicas del mismo modelo matemático pero con distintos valores de los parámetros. La utilización de estas poblaciones de modelos puede ser muy relevante en estudios de arritmias cardíacas para comprender por qué, ante unas mismas condiciones, algunas células presentan comportamientos eléctricos irregulares y otras, no.

La forma de modelizar matemáticamente la variabilidad espacial varía notablemente de unos estudios a otros. En algunos estudios se incorpora la variabilidad en una población celular mediante la variación del número de canales asociados a cada familia presente en la membrana celular [26, 38, 57]. En concreto, se asume que dicho número de canales sigue una distribución estadística concreta, estimada a partir de datos experimentales, y se simulan distintas células generando aleatoriamente el número de canales a partir de dicha distribución.

En otros estudios se construyen poblaciones de modelos variando las conductancias de las distintas corrientes iónicas utilizando técnicas como *Latin Hypercube sampling* o métodos de Monte-Carlo [58, 71]. Una vez construida esta población, se calibra mediante datos

experimentales para garantizar que ciertas propiedades de las respuestas eléctricas celulares de la población simulada se encuentran dentro de rangos fisiológicamente plausibles [10,58] o reproducen distribuciones de probabilidad evaluadas experimentalmente [37,84].

Los métodos que acaban de describirse proporcionan estimaciones de los valores de los parámetros de un modelo matemático para una población completa de células, pero no permiten identificar los parámetros que corresponden a cada célula individualmente de forma que puedan replicarse sus propias medidas eléctricas. En trabajos más recientes se han propuesto métodos que, partiendo de las señales eléctricas registradas en células individuales, son capaces de estimar los valores específicos de los parámetros de un modelo matemático para reproducir las señales correspondientes a cada una de dichas células. Estos métodos utilizan filtros no lineales adaptativos, como el filtro de Kalman Unscented (UKF), para inferir los valores de los parámetros y las variables de estado del modelo matemático celular [20,70]. En concreto, la integración numérica de la ecuación (35) se transforma en una representación estado-espacio de la forma:

$$\mathbf{x}_b(k) = f(\mathbf{x}_b(k-1), \mathbf{q}(k-1), \theta) \quad (38)$$

$$y_b(k) = h(\mathbf{x}_b(k)) + r(k). \quad (39)$$

En esta representación estado-espacio, la ecuación (38) es la ecuación de proceso y recoge el conjunto discretizado de ecuaciones que definen las variables de estado del modelo eléctrico celular, representadas en el vector  $\mathbf{x}_b(k)$ . Este vector contiene, pues, el potencial transmembrana, las concentraciones iónicas intracelulares y la proporción de canales en cada posible estado para cada una de las familias de canales en la membrana celular. La función no lineal  $f$  tiene tres vectores de entrada: el vector  $\mathbf{x}_b(k)$  de variables de estado del modelo; el vector  $\mathbf{q}(k)$  de ruidos de proceso no aditivos, que están relacionados con los incrementos de Wiener; y el vector  $\theta$  de parámetros del modelo. En [70] puede encontrarse una descripción completa de estos vectores para un modelo de célula ventricular humana. En la ecuación (39), llamada ecuación de medida,  $y_b(k)$  es la variable que contienen las mediciones de la señal eléctrica registrada. En el caso de que la señal registrada sea el potencial transmembrana,  $y_b(k) = v(k) + r(k)$ , donde  $v(k)$  representa el potencial transmembrana sin ruido de registro y  $r(k)$  es ruido aditivo blanco Gaussiano. Por tanto, en ese caso, la función  $h$  en la ecuación (39) es lineal, ya que solo consiste en la componente de  $\mathbf{x}_b(k)$  correspondiente al potencial transmembrana  $v(k)$ .

Para estimar conjuntamente los valores de los parámetros y las variables de estado

del modelo estocástico celular cuando se parte de una señal eléctrica de potencial transmembrana registrada en una célula, en [70] se propone utilizar un método de aumento de estados en el que el vector  $\theta$  se reemplaza por un vector de variables que varían a lo largo del tiempo y se incorporan los ruidos de proceso  $\mathbf{q}(k)$  como variables de estado adicionales. Los detalles acerca de las ecuaciones correspondientes a la nueva formulación estado-espacio pueden encontrarse en [70]. Para la estimación de las variables de la representación estado-espacio aumentada se utiliza el filtro UKF, que, para problemas no lineales, presenta mejores prestaciones que otros filtros como el *Extended Kalman Filter* sin suponer una carga computacional tan elevada como la de otros métodos de Monte-Carlo tales como los Filtros de Partículas.

En otros trabajos el método que acaba de describirse se ha extendido para combinar el filtro UKF con técnicas de reducción de dimensiones, como *Double Greedy Dimension Reduction* (DGDR). Esta técnica DGDR se utiliza en primer lugar para extraer unas primeras estimaciones de los parámetros mediante la proyección de los datos disponibles en un subespacio de dimensión reducida a través de una combinación lineal de propiedades tales como la duración, amplitud y variabilidad entre latidos cuantificadas a partir de las señales eléctricas [71]. Estas estimaciones obtenidas mediante DGDR se utilizan para inicializar o para actualizar las estimaciones que proporciona la metodología anteriormente descrita basada en representaciones estado-espacio y la utilización del filtro UKF.

## 4. Aplicaciones

### 4.1. Variabilidad espacio-temporal y riesgo de arritmias

Diversos estudios de la literatura han investigado la modelización matemática de la estocasticidad en la apertura y cierre de los canales iónicos de las membranas celulares cardíacas y, en algunos casos, han determinado su impacto sobre la actividad eléctrica y su relación con el riesgo de arritmias. Estos estudios han utilizado metodologías consistentes en la incorporación de una corriente global de fluctuación [55], en la determinación de los estados y tiempos característicos de las compuertas de los canales [39] o en la utilización de EDEs [36, 57, 72, 81]. Solo algunos de los estudios publicados llevan a cabo un análisis de señales eléctricas recogidas experimentalmente y ajustan los modelos matemáticos a los resultados del procesamiento de dichas señales para dar sentido biológico a las implicaciones que pueden derivarse.

En [57] se introduce la estocasticidad en la corriente  $I_{Ks}$ , que contribuye a la repolarización de las células cardíacas, formulando una EDE en sustitución de la ODE que define la compuerta asociada a este canal en los modelos de células humanas y de cobaya empleadas en estudios previos. De todas las corrientes iónicas presentes en las membranas de los cardiomiocitos ventriculares, la dinámica lenta y el menor número de canales asociados a  $I_{Ks}$  hacen que las fluctuaciones en esta corriente puedan ser de mayor magnitud que las de otras con números mayores de canales. Además,  $I_{Ks}$  juega un papel muy importante en la estabilidad de la repolarización, particularmente en condiciones con reserva de la repolarización reducida, es decir, donde otras corrientes que contribuyen a la repolarización presentan contribuciones atenuadas. Para que la introducción de la estocasticidad en  $I_{Ks}$  sea fisiológicamente realista, en [57] se realiza un análisis de fluctuaciones como el descrito en el apartado 3.6 a partir del cual se obtiene una estimación del número de canales asociados basada en datos experimentales que se procesan como parte del estudio. Además, para modelizar no solo la variabilidad temporal sino también la variabilidad espacial, se consideran distintos números de canales para distintas células, los cuales se extraen de una distribución estadística acorde con datos experimentales disponibles. Se demuestra que las fluctuaciones estocásticas en  $I_{Ks}$  y la variación en su número de canales genera notable variabilidad temporal y espacial en los APs de células aisladas, tal como se muestra en la Figura 10. Cuando las células se acoplan entre sí formando parte de un tejido, las interacciones electrotónicas existentes entre ellas enmascaran el efecto de la estocasticidad en  $I_{Ks}$ , disminuyendo de forma importante la variabilidad temporal y espacial en comparación con las células aisladas (Figura 10).

Bajo condiciones patológicas que implican desacoplamiento inter-celular o reducción en la reserva de repolarización, se magnifica el efecto de las variaciones en  $I_{Ks}$ , tanto a nivel celular como de tejido, dando lugar a niveles de variabilidad exageradamente altos y a anomalías pro-arritmicas como despolarizaciones y alternancias [57]. La Figura 11 presenta un ejemplo de irregularidades eléctricas que solo ocurren en células aisladas y bajo condiciones patológicas como consecuencia de la estocasticidad introducida en los modelos matemáticos de células cardíacas. Estas conclusiones se han confirmado en otros trabajos que han introducido estocasticidad en otras corrientes iónicas [26, 38].

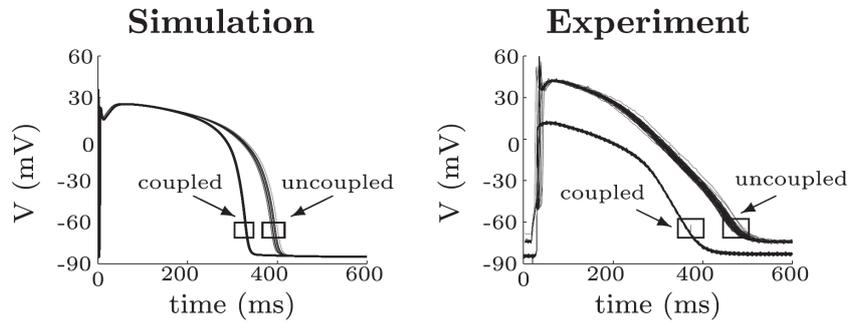


Figura 10: Variabilidad temporal y espacial en la duración del AP tanto en células aisladas como en células acopladas formando parte de un tejido. Se observa concordancia entre los resultados de las simulaciones con modelos matemáticos que incorporan estocasticidad y las señales registradas experimentalmente. Tomada de [57].

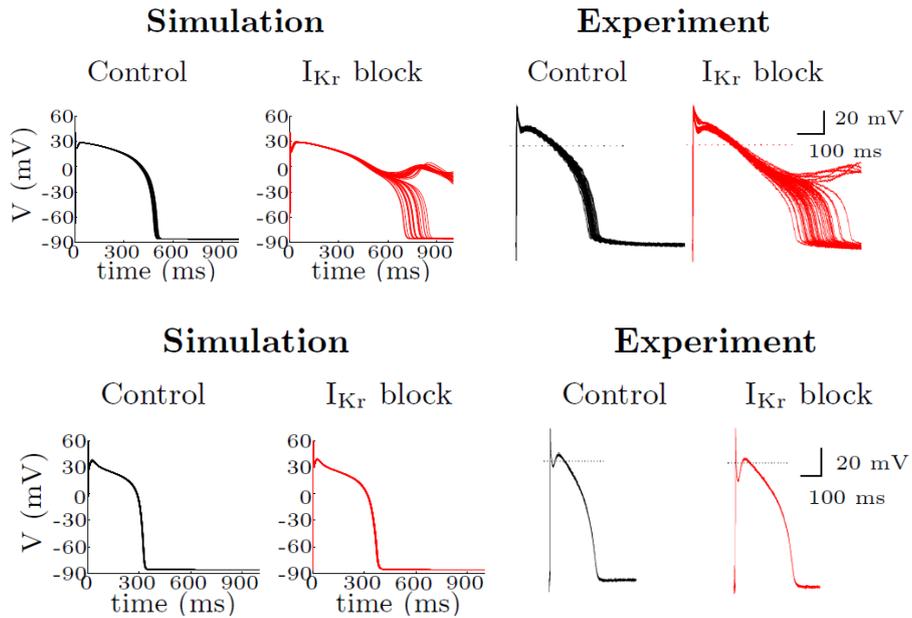


Figura 11: Variabilidad temporal y presencia / ausencia de posdepolarizaciones pro-arrítmicas en los APs de células aisladas y células acopladas. Puede comprobarse la concordancia entre las simulaciones realizadas con los modelos matemáticos estocásticos y las señales eléctricas recogidas experimentalmente. Tomada de [57].

#### 4.2. Variabilidad espacio-temporal y predicción del efecto de fármacos

Los trabajos descritos en el apartado anterior modelizan matemáticamente la variabilidad espacial en la función eléctrica cardíaca asignando a cada célula un número de canales extraído de una distribución estadística representativa de datos experimentales adquiridos para cada una de las familias de canales consideradas. Para hacer más realista la modelización, en otros estudios se ha propuesto que, en lugar de considerar un tipo de distribución prefijada, por ejemplo, Gaussiana, Gaussiana truncada o de Poisson, podría considerarse una calibración de la población de modelos celulares que garantice que las propiedades de los APs simulados permanecen dentro de rangos experimentales [10, 58] o que reproducen densidades de probabilidad obtenidas experimentalmente [37, 84].

En [58] se introduce estocasticidad en los estados de cuatro familias de canales iónicos que presentan actividad durante la fase de repolarización, como son las asociadas a las corrientes  $I_{to}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$  e  $I_{CaL}$ . Para ello se proponen nuevas EDEs reflejadas de la forma descrita en el apartado 3.4 y se estima la corriente unitaria que circula por cada canal individual mediante el procesamiento de señales de corrientes eléctricas y la aplicación de los métodos de análisis de fluctuaciones descritos en el apartado 3.6. Además de la variabilidad temporal así introducida, se incorpora también variabilidad espacial a través de la construcción de una población de modelos matemáticos representativos de un amplio conjunto de células. Se comienza construyendo una población generada variando las conductancias máximas de las corrientes del modelo de Decker [19] para células ventriculares caninas utilizando la técnica de *Latin Hypercube sampling*. El número de canales asociado a cada una de las corrientes se considera que varía en la misma proporción que la conductancia, ya que se ha mostrado en estudios experimentales que la corriente unitaria por canal no varía de una célula a otra. La población construida se calibra posteriormente de forma que solo se retienen aquellos modelos que presentan propiedades eléctricas dentro de límites experimentales, tanto en condiciones basales como en respuesta a la administración de fármacos que inhiben corrientes iónicas. Utilizando la población calibrada se demuestra que es posible reproducir los rangos de variabilidad temporal y espacial reportados experimentalmente. Además, mediante análisis de correlación parcial pueden identificarse los mecanismos que llevan a incrementos sustanciales en dicha variabilidad, los cuales podrían asociarse con una mayor vulnerabilidad a sufrir eventos arrítmicos inducidos por acciones farmacológicas. La Figura 12 ilustra ejemplos de células reales y simuladas con distintos

grados de variabilidad y, en consecuencia, distintos grados de riesgo arrítmico.

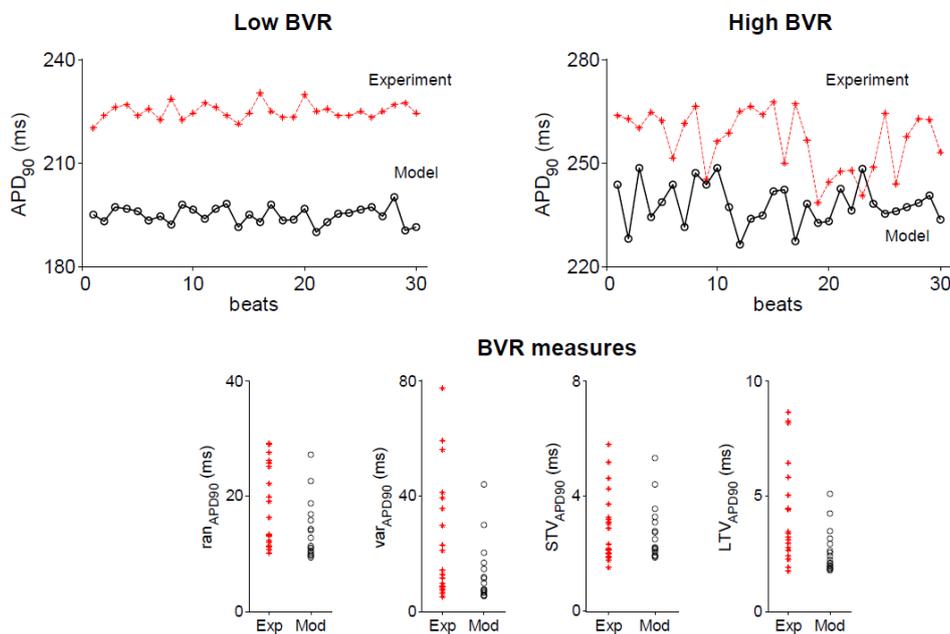


Figura 12: Panel superior: Series temporales de APD en células reales y simuladas con distintos grados de variabilidad temporal. Panel inferior: Medidas de variabilidad temporal en experimentos y simulaciones. Tomada de [58].

Trabajos posteriores basados en metodologías similares han probado que las poblaciones de modelos calibradas con datos experimentales pueden predecir efectos adversos de terapias farmacológicas y de otros tipos [10, 41, 51, 78, 79]. En otros estudios se han desarrollado metodologías que calibran las poblaciones de modelos de acuerdo con las distribuciones estadísticas de un conjunto de medidas experimentales, de forma que permiten replicar de manera más precisa la variabilidad experimental que si se utilizara únicamente la información presente en los límites superior e inferior de las medidas experimentales [37, 84]. En este sentido, la calibración basada en distribuciones permite estratificar mejor los conjuntos de datos de corazones sanos y enfermos según sus características iónicas subyacentes [37].

#### 4.3. Variabilidad espacio-temporal y respuesta a cambios en el SNA

Las poblaciones de modelos referidas en los apartados anteriores se han calibrado a partir de rangos o distribuciones de probabilidad de propiedades eléctricas definidas a

partir de la duración, morfología o amplitud del AP. Aunque estas poblaciones permiten obtener conclusiones muy relevantes acerca del impacto de la variabilidad eléctrica en la generación de arritmias, el método empleado en su construcción no permite asegurar que cada modelo de la población represente las características de un cardiomiocito. Es por ello que otros trabajos han desarrollado modelos de AP que se ajustan exactamente a los datos de una célula individual. Entre estos, cabe destacar los basados en la formulación de representaciones estado-espacio y el uso de filtros adaptativos no lineales para estimar las conductancias de las corrientes iónicas de un modelo partiendo únicamente del potencial eléctrico registrado en una célula, tal como se ha descrito en el apartado 3.7. Utilizando esta metodología, en [70] se prueba que es posible reproducir no solo las características en estado estacionario sino también las dinámicas a lo largo del tiempo de manera personalizada para cada registro eléctrico disponible, como se ilustra en la Figura 13.

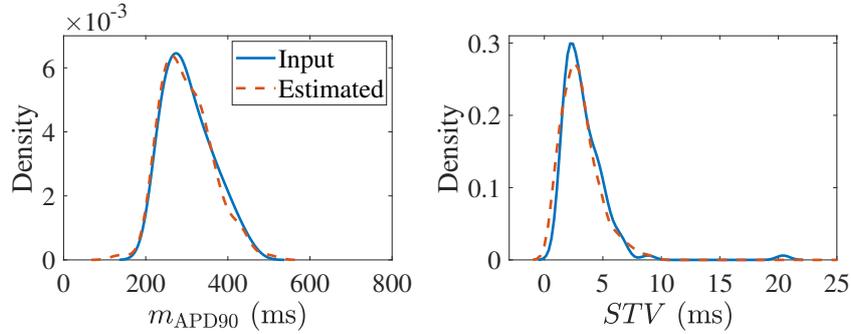


Figura 13: Distribuciones estadísticas de APD y variabilidad a corto plazo (STV) para un conjunto de datos de entrada y para la población de modelos de AP estimada a partir de estos datos. Tomada de [70].

Dada la relevancia de la regulación de la actividad eléctrica cardíaca por parte del SNA, otros trabajos han extendido la metodología que acaba de describirse para reproducir matemáticamente los datos de potencial eléctrico de una célula tanto en condiciones basales como también en respuesta a incrementos en la estimulación  $\beta$ -adrenérgica [71]. En este caso, se estiman los valores de las conductancias iónicas y los factores de fosforilación de los sustratos celulares afectados por la estimulación  $\beta$ -adrenérgica. Además, en [71] se combinan los filtros adaptativos no lineales con el método DGDR de reducción de dimensiones y se prueba que se incrementa la precisión de las estimaciones a la vez que se reduce sustancialmente el tiempo de cálculo de dichas estimaciones, tal como se ilustra en la Figura 14.

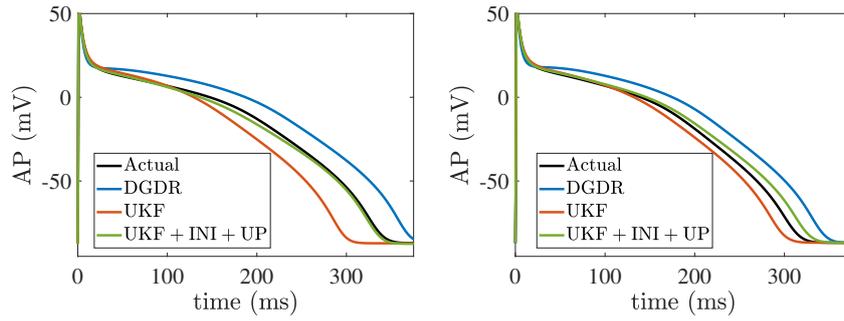


Figura 14: AP de entrada para una célula individual y para el modelo matemático de la población ajustado a dicha célula en condiciones basales (izquierda) y bajo estimulación  $\beta$ -adrenérgica. Tomada de [71].

#### 4.4. Variabilidad espacio-temporal en el electrocardiograma como marcador clínico

La variabilidad temporal y espacial en los APs celulares y tisulares tiene su repercusión en la actividad del órgano completo y, por tanto, sobre la señal ECG registrada en la superficie del cuerpo. Además del análisis de la variabilidad asociada a las variaciones en el ritmo cardíaco (HRV, por las siglas en inglés de *Heart Rate Variability*) [7, 9, 27, 28], múltiples estudios han investigado la variabilidad de la repolarización ventricular cuantificada a partir de la onda T y el intervalo QT del ECG [59, 61, 62, 75]. La ventaja de estos métodos es que proporcionan marcadores no invasivos que pueden utilizarse como soporte en la toma de decisiones médicas relativas al diagnóstico, monitorización y terapia de enfermedades cardíacas.

En [23] se analiza la variabilidad temporal del intervalo QT, en particular la que sucede en forma de oscilaciones de baja frecuencia (entre 0.03 y 0.15 Hz), en pacientes con y sin enfermedad de las arterias coronarias. Como la variabilidad del intervalo QT se cuantifica durante una prueba de esfuerzo en un cicloergómetro en la que el ritmo cardíaco presenta grandes variaciones en su valor medio y en su variabilidad como reflejo de los cambios en el SNA [8], se aplica un método basado en transformaciones tiempo-frecuencia [50] para separar las fracciones linealmente relacionadas y no relacionadas con la variabilidad del ritmo cardíaco. Se demuestra que las oscilaciones lentas del intervalo QT no relacionadas con las del ritmo cardíaco permiten identificar pacientes con enfermedad coronaria utilizando únicamente los primeros minutos de la prueba de esfuerzo.

Otros trabajos han cuantificado la variabilidad en el ángulo entre los vectores de ondas T consecutivas del ECG, analizando también las oscilaciones de baja frecuencia no

relacionadas con las del ritmo cardíaco. En [29] se ha desarrollado la metodología para llevar a cabo tal cuantificación y se ha concluido que entre un 50 y un 70 % de las oscilaciones de baja frecuencia del ángulo de la onda T no están linealmente relacionadas con las del ritmo cardíaco. Estas oscilaciones aumentan con el incremento en la activación simpática inducido por el ejercicio y varían notablemente en función de características como la edad y la condición física. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, las oscilaciones de baja frecuencia del ángulo de la onda T permiten identificar pacientes con alto riesgo de sufrir muerte súbita cardíaca, particularmente cuando se combinan con otros índices de variabilidad de la repolarización ventricular como las alternancias de onda T [53]. Este mismo método ha mostrado también ser de gran utilidad para calcular el segundo umbral ventilatorio, es decir, el punto en el que el ejercicio físico de alta intensidad deja de poder mantenerse [42] así como para determinar los efectos de la microgravedad sobre el sistema cardiovascular [52].

La variabilidad de la onda T del ECG se ha cuantificado también a través del análisis de variaciones morfológicas. En [65] se propone un nuevo método basado en la técnica de deformación temporal que permite evaluar de forma robusta la variabilidad en la forma de la onda T. Este método se aplica en [63, 64] y se demuestra su valor como predictor de muerte súbita cardíaca y muerte por fallo de bombeo en pacientes con insuficiencia cardíaca.

## 5. Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Real Academia de Ciencias de Zaragoza y a todos sus miembros por honrarme con este premio. Agradezco también el apoyo de mi grupo de investigación *Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation*. El trabajo realizado ha sido posible gracias a la financiación recibida a lo largo del tiempo a través de proyectos de investigación, entre los que cabe citar actualmente el proyecto PID2019-105674RBI00 del Ministerio de Ciencia e Innovación, los proyectos LMP94\_21 y T39\_20R del Gobierno de Aragón y el Fondo Social Europeo y el proyecto ERC-638284 del *European Research Council*.

## 6. Referencias

- [1] N. Abi-Gerges, J.-P. Valentin, y C.E. Pollard, *Dog left ventricular midmyocardial myocytes for assessment of drug-induced delayed repolarization: short-term variability and proarrhythmic potential*, Br. J. Pharmacol. **159** (2010), no. 1, 77–92.
- [2] S. Albreiki, A. AlAli, y R.M. Shubair, *Coding brain neurons via electrical network models for neuro-signal synthesis in computational neuroscience*, 2016 5th International Conference on Electronic Devices, Systems and Applications (ICEDSA), December 2016, ISSN: 2159-2055, pp. 1–5.
- [3] T.D. Austin, *The emergence of the deterministic Hodgkin-Huxley equations as a limit from the underlying stochastic ion-channel mechanism*, Ann. Appl. Probab. **18** (2008), no. 4, 1279–1325, Publisher: Institute of Mathematical Statistics.
- [4] K. Barrett, S. Barman, S. Boitano, y H. Brooks, *Ganong's review of medical physiology, twenty-fifth edition*, New York, NY, November 2015.
- [5] F. Bezanilla, *The voltage sensor in voltage-dependent ion channels*, Physiol. Rev. **80** (2000), no. 2, 555–592.
- [6] R.N. Bhattacharya y E.C. Waymire, *Stochastic processes with applications*, Philadelphia, 2009.
- [7] J. Bolea, R. Bailón, y E. Pueyo, *On the standardization of approximate entropy: Multidimensional approximate entropy index evaluated on short-term HRV time series*, Complexity (2018).
- [8] J. Bolea, E. Pueyo, P. Laguna, y R. Bailón, *Non-linear HRV indices under autonomic nervous system blockade*, Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference **2014** (2014), 3252–3255.
- [9] J. Bolea, E. Pueyo, M. Orini, y R. Bailón, *Influence of heart rate in non-linear HRV indices as a sampling rate effect evaluated on supine and standing*, Front. physiol. **7** (2016), 501.
- [10] O.J. Britton, A. Bueno-Orovio, K. Van Ammel, H.R. Lu, R. Towart, D.J. Gallacher, y B. Rodríguez, *Experimentally calibrated population of models predicts and explains inter-subject variability in cardiac cellular electrophysiology*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **110** (2013), no. 23, E2098–E2105.

- [11] I.C. Bruce, *Evaluation of stochastic differential equation approximation of ion channel gating models*, Ann. Biomed. Eng. **37** (2009), no. 4, 824–838.
- [12] C. Celotto, C. Sánchez, K.A. Mountris, P. Laguna, y E. Pueyo, *Location of parasympathetic innervation regions from electrograms to guide atrial fibrillation ablation therapy: An in silico modeling study*, Front. physiol. **12** (2021), 674197.
- [13] C.C. Chow y J.A. White, *Spontaneous action potentials due to channel fluctuations*, Biophys. J. **71** (1996), no. 6, 3013–3021.
- [14] C.E. Clancy y Y. Rudy, *Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia*, Nature **400** (1999), no. 6744, 566–569.
- [15] C.E. Clancy, Z.I. Zhu, y Y. Rudy, *Pharmacogenetics and anti-arrhythmic drug therapy: a theoretical investigation*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **292** (2007), no. 1, H66–75.
- [16] R.H. Clayton, O. Bernus, E.M. Cherry, H. Dierckx, F.H. Fenton, L. Mirabella, A.V. Panfilov, F.B. Sachse, G. Seemann, y H. Zhang, *Models of cardiac tissue electrophysiology: progress, challenges and open questions*, Prog. Biophys. Mol. Biol. **104** (2011), no. 1-3, 22–48.
- [17] C.E. Dangerfield, D. Kay, y K. Burrage, *Stochastic models and simulation of ion channel dynamics*, Procedia Comput. Sci. **1** (2010), no. 1, 1587–1596.
- [18] ———, *Modeling ion channel dynamics through reflected stochastic differential equations*, Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. **85** (2012), no. 5 Pt 1, 051907.
- [19] K.F. Decker, J. Heijman, J.R. Silva, T.J. Hund, y Y. Rudy, *Properties and ionic mechanisms of action potential adaptation, restitution, and accommodation in canine epicardium*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **296** (2009), no. 4, H1017–1026.
- [20] J. Fernández-Bes, D.A. Sampedro-Puente, y E. Pueyo, *Identification of parameters describing phenomenological cardiac action potential models using sigma-point methods*, 2017 Computing in Cardiology (CinC), September 2017, ISSN: 2325-887X, pp. 1–4.
- [21] D.T. Gillespie, *Stochastic simulation of chemical kinetics*, Annu. Rev. Phys. Chem. **58** (2007), 35–55.
- [22] J.H. Goldwyn, N.S. Imennov, M. Famulare, y E. Shea-Brown, *Stochastic differential equation models for ion channel noise in Hodgkin-Huxley neurons*, Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. **83** (2011), no. 4 Pt 1, 041908.

- [23] M. González del Castillo, D. Hernando, M. Orini, P. Laguna, J. Viik, R. Bailón, y E. Pueyo, *QT variability unrelated to RR variability during stress testing for identification of coronary artery disease*, *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* **379** (2021), no. 2212, 20200261.
- [24] J.R. Groff, H. DeRemigio, y G.D. Smith, *Markov chain models of ion channels and calcium release sites*, *Stochastic Methods in Neuroscience*, Oxford University Press, Oxford, 2009.
- [25] J. Heijman, P.G.A. Volders, R.L. Westra, y Y. Rudy, *Local control of  $\beta$ -adrenergic stimulation: Effects on ventricular myocyte electrophysiology and  $Ca_2^+$ -transient*, *J. Mol. Cell.* **50** (2011), no. 5, 863–871.
- [26] J. Heijman, A. Zaza, D.M. Johnson, Y. Rudy, R.L.M. Peeters, P.G.A. Volders, y R.L. Westra, *Determinants of beat-to-beat variability of repolarization duration in the canine ventricular myocyte: A computational analysis*, *PLoS Comput. Biol.* **9** (2013), no. 8, e1003202.
- [27] A. Hernández-Vicente, D. Hernando, J. Marín-Puyalto, G. Vicente-Rodríguez, N. Garatachea, E. Pueyo, y R. Bailón, *Validity of the polar H7 heart rate sensor for heart rate variability analysis during exercise in different age, body composition and fitness level groups*, *Sensors (Basel, Switzerland)* **21** (2021), no. 3, 902.
- [28] A. Hernández-Vicente, D. Hernando, A. Santos-Lozano, G. Rodríguez-Romo, G. Vicente-Rodríguez, E. Pueyo, R. Bailón, y N. Garatachea, *Heart rate variability and exceptional longevity*, *Front. physiol.* **11** (2020), 566399.
- [29] A. Hernández-Vicente, D. Hernando, G. Vicente-Rodríguez, R. Bailón, N. Garatachea, y E. Pueyo, *ECG ventricular repolarization dynamics during exercise: Temporal profile, relation to heart rate variability and effects of age and physical health*, *Int. J. Environ. Res.* **18** (2021), no. 18, 9497.
- [30] B. Hille, *Ionic channels of excitable membranes*, Sunderland, Mass, November 1991.
- [31] M. Hinterseer, B.-M. Beckmann, M.B. Thomsen, A. Pfeufer, M. Ulbrich, M.F. Sinner, S. Perz, H.-E. Wichmann, C. Lengyel, R. Schimpf, S.K.G. Maier, A. Varró, M.A. Vos, G. Steinbeck, y S. Kääh, *Usefulness of short-term variability of QT intervals as a predictor for electrical remodeling and proarrhythmia in patients with nonischemic heart failure*, *Am. J. Card.* **106** (2010), no. 2, 216–220.
- [32] A. L. Hodgkin y A. F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, *J. Physiol.* **117** (1952), no. 4, 500–544.

- [33] T. Jahnke y W. Huisinga, *Solving the chemical master equation for monomolecular reaction systems analytically*, J. Math. Biol. **54** (2007), no. 1, 1–26.
- [34] N.G. Van Kampen, *Stochastic processes in physics and chemistry*, North Holland, 2007.
- [35] J. Keener y J. Sneyd, *Mathematical physiology*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998.
- [36] T. Krogh-Madsen, *Effects of single-channel noise on spontaneous beating and the phase-resetting response of cardiac oscillators*, Publisher: McGill University.
- [37] B.A.J. Lawson, C.C. Drovandi, N. Cusimano, P. Burrage, B. Rodríguez, y K. Burrage, *Unlocking data sets by calibrating populations of models to data density: A study in atrial electrophysiology*, Sci. Adv. **4** (2018), no. 1, e1701676.
- [38] M. Lemay, E. de Lange, y J.P. Kucera, *Effects of stochastic channel gating and distribution on the cardiac action potential*, J. Theor. Biol. **281** (2011), no. 1, 84–96.
- [39] C. Lerma, T. Krogh-Madsen, M. Guevara, y L. Glass, *Stochastic aspects of cardiac arrhythmias*, J. Stat. Phys. **128** (2007), no. 1-2, 347–374.
- [40] G.R. Li, J. Feng, L. Yue, y M. Carrier, *Transmural heterogeneity of action potentials and *Ito1* in myocytes isolated from the human right ventricle*, Amer J Physiol **275** (1998), no. 2, H369–377.
- [41] F. Margara, Z.J. Wang, F. Levrero-Florencio, A. Santiago, M. Vázquez, A. Bueno-Orovio, y B. Rodríguez, *In-silico human electro-mechanical ventricular modelling and simulation for drug-induced pro-arrhythmia and inotropic risk assessment*, Prog. Biophys. Mol. Biol. **159** (2021), 58–74.
- [42] J. Milagro, A. Hernández-Vicente, D. Hernando, J.A. Casajús, N. Garatachea, R. Bailón, y E. Pueyo, *Estimation of the second ventilatory threshold through ventricular repolarization profile analysis*, Scand. J. Med. Sci. Sports **31** (2021), no. 2, 339–349.
- [43] B. Mélykúti, K. Burrage, y K.C. Zygalakis, *Fast stochastic simulation of biochemical reaction systems by alternative formulations of the chemical Langevin equation*, Chem. Phys. **132** (2010), no. 16, 164109, Publisher: American Institute of Physics.
- [44] J.A. Negroni, S. Morotti, E.C. Lascano, E. Gomes, A.V. Grandi, J.L. Puglisi, y D.M. Bers,  *$\beta$ -adrenergic effects on cardiac myofilaments and contraction in an integrated rabbit ventricular myocyte model*, J. Mol. Cell. (2015), 162–175.

- [45] W. Nernst, *Zur kinetik der in lösung befindlichen körper*, Z. Phys. Chem **2U** (1888), no. 1, 613–637, Publisher: Oldenbourg Wissenschaftsverlag.
- [46] D. Noble, *A modification of the Hodgkin—Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials*, J. Physiol. **160** (1962), no. 2, 317–352.
- [47] T. O’Hara, L. Virág, A. Varró, y Y. Rudy, *Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation*, PLoS Comput. Biol. **7** (2011), no. 5, e1002061.
- [48] P. Oosterhoff, A. Oros, y M.A. Vos, *Beat-to-beat variability of repolarization: a new parameter to determine arrhythmic risk of an individual or identify proarrhythmic drugs*, Anatol. J. Cardiol. **7 Suppl 1** (2007), 73–78.
- [49] P. Oosterhoff, L.G. Tereshchenko, M.A.G. van der Heyden, R.N. Ghanem, B.J. Fetters, R.D. Berger, y M.A. Vos, *Short-term variability of repolarization predicts ventricular tachycardia and sudden cardiac death in patients with structural heart disease: a comparison with QT variability index*, Heart Rhythm **8** (2011), no. 10, 1584–1590.
- [50] M. Orini, E. Pueyo, P. Laguna, y R. Bailón, *A time-varying nonparametric methodology for assessing changes in QT variability unrelated to heart rate variability*, IEEE Trans. Biomed. Eng. **65** (2018), no. 7, 1443–1451.
- [51] M. Paci, E. Passini, A. Klimas, S. Severi, J. Hyttinen, B. Rodríguez, y E. Entcheva, *All-optical electrophysiology refines populations of in Silico human iPSC-CMs for drug evaluation*, Biophys. J. **118** (2020), no. 10, 2596–2611.
- [52] S. Palacios, E.G. Caiani, F. Landreani, , J.P. Martínez, y E. Pueyo, *Long-term microgravity exposure increases ECG repolarization instability manifested by low-frequency oscillations of T-wave vector*, Front Physiol. **10** (2019), 1510.
- [53] S. Palacios, I. Cygankiewicz, A. Bayés de Luna, E. Pueyo, y J.P. Martínez, *Periodic repolarization dynamics as predictor of risk for sudden cardiac death in chronic heart failure patients*, Sci. Rep. **11** (2021), no. 1, 20546.
- [54] P. Pathmanathan, M.O. Bernabeu, R. Bordas, J. Cooper, A. Garny, J.M. Pitt-Francis, J.P. Whiteley, y D.J. Gavaghan, *A numerical guide to the solution of the bi-domain equations of cardiac electrophysiology*, Prog. Biophys. Mol. Biol. **102** (2010), no. 2-3, 136–155.

- [55] J.G.C. Ponard, A.A. Kondratyev, y J.P. Kucera, *Mechanisms of intrinsic beating variability in cardiac cell cultures and model pacemaker networks*, *Biophys. J.* **92** (2007), no. 10, 3734–3752.
- [56] M. Potse, *Scalable and accurate ECG simulation for reaction-diffusion models of the human heart*, *Front. physiol.* **9** (2018), 370.
- [57] E. Pueyo, A. Corrias, L. Virág, N. Jost, T. Szél, A. Varró, N. Szentandrassy, P.P. Nánási, K. Burrage, y B. Rodríguez, *A multiscale investigation of repolarization variability and its role in cardiac arrhythmogenesis*, *Biophys. J.* **101** (2011), no. 12, 2892–2902.
- [58] E. Pueyo, C.E. Dangerfield, O.J. Britton, L. Virág, K. Kistamás, N. Szentandrassy, N. Jost, A. Varró, P.P. Nánási, K. Burrage, y B. Rodríguez, *Experimentally-based computational investigation into beat-to-beat variability in ventricular repolarization and its response to ionic current inhibition*, *PloS One* **11** (2016), no. 3, e0151461.
- [59] E. Pueyo, M. Malik, y P. Laguna, *A dynamic model to characterize beat-to-beat adaptation of repolarization to heart rate changes*, *Biomed. Signal Process. Control.* **3** (2008), 29–43.
- [60] E. Pueyo, M. Orini, J.F. Rodríguez, y P. Taggart, *Interactive effect of beta-adrenergic stimulation and mechanical stretch on low-frequency oscillations of ventricular action potential duration in humans*, *J. Mol. Cell.* **97** (2016), 93–105.
- [61] E. Pueyo, P. Smetana, P. Caminal, A. de Bayés de Luna, M. Malik, y P. Laguna, *Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction*, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **51** (2004), no. 9, 1511–1520.
- [62] J. Ramírez, V. Monasterio, A. Mincholé, M. Llamedo, G. Lenis, I. Cygankiewicz, A. Bayés de Luna, M. Malik, J.P. Martínez, P. Laguna, y E. Pueyo, *Automatic SVM classification of sudden cardiac death and pump failure death from autonomic and repolarization ECG markers*, *J. Electrocardiol* **48** (2015), no. 4, 551–557.
- [63] J. Ramírez, M. Orini, A. Mincholé, V. Monasterio, I. Cygankiewicz, A. Bayés de Luna, J.P. Martínez, P. Laguna, y E. Pueyo, *Sudden cardiac death and pump failure death prediction in chronic heart failure by combining ECG and clinical markers in an integrated risk model*, *PloS One* **12** (2017), no. 10, e0186152.

- [64] J. Ramírez, M. Orini, A. Mincholé, V. Monasterio, I. Cygankiewicz, A. Bayés de Luna, J.P. Martínez, E. Pueyo, y P. Laguna, *T-wave morphology restitution predicts sudden cardiac death in patients with chronic heart failure*, *Am. Heart J.* **6** (2017), no. 5, e005310.
- [65] J. Ramírez, M. Orini, J.D. Tucker, E. Pueyo, y P. Laguna, *Variability of ventricular repolarization dispersion quantified by time-warping the morphology of the T-waves*, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **64** (2017), no. 7, 1619–1630.
- [66] D.M. Roden, *Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes*, *Pacing Clin. Electrophysiol.* **21** (1998), no. 5, 1029–1034.
- [67] Y. Rudy y J.R. Silva, *Computational biology in the study of cardiac ion channels and cell electrophysiology*, *Q. Rev. Biophys.* **39** (2006), no. 1, 57–116.
- [68] D.A. Sampedro-Puente, J. Fernández-Bes, B. Porter, S. van Duijvenboden, P. Taggart, y E. Pueyo, *Mechanisms underlying interactions between low-frequency oscillations and beat-to-beat variability of cellular ventricular repolarization in response to sympathetic stimulation: Implications for arrhythmogenesis*, *Front. physiol.* **10** (2019), 916.
- [69] D.A. Sampedro-Puente, J. Fernández-Bes, N. Szentandrassy, P.P. Nánási, P. Taggart, y E. Pueyo, *Time course of low-frequency oscillatory behavior in human ventricular repolarization following enhanced sympathetic activity and relation to arrhythmogenesis*, *Front. physiol.* **10** (2019), 1547.
- [70] D.A. Sampedro-Puente, J. Fernández-Bes, L. Virág, A. Varró, y E. Pueyo, *Data-driven identification of stochastic model parameters and state variables: Application to the study of cardiac beat-to-beat variability*, *IEEE J. Biomed.* **24** (2020), no. 3, 693–704.
- [71] D.A. Sampedro-Puente, F. Raphel, J. Fernández-Bes, P. Laguna, D. Lombardi, y E. Pueyo, *Characterization of spatio-temporal cardiac action potential variability at baseline and under  $\beta$ -adrenergic stimulation by combined unscented Kalman filter and double greedy dimension reduction*, *IEEE J. Biomed.* **25** (2021), no. 1, 13.
- [72] D. Sato, L.-H. Xie, A.A. Sovari, D.X. Tran, N. Morita, F. Xie, H. Karagueuzian, A. Garfinkel, J.N. Weiss, y Z. Qu, *Synchronization of chaotic early afterdepolarizations in the genesis of cardiac arrhythmias*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106** (2009), no. 9, 2983–2988.
- [73] J.J. Saucerman y A.D. McCulloch, *Mechanistic systems models of cell signaling networks: a case study of myocyte adrenergic regulation*, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **85** (2004), no. 2-3, 261–278.

- [74] B. Sengupta, S.B. Laughlin, y J.E. Niven, *Comparison of Langevin and Markov channel noise models for neuronal signal generation*, Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. **81** (2010), no. 1 Pt 1, 011918.
- [75] P. Smetana, E. Pueyo, K. Hnatkova, V. Batchvarov, P. Laguna, y M. Malik, *Individual patterns of dynamic QT/RR relationship in survivors of acute myocardial infarction and their relationship to antiarrhythmic efficacy of amiodarone*, J. Cardiovasc. Electrophysiol **15** (2004), no. 10, 1147–1154.
- [76] A.R. Soltis y J.J. Saucerman, *Synergy between CaMKII substrates and  $\beta$ -adrenergic signaling in regulation of cardiac myocyte  $Ca_2^+$  handling*, Biophys. J. **99** (2010), no. 7, 2038–2047.
- [77] N. Szentandrassy, K. Kistamás, B. Hegyi, B. Horváth, F. Ruzsnavszky, K. Váczi, J. Magyar, T. Bányász, A. Varró, y P.P. Nánási, *Contribution of ion currents to beat-to-beat variability of action potential duration in canine ventricular myocytes*, Pflugers Arch. **467** (2015), no. 7, 1431–1443.
- [78] C. Sánchez, A. Bueno-Orovio, E. Pueyo, y B. Rodríguez, *Atrial fibrillation dynamics and ionic block effects in six heterogeneous human 3D virtual atria with distinct repolarization dynamics*, Front. Bioeng. **5** (2017), 29.
- [79] C. Sánchez, A. Bueno-Orovio, E. Wettwer, S. Loose, J. Simon, U. Ravens, E. Pueyo, y B. Rodríguez, *Inter-subject variability in human atrial action potential in sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation*, PloS One **9** (2014), no. 8, e105897.
- [80] P. Taggart, E. Pueyo, S. van Duijvenboden, B. Porter, M.J. Bishop, D.A. Sampedro-Puente, M. Orini, B. Hanson, C.A. Rinaldi, J.S. Gill, y P. Lambiase, *Emerging evidence for a mechanistic link between low-frequency oscillation of ventricular repolarization measured from the electrocardiogram T-wave vector and arrhythmia*, Europace **23** (2021), no. 9, 1350–1358.
- [81] A. J. Tanskanen, J.L. Greenstein, B. O’Rourke, y R.L. Winslow, *The role of stochastic and modal gating of cardiac L-type  $Ca_2^+$  channels on early after-depolarizations*, Biophys. J. **88** (2005), no. 1, 85–95.
- [82] M.B. Thomsen, S. Cora Verduyn, M. Stengl, J.D.M. Beekman, G. de Pater, J. van Opstal, P.G.A. Volders, y M.A. Vos, *Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol-induced torsades de pointes in dogs*, Circulation **110** (2004), no. 16, 2453–2459.

- [83] M.B. Thomsen, P.G.A. Volders, J.D.M. Beekman, J. Matz, y M.A. Vos, *Beat-to-Beat variability of repolarization determines proarrhythmic outcome in dogs susceptible to drug-induced torsades de pointes*, J. Am. Coll. Cardiol. **48** (2006), no. 6, 1268–1276.
- [84] E. Tixier, D. Lombardi, B. Rodríguez, y J.-F. Gerbeau, *Modelling variability in cardiac electrophysiology: a moment-matching approach*, J. R. Soc. Interface **14** (2017), no. 133, 20170238.
- [85] N. Trayanova, G. Plank, y B. Rodríguez, *What have we learned from mathematical models of defibrillation and postshock arrhythmogenesis? Application of bidomain simulations*, Heart Rhythm **3** (2006), no. 10, 1232–1235.
- [86] A. Varró, B. Baláti, N. Iost, J. Takács, L. Virág, D.A. Lathrop, L. Csaba, L. Tálosi, y J.G. Papp, *The role of the delayed rectifier component IKs in dog ventricular muscle and Purkinje fibre repolarization*, J. Physiol. **523** (2000), no. Pt 1, 67–81.
- [87] E.J. Vigmond, R. Weber dos Santos, A.J. Prassl, M. Deo, y G. Plank, *Solvers for the cardiac bidomain equations*, Prog. Biophys. Mol. Biol. **96** (2008), no. 1-3, 3–18.
- [88] Y. Xie, E. Grandi, J.L. Puglisi, D. Sato, y D.M. Bers,  *$\beta$ -adrenergic stimulation activates early afterdepolarizations transiently via kinetic mismatch of PKA targets*, J. Mol. Cell. **58** (2013), 153–161.
- [89] M. Zaniboni, A. E. Pollard, L. Yang, y K. W. Spitzer, *Beat-to-beat repolarization variability in ventricular myocytes and its suppression by electrical coupling*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. **278** (2000), no. 3, H677–687.
- [90] D.R. Šćepanović, *A model of sinoatrial node cell regulation by the autonomic nervous system*, Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 2011, Accepted: 2012-01-12T19:29:19Z.

# El efecto Josephson y sus aplicaciones: sensores nanoSQUID para caracterización magnética en la nanoescala

M. J. Martínez-Pérez

Instituto de Nanociencia y Materiales de Aragón (INMA) y  
Departamento de Física de la Materia Condensada  
CSIC-Universidad de Zaragoza  
50009 Zaragoza, España  
pemar@unizar.es

*Premio a la Investigación de la Academia 2021. Sección de Físicas*

## Resumen

Los sensores SQUID han sido utilizados desde los años ochenta para estudiar el magnetismo de la materia en la nanoescala. Sin embargo, desde los experimentos pioneros de Wolfgang Wernsdorfer ha habido pocos grupos que hayan conseguido aplicar esta técnica de manera exitosa. En este artículo de revisión repasaremos los conceptos teóricos que nos permitirán comprender el funcionamiento y diseño de sensores nanoSQUID y las posibles dificultades de su uso. Analizaremos también un número de dispositivos capaces de explotar los beneficios de diferentes uniones Josephson y haremos un repaso extenso sobre ejemplos relevantes de medidas nanoSQUID aplicadas a problemas interesantes en magnetismo. Finalmente, veremos otros usos de las uniones Josephson muy relevantes en tecnologías cuánticas.

## Índice

Índice	55
1. Introducción	57

<b>2. La unión Josephson</b>	<b>60</b>
2.1. Modelo RCSJ . . . . .	65
<b>3. El SQUID dc</b>	<b>71</b>
3.1. La cuantización del flujo en el SQUID dc . . . . .	71
3.2. Ecuaciones básicas . . . . .	73
3.3. Funcionamiento de un SQUID dc . . . . .	76
3.4. Del SQUID al nanoSQUID . . . . .	79
<b>4. nanoSQUIDs basados en distintas uniones Josephson</b>	<b>81</b>
4.1. Uniones túnel tipo SIS . . . . .	82
4.2. Uniones tipo SNS . . . . .	83
4.3. Uniones Josephson basadas en constricciones . . . . .	84
4.4. NanoSQUIDs de cuprato . . . . .	87
<b>5. NanoSQUIDs aplicados al nanomagnetismo. Medidas experimentales</b>	<b>89</b>
5.1. Nanohilos magnéticos . . . . .	89
5.2. Vórtices magnéticos . . . . .	94
5.3. Vórtices nanoscópicos . . . . .	98
5.4. Nanopartículas magnéticas . . . . .	101
5.5. Susceptometría ac e imanes moleculares . . . . .	104
<b>6. Perspectiva</b>	<b>112</b>
<b>7. APÉNDICE: Otras aplicaciones del efecto Josephson</b>	<b>113</b>
7.1. La unión Josephson irradiada: el patrón del Voltio . . . . .	113
7.2. Efectos cuánticos en circuitos Josephson: los qubits superconductores . . .	114
7.3. La inductancia no lineal de la unión Josephson: amplificadores paramétricos	119
7.4. El término $\cos\delta$ : caloritrónica coherente . . . . .	122
<b>8. Agradecimientos</b>	<b>124</b>
<b>9. Referencias</b>	<b>125</b>

## 1. Introducción

Los SQUID, del inglés *Superconducting Quantum Interference Device*, son una de las manifestaciones más bellas de coherencia cuántica. Un sensor SQUID dc consiste en dos secciones superconductoras unidas débilmente formando un anillo. Su funcionamiento resulta de la unión del efecto Josephson, que repasaremos en la Sección 2, y la cuantización del flujo en un anillo superconductor, que veremos en la Sección 3. Como consecuencia, se produce la interferencia de las funciones de onda macroscópicas de ambas secciones, dando lugar a una dependencia periódica de las propiedades eléctricas del dispositivo en función del flujo magnético que atraviesa el anillo. En primera instancia, esta estructura sirvió para demostrar la existencia del efecto Josephson [45]. Además, los SQUID permiten transducir flujo magnético en voltaje siendo, por lo tanto, estupendos sensores de campo magnético, corriente, imanación o, incluso, posición [20, 53].

La aplicación más extendida de los SQUID es el estudio del magnetismo de la materia. A ella dedicaremos gran parte de este artículo de revisión (ver Sección 4). Estos sensores pueden encontrarse en MPMS (del inglés, *Magnetic Property Measurement System*) de laboratorios de física y química de todo el mundo. En estos dispositivos, el campo magnético  $B$  creado por la muestra se acopla a una bobina captora que está, a su vez, inductivamente acoplada a un anillo SQUID (ver Fig. 1a). Las bobinas captoras suelen tener áreas en el rango de los  $\text{mm}^2$  o  $\text{cm}^2$ . La figura de mérito del magnetómetro es el ruido magnético  $\sqrt{S_B} = \sqrt{S_\Phi}/A_{\text{eff}}$ , donde  $S_\Phi$  es el ruido de flujo y  $A_{\text{eff}}$  es el área efectiva del SQUID. Para disminuir el ruido magnético es necesario aumentar  $A_{\text{eff}}$ . Pero, como veremos a continuación, el ruido de flujo depende linealmente de la inductancia del SQUID  $L$ , por lo que ésta debe mantenerse lo más baja posible. Para cumplir estos dos requisitos irreconciliables se introdujo el SQUID tipo *washer* (ver Fig. 1b). El área efectiva de este anillo superconductor se convierte en  $A_{\text{eff}} = dD$ , donde  $d$  ( $D$ ) es el diámetro interno (externo) de la bobina. Por otra parte, la inductancia se aproxima a  $L \approx 1,25\mu_0 d$ , con  $\mu_0$  la permeabilidad del vacío. Esto permite aumentar  $A_{\text{eff}}$  ( $D \sim 100 \mu\text{m}$ ) mientras que  $L$  se mantiene por debajo del rango de los 100 pH ( $d \sim 10 \mu\text{m}$ ). En cuanto a los materiales, el niobio es el superconductor más utilizado actualmente y las uniones Josephson suelen consistir en multicapas de Nb/Al-AlO<sub>x</sub>/Nb [38].

Al profundizar en la teoría de ruido térmico en SQUIDs [104], se comprobó que la resolución en energía de un SQUID dc dependía directamente de su inductancia según

$\varepsilon = S_{\Phi}/(2L)$ . De esta manera, reducir  $L$  permite disminuir el ruido del SQUID [56]. Esto último originó la investigación en SQUIDS microscópicos en los años 80 [111] para estudiar pequeños sistemas magnéticos. Los primeros dispositivos de este tipo fueron introducidos por Ketchen en 1984 [50] en forma de microsusceptómetros y su legado todavía es explotado por el grupo de Kathryn Moler en la universidad de Stanford para desarrollar microscopios magnéticos de barrido [11]. Probablemente, el auténtico pionero en el desarrollo de nanoSQUIDS capaces de detectar la señal de nanopartículas magnéticas individuales es Wolfgang Wernsdorfer quien puso en práctica esta técnica en la década de los 90 [117, 113]. Más recientemente, destaca la aparición del SOT (del inglés, *SQUID-on-tip*) introducido por Eli Zeldov en el Instituto Weizmann [30, 108]. En este dispositivo, el anillo SQUID es construido directamente en la punta de una nanopipeta de cuarzo, llevando la sensibilidad al límite de un espín individual.

Actualmente existen numerosos grupos de investigación centrados en el desarrollo de dispositivos nanoSQUID aplicados al estudio de pequeños sistemas magnéticos o nanopartículas individuales. Sin embargo, muchos de estos sensores no llegan nunca a cumplir su objetivo. El motivo principal es que son dispositivos restringidos a rangos de temperatura muy reducidos, o que no pueden ser utilizados bajo la aplicación de campos magnéticos elevados. Estas dos últimas características son fundamentales para extraer información interesante de medidas de caracterización magnética. En este trabajo nos centraremos en experimentos exitosos de detección de nanopartículas magnéticas con nanoSQUIDS de (ver Sección 5). Existen también otras técnicas ultra-sensibles como los sensores basados en vacantes en diamante [96, 105] (más difícil de implementar a bajas temperaturas y bajo campos magnéticos variables) o los sensores de fuerza [29] (menos versátiles que los magnetómetros nanoSQUID). Además, los sensores micro-Hall [61] o la microscopia MOKE [29] se suelen aplicar al estudio de materiales magnéticos pero son órdenes de magnitud menos sensibles que un sensor nanoSQUID. El lector interesado puede encontrar artículos de revisión sobre estas técnicas en las referencias [95], [80], [90] y [78], respectivamente.

Aparte de su aplicación para estudiar materiales magnéticos, los magnetómetros SQUID se utilizan también, por ejemplo, para detectar las señales magnéticas minúsculas que produce el cerebro o el corazón humano. También han sido utilizados en el sector aeroespacial para detectar fallos en componentes y en investigación arqueológica o geológica no destructiva [10]. Un SQUID conectado inductivamente a una fuente de voltaje en serie con

una resistencia resulta en un voltímetro de altísima precisión. Además, el efecto Josephson persiste hasta frecuencias enormemente altas ( $\approx 100$  GHz) permitiendo imaginar aplicaciones en un ancho de banda enorme [21]. Por ejemplo, los SQUIDs constituyen excelentes amplificadores rf para medidas de resonancia magnética nuclear usando campos magnéticos reducidos. Las uniones Josephson sirven como detectores de radiación o pueden usarse para leer sensores de fotones individuales tipo TES (del inglés, *Transition-Edge Sensor*) que permiten detectar rayos X en telescopios espaciales. Las uniones Josephson también constituyen la esencia del patrón de voltio más utilizado en la actualidad (ver Apéndice 7.1).

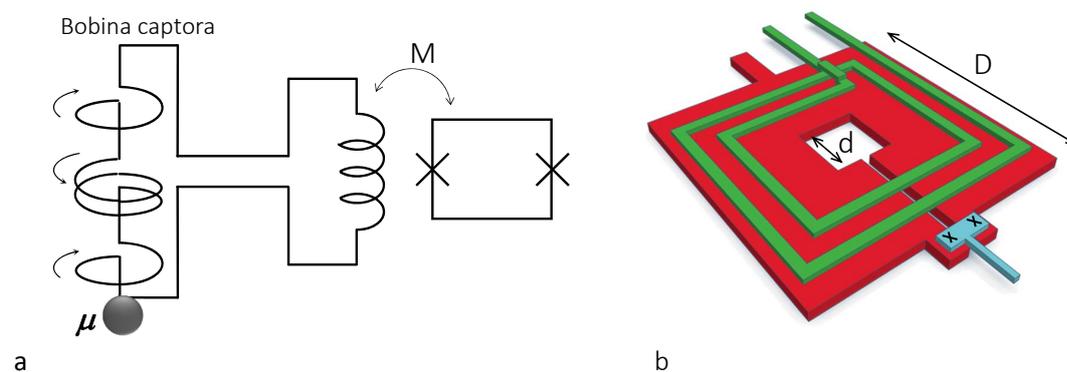


Figura 1: a: Esquema típico de un magnetómetro SQUID acoplado inductivamente ( $M$ ) a una bobina captora que puede tener forma gradiométrica para ser insensible a campos magnéticos homogéneos. Esta bobina capta la señal magnética de una muestra con momento magnético  $\mu$ . b: Implementación real del esquema anterior con láminas delgadas. El anillo SQUID (rojo, con las uniones Josephson representadas con una cruz) se acopla a una bobina captora de varias vueltas (verde). Esta configuración permite alcanzar un buen acoplo entre la bobina captora y el SQUID que, gracias a su configuración tipo *washer* alcanza áreas efectivas grandes (para mejorar la resolución de campo) manteniendo la inductancia pequeña (para reducir el ruido). La fabricación se lleva a cabo mediante técnicas convencionales de litografía óptica en láminas delgadas de niobio y multicapas de Nb/Al-AlO<sub>x</sub>/Nb para las uniones Josephson.

Pero la física tras un SQUID es enormemente rica y no se limita sólo a la interferencia cuántica sino que resulta, también, en un objeto altamente no-lineal cuya inductancia puede modularse fácilmente. Estas dos características han ligado de manera inseparable los SQUID y las uniones Josephson con el desarrollo de circuitos superconductores para tecnologías cuánticas. Los circuitos Josephson son parte de los bits cuánticos (qubits) más utilizados hasta la fecha (ver Apéndice 7.2) y, también, permiten construir los amplificadores criogénicos más sensibles de la actualidad, los amplificadores paramétricos (ver Apéndice

7.3). Estos basan su operación en circuitos resonantes superconductores cuya frecuencia de resonancia puede ser rápidamente modulada. Los SQUID también son muy utilizados en investigación fundamental. Un ejemplo es la optomecánica cuántica de cavidades [94] o la electrodinámica cuántica de cavidades donde estos dispositivos permitieron observar experimentalmente por primera vez las partículas virtuales que componen el vacío cuántico [119]. Recientemente, la física del efecto Josephson ha permitido también diseñar circuitos caloritrónicos donde las corrientes térmicas pueden ser controladas de manera coherente (ver Apéndice 7.4).

## 2. La unión Josephson

Tal y como describe la teoría de Bardeen-Cooper-Schrieffer [7] (BCS), los electrones que componen un superconductor forman pares de Cooper por debajo de una cierta temperatura crítica ( $T_c$ ). Además, aparece un gap de energía  $\Delta$  en la densidad de estados de los electrones desapareados (cuasipartículas):

$$2\Delta(T = 0) = 3,53k_B T.$$

Esta energía ( $2\Delta$ ) es precisamente el costo de romper un par de Cooper. En el estado superconductor, estos pares están fuertemente correlacionados compartiendo un único centro de masas. En este estado, todo el condensado superconductor puede describirse con una función de onda macroscópica (o parámetro de orden)  $\Psi = \Psi_0 e^{i\varphi}$  donde  $|\Psi_0|^2$  es proporcional a la densidad de pares de Cooper  $n_s$ . En un superconductor, incluso en ausencia de campos electromagnéticos, el gradiente de esta fase  $\nabla\varphi$  origina el movimiento del fluido de pares de Cooper (de hecho  $\hbar\nabla\varphi$  es el momento  $\mathbf{p}$ ). Según la segunda ecuación de Ginzburg Landau, la densidad de corriente puede escribirse como:

$$(1) \quad j_s = \frac{q_s n_s}{m_s} (\hbar\nabla\varphi - q_s \mathbf{A}) = \frac{q_s n_s}{m_s} \hbar\nabla\phi,$$

con  $q_s = 2e$ ,  $m_s = 2m$ ,  $\mathbf{A}$  el potencial magnético vector ( $\nabla \times \mathbf{A} = \mathbf{B}$ ),

$$(2) \quad \phi = \mu_0 \lambda_L^2 \oint \mathbf{j}_s d\mathbf{l} = \varphi - \frac{q_s}{\hbar} \int_{\mathbf{r}_0}^{\mathbf{r}} \mathbf{A} d\mathbf{r} = \varphi - \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_{\mathbf{r}_0}^{\mathbf{r}} \mathbf{A} d\mathbf{r},$$

la fase invariante de gauge y  $\lambda_L = \sqrt{m_s/\mu_0 q_s^2 n_s}$  la longitud de penetración de London. Tenemos, por lo tanto, que  $j_s \propto n_s \nabla\phi$  donde, recordemos,  $n_s$  y  $\phi$  dependen de la posición.

Una unión Josephson puede definirse de manera general como una unión débil entre dos electrodos superconductores. Ésta puede ser de varios tipos. En su trabajo original, Josephson consideró una lámina delgada de material aislante donde los pares de Cooper son capaces de pasar por efecto túnel. También, una barrera metálica normal exhibe propiedades de unión Josephson, aunque el transporte esté dominado por procesos de reflexión de Andreev [86]. Una constricción, punto de contacto o puente de Dayem suficientemente estrecho es otro ejemplo de unión Josephson [2]. En este caso, la constricción tiene que tener dimensiones comparables o menores que la longitud de coherencia ( $\xi$ , que da idea del “tamaño” de un par de Cooper). En el caso de uniones Josephson cortas, que satisfacen aproximadamente la relación de fase sinusoidal que veremos en la eq. (3), es también necesario que su longitud sea menor que la longitud de penetración de London ( $\lambda_L$  que da idea de la penetración del campo magnético dentro del superconductor). Incluso, en el caso de los superconductores de cuprato (e.g.,  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$ ), una frontera de grano o defectos cristalinos se comportan como una unión débil [42]. Esto se debe a que, en estos materiales, la longitud de coherencia es enormemente pequeña y anisotrópica. Las fronteras de grano se comportan por tanto como diminutos puntos de contacto en paralelo. En la Tabla 1 se resumen algunas propiedades relevantes de superconductores utilizados habitualmente para fabricar uniones Josephson y SQUIDs.

Material	$T_c$ (K)	$\lambda_L$ (nm)	$\xi$ (nm)	$B_{c1}$ (T)	$B_{c2}$ (T)	$\Delta$ (meV)
Pb	7.2	37	83	-	-	2.7
Al	1.18	16	1600	-	-	0.34
Nb	9.25	39	38	0.2	0.27	3.0
$\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$	92	$140^\perp$ $700^\parallel$	$1,5_{ab}$ $0,3_c$	$0,085^\perp$ $0,025^\parallel$	$130^\perp$	50-60

Tabla 1: Temperatura crítica ( $T_c$ ), longitud de penetración London ( $\lambda_L$ ), longitud de coherencia ( $\xi$ ), campo crítico ( $B_{c1}$  y  $B_{c2}$ ) y gap superconductor ( $\Delta$ ) de distintos materiales superconductores.

Los materiales con  $T_c$  (y, por lo tanto,  $\Delta$ ) elevado son siempre ventajosos. La longitud de solapamiento de las funciones de onda superconductoras en ambos electrodos es del orden de  $\xi$  por lo que también es útil utilizar materiales con longitud de coherencia elevada. Para minimizar la penetración del flujo magnético y el atrapamiento de vórtices de Abrikosov en el material, conviene que  $\lambda_L$  sea bajo. Esto hace que los superconductores tipo II (para

los cuales  $\xi < \sqrt{2}\lambda_L$ , e.g.,  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$  y Nb) parezcan menos atractivos para aplicaciones Josephson. No obstante, estos materiales también exhiben campos críticos elevados (con  $B_{c1}$  como inicio de la penetración de vórtices de Abrikosov y  $B_{c2}$  como límite para la destrucción del estado superconductor) lo que permite su operación bajo la aplicación de campos magnéticos. Esto último representa una ventaja importante en aplicaciones de magnetometría.

En todos estos tipos de uniones se produce un solapamiento de las funciones de onda superconductoras de ambos electrodos que permite el paso de los pares de Cooper por efecto túnel sin disipar energía. La densidad de supercorriente  $j_s$  tiene que ser constante en el espacio a lo largo de la unión Josephson. Como la densidad de pares de Cooper cae en la región no superconductora de la unión, tenemos que  $\phi$  debe exhibir un pico y, por lo tanto,  $\nabla\phi$  debe hacer un salto en la barrera. La supercorriente resultante será función de esta diferencia de fase en la unión Josephson  $\delta = \phi_{1'} - \phi_1$  (donde los subíndices 1, 1' se refieren a ambos superconductores a la derecha e izquierda de la barrera). Además, las fases son periódicas  $2\pi$  lo que, intuitivamente, hace pensar que la supercorriente será una función periódica de  $\delta$ . Teniendo en cuenta que la invariancia bajo inversión temporal cancela la aparición de términos tipo coseno, la corriente a través de una unión débil toma la forma de la famosa primera ecuación de Josephson [48, 3]:

$$(3) \quad I = I_0 \text{sen } \delta,$$

donde  $I_0$  es la corriente crítica de la unión Josephson. Para profundizar un poco más en la derivación original de Josephson y su primera ecuación ver el apéndice 7.4.

En general,  $I_0$  se aproxima bien a la relación de Ambegaokar-Baratoff:

$$I_0 = \frac{\pi\Delta(T)}{2eR} \tanh \frac{\Delta(T)}{2k_B T}.$$

Aquí,  $\Delta(T)$  es el gap superconductor del material dependiente de la temperatura y  $R$  es la resistencia de la unión Josephson en estado normal. En el límite de muy baja temperatura ( $T \ll T_C$ ), la relación de Ambegaokar-Baratoff se reduce a:

$$(4) \quad I_0 = \frac{\pi\Delta}{2eR}$$

Como hemos visto, un gradiente espacial de la fase origina una supercorriente. Además, la variación temporal de la fase puede causar un voltaje o, dicho de otra manera, que el

material entre en el estado disipativo. Esto puede verse fácilmente derivando  $\delta$  respecto del tiempo:

$$(5) \quad \delta = \frac{m_s}{q_s n_s \hbar} \int_1^{1'} \mathbf{j}_s d\mathbf{r} = \varphi_{1'} - \varphi_1 - \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_1^{1'} \mathbf{A} d\mathbf{r}.$$

$$\dot{\delta} = \dot{\varphi}_{1'} - \dot{\varphi}_1 - \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_1^{1'} \dot{\mathbf{A}} d\mathbf{r}.$$

Teniendo en cuenta que la función de onda  $\Psi \propto e^{-iEt/\hbar}$  se entiende que la diferencia  $\dot{\varphi}_{1'} - \dot{\varphi}_1$  equivale a la diferencia de energía de los dos superconductores  $\dot{\varphi}_{1'} - \dot{\varphi}_1 = (E_{1'} - E_1)/\hbar$ . Además, la derivada temporal del potencial magnético vector equivale al potencial inducido  $-2\pi/\Phi_0 \int_1^{1'} \dot{\mathbf{A}} d\mathbf{r} = 2eU_{ind}/\hbar$ . Así, se ve fácilmente que la derivada temporal de la fase equivale a la diferencia de potencial total en la barrera ( $2eU/\hbar$ ). De esta manera Josephson obtuvo su segunda ecuación [48, 3]:

$$(6) \quad \mathcal{V}(t) = \frac{\hbar}{2e} \dot{\delta} = \frac{\Phi_0}{2\pi} \dot{\delta}.$$

con  $\Phi_0 \approx 2,07 \times 10^{-15}$  Vs el cuanto de flujo que definiremos a continuación. El voltaje total resultante se obtiene como el promedio temporal  $V = \langle \mathcal{V}(t) \rangle_T = \frac{1}{T} \int_0^T \mathcal{V}(t) dt$ .

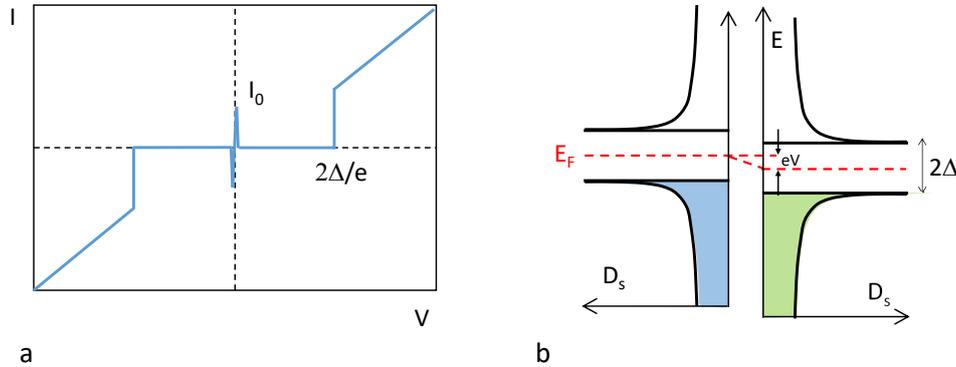


Figura 2: a: Unión Josephson polarizada en voltaje. La corriente de quasipartículas es cero para voltajes  $|V| < 2\Delta/e$ . Cuando el voltaje supera esta cantidad, los electrones desapareados pueden atravesar la barrera por efecto túnel. Experimentalmente, es muy difícil polarizar a  $|V| \sim 0$  una unión Josephson debido a la impedancia no nula de una fuente de voltaje real. Como la resistencia de la unión tiende a cero cuando  $|V| \sim 0$ , la fuente se comporta en la práctica como una fuente de corriente que se detecta como un pico de supercorriente. b: Representación esquemática de la densidad de estados de quasipartículas  $D_s$  en una unión débil entre dos superconductores idénticos caracterizados por un gap  $\Delta$ . La aplicación de una diferencia de potencial desplaza el nivel de Fermi  $E_F$  de una electrodo respecto del otro una cantidad  $eV$ .

Las ecuaciones de Josephson permiten entender el comportamiento de una unión Josephson polarizada en voltaje (ver Fig. 2a). En esta configuración, la unión se comporta como una sonda para inspeccionar la densidad de estados y el gap superconductor del material. Para entenderlo, debemos imaginar la forma de la densidad de estados de las cuasipartículas en un superconductor que exhibe un gap de energía alrededor del nivel de Fermi. Cuando el voltaje aplicado es igual a cero, no hay procesos túnel de cuasipartículas. Solo los pares de Cooper pueden atravesar la barrera dando lugar a un pico de corriente dc característico e igual a  $I_0$ . Al aumentar el voltaje, la unión entra en estado disipativo y el paso de pares de Cooper sigue la segunda ecuación de Josephson. Es decir, la diferencia de fase comienza a depender del tiempo como  $\delta(t) = \delta_0 + \frac{2\pi}{\Phi_0} Vt$ . Insertando esta relación en la primera ecuación de Josephson (eq.3) obtenemos  $I = I_0 \sin(\delta_0 + \omega_J t)$ . Es decir, la corriente de pares de Cooper oscila a la frecuencia de Josephson  $f_J \equiv \frac{\omega_J}{2\pi} = \frac{V}{\Phi_0} = 483,6$  GHz/mV  $V$ . Esto convierte a la unión Josephson en una fuente de altas frecuencias controlable mediante voltaje. Esta corriente es difícilmente observable en un experimento de ya que la fase oscila rápidamente haciendo que el promedio temporal  $\langle \sin \delta \rangle_T = 0$ , lo que da lugar a una supercorriente dc nula. Por otra parte, debido a la existencia del gap, las cuasipartículas tampoco pueden pasar por efecto túnel. De esta forma la corriente total es cero. Al ir aumentando el voltaje progresivamente, se desplaza el potencial químico de un electrodo respecto del otro hasta que, eventualmente, las cuasipartículas pueden atravesar la barrera. Esto da lugar a un salto brusco de la corriente de cuasipartículas que permite caracterizar experimentalmente la magnitud del gap superconductor (ver Fig. 2b).

Resulta interesante fijarse también en la inductancia de la unión Josephson  $L_J$ . El voltaje que atraviesa un inductor satisface la relación

$$(7) \quad \mathcal{V}(t) = L_J \frac{\partial I}{\partial t}.$$

Expresando  $\frac{\partial I}{\partial t}$  como  $\frac{\partial I}{\partial \delta} \frac{\partial \delta}{\partial t}$  y usando las ecuaciones de Josephson (eqs. 3 y 6):

$$\begin{aligned} \frac{\partial I}{\partial \delta} &= I_0 \cos \delta, \\ \frac{\partial \delta}{\partial t} &= \frac{2\pi}{\Phi_0} \mathcal{V}(t). \end{aligned}$$

Insertando las expresiones anteriores en eq. (7) obtenemos:

$$(8) \quad L_J(I) = \frac{L_{J0}}{\cos \delta} = \frac{L_{J0}}{\sqrt{1 - I^2/I_0^2}},$$

con  $L_{J0} = \frac{\Phi_0}{2\pi I_0}$ . Es decir, la unión Josephson es un inductor modulable a través de la corriente  $L_J(I)$ . Esta definición puede considerarse la inductancia efectiva diferencial. Es decir, da idea de la impedancia efectiva de la unión Josephson cuando ésta se conecta a un circuito rf, por ejemplo. Un inductor es un objeto capaz de almacenar energía. En un inductor convencional, la corriente aumenta gradualmente al aplicarse un voltaje constante. Este no es el caso de la unión Josephson donde la corriente comienza a oscilar según la segunda ecuación de Josephson.

Podemos también calcular la energía Josephson  $E_J$  como la integral de la potencia obtenida desde  $t = 0$  cuando comenzamos a aplicar una corriente hasta  $t = t_0$  cuando la corriente deja de aumentar:

$$(9) \quad E_J = \int_0^{t_0} I(t)\mathcal{V}(t)dt.$$

Insertando las relaciones de Josephson para  $I(t)$  (eq. 3) y  $\mathcal{V}(t)$  (eq. 6) obtenemos:

$$E_J = \int_0^{t_0} (I_0 \sin \tilde{\varphi}) \left( \frac{\Phi_0}{2\pi} \frac{d\tilde{\varphi}}{dt} \right) dt = \frac{\Phi_0 I_0}{2\pi} \int_0^\varphi \sin \tilde{\varphi} d\tilde{\varphi},$$

con  $\tilde{\varphi}(t = 0) = 0$  y  $\tilde{\varphi}(t = t_0) = \varphi$ . Integrando obtenemos la expresión para la energía Josephson:

$$(10) \quad E_J = E_{J0}(1 - \cos \varphi),$$

con  $E_{J0} = \frac{\Phi_0 I_0}{2\pi}$ . Esta es la energía de acoplo de los dos electrodos superconductores unidos en una unión Josephson.

### 2.1. Modelo RCSJ

Resulta muy útil detenerse a analizar el famoso modelo RCSJ (del inglés, *Resistively and Capacitively Shunted Junction* [103, 79, 19], ver Figura 3) que describe uniones Josephson polarizadas en corriente. El modelo considera que la corriente que fluye por la unión Josephson se divide en tres canales paralelos: la supercorriente  $I_s$  (eq. 3), una corriente de cuasipartículas disipativa  $I_{qp} = U/R$  atravesando una resistencia  $R$  y una corriente de desplazamiento  $I_d = C \partial U / \partial t$  que atraviesa un condensador  $C$ . También se pueden considerar efectos de ruido (térmico) en un término adicional como una fuente de ruido  $I_N$ . Nosotros despreciaremos este término por el momento. Usando la ley de Kirchhoff para circuitos

eléctricos y las ecuaciones de Josephson, podemos obtener la ecuación del movimiento para la diferencia de fase invariante de gauge  $\delta$ :

$$\frac{\Phi_0}{2\pi R} \dot{\delta} + \frac{\Phi_0 C}{2\pi} \ddot{\delta} = I - I_0 \sin \delta.$$

Que se puede reescribir como:

$$(11) \quad \frac{\Phi_0}{2\pi R} \dot{\delta} + \frac{\Phi_0 C}{2\pi} \ddot{\delta} = -\frac{2\pi}{\Phi_0} \frac{\partial U_J}{\partial \delta},$$

con:

$$(12) \quad U_J = E_{J0}(1 - \cos \delta) - \frac{I}{I_0} \delta.$$

Esta ecuación es equivalente a la ecuación del movimiento de una partícula puntual que se mueve en un potencial ondulado ( $\cos \delta$ ) inclinado (*tilted washboard potential*) como el mostrado en la Fig. 3b:

$$\xi \dot{x} + m \ddot{x} = -\frac{\partial [w(x) - F_d x]}{\partial x}.$$

Siguiendo la analogía, la masa de la partícula ( $m$ ) se identifica con la capacidad  $C$ , la fricción ( $\xi$ ) se corresponde a la conductividad  $1/R$ , la fuerza ( $F_d$ ) que inclina el potencial es la corriente  $I$  y, finalmente, la velocidad corresponde al voltaje  $U$ .

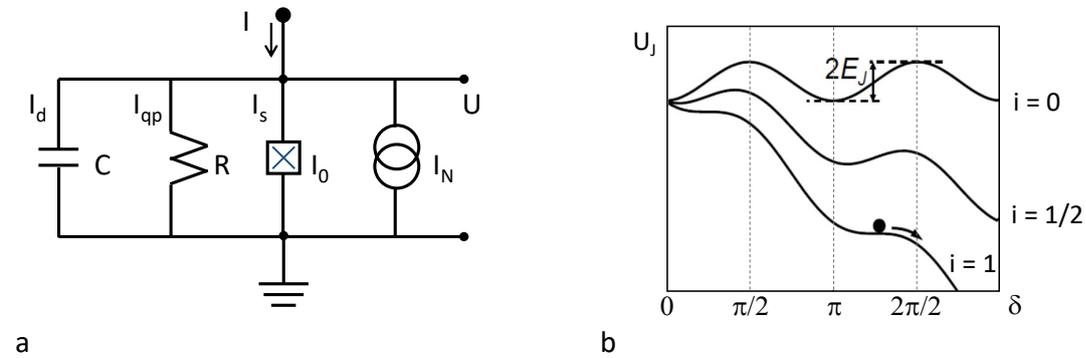


Figura 3: a: Circuito equivalente del modelo RCSJ. La corriente que atraviesa la unión se divide en una corriente de desplazamiento, una corriente de quasipartículas, una corriente de pares de Cooper y un término de ruido que no consideraremos aquí. b: Representación del potencial ondulado inclinado por una fuerza  $I$  por el que se desplaza la partícula imaginaria de masa  $C$  con fricción  $1/R$  y a velocidad  $\dot{\delta} \propto U$ . Cuando la corriente aumenta alcanzando  $i = I/I_0 = 1$ , los mínimos metaestables desaparecen y la partícula comienza a rodar, i.e., la unión Josephson exhibe una caída de potencial.

Resulta también interesante reescribir estas ecuaciones en función de las corrientes normalizadas  $i = I/I_0$ ,  $i_N = I_N/I_0$  y la energía normalizada  $u_J = U_J/E_{J0}$ . Introducimos la frecuencia de plasma  $\omega_{p,I}$  como la frecuencia del circuito  $L_J(I)C$  de la unión:

$$\omega_{p,I}(I) = \frac{1}{\sqrt{L_J(I)C}} = \omega_p(1 - I^2/I_0^2)^{1/4}, \quad \text{con } \omega_p = \sqrt{\frac{2\pi I_0}{\Phi_0 C}}.$$

Es importante resaltar que la frecuencia de plasma depende del cociente  $I_0/C$ . Tanto la corriente crítica como la capacidad escalan con el área de la unión así que  $\omega_p$  es independiente del área y depende solamente de parámetros de fabricación así como del tipo de unión. En uniones típicas Nb/Al-AlO<sub>x</sub>/Nb se alcanzan densidades de corriente crítica del orden de 100–1000 A/cm<sup>2</sup>. En cuanto a la capacidad por unidad de área  $A$ , típicamente se usan espesores de material aislante de  $d \sim 1$  nm y constante dieléctrica  $\epsilon \sim 10$  con lo que  $C/A = \epsilon\epsilon_0/d \sim 10^{-5}$  F/cm<sup>2</sup>, donde  $\epsilon_0 = 8,8 \times 10^{-12}$  F/m. Con esto se obtienen frecuencias de plasma en el rango de  $\omega_p/2\pi \lesssim 100$  GHz.

La frecuencia característica  $\omega_c$  es la frecuencia de Josephson al voltaje característico  $V_c = I_0R$ :

$$\omega_c = \frac{2\pi}{\Phi_0} I_0 R.$$

Finalmente,  $\omega_{RC}$  es la frecuencia del circuito R-C:

$$\omega_{RC} = \frac{1}{RC}.$$

Notar que  $\omega_p^2 = \omega_c \omega_{RC}$ . Usando estos nuevos parámetros, además del conocido parámetro de Stewart-McCumber:

$$(13) \quad \beta_c = \frac{2\pi}{\Phi_0} I_0 R^2 C = \left(\frac{\omega_c}{\omega_p}\right)^2 = \left(\frac{\omega_p}{\omega_{RC}}\right)^2 = \frac{\omega_c}{\omega_{RC}},$$

obtenemos:

$$(14) \quad \frac{\ddot{\delta}}{\omega_p^2} + \frac{\dot{\delta}}{\omega_c} = -\frac{\partial u_J}{\partial \delta},$$

o bien:

$$(15) \quad \beta_c \frac{\ddot{\delta}}{\omega_c^2} + \frac{\dot{\delta}}{\omega_c} = -\frac{\partial u_J}{\partial \delta}.$$

Este modelo permite entender intuitivamente el comportamiento de una unión Josephson polarizada en corriente (ver Fig. 4). Mientras la corriente es baja ( $I < I_0$ ), la partícula

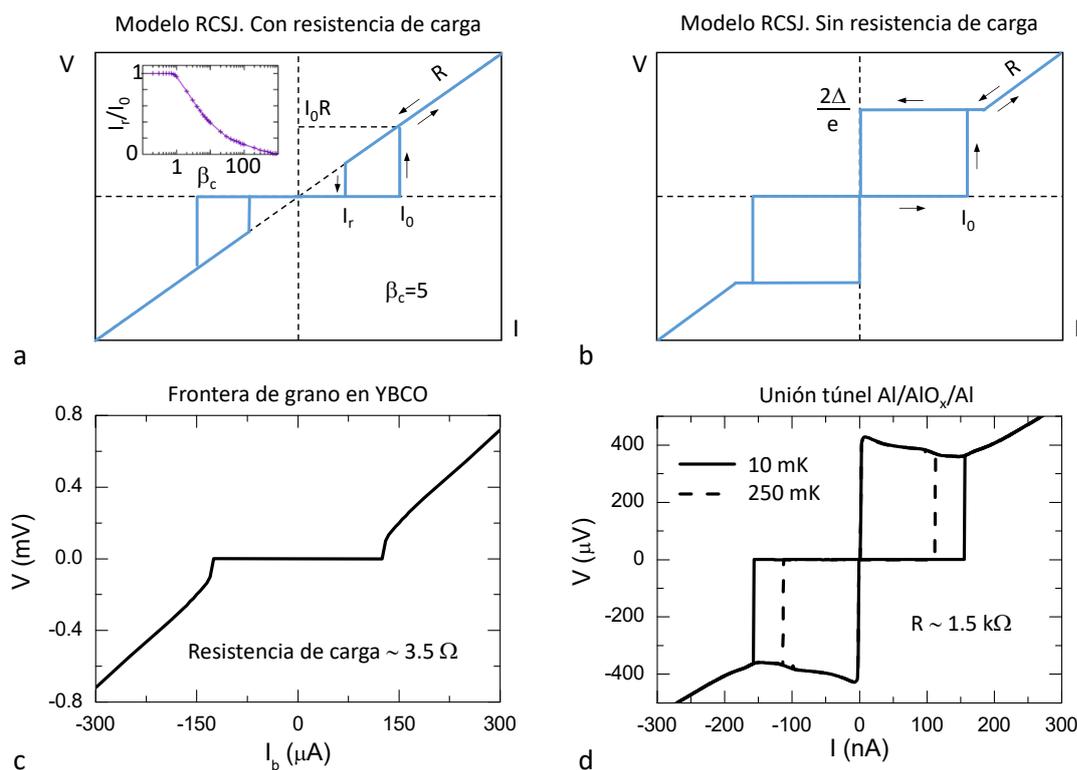


Figura 4: Característica IV de uniones Josephson polarizadas en corriente (teoría y experimento). a: Unión cortocircuitada con una resistencia de carga en régimen subamortiguado ( $\beta_c = 5$ ). Por encima de  $I_0$ ,  $V(I)$  se aproxima a la dependencia lineal de una unión resistiva  $R$ . La corriente  $I_r$  corresponde al valor necesario para que la partícula vuelva a quedar atrapada en un pozo de potencial al disminuir  $I$ . El inset muestra la dependencia de  $I_r(\beta_c)$  que se aproxima a  $I_r/I_0 = 4/(\pi\beta_c^{1/2})$  en el límite  $\beta_c \gg 1$  [33]. b: Unión túnel sin resistencia de carga. Al aumentar la corriente desde cero la unión se comporta de manera similar al caso anterior. Cuando la corriente disminuye desde el estado disipativo a valores  $I < I_0$  se obtiene  $\dot{\delta} \propto V = 2\Delta/e \approx cte$ . En ambos paneles las flechas indican el sentido del ciclo de histéresis. c: Curva experimental obtenida en una unión tipo frontera de grano en YBCO con resistencia de carga de  $3,5 \Omega$  ( $\beta_c < 1$ ). d: Curva experimental obtenida en una unión tipo túnel Al/AIO<sub>x</sub>/Al sin resistencia de carga a distintas temperaturas. La resistencia en el estado disipativo corresponde a  $R \sim 1,5 \text{ k}\Omega$ .

permanece atrapada en un mínimo de potencial. Esto significa que  $\dot{\delta} = 0$  y el voltaje resultante es igual a cero. La partícula oscila a la frecuencia de plasma según la corriente, siendo máxima ( $\omega_{p,I} = \omega_p$ ) para  $I = 0$  y disminuyendo conforme aumenta la corriente hasta hacerse nula para  $I = I_0$ . En este estadio, los pares de Cooper fluyen sin disipar energía. Cuando se alcanza la corriente crítica  $I = I_0$ , desaparece el mínimo metaestable y la partícula comienza a deslizarse ( $\dot{\delta} \neq 0$ ) con el consiguiente aumento del voltaje de

acuerdo con la segunda ecuación de Josephson (eq. 6). Al aumentar la corriente  $I > I_0$ , el transporte comienza a estar dominado por electrones sin aparear o cuasipartículas, que disipan energía dando lugar a un voltaje.

Cuando la corriente disminuye de nuevo desde  $I > I_0$ , el potencial ondulado vuelve poco a poco a su posición horizontal. El comportamiento de la partícula dependerá fuertemente de las características de la unión, i.e., la masa  $m = (\hbar/2e)^2 C$ , la fricción  $1/R$  y la existencia o no de una resistencia de carga. Este comportamiento se cuantifica mediante el parámetro de Stewart-McCumber que da idea del cociente entre la frecuencia característica de la unión y la frecuencia del circuito equivalente  $RC$ . En el caso  $\beta_C > 1$ , la dinámica de la fase es más rápida que la velocidad de carga y descarga del condensador. Esto significa que la energía cinética de la partícula es elevada y continua rodando para valores  $I < I_0$ . Finalmente, la partícula se reatrapará en un valor  $I_T < I_0$ , dando lugar a un proceso histerético. Por ejemplo, la Fig. 4a muestra resultados teóricos obtenidos numéricamente para el caso  $\beta_c = 5$ . En el inset se aprecia claramente el aumento de la histéresis (disminución de  $I_T$ ) para valores crecientes de  $\beta_c$ . El comportamiento de la fase (y, por lo tanto, del voltaje en la unión) para  $\beta_c = 0,1$  y  $\beta_c = 10$  puede verse en la Fig. 5 obtenido a partir de simulaciones numéricas.

En el límite fuertemente subamortiguado ( $\beta_c \gg 1$ ), nos encontramos  $\omega_c \gg \omega_{RC}$ . Esto hace que la dinámica de la unión Josephson se reduzca al comportamiento de un simple circuito  $RC$ , lo que da lugar a un comportamiento óhmico puro (histéresis completa). Es decir, la unión disipa energía al disminuir la corriente hasta llegar al valor  $I = 0$ . Para eliminar la histéresis, es necesario satisfacer  $\beta_C \lesssim 1$ . Como es difícil modificar la capacidad de la unión, este objetivo se suele lograr añadiendo una resistencia de carga en paralelo con la unión. Si esta resistencia es lo suficientemente baja se alcanza el límite fuertemente amortiguado ( $\beta_c \ll 1$ ), en el cual la masa de la partícula es despreciable. Es decir, la partícula queda atrapada en un mínimo del potencial para  $I = I_0$ . Resolviendo la ecuación 15 para  $\beta_c = 0$  e  $I > I_0$  se obtiene  $u(t) = (i^2 - 1)/(i + \cos \omega t)$  con  $\omega = \omega_c \sqrt{i^2 - 1}$ . Es decir, el voltaje  $u$  oscila a frecuencia  $\omega$  que aumenta al ir aumentando la corriente. El voltaje resultante promediado en el tiempo  $V$  es cero para  $I < I_0$  (no-histerético) y aumenta al ir aumentando la corriente como  $V = I_0 R \sqrt{(I/I_0)^2 - 1}$ . Este comportamiento puede apreciarse en la medida experimental mostrada en la Fig. 4c obtenida con una unión tipo frontera de grano en YBCO con una resistencia de carga de  $3,5 \Omega$  a  $T = 4,2$  K.

El comportamiento de uniones no cortocircuitadas es ligeramente distinto (con  $\beta_c \gg 1$ ).

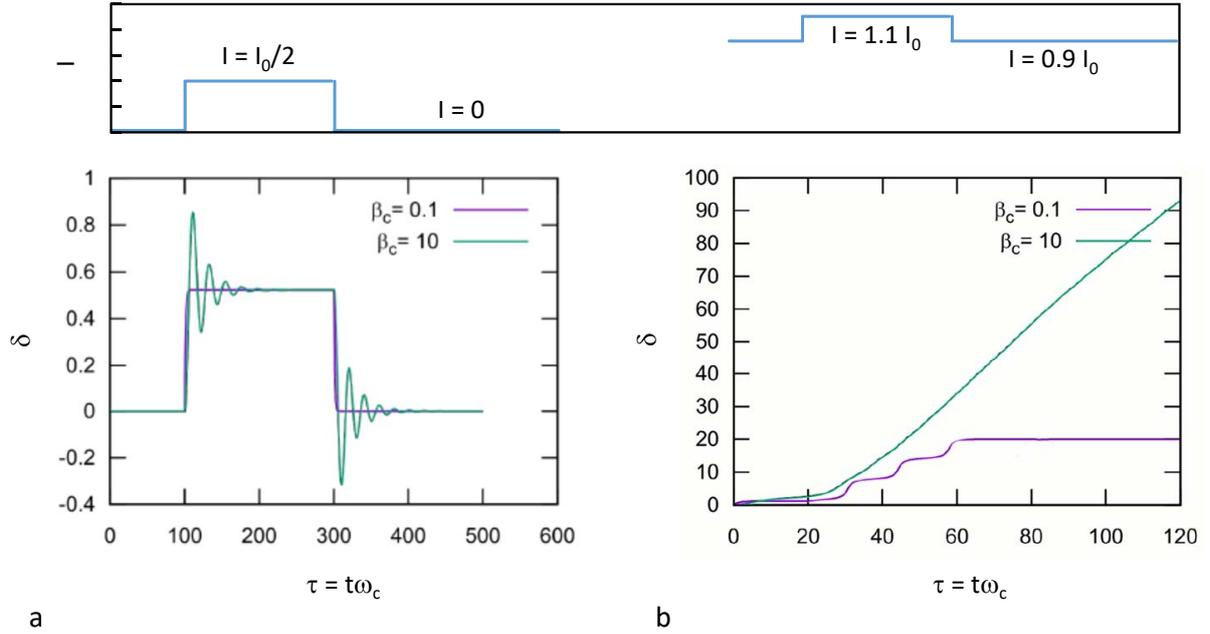


Figura 5: Respuesta de la diferencia de fase a dos pulsos diferentes de corriente en función del tiempo normalizado  $\tau = t\omega_c$ . a: Pulso de corriente subcrítico. La fase responde inmediatamente a cambios de corriente para  $\beta_c = 0,1$  mientras que oscila cuando  $\beta_c = 10$ , en ambos casos el valor medio del voltaje es nulo ( $\dot{\delta} = 0$ ). b: Pulso supercrítico. La fase comienza a cambiar al aumentarse la corriente  $I > I_0$ . En el caso  $\beta_c = 0,1$ , la partícula comienza a deslizar al desaparecer el mínimo metaestable ( $\dot{\delta} \propto U \neq 0$ ) pero vuelve a quedar atrapada cuando disminuye la corriente ( $\dot{\delta} \propto U = 0$ ). En el caso  $\beta_c = 10$  la partícula continúa deslizando incluso al disminuir la corriente mostrando  $\dot{\delta} \propto U \neq 0$  [33].

En este caso, la aproximación del modelo RCSJ de sustituir el canal de transporte de las cuasipartículas por una resistencia en paralelo es poco realista. El motivo es que dicho canal dista mucho de ser una resistencia lineal sino que  $R$  es aproximadamente óhmica para voltajes  $|V| \geq 2\Delta/e$ , pero tiende a infinito para  $|V| < 2\Delta/e$ . Cuando disminuimos la corriente desde el estado disipativo hasta  $I = I_0$ , la resistencia equivalente de la unión ya no es  $R$  sino  $R \rightarrow \infty$  con lo cual la pendiente de la curva  $I(V)$  se hace cero (conductancia nula). Esto significa que la partícula continua desplazándose por el potencial sinusoidal a velocidad constante para todos los valores de  $I$  hasta que se anula la corriente. La Fig. 4d muestra una medida experimental obtenida con una unión túnel tipo Al/AlO<sub>x</sub>/Al a  $T = 300$  mK. La resistencia en el estado normal de esta unión era  $R \sim 1,1$ . k $\Omega$ .

### 3. El SQUID dc

La primera ecuación de Josephson está detrás del principio de operación de los SQUIDS. El segundo elemento que necesitamos considerar es la cuantización del flujo magnético que atraviesa un anillo superconductor [62]. Esta última propiedad es fácil de entender en base a lo que hemos introducido al principio de la Sección 2. Imaginemos un superconductor sometido a un campo magnético. Si nos movemos en un camino cerrado dentro del superconductor, la fase  $\varphi$  solo puede cambiar un múltiplo de  $2\pi$  para que la función de onda no interfiera destructivamente. Esto es,  $\oint \nabla\varphi d\mathbf{l} = 2\pi n$  con  $n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$ . Hay dos propiedades que afectan a la fase de la función de onda (eq. 1): el movimiento de pares de Cooper ( $\mathbf{j}_s$ ) y el campo magnético ( $\mathbf{A}$ ). De esta manera:

$$2\pi n = \oint \nabla\varphi d\mathbf{l} = \frac{m_s}{q_s n_s \hbar} \oint \mathbf{j}_s d\mathbf{l} + \frac{q_e}{\hbar} \oint \mathbf{A} d\mathbf{l}$$

Introduciendo la longitud de penetración de London y el cuanto de flujo  $\Phi_0 = h/2e$  obtenemos la condición de cuantización del flujo:

$$(16) \quad n\Phi_0 = \mu_0 \lambda_L^2 \oint \mathbf{j}_s d\mathbf{l} + \Phi.$$

Normalmente, la densidad de corriente disminuye rápidamente dentro del material superconductor y la eq. (16) se reduce a  $\Phi = n\Phi_0$ .

#### 3.1. La cuantización del flujo en el SQUID dc

Esta relación tiene importantes consecuencias en un SQUID dc, donde el anillo superconductor es interrumpido por dos uniones Josephson (ver Fig. 6). Como vamos a demostrar a continuación, la cuantización del flujo y la relación fase-corriente descubierta por Josephson vinculan las diferencias de fase invariantes de gauge de ambas uniones Josephson con el flujo magnético aplicado. Usando la eq. (5) obtenemos:

De 1  $\longrightarrow$  1':

$$\delta_1 = \varphi'_1 - \varphi_1 - \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_1^{1'} \mathbf{A} d\mathbf{r}$$

De 1'  $\longrightarrow$  2':

$$\frac{m_s}{q_s n_s \hbar} \int_{1'}^{2'} \mathbf{j}_s d\mathbf{r} = \varphi'_2 - \varphi'_1 - \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_{1'}^{2'} \mathbf{A} d\mathbf{r}$$

De 2'  $\longrightarrow$  2:

$$-\delta_2 = \varphi_1 - \varphi'_2 - \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_{2'}^2 \mathbf{A} d\mathbf{r}$$

De 2  $\rightarrow$  1:

$$\frac{m_s}{q_s n_s \hbar} \int_2^1 \mathbf{j}_s d\mathbf{r} = \varphi_1 - \varphi_2 - \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_2^1 \mathbf{A} d\mathbf{r}.$$

Como sabemos, en un camino de integración cerrado dentro del anillo la fase de la función de onda superconductorá podrá cambiar múltiplos enteros de  $2\pi$ , i.e.,

$$\begin{aligned} \delta_1 + \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_1^{1'} \mathbf{A} d\mathbf{r} + \frac{m_s}{q_s n_s \hbar} \int_1^{2'} \mathbf{j}_s d\mathbf{r} + \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_1^{2'} \mathbf{A} d\mathbf{r} - \delta_2 + \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_2^2 \mathbf{A} d\mathbf{r} + \\ \frac{m_s}{q_s n_s \hbar} \int_2^1 \mathbf{j}_s d\mathbf{r} + \frac{2\pi}{\Phi_0} \int_2^1 \mathbf{A} d\mathbf{r} = 2\pi n. \end{aligned}$$

Sumando los términos que van con  $\mathbf{A}$  se obtiene el flujo total que atraviesa el anillo. Además, podemos asumir que la supercorriente  $j_s$  que fluye por el interior de los electrodos superconductores es exponencialmente pequeña, lo que nos permite despreciar estos términos. Con todo obtenemos:

$$(17) \quad \delta_1 - \delta_2 + \frac{2\pi}{\Phi_0} \Phi_T = \delta_1 - \delta_2 + \frac{2\pi}{\Phi_0} (\Phi_a + LJ) = 2\pi n,$$

donde  $\Phi_T$  es el flujo total que atraviesa el anillo. Este es debido al flujo externo aplicado ( $\Phi_a = BA_{\text{eff}}$ ) y, en el caso de anillos con inductancia  $L$  no despreciable, al flujo generado por el propio SQUID ( $LJ$ , donde  $J$  es la corriente circulante inducida). Es importante notar que la inductancia  $L = L_g + L_k$  tiene dos contribuciones [52]: la inductancia geométrica  $L_g$  y la inductancia cinética  $L_k$ . Esta última se debe a la energía cinética de los pares de Cooper que crean la corriente circulante. Este término puede despreciarse en muchos casos pero suele ser relevante en tecnología nanoSQUID donde la anchura  $w$  y/o el espesor  $t$  del material superconductor puede ser  $w/t \lesssim \lambda_L$ . En este caso:

$$(18) \quad L_k = \frac{\mu_0 \lambda_L^2 l}{wt},$$

donde  $l$  es la longitud del electrodo superconductor. La contribución de la inductancia suele cuantificarse mediante el parámetro  $\beta_L$  (en inglés, *screening parameter*):

$$(19) \quad \beta_L = \frac{2LI_0}{\Phi_0} = \frac{1}{\pi} \frac{L}{L_{J0}}.$$

Este parámetro representa el cociente entre la inductancia del anillo  $L = L_g + L_k$  y la inductancia Josephson de la unión  $L_{J0} = \frac{\Phi_0}{2\pi I_0}$ .

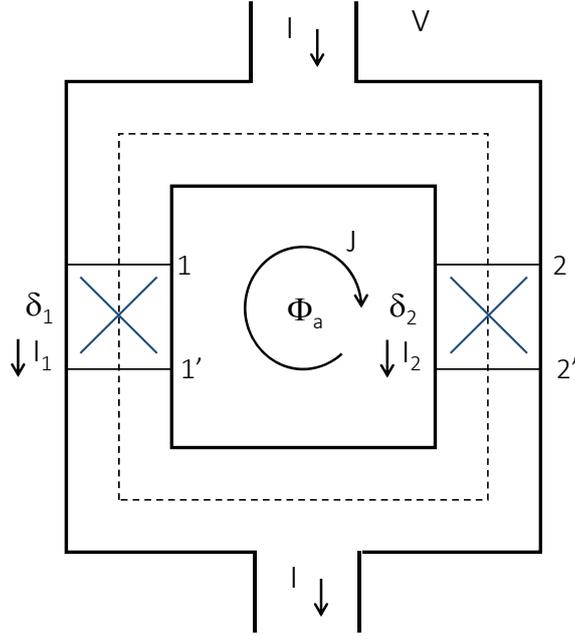


Figura 6: Esquema de un SQUID dc. Dos uniones Josephson idénticas colocadas en paralelo en las que se produce una diferencia de fase  $\delta_1$  y  $\delta_2$ . El SQUID es polarizado con una corriente  $I$ . La aplicación de un flujo externo  $\Phi_a$  induce la aparición de una corriente circulante  $J$  que, junto con  $I$  resulta en sendas corrientes  $I_1$  e  $I_2$  atravesando las uniones Josephson.  $V$  es el voltaje promedio resultante en bornes del SQUID. La línea de puntos es un camino de integración que nos permite obtener la eq. (17).

### 3.2. Ecuaciones básicas

El SQUID dc fue introducido por Jaklevic et al en 1964 [45]. Según el esquema presentado en la Fig. 6a, la corriente que circula por cada una de las uniones Josephson puede escribirse como  $I_1 = I/2 + J$  e  $I_2 = I/2 - J$ , respectivamente. Asumimos aquí que ambas uniones Josephson son idénticas, es decir tienen la misma corriente crítica  $I_0$ , capacidad  $C$  y resistencia  $R$ . Recordando el modelo RCJS introducido en la Sección 2.1, estos dos términos resultan en:

$$(20) \quad \frac{I}{2} + J = I_0 \sin \delta_1 + \frac{\Phi_0}{2\pi R} \dot{\delta}_1 + \frac{\Phi_0 C}{2\pi} \ddot{\delta}_1,$$

$$(21) \quad \frac{I}{2} - J = I_0 \sin \delta_2 + \frac{\Phi_0}{2\pi R} \dot{\delta}_2 + \frac{\Phi_0 C}{2\pi} \ddot{\delta}_2.$$

Junto con la eq. (17), estas ecuaciones son la base del funcionamiento del SQUID dc. Supongamos que el SQUID está en el estado superconductor, i.e.,  $\dot{\delta} = 0$ :

$$(22) \quad \frac{I}{2} + J = I_0 \sin \delta_1,$$

$$(23) \quad \frac{I}{2} - J = I_0 \sin \delta_2,$$

$$(24) \quad \delta_1 - \delta_2 + \frac{2\pi}{\Phi_0} \Phi_T = 2\pi n.$$

La corriente total  $I$  puede escribirse como

$$I = I_0(\sin \delta_1 + \sin \delta_2) = 2I_0 \cos\left(\frac{\delta_2 - \delta_1}{2}\right) \sin\left(\frac{\delta_2 + \delta_1}{2}\right).$$

Utilizando la cuantización del flujo esto resulta en:

$$I = 2I_0 \cos\left(\frac{\pi\Phi_T}{\Phi_0}\right) \sin\left(\delta_1 + \frac{\pi\Phi_T}{\Phi_0}\right),$$

con  $\Phi_T = \Phi_a + LJ$ . Esta ecuación tiene que ser maximizada para obtener la corriente crítica máxima que puede atravesar la unión. Para valores genéricos de  $\beta_L$  esto solo puede hacerse numéricamente pero para el caso sencillo  $\beta_L \ll 1$ , i.e.,  $\Phi_T = \Phi_a$  se puede ver fácilmente que  $I$  es máxima para  $\sin(\delta_1 + \frac{\pi\Phi_T}{\Phi_0}) = \pm 1$ . De esta manera puede escribirse:

$$(25) \quad I_c = 2I_0 \left| \cos\left(\frac{\pi\Phi_a}{\Phi_0}\right) \right|.$$

Es decir, cuando la inductancia del anillo es despreciable, la corriente crítica toma valores entre el máximo  $2I_0$  y cero, con periodo  $\Phi_0$ . En los casos intermedios de  $\beta_L \neq 0$ , tenemos que resolver la ecuación numéricamente pero el comportamiento es similar. La corriente crítica toma valores entre el máximo  $2I_0$  y un valor intermedio dependiente de  $\beta_L > 0$ , con periodo  $\Phi_0$ . Este comportamiento puede verse en la Fig. 7b y puede usarse como método experimental para estimar el valor de  $L$ . Por ejemplo, para  $\beta_L = 1$  la modulación se reduce a la mitad, es decir,  $I_c$  modula entre el máximo  $2I_0$  y el mínimo  $I_0$ . Para valores  $\beta_L \gg 1$ , la modulación  $\Delta I_c / I_{c,max} = 1/\beta_L$  [20].

Para finalizar esta sección, resulta interesante notar también los efectos que una capacidad no despreciable, i.e.,  $\beta_c > 0$ , tienen en el comportamiento del SQUID. Para ello veamos qué sucede en un caso típico  $\beta_c = \beta_L = 1$ . Curiosamente, en este caso, la corriente Josephson ac inducida en las uniones es capaz de excitar la resonancia LC del anillo SQUID.

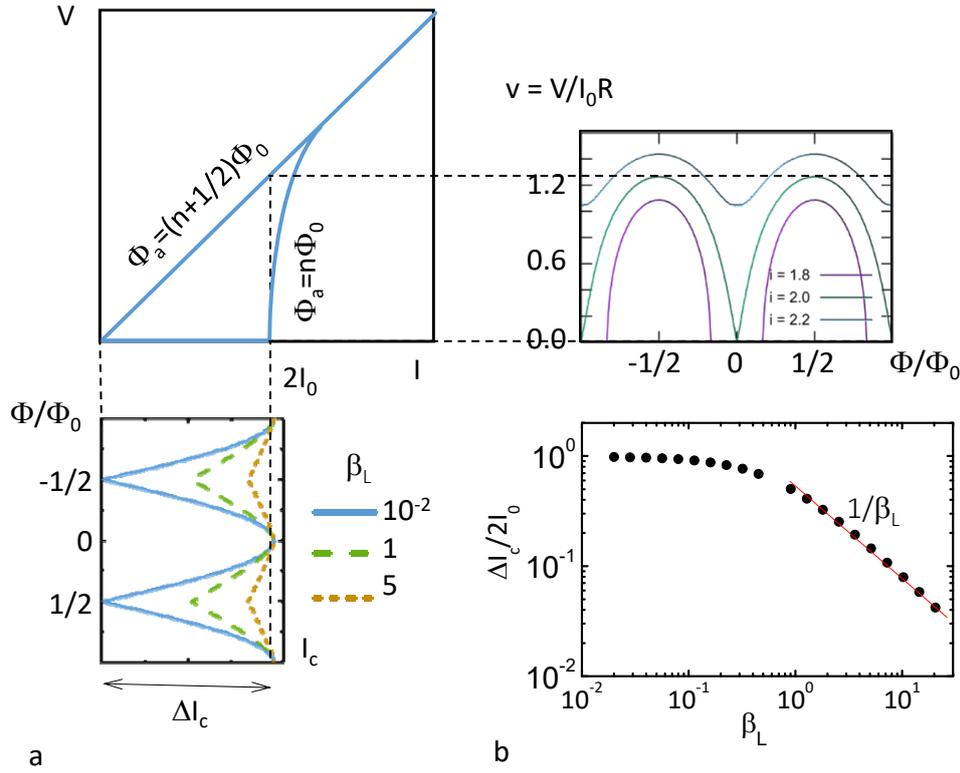


Figura 7: a: Modulación de la relación corriente-voltaje (IVC) para distintos valores del flujo aplicado (para un SQUID con  $\beta_L = 0$ ). Este efecto induce también la modulación de la corriente crítica como  $|\cos|$  con periodo  $\pi$ . Cuando  $\beta_L$  aumenta, la modulación de la corriente crítica disminuye como puede verse en la figura inferior (curvas calculadas para  $\beta_c = 0,5$ ). Esta variación de  $I_c$  puede explotarse experimentalmente polarizando al dispositivo con una corriente de polarización  $I \sim I_c = 2I_0$ . De esta forma el SQUID trabaja siempre en estado disipativo, exhibiendo un voltaje de salida  $\pi$ -periódico con el flujo. La modulación del voltaje se maximiza para  $I \sim 2I_0$ . Las curvas mostradas han sido calculadas para  $\beta_c = 0,5$  y  $\beta_L = 1$ . b: Dependencia de la modulación  $\Delta I_c / I_{c,max}$  con el parámetro  $\beta_L$  (para  $\beta_c = 0,5$ ) [33].

Para ello imaginemos que la frecuencia Josephson  $f_J = U/\Phi_0$  coincide con la frecuencia de resonancia  $f_{LC} = \frac{1}{2\pi} \frac{1}{\sqrt{L(C/2)}}$ . Cuando  $\Phi_T = 0$  las dos uniones oscilan en fase y no pueden excitar la resonancia  $LC$ . Sin embargo, para  $\Phi_T = \Phi_0/2$  ambas uniones oscilan fuera de fase, excitando fuertemente el circuito y haciendo que el voltaje  $U$  disminuya respecto al que esperaríamos en ausencia de este efecto. Debido a esto, la forma de la curva IVC del SQUID exhibe una especie de modulación que permite estimar el valor de  $\beta_c$  en ciertos casos. Definiendo  $V_{res}$  como el voltaje para el cual se observa el máximo de la modulación

de la curva  $V(I)$ ,  $\beta_c$  puede obtenerse de la relación [99]:

$$\frac{V_{res}}{I_c R} = \frac{1}{\sqrt{\frac{\pi}{2}\beta_c\beta_L}}.$$

### 3.3. Funcionamiento de un SQUID dc

La dependencia de  $I_c$  con el flujo y, por tanto, con el campo magnético que atraviesa el anillo, puede explotarse como método para detectar pequeñas señales magnéticas. De hecho, fue el método de operación de los primeros microSQUIDS desarrollados por Wernsdorfer para estudiar nanopartículas magnéticas. Este método requiere la obtención de una curva IVC para cada punto de medida. Para cada uno de ellos, el SQUID tiene que transitar del estado superconductor al estado disipativo y, posteriormente, volver a enfriarse hasta el estado superconductor ( $\sim 1 \mu s$ ) siendo un método de caracterización engorroso y lento. La ventaja es que permite operar SQUIDS altamente hysteréticos como los basados en constricciones o puentes de Dayem.

Resulta mucho mas ventajoso operar el SQUID en el estado disipativo. Para ello es un requisito indispensable que el dispositivo cuente con uniones Josephson no hysteréticas ( $\beta_C \lesssim 1$ ). Como ya hemos visto, esto se suele conseguir cortocircuitando las uniones con resistencias (de unos pocos  $\Omega$ ). Cuando esto es posible, se polariza el anillo con una corriente igual o ligeramente mayor que la corriente crítica máxima ( $I \gtrsim I_{c,max} = 2I_0$ ) de forma que el sistema se encuentra siempre en el estado disipativo. De esta manera, el voltaje de salida será directamente una función periódica del flujo magnético que atraviesa el anillo. Una pequeña variación del flujo  $\delta\Phi$  producirá una pequeña variación del voltaje  $\delta V = (\partial V/\partial\Phi)\delta\Phi$ . El punto de operación del sensor se elige de tal manera que la pendiente de la curva  $V(\Phi)$  es máxima definiendo así la función de transferencia  $V_\Phi = (\partial V/\partial\Phi)_{max}$ . Mediante simulaciones numéricas se puede demostrar que, a bajas temperaturas [20]:

$$(26) \quad V_\Phi \propto \frac{1}{1 + \beta_L} \text{ para } \beta_L \ll 1$$

$$(27) \quad V_\Phi \approx \frac{R}{L} \text{ para } \beta_L \sim 1$$

La amplitud máxima de la modulación en voltaje puede estimarse fácilmente para el caso  $\beta_L \ll 1$  y  $\beta_c \ll 1$ . En este caso:

$$V_{pp} = V(\Phi_a = \Phi_0/2) - V(\Phi_a = 0) = I_0 R.$$

En vista de esto, es evidente que interesa que el SQUID tenga un voltaje característico  $V_c = I_0 R$  y resistencia  $R$  lo más elevados posible (dentro del límite sobreamortiguado), y una inductancia  $L$  baja.

Este método de operación es sencillo y rápido, permitiendo también utilizar técnicas de lectura más sofisticadas para linealizar la curva  $V(\Phi)$  como el FLL (del inglés, *Flux Locked Loop* [26]). En el modo FLL, el SQUID se polariza en corriente para trabajar en un punto de operación óptimo y se le fuerza a proporcionar siempre un voltaje nulo. Cualquier pequeña variación del flujo magnético  $\delta\Phi$  modifica el punto de operación, haciendo aparecer un voltaje. Esta señal se amplifica, se integra y se realimenta al SQUID mediante una corriente que pasa por una resistencia de realimentación  $R_f$  y una bobina inductivamente acoplada al anillo SQUID. El voltaje de salida a través de  $R_f$  es, por lo tanto, proporcional a la señal de entrada  $\delta\Phi$ . La respuesta dinámica en este modo de operación está limitada por el llamado *slew rate*, es decir, la velocidad a la que responde el circuito de realimentación. En el mejor de los casos, el ancho de banda estará limitado por los retrasos acumulados entre la electrónica de realimentación (a temperatura ambiente) y el SQUID. Para distancias típicas de 1 m esto se extiende hasta unos 20 MHz.

Operado en modo disipativo, la sensibilidad del SQUID viene limitada por fluctuaciones en voltaje, que se pueden cuantificar por la densidad espectral de ruido en voltaje  $S_V$ . Esta cantidad suele expresarse en su equivalente de flujo  $S_\Phi = S_V/V_\Phi^2$  o en ruido de flujo rms  $\sqrt{S_\Phi}$  en unidades de  $\Phi_0/\sqrt{\text{Hz}}$ . A frecuencias bajas,  $\sqrt{S_\Phi}$  escala típicamente como  $1/f$  (ver Fig. 8). Las fuentes de este tipo de ruido son variadas y todavía desconocidas. Algunas de ellas son posibles fluctuaciones de la corriente crítica de la unión o el movimiento térmico de vórtices de Abrikosov en el superconductor [57]. También se ha propuesto que parte del ruido  $1/f$  se deba a ruido magnético producido por espines fluctuando en las superficies de los materiales superconductores [55]. Este efecto se ha comprobado en diversos materiales en la forma de una señal paramagnética que sigue la ley de Curie-Weiss en temperatura [100, 12, 74].

Al aumentar la frecuencia,  $S_\Phi$  se hace independiente de  $f$  y se convierte en ruido blanco. Esta contribución  $S_{\Phi,w}$  se debe principalmente al ruido tipo Johnson-Nyquist asociado al transporte de cuasipartículas en las resistencias de carga o en la propia unión. Este ruido se suele estudiar usando la aproximación de Langevin. Para ello se consideran dos términos fluctuantes independientes en las ecuaciones de sendas uniones Josephson (eqs. 21). Por

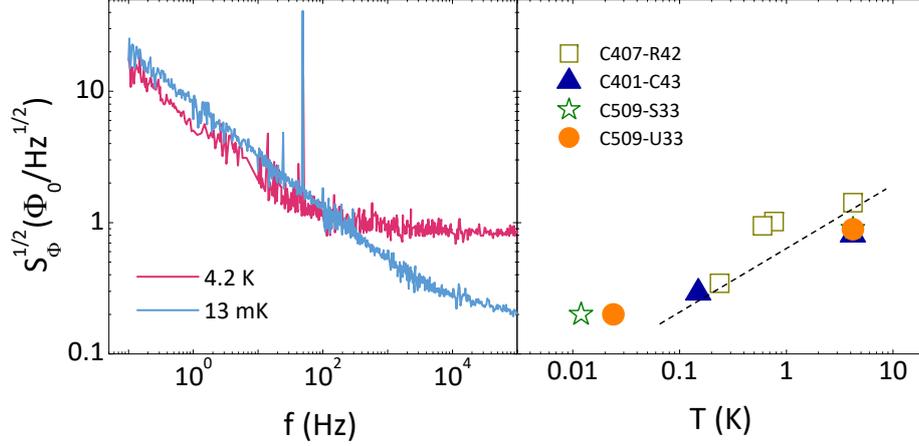


Figura 8: Ruido de flujo rms de un sensor SQUID dc de niobio con uniones tipo Nb/Al-AlO<sub>x</sub>/Nb medido a 4.2 K y 13 mK [75]. Ruido blanco medido a distintas temperaturas en distintos sensores similares al del panel anterior. El ruido blanco  $S_{\Phi,w}$  depende de  $T$  tal y como se espera de la teoría hasta unos  $\sim 100$  mK donde satura.

medio de simulaciones numéricas se obtiene  $S_{\Phi,w}$  vs  $\beta_L$ ,  $\beta_C$  con el parámetro de ruido  $\Gamma \equiv k_B T / E_J = 2\pi k_B T / (I_0 \Phi_0)$  [57, 19]. Para el caso  $\beta_C \lesssim 1$ ,  $\beta_L > 0,4$  y  $\Gamma \beta_L < 0,1$ , esto resulta en:

$$(28) \quad S_{\Phi} \approx 4(1 + \beta_L) \frac{\Phi_0 k_B T L}{I_0 R}.$$

Para  $\beta_L \lesssim 0,4$ ,  $S_{\Phi}$  aumenta al disminuir  $\beta_L$ . Mediante simulaciones numéricas se puede demostrar que  $\beta_L \sim 1$  resulta típicamente en valores óptimos de ruido así que los SQUID dc suelen diseñarse así. En este caso la eq. (28) se simplifica [104]:

$$(29) \quad S_{\Phi} \approx 16 k_B T L^2 / R.$$

Esta dependencia lineal del ruido con  $T$  satura a muy bajas temperaturas debido al efecto de los electrones calientes [112] que produce el bajo acoplo electrón-fonón (ver Fig. 8). Es importante resaltar la dependencia  $\sqrt{S_{\Phi}} \propto L$  (para  $\beta_L \approx 1$ ). Como adelantamos en la introducción, este efecto hace que sea interesante fabricar anillos nanoscópicos para reducir la inductancia geométrica y, por lo tanto, el ruido de flujo. También conviene tener cuidado ya que una reducción excesiva en las dimensiones del electrodo superconductor conllevan un aumento elevado de la inductancia cinética, que pasa a ser el término dominante.

Además existen otras fuentes de ruido blanco como son el ruido de disparo (en inglés, *shot noise*, consecuencia de la naturaleza discreta de los portadores de carga) y el ruido

cuántico (consecuencia del principio de incertidumbre de Heisenberg). Estas fuentes suelen ser menos relevantes que el término Johnson-Nyquist. Para el caso  $\beta_L = 1$ , el ruido de disparo es  $S_\Phi \approx hL$  [104], mientras que el ruido cuántico de las fluctuaciones de punto cero es  $S_\Phi \approx hL/\pi$  [56].

### 3.4. Del SQUID al nanoSQUID

Los nanoSQUID nacen con la misión de ser sensibles a fuentes nanoscópicas de momento magnético como nanopartículas magnéticas o materiales con inhomogeneidades magnéticas, e.g., paredes de dominio en ferromagnetos o vórtices de Abrikosov en superconductores. La sensibilidad o la resolución espacial de cualquier magnetómetro depende críticamente de su tamaño. Idealmente, las dimensiones del sensor deben acercarse lo más posible a las de la muestra bajo estudio. Esta propiedad puede cuantificarse en el llamado factor de acoplo:

$$(30) \quad \phi_\mu \equiv \frac{\Phi}{\mu},$$

donde  $\mu = |\boldsymbol{\mu}|$  es el momento magnético de la muestra. Es decir, da idea del flujo magnético  $\Phi$  acoplado al anillo SQUID por un dipolo magnético puntual, dividido entre su momento magnético  $\mu$ . Además, hemos visto que el ruido de flujo de un anillo SQUID escala linealmente con su inductancia por lo que reducir su tamaño lo más posible resulta también en una disminución de  $L$  y, por tanto, de  $\sqrt{S_\Phi}$ . Teniendo en cuenta estas dos propiedades importantes definiremos la sensibilidad del nanoSQUID:

$$(31) \quad \sqrt{S_\mu} = \frac{\sqrt{S_\Phi}}{\phi_\mu},$$

que se mide en unidades de  $\mu_B/\sqrt{\text{Hz}}$ , donde  $\mu_B$  es el magnetón de Bohr. De esta manera  $\sqrt{S_\mu}$  expresa el momento magnético que puede detectarse por unidad de ancho de banda.

La optimización del factor de acoplo  $\phi_\mu$  es complicada ya que este factor depende de las dimensiones del nanoSQUID, pero también de la ubicación del momento magnético bajo estudio  $\mathbf{r}_\mu$  y su orientación  $\hat{\mathbf{e}}_\mu = \boldsymbol{\mu}/\mu$ . Otro problema añadido es que esta cantidad es difícilmente medible en un experimento, siendo normalmente calculada con aproximaciones analíticas o simulaciones numéricas. Una buena aproximación al factor de acoplo es la obtenida por Ketchen *et al.* [49]. Asumiendo un dipolo magnético en el centro de un anillo ideal de radio  $a$ , con  $\hat{\mathbf{e}}_\mu$  perpendicular al plano del anillo se obtiene:

$$(32) \quad \phi_\mu = \frac{\mu_0}{2a} \approx (2,8 \mu\text{m}/a) \cdot (n\Phi_0/\mu_B).$$

El factor de acoplo aumenta cuando la partícula se sitúa lo más cerca posible del propio SQUID [14] pero es más difícil de estimar. El motivo es que es necesario tener en cuenta las dimensiones del electrodo superconductor y el efecto de focalización de flujo [107]. Para ello hay que calcular el campo magnético que el dipolo  $\boldsymbol{\mu}$  crea (teniendo en cuenta la cercanía de un electrodo superconductor) y, de ahí, obtener el flujo acoplado al anillo  $\Phi$ . Este problema se puede simplificar enormemente teniendo en cuenta que las fuentes y los campos creados pueden ser intercambiados. Es decir, basta conocer el campo magnético  $\mathbf{B}_J(\mathbf{r}_\mu)$  que una corriente  $J$  crea en la ubicación del dipolo magnético  $\mathbf{r}_\mu$  (ver Fig. 9). Esto puede resumirse en:

$$(33) \quad \Phi J = \boldsymbol{\mu} \mathbf{B}_J(\mathbf{r}_\mu).$$

Introduciendo el campo normalizado  $\mathbf{b}_J = \mathbf{B}_J/J$ , el factor de acoplo puede expresarse como [14, 84]:

$$(34) \quad \phi_\mu(\mathbf{r}_\mu, \hat{\mathbf{e}}_\mu) = \hat{\mathbf{e}}_\mu \cdot \mathbf{b}_J(\mathbf{r}_\mu).$$

De esta forma es posible calcular  $\phi_\mu$  para cualquier posición del dipolo magnético. La complicación del problema se reduce al cálculo de  $\mathbf{b}_J$  a partir de la distribución de (super)corrientes en el anillo que puede obtenerse usando programas de simulación numérica como COMSOL o 3D-MLSI.

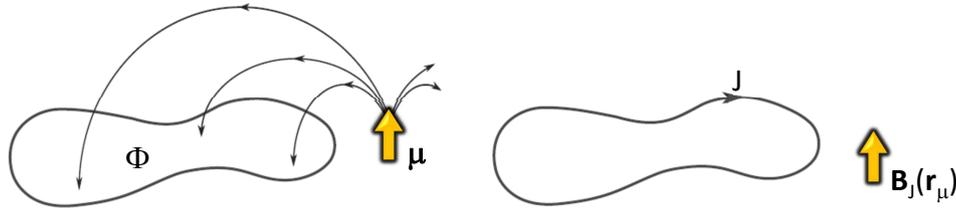


Figura 9: El dipolo  $\boldsymbol{\mu}$  crea un campo magnético que acopla un cierto flujo  $\Phi$  en un anillo de dimensiones y forma arbitrarias. Este problema es equivalente a una corriente  $J$  que circula por el anillo creando un campo  $\mathbf{B}_J(\mathbf{r}_\mu)$  en la ubicación del dipolo magnético  $\mathbf{r}_\mu$ .

COMSOL es un potente software basado en elementos finitos que permite, entre otras cosas, resolver el potencial eléctrico y magnético vector usando la ley de Ampere y la conservación de la corriente en un metal normal. Sin embargo, la supercorriente que circula por un superconductor no es homogénea ya que, como sabemos, se concentra en la superficie del

material y decae hacia su interior en una región comparable a la longitud de penetración de London  $\lambda_L$ . En primera aproximación, el efecto Meissner puede simularse imponiendo un potencial magnético vector constante en el interior del material que dé lugar a la corriente deseada. Una aproximación mejor se puede obtener teniendo en cuenta el efecto pelicular en metales según el cual la corriente ac transmitida por un metal normal se concentra en su superficie. Para ello, se pueden emplear corrientes alternas a una frecuencia determinada  $\omega_{ac}$  tal que la longitud de penetración pelicular  $\lambda_{skin} = (2/\sigma\omega_{ac}\mu)^{1/2} = \lambda_L$ , con  $\sigma$  la conductividad y  $\mu$  la permeabilidad del conductor [47].

Para simular superconductividad, 3D-MSI es más conveniente [51]. Este software también está basado en elementos finitos y permite resolver directamente las ecuaciones de London en el material superconductor, teniendo en cuenta su geometría específica y  $\lambda_L$ . El programa simula la corriente que circula en dos planos bidimensionales en la superficie superior e inferior del material. Cuando las regiones de interés están muy cerca de la superficie del material (a una distancia del orden de  $\lambda_L$ ) la aproximación anterior produce resultados inconsistentes. En esos casos conviene asumir que la supercorriente fluye a través de un número ( $\geq 11$ ) de láminas bidimensionales que se distribuyen uniformemente de manera homogénea. Este método ha sido aplicado con éxito para calcular el acoplo de nanopartículas individuales a anillos nanoSQUID. Tal y como demuestran estas simulaciones, valores óptimos del factor de acoplo se acercan a  $\phi_\mu = 10 - 20 \text{ n}\Phi_0/\mu_B$ .

#### 4. nanoSQUIDs basados en distintas uniones Josephson

Desde el uso de los primeros SQUID para caracterización magnética de nanopartículas ha habido muchos grupos desarrollando sensores con tamaños cada vez más reducidos y propiedades muy interesantes. Sin embargo es importante notar que muy pocos grupos han aplicado con éxito estos dispositivos al estudio de problemas interesantes en magnetismo. Los motivos pueden ser varios. Por un lado, los sensores SQUID, al estar basados en materiales superconductores, operan de manera óptima sólo a bajas (o muy bajas) temperaturas y en ausencia de campos magnéticos. Estas dos variables suelen ser importantes a la hora de extraer información relevante de un material magnético. Además, estos dispositivos suelen ser complejos y requieren de mucha experiencia por parte del usuario, haciendo difícil que su uso se extienda de manera general. En esta Sección resumimos los ejemplos más relevantes de nanoSQUIDs basados en diferentes tipos de uniones Josephson. Haremos hin-

capié solamente en aquellos dispositivos que han sido aplicados a estudios de nanopartículas magnéticas.

#### 4.1. Uniones túnel tipo SIS

La tecnología más extendida para fabricar uniones Josephson se basa en la tricapa Nb/Al-AlO<sub>x</sub>/Nb. Esta configuración resulta en uniones con corriente crítica  $j_c$  desde  $\sim 0,1$  hasta unos cuantos kA/cm<sup>2</sup> a 4.2 K. Estos valores son demasiado bajos para fabricar uniones Josephson en escala submicrométrica así que se suele reservar para dispositivos más grandes. Además, también suelen resultar en valores altos de la capacidad parásita debido al gran tamaño de las capas superconductoras necesarias. Por este motivo, estas uniones suelen ser cortocircuitadas con resistencias de carga para disminuir  $\beta_C$  y eliminar la histéresis. Aunque no sea una técnica óptima para desarrollar nanoSQUIDs, esta tecnología resulta muy útil para fabricar diseños complicados como, por ejemplo, transformadores, susceptómetros o gradiómetros avanzados. De hecho, el primer microsusceptómetro SQUID concebido para estudiar nanopartículas magnéticas se basó en uniones Nb/NbO<sub>x</sub>/Pb ( $\sqrt{S_{\Phi}} \sim 0,84 \mu\Phi_0/\sqrt{\text{Hz}}$  a 4.2 K) [50]. Otros dispositivos similares han sido también integrados en microscopios SQUID de barrido [34, 43].

En el CSIC – Universidad de Zaragoza junto con el laboratorio metrológico alemán PTB de Berlín desarrollamos también microsusceptómetros SQUID basados en uniones tipo Nb/Al-AlO<sub>x</sub>/Nb. Para ello se usó como punto de partida sensores SQUID no-histeréticos con ruido característico  $\sqrt{S_{\Phi,w}} \sim 800 \text{ n}\Phi_0/\sqrt{\text{Hz}}$  a  $T = 4,2 \text{ K}$  de dos tipos: (i) Sensores de alta inductancia que incorporan un transformador intermedio y (ii) sensores de baja inductancia en los cuales la señal de entrada es acoplada directamente al SQUID a través de un gradiómetro paralelo de cuatro bobinas [25]. Estos sensores fueron modificados usando *milling* por haz focalizado de iones (FIB, del inglés *Focused Ion Beam*) y deposición de material superconductor asistido por FIB (FIBID, del inglés *Focused Ion Beam Induced Deposition*) basado en tungsteno W(CO)<sub>6</sub>. El material resultante de este depósito es superconductor con  $T_c \sim 5 \text{ K}$  y sirve para reparar y modificar circuitos superconductores [73, 75]. De esta manera, usando dispositivos tipo (i) fue posible convertir el transformador intermedio en un susceptómetro en serie acoplado inductivamente al SQUID. En el caso de los sensores tipo (ii) y modificando el anillo SQUID también se obtuvieron susceptómetros más sensibles, en los que la muestra es acoplada directamente al anillo SQUID. Dado

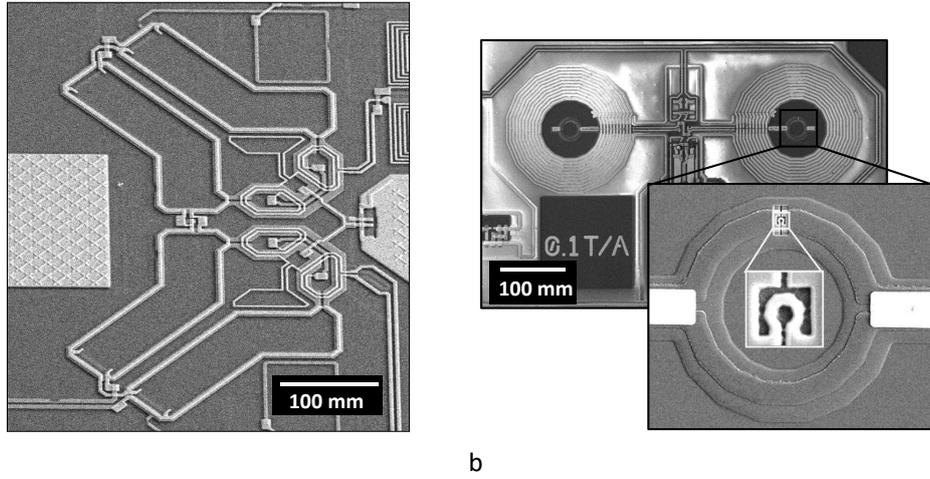


Figura 10: a: SQUID diseñado y fabricado por el PTB y modificado en el CSIC - Universidad de Zaragoza para convertirlo en un microsuscetómetro. b: Suscetómetro integrado en el cual un pequeño anillo nanoscópico ha sido definido mediante FIB *milling* para aumentar su sensibilidad. Ambos dispositivos se fabrican usando Nb y uniones tipo Nb/Al-AIO<sub>x</sub>/Nb. Exhiben un enorme ancho de banda de 1 mHz - 1 MHz y operan en un rango de temperaturas  $T = 0,013 - 5$  K.

el gran éxito de estos susceptómetros en el estudio de dinámica de espines moleculares a bajas temperaturas, nuevos diseños de microsuscetómetros SQUID fueron integrados en las máscaras de fabricación del PTB [27, 97]. Además, también se estudió la posibilidad de aumentar la sensibilidad mediante la definición de pequeños anillos nanoscópicos (diámetro interno 450 nm, anchura de línea 250 nm) mediante FIB *milling* en la propia bobina captora. Todos estos dispositivos exhiben un enorme ancho de banda (1 mHz - 1 MHz) y pueden ser operados a muy bajas temperaturas ( $T = 0,013 - 5$  K).

#### 4.2. Uniones tipo SNS

Las uniones consistentes en una capa de metal normal presentan una ventaja principal: permiten obtener densidades de corriente crítica muy elevadas ( $\approx 10^5$  A/cm<sup>2</sup> a 4.2 K) y están intrínsecamente cortocircuitadas con una resistencia de carga de manera que son no-histéricas a muy bajas temperaturas. Por otro lado presentan el problema de poder ser utilizadas en rangos de temperatura muy reducidos. Esto es así debido a que la presencia de un metal normal hace que exhiban también histéresis de origen térmico cuando operan a temperaturas más cercanas a la temperatura crítica del material superconductor.

En la universidad de Tübingen junto con el laboratorio metrológico alemán PTB de Braunschweig hemos desarrollado nanoSQUIDS basados en la tricapa Nb/HfTi/Nb y un método de pulido químico-mecánico. Estas uniones, desarrolladas originalmente para construir sintetizadores Josephson arbitrarios [39], permiten construir uniones de tamaños muy reducidos, desde  $200 \times 200 \text{ nm}^2$  ( $\sqrt{S_\Phi} \sim 110 \text{ n}\Phi_0/\sqrt{\text{Hz}}$  a 4.2 K) [83, 121] hasta incluso diámetros de tan solo  $\sim 80 \text{ nm}$  ( $\sqrt{S_\Phi} \sim 80 \text{ n}\Phi_0/\sqrt{\text{Hz}}$  a 4.2 K) [81]. Una de las ventajas de esta técnica es la posibilidad de diseñar circuitos complejos como, por ejemplo, magnetómetros en los que el anillo SQUID es perpendicular al substrato o gradiómetros en serie y en paralelo, insensibles al campo externo homogéneo [83, 121, 8]. El plano de las uniones Josephson es también paralelo al substrato permitiendo operar los sensores bajo campos magnéticos relativamente intensos de hasta 0.5 T [121]. También es posible acoplar flujo al anillo SQUID por medio de una línea superconductora lo que permite operar los sensores en modo FLL.

Gracias a su enorme flexibilidad, estos nanoSQUID nos sirvieron también para diseñar magnetómetros vectoriales que combinan tres anillos nanoSQUID ortogonales [68]. El objetivo es poder distinguir las tres componentes del momento magnético vector de una partícula colocada en una posición determinada. El diseño (ver Fig. 11) incluye dos nanoSQUID,  $SQ^x$  and  $SQ^y$ , sensibles a las componentes  $x$  e  $y$  respectivamente. En una primera aproximación, el tercer nanoSQUID ( $SQ^z$ ) consistía en un gradiómetro paralelo, insensible a campos externos homogéneos aplicados en la dirección  $z$  pero sensible al campo magnético inducido por una partícula colocada en una de las bobinas. Posteriormente, este diseño fue mejorado con la implementación de un gradiómetro en serie y la inclusión de líneas superconductoras tipo dummy para garantizar la simetría del sensor y mejorar la cancelación de campos magnéticos homogéneos perpendiculares al plano. Estos tres nanoSQUID pueden ser operados simultáneamente en modo FLL.

#### 4.3. Uniones Josephson basadas en constricciones

Como adelantamos en la Sección 2, una constricción en un electrodo superconductor (o puente de Dayem [2]) puede mostrar efecto Josephson si sus dimensiones son comparables o menores que  $\lambda_L$  y  $\xi$ . Estas uniones suelen ser histeréticas debido al calor disipado cuando entran en el estado disipativo. La histéresis puede evitarse en algunos casos mediante una capa metálica que actúa como resistencia de carga. Es relativamente sencillo fabricar anillos

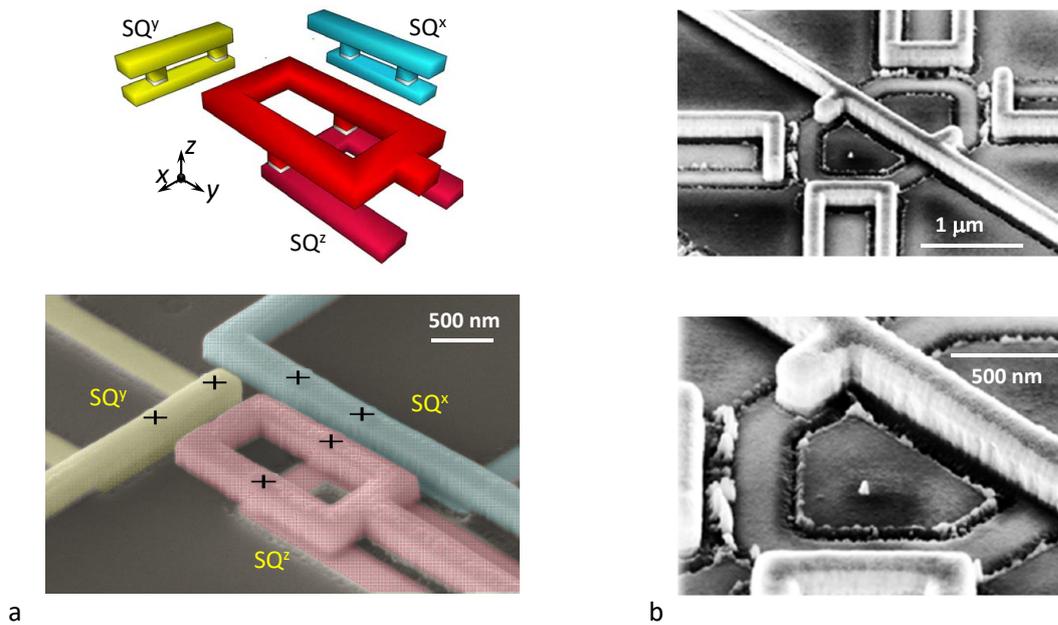


Figura 11: a: Arriba puede verse un esquema del nanoSQUID 3D. Los SQUID  $SQ^x$  y  $SQ^y$  son anillos simples perpendiculares al plano y ortogonales entre sí. El SQUID  $SQ^z$  es un gradiómetro en serie insensible a campos externos homogéneos aplicados a lo largo de la dirección  $z$ . La figura inferior muestra una imagen SEM con colores falsos del dispositivo final donde las uniones Josephson están resaltadas mediante cruces. b: El esquema anterior se optimizó sustituyendo  $SQ^z$  por un gradiómetro en serie y añadiendo líneas dummy que mejoran la simetría del gradiómetro. Se han realizado también los primeros test incluyendo partículas magnéticas (abajo).

SQUID dc basados en constricciones mediante un proceso simple de litografía electrónica sobre una lámina delgada de Nb, Al o Pb. El primer ejemplo de esta tecnología fue introducido por Voss *et al* en 1980 [111]. Debido al reducido tamaño de la unión Josephson, estos SQUIDS suelen proporcionar valores muy elevados del factor de acoplo  $\phi_\mu$ . Su desventaja es que los parámetros de la unión son más difíciles de controlar. Además, las dimensiones tan reducidas de las constricciones normalmente conllevan valores muy elevados de inductancia cinética, llegando incluso a dominar la inductancia total del anillo. Como hemos visto esto tiene consecuencias negativas en el ruido del dispositivo.

Desde los años 80, muchos grupos han reportado nanoSQUIDS prometedores pero muy pocos han servido para hacer medidas reales con nanopartículas magnéticas. Hasta donde se, solo dos grupos han conseguido hacer esto último de manera sistemática. El primero de ellos es Wolfgang Wernsdorfer [117, 113, 114]. Los SQUID desarrollados en esta época

consistían principalmente en Al o Nb y eran fabricados mediante litografía de electrones [41]. Típicamente tenían áreas de unas pocas  $\mu\text{m}^2$  con anchos de línea de unos 200 nm en substratos de tan solo 30 nm de espesor. Para conseguir modulación Josephson, se usaron constricciones de unos 30 nm  $\times$  300 nm (anchura  $\times$  longitud). Estos números son bastante mayores que la longitud de coherencia  $\xi$  del Nb lo que daba lugar a relaciones fase-corriente altamente no-sinusoidales. Por este motivo, la relación  $I_c(\Phi)$  se alejaba mucho de ser ideal y exhibía una modulación total  $\Delta I_c/I_{c,max}$  muy reducida. Además la inductancia estaba dominada por la componente cinética de la constricción (hasta 100 pH) [28]. Estos números se traducían en un ruido de flujo de  $\sim 40 \mu\Phi_0/\sqrt{\text{Hz}}$  para Al y  $\sim 100 \mu\Phi_0/\sqrt{\text{Hz}}$  para Nb [41]. El uso de substratos tan delgados también conllevaba ventajas, como la operación bajo campos magnéticos elevados (0.5 T para Al y 1 T para Nb). Las uniones eran también altamente histeréticas lo que hacía que estos sensores solo pudieran operar como hemos explicado en la Sección 3.3, i.e., mediante la detección de la corriente de transición al estado disipativo. Wernsdorfer y colaboradores también presentaron una interesante propuesta de nanoSQUID utilizando nanotubos de carbono a modo de unión Josephson [22]. Debido al efecto proximidad con el Al de los electrodos, el nanotubo debería exhibir propiedades superconductoras modulables mediante un voltaje eléctrico. Se logró demostrar modulación de la corriente crítica del dispositivo pero este nunca logró ser aplicado como magnetómetro.

El segundo nanoSQUID basado en constricciones que ha sido aplicado con éxito al estudio del magnetismo en superficies y en nanopartículas es el SOT (del inglés, *SQUID-On-Tip*) introducido inicialmente por el grupo de Eli Zeldov en el insituto Weizmann [30, 108]. En este caso, el anillo nanoSQUID se deposita directamente en la punta afilada de una pipeta de cuarzo con diámetro interior de tan solo  $\sim 40$  nm. Las uniones Josephson se consiguen mediante un proceso de evaporación a tres ángulos de Al, Nb o Pb, sin necesidad de máscaras litográficas. Hasta ahora, el Pb ha proporcionado los resultados más útiles pero su evaporación es complicada ya que requiere de un sistema in situ de refrigeración por helio para evitar la nucleación de gránulos de Pb. La inductancia final de estos dispositivos se reduce a valores por debajo de los 10 pH (dominada principalmente por la contribución cinética) lo que resulta en valores excepcionales de  $\sqrt{S_{\Phi,w}} \sim 50 \text{ n}\Phi_0/\sqrt{\text{Hz}}$  y la sensibilidad teórica más baja reportada hasta la fecha ( $0,38 \mu_B/\sqrt{\text{Hz}}$ ). Las uniones son altamente histeréticas pero el dispositivo puede ser operado con polarización en voltaje y lectura mediante un amplificador basado en una cadena de SQUIDs en serie. Debido al reducido espesor

del sustrato, el SOT puede operar en campos magnéticos elevados ( $\sim 1$  T) pero estos no pueden ser variados durante la medida ya que cambian el punto de operación. Usando un diapasón de cuarzo, este dispositivo se combina con un sistema de microscopía de barrido que permite estudiar también la topografía del material bajo estudio. Además, el SOT permite distinguir señales magnéticas paralelas o perpendiculares al plano de la muestra [1] además de realizar termometría ultrasensible en la nanoescala [40].

#### 4.4. NanoSQUIDs de cuprato

Los cupratos (e.g.,  $\text{Bi}_2\text{Sr}_2\text{CaCu}_2\text{O}_{8+x}$  o BISCO,  $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$  o YBCO) son los materiales superconductores con temperatura crítica más alta a presión atmosférica conocidos. Sus propiedades eléctricas son enormemente anisotrópicas. En el caso del YBCO,  $\xi \sim 1 - 2$  nm en el plano  $a - b$  mientras que  $\xi \sim 0,3$  nm en el eje  $c$ . Estos valores tan reducidos de  $\xi$  complican la fabricación de uniones Josephson tipo Dayem (aunque no es imposible [4]). Por suerte, esta anisotropía también hace que el transporte eléctrico (y la corriente crítica del material) dependa dramáticamente de defectos cristalinos. De hecho, las fronteras de grano (GB, del inglés, *Grain Boundary*) exhiben comportamiento Josephson. La fabricación de sensores nanoSQUID de YBCO y uniones GB es muy atractiva debido a su alta temperatura crítica y a la posibilidad de operación bajo campos magnéticos elevadísimos. El problema es que es difícil reducir el tamaño de las uniones Josephson tipo GB hasta la nanoescala ya que el oxígeno tiende a difundir fuera del material, disminuyendo su temperatura crítica hasta que se convierte en un conductor pobre.

Junto con la universidad de Tübingen logramos encontrar una solución a ese problema utilizando un protocolo cuidadoso de definición de las uniones Josephson GB mediante FIB *milling* [84, 98, 99]. Estos sensores se fabrican a partir de sustratos de YBCO (con espesor  $50 - 300$  nm) crecido epitaxialmente en bicristales de  $\text{SrTiO}_3$  (con un ángulo entre cristales de  $24^\circ$ ) cubiertos con unos  $60$  nm de Au que sirve de resistencia de carga y protege el sustrato. Con experiencia, es posible distinguir la GB en un microscopio electrónico y, gracias al uso de un doble haz, el anillo nanoSQUID se abre en la posición deseada mediante *milling* FIB. Típicamente, los anillos tienen un diámetro interior de  $200-500$  nm y las uniones Josephson se reducen a dimensiones de  $100-300$  nm (ver Fig. 12). También se define una constricción estrecha por la que se puede circular una corriente de modulación  $I_{mod}$  lo que permite operar el sensor en modo FLL. Esta constricción es la zona más sensible en la

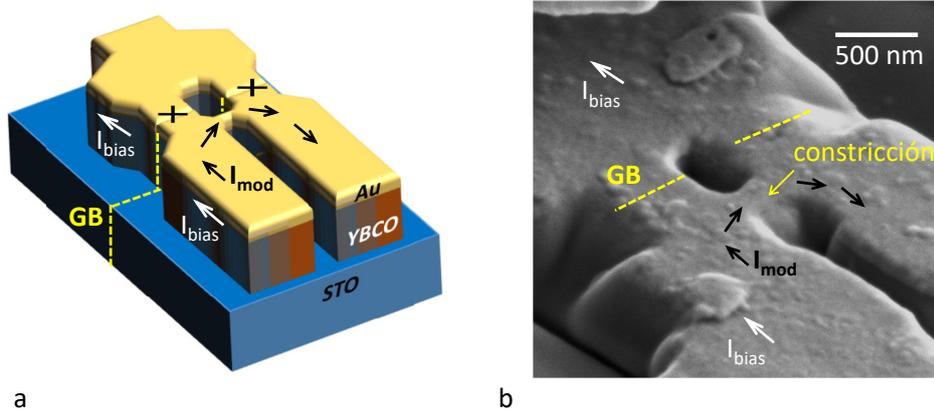


Figura 12: Esquema (a) e imagen SEM (b) de un sensor nanoSQUID de YBCO. Las fronteras de grano (GB) son transferidas al sustrato de YBCO crecido epitaxialmente sobre un bicristal de STO. Ambas imágenes muestran las direcciones de las corrientes de polarización  $I_{bias}$  y de modulación  $I_{mod}$ . Esta corriente puede acoplar flujo magnético directamente al anillo SQUID lo que permite caracterizarlo y, también, operarlo en lazo cerrado.

que una partícula magnética acopla la mayor cantidad de flujo al anillo. Los nanoSQUID de YBCO son también muy flexibles en cuanto a dimensiones y espesor lo que permite optimizar su inductancia geométrica y cinética para obtener valores record de ruido de flujo a 4.2 K de  $\sqrt{S_{\Phi,w}} \sim 50 \text{ n}\Phi_0/\sqrt{\text{Hz}}$  (a 7 MHz). Teniendo en cuenta el factor de acoplo calculado numéricamente  $\phi_\mu = 13 \text{ n}\Phi_0/\mu_B$ , estos dispositivos presentan una sensibilidad de espín muy prometedora de tan solo  $3,7 \mu_B/\sqrt{\text{Hz}}$  a 7 MHz [99].

Uno de los grandes éxitos de estos nanoSQUID es su capacidad de operar en rangos enormes de temperatura desde los mK hasta  $\sim 80$  K (siendo no-histeréticos) y bajo campos magnéticos enormes de hasta 3 T. Para ello, el campo magnético tiene que ser alineado cuidadosamente paralelo al anillo del SQUID y perpendicular a las fronteras de grano. Sorprendentemente, el sensor también soporta operar bajo campos magnéticos variables de hasta más de 1 T, permitiendo por tanto observar ciclos de histéresis en nanopartículas. Recientemente, demostramos también la posibilidad de fabricar este tipo de nanoSQUID en otros sustratos como el MgO, que resultan muchísimo más interesantes para aplicaciones de radiofrecuencia [60]. Otra vía de estudio muy prometedora es la fabricación de estos dispositivos por medio de escritura directa de uniones Josephson usando un microscopio de He [23]. Los haces de He (de tan solo  $\sim 0,5$  nm) permiten modificar localmente las propiedades del YBCO (principalmente provocando la pérdida de oxígeno) dando lugar a

regiones no superconductoras, o incluso, aislantes. Esta técnica permite evitar el uso de bicristales haciendo que las uniones Josephson puedan situarse en lugares arbitrarios del substrato aportando flexibilidad y aliviando enormemente el proceso de fabricación [82]. Al no depender de bicristales, se pueden usar también otros substratos interesantes para aplicaciones de radiofrecuencia como LSAT.

## 5. NanoSQUIDs aplicados al nanomagnetismo. Medidas experimentales

Las nanopartículas magnéticas [65] y las texturas magnéticas en la nanoescala [122] son muy relevantes para aplicaciones en electrónica (discos duros, RAM magnética, dispositivos basados en el efecto magnetorresistivo, *spin valves...*), la refrigeración (desimanciación adiabática) y la biotecnología (imagen de tejidos y órganos, resonancia magnética, terapias contra el cáncer, magnetoterapia, *drug delivery...*). Además los espines individuales y las moléculas magnéticas son muy prometedoras en aplicaciones tan importantes como la computación cuántica [59, 32, 18], los sensores cuánticos [95] o la espintrónica molecular [13]. En esta Sección repasaremos ejemplos en los que este tipo de física y aplicaciones ha sido investigada por medio de sensores nanoSQUID <sup>1</sup>.

### 5.1. Nanohilos magnéticos

Los nanohilos magnéticos han sido estudiados durante muchos años por su potencial para construir memorias basadas en dominios magnéticos [87], nano-resonadores para imagen de alta resolución [89] o actuadores [110]. Las primeras medidas de nanohilos magnéticos individuales fueron presentadas por Wernsdorfer *et al.* [116]. Usando nanohilos de níquel con diámetros de 40 – 100 nm, estos experimentos permitieron, entre otras cosas, confirmar el modelo de *curling* para la inversión del momento magnético. Según este modelo, en nanohilos carentes de anisotropía magnetocristalina, la inversión se produce a partir de un estado en el que los momentos magnéticos se curvan en una estructura de vórtice, manteniéndose paralelos a la superficie del nanohilo. Este proceso suele nuclear en una pequeña región del nanohilo y después transmitirse rápidamente por toda la partícula.

---

<sup>1</sup>Existen otros sensores denominados SQUID rf en los que hay una única unión Josephson. En ellos, el término SQUID es un abuso del lenguaje ya que no se produce interferencia de las funciones de onda superconductoras. Estos dispositivos son poco utilizados a día de hoy. En este trabajo nos centraremos en medidas realizadas exclusivamente con SQUIDs dc.

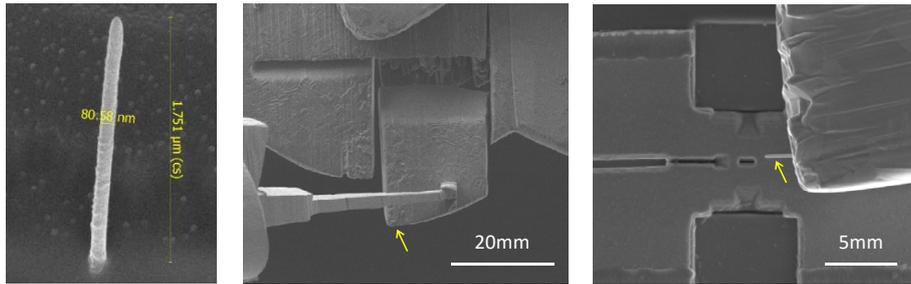


Figura 13: Proceso de fabricación de un nanohilo de Co sobre una paleta de Cu. La primera imagen muestra el nanohilo resultante. En la segunda imagen vemos cómo la punta del micromanipulador es adherida a la paleta mediante un pequeño depósito de Pt-FEBID que actúa como pegamento. Finalmente la paleta recortada mediante *milling* FIB es adherida de nuevo de tal manera que el nanohilo queda fuertemente acoplado al anillo nanoSQUID.

En colaboración con la Universidad de Tübingen y el Laboratorio de Microscopías Avanzadas (LMA) de la universidad de Zaragoza también realizamos un extenso estudio de nanohilos individuales de Co usando sensores nanoSQUID de YBCO. Estos nanohilos se crecieron por medio de un haz focalizado de electrones (FEBID, del inglés, *Focused Electron Beam Induced Deposition*) usando el gas precursor  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ . La fabricación de materiales FEBID y FIBID es enormemente interesante para aplicaciones. Esta técnica permite crear estructuras superconductoras, aislantes, metálicas y magnéticas, con formas arbitrarias incluso fuera del plano, en complicadas estructuras tridimensionales [24, 73]. Sin embargo, presenta un problema, el bajo contenido metálico de los depósitos resultantes. Estos suelen tener grandes cantidades de carbono y son propensos a la oxidación. En el caso del Co, el material depositado consiste en una matriz carbonosa con diminutos nanocristales de Co amorfo. Estas propiedades pueden mejorarse controlando los parámetros de la deposición, como la intensidad de corriente o la presión de gas precursor, pero siempre resultan en contenidos relativamente bajos siendo difícil superar el 90%. Una técnica interesante para mejorar la cristalinidad y aumentar la pureza de las nanopartículas de Co-FEBID consiste en realizar un calentamiento controlado posterior al crecimiento [44]. Nuestro estudio permitió analizar las propiedades magnéticas de estos nanohilos individuales, tarea imposible de realizar utilizando otro tipo de sondas menos sensibles como Hall o MOKE.

Nos centramos en una serie de cuatro nanohilos calentados a temperaturas diferentes, i.e., 150, 300, 450 y 600 grados (denotados 150-NW, 300-NW, 450-NW y 600-NW, respecti-

vamente), además de un nanohilo sin calentar (que denotamos 0-NW). Las muestras tienen longitudes de unas  $\sim 2 \mu\text{m}$  y radios  $30 < r < 39 \text{ nm}$ . Estos hilos fueron depositados en la región más sensible de sendos sensores nanoSQUID de YBCO. Para ello fue necesario desarrollar una técnica de transporte que permitía crecer el nanohilo en la cámara del microscopio de doble-haz sobre una paleta de Cu, calentarlo hasta la temperatura deseada en la cámara de otro microscopio, y, finalmente, colocarlo con precisión nanométrica cerca del anillo nanoSQUID. Para esto último se utilizó un nanoposicionador comercial (ver Fig. 13). Los sensores que contenían los nanohilos fueron enfriados en un insert de temperatura variable que incluía un rotador y permitía alinear el campo externo creado con un imán superconductor para orientarlo paralelo al nanohilo (y, al mismo tiempo, paralelo al plano del nanoSQUID y perpendicular a las uniones Josephson). En esta configuración, el campo magnético puede inducir la inversión de la imanación del nanohilo que es captada por el anillo SQUID sin interferir en su operación.

La Fig. 14 muestra diversas imágenes SEM de los nanohilos estudiados y los respectivos ciclos de histéresis obtenidos a 4.2 K. Como puede verse, los ciclos tenían forma cuadrada, como es típico en partículas monodominio. La muestra 0-NW exhibía también una serie de saltos intermedios, típicos de muestras magnéticas amorfas y llenas de defectos, donde las paredes de dominio quedan atrapadas. Los campos a los que se producía la inversión del momento magnético (campo de nucleación  $B_n$ ) fueron consistentes con un modelo de inversión tipo *curling* según el cual  $B_n = \kappa M_s (\lambda_{ex}/r)^2$ , con  $\lambda_E = \sqrt{2A/\mu_0 M_s^2}$ ,  $M_s$  la imanación de saturación,  $A$  el canje y  $\kappa = 3,39$  para un cilindro infinito. En la práctica, los valores de  $B_n$  obtenidos para 0-NW, 150-NW y 300-NW fueron ligeramente menores de lo que se esperaría en un curling puro debido a la nucleación temprana de pequeños dominios que posteriormente se propagan por el material, como es habitual en nanohilos reales. Por otra parte, en el caso de 450-NW y 600-NW, los valores de  $B_n$  fueron bastante mayores. Esto sugiere la aparición de un término extra de anisotropía magnetocristalina debido, aparentemente, a que estos nanohilos recuperan su estructura cristalina con el calentamiento. Esta suposición está apoyada por experimentos de HRTEM (del inglés, *High Resolution Transmission Electron Microscopy*) que permitieron observar cómo aumenta la cristalinidad de la muestra con la temperatura de calentamiento. Esto puede verse en los insets mostrados en el panel superior de la Fig. 14 y, con mucha más claridad, observando las transformadas de Fourier (FFT) de estas imágenes en la parte inferior de la Fig. 14.

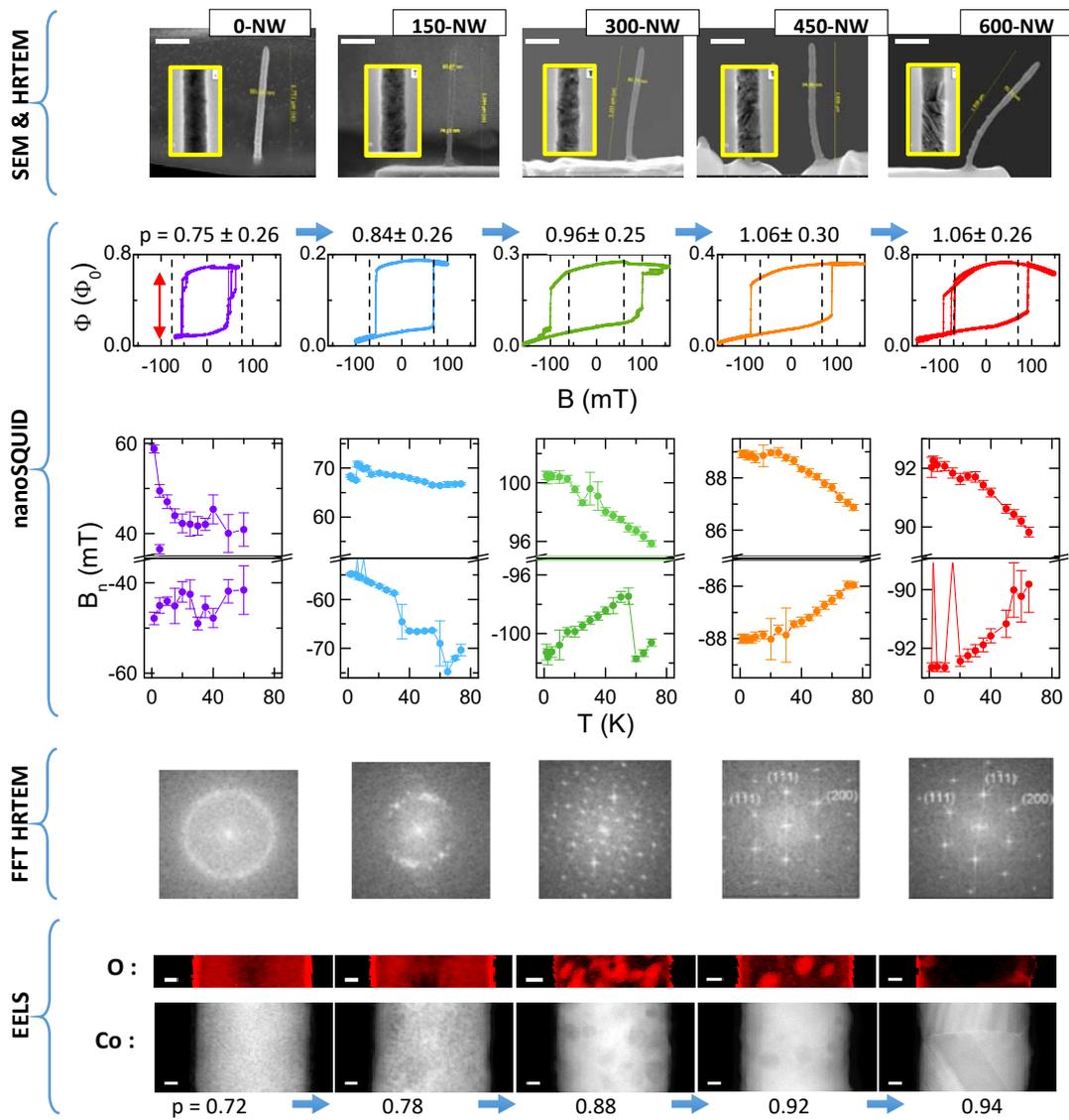


Figura 14: Resumen de los experimentos realizados en la serie de nanohilos calentados a distintas temperaturas. Los paneles centrales muestran las medidas nanoSQUID. Se muestran diversos ciclos de histéresis obtenidos con nanohilos individuales a 4.2 K y los correspondientes valores de pureza estimados con el apoyo de simulaciones numéricas. Además mostramos el comportamiento de  $B_n$  promediado tras varios ciclos de histéresis en función de la temperatura. Los experimentos de HRTEM y la FFT de las imágenes resultantes permiten observar el aumento de la cristalinidad de los nanohilos al aumentar la temperatura de calentamiento. Los experimentos de EELS proporcionan información química sobre el contenido metálico de las muestras y permiten también obtener un mapa espacial de los distintos elementos que lo componen como el oxígeno y el Co.

La señal total captada por el anillo SQUID (en unidades de  $\Phi_0$ ) nos permitió estimar la pureza total de los nanohilos. Para ello fue necesario calcular numéricamente el factor de acoplo de la partícula magnética teniendo en cuenta su volumen y su posición relativa al nanoSQUID. Los valores obtenidos se aproximan muy bien a los valores de pureza estimados en experimentos de EELS (del inglés, *Electron Energy Loss Spectroscopy*). Estos números pueden verse resumidos en la Fig. 14.

Finalmente, realizamos también medidas a temperatura variable. En la Fig. 14 puede verse la evolución de  $B_n$  en función de la temperatura para todos los nanohilos. El valor absoluto de  $B_n$  disminuía siempre al aumentar  $T$ , como se espera típicamente en un proceso térmicamente activado, pero lo hace de manera diferente para cada nanohilo. Resulta muy interesante el caso de los nanohilos calentados a temperaturas intermedias. En estos casos  $B_n$  vs  $T$  exhibía saltos llegando, incluso, a aumentar con la temperatura. Este comportamiento se encuentra típicamente en partículas con una contribución importante de especies antiferromagnéticas. El conocido fenómeno del *exchange bias*, hace que parte del material ferromagnético quede fijo debido al fuerte acoplo con una capa antiferromagnética adyacente. Esta contribución antiferromagnética puede ser producida por la presencia de especies de Co oxidadas. Por ejemplo CoO o  $\text{Co}_3\text{O}_4$  con temperatura de orden  $T_N \sim 30 - 40$  K. Esta hipótesis es muy plausible como muestra el análisis químico mediante EELS de los nanohilos. Como se ve en la Fig. 14, estas medidas mostraron claramente la presencia de pequeñas regiones ricas en oxígeno que podrían constituir nanopartículas de óxidos de Co. Para los nanohilos calentados a las temperaturas más elevadas, el oxígeno desaparece casi por completo, dando lugar al comportamiento esperado para un nanohilo prácticamente cristalino.

En resumen, los nanoSQUIDS de YBCO nos ofrecieron información sobre la pureza, la estructura cristalina, las vías de inversión magnética e, incluso, la presencia de especies oxidadas en nanohilos magnéticos. Un aspecto importante es que la enorme sensibilidad de los nanoSQUIDS permitió estudiar estos nanohilos de forma individual. Esto es tremendamente interesante ya que evita la interpretación de medidas realizadas con muestras de muchos nanohilos. Más aún en este caso particular, debido a la imposibilidad de crecer una cantidad suficiente de nanohilos que permitiera usar técnicas de caracterización comerciales.

La Universidad de Tübingen junto con la Universidad de Basel utilizaron los nanoSQUID basados en uniones Nb/HfTi/Nb que introdujimos en la Sección 4.2 para el estudio

de nanotubos magnéticos individuales. Nanotubos huecos de Ni [16] y Py [17] fueron estudiados combinando magnetometría nanoSQUID con medidas de torque realizadas usando un cantilever. En el primer caso se observaron efectos adscritos a la formación de estados tipo vórtice en distintos segmentos del nanotubo. En el segundo caso se observaron signos distintivos de *exchange bias* que fueron adscritos a la presencia de una fina capa de material oxidado en la superficie del nanotubo. El mismo grupo de la universidad de Basel, usando un microscopio SOT realizó también imagen con resolución espacial de la configuración magnética de nanotubos de CoFeB en distintos estadios de su inversión magnética [109].

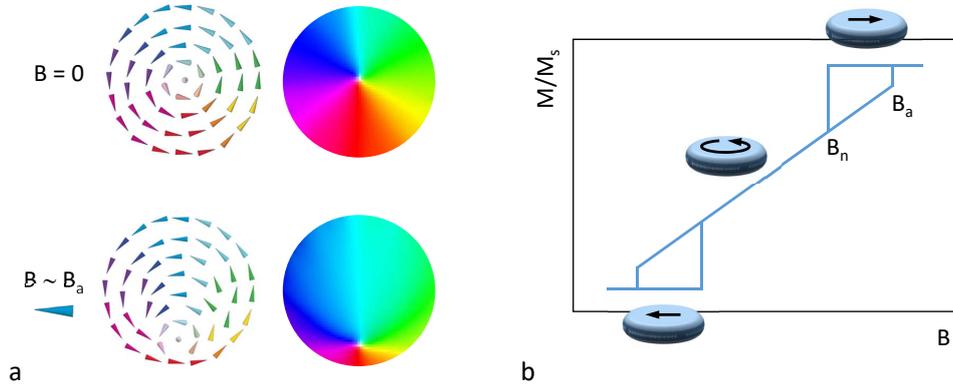


Figura 15: a: Esquema de configuración de un vórtice magnético. b: Ciclo de histéresis asistido por nucleación (a campo  $B_n$ ) - desplazamiento (zona lineal con pendiente  $\chi$ ) - aniquilación (a campo  $B_a$ ) de un vórtice magnético.

## 5.2. Vórtices magnéticos

Los estados tipo vórtice corresponden al estado de mínima energía en estructuras magnéticas mesoscópicas como discos (diámetros de  $d \sim 100 \text{ nm} - 2 \mu\text{m}$  y espesores de  $t > 10 \text{ nm}$ ). Este estado se alcanza para minimizar la energía dipolar de la partícula. Para evitar la creación de cargas magnéticas superficiales, los momentos magnéticos se curvan en una espiral (ver Fig. 15a) que va en sentido de las agujas del reloj (CW, del inglés, *Clock Wise*) o en el sentido contrario a las agujas del reloj (CCW, del inglés, *Counter Clock Wise*). En el centro del vórtice esta situación no es sostenible y, para poder minimizar la energía de canje, los momentos magnéticos salen fuera del plano definiendo la polaridad del núcleo del vórtice hacia arriba o hacia abajo. La nucleación de vórtices magnéticos durante un ciclo de histéresis es fácilmente distinguible por la presencia de dos lóbulos histeréticos que se

corresponden a los procesos no reversibles de nucleación-aniquilación del vórtice (ver Fig. 15b). Para campos magnéticos aplicados bajos, el vórtice magnético se desplaza por el nanodisco en un proceso reversible y, por tanto, no histerético. La dirección de desplazamiento del vórtice depende de su circulación, favoreciendo la región del disco cuya imanación apunta en la dirección del campo aplicado (ver Fig. 15a). Este comportamiento suele dar lugar a una susceptibilidad lineal y un estado remanente con imanación nula, i.e., con el vórtice centrado en el disco. Tanto los campos de nucleación y aniquilación como la susceptibilidad lineal dependen de la imanación de saturación del material ( $M_s$ ) y de la relación de aspecto del disco  $t/d$ . Los vórtices magnéticos son muy atractivos para aplicaciones como unidades ultra-estables de grabación [88], nano-osciladores [91], o generadores de ondas de espín coherentes [120].

También fue Wolfgang Wernsdorfer el primero en observar inversión magnética a través de estados tipo vórtice en nanodiscos [117]. Para ello se utilizaron partículas de Ni, Co, y  $\text{Co}_8\text{1Zr}_9\text{Mo}_8\text{Ni}_2$  de unos 200 – 1000 nm de diámetro y espesor de  $\sim 50$  nm fabricadas a través de *milling* o técnicas de litografía por electrones. El nanoSQUID de Al o Nb se fabricaba posteriormente junto a la partícula, maximizando el acoplo.

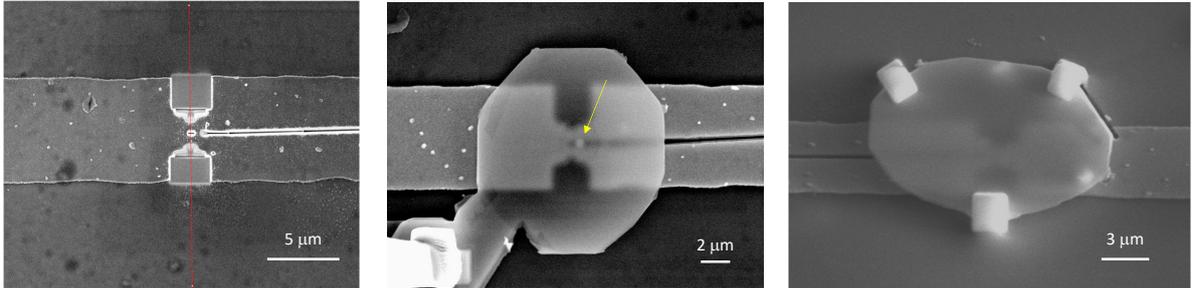


Figura 16: Proceso de acoplo de un nanodisco de Py al anillo nanoSQUID. En la primera imagen puede verse el sensor antes de la deposición. En la segunda imagen el micromanipulador con la paleta adherida se acerca al sustrato. Aquí puede apreciarse bien la posición del nanodisco (resaltada con una flecha) respecto del SQUID. En la última imagen se ve la paleta pegada al sustrato mediante tres parches de Pt-FEBID.

Usando nanoSQUIDS de YBCO realizamos un extenso estudio de las propiedades de vórtices magnéticos estabilizados en discos de Py [70]. Los discos fueron definidos por FIB *milling* a partir de sustratos de Py depositados sobre membranas de nitruro de silicio de 200 nm de espesor. Los discos finales tenían diámetros de 500 nm – 1,5  $\mu\text{m}$  y espesor de

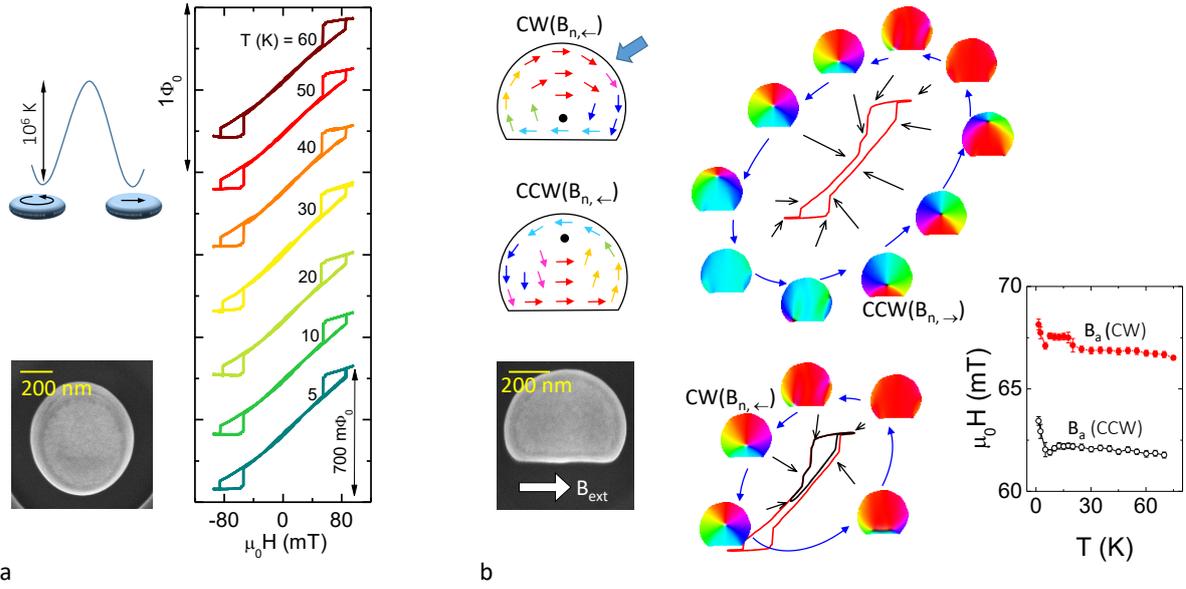


Figura 17: a: Imagen SEM de un nanodisco circular con  $d = 600$  nm y  $t = 60$  nm y ciclos de histéresis magnética obtenidos con un nanoSQUID de YBCO a distintas temperaturas. La forma de estas curvas evidencia la nucleación - desplazamiento - aniquilación del vórtice y permite estimar la magnitud de la barrera de energía creada por la anisotropía de forma. b: Utilizando discos asimétricos como el mostrado en la imagen SEM es posible demostrar control sobre la circulación del vórtice. Como se explica en el esquema de flechas, la circulación (y la consiguiente ubicación del vórtice) dependen del signo de  $B_n$ . Esto se demuestra determinando  $B_a$  experimentalmente para ciclos de histéresis completos [que producen vórtices CCW nucleados en campos negativos ( $B_{n,\rightarrow}$ ) aniquilándose a campos  $B_a$ (CCW)] y ciclos de histéresis incompletos [que producen vórtices CW nucleados en campos positivos ( $B_{n,\leftarrow}$ ) aniquilándose a campos  $B_a$ (CW)]. Las diferencias entre  $B_a$ (CCW) y  $B_a$ (CW) experimentales se evidencian en función de la temperatura.

$\sim 60$  nm. Estas membranas se recortaron formando paletas de unas cuantas  $\mu\text{m}$  que fueron posteriormente colocadas sobre el nanoSQUID usando un micromanipulador. Al igual que hicimos para depositar los nanohilos de Co de la Sección 5.1, esta técnica garantiza un acoplo óptimo de los nanodiscos, que quedan situados a unos pocos  $\sim 100$  nm sobre la superficie del sensor (ver Fig. 16).

Las medidas nanoSQUID realizadas evidencian la formación de vórtices magnéticos y su desplazamiento por el material a medida que el campo externo varía. Como puede verse en la Fig. 17a, los ciclos de histéresis obtenidos son prueba de ello. Realizando medidas a distintas temperaturas vemos cómo los campos  $B_a$  y  $B_n$  dependen de la temperatura, disminuyendo a medida que aumenta  $T$ . Esto es típico de un proceso térmicamente activado sobre una

barrera de energía creada, en este caso, por la anisotropía de forma (energía dipolar). Estas medidas permiten estimar la magnitud de esta barrera  $U_0/k_B \sim 10^6$  K. Este número tan elevado da idea de la enorme estabilidad del estado vórtice, que es el estado fundamental y único estado energéticamente posible en nanodiscos de estos tamaños.

La posibilidad de realizar experimentos en discos únicos nos permitió demostrar una interesante propiedad para aplicaciones, el control sobre la circulación del vórtice. Esto se logra simplemente controlando el signo del campo magnético al cual se crea el vórtice y asumiendo un cierto grado de ruptura de simetría del disco. Por ejemplo, para un disco incompleto con un lado plano como el mostrado en la Fig. 17b. Como puede verse en el esquema mostrado en la figura, para el caso de un vórtice nucleado en un campo positivo (i.e.,  $\leftarrow$  campo disminuyendo desde el estado cuasi-uniforme), solo dos configuraciones son posibles, denominadas  $CW(B_{n,\leftarrow})$  y  $CCW(B_{n,\leftarrow})$ . Es interesante notar que la ubicación del vórtice en sí mismo dependerá del sentido de circulación. Atendiendo al diagrama naif de flechas mostrado, vemos que el dominio magnético favorecido por el campo (rojo) es mayor en el caso de  $CW(B_{n,\leftarrow})$ . Esta configuración será, por lo tanto, favorecida energéticamente, como también hemos demostrado mediante simulaciones micromagnéticas. Lo mismo sucederá para vórtices nucleados a campo negativo (i.e.,  $\rightarrow$  campo aumentando desde el estado cuasi-uniforme), donde la configuración  $CCW(B_{n,\rightarrow})$  será favorecida. Este efecto puede demostrarse experimentalmente teniendo en cuenta que la energía magnética de la partícula  $y$ , por tanto  $B_a$ , depende de la circulación y de la ubicación del núcleo del vórtice. De esta manera, realizando experimentos con un ciclo de histéresis completo obtendremos vórtices  $CCW$  nucleados en campos negativos ( $B_{n,\rightarrow}$ ) aniquilándose a campos  $B_a(CCW)$ . Por otra parte, para ciclos de histeresis incompletos obtendremos vórtices  $CW$  nucleados en campos positivos ( $B_{n,\leftarrow}$ ) aniquilándose a campos  $B_a(CW)$ . Las diferencias en los valores  $B_a$  de ambos tipos de curvas son fácilmente apreciables en la Fig. 17b lo que demuestra inequívocamente el control sobre la circulación de la imanación.

En resumen, nuestras medidas permitieron demostrar la estabilidad del vórtice magnético frente a fluctuaciones térmicas. Además pudimos demostrar el control absoluto sobre la circulación de la imanación, parámetro que puede servir para almacenar información en forma de bit clásico. Es interesante notar que las diferencias observadas en los campos de nucleación  $B_a(CW)$  y  $B_a(CCW)$  hubieran quedado enmascaradas en medidas realizadas con muestras formadas por cientos de nanodiscos. Esto demuestra, de nuevo, la importancia

de realizar medidas nanoSQUID que permiten caracterizar nanopartículas individuales.

### 5.3. Vórtices nanoscópicos

La enorme sensibilidad de los nanoSQUID de YBCO también nos permitió observar los vórtices más pequeños reportados hasta la fecha [72]. Para ello utilizamos nanopartículas de Co-FEBID, depositadas directamente en la superficie del sensor (ver Fig. 19a). Esta técnica nos permitió crecer discos nanoscópicos desde tan solo  $d = 100$  nm y  $t = 35$  nm hasta tamaños de  $d = 200$  nm y  $t = 35$  (debido a su reducido tamaño estos discos son más bien semiesferas). El momento magnético de las muestras es también considerablemente pequeño debido a la reducida pureza del Co-FEBID depositado en estas condiciones ( $\sim 60\%$ ). Estas partículas son tan pequeñas que el estado vórtice convive con el estado monodominio en una situación de bi-estabilidad, siendo uno de los dos el estado de mínima energía y el otro un estado metaestable. Para entender esto, realizamos simulaciones micromagnéticas que nos permitieron obtener el diagrama de fases de los estados energéticos en función del radio ( $r = d/2$ ) y el espesor ( $t$ ) de partículas semiesféricas (ver Fig. 18). Las dimensiones de la partícula se comparan con su longitud de canje  $\lambda_E = \sqrt{2A/\mu_0 M_s^2} \sim 5,9$  nm para el Co-FEBID. Como puede verse, las regiones I, II, y III corresponden a estados vórtice, monodominio contenido en el plano y monodominio fuera del plano, respectivamente. Estos estados son los únicos permitidos para la partícula, es decir, cualquier otra configuración es energéticamente inestable. Sin embargo, existen también regiones de bi-estabilidad. En la zona II' el estado monodominio es el estado de más baja energía mientras que el estado vórtice es metaestable. En la región I' ocurre lo contrario, el vórtice es el estado de menor energía y el monodominio es metaestable. En esta zona esperamos encontrar, por lo tanto, los vórtices más pequeños que pueden estabilizarse a campo cero frente a fluctuaciones térmicas.

El diagrama de fases muestra puntos correspondientes a distintas nanopartículas de Co-FEBID estudiadas con nanoSQUIDS de YBCO. P#1, P#2 y P#3 (que repasaremos en la siguiente Sección 5.4) exhibieron ciclos de histéresis cuadrados mientras que Disc1, Disc2 y Disc3 mostraron signos de nucleación - desplazamiento - aniquilación de vórtices magnéticos (ver Fig. 19b). Es interesante resaltar el hecho de que las simulaciones presentadas en la Fig. 18 asumen una contribución nula de la anisotropía magnetocristalina (debido a que el Co-FEBID es policristalino) y una forma semiesférica perfecta. Con estas

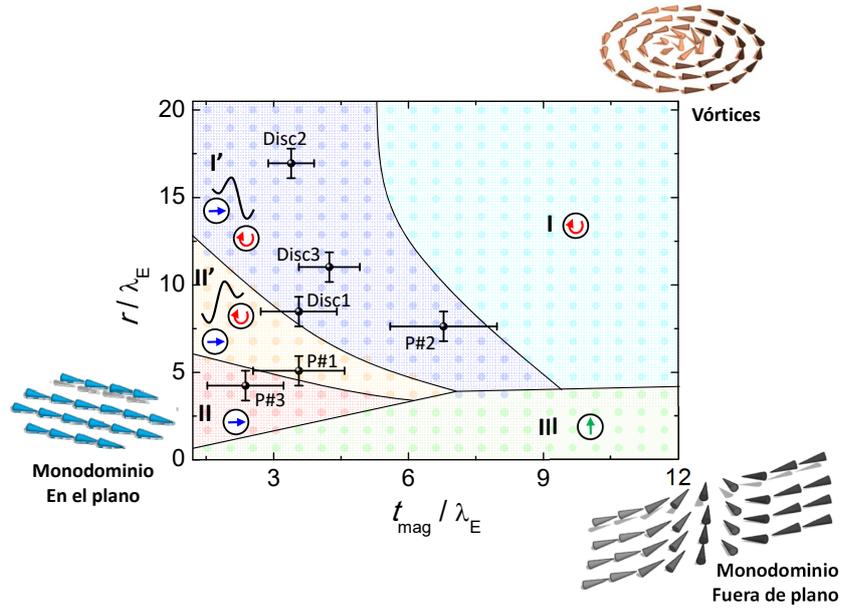


Figura 18: Diagrama de fases de una nanopartícula semiesférica en función de  $r$  y  $t_{mag}$ . El espesor magnético  $t_{mag}$  se definirá en la Sección 5.4 y corresponde al espesor del core magnético de la partícula, estimado a través de los resultados experimentales. Observamos tres regiones en las que sólo un estado magnético es posible (representado esquemáticamente). I: vórtice. II: monodominio en el plano. III: monodominio fuera del plano. Además hay dos regiones de bi-estabilidad. II' corresponde a un estado estable tipo monodominio con el vórtice metaestable mientras que lo contrario ocurre en I'. Los puntos coloreados indican los valores  $r/t_{mag}$  para los que se realizó la simulación. Los puntos negros con barras de error indican diferentes nanopartículas de Co-FEBID descritas en el texto.

aproximaciones, las simulaciones numéricas predicen un ciclo de histéresis cuadrado para partículas situadas tanto en la región II' como en la I' (que contiene a P#2, Disc1, Disc2 y Disc3). No nos es posible investigar experimentalmente el diagrama energético de P#2 ya que los experimentos solo nos mostraron el estado monodominio pero si podemos obtener mucha información de Disc1, Disc2 y Disc3 donde pudimos observar la nucleación de vórtices magnéticos ultra diminutos. Esto se debe probablemente a pequeñas imperfecciones en la partícula o una pequeña componente de anisotropía uniaxial de origen desconocido que hacen que, experimentalmente, sea posible nuclear el vórtice desde un estado saturado al disminuir el campo. Esto puede verse mediante simulaciones numéricas añadiendo una constante de anisotropía uniaxial  $K_u \sim 2 \text{ KJm}^{-3}$  (que estimamos como  $K_u = U_0/V_{mag}$  obtenidos experimentalmente en la Sección 5.4). Haciendo esto, logramos reconciliar los re-

sultados experimentales con las simulaciones como vemos en la Fig. 19b. Los resultados de estas simulaciones nos permiten también tener una idea de la configuración magnética de la nanopartícula al variar el campo. Esto se muestra en la Fig. 19d para distintos estadios del ciclo de histéresis de Disc1 resaltados en el panel b.

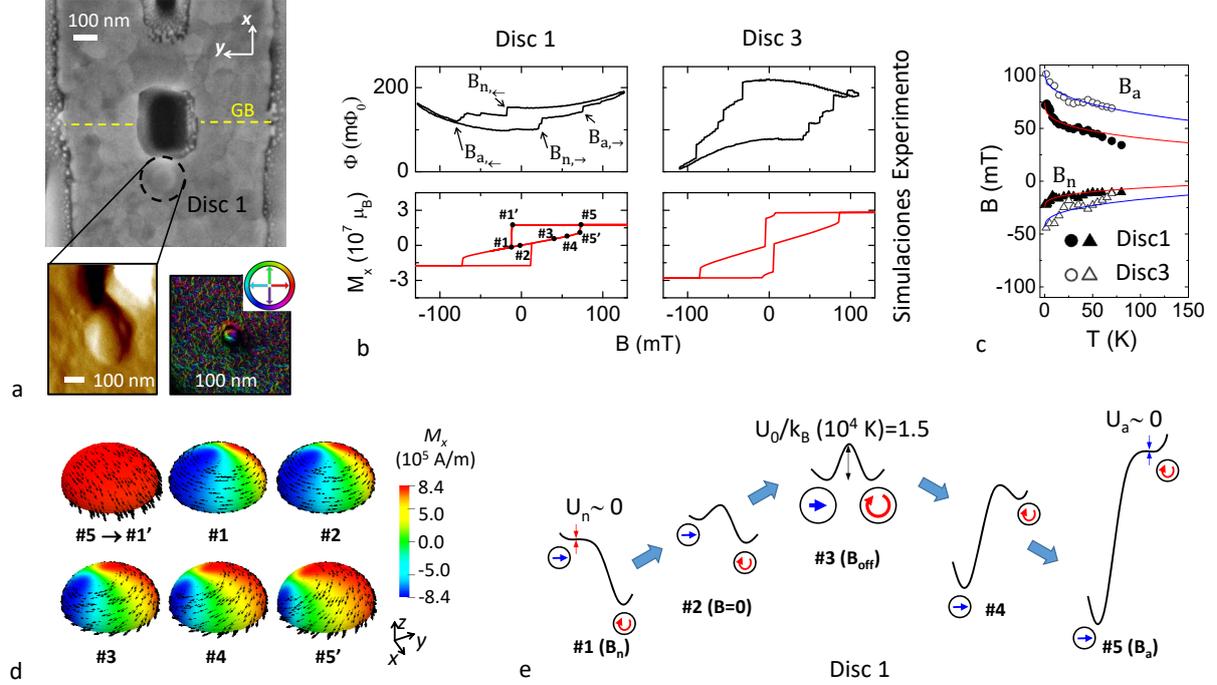


Figura 19: a: Imagen SEM del nanoSQUID de YBCO donde se depositó Disc1 junto con una imagen de microscopía de fuerza atómica (AFM, del inglés, *Atomic Force Microscopy*) de la partícula. También se muestra una imagen de holografía de electrones obtenida en un disco idéntico con  $d = 100$  nm y  $t = 35$ . b: Ciclos de histéresis experimentales junto con los resultados de simulaciones micromagnéticas. c: Dependencia de los campos de nucleación y aniquilación con la temperatura. De aquí podemos inferir que el campo  $B_{off}$  es positivo y, por tanto, el estado de mínima energía de estas partículas es el vórtice magnético. d: Representación de la dependencia espacial de la imanación de la partícula Disc1 durante su inversión magnética. e: Esquema mostrando la dependencia de las barreras de energía para aniquilación y nucleación del vórtice en función del campo. Notar que los diferentes estadios de la inversión representados en los paneles d y e están indicados también en el panel b.

Los ciclos de histéresis experimentales (Fig. 19b) muestran todos un estado remanente con imanación  $M \neq 0$ . Esto indica que el estado monodominio pervive al disminuir el campo magnético desde la saturación. Es decir, el campo de nucleación observado al disminuir el campo desde valores positivos ( $B_{n,\leftarrow}$ ) es negativo, mientras que el campo de nucleación

experimental cuando aumentamos el campo desde valores negativos ( $B_{n,\rightarrow}$ ) es positivo. Este hecho puede hacernos dudar de si el estado de mínima energía a campo cero es realmente el estado tipo vórtice. Para demostrarlo nos basamos en lo siguiente. Las barreras de energía para la aniquilación ( $U_a$ ) nucleación ( $U_n$ ) del vórtice varían con el campo aplicado. Para entender esto resulta útil fijarse en el esquema de la Fig. 19e. La aniquilación del vórtice a campo  $B_a$  sucede cuando desaparece el mínimo metaestable correspondiente al estado vórtice (i.e.,  $U_a \sim 0$ ). Igualmente, la nucleación tendrá lugar cuando  $U_n \sim 0$ . Definimos  $B_{off}$  el campo para el cual  $U_a = U_n = U_0$ , que puede ser negativo (cuando el estado monodominio sea el de mínima energía) o positivo (cuando el estado vórtice sea el de mínima energía). El signo de  $B_{off}$  puede obtenerse realizando medidas en función de la temperatura y determinando la dependencia de  $B_n(T) = (\langle B_{n,\leftarrow} \rangle - \langle B_{n,\rightarrow} \rangle)/2$  y  $B_a(T) = (\langle B_{a,\leftarrow} \rangle - \langle B_{a,\rightarrow} \rangle)/2$ , donde  $\langle \rangle$  indican promedio de los datos experimentales obtenidos en 30 – 50 medidas. Los resultados pueden verse en el panel c de la Fig. 19 para Disc1 y Disc3. Ajustando estos datos a una ley de Kurkijärvi modificada obtenemos valores de  $B_{off}$  positivos para ambas partículas, confirmando el hecho de que el estado vórtice es el de mínima energía posible. Esto se confirma también realizando imagen magnética a temperatura ambiente, donde las fluctuaciones térmicas reducen la influencia mínimo de energía metaestable, haciéndolo casi despreciable. Para confirmarlo realizamos medidas de holografía de electrones en partículas similares, que confirmaron inequívocamente la presencia de vórtices magnéticos ultra diminutos y estables (ver Fig. 19a).

En resumen, las medidas nanoSQUID nos permitieron confirmar la existencia de vórtices magnéticos estabilizados en las nanopartículas más pequeñas reportadas hasta la fecha, con dimensiones de tan solo  $d = 100$  nm y  $t = 35$  nm. El espesor efectivo de las partículas es, realmente, todavía menor, como veremos en la Sección siguiente, alcanzando valores de tan solo  $t_{mag} = 20$  nm. Estos estudios fueron posibles gracias a la enorme sensibilidad de los sensores nanoSQUID de YBCO y a la posibilidad de realizar medidas bajo campos y temperaturas variables, que nos permitieron estudiar experimentalmente la dependencia de las barreras de energía con el campo aplicado.

#### 5.4. *Nanopartículas magnéticas*

Al igual que vimos en los ejemplos anteriores, las primeras medidas nanoSQUID con partículas nanométricas monodominio fueron realizados por Wolfgang Wernsdorfer. En

estos experimentos se consiguió observar importantes leyes del magnetismo como el modelo Stoner-Wohlfarth para la inversión de la imanación y el modelo Néel-Brown de relajación asistida térmicamente en nanopartículas individuales de Co (25 nm,  $10^6 \mu_B$ ) [115]. También se consiguió producir la inversión de la imanación en nanopartículas de Co de 20 nm asistida por pulsos rf [106] y, más recientemente, se observaron los efectos del *exchange bias* en una partícula de Co recubierta de óxido CoO [58].

Como adelantamos en la Sección precedente, los nanoSQUID de YBCO también nos sirvieron para estudiar nanopartículas monodominio de Co-FEBID. En concreto, P#1, P#2 y P#3 exhibieron todos ciclos de histéresis cuadrados como puede verse en la Fig. 20a. Además, P#1 y P#3 se encuentran en las regiones II' y II, respectivamente, del diagrama de fases mostrado en la Fig. 18 lo que nos lleva a pensar que su estado de mínima energía corresponde efectivamente al estado monodominio o cuasi-uniforme. En cambio, P#2 se encuentra en la región I'. El estado de mínima energía de esta partícula es difícil de saber pero, en los experimentos realizados, mostraba también indicios de exhibir una imanación cuasi-uniforme. En cualquier caso, pudimos también observar ciclos de histéresis a temperatura variable y, de ahí, determinar la dependencia con la temperatura de los campos de nucleación ( $B_n$ , ver Fig. 20b). Aplicando el modelo de Néel-Brown y la ecuación de Kurkijärvi pudimos estimar las barreras de energía  $U_0$  para la inversión del momento magnético en estas partículas. Este parámetro es importante ya que cuantifica la memoria magnética de la partícula y su estabilidad frente a fluctuaciones térmicas. También pudimos observar la dependencia espacial de  $B_n$  (ver Fig. 20c). Aplicando el campo magnético en distintas direcciones dentro del plano pudimos observar la aparición sistemática de dos campos de inversión representados con puntos negros y azules. Los datos muestran una clara simetría doble ligeramente inclinada ( $\sim 8^\circ$ ) respecto a la dirección perpendicular a las fronteras de grano) con una pequeña componente cuádruple ( $\sim 98^\circ$ ). Esto refleja probablemente los efectos de la anisotropía de forma de segundo orden y un término adicional de orden mayor debido a no-uniformidades (especialmente en los bordes) de la partícula.

Estos experimentos nos permitieron también entender mejor el proceso de crecimiento del Co-FEBID. Gracias al conocimiento preciso de la ubicación y tamaño exacto de las nanopartículas, realizamos simulaciones numéricas del factor de acoplo  $\phi_\mu$  al nanoSQUID. Combinando esto con la señal magnética total captada por los sensores, pudimos determinar de manera precisa el momento magnético de las nanopartículas y, de ahí, el volumen

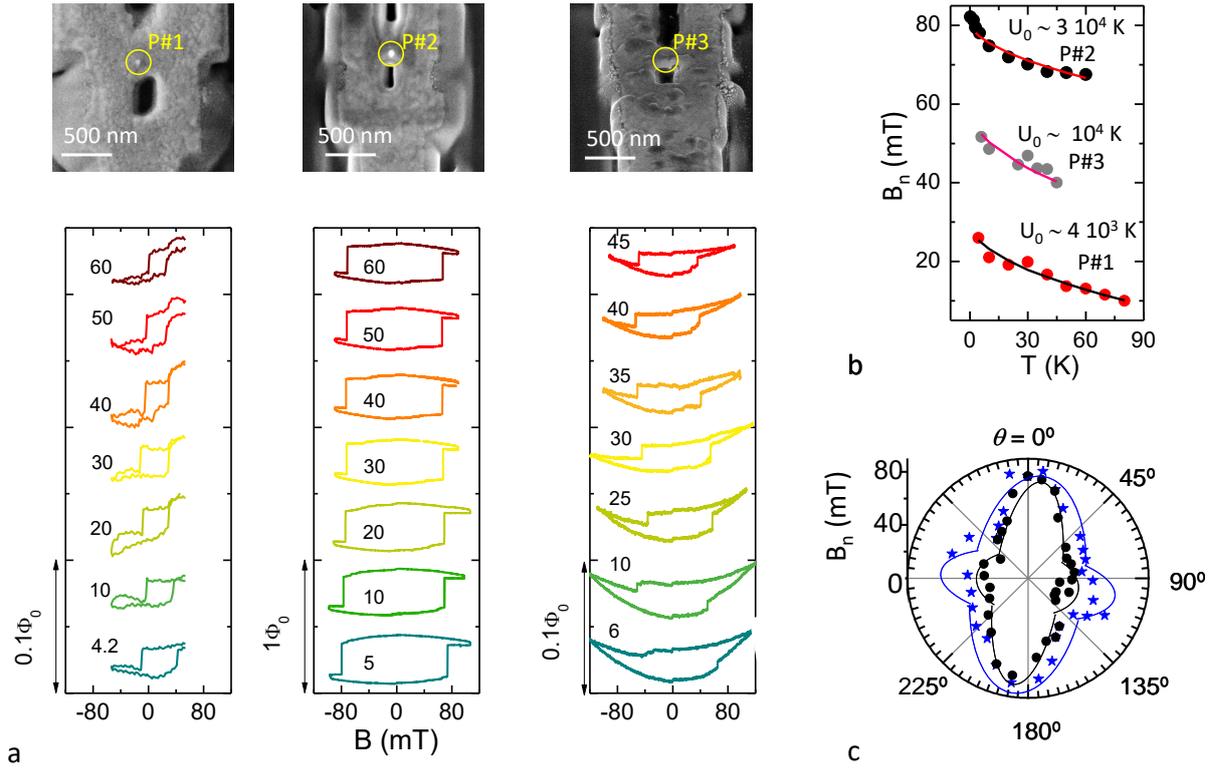


Figura 20: a: Imágenes SEM de los distintos sensores nanoSQUID de YBCO con las partículas de Co-FEBID junto con distintos ejemplos de ciclos de histéresis obtenidos experimentalmente a distintas temperaturas. b: Dependencia del campo de nucleación  $B_n$  con la temperatura y valores estimados para las barreras de energía  $U_0$  que separan ambas direcciones de imanación. c: Dependencia angular de  $B_{sw}$  para P#1.

magnético de las mismas  $V_{mag}$ . Este valor puede ser comparado con el volumen geométrico  $V_{geo}$  de las nanopartículas, obtenido de las imágenes SEM. En todos los casos obtuvimos  $V_{mag} < V_{geo}$ , que implica la existencia de una capa no-magnética de unos  $\sim 20$  nm de espesor en la base de la nanopartícula. Interpretamos estos resultados de la siguiente manera. En los primeros estadios del crecimiento FEBID se produce una alta concentración de depósito de carbono. No es hasta que la partícula ha alcanzado una altura considerable, i.e., de unos  $\sim 20$  nm que el Co comienza a cristalizar formando pequeños cristalitas o gránulos dentro de la matriz carbonosa. Esta primera capa no es magnética y no contribuye a la señal magnética de la muestra. El core magnético de todas las partículas estudiadas (P#1, P#2, P#3, Disc1, Disc2 y Disc3) es, por lo tanto, considerablemente menor de lo que sugiere su tamaño geométrico. Por ejemplo, la partícula más pequeña estudiada en esta

serie (P#3) tiene 50 nm de diámetro y una altura magnética estimada ( $t_{mag}$ ) de tan solo 14 nm lo que resulta en un momento magnético de unos  $10^6 \mu_B$ .

En resumen, en este caso las medidas nanoSQUID de YBCO nos permitieron obtener información relevante de los depósitos de Co-FEBID, muy útil para futuras aplicaciones. Nuestros datos parecen indicar que, en los primeros estadios del crecimiento, el material depositado es no-magnético (probablemente paramagnético), debido a una alta densidad de carbono. Esta capa paramagnética alcanza una altura de unos 20 nm.

### 5.5. Susceptometría ac e imanes moleculares

La dinámica de espines paramagnéticos es accesible mediante estudios de susceptometría magnética  $\chi = \partial \mathbf{M} / \partial \mathbf{B}$ . Ésta proporciona mucha información acerca de la anisotropía magnética, los mecanismos de relajación al equilibrio o transiciones de fase. La susceptibilidad alterna se mide normalmente acoplando la muestra de interés a un circuito gradiométrico (bobina secundaria) que es, por tanto, insensible a cualquier variación del campo homogéneo, pero sensible a la señal magnética de la muestra. El campo de excitación se crea con una bobina (primaria) acoplada inductivamente al circuito secundario (ver esquema en la Fig. 22b). Cuando el campo de excitación es alterno,  $\chi$  tiene dos contribuciones, una real  $\chi'$  (en fase con el campo aplicado), y la otra es imaginaria  $\chi''$  (fuera de fase). La ventaja de esta técnica es que es posible hacer una detección *lock in* que permite fácilmente filtrar el ruido  $1/f$  que, de otra forma, suele dominar la señal. Otra alternativa es el estudio del ruido  $\sqrt{S_\Phi(f)}$  que está directamente relacionada con  $\chi''$  a través del teorema de fluctuación-disipación [93]. El problema es que la susceptibilidad de pequeñas colecciones de espines o moléculas es, si cabe, todavía más difícilmente accesible desde el punto de vista experimental. Por ejemplo, el imán molecular más arquetípico, el  $Mn_{12}$ , tiene un momento magnético de unos  $\sim 20 \mu_B$ . Sin embargo, a temperaturas de 1 K, esa misma molécula exhibe una polarización magnética de tan solo  $\sim 0,007 \mu_B$  para un campo de excitación de unas  $30 \mu T$  lo que hace que su detección sea un auténtico reto.

En colaboración con el Centro de Investigación en Nanociencia y Nanotecnología (CIN2) de Barcelona, fuimos capaces de detectar la diminuta señal producida por una monocapa de moléculas de ferritina en un experimento de susceptibilidad magnética [66]. Para ello utilizamos los microsusceptómetros SQUID desarrollados junto con el PTB - Berlín y descritos en la Sección 4.1. Las partículas utilizadas en este experimento fueron diminutos

clusters de óxido de Co de tan solo  $\sim 2$  nm de diámetro ( $\sim 12 \mu_B$ ) sintetizados en el interior de apoferritina (ver Fig. 21a). La ferritina es la proteína encargada de la distribución del hierro en los seres vivos. Fue también protagonista de otro controvertido experimento con microsusceptómetros SQUID en el que se aseguró haber observado coherencia cuántica en moléculas de ferritina natural [6]. Esta molécula exhibe histéresis magnética en su forma natural y es a menudo considerada un imán molecular (que definiremos más adelante) debido a su reducidísimo espín neto.

Nuestras moléculas fueron depositadas en la superficie del sensor, alcanzando un acoplo óptimo con el anillo SQUID. Para determinar la ubicación de estas zonas resulta útil redefinir el factor de acoplo  $\phi_\mu$  (eq. 30) haciéndolo más apropiado para un experimento de susceptibilidad:

$$(35) \quad \phi_\chi = \frac{\Phi B_p}{\mu_i i_p},$$

donde  $\mu_i$  es el momento magnético inducido por un campo  $B_p$  producido por el circuito primario por el que circula una corriente  $i_p$ . En la Fig. 21b mostramos un esquema donde puede verse la dependencia de  $\phi_\chi$  en función de la posición respecto de la bobina primaria y secundaria, siendo esta última el propio anillo microSQUID.

Las moléculas de Co-ferritina fueron depositadas exactamente en estas posiciones, con resolución nanométrica. Para ello se utilizó la técnica Dip Pen que utiliza una punta de AFM (la “pluma”) para distribuir moléculas en solución (la “tinta”) sobre un sustrato (el “papel”). Esta técnica permite controlar también el número promedio de partículas depositadas [9]. De esta manera se distribuyeron tres filas de gotas de tan solo  $\sim 1 \mu\text{m}$  de diámetro en las regiones más sensibles del sensor. Cada una de estas gotas depositadas sobre Nb/SiO<sub>2</sub> contenía unos  $10^5/10^6$  moléculas de Co-ferritina (ver Fig. 21b). Medidas de AFM realizadas sobre una muestra equivalente demostraron, además, que estas gotas contenían una única capa de moléculas (ver Fig. 21c). Estas muestras fueron enfriadas hasta temperaturas de unos pocos mK por encima del cero absoluto. La enorme sensibilidad de los microSQUID unido al elevado acoplo conseguido permitió observar la susceptibilidad ac de esta muestra. Además, pudimos comprobar cómo las propiedades de las moléculas de Co-ferritina se mantienen intactas al ser depositadas en superficie. Fijándonos en las medidas de  $\chi'$  vs  $T$  mostradas en la Fig. 21c vemos cómo la susceptibilidad muestra una dependencia clara con la frecuencia para  $T < 100$  mK. Esto marca el inicio del bloqueo superparamagnético de la susceptibilidad o, dicho de otro modo, los momentos magnéticos de las partículas no

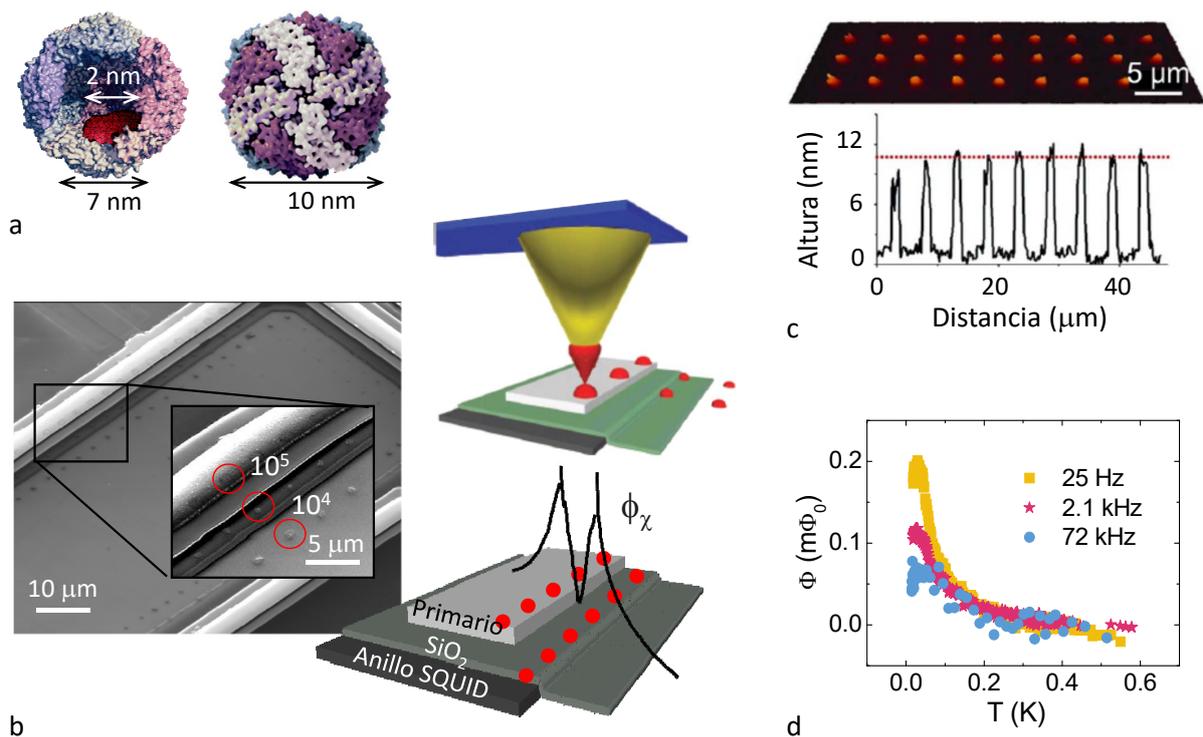


Figura 21: a: Esquema y dimensiones de una molécula de ferritina, la vasija en la que las partículas de óxido de Co fueron sintetizadas alcanzando un tamaño de tan solo  $\sim 2$  nm de diámetro ( $\sim 12 \mu_B$ ). b: Imagen SEM del sensor donde pueden verse las gotas que contienen las moléculas de Co-ferritina. Estas gotas se han depositado en las regiones donde  $\phi_\chi$  es máximo. Se muestra también una representación esquemática de la técnica Dip Pen utilizada para depositar las moléculas junto con la dependencia del factor de acoplo en función de la posición. c: Medidas AFM realizadas sobre una serie de gotas depositadas bajo las mismas condiciones que las anteriores que demuestra que son, efectivamente, una monocapa. d: Medidas experimentales de susceptibilidad magnética real llevadas a cabo en un refrigerador de dilución.

son capaces de seguir las rápidas variaciones del campo de excitación. Cuando el inverso de la frecuencia de excitación coincide con el tiempo característico de relajación de los nanoimanes, se produce un claro pico de la susceptibilidad dependiente de la frecuencia. Este efecto sirve también para estimar la memoria magnética de estas partículas pues el bloqueo superparamagnético se debe a la existencia de una barrera de energía creada por la anisotropía  $U_0/k_B < 1$  K.

Terminaremos esta Sección hablando de imanes moleculares o SMM (del inglés, *Single Molecule Magnet*). Los SMM son moléculas formadas por uno o varios átomos magnéticos fuertemente acoplados entre sí dando lugar a un espín efectivo, e.g.,  $S = 10$  en el caso del

Mn<sub>12</sub>. El comportamiento SMM se refiere normalmente a que la molécula presenta memoria magnética, es decir, posee una anisotropía magnética intrínseca que le hace exhibir histéresis o relajación lenta a bajas temperaturas [101], normalmente de unos pocos  $\sim K$ . Estas temperaturas se han logrado aumentar recientemente llegando incluso hasta los  $\sim 80$  K [37] utilizando los llamados iones moleculares (SIM, del inglés, *Single Ion Magnet*) basados en lantánidos [77]. Sin embargo, la síntesis de SIM con memoria magnética a temperatura ambiente, muy atractiva para aplicaciones, parece complicada. Por otra parte, la enorme sencillez de estas moléculas, unida a sus interesantes propiedades cuánticas, convierten a los SIMs en candidatos muy fuertes para actuar como bits cuánticos o qubits [32, 18].

Fijaremos ahora nuestra atención en dos familias de SIMs con mucho potencial para aplicaciones en tecnologías cuánticas. La primera familia consiste en un único átomo de lantánido encapsulado en un grupo de polioxometalato, sintetizada por el Instituto de Ciencia Molecular de Valencia (ICMoL). El campo de los ligandos creado por estos iones de polioxometalato determinan fuertemente las propiedades del SIM proporcionando una vía de control químico. Los lantánidos exhiben una elevada interacción espín-orbita que, unida al campo de los ligandos creado por los átomos circundantes, resulta en una elevadísima anisotropía magnética intrínseca (e.g.,  $\sim 500$  K en el caso del ErW<sub>10</sub>, es decir, decenas de THz). Sin embargo, al buscar materiales útiles para tecnologías cuánticas actuales, nos interesarán sistemas con anisotropías reducidas ( $< 10$  GHz). Esto es así ya que estas tecnologías se basan en el uso de circuitos superconductores y electrónica de microondas estándar. Por este motivo decidimos centrarnos en el ión Gd que presenta dos ventajas importantes. La primera es que exhibe el espín electrónico más alto de la tabla periódica  $S = 7/2$ . La segunda es que su momento orbital está anulado resultando, por tanto, en una nube electrónica esférica. La anisotropía final será débil y dependerá únicamente de la cápsula de polioxometalato. Para investigar esto en más detalle estudiamos dos configuraciones diferentes. La molécula GdW<sub>30</sub> tiene forma de rosquilla y el ión Gd está sometido a una simetría tipo  $C_{5v}$  mientras que el GdW<sub>10</sub> está compuesto por dos nubes de polioxometalato dando lugar a una simetría tipo  $C_{4d}$  (ver Fig. 22a). Estas diferencias tendrán consecuencias dramáticas en la anisotropía y la dinámica de las moléculas.

Para verlo, realizamos experimentos de calor específico y resonancia paramagnética electrónica que nos permitieron determinar experimentalmente los parámetros del Hamiltoniano de ambos compuestos. En el caso del GdW<sub>30</sub> se observó una anisotropía planar con

un eje preferente en la dirección  $y$ . Por otra parte, el  $\text{GdW}_{10}$  posee anisotropía uniaxial a lo largo de la dirección  $z$ . En la Fig. 22a mostramos sendos diagramas de probabilidad del espín  $S$  de apuntar en las distintas direcciones del espacio. Además, en ambos casos comprobamos la existencia de términos no diagonales en el Hamiltoniano que mezclan estados a ambos lados de la barrera permitiendo el efecto túnel de espín. Esto es especialmente notable en el caso del  $\text{GdW}_{30}$  en el que los estados de espín permitidos corresponden a combinaciones de las proyecciones clásicas de  $S$  en las tres direcciones del espacio (ver esquema de niveles en el panel c).

Realizamos experimentos de susceptometría ac usando pequeñas cantidades de  $\text{GdW}_{30}$  y  $\text{GdW}_{10}$  en polvo depositado sobre la bobina captora de un microsuscetómetro SQUID utilizando grasa Apiezon. El sensor fue enfriado hasta  $\sim 13$  mK inmerso en el baño de  $\text{He}^3$ - $\text{He}^4$  de un refrigerador de dilución. Las medidas de  $\chi'$  y  $\chi''$  mostraron señales claras de relajación lenta sólo a temperaturas muy bajas  $< 1$  K (ver Fig. 22b). Mostramos también los tiempos de relajación  $\tau$  obtenidos de estas medidas. La dependencia  $\tau(T)$  resalta todavía mejor las enormes diferencias en la dinámica de espín de ambas moléculas. Observamos también como el tiempo de relajación se aproxima bien al tiempo estimado de la teoría clásica de relajación espín-fonón para temperaturas  $T > 100$  mK. Sin embargo,  $\tau$  se aleja de esta predicción haciéndose independiente de la temperatura para  $T < 100$  mK. Por otro lado, la susceptibilidad de equilibrio sigue la ley de Curie-Weiss  $\chi_{eq} \propto 1/T$  hasta  $1/T_N = 1/39$  mK  $\sim 26$  mK $^{-1}$  (ver inset en la Fig. 22b). Esto indica que el baño de espines es capaz de “sentir” la temperatura del baño de fonones hasta  $T_N = 39$  mK donde tiene lugar una transición a un estado magnético ordenado mediado por la interacción dipolar. Encontramos también que, en este rango de temperaturas, i.e.,  $39 < T < 100$  mK,  $\tau$  coincide bien con las tasas de inversión por efecto túnel derivadas de la teoría de Prokof'ev y Stamp [92]. Resulta sorprendente que la relajación al estado de equilibrio térmico ocurra a la misma velocidad que el efecto túnel de espín, un proceso que no involucra ningún intercambio de energía con el baño fonónico. Además, el ordenamiento dipolar a 39 mK parece bloquear la relajación al equilibrio haciendo aumentar  $\tau$  enormemente como comprobamos también en experimentos similares con el compuesto  $\text{ErW}_{10}$  [63]. Estos hechos intrigantes no tienen todavía una explicación clara y podrían estar relacionados con la emisión colectiva de fonones. El efecto túnel permitiría a los espines visitar distintas configuraciones a una velocidad  $\tau^{-1}$ . Algunas de estas configuraciones dipolares serían capaces de relajar eficientemente emitiendo un

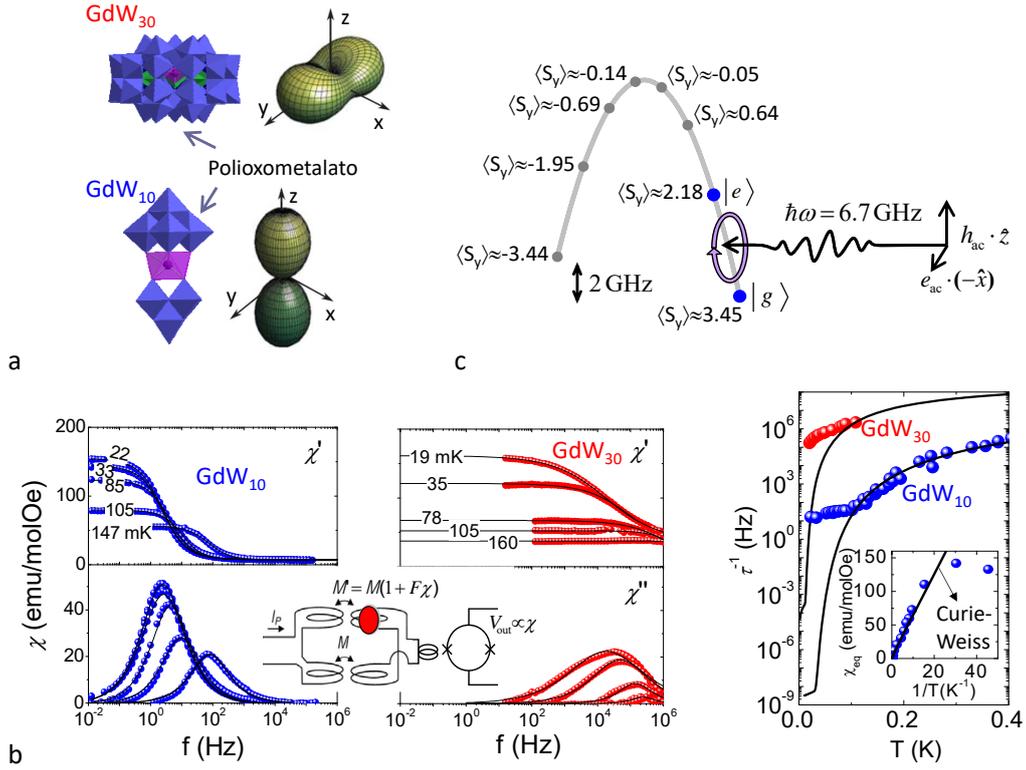


Figura 22: a: Vista esquemática de las moléculas GdW<sub>30</sub> y GdW<sub>10</sub>. El primero tiene anisotropía planar con eje fácil  $y$  mientras que el segundo es uniaxial a lo largo del eje  $z$  como se esquematiza en los diagramas de probabilidad de la derecha. b: Medidas de susceptibilidad ac real e imaginaria realizadas con el microsuscetómetro SQUID esquematizado en el inset. A la derecha se resume la dependencia térmica del tiempo de relajación  $\tau$  obtenido a partir de ajustes Cole-Cole de  $\chi'(f)$  y  $\chi''(f)$ . El inset muestra la susceptibilidad de equilibrio  $\chi_{eq}$  vs  $T$  evidenciando la buena termalización del baño de espines que es capaz de seguir la ley de Curie-Weiss hasta  $1/T_N = 1/39$  mK  $\sim 26$  mK<sup>-1</sup> cuando el orden dipolar bloquea este efecto. c: Esquema de niveles de energía para un campo  $B_{bias}^y = 10$  mT aplicado en la dirección  $y$ . Dos estados son accesibles con fotones de energía  $\hbar\omega = 6,7$  GHz y sirven para definir el qubit. El estado fundamental  $|g\rangle$  corresponde al espín apuntando mayoritariamente en la dirección  $y$ . El estado excitado  $|e\rangle$  corresponde al espín apuntando mayoritariamente en la dirección  $x$ .

fonón de manera colectiva [63].

Además de estas interesantes observaciones, las medidas de susceptibilidad magnética ac nos permitieron también verificar los niveles de energía de las moléculas. En el caso del GdW<sub>30</sub> obtuvimos valores muy prometedores para la implementación de estos iones como qubits de espín [67]. Esta molécula permite romper la degeneración de los dobletes fundamentales aplicando un pequeño campo de polarización de unos pocos mT a lo largo

del eje  $y$ . Por ejemplo, aplicando  $B_{bias}^y = 10$  mT serviría para desdoblar estos niveles 2 GHz, más que suficiente para garantizar la inicialización del qubit al 99.99% a 10 mK (ver Fig. 22c). Bajo estas circunstancias, es posible definir los estados del qubit fundamental  $|g\rangle$  y excitado  $|e\rangle$  accesibles usando fotones de  $\hbar\omega = 6,7$  GHz, compatibles con resonadores superconductores habituales para manipular y leer qubits. El acoplo magnético de qubits GdW<sub>30</sub> a circuitos superconductores se estudió también de manera teórica [47]. Estimamos que valores de  $g/2\pi \sim 50$  kHz por molécula serían alcanzables utilizando resonadores superconductores coplanares. De hecho, utilizando radicales libres, hemos obtenido valores experimentales muy esperanzadores que alcanzan  $g/2\pi \sim 1$  kHz por molécula [36]. Estos números subirían hasta  $G/2\pi \sim 200$  MHz para cristales de GdW<sub>30</sub>. El acoplo debe compararse con el tiempo de decoherencia ( $T_2$ ) de las moléculas que normalmente se mide en cristales donde las interacciones dipolares y la presencia de espines nucleares disminuyen enormemente  $T_2$ . Aún así, se han obtenido valores muy prometedores del orden de  $T_2 \sim 10$   $\mu$ s en condiciones no-ideales. Esto hace pensar que los tiempos de decoherencia de moléculas aisladas podrían alcanzar fácilmente el rango de los milisegundos como, de hecho, ocurre en defectos nitrógeno-vacante en diamante. De esta manera, el régimen de acoplo fuerte, i.e.,  $g/2\pi \sim 50$  kHz  $\gg 1/T_2 \sim 1$  kHz, sería alcanzable usando moléculas individuales. Por otra parte, el GdW<sub>30</sub> es enormemente interesante porque también podría albergar un qudit, es decir, tres qubits independientes [46]. Además, esta molécula presenta una elevada entropía magnética, lo que la convierte en una excelente candidata para refrigeración magnética de muy baja temperatura integrada en chips [71].

La segunda familia de SIMs que revisaremos consistía, realmente, en dos iones magnéticos acoplados formando un dímero. Buscábamos un buen candidato para formar puertas cuánticas o qugates de dos espines. Para ello, necesitábamos dos qubits de espín diferenciados y con cierta interacción entre ellos. Una de las puertas lógicas más prácticas es la versión cuántica de la puerta NOT controlada o CNOT. Esta, junto con las puertas de un solo qubit rotación (R) y Hadamard (H) forman un conjunto universal de qugates, capaces de ejecutar cualquier operación cuántica. La puerta CNOT invierte el estado de un qubit (diana) en función del estado del otro qubit (control). Su implementación requería añadir un requisito más a nuestro dímero: la asimetría. Esto es complicado en la práctica ya que la naturaleza tiende a favorecer la simetría. En colaboración con el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Barcelona pudimos estudiar un dímero de iones Dy en el

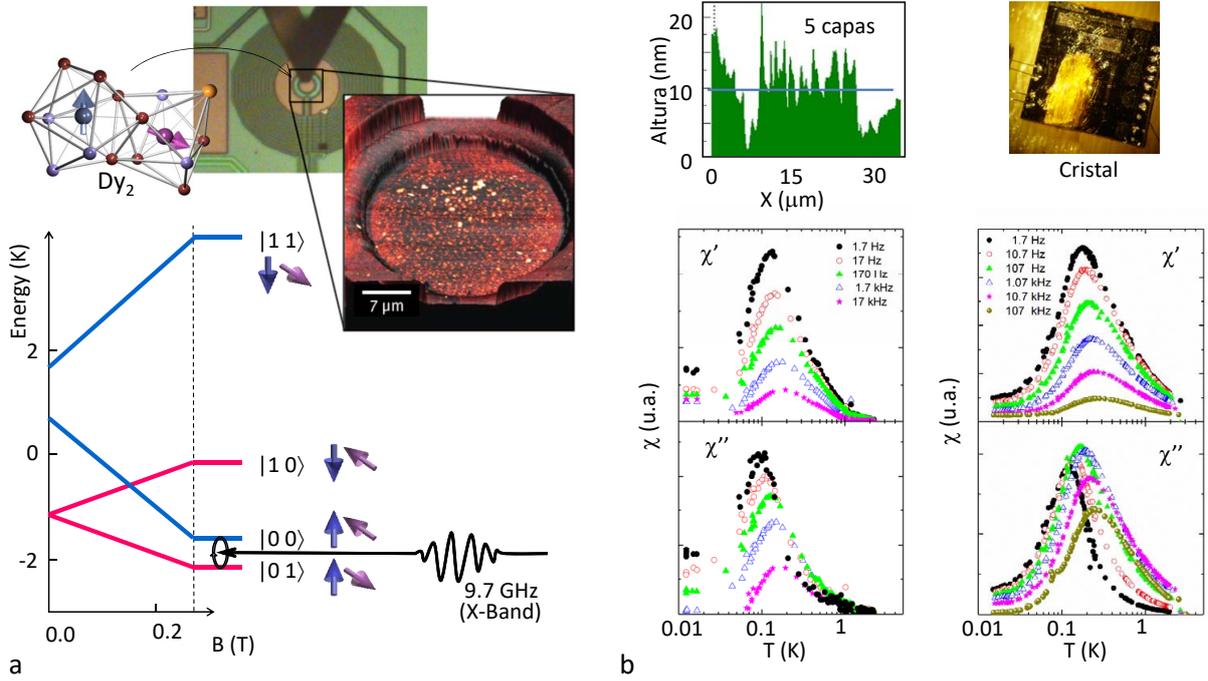


Figura 23: a: Molécula de  $Dy_2$ , los qubits tienen ejes de anisotropía magnética no colineales. El esquema de niveles de energía muestra un ejemplo para operar la molécula como puerta CNOT cuántica. Para campos de polarización  $B_{bias} = 0,28$  T y, usando fotones de la banda-X, es posible inducir la transición  $|01\rangle \rightarrow |00\rangle$  mientras que las otras quedan prohibidas. En el inset se muestra una imagen óptica del proceso de depósito *Dip Pen* de moléculas de  $Dy_2$  en el interior de la bobina captora del microSQUID junto con una imagen AFM de la muestra resultante. b: Medidas de susceptibilidad ac vs  $T$  realizadas para una muestra macroscópica y el depósito molecular fabricado por *Dip Pen*. Las medidas de AFM sobre este último muestran que la altura máxima de la capa corresponde a 5 moléculas. Las medidas de  $\chi'(f)$  y  $\chi''(f)$  obtenidas con la muestra cristalina y la capa molecular son formalmente idénticas.

que es posible combinar dos entornos de coordinación bien distintos (ver Fig. 23a). Esto hace que los espines exhiban anisotropías magnéticas diferentes dando lugar a un espectro de excitaciones anarmónico. De esta manera, es posible seleccionar una transición particular combinando un campo de polarización con la elección de la energía de la radiación. Por ejemplo, para  $B_{bias} = 0,28$  T y usando fotones de la banda-X, i.e., 9.7 GHz, sería posible inducir una única transición que deja intacto al qubit control e invierte el qubit diana si y solo si el qubit control está en estado  $|0\rangle$  (ver esquema en la Fig. 23a).

El dímero  $Dy_2$  fue estudiado en detalle con nuestros microsuscetómetros SQUID usando dos tipos de muestras: cristales macroscópicos adheridos a la superficie del sensor me-

diente grasa Apiezon y capas moleculares depositadas en superficie mediante *Dip Pen* en colaboración con miembros de nuestro instituto. Las muestras masivas sirvieron, en primer lugar, para determinar con precisión la asimetría de la molécula a través de medidas de susceptibilidad de equilibrio a muy bajas temperaturas [64]. En una segunda etapa, pudo comprobarse como las propiedades del Dy<sub>2</sub> se mantienen intactas al ser depositados en superficie. Para ello se usó la muestra que contenía, tan solo, 5 capas moleculares de Dy<sub>2</sub> como puede verse en las medidas AFM mostradas en la Fig. 23b. Las medidas de susceptibilidad ac realizadas fueron formalmente idénticas a los datos de  $\chi'(f)$  y  $\chi''(f)$  obtenidos con el monocristal (ver Fig. 23b). Estos experimentos demuestran la viabilidad de estructuras para computación cuántica basadas en iones moleculares en superficie.

## 6. Perspectiva

Hemos repasado la teoría detrás del funcionamiento de los sensores nanoSQUID para poder entender su (todavía) escaso uso práctico en el estudio de magnetismo en la nanoescala. Hemos repasado también en detalle los ejemplos más relevantes de sensores y medidas experimentales en los que he tenido la suerte de participar. Espero que el enorme potencial de esta técnica haya quedado claro y que este trabajo sirva para que otros investigadores la conozcan y la apliquen. Todavía queda mucho por hacer en este campo. Sería especialmente deseable explotar las capacidades de los sensores SQUID para operar en un amplio ancho de banda que cubre desde el dc hasta el THz. Esto daría acceso al estudio de todo tipo de procesos magnéticos: dc (inversión magnética asistida por fluctuaciones térmicas), mili-microsegundos (velocidad actual de las cabezas lectoras magnéticas inductivas, tasas de relajación en espines moleculares y efecto túnel), nano - 100 picosegundos (frecuencias características de excitaciones magnéticas y procesos de relajación) hasta los picosegundos (ondas de espín o dinámica inducida por láser). Existen distintas aproximaciones dirigidas a este objetivo. Especialmente interesantes son la lectura dispersiva de sensores nanoSQUID, las técnicas estroboscópicas basadas en la transición del dispositivo al estado disipativo o el acoplo directo de anillos nanoSQUID a circuitos de radiofrecuencia. Todas estas técnicas requerirán de un importante esfuerzo para hacerlas accesibles a la comunidad científica general y así poder sacar el máximo partido de la magnetometría y susceptometría nanoSQUID.

## 7. APÉNDICE: Otras aplicaciones del efecto Josephson

Este artículo se ha centrado en el uso del efecto Josephson para hacer detección ultrasensible de banda ancha de pequeñas poblaciones de espines y nanopartículas magnéticas. En este apéndice repasaremos cuatro propiedades peculiares del efecto Josephson y sus aplicaciones: el efecto Josephson ac, la fuerte no-linealidad de la inductancia Josephson, la posibilidad de modular esta inductancia eléctricamente y la existencia de transporte coherente de electrones desapareados.

### 7.1. La unión Josephson irradiada: el patrón del Voltio

El modelo RCSJ nos puede ayudar a comprender el comportamiento de una unión Josephson sometida a una excitación ac (en voltaje o en corriente). Nos centraremos en el caso de una unión sobreamortiguada ( $\beta_c \ll 1$ ) que se polariza con una corriente alterna sobre un nivel dc que aumenta desde cero, i.e.,  $I = I_{dc} + I_{ac} \sin \omega_{ac} t$ , donde  $I_{ac}$  es la amplitud de la modulación. Podemos imaginar cómo el potencial ondulado inclinado oscila también entre dos valores correspondientes a  $I = I_{dc} + I_{ac}$  e  $I = I_{dc} - I_{ac}$  (ver inset en la Fig. 24a). Para valores de la corriente tal que  $I_{dc} + I_{ac} \leq I_0$ , la fase permanece atrapada en un mínimo del potencial y el voltaje resultante es  $V = 0$ . Pensemos en lo que sucede en el momento en el que  $I_{dc} + I_{ac} > I_0$ . Bajo estas circunstancias, la partícula quedará atrapada o se deslizará de manera alterna durante el periodo de oscilación  $T_{ac} = 2\pi/\omega_{ac}$ . Habrá valores particulares de  $V$  donde el movimiento de la partícula se sincronizará con la modulación  $\sin \omega_{ac} t$ , haciendo que la partícula salte de un mínimo metaestable al siguiente ( $\partial\varphi = 2\pi$ ) en cada periodo de oscilación ( $\partial t = T_{ac}$ ). Es decir, el cambio de fase será precisamente:

$$\dot{\varphi} = \frac{\partial\varphi}{\partial t} = \frac{2\pi}{T_{ac}} = \omega_{ac} = \frac{2\pi}{\Phi_0} V.$$

Conforme aumente la corriente  $I_{dc}$ , la partícula será capaz de saltar sucesivos pozos de potencial. Podemos calcular el voltaje promedio para el caso general en el que la partícula salta  $n$  pozos:

$$V_n = n \frac{\Phi_0}{2\pi} \omega_{ac} = n \frac{f_{ac}}{483,6 \text{ GHz/mV}}.$$

Para estos valores de  $V_n$  el movimiento de la partícula está sincronizado con la corriente de polarización ac. Esta sincronización no ocurre para un único valor de  $I_{dc}$  sino durante un intervalo de la variación de  $I_{dc}$ . La amplitud  $I_{ac}$  determina el tamaño de este intervalo haciéndolo oscilar al aumentar  $I_{ac}$ .

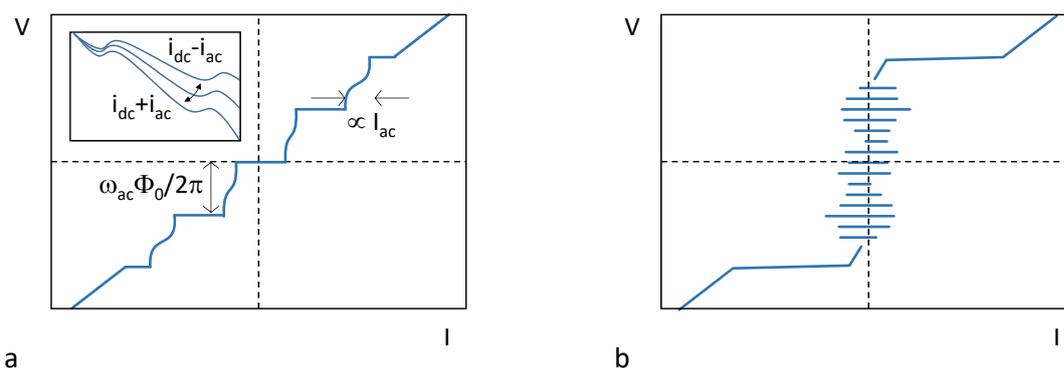


Figura 24: Características IVC para una unión irradiada con microondas en régimen sobreamortiguado (a) y subamortiguado (b). El inset en el panel a muestra la modulación del potencial ondulado inclinado bajo corriente alterna.

Este comportamiento resulta en la aparición de una serie de escalones en voltaje (ver Fig. 24a) conocidos como escalones de Shapiro que son enormemente útiles en metrología [102, 118]. Se suelen utilizar series de cientos de uniones Josephson sin resistencia de carga operadas en el límite subamortiguado ( $\beta_C \gg 1$ , i.e.,  $\omega_c > \omega_p$ ) que producen curvas IVC histeréticas donde los saltos de Shapiro cruzan el eje  $I = 0$  (ver Fig. 24b). En este caso, conviene ser cuidadosos con la elección de la frecuencia. Para obtener saltos de Shapiro estables en el caso subamortiguado, es necesario que  $\omega_{ac} > \omega_p$ . También habrá un límite superior a la frecuencia ya que valores crecientes de  $\omega_{ac}$  requieren valores crecientes de  $I_{ac}$ . Esto es así debido a que la capacidad característica de la unión actúa como un cortocircuito para frecuencias demasiado elevadas. El hecho de que  $V_n$  dependa solo de constantes fundamentales y de la frecuencia de excitación (que puede conocerse con muchísima precisión), convierte a la unión Josephson en un estupendo estándar del Voltio.

## 7.2. Efectos cuánticos en circuitos Josephson: los qubits superconductores

El efecto Josephson es una manifestación macroscópica de la naturaleza cuántica de la superconductividad. Existen además otros efectos, llamados efectos cuánticos secundarios, que surgen de la naturaleza cuántica de los circuitos eléctricos en sí mismos. Estos efectos solo son observables a muy bajas temperaturas, cuando la energía térmica es menor que la separación entre niveles. Debido a la anarmonicidad del espectro energético de un circuito Josephson y, trabajando a temperaturas lo suficientemente bajas, es posible observar y explotar la cuantización de los niveles de energía. Esto ha dado lugar al desarrollo de

qubits superconductores.

El Hamiltoniano de un circuito cuántico cuenta con una parte cinética  $K$  y otra potencial  $U$ . La energía cinética se identifica con la energía de carga en un condensador. Es decir, la energía de la carga extra en un electrodo del condensador con respecto al otro, debido a la existencia de una diferencia de potencial ( $V = Q/C$ ). Consideremos una unión Josephson subamortiguada con corriente de polarización  $I = 0$ . Cuando introducimos el modelo RCSJ vimos que este circuito equivale a considerar una partícula de masa equivalente  $m = (\hbar/2e)^2 C$  atrapada en el mínimo de un potencial  $U_J = E_{J0}(1 - \cos \delta)$ . Así, escribimos la energía cinética como:

$$K = \frac{1}{2} C V^2 = \frac{Q^2}{2C} = \left( \frac{\hbar}{2e} Q \right)^2 \frac{1}{2(\hbar/2e)^2 C} = \frac{p^2}{2M}$$

Podemos identificar fácilmente el operador momento como  $(\hbar/2e)Q$  lo que nos permite hacer el cambio de notación:

$$\frac{\hbar}{2e} Q \rightarrow i\hbar \frac{\partial}{\partial \delta}$$

Finalmente, el Hamiltoniano de una simple unión Josephson queda:

$$(36) \quad H = -4E_C \frac{\partial^2}{\partial \delta^2} + E_{J0}(1 - \cos \delta),$$

con  $E_C = e^2/2C$  la energía de carga de la unión. De aquí, se deducen las relaciones de conmutación:

$$(37) \quad \left[ \delta, \frac{\hbar}{2e} Q \right] = i\hbar, \quad \text{o bien,} \quad \left[ \frac{\Phi_0}{2\pi} \delta, Q \right] = i\hbar.$$

Es decir, la fase (o flujo) y la carga son variables conjugadas igual que la posición y el momento o la energía y el tiempo.

En vista del Hamiltoniano 36 podemos identificar dos regímenes.

*Régimen de fase*  $E_c \ll E_{J0}$

En el régimen de fase predomina el término  $\cos \delta$ . La minimización de este término se consigue cuando la fase se aproxima a  $\delta = 2\pi n$ , quedando fija y bien definida en un mínimo del potencial ondulado. Esto, inevitablemente, lleva a una gran indefinición en la carga (ver eq. 37). Esto se entiende también intuitivamente fijándonos en que la energía de carga es

muy baja, es decir, los pares de Cooper pueden fluctuar fácilmente entre ambos electrodos superconductores.

En ausencia de corriente de polarización, la partícula se encuentra atrapada en un pozo sinusoidal. En primera aproximación, podemos sustituir este potencial  $U_J$  por una función parabólica. Esto resulta en una serie de niveles equiespaciados como en un oscilador armónico  $E_n = \hbar\omega_p(n + \frac{1}{2})$ , donde, recordemos,  $\hbar\omega_p = \hbar\sqrt{\frac{2\pi}{\Phi_0} \frac{I_0}{C}} = \sqrt{8E_C E_{J_0}}$ . Estos niveles corresponden a la partícula oscilando con distintos valores cuantizados de la amplitud. Además, la altura del potencial es  $2E_{J_0} \gg E_c$ . Es decir, se tiene que la altura del potencial es mucho mayor que la separación entre niveles, i.e.,  $2E_{J_0} \gg \hbar\omega_p$ . En una unión típica de Nb/Al-AlO<sub>x</sub>/Nb (donde la densidad de corriente crítica es  $\sim 100 - 1000$  A/cm<sup>2</sup> y la capacitancia por unidad de área es  $10^{-5}$  F/cm<sup>2</sup>) la separación de niveles expresada en grados kelvin es  $\sqrt{8E_C E_{J_0}}/k_B \sim 1$  K. Es decir, trabajando con uniones Josephson a temperaturas de helio líquido, tenemos que la separación de niveles cuánticos es mucho menor que la altura del potencial y que la temperatura, con lo que la descripción clásica que hemos hecho hasta ahora será suficiente.

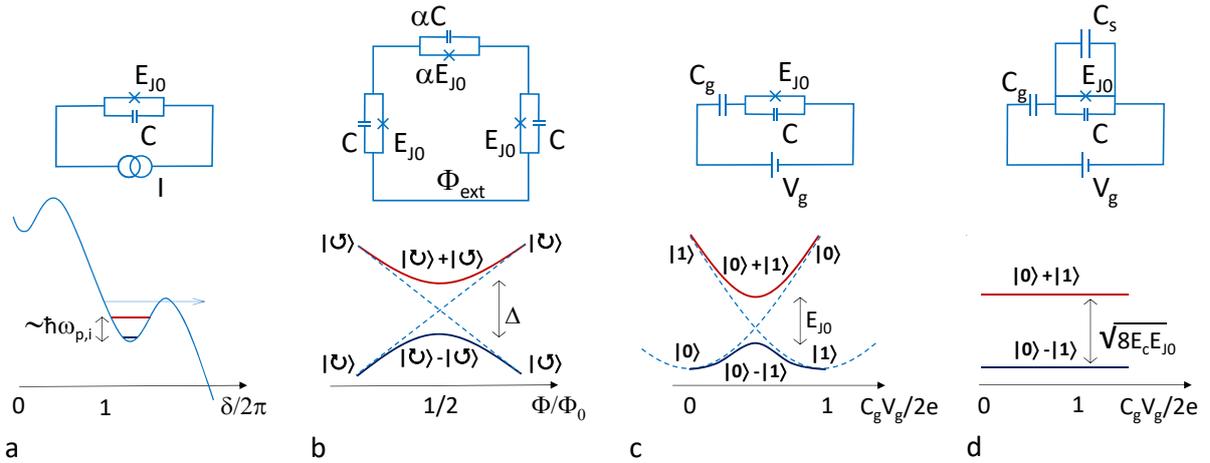


Figura 25: Representación esquemática de distintos tipos de qubits basados en uniones Josephson y sus respectivos niveles de energía. a: Unión Josephson polarizada en corriente o qubit de fase. b: Anillo superconductor interrumpido por tres uniones Josephson o qubit de flujo. c: Isla superconductora (caja de pares de Cooper) acoplada capacitivamente a una fuente de voltaje o qubit de carga. d: Caja de pares de Cooper cortocircuitada por un capacitor o qubit transmon.

Sin embargo, también es posible explotar la naturaleza cuántica y anarmónica de la unión Josephson simplemente polarizándola con una corriente muy próxima a la corriente

crítica (ver Fig. 25a). De esta manera, la altura del potencial  $\Delta U_J \sim E_{J0}(4\sqrt{2}/3)(1 - I/I_0)^{3/2}$  se reduce considerablemente, haciéndose comparable a la separación entre niveles  $\hbar\omega_{p,i} = \sqrt{8E_C E_{J0}}(1 - I^2/I_0^2)^{1/4}$ . En uniones típicas de Nb/Al-AlO<sub>x</sub>/Nb con dimensiones laterales de 1–5  $\mu\text{m}$  se obtiene  $E_{J0}/h \sim 10^3 - 10^4$  GHz y  $E_c/h \sim 10^{-2} - 10^{-1}$  GHz. Es decir, polarizando la unión con corrientes  $I/I_0 \sim 0,95 - 0,99$ , obtenemos  $\hbar\omega_{p,i} \sim 10$  GHz con unos  $\Delta U_J/\hbar\omega_{p,i} \sim 3 - 5$  niveles dentro del pozo de potencial. Además, con esto conseguimos que la fase quede muy próxima al valor  $\delta \sim n\pi/2$  y que, por tanto, la inductancia Josephson efectiva dependa muy fuertemente de  $\delta$ . En este caso, la forma del potencial  $U_J$  se aleja mucho de un potencial cuadrático con lo que la anarmonicidad se maximiza. Esto resulta en niveles de energía bien diferenciados lo que nos permite operar la unión como un sistema de dos niveles (qubit de fase [76]), con la corriente de polarización como parámetro de control.

Una versión más sofisticada del qubit de fase es el qubit de flujo [85], que también opera en el régimen  $E_c \ll E_{J0}$ . Un qubit de flujo consiste en un anillo superconductor interrumpido por una unión Josephson o, en una versión mejorada, tres uniones Josephson (ver Fig. 25b). Dos de estas uniones son nominalmente idénticas mientras que la tercera es más pequeña, resultando en una energía Josephson  $\alpha E_{J0}$  y capacidad  $\alpha C$ , donde  $0,5 < \alpha < 1$ . Las diferencias de fase en las tres uniones están ligadas por la condición de cuantización del flujo, lo que permite expresar el potencial en función de dos diferencias de fase efectivas  $\delta_{\pm} = (\delta_1 \pm \delta_2)/2$ , eliminando la dependencia de  $\delta_3$ . Haciendo esto para  $\Phi_{ext} = \Phi_0/2$ , se observa que el potencial bidimensional tiene forma de “cartón de huevos” cuando lo representamos en función de  $\delta_+$  y  $\delta_-$ . Para el caso  $\delta_+ = \delta_-$ ,  $U_J$  toma la forma de un doble pozo con mínimos degenerados que corresponden a los estados clásicos de corriente circulante a derechas o a izquierdas. En el punto de degeneración  $\Phi_{ext} = \Phi_0/2$ , el efecto túnel cuántico entre estados a ambos lados de la barrera resulta en la ruptura de la degeneración. Se abre un gap de energía  $\Delta$  que separa el estado de superposición simétrica de corrientes circulantes y el estado de superposición antisimétrica (estados tipo gato de Schrödinger, también llamados *sweet points*). Estos estados forman un sistema de dos niveles muy conveniente, ya que la derivada de la energía es nula en el punto de degeneración, aumentando la insensibilidad del qubit frente al ruido. En este tipo de qubits, el flujo externo actúa como parámetro de control.

*Régimen de carga  $E_c \gg E_{J0}$*

Cuando el tamaño de la unión Josephson se reduce a la escala nanométrica (dimensiones laterales  $\sim 100$  nm), la energía de carga es mayor que la energía de acoplo Josephson entre los dos electrodos. Bajo estas circunstancias, el termino dominante es  $\partial/\partial\delta$ . Es decir, en este régimen, la minimización de la energía implica una función de onda constante en fase  $\delta$ . Además, todos los valores de la fase serán igualmente probables lo que nos lleva a una situación con una gran indefinición en la fase. Como consecuencia, el número de pares de Cooper en los electrodos superconductores estará bien definido. Operando a bajas temperaturas  $k_B T \ll E_C$  y usando uniones con resistencia mayor que el cuanto de resistencia  $R_Q = h/e^2 \approx 26$  k $\Omega$ , el sistema se encontrará en el régimen de bloqueo de Coulomb. Es decir, los pares de Cooper atravesarán la barrera de uno en uno.

En esta idea se basan los qubits de carga o *Cooper Pair Box* [15] (ver Fig. 25c). Estos qubits consisten en una pequeña isla superconductora unida mediante una unión Josephson a un reservorio superconductor. El tamaño reducido de esta isla hace que la introducción o extracción de pares de Cooper individuales se traduzca en cambios de energía apreciables. Además, la unión se polariza en voltaje mediante un condensador. Este voltaje sirve como parámetro de control. Normalmente se usa un valor que permite trabajar en el punto de degeneración o *sweet point*. Gracias al acoplo Josephson, la degeneración clásica de los estados con cero y un par de Cooper se rompe. Se abre así un gap  $\Delta$  entre los estados correspondientes a las combinaciones simétrica y antisimétrica que representan los estados del qubit de carga. Típicamente, se emplean uniones con áreas de  $\sim 100 \times 100$  nm<sup>2</sup> ( $C \sim$  fF), resultando en  $E_{J_0}/h \sim E_c/h \sim \Delta/h \sim 10$  GHz.

Este tipo de qubits es muy sensible a pequeñas fluctuaciones de carga, como las producidas por la presencia de electrones desapareados o cuasipartículas. Para evitar este problema se introdujo el transmon [54] (del inglés, *transmission line shunted plasma oscillation qubit*). El transmon es un qubit de carga operado en régimen  $E_c \ll E_{J_0}$ . Esto se consigue disminuyendo la energía de carga por medio de un condensador (interdigital) acoplado en paralelo a la unión (ver Fig. 25d), alcanzando valores típicos de  $E_c/E_{J_0} = 50$ . Este aumento de la energía de acoplo entre estados de carga distinta hace que el desdoblamiento de niveles entre las funciones de onda simétrica y antisimétrica se haga independiente del voltaje de control e insensible al ruido de carga.

### 7.3. La inductancia no lineal de la unión Josephson: amplificadores paramétricos

Un niño columpiándose en el parque mueve su cuerpo adelante y atrás para ampliar el balanceo. Este movimiento tiene como consecuencia la variación de su centro de masas y, por tanto, de la frecuencia característica del columpio. El niño hace este movimiento al doble de la frecuencia natural del columpio consiguiendo así amplificación paramétrica de la amplitud de su oscilación. Cualquier resonador que permite transitar energía entre variables (e.g., momento y velocidad o campo eléctrico y magnético) y, cuya frecuencia característica puede ser variada mediante un parámetro externo, es capaz de producir amplificación paramétrica.

Nos fijamos ahora en un resonador  $LC$  ideal. La energía transita entre el condensador y el inductor a la frecuencia característica del circuito  $\omega_{LC} = \frac{1}{\sqrt{LC}}$ . Si añadimos disipación en forma de un resistor  $R$  en serie, mantendremos intacta la frecuencia característica pero la amplitud de oscilación disminuirá con el tiempo, según la tasa de amortiguamiento  $\kappa$ . Esto puede cuantificarse con el factor de calidad del resonador  $Q = \frac{\omega_{LC}}{\kappa} = \frac{\omega_{LC}}{BW}$ . Aquí,  $BW$  es el ancho de banda, i.e., la anchura en frecuencia del máximo de la resonancia en potencia a media altura ( $1/\sqrt{2}$  en corriente). Un inductor o un capacitor modulable permitirían, por tanto, realizar amplificación paramétrica usando circuitos  $LC$ . De hecho, los primeros amplificadores paramétricos electrónicos se basaron en el uso de diodos de capacidad variable (varactores). Más recientemente, el auge de las tecnologías cuánticas ha revivido la necesidad de realizar amplificación en el límite cuántico. Además, los amplificadores deben colocarse lo más cerca posible de circuitos cuánticos superconductores operados a unos pocos milikelvin, donde la potencia de un refrigerador de dilución es capaz de disipar solamente unos pocos  $\mu\text{W}$ . Para superar estos obstáculos, nacen los amplificadores paramétricos basados en uniones Josephson (JPA, del inglés, *Josephson Parametric Amplifier*) [5]. Estos dispositivos proporcionan ganancias modestas de 10 – 20 dB pero lo hacen a mínima potencia y, lo que es más importante, sin añadir ruido a la señal. Teóricamente, un JPA añade el ruido equivalente a  $1/2$  fotón (de energía  $\hbar\omega$ ). En la práctica, las pérdidas entre el circuito y el JPA aumentan esta cantidad hasta 1 – 4 fotones. Este número se debe comparar con el ruido introducido por amplificadores de estado sólido basados en transistores de alta movilidad de electrones (HEMT, del inglés, *High Electron Mobility Transistor*) que asciende a más de 20 fotones. Considerando que las señales que se obtienen de circuitos cuánticos superconductores son de tan solo unos pocos fotones, se comprende fácilmente la importancia del JPA y sus variantes.

En la Sección 2 vimos que una unión Josephson es un inductor no lineal dependiente de la corriente:

$$(38) \quad L_J(I) = \frac{L_{J0}}{\cos \delta} = \frac{L_{J0}}{\sqrt{1 - I^2/I_0^2}},$$

con  $L_{J0} = \frac{\Phi_0}{2\pi I_0}$ . Cuando  $I \ll I_0$ , esta relación se reduce a  $L_J(I) \approx L_{J0}(1 + \frac{1}{2}(I/I_0)^2)$ , donde se evidencia la relación cuadrática  $L_J(I) \propto I^2$ . Si conectamos dos uniones Josephson en paralelo obtendremos una inductancia dependiente del flujo magnético (ver Fig. 26a). Si nos centramos en el caso  $I \ll I_0$  y, considerando que la inductancia del anillo es mucho menor que la inductancia Josephson (i.e.,  $\beta_L = \frac{1}{\pi} \frac{L}{L_{J0}} \ll 1$ ), obtenemos:

$$(39) \quad L_{SQ}(\Phi) = \frac{L_{J0}}{2 \left| \cos \left( \frac{\pi \Phi}{\Phi_0} \right) \right|}.$$

Asumiendo una polarización en flujo dc  $\Phi_{dc}/\Phi_0 = 1/4$  y variaciones pequeñas del flujo ac  $\Phi \ll \Phi_0$ , la eq. (39) se puede aproximar a  $L_{SQ}(\Phi) \approx L_{J0}/\sqrt{2}(1 + \pi\Phi/\Phi_0)$ , donde se evidencia la relación lineal  $L_{SQ}(\Phi) \propto \Phi$ . Estas dos ecuaciones nos revelan el potencial de las uniones Josephson para producir amplificadores paramétricos criogénicos.

La Fig. 26b muestra un esquema básico de un JPA operado en reflexión. Una línea de transmisión se conecta directamente (o bien capacitivamente o inductivamente) a un resonador  $LC$  donde el inductor es sustituido por un SQUID. En ausencia de modulación, este circuito tiene una frecuencia característica  $f_0$  sintonizable mediante un flujo. Es decir,  $f_0(\Phi)$  puede afinarse utilizando un flujo dc acoplado al SQUID, proporcionando mucha flexibilidad (ver Fig. 26a). La señal que se desea amplificar ( $f_s$ ) se introduce por la línea de transmisión. La modulación de la inductancia Josephson se consigue mediante una señal de bombeo ( $f_p$ ) en forma de flujo magnético ac que atraviesa el anillo SQUID. Si la señal  $f_s$  coincide con  $f_0$  y bombeamos exactamente al doble de la frecuencia de resonancia, i.e.,  $f_p = 2f_0$ , la energía será transferida entre  $f_p$  y  $f_s$ , amplificando esta última (o deamplificando). Es fácil comprender que este proceso depende fuertemente de la fase entre  $f_s$  y  $f_p$  ya que solo se obtiene amplificación si el bombeo tiene lugar en el momento adecuado. Esto puede entenderse si imaginamos el proceso de amplificación como una modulación periódica del potencial de energía magnética en el inductor  $U_M(t) = I^2 L_{SQ}(t)/2$ . Tal y como se representa en la Fig. 26c, la amplitud de oscilación de una partícula atrapada en dicho potencial se aumenta si la inductancia comienza a crecer justo en el punto de máxima carga en el

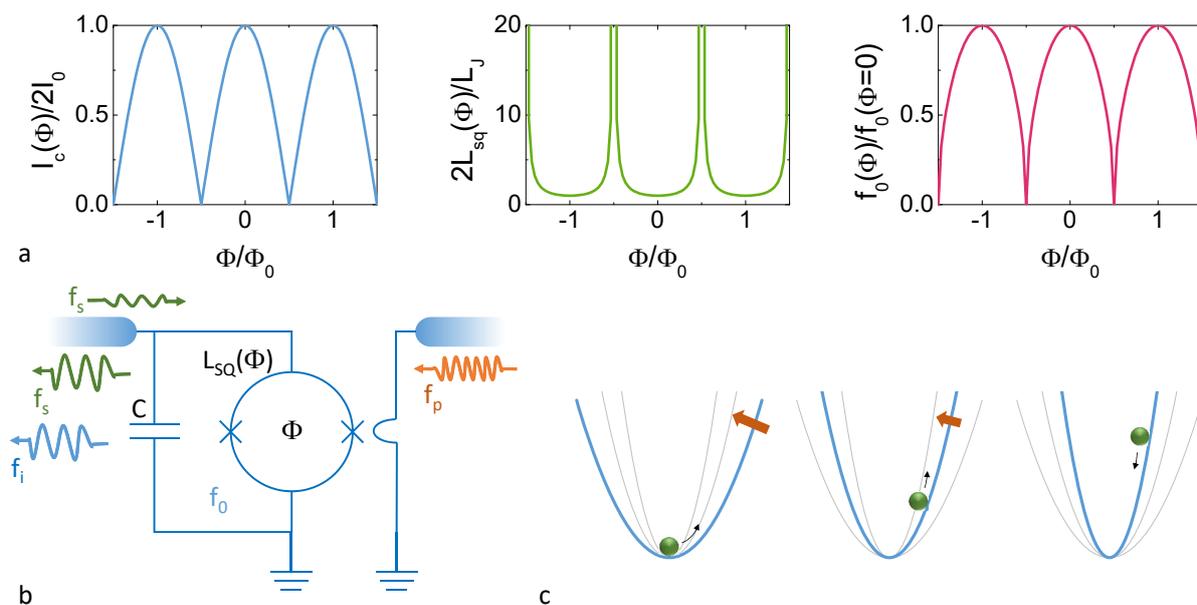


Figura 26: a: El flujo magnético que atraviesa un anillo SQUID permite modular su corriente crítica  $I_c(\Phi)$  y su inductancia efectiva  $L_{SQ}(\Phi)$ . Cuando este elemento se coloca en paralelo a un condensador, se obtiene un resonador de frecuencia  $f_0(\Phi)$  modulable. b: Esquema básico de un amplificador paramétrico Josephson basado en modulación de flujo (dos puertos). En un proceso de mezcla de tres ondas se bombea aproximadamente al doble de la frecuencia característica  $f_p \sim 2f_0$ . Un flujo magnético dc se utiliza para afinar  $f_0$ . Una alternativa sería utilizar una unión simple atravesada por una corriente que modula su inductancia  $L_J(I) \propto I^2$ . Esta dependencia cuadrática permite hacer amplificación paramétrica bombeando a la frecuencia característica  $f_p \sim f_0$  en un proceso de mezcla de cuatro ondas. c: Esquema básico de amplificación paramétrica en un potencial cuadrático. La energía se intercambia entre la componente cinética y la componente potencial que se modula al doble de la frecuencia característica, consiguiendo la amplificación de la amplitud de oscilación.

capacitor (energía cinética máxima, i.e., partícula en el fondo del potencial). El máximo de la inductancia debe corresponder al punto de mínima carga en el capacitor (energía cinética mínima).

Existen infinidad de variaciones de este esquema fundamental que acabamos de presentar, denominado amplificador paramétrico degenerado coherente en fase. Cuando  $f_s$  no es exactamente igual a  $f_0$  sino que se encuentra dentro de su ancho de banda, el circuito también permite amplificar la señal, con la aparición extra de una banda lateral amplificada (denominada *idler*). La condición para obtener amplificación es, en este caso,  $f_p = f_s + f_i$ . Este esquema no es coherente en fase y resulta en amplificación de ambas cuadraturas con

un ruido equivalente añadido de 1/2 fotón. La ventaja del JPA coherente en fase es que  $f_s = f_i$  de manera que las fluctuaciones de ruido en ambas señales están correlacionadas y se pueden hacer interferir destructivamente. Con esto se logra introducir cero fotones de ruido en la señal, con la desventaja de poder amplificar solamente una cuadratura (e.g., la fase) y de requerir una electrónica más elaborada para garantizar coherencia de fase entre  $f_p$  y  $f_s$ .

El uso de JPA está muy extendido pero sufre de varias desventajas. La primera es su operación en modo reflexión que obliga al uso de circuladores criogénicos. Además, la potencia de entrada está enormemente limitada ( $\lesssim -110$  dB) por el uso de uniones Josephson. Por último, el ancho de banda es enormemente reducido alcanzando solo unos pocos  $\sim 10$  MHz. Para aliviar estos problemas, recientemente se han introducido los llamados *Josephson traveling-wave parametric amplifier*. Estos consisten en una línea de transmisión altamente no-lineal, lo que se consigue utilizando un elevado número de uniones Josephson en serie. Estos amplificadores son más complicados de diseñar y fabricar pero tienen otras importantes ventajas como la direccionalidad (lo que permite evitar el uso de circuladores), la potencia de entrada es ligeramente mayor que los JPA y, lo que es más importante el ancho de banda alcanza varios GHz.

#### 7.4. El término $\cos \delta$ : caloritrónica coherente

En su derivación original, Josephson utilizó el formalismo del Hamiltoniano de transferencia para calcular la corriente túnel en una unión débil tipo SIS. Esta aproximación utiliza una matriz de transición para calcular las probabilidades de creación/destrucción de portadores de carga a ambos lados de la barrera, es decir, es una teoría microscópica. Josephson obtuvo que la corriente que atraviesa una unión débil polarizada en voltaje  $V$  a temperatura  $T$  tiene tres contribuciones [118]:

$$(40) \quad I(V, T, t) = I_{qp}(V, T) + I_J(V, T) \sin \delta(t) + I_1(V, T) \cos \delta(t).$$

Aquí,  $I_{qp}$  es la corriente de electrones desapareados o cuasipartículas. Este término es una corriente continua y disipativa que se anula para valores de voltaje dentro del gap, i.e.,  $|V| < 2\Delta/e$ . El segundo término es la supercorriente o corriente de pares de Cooper no disipativa que ya hemos visto.  $I_J(V, T)$  depende del voltaje aplicado a la unión, exhibiendo una singularidad para  $|V| = 2\Delta/e$  llamada pico de Riedel. Esta corriente es distinta de

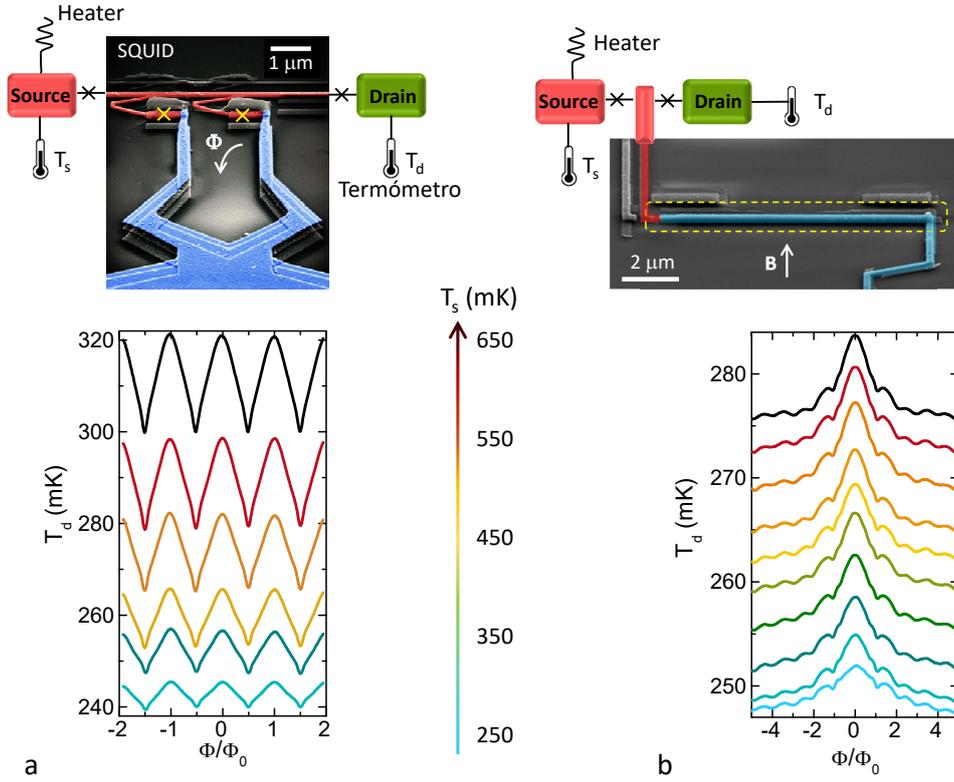


Figura 27: Transporte de calor en uniones Josephson. La figura muestra la versión térmica de un SQUID (a) y una unión Josephson alargada (b). En la parte superior se ven las imágenes SEM de los dispositivos junto con el esquema eléctrico de medida. En la parte inferior vemos los patrones de difracción térmicos de ambas estructuras.

cero incluso para  $V = 0$  cuando  $I_J(0, T) = I_0$ , i.e., la corriente crítica de la unión Josephson. Finalmente, el tercer término es bastante especial. Al igual que  $I_{qp}$ ,  $I_1$  se anula para valores de voltaje dentro del gap, i.e.,  $|V| < 2\Delta/e$ . También implica transporte de cuasipartículas, es decir, es una componente de corriente disipativa. Al mismo tiempo depende de la densidad de estados de los pares de Cooper y de la diferencia de fase invariante de gauge a ambos lados de la barrera  $\delta(t)$ . Este término se interpreta como la componente de cuasipartículas que atraviesan la barrera producto de la creación/destrucción de pares de Cooper. Por este motivo, conserva cierta coherencia de fase. La observación experimental de  $I_1$  (y su signo) no estaba de acuerdo con las previsiones teóricas por lo que fue objeto de mucha controversia cayendo posteriormente en el olvido.

En un experimento reciente [35, 69], pudimos observar la existencia de un efecto ínti-

mamente relacionado con el término  $\cos \delta$ . En concreto, utilizamos el calor disipado por las corrientes de cuasipartículas en uniones Josephson. Para ello, fabricamos la versión térmica de un SQUID convencional y de una unión Josephson alargada y fuimos capaces de observar la modulación de la corriente de calor  $\dot{Q}$  que viene dada, respectivamente, por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}\dot{Q} &= 2\dot{Q}_{qp} - 2\dot{Q}_1 \left| \cos \left( \frac{\pi\Phi}{\Phi_0} \right) \right|, \\ \dot{Q} &= \dot{Q}_{qp} - \dot{Q}_1 \left| \left( \frac{\text{sen } \pi\Phi/\Phi_0}{\pi\Phi/\Phi_0} \right) \right|.\end{aligned}$$

A diferencia del término  $I_1$ , la componente  $\dot{Q}_1$  no se anula para  $V = 0$  y es, por tanto, observable en un experimento en el cual la unión Josephson es polarizada en temperatura. Además, el signo de  $\dot{Q}_1$  implica que una pequeña porción de la corriente de calor se transmite del foco caliente al foco frío.

En el experimento, conectamos los dispositivos a un electrodo de temperatura conocida (*source*) y a otro electrodo (*drain*) cuya temperatura se determinó *in-situ* utilizando termómetros basados en uniones NIS (metal normal - aislante - superconductor). En el caso del SQUID térmico, observamos una modulación de la temperatura resultante en el *drain* tipo  $T_d \propto |\cos(\pi\Phi/\Phi_0)|$ , con  $\Phi$  el flujo magnético que atraviesa el anillo. En el caso de la unión Josephson larga, se obtuvo un patrón de difracción muy similar al conocido patrón de Fraunhofer que resulta cuando la luz difracta por una rendija ( $T_d \propto |\text{sinc}(\pi\Phi/\Phi_0)|$ , con  $\Phi$  el flujo magnético que atraviesa la unión). Estos experimentos sirvieron para demostrar el potencial de los circuitos Josephson para controlar el transporte de calor a temperaturas criogénicas y dieron lugar al nacimiento de la caloritrónica coherente [31].

## 8. Agradecimientos

En primer lugar agradezco a la Real Academia de las Ciencias de Zaragoza por haber pensado en mí para este reconocimiento. También gracias a Fernando Luis y a Javier Sesé por haberme enseñado todo. Son muchas las personas que han participado en los experimentos aquí mostrados, me disculpo si olvido algún nombre: Enrique Burzurí, Agustín Camón, David Zueco, Anabel Lostao, Rocío de Miguel, Ana Repollés, Chiara Carbonera, Cristina Piquer, Juan Bartolomé, Marco Evangelisti, Conrado Rillo, Marisa Bonilla, Mark Jenkins, Olivier Roubeau, Guillem Aromí, Oscar Montero, Pablo Alonso, Jesús Martínez,

Ignacio Gimeno, David García Pons, Jorge Pérez, Victor Rollano, Sergio Martínez, Rosa Córdoba, José María de Teresa, Cesar Magén, Javier Pablo, Luis Alfredo Rodríguez, Etienne Snoeck, Christof Schlegel, Fabrizio Moro, Joris van Slageren, Eugenio Coronado, Carlos Martí-Gastaldo, Modesto Clemente, Salvador Cardona-Serra, Dani Ruiz-Molina, Elena Bellido, Thomas Schurig, Dietmar Drung, Joern Beyer, Diego Gella, Daniel Bothner, Benedikt Müller, Tobias Schwarz, Boris Gross, Dieter Koelle, Reinhold Kleiner, Oliver Kieler, Viacheslav Morosh, Jianxin Lin, Ana Arauzo, Enrique Guerrero, Fernando Gómez, Marta Castrillo, Miguel Gabal, Ángel López, Pedro Téllez, Laura Casado, Isabel Rivas, Francesco Giazotto, Lucia Sorba, Mario Amado, Antonio Fornieri, Juan José Mazo. Todos ellos deberían ser co-autores de este trabajo. Les agradezco enormemente su apoyo y, en muchos casos, amistad. Gracias a Esteban, Iván, Lucía y Lorién.

## 9. Referencias

- [1] Y. Anahory, J. Reiner, L. Embon, D. Halbertal, A. Yakovenko, Y. Myasoedov, M.L. Rappaport, M.E. Huber, and E. Zeldov, *Three-junction SQUID-on-tip with tunable in-plane and out-of-plane magnetic field sensitivity*, Nano Letters **14** (2014), 6481–6487.
- [2] P.W. Anderson and A.H. Dayem, *Radio-frequency effects in superconducting thin film bridges*, Phys. Rev. Lett. **13** (1964), 195–197.
- [3] P.W. Anderson and J.M. Rowell, *Probable observation of the Josephson superconducting tunneling effect*, Phys. Rev. Lett. **10** (1963), 230–232.
- [4] R. Arpaia, M. Arzeo, S. Nawaz, S. Charpentier, F. Lombardi, and T. Bauch, *Ultra low noise  $YBa_2Cu_3O_{7-\delta}$  nano superconducting quantum interference devices implementing nanowires*, App. Phys. Lett. **104** (2014), 072603.
- [5] J. Aumentado, *Superconducting parametric amplifiers: The state of the art in Josephson parametric amplifiers*, IEEE Microwave Magazine **21** (2020), no. 8, 45–59.
- [6] D.D. Awschalom, J.F. Smyth, G. Grinstein, D.P. DiVincenzo, and D. Loss, *Macroscopic quantum tunneling in magnetic proteins*, Phys. Rev. Lett. **68** (1992), 3092–3095.
- [7] J. Bardeen, L.N. Cooper, and J.R. Schrieffer, *Theory of superconductivity*, Physical Review **108** (1957), no. 5, 1175–1204.

- [8] S. Bechstein, F. Ruede, D. Drung, J.-H. Storm, O.F. Kieler, J. Kohlmann, T. Weimann, and T. Schurig, *HfTi-nanoSQUID gradiometers with high linearity*, Appl. Phys. Lett. **106** (2015), 072601.
- [9] E. Bellido, R. de Miguel, D. Ruiz-Molina, A.I. Lostao, and D. MasPOCH, *Controlling the number of proteins with dip-pen nanolithography*, Adv. Mater. **22** (2010), 352–355.
- [10] J.S. Bennett, B.E. Vyhnalek, H. Greenall, E.M. Bridge, F. Gotardo, S. Forstner, G.I. Harris, F.A. Miranda, and P.B. Warwick, *Precision magnetometers for aerospace applications: A review*, Sensors **21** (2021), no. 16, 5568.
- [11] L. Bishop-Van Horn, Z. Cui, J.R. Kirtley, and K.A. Moler, *Cryogen-free variable temperature scanning SQUID microscope*, Review of Scientific Instruments **90** (2019), no. 6, 063705.
- [12] H. Bluhm, J.A. Bert, N.C. Koshnick, M.E. Huber, and K.A. Moler, *Spinlike susceptibility of metallic and insulating thin films at low temperature*, Phys. Rev. Lett. **103** (2009), 026805.
- [13] L. Bogani and W. Wernsdorfer, *Molecular spintronics using single-molecule magnets*, Nature Materials **7** (2008), 179–186.
- [14] V. Bouchiat, *Detection of magnetic moments using a nano-squid: limits of resolution and sensitivity in near-field squid magnetometry*, Supercond. Sci. Technol. **22** (2009), 064002.
- [15] V. Bouchiat, D. Vion, P. Joyez, D. Esteve, and M.H. Devoret, *Quantum coherence with a single cooper pair*, Physica Scripta **T76** (1998), no. 1, 165.
- [16] A. Buchter, J. Nagel, D. Ruffer, F. Xue, D.P. Weber, O.F. Kieler, T. Weimann, J. Kohlmann, A.B. Zorin, E. Russo-Averchi, R. Huber, P. Berberich, A. Fontcuberta i Morral, M. Kemmler, R. Kleiner, D. Koelle, D. Grundler, and M. Poggio, *Reversal mechanism of an individual Ni nanotube simultaneously studied by torque and SQUID magnetometry*, Phys. Rev. Lett. **111** (2013), 067202.
- [17] A. Buchter, R. Wölbinger, M. Wyss, O.F. Kieler, T. Weimann, J. Kohlmann, A.B. Zorin, D. Ruffer, F. Matteini, G. Tütüncüoğlu, F. Heimbach, A. Kleibert, A. Fontcuberta i Morral, D. Grundler, R. Kleiner, D. Koelle, and M. Poggio, *Magnetization reversal of an individual exchange-biased permalloy nanotube*, Phys. Rev. B **92** (2015), 214432.
- [18] S. Carretta, D. Zueco, A. Chiesa, Á. Gómez-León, and F. Luis, *A perspective on scaling up quantum computation with molecular spins*, Applied Physics Letters **118** (2021), no. 24, 240501.

- [19] B. Chesca, R. Kleiner, and D. Koelle, *SQUID Theory*, The SQUID Handbook (J. Clarke and A.I. Braginski, eds.), vol. I: Fundamentals and Technology of SQUIDs and SQUID systems, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 29–92.
- [20] J. Clarke and A.I. Braginski (eds.), *The SQUID handbook*, vol. I: Fundamentals and Technology of SQUIDs and SQUID systems, Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- [21] J. Clarke and A.I. Braginski (eds.), *The SQUID handbook*, vol. II: Applications of SQUIDs and SQUID Systems, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
- [22] J.-P. Cleuziou, W. Wernsdorfer, V. Bouchiat, T. Ondarçuhu, and M. Monthieux, *Carbon nanotube superconducting quantum interference device*, *Nature Nanotech.* **1** (2006), 53–59.
- [23] S.A. Cybart, E.Y. Cho, J.T. Wong, B.H. Wehlin, M.K. Ma, C. Huynh, and R.C. Dynes, *Nano Josephson superconducting tunnel junctions in  $YBa_2Cu_3O_{7-\delta}$  directly patterned with a focused helium ion beam*, *Nat. Nanotechnol.* **10** (2015), 598–602.
- [24] J.M. De Teresa, A. Fernández-Pacheco, R. Córdoba, L. Serrano-Ramón, S. Sangiao, and M.R. Ibarra, *Review of magnetic nanostructures grown by focused electron beam induced deposition (FEBID)*, *Journal of Physics D: Applied Physics* **49** (2016), no. 24, 243003.
- [25] D. Drung, C. Aßmann, J. Beyer, A. Kirste, M. Peters, F. Ruede, and T. Schurig, *Highly sensitive and easy-to-use SQUID sensors*, *IEEE Trans. Appl. Supercond.* **17** (2007), 699–8–702.
- [26] D. Drung and M. Mück, *SQUID Electronics*, The SQUID Handbook (J. Clarke and A.I. Braginski, eds.), vol. I: Fundamentals and Technology of SQUIDs and SQUID Systems, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 127–170.
- [27] D. Drung, J.-H. Storm, F. Ruede, A. Kirste, M. Regin, T. Schurig, A.M. Repollés, J. Sesé, and F. Luis, *Thin-film microsuseptometer with integrated nanoloop*, *IEEE Trans. Appl. Supercond.* **24** (2014), 1600206.
- [28] M. Faucher, T. Fournier, B. Pannetier, C. Thirion, W. Wernsdorfer, J.C. Villegier, and V. Bouchiat, *Niobium and niobium nitride SQUIDs based on anodized nanobridges made with an atomic force microscope*, *Physica C* **368** (2002), 211–217.
- [29] A. Fernández-Pacheco, L. Serrano-Ramón, J.M. Michalik, M.R. Ibarra, J.M. De Teresa, L. O’Brien, D. Petit, J. Lee, and R.P. Cowburn, *Three dimensional magnetic nanowires grown by focused electron-beam induced deposition*, *Scientific Reports* **3** (2013), no. 1.

- [30] A. Finkler, Y. Segev, Y. Myasoedov, M.L. Rappaport, L. Ne’eman, D. Vasyukov, E. Zeldov, M.E. Huber, J. Martin, and A. Yacoby, *Self-aligned nanoscale SQUID on a tip*, Nano Lett. **10** (2010), 1046–1049.
- [31] A. Fornieri and F. Giazotto, *Towards phase-coherent caloritronics in superconducting circuits*, Nature Nanotechnol. **12** (2017), no. 10, 944–952.
- [32] A. Gaita-Ariño, F. Luis, S. Hill, and E. Coronado, *Molecular spins for quantum computation*, Nature Chemistry **11** (2019), no. 4, 301–309.
- [33] D. García-Pons and M.J. Martínez-Pérez, *Lectura de sensores squid a altas frecuencias. Bachelor Thesis*, Universidad de Zaragoza, 2020.
- [34] B.W. Gardner, J.C. Wynn, P.G. Björnsson, E.W.J. Straver, K.A. Moler, J.R. Kirtley, and M.B. Ketchen, *Scanning superconducting quantum interference device susceptometry*, Rev. Sci. Instr. **72** (2001), 2361–2364.
- [35] F. Giazotto and M.J. Martínez-Pérez, *The Josephson heat interferometer*, Nature **492** (2012), no. 7429, 401–405.
- [36] I. Gimeno, W. Kersten, M.C. Pallarés, P. Hermosilla, M.J. Martínez-Pérez, M.D. Jenkins, A. Angerer, C. Sánchez-Azqueta, D. Zueco, J. Majer, A.I. Lostao, and F. Luis, *Enhanced molecular spin-photon coupling at superconducting nanoconstrictions*, ACS Nano **14** (2020), no. 7, 8707–8715.
- [37] F.-S. Guo, B.M. Day, Y.-C. Chen, M.L. Tong, A. Mansikkamäki, and R.A. Layfield, *Magnetic hysteresis up to 80 kelvin in a dysprosium metallocene single-molecule magnet*, Science **362** (2018), no. 6421, 1400–1403.
- [38] M. Gurvitch, M.A. Washington, and H.A. Huggins, *High quality refractory Josephson tunnel junctions utilizing thin aluminum layers*, Appl. Phys. Lett. **42** (1983), 472–474.
- [39] D. Hagedorn, O. Kieler, R. Dolata, R. Behr, F. Müller, J. Kohlmann, and J. Niemeyer, *Modified fabrication of planar sub- $\mu\text{m}$  superconductor-normal metal-superconductor Josephson junctions for use in a Josephson arbitrary waveform synthesizer*, Supercond. Sci. Technol. **19** (2006), 294–298.
- [40] D. Halbertal, J. Cuppens, M. Ben Shalom, L. Embon, N. Shadmi, Y. Anahory, H.R. Naren, J. Sarkar, A. Uri, Y. Ronen, Y. Myasoedov, L.S. Levitov, E. Joselevich, A.K. Geim, and

- E. Zeldov, *Nanoscale thermal imaging of dissipation in quantum systems*, Nature **539** (2016), no. 7629, 407–410.
- [41] K. Hasselbach, C. Veauvy, and D. Mailly, *MicroSQUID magnetometry and magnetic imaging*, Physica C **332** (2000), 140–147.
- [42] H. Hilgenkamp and J. Mannhart, *Grain boundaries in high- $T_c$  superconductors*, Rev. Mod. Phys. **74** (2002), 485–549.
- [43] M.E. Huber, N.C. Koshnick, H. Bluhm, L.J. Archuleta, T. Azua, P.G. Björnsson, B.W. Gardner, S.T. Halloran, E.A. Lucero, and K.A. Moler, *Gradiometric micro-squid susceptometer for scanning measurements of mesoscopic samples*, Rev. Sci. Instrum. **79** (2008), no. 5, 053704.
- [44] Pablo-Navarro, J., C. Magén, and J.M. De Teresa, *Purified and crystalline three-dimensional electron-beam-induced deposits: The successful case of cobalt for high-performance magnetic nanowires*, ACS Applied Nano Materials **1** (2017), no. 1, 38–46.
- [45] R.C. Jaklevic, J. Lambe, A.H. Silver, and J.E. Mercereau, *Quantum interference effects in Josephson tunneling*, Phys. Rev. Lett. **12** (1964), 159–160.
- [46] M.D. Jenkins, Y. Duan, B. Diosdado, J.J. García-Ripoll, A. Gaita-Ariño, C. Giménez-Saiz, P.J. Alonso, E. Coronado, and F. Luis, *Coherent manipulation of three-qubit states in a molecular single-ion magnet*, Physical Review B **95** (2017), no. 6, 064423.
- [47] M.D. Jenkins, T. Hümmer, M.J. Martínez-Pérez, J.J. García-Ripoll, D. Zueco, and F. Luis, *Coupling single-molecule magnets to quantum circuits*, New Journal of Physics **15** (2013), no. 9, 095007.
- [48] B.D. Josephson, *Possible new effects in superconductive tunneling*, Phys. Lett. **1** (1962), 251–253.
- [49] M.B. Ketchen, D. Awschalom, W. Gallagher, A. Kleinsasser, R. Sandstrom, J. Rozen, and B. Bumble, *Design, fabrication, and performance of integrated miniature SQUID susceptometers*, IEEE Trans. Magn. **25** (1989), 1212–1215.
- [50] M.B. Ketchen, T. Kopley, and H. Ling, *Miniature SQUID susceptometer*, Appl. Phys. Lett. **44** (1984), 1008–1010.

- [51] M.M. Khapaev, M.Y. Kupriyanov, E. Goldobin, and M. Siegel, *Current distribution simulation for superconducting multi-layered structures*, Superconductor Science and Technology **16** (2002), no. 1, 24–27.
- [52] R. Kleiner and D. Koelle, *Basic Properties of Superconductivity*, The SQUID Handbook (J. Clarke and A.I. Braginski, eds.), vol. I: Fundamentals and Technology of SQUIDs and SQUID systems, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 357–366.
- [53] R. Kleiner, D. Koelle, F. Ludwig, and J. Clarke, *Superconducting QUantum interference devices: State-of-the-art and applications*, Proc. IEEE **92** (2004), 1534–1548.
- [54] J. Koch, T.M. Yu, J. Gambetta, A.A. Houck, D.I. Schuster, J. Majer, A. Blais, M.H. Devoret, S.M. Girvin, and R.J. Schoelkopf, *Charge-insensitive qubit design derived from the cooper pair box*, Physical Review A **76** (2007), no. 4, 042319.
- [55] R.H. Koch, D.P. DiVincenzo, and J. Clarke, *Model for  $1/f$  flux noise in SQUIDs and qubits*, Phys. Rev. Lett. **98** (2007), 267003.
- [56] R.H. Koch, D.J. Van Harlingen, and J. Clarke, *Quantum noise theory for the dc SQUID*, Appl. Phys. Lett **38** (1981), 380–382.
- [57] D. Koelle, R. Kleiner, F. Ludwig, E. Dantsker, and J. Clarke, *High-transition-temperature superconducting quantum interference devices*, Rev. Mod. Phys. **71** (1999), 631–686.
- [58] D. Le Roy, R. Morel, S. Pouget, A. Brenac, L. Notin, T. Crozes, and W. Wernsdorfer, *Bistable coupling states measured on single Co nanoclusters deposited on CoO(111)*, Phys. Rev. Lett. **107** (2011), 057204.
- [59] M.N. Leuenberger and D. Loss, *Quantum computing in molecular magnets*, Nature **410** (2001), 789–793.
- [60] J. Lin, B. Müller, J. Linek, M. Karrer, M. Wenzel, M.J. Martínez-Pérez, R. Kleiner, and D. Koelle,  *$YBa_2Cu_3O_7$  nano superconducting quantum interference devices on MgO bicrystal substrates*, Nanoscale **12** (2020), no. 9, 5658–5668.
- [61] K. Lipert, S. Bahr, F. Wolny, P. Atkinson, U. Weißker, T. Mühl, O.G. Schmidt, B. Büchner, and R. Klingeler, *An individual iron nanowire-filled carbon nanotube probed by micro-Hall magnetometry*, Appl. Phys. Lett. **97** (2010), 212503.
- [62] F. London, *Superfluids*, Wiley, New York, 1950.

- [63] F. Luis, M.J. Martínez-Pérez, O. Montero, E. Coronado, S. Cardona-Serra, C. Martí-Gastaldo, J.M. Clemente-Juan, J. Sesé, D. Drung, and T. Schurig, *Spin-lattice relaxation via quantum tunneling in an  $\text{Er}_3^+$ -polyoxometalate molecular magnet*, Physical Review B **82** (2010), no. 6, 060403.
- [64] F. Luis, A. Repollés, M.J. Martínez-Pérez, D. Aguilà, O. Roubeau, D. Zueco, P.J. Alonso, M. Evangelisti, A. Camón, J. Sesé, L.A. Barrios, and G. Aromí, *Molecular prototypes for spin-based CNOT and SWAP quantum gates*, Phys. Rev. Lett. **107** (2011), 117203.
- [65] S.A. Majetich, T. Wen, and O.T. Mefford, *Magnetic nanoparticles*, MRS Bulletin **38** (2013), no. 11, issue 11.
- [66] M.J. Martínez-Pérez, E. Bellido, R. de Miguel, J. Sesé, A.I. Lostao, C. Gómez-Moreno, D. Drung, T. Schurig, D. Ruiz-Molina, and F. Luis, *Alternating current magnetic susceptibility of a molecular magnet submonolayer directly patterned onto a micro superconducting quantum interference device*, Appl. Phys. Lett. **99** (2011), 032504.
- [67] M.J. Martínez-Pérez, S. Cardona-Serra, C. Schlegel, F. Moro, P.J. Alonso, H. Prima-García, J.M. Clemente-Juan, M. Evangelisti, A. Gaita-Ariño, J. Sesé, J. van Slageren, E. Coronado, and F. Luis, *Gd-based single-ion magnets with tunable magnetic anisotropy: Molecular design of spin qubits*, Phys. Rev. Lett. **108** (2012), 247213.
- [68] M.J. Martínez-Pérez, D. Gella, B. Müller, V. Morosh, R. Wölbing, J. Sesé, O. Kieler, R. Kleiner, and D. Koelle, *Three-axis vector nano superconducting quantum interference device*, ACS Nano (2016).
- [69] M.J. Martínez-Pérez and F. Giazotto, *A quantum diffractor for thermal flux*, Nature Commun. **5** (2014), no. 1.
- [70] M.J. Martínez-Pérez, R. Kleiner, J. Sesé, and D. Koelle, *Controlling the circulation in magnetic vortices*, In preparation (2021).
- [71] M.J. Martínez-Pérez, O. Montero, M. Evangelisti, F. Luis, J. Sesé, S. Cardona-Serra, and E. Coronado, *Fragmenting gadolinium: Mononuclear polyoxometalate-based magnetic coolers for ultra-low temperatures*, Adv. Mater. **24** (2012), 4301–4305.
- [72] M.J. Martínez-Pérez, B. Müller, J. Lin, L.A. Rodríguez, E. Snoeck, R. Kleiner, J. Sesé, and D. Koelle, *Magnetic vortex nucleation and annihilation in bi-stable ultra-small ferromagnetic particles*, Nanoscale **12** (2020), no. 4, 2587–2595.

- [73] M.J. Martínez-Pérez, J. Sesé, R. Córdoba, F. Luis, D. Drung, and T. Schurig, *Circuit edit of superconducting microcircuits*, Supercond. Sci. Technol **22** (2009), 125020.
- [74] M.J. Martínez-Pérez, J. Sesé, F. Luis, R. Córdoba, D. Drung, T. Schurig, E. Bellido, R. de Miguel, C. Gómez-Moreno, A.I. Lostao, and D. Ruiz-Molina, *Ultrasensitive broad band SQUID microsusceptometer for magnetic measurements at very low temperatures*, IEEE Trans. Appl. Supercond. **21** (2011), 345–348.
- [75] M.J. Martínez-Pérez, J. Sesé, F. Luis, D. Drung, and T. Schurig, *Note: Highly sensitive superconducting quantum interference device microsusceptometers operating at high frequencies and very low temperatures inside the mixing chamber of a dilution refrigerator*, Rev. Sci. Instr. **81** (2010), 016108.
- [76] J.M. Martinis, M.H. Devoret, and J. Clarke, *Energy-level quantization in the zero-voltage state of a current-biased josephson junction*, Physical Review Letters **55** (1985), no. 15, 1543–1546.
- [77] S.G. McAdams, A.-M. Ariciu, A.K. Kostopoulos, J.P.S. Walsh, and F. Tuna, *Molecular single-ion magnets based on lanthanides and actinides: Design considerations and new advances in the context of quantum technologies*, Coordination Chemistry Reviews **346** (2017), 216–239.
- [78] J. McCord, *Progress in magnetic domain observation by advanced magneto-optical microscopy*, Journal of Physics D: Applied Physics **48** (2015), no. 33, 333001.
- [79] D.E. McCumber, *Effect of ac impedance of dc voltage-current characteristics of Josephson junctions*, J. Appl. Phys. **39** (1968), 3113–3118.
- [80] J. Moreland, *Micromechanical instruments for ferromagnetic measurements*, Journal of Physics D: Applied Physics **36** (2003), no. 5, R39–R12.
- [81] V. Morosh, J. Linek, B. Müller, M.J. Martínez-Pérez, S. Wolter, T. Weimann, J. Beyer, T. Schurig, O. Kieler, A.B. Zorin, R. Kleiner, and D. Koelle, *Transport and noise properties of sub-100-nm planar Nb Josephson junctions with metallic Hf - Ti barriers for nano-SQUID applications*, Physical Review Applied **14** (2020), no. 5, 054072.
- [82] B. Müller, M. Karrer, F. Limberger, M. Becker, B. Schröppel, C.J. Burkhardt, R. Kleiner, E. Goldobin, and D. Koelle, *Josephson junctions and SQUIDs created by focused helium-ion-beam irradiation of  $YBa_2Cu_3O_7$* , Physical Review Applied **11** (2019), no. 4, 044082.

- [83] J. Nagel, O.F. Kieler, T. Weimann, R. Wölbing, J. Kohlmann, A.B. Zorin, R. Kleiner, D. Koelle, and M. Kemmler, *Superconducting quantum interference devices with submicron Nb/HfTi/Nb junctions for investigation of small magnetic particles*, Appl. Phys. Lett. **99** (2011), 032506.
- [84] J. Nagel, K.B. Konovalenko, M. Kemmler, M. Turad, R. Werner, E. Kleisz, S. Menzel, R. Klingeler, B. Büchner, R. Kleiner, and D. Koelle, *Resistively shunted  $YBa_2Cu_3O_7$  grain boundary junctions and low-noise SQUIDs patterned by a focused ion beam down to 80 nm linewidth*, Supercond. Sci. Technol. **24** (2011), 015015.
- [85] T.P. Orlando, J.E. Mooij, L. Tian, C.H. van der Wal, L.S. Levitov, S. Lloyd, and J.J. Mazo, *Superconducting persistent-current qubit*, Physical Review B **60** (1999), no. 22, 15398–15413.
- [86] B. Pannetier and H. Courtois, *Andreev reflection and proximity effect*, Journal of Low Temperature Physics **118** (2000), no. 5/6, 599–615.
- [87] S.S.P. Parkin, M. Hayashi, and L. Thomas, *Magnetic domain-wall racetrack memory*, Science **320** (2008), no. 5873, 190–194.
- [88] B. Pigeau, G. de Loubens, O. Klein, A. Riegler, F. Lochner, G. Schmidt, L.W. Molenkamp, V.S. Tiberkevich, and A.N. Slavin, *A frequency-controlled magnetic vortex memory*, Applied Physics Letters **96** (2010), no. 13, 132506.
- [89] M. Poggio and C.L. Degen, *Force-detected nuclear magnetic resonance: recent advances and future challenges*, Nanotechnology **21** (2010), no. 34, 342001.
- [90] R.S. Popovic, G. Boero, and P.-A. Besse, *Micro-hall magnetic sensors: Physics, technologies and applications*, NATO Science Series, Springer Netherlands, pp. 229–253.
- [91] V.S. Pribiag, I.N. Krivorotov, G.D. Fuchs, P.M. Braganca, O. Ozatay, J.C. Sankey, D.C. Ralph, and R.A. Buhrman, *Magnetic vortex oscillator driven by d.c. spin-polarized current*, Nature Physics **3** (2007), no. 7, 498–503.
- [92] N.V. Prokof'ev and P.C.E. Stamp, *Theory of the spin bath*, Reports on Progress in Physics **63** (2000), no. 4, 669–726.
- [93] W. Reim, R.H. Koch, A.P. Malozemoff, M.B. Ketchen, and H. Maletta, *Magnetic equilibrium noise in spin-glasses:  $Eu_{0.4}Sr_{0.6}S$* , Phys. Rev. Lett. **57** (1986), 905–908.
- [94] I.C. Rodrigues, D. Bothner, and G.A. Steele, *Coupling microwave photons to a mechanical resonator using quantum interference*, Nature Communications **10** (2019), no. 1.

- [95] L. Rondin, J.-P. Tetienne, T. Hingant, J.-F. Roch, P. Maletinsky, and V. Jacques, *Magnetometry with nitrogen-vacancy defects in diamond*, Reports on Progress in Physics **77** (2014), no. 5, 056503.
- [96] E. Schäfer-Nolte, L. Schlipf, M. Ternes, F. Reinhard, K. Kern, and J. Wrachtrup, *Tracking temperature-dependent relaxation times of ferritin nanomagnets with a wideband quantum spectrometer*, Phys. Rev. Lett. **113** (2014), 217204.
- [97] T. Schurig, *Making SQUIDs a practical tool for quantum detection and material characterization in the micro- and nanoscale*, J. Phys.: Conf. Ser. **568** (2014), 032015.
- [98] T. Schwarz, J. Nagel, R. Wölbing, M. Kemmler, R. Kleiner, and D. Koelle, *Low-noise nano superconducting quantum interference device operating in Tesla magnetic fields*, ACS Nano **7** (2013), 844–850.
- [99] T. Schwarz, R. Wölbing, C.F. Reiche, B. Müller, M.J. Martínez-Pérez, T. Mühl, B. Büchner, R. Kleiner, and D. Koelle, *Low-noise  $YBa_2Cu_3O_7$  nano-SQUIDs for performing magnetization-reversal measurements on magnetic nanoparticles*, Phys. Rev. Appl. **3** (2015), 044011.
- [100] S. Sendelbach, D. Hover, A. Kittel, M. Mück, J.M. Martinis, and R. McDermott, *Magnetism in SQUIDs at millikelvin temperatures*, Phys. Rev. Lett. **100** (2008), 227006.
- [101] R. Sessoli, D. Gatteschi, A. Caneschi, and M.A. Novak, *Magnetic bistability in a metal-ion cluster*, Nature **365** (1993), no. 6442, 141–143.
- [102] S. Shapiro, *Josephson currents in superconducting tunneling: The effect of microwaves and other observations*, Physical Review Letters **11** (1963), no. 2, 80–82.
- [103] W.C. Stewart, *Current-voltage characteristics of Josephson junctions*, Appl. Phys. Lett **12** (1968), 277–280.
- [104] C.D. Tesche and J. Clarke, *DC SQUID: Noise and optimization*, J. Low Temp. Phys. **29** (1977), 301–331.
- [105] L. Thiel, D. Rohner, M. Ganzhorn, P. Appel, E. Neu, B. Müller, R. Kleiner, D. Koelle, and P. Maletinsky, *Quantitative nanoscale vortex imaging using a cryogenic quantum magnetometer*, Nature Nanotechnology (2016), DOI: 10.1038/nnano.2016.63.
- [106] C. Thirion, W. Wernsdorfer, and D. Mailly, *Switching of magnetization by nonlinear resonance studied in single nanoparticles*, Nature Mater. **2** (2003), 524–527.

- [107] D.L. Tilbrook, *NanoSQUID sensitivity for isolated dipoles and small spin populations*, Supercond. Sci. Technol **22** (2009), 064003.
- [108] D. Vasyukov, Y. Anahory, L. Embon, D. Halbertal, J. Cuppens, L. Ne'eman, A. Finkler, Y. Segev, Y. Myasoedov, M.L. Rappaport, M.E. Huber, and E. Zeldov, *A scanning superconducting quantum interference device with single electron spin sensitivity*, Nature Nanotechnol. **8** (2013), 639–644.
- [109] D. Vasyukov, L. Ceccarelli, M. Wyss, B. Gross, A. Schwarb, A. Mehlin, N. Rossi, G. Tütüncüoğlu, F. Heimbach, R.R. Zamani, A. Kovács, A. Fontcuberta i Morral, D. Grundler, and M. Poggio, *Imaging stray magnetic field of individual ferromagnetic nanotubes*, Nano Letters **18** (2018), no. 2, 964–970.
- [110] P. Vavassori, M. Pancaldi, M.J. Pérez-Roldán, A. Chuvilin, and A. Berger, *Remote magnetomechanical nanoactuation*, Small **12** (2016), no. 8, 1013–1023.
- [111] R.F. Voss, R.B. Laibowitz, and A.N. Broers, *Niobium nanobridge dc SQUID*, Appl. Phys. Lett. **37** (1980), 656–658.
- [112] F.C. Wellstood, C. Urbina, and J. Clarke, *Hot-electron effects in metals*, Phys. Rev. B **49** (1994), 5942–5955.
- [113] W. Wernsdorfer, *Classical and quantum magnetization reversal studied in nanometersized particles and clusters*, Adv. Chem. Phys. **118** (2001), 99–190.
- [114] ———, *From micro- to nano-SQUIDs: applications to nanomagnetism*, Supercond. Sci. Technol. **22** (2009), 064013.
- [115] W. Wernsdorfer, E. Bonet Orozco, K. Hasselbach, A. Benoit, B. Barbara, N. Demoncy, A. Loiseau, H. Pascard, and D. Mailly, *Experimental evidence of the Néel-Brown model of magnetization reversal*, Phys. Rev. Lett. **78** (1997), 1791–1794.
- [116] W. Wernsdorfer, B. Doudin, D. Mailly, K. Hasselbach, A. Benoit, J. Meier, J.Ph. Ansermet, and B. Barbara, *Nucleation of magnetization reversal in individual nanosized nickel wires*, Physical Review Letters **77** (1996), no. 9, 1873–1876.
- [117] W. Wernsdorfer, K. Hasselbach, D. Mailly, B. Barbara, A. Benoit, L. Thomas, and G. Suran, *DC-SQUID magnetization measurements of single magnetic particles*, J. Magn. Magn. Mat. **145** (1995), 33–39.

- [118] R.M. White, *Physics and applications of the josephson effect by A. Barone and G. Paterno*, **21** (1982), no. 4, 1050–1051.
- [119] C.M. Wilson, G. Johansson, A. Pourkabirian, M. Simoen, J.R. Johansson, T. Duty, F. Nori, and P. Delsing, *Observation of the dynamical Casimir effect in a superconducting circuit*, Nature **479** (2011), no. 7373, 376–379.
- [120] S. Wintz, V. Tiberkevich, M. Weigand, J. Raabe, J. Lindner, A. Erbe, A. Slavin, and J. Fassbender, *Magnetic vortex cores as tunable spin-wave emitters*, Nature Nanotechnology **11** (2016), no. 11, 948–953.
- [121] R. Wölbling, J. Nagel, T. Schwarz, O. Kieler, T. Weimann, J. Kohlmann, A.B. Zorin, M. Kemmler, R. Kleiner, and D. Koelle, *Nb nano superconducting quantum interference devices with high spin sensitivity for operation in magnetic fields up to 0.5 T*, Appl Phys. Lett. **102** (2013), 192601.
- [122] H. Yu, J. Xiao, and H. Schultheiss, *Magnetic texture based magnonics*, Physics Reports **905** (2021), 1–59.

## Yuansi Chen's result on the KLS conjecture

David Alonso-Gutiérrez, Jesús Bastero

Departamento de Matemáticas-I.U.M.A.

Universidad de Zaragoza

Campus Plaza San Francisco

50009 Zaragoza, Spain

alonsod@unizar.es, bastero@unizar.es

### Resumen

Estas notas constituyen un anexo del trabajo previo de los autores [AB2]. Aquí se incluye la demostración del reciente resultado de Yuansi Chen [Ch], en el que se mejoran sustancialmente los resultados incluidos en [AB2], y que fue simultáneo a su publicación. Se siguen las pautas de la exposición hecha por Bo'az Klartag en [K], pero manteniéndose dentro del esquema de demostración utilizado en el anterior trabajo [AB2].

### Abstract

These notes constitute an annex to the previous work by the authors [AB2]. We include here the proof of the recent result by Yuansi Chen [Ch], in which the results included in [AB2] are substantially improved, and which was simultaneous to its publication. We follow the guidelines in the exposition made by Bo'az Klartag in [K], but remaining inside the scheme of the proof used in our previous work [AB2].

## 1 Introduction

The Kannan-Lovász-Simonovits (KLS) conjecture is a major open problem in asymptotic geometric analysis, which concerns Cheeger-type isoperimetric inequalities for log-concave probabilities, i.e., probabilities  $\mu$  on  $\mathbb{R}^n$  of the form  $d\mu(x) = e^{-V(x)}dx$ , with  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow (-\infty, \infty]$  a convex function. It was posed in [KLS] and can be stated in the following way:

**Conjecture 1.1** (KLS spectral gap conjecture). *There exists an absolute constant  $C > 0$  such that, for any log-concave probability  $\mu$  in  $\mathbb{R}^n$*

$$(1) \quad \mu^+(A) \geq \frac{C}{\sqrt{\|\text{Cov}_\mu\|_{op}}} \min\{\mu(A), \mu(A^c)\}, \quad \text{for any Borel set } A \subset \mathbb{R}^n$$

where

$$\mu^+(A) = \liminf_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\mu(A^\varepsilon) - \mu(A)}{\varepsilon},$$

being  $A^\varepsilon = \{a + x : a \in A, |x| < \varepsilon\}$ , and  $\|\text{Cov}_\mu\|_{op}$  is the operator norm of the covariance matrix of  $\mu$ .

Given a log-concave probability measure  $\mu$  on  $\mathbb{R}^n$ , let us denote by  $\psi_\mu$  the largest constant such that

$$\mu^+(A) \geq \frac{\psi_\mu}{\sqrt{\|\text{Cov}_\mu\|_{op}}} \min\{\mu(A), \mu(A^c)\} \quad \text{for any Borel set } A \subset \mathbb{R}^n.$$

Let us also denote by  $\psi_n$ , the infimum of the constants  $\psi_\mu$  when  $\mu$  runs over all log-concave probability measures on  $\mathbb{R}^n$ . That is,

$$\psi_n = \inf\{\psi_\mu : \mu \text{ is a log-concave probability on } \mathbb{R}^n\}.$$

Therefore, the KLS conjecture asks about the existence of a positive absolute constant  $C > 0$  such that  $\psi_n \geq C$  for every  $n \in \mathbb{N}$ . Let us point out that it is well known that there exists an absolute constant such that  $\psi_\mu \leq C$  for every log-concave probability measure and that the KLS conjecture can be reduced to the setting of isotropic log-concave probabilities, which are centered log-concave probabilities whose covariance matrix  $\text{Cov}_\mu$  is the identity matrix.

In a recent article [AB2] in this journal, the authors presented *Eldan's localization scheme* and proved, in a unified framework, the two best known estimates for  $\psi_n$  which had been proved by Eldan [E] and Lee & Vempala [LV]. It can be stated in the following way:

**Theorem 1.1.** *Let  $\psi_n$  be the best constant such that for any isotropic log-concave probability  $\mu$  in  $\mathbb{R}^n$  the following isoperimetric inequality holds*

$$\mu^+(A) \geq \psi_n \min\{\mu(A), \mu(A^c)\} \quad \text{for any Borel set } A \subseteq \mathbb{R}^n.$$

Then, there exists an absolute constant  $C > 0$  such that

$$\psi_n \geq \frac{C}{\min\{\sigma_n \log n, n^{1/4}\}},$$

where  $\sigma_n = \sqrt{\sup \mathbb{E}_\mu | |X| - \sqrt{n} |^2}$  and the sup runs over all isotropic log-concave random vectors  $X$  in  $\mathbb{R}^n$ .

Simultaneously to the publication of [AB2], Yuansi Chen improved the best known estimate of  $\psi_n$ , by proving the following theorem:

**Theorem 1.2** (Y. Chen [Ch]). *There exists absolute constants  $c_1, c_2 > 0$  such that for any isotropic log-concave probability  $\mu$  in  $\mathbb{R}^n$  the following isoperimetric inequality holds*

$$\mu^+(A) \geq c_1 \exp(-c_2 \sqrt{\log n \cdot \log \log n}) \min\{\mu(A), \mu(A^c)\}$$

for any Borel set  $A \subseteq \mathbb{R}^n$ .

This paper tries to be an Appendix to the aforementioned paper [AB2], in which we include the proof of Chen's estimate in the framework developed there. The proof that we present here follows the original idea appearing in Eldan's seminal paper [E] (see also [E2] for an exposition of the technique). The same idea was also used by Lee & Vempala in their approach [LV] and also in our previous paper [AB2]. However the proof by [Ch] presents some formal differences. Namely, he preferred taking expectations in the isoperimetric inequalities rather than controlling how the measure of the individual  $1/2$ -Borel sets evolves throughout Eldan's stochastical localization scheme. In order to get Chen's result we mimic the method used by Klartag [K], which uses a stopping time argument instead of the original reiteration method by Chen.

## 2 Preliminary results

We will follow the framework developed in [AB2], which we recall here in order to improve the readability of this annex. Nevertheless, we refer the reader to [AB2] for more detailed explanations.

## 2.1 A first reduction

We already mentioned in the introduction that one can just consider isotropic log-concave probability measures. It was also showed in [AB2] that it is enough to prove Conjecture 1.1 for isotropic log-concave measures with compact support. This condition ensured the existence and uniqueness of solution on the system of stochastic differential equations considered in the proof (see (2) below). One can reduce the class of isotropic log-concave probability measures to consider even further, by also assuming that their supports are contained in a Euclidean ball  $r_n B_2^n$  of some large (but not “too large”) radius  $r_n$ . We state it in the following lemma:

**Lemma 2.1.** *There exists an absolute constant  $C > 0$  such that if for every isotropic log-concave probability measure  $\mu$  with  $\text{supp } \mu \subseteq Cn^5 B_2^n$  we have that*

$$\psi_\mu \geq C_n,$$

for some  $C_n > 0$ , then, we have that

$$\psi_n \geq cC_n,$$

where  $c$  is an absolute constant.

*Proof.* Let  $d\mu(x) = e^{-V(x)} dx$  be an isotropic log-concave probability measure on  $\mathbb{R}^n$  and let

$$d\mu_1 = \frac{e^{-V(x)} \chi_{n^5 B_2^n}(x) dx}{\int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx}.$$

Notice that, by Paouris’ inequality [BGVV, Theorem 5.2.1], there exists an absolute constant  $c > 0$  such that

$$\int_{\mathbb{R}^n \setminus n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx = \mu\{x \in \mathbb{R}^n : |x| \geq n^5\} \leq e^{-cn^5}.$$

Notice also that for any  $\theta \in S^{n-1}$ , by Hölder’s inequality and by Borell’s inequality, (see

[BGVV, Theorem 2.4.6])

$$\int_{\mathbb{R}^n \setminus n^5 B_2^n} \langle x, \theta \rangle^2 e^{-V(x)} dx \leq \left( \int_{\mathbb{R}^n \setminus n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx \right)^{1/2} \left( \int_{\mathbb{R}^n} \langle x, \theta \rangle^4 e^{-V(x)} dx \right)^{1/2} \leq C_1 e^{-cn^5}.$$

Therefore, for every  $\theta \in S^{n-1}$

$$A \leq 1 - C_1 e^{-cn^5} \leq \mathbb{E}_{\mu_1} \langle X, \theta \rangle^2 \leq \frac{1}{1 - e^{-cn^5}} \leq B,$$

where  $A, B$  are positive absolute constants and then  $A \leq \|\text{Cov}_{\mu_1}\|_{op} \leq B$ . Thus, if we take  $T \in GL(n)$  such that  $d\mu_2(x) = d\mu_1(Tx)$ , we have that  $\text{supp } \mu_2 \subseteq Cn^5 B_2^n$ , where  $C$  is an absolute constant. By hypothesis, for this absolute constant  $C$  we can ensure that  $\psi_{\mu_2} \geq C_n$  and, consequently,  $\psi_{\mu_1} \geq C_n$ .

For every integrable locally Lipschitz function  $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  such that  $\mathbb{E}_{\mu} g = 0$  we have that

$$\begin{aligned} |\mathbb{E}_{\mu_1} g| \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx &= |\mathbb{E}_{\mu_1} g - \mathbb{E}_{\mu} g| \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx \\ &= \left| \left( \int_{n^5 B_2^n} g(x) e^{-V(x)} dx \right) \left( 1 - \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx \right) - \left( \int_{\mathbb{R}^n \setminus n^5 B_2^n} g(x) e^{-V(x)} dx \right) \left( \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx \right) \right| \\ &\leq (\mathbb{E}_{\mu} g^2)^{1/2} \left[ \left( \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx \right)^{1/2} \left( \int_{\mathbb{R}^n \setminus n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx \right) + \left( \int_{\mathbb{R}^n \setminus n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx \right)^{1/2} \left( \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx \right) \right] \\ &\leq (\mathbb{E}_{\mu} g^2)^{1/2} \left[ e^{-cn^5} + e^{-\frac{c}{2}n^5} \right] \leq 2e^{-\frac{c}{2}n^5} (\mathbb{E}_{\mu} g^2)^{1/2} = 2e^{-\frac{c}{2}n^5} (\text{Var}_{\mu} g)^{1/2}. \end{aligned}$$

and

$$\int_{\mathbb{R}^n \setminus n^5 B_2^n} |g(x)| e^{-V(x)} dx \leq \left( \int_{\mathbb{R}^n \setminus n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx \right)^{1/2} (\text{Var}_{\mu} g)^{1/2} \leq e^{-cn^5} (\text{Var}_{\mu} g)^{1/2}.$$

Therefore, taking into account the relation between Cheeger-type isoperimetric inequalities and Poincaré-type inequalities, and the equivalence between the constants in different Poincaré-type inequalities (see, for instance, [AB1, Theorem 1.11]), we have that for every

integrable locally Lipschitz function  $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  such that  $\mathbb{E}_\mu g = 0$

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}_\mu |g| &= \mathbb{E}_{\mu_1} |g| \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx + \int_{\mathbb{R}^n \setminus n^5 B_2^n} |g(x)| e^{-V(x)} dx \\
&\leq \mathbb{E}_{\mu_1} |g - \mathbb{E}_{\mu_1} g| \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx + |\mathbb{E}_{\mu_1} g| \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx + \int_{\mathbb{R}^n \setminus n^5 B_2^n} |g(x)| e^{-V(x)} dx \\
&\leq \frac{c_1}{\psi_{\mu_1}} \mathbb{E}_{\mu_1} |\nabla g| \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx + 2e^{-\frac{\varepsilon}{2}n^5} (\text{Var}_\mu g)^{1/2} + e^{-cn^5} (\text{Var}_\mu g)^{1/2} \\
&\leq \frac{c_1}{\psi_{\mu_1}} \mathbb{E}_{\mu_1} |\nabla g| \int_{n^5 B_2^n} e^{-V(x)} dx + 3e^{-\frac{\varepsilon}{2}n^5} (\text{Var}_\mu g)^{1/2} \leq \frac{c_1}{\psi_{\mu_1}} \mathbb{E}_\mu |\nabla g| + \frac{c_2}{\psi_\mu} e^{-\frac{\varepsilon}{2}n^5} (\mathbb{E}_\mu |\nabla g|^2)^{1/2}.
\end{aligned}$$

Since by Lee & Vempala's result and the fact that  $\psi_\mu$  is bounded from above by an absolute constant, there exist absolute constants such that

$$\frac{c_2}{\psi_\mu} e^{-\frac{\varepsilon}{2}n^5} \leq c_3 n^{1/4} e^{-\frac{\varepsilon}{2}n^5} \leq c_4 \leq \frac{c_5}{\psi_{\mu_1}}$$

and then, for every integrable locally Lipschitz function  $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  such that  $\mathbb{E}_\mu g = 0$ ,

$$\mathbb{E}_\mu |g| \leq \frac{c_6}{\psi_{\mu_1}} \|\nabla g\|_\infty.$$

Therefore, since for every integrable locally Lipschitz function  $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  we have that  $g_1 = g - \mathbb{E}_\mu g$  verifies that  $\mathbb{E}_\mu g_1 = 0$  and  $\nabla g_1 = \nabla g$ , we have that for every integrable locally Lipschitz function  $g : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$

$$\mathbb{E}_\mu |g - \mathbb{E}_\mu g| \leq \frac{c_6}{\psi_{\mu_1}} \|\nabla g\|_\infty.$$

Thus,

$$\psi_\mu \geq c_7 \psi_{\mu_1} \geq c_7 C_n.$$

□

**Remark 2.2.** *Let us point out that the same proof would work with any power of  $n$  larger than  $\frac{1}{2}$  instead of  $n^5$ .*

## 2.2 The general strategy

From now on, we will consider  $d\mu(x) = f(x)dx$  to be an isotropic log-concave probability measure such that  $\text{supp } \mu \subseteq Cn^5B_2^n$  where  $C$  is the absolute constant in Lemma 2.1. Let us recall that we consider Lee & Vempala's choice in the system of stochastic differential equations in Eldan's localization scheme. That is,

$$(2) \quad dc_t = b_t dt + dW_t, \quad c_0 = 0$$

where  $W_t$  a  $n$ -dimensional Wiener process and  $b_t$  is the barycenter of the density  $f_t(x)$  given by

$$(3) \quad f_t(x) = \frac{e^{\langle c_t, x \rangle - \frac{t}{2}|x|^2} f(x)}{\int_{\mathbb{R}^n} e^{\langle c_t, x \rangle - \frac{t}{2}|x|^2} f(x) dx} \quad b_t = \int_{\mathbb{R}^n} x f_t(x) dx.$$

The probability measure with density  $f_t(x)$  will be denoted by  $\mu_t$  and its covariance matrix will be denoted by  $A_t$ .

Let us recall that, given  $\mu$  an isotropic log-concave probability, our goal is to find two values  $\Theta, C > 0$  such that for any Borel set  $E \subseteq \mathbb{R}^n$  with  $\mu(E) = 1/2$ .

$$\mu(E^\Theta \setminus E) \geq C,$$

where  $E^\Theta = \{e + x \in \mathbb{R}^n : e \in E, |x| < \Theta\}$  is the  $\Theta$ -dilation of  $E$ , in order to apply the following proposition, which can be found on [AB2, Proposition 2.3]:

**Proposition 2.3** ([M]). *Let  $\mu$  be a log-concave probability on  $\mathbb{R}^n$ . Assume that there exist two positive numbers  $\Theta, C > 0$  such that*

$$\mu(E^\Theta \setminus E) \geq C$$

for any Borel set  $E \in \mathbb{R}^n$  such that  $\mu(E) = \frac{1}{2}$ . Then,

$$\mu^+(A) \geq \frac{C}{\Theta} \min\{\mu(A), \mu(A^c)\} \quad \text{for any Borel set } A \subset \mathbb{R}^n.$$

In order to control the probability of dilations of Borel sets, the following concentration results for *more log-concave than Gaussian* probabilities (see [AB2, Proposition 2.4]) can

be applied

**Proposition 2.4.** *Let  $\phi$  be a convex function  $\phi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  and let  $t > 0$ . Assume that*

$$d\mu(x) = e^{-\phi(x) - \frac{t}{2}|x|^2} dx,$$

*is a centered probability on  $\mathbb{R}^n$ . Then for every Borel set  $A \subset \mathbb{R}^n$  such that*

$$\frac{1}{10} \leq \mu(A) \leq \frac{9}{10}$$

*we have*

$$\mu\left(A^{\frac{D}{\sqrt{t}}}\right) \geq \frac{95}{100},$$

*where  $D > 0$  is a suitably chosen absolute constant independent of every other parameter and  $A^{D/\sqrt{t}}$  is the  $D/\sqrt{t}$ -dilation of  $A$ .*

**Remark 2.5.** *Notice that, due to the fact that*

$$d\mu_t(x) = \frac{e^{\langle c_t, x \rangle - \frac{t}{2}|x|^2} f(x) dx}{\int_{\mathbb{R}^n} e^{\langle c_t, x \rangle - \frac{t}{2}|x|^2} f(x) dx}$$

*is more log-concave than the Gaussian probability, as a trivial application of both propositions,*

$$\mu_t^+(A) \geq c_1 \sqrt{t} \min\{\mu_t(A), \mu_t(A^c)\}, \quad \text{for any Borel set } A \subset \mathbb{R}^n,$$

*where, a fortiori,  $0 < c_1 < 1$  is an absolute constant.*

In the sequel  $E$  will denote a fixed Borel set in  $\mathbb{R}^n$  such that  $\mu(E) = 1/2$ . We introduce the stochastic process

$$g_E(t) = g(t) = \mu_t(E) = \int_E f_t(x) dx, \quad t \geq 0,$$

where  $\mu_t$  and  $f_t(x)$  are defined by the system of stochastic differential equations (2) and by (3). It is obvious that  $g(0) = 1/2$ ,  $\forall \omega \in \Omega$ , since  $f_0(x) = f(x)$  for every  $\omega \in \Omega$ . Besides,  $(g(t))_{t \geq 0}$  is a martingale (see [AB2, Section 4]) and for every  $t \geq 0$  the expected value of  $g(t)$  is  $\mathbb{E}_{\mathbb{P}} g(t) = 1/2$ .

Let  $T > 0$  be a time to be precised later and notice that for any  $\Theta > 0$ , since also

$(g_{E^\Theta \setminus E}(t))_{t \geq 0}$  is a martingale,

$$\begin{aligned} \mu(E^\Theta \setminus E) &= \int_{E^\Theta \setminus E} f(x) dx = \int_{E^\Theta \setminus E} \mathbb{E}_{\mathbb{P}} f_T(x) dx \\ &= \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \int_{E^\Theta \setminus E} f_T(x) dx = \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \mu_T(E^\Theta \setminus E). \end{aligned}$$

In order to apply the preceding propositions we will consider the event

$$\mathcal{G} = \{\omega \in \Omega : |g(T) - 1/2| \leq 1/4\}.$$

By Proposition 2.4 and the way that the densities  $f_t$  are defined, we will have that there exists some absolute constant  $D > 0$  such that for  $\omega \in \mathcal{G}$  we will have  $\mu_T(E^{D/\sqrt{T}}) \geq 0.95$  and therefore, by Markov's inequality,

$$\mu(E^{D/\sqrt{T}} \setminus E) = \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \mu_T(E^{D/\sqrt{T}} \setminus E) \geq (0.95 - 0.5) \mathbb{P}(\mathcal{G}) = \frac{9}{20} \mathbb{P}(\mathcal{G}).$$

Hence, if we find  $T, C_1 > 0$  independent of  $E$  such that  $\mathbb{P}(\mathcal{G}) > C_1$  then we will get that

$$\mu^+(A) \geq \frac{C_1 \sqrt{T}}{D} \min\{\mu(A), \mu(A^c)\} \quad \forall A \text{ Borel set } \subset \mathbb{R}^n.$$

### 2.3 Estimating the probability of $\mathcal{G}$

In order to bound from below  $\mathbb{P}\{|g(T) - 1/2| \leq 1/4\}$  by a positive absolute constant, for a particular choice of a time  $T$ , we recall that, as obtained in [AB2, Section 4],

$$g(T) - \frac{1}{2} = g(T) - g(0) = \int_0^T dg(t) = \int_0^T \langle \eta_t, dW_t \rangle$$

where  $\eta_t = \int_E f_t(x)(x - b_t) dx$ , being  $f_t$  the density of the probability measure  $\mu_t$  defined in (3).

The function  $g(t)$  is a martingale and so, by Dambis, Dubins-Schwarz theorem, [AB2, Proposition 2.7], we have that in distribution

$$g(T) - g(0) = \bar{W}_{[g]_T},$$

where  $\bar{W}_s$  is a Wiener process and  $[g]_T$  is the quadratic variation of  $g$ , which is,

$$[g]_T = \int_0^T |\eta_t|^2 dt.$$

Hence, for any  $M > 0$ ,

$$\mathbb{P}\{|g(T) - 1/2| > 1/4\} = \mathbb{P}\{|\bar{W}_{[g]_T}| > 1/4\} \leq \mathbb{P}\{[g]_T > M\} + \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq M} |\bar{W}_t| > \frac{1}{4}\right\}.$$

We will bound both summands from above for an appropriate choice of  $M$ . Taking into account that for every  $t \geq 0$

$$\begin{aligned} |\eta_t| &= \left\langle \eta_t, \frac{\eta_t}{|\eta_t|} \right\rangle = \int_E f_t(x) \left\langle (x - b_t), \frac{\eta_t}{|\eta_t|} \right\rangle dx \\ &\leq \sqrt{\mathbb{E}_{\mu_t} \left\langle (x - b_t), \frac{\eta_t}{|\eta_t|} \right\rangle^2} = \sqrt{\left\langle A_t \frac{\eta_t}{|\eta_t|}, \frac{\eta_t}{|\eta_t|} \right\rangle} \leq \sqrt{\|A_t\|_{\text{op}}}, \end{aligned}$$

we have that

$$[g]_T \leq \int_0^T \|A_t\|_{\text{op}} dt$$

and then

$$(4) \quad \mathbb{P}\{[g]_T > M\} \leq \mathbb{P}\left\{\int_0^T \|A_t\|_{\text{op}} dt > M\right\}.$$

On the other hand,  $(-\bar{W}_t)_{t \geq 0}$  is also a Brownian motion and then, by the reflection principle, [AB2, Proposition 2.6], we have

$$(5) \quad \begin{aligned} \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq M} |\bar{W}_t| > \frac{1}{4}\right\} &\leq \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq M} \bar{W}_t > \frac{1}{4}\right\} + \mathbb{P}\left\{\max_{0 \leq t \leq M} -\bar{W}_t > \frac{1}{4}\right\} \\ &= 4\mathbb{P}\left\{\bar{W}_M > \frac{1}{4}\right\} \leq 4 \exp\left(-\frac{1}{32M}\right). \end{aligned}$$

Hence

$$\mathbb{P}\{|g(T) - 1/2| > 1/4\} \leq \mathbb{P}\left\{\int_0^T \|A_t\|_{\text{op}} dt > M\right\} + 4 \exp\left(-\frac{1}{32M}\right).$$

Our purpose is to find a suitable  $M > 0$  and  $T > 0$  such that we can ensure that the latter upper bound on the probability of  $\mathcal{G}^c$  is strictly smaller than 1. We will take  $M = 1/256$ . Then

$$\mathbb{P}\{|g(T) - 1/2| > 1/4\} \leq \mathbb{P}\left\{\int_0^T \|A_t\|_{\text{op}} dt > \frac{1}{256}\right\} + 4 \exp(-8)$$

and, by showing that for an appropriate choice of  $T$  the latter probability is bounded above by  $\frac{1}{10}$ , we will obtain the desired lower bound on the probability of  $\mathcal{G}$ .

### 3 Chen's estimate on $\|A_t\|_{\text{op}}$

Let us recall that the main result, which allowed to obtain Theorem 1.1 by following the described strategy, was the following:

**Proposition 3.1.** *[AB2, Proposition 5.1] Given the system of stochastic differential equations (2), let  $A_t$  be the covariance matrix of the measure  $\mu_t$  defined by (3). Let  $p \geq 2$  be an integer. Then*

$$d(\text{Tr}(A_t^p)) = \delta_t dt + \langle v_t, dW_t \rangle$$

where  $\delta_t$  is an adapted, with bounded variation process, such that

$$\delta_t \leq \begin{cases} C p^2 \sigma_n^2 \log n \text{Tr}(A_t^p)^{1+\frac{1}{p}}, & \text{if } p \geq 3 \\ C \text{Tr}(A_t^2)^{3/2}, & \text{if } p = 2 \end{cases}$$

and

$$|v_t| \leq C p \text{Tr}(A_t^p)^{1+\frac{1}{2p}} \quad \forall p \geq 2,$$

where  $C > 0$  is an absolute constant and  $\sigma_n^2 = \sup \mathbb{E}||X| - \sqrt{n}|^2$  and the sup runs over all isotropic log-concave random vectors in  $\mathbb{R}^n$ .

In this section we present Chen's improvement on Proposition 3.1 and some consequences on the estimates of  $\|A_t\|_{\text{op}}$ .

**Proposition 3.2.** *Given the system of stochastic differential equations (2), let  $A_t$  be the covariance matrix of the measure  $\mu_t$  defined by (3). Let  $p \geq 3$  be an integer. Then*

$$d(\text{Tr}(A_t^p)) = \delta_t dt + \langle v_t, dW_t \rangle$$

where  $\delta_t$  is an adapted, with bounded variation process, such that

$$\delta_t \leq Cp^2 \text{Tr}(A_t^p) \min \left\{ \frac{1}{t}, \frac{\|A_t\|_{op}}{\psi_n^2} \right\}, \quad |v_t| \leq Cp \text{Tr}(A_t^p)^{1+\frac{1}{2p}},$$

where  $C > 0$  is an absolute constant and  $\psi_n$  is defined as in Theorem 1.1.

*Proof.* The estimate for  $|v_t|$  is the same appearing in Proposition 3.1. We will follow the ideas appearing in [K] in order to estimate  $\delta_t$ . Let us recall that, after Lee & Vempala's result collected in Theorem 1.1, we know that  $\psi_n \geq \frac{C}{n^{1/4}}$  for some absolute constant  $C$  and that one trivially has  $\psi_n \leq C$  for another absolute constant  $C$ .

According to the proof of Proposition 3.1,

$$\begin{aligned} \delta_t &\leq \frac{1}{2}p(p-1) \sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^{p-2} |\xi_{ii}|^2 + \sum_{\substack{i \neq j \\ 0 \leq k \leq p-2}} (\alpha_{ii})^k (\alpha_{jj})^{p-k-2} |\xi_{ij}|^2 \\ &\leq \frac{1}{2}p(p-1) \sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^{p-2} |\xi_{ii}|^2 + 2 \sum_{\substack{i \neq j \\ 0 \leq k \leq p-2}} (\alpha_{ii})^{p-2} |\xi_{ij}|^2 \\ &\leq p(p-1) \sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^{p-2} |\xi_{ii}|^2 + p(p-1) \sum_{i < j} (\alpha_{ii})^{p-2} |\xi_{ij}|^2 \\ &\leq p(p-1) \sum_{i,j=1}^n (\alpha_{ii})^{p-2} |\xi_{ij}|^2, \end{aligned}$$

where  $(v_i)_{i=1}^n$  is an orthonormal basis of eigenvectors of the covariance matrix  $A_t$ ,  $\alpha_{ij} = \alpha_{ij}(t) = \langle A_t v_i, v_j \rangle$ , ordered in such a way that  $\alpha_{11} \geq \alpha_{22} \geq \dots \geq \alpha_{nn}$ , and  $\xi_{ij}$  are the vectors  $\xi_{ij} = \xi_{i,j}(t) = \mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle \langle x - b_t, v_j \rangle (x - b_t) \in \mathbb{R}^n$ .

Let, for any  $1 \leq i \leq n$ ,  $\xi_i$  be the symmetric matrix

$$\xi_i = \mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle (x - b_t) \otimes (x - b_t).$$

Then,

$$\text{Tr}(\xi_i^2) = \sum_{j,k=1}^n (\mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle \langle x - b_t, v_j \rangle \langle x - b_t, v_k \rangle)^2 = \sum_{j=1}^n |\xi_{ij}|^2.$$

Therefore,

$$\delta_t \leq p(p-1) \sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^{p-2} \text{Tr}(\xi_i^2).$$

Furthermore, since

$$\xi_i^2 = \xi_i \circ \mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle (x - b_t) \otimes (x - b_t) = \mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle (x - b_t) \otimes \xi_i(x - b_t)$$

and, for every  $1 \leq i \leq n$ ,  $\mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle = 0$  we have that

$$\begin{aligned} \text{Tr}(\xi_i^2) &= \mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle \langle x - b_t, \xi_i(x - b_t) \rangle \\ &= \mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, v_i \rangle (\langle x - b_t, \xi_i(x - b_t) \rangle - \mathbb{E}_{\mu_t} \langle y - b_t, \xi_i(y - b_t) \rangle) \\ &\leq \text{(by Cauchy-Schwarz inequality)} \\ &\leq \sqrt{\alpha_{ii}} \sqrt{\text{Var}_{\mu_t} \langle x - b_t, \xi_i(x - b_t) \rangle}. \end{aligned}$$

Taking into account the well-known relationship of Cheeger-type isoperimetric inequalities with Poincaré's inequality (see, for instance, [AB1, Theorems 1.1 and 1.8]) we have that for any locally Lipschitz integrable function  $g$  and any log-concave probability  $\mu$  in  $\mathbb{R}^n$

$$\text{Var}_{\mu} g \leq \frac{C \|\text{Cov}_{\mu}\|_{\text{op}}}{\psi_n^2} \mathbb{E}_{\mu} |\nabla g|^2$$

for some absolute constant  $C > 0$ . Besides, by Remark 2.5, for any locally Lipschitz integrable function  $g$

$$\text{Var}_{\mu_t}(g) \leq \frac{C}{t} \mathbb{E}_{\mu_t} |\nabla g|^2.$$

Therefore,

$$\text{Var}_{\mu_t} \langle x - b_t, \xi_i(x - b_t) \rangle \leq C \min \left\{ \frac{1}{t}, \frac{\|A_t\|_{\text{op}}}{\psi_n^2} \right\} \mathbb{E}_{\mu_t} |\nabla \langle x - b_t, \xi_i(x - b_t) \rangle|^2.$$

Since

$$\nabla \langle x - b_t, \xi_i(x - b_t) \rangle = (\xi_i + \xi_i^t)(x - b_t) = 2\xi_i(x - b_t),$$

we have that

$$\begin{aligned}\mathrm{Tr}(\xi_i^2) &\leq C\sqrt{\alpha_{ii}}\sqrt{\min\left\{\frac{1}{t}, \frac{\|A_t\|_{\mathrm{op}}}{\psi_n^2}\right\}}\sqrt{\mathbb{E}_{\mu_t}|\xi_i(x-b_t)|^2} \\ &\leq C\sqrt{\alpha_{ii}}\sqrt{\min\left\{\frac{1}{t}, \frac{\|A_t\|_{\mathrm{op}}}{\psi_n^2}\right\}}\sqrt{\mathrm{Tr}(A_t\xi_i^2)}.\end{aligned}$$

Hence,

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^n(\alpha_{ii})^{p-2}\mathrm{Tr}(\xi_i^2) &\leq C\sqrt{\min\left\{\frac{1}{t}, \frac{\|A_t\|_{\mathrm{op}}}{\psi_n^2}\right\}}\sum_{i=1}^n\alpha_{ii}^{p-3/2}\sqrt{\mathrm{Tr}(A_t\xi_i^2)} \\ &\leq (\text{by Cauchy-Schwarz inequality}) \\ &\leq C\sqrt{\min\left\{\frac{1}{t}, \frac{\|A_t\|_{\mathrm{op}}}{\psi_n^2}\right\}}\sqrt{\sum_{i=1}^n\alpha_{ii}^p}\sqrt{\sum_{i=1}^n\alpha_{ii}^{p-3}\mathrm{Tr}(A_t\xi_i^2)} \\ &= C\sqrt{\min\left\{\frac{1}{t}, \frac{\|A_t\|_{\mathrm{op}}}{\psi_n^2}\right\}}\sqrt{\mathrm{Tr}(A_t^p)}\sqrt{\sum_{i=1}^n\alpha_{ii}^{p-3}\mathrm{Tr}(A_t\xi_i^2)}.\end{aligned}$$

Now, since the matrix  $A_t$  is diagonal in the basis  $(v_j)_{j=1}^n$  and the entry  $(\xi_i^2)_{jj}$  of the matrix  $\xi_i^2$  is

$$(\xi_i^2)_{jj} = \sum_{k=1}^n (\mathbb{E}_{\mu_t}\langle x-b_t, v_i\rangle\langle x-b_t, v_j\rangle\langle x-b_t, v_k\rangle)^2 = |\xi_{ij}|^2,$$

we have that

$$\sum_{i=1}^n\alpha_{ii}^{p-3}\mathrm{Tr}(A_t\xi_i^2) = \sum_{i,j=1}^n\alpha_{ii}^{p-3}\alpha_{jj}(\xi_i^2)_{jj} = \sum_{i,j=1}^n\alpha_{ii}^{p-3}\alpha_{jj}|\xi_{ij}|^2.$$

For every  $1 \leq i, j \leq n$  we have that  $\alpha_{ii}^{p-3}\alpha_{jj} \leq \max\{\alpha_{ii}^{p-2}, \alpha_{jj}^{p-2}\} \leq \alpha_{ii}^{p-2} + \alpha_{jj}^{p-2}$ . Thus,

$$\sum_{i=1}^n\alpha_{ii}^{p-3}\mathrm{Tr}(A_t\xi_i^2) \leq \sum_{i,j=1}^n\alpha_{ii}^{p-2}|\xi_{ij}|^2 + \sum_{i,j=1}^n\alpha_{jj}^{p-2}|\xi_{ij}|^2 = 2\sum_{i,j=1}^n\alpha_{ii}^{p-2}|\xi_{ij}|^2 = 2\sum_{i=1}^n\alpha_{ii}^{p-2}\mathrm{Tr}(\xi_i^2)$$

and then

$$\sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^{p-2} \text{Tr}(\xi_i^2) \leq C \sqrt{\min \left\{ \frac{1}{t}, \frac{\|A_t\|_{\text{op}}}{\psi_n^2} \right\}} \sqrt{\text{Tr}(A_t^p)} \sqrt{\sum_{i=1}^n \alpha_{ii}^{p-2} \text{Tr}(\xi_i^2)},$$

where  $C$  is an absolute constant. Therefore,

$$\sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^{p-2} \text{Tr}(\xi_i^2) \leq C \min \left\{ \frac{1}{t}, \frac{\|A_t\|_{\text{op}}}{\psi_n^2} \right\} \text{Tr}(A_t^p)$$

and

$$\delta_t \leq p(p-1) \sum_{i=1}^n (\alpha_{ii})^{p-2} \text{Tr}(\xi_i^2) \leq Cp^2 \min \left\{ \frac{1}{t}, \frac{\|A_t\|_{\text{op}}}{\psi_n^2} \right\} \text{Tr}(A_t^p),$$

where  $C$  is an absolute constant. □

**Proposition 3.3.** *There exists an absolute constant  $c > 0$  and  $n_0 \in \mathbb{N}$  such that if  $T_0 := \frac{c\psi_n^2}{\log n}$ , then for every  $p \geq 3$  and every  $n \geq n_0$ , we have*

$$\max_{t \in [0, T_0]} \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \|A_t\|_{\text{op}} \leq 3 \quad \text{and} \quad \max_{t \in [0, T_0]} \mathbb{E}_{\mathbb{P}} (\text{Tr}(A_t^p))^{1/p} \leq 3n^{1/p}.$$

*Proof.* First of all notice that, since  $\psi_n$  is bounded from above by an absolute constant, we can choose an absolute  $0 < c_1 < 1/2$  and take  $T_0 := \frac{c_1\psi_n^2}{40^2 C \log n}$ , where  $C$  is the constant appearing in Proposition 3.2.

Let us consider the stopping time  $\tau(\omega) = \inf \{t > 0; \|A_t\|_{\text{op}} \geq 2\}$ . It is clear that, by continuity, for  $\omega \in \Omega$  and  $t \leq \tau(\omega)$ ,  $\|A_t\|_{\text{op}} \leq 2$ . We define the following stochastic process  $X_t(\omega) = \text{Tr}(A_{\min\{t, \tau(\omega)\}}^p)$ . It is an Itô process. Indeed,  $dX_t = \bar{\delta}_t dt + \langle \bar{v}_t, dW_t \rangle$  where

$$\bar{\delta}_t = \begin{cases} \delta_t & \text{if } t < \tau(\omega) \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases} \quad \text{and} \quad \bar{v}_t = \begin{cases} v_t & \text{if } t < \tau(\omega) \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}.$$

If  $0 \leq t < \tau(\omega)$ ,

$$\bar{\delta}_t = \delta_t \leq Cp^2 \frac{2}{\psi_n^2} \text{Tr}(A_t^p) = Cp^2 \frac{2}{\psi_n^2} X_t.$$

Since the latter inequality is trivially true if  $t \geq \tau(\omega)$  we have that it holds for every  $t > 0$ .

It is clear that the stochastic process given by  $Z_t = \int_0^t \langle \bar{v}_s, dW_s \rangle$  is a martingale and

then  $\mathbb{E}_{\mathbb{P}}Z_t = 0$ . Hence the deterministic function  $\mathbb{E}_{\mathbb{P}}X_t$  verifies

$$\frac{d}{dt}\mathbb{E}_{\mathbb{P}}X_t \leq Cp^2 \frac{2}{\psi_n^2} \mathbb{E}_{\mathbb{P}}X_t, \quad \text{a.e. } t > 0.$$

Then, taking into account that  $\mathbb{E}_{\mathbb{P}}X_0 = n$  and that  $0 < c_1 < \frac{1}{2}$ , we have that for every  $t \in [0, T_0]$

$$\mathbb{E}_{\mathbb{P}}X_t \leq n \exp\left(\frac{2Cp^2}{\psi_n^2} T_0\right) \leq n \exp\left(\frac{p^2}{40^2 \log n}\right)$$

Optimizing for  $p = \lceil 40 \log n \rceil$  we obtain

$$\mathbb{E}_{\mathbb{P}}X_t \leq n \exp(\log n) = n^2 \quad \forall t \in [0, T_0].$$

Therefore, since for this value of  $p$  and  $n \geq 3$

$$X_{\tau(\omega)} = \text{Tr}(A_{\tau(\omega)}^{\lceil 40 \log n \rceil}) \geq \|A_{\tau(\omega)}\|_{\text{op}}^{30 \log n} = 2^{30 \log n}, \quad \forall t \in [0, T_0]$$

we achieve, using Markov's inequality, that for every  $t \in [0, T_0]$

$$n^2 \geq \mathbb{E}_{\mathbb{P}}X_t \geq \int_{\{\omega: t > \tau(\omega)\}} X_t d\mathbb{P} = \int_{\{\omega: t > \tau(\omega)\}} X_{\tau(\omega)} d\mathbb{P} \geq 2^{30 \log n} \mathbb{P}\{\omega : t > \tau(\omega)\}$$

and then

$$\mathbb{P}\{\omega : t > \tau(\omega)\} \leq \frac{n^2}{n^{30 \log 2}}, \quad \forall t \in [0, T_0].$$

Then, for every  $n \geq n_0$ , for some  $n_0 \in \mathbb{N}$

$$\mathbb{E}_{\mathbb{P}}\|A_t\|_{\text{op}} \leq C_1 \frac{n^{12}}{n^{30 \log 2}} + 2 \leq 3 \quad \forall t \in [0, T_0],$$

where we have used that, since we are assuming (as mentioned in Section 2.2) that  $\text{supp } \mu \subseteq Cn^5 B_2^n$ ,

$$\|A_t\|_{\text{op}} = \sup_{\theta} \mathbb{E}_{\mu_t} \langle x - b_t, \theta \rangle^2 \leq 4(\text{diameter}(\text{supp } \mu_t))^2 = 4(\text{diameter}(\text{supp } \mu))^2 \leq C_1 n^{10}.$$

Besides, since for any  $p \geq 3$ ,

$$\|A_t\|_{\text{op}} \leq (\text{Tr}(A_t^p))^{1/p} \leq \|A_t\|_{\text{op}} n^{1/p}$$

we have that

$$\mathbb{E}_{\mathbb{P}}(\mathrm{Tr}(A_t^p))^{1/p} \leq 3n^{1/p} \quad \forall t \in [0, T_0].$$

□

**Lemma 3.4.** *Let  $T_0 = c \frac{\psi_n^2}{\log n}$  as in Proposition 3.3. Let  $T_1, T_2 > 0$  be such that  $0 < T_1 \leq T_0$  and  $0 < T_1 \leq T_2$ . Then, for every  $p \geq 3$  and  $n \geq n_0$ , for some  $n_0 \in \mathbb{N}$ , we have that*

$$\mathbb{P} \left\{ \int_0^{T_1} \|A_t\|_{\mathrm{op}} dt \geq \frac{1}{512} \right\} \leq 1536 T_1$$

and

$$\mathbb{P} \left\{ \int_{T_1}^{T_2} \|A_t\|_{\mathrm{op}} dt \geq \frac{1}{512} \right\} \leq 1536 n^{1/p} \left( \frac{T_2}{T_1} \right)^{Cp} T_2.$$

*Proof.* By Markov's inequality, since  $T_1 < T_0$  and, as seen in Proposition 3.3,  $\mathbb{E}_{\mathbb{P}} \|A_t\|_{\mathrm{op}} \leq 3$  for every  $t \in [0, T_0]$ ,

$$\mathbb{P} \left\{ \int_0^{T_1} \|A_t\|_{\mathrm{op}} dt \geq \frac{1}{512} \right\} \leq 512 \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \int_0^{T_1} \|A_t\|_{\mathrm{op}} dt = 512 \int_0^{T_1} \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \|A_t\|_{\mathrm{op}} dt \leq 1536 T_1.$$

Consider the stochastic process  $H_t = (\mathrm{Tr}(A_t^p))^{1/p}$  which is an Itô process. Therefore, by Itô's formula,

$$dH_t = \frac{1}{p} (\mathrm{Tr}(A_t^p))^{1/p-1} d(\mathrm{Tr}(A_t^p)) + \frac{1}{2p} \left( \frac{1}{p} - 1 \right) (\mathrm{Tr}(A_t^p))^{1/p-2} d[\mathrm{Tr}(A_t^p)]_t = \eta_t dt + dM_t,$$

where, by Proposition 3.2,  $dM_t$  is a martingale with  $M_0 = 0$  and  $\eta_t$  is an adapted process such that  $\eta_t \leq C \frac{p}{t} H_t$ . Taking expectation we have

$$\frac{d}{dt} \mathbb{E}_{\mathbb{P}} H_t \leq C \frac{p}{t} \mathbb{E}_{\mathbb{P}} H_t \Leftrightarrow \frac{d}{dt} \log(\mathbb{E}_{\mathbb{P}} H_t) \leq C \frac{p}{t}.$$

Integrating in the interval  $[T_1, t] \subseteq [T_1, T_2]$  we deduce that for any  $T_1 < t < T_2$

$$\mathbb{E}_{\mathbb{P}} H_t \leq \mathbb{E}_{\mathbb{P}} H_{T_1} \left( \frac{t}{T_1} \right)^{Cp}.$$

Taking into account that, by Proposition 3.3,  $\mathbb{E}_{\mathbb{P}} H_{T_1} \leq 3n^{1/p}$ , for any value of  $p \geq 3$ , we

obtain

$$\mathbb{E}_{\mathbb{P}} \int_{T_1}^{T_2} \|A_t\|_{\text{op}} dt \leq \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \int_{T_1}^{T_2} H_t dt = \int_{T_1}^{T_2} \mathbb{E}_{\mathbb{P}} H_t dt \leq 3n^{1/p} \int_{T_1}^{T_2} \left(\frac{t}{T_1}\right)^{Cp} dt \leq 3n^{1/p} \left(\frac{T_2}{T_1}\right)^{Cp} T_2.$$

Hence, by Markov's inequality,

$$\mathbb{P} \left\{ \int_{T_0}^{T_1} \|A_t\|_{\text{op}} dt \geq \frac{1}{512} \right\} \leq 512 \mathbb{E}_{\mathbb{P}} \int_{T_1}^{T_2} \|A_t\|_{\text{op}} dt \leq 1536n^{1/p} \left(\frac{T_2}{T_1}\right)^{Cp} T_2.$$

□

#### 4 Proof of Chen's Theorem

In this section we complete the proof of Chen's estimate of  $\psi_n$ .

*Proof of Theorem 1.2.* Let  $T_0 = c \frac{\psi_n^2}{\log n}$  for some absolute constant  $c$ , as in Proposition 3.3 and let  $T_1 = T_0$ ,  $p = \sqrt{\frac{\log n}{\log \log n}}$ , and  $T_2 = \alpha n^{-\frac{1}{p(Cp+1)}} T_0^{\frac{Cp}{Cp+1}}$  for this fixed value of  $p$  and some  $0 < \alpha < 1$  to be precised later.

There are two possibilities: either  $T_2 \leq T_0$  or  $T_2 > T_0$ . Assume first that  $T_2 \leq T_0$ . According to Lemma 3.4, and taking into account that  $\psi_n \leq C$  for some positive absolute constant  $C$ , we have that

$$\begin{aligned} \mathbb{P} \left\{ \int_0^{T_2} \|A_t\|_{\text{op}} dt \geq \frac{1}{256} \right\} &\leq \mathbb{P} \left\{ \int_0^{T_2} \|A_t\|_{\text{op}} dt \geq \frac{1}{512} \right\} \leq 1536 T_2 \\ &\leq 1536 T_0 \leq \frac{1536c\psi_n^2}{\log n} \leq \frac{1}{10} \end{aligned}$$

for every  $n > n_0$ , for some  $n_0 \in \mathbb{N}$ .

Assume now that  $T_2 > T_0$ . By Lemma 3.4, and taking into account that  $1 + x \leq 2x$

whenever  $x \geq 1$ , we have

$$\begin{aligned} \mathbb{P} \left\{ \int_0^{T_2} \|A_t\|_{\text{op}} dt \geq \frac{1}{256} \right\} &\leq \mathbb{P} \left\{ \int_0^{T_0} \|A_t\|_{\text{op}} dt \geq \frac{1}{512} \right\} + \mathbb{P} \left\{ \int_{T_0}^{T_2} \|A_t\|_{\text{op}} dt \geq \frac{1}{512} \right\} \\ &\leq 1536 \left( T_0 + n^{1/p} \left( \frac{T_2}{T_0} \right)^{C_p} T_2, \right) = 1536 T_0 \left( 1 + n^{1/p} \left( \frac{T_2}{T_0} \right)^{C_{p+1}} \right) \\ &\leq 3072 T_0 n^{1/p} \left( \frac{T_2}{T_0} \right)^{C_{p+1}} = 3072 \alpha^{C_{p+1}} < \frac{1}{10} \end{aligned}$$

whenever  $n > n_1$ , for some  $n_1 \in \mathbb{N}$ , by choosing  $0 < \alpha < 1$  small enough.

Therefore, we can fix  $0 < \alpha < 1$  such that there exists  $n_0$  such that if  $n \geq n_0$

$$\mathbb{P} \left\{ \int_0^{T_2} \|A_t\|_{\text{op}} dt \geq \frac{1}{256} \right\} \leq \frac{1}{10}.$$

By the arguments exposed in Section 2, we have that there exists an absolute constant  $c_1 > 0$  such that

$$\psi_\mu \geq c_1 \sqrt{T_2} \geq c_2 \sqrt{\alpha} n^{-\frac{1}{2p(C_{p+1})}} T_0^{\frac{C_p}{2(C_{p+1})}} = c_3 \sqrt{\alpha} n^{-\frac{1}{2p(C_{p+1})}} \frac{\psi_n^{\frac{C_p}{C_{p+1}}}}{(\log n)^{\frac{C_p}{2(C_{p+1})}}}.$$

Since this inequality is true for any isotropic log-concave probability whose support is contained in  $C_1 n^5 B_2^n$ , where  $C_1$  is the absolute constant in Lemma 2.1, we obtain that

$$\psi_n \geq c_4 \sqrt{\alpha} n^{-\frac{1}{2p(C_{p+1})}} \frac{\psi_n^{\frac{C_p}{C_{p+1}}}}{(\log n)^{\frac{C_p}{2(C_{p+1})}}}$$

and then

$$\psi_n \geq (c_4 \sqrt{\alpha})^{C_{p+1}} \frac{n^{-\frac{1}{2p}}}{(\log n)^{\frac{C_p}{2}}} = c_5 \exp \left( -c_6 \sqrt{\log n \cdot \log \log n} \right),$$

which finishes the proof.  $\square$

**Acknowledgments.** This work is partially supported by MINECO/MICINN projects MTM2016-77710-P, PID2019-105979GB-I00 and DGA project E48\_20R.

## References

- [AB1] D. ALONSO-GUTIÉRREZ, J. BASTERO *Approaching the Kannan-Lovász-Simonovits and variance conjectures*. Lecture Notes in Mathematics, Springer. Monograph. **2131**, (2015).
- [AB2] D. ALONSO-GUTIÉRREZ, J. BASTERO *Approaching Eldan’s and Lee & Vempala’s bounds for the KLS conjecture in a unified method* Revista de la Real Academia de Ciencias de Zaragoza **75** no. 1 (2020), 85–110.
- [BGVV] S. BRAZITIKOS, A. GIANNOPOULOS, P. VALETTAS, B. H. VRITSIOU, *Geometry of Isotropic Convex Bodies*, Mathematical Surveys and Monographs **196** (American Mathematical Society, Providence, RI., 2014)
- [Ch] Y. CHEN, *An almost constant lower bound of the isoperimetric coefficient in the KLS conjecture*. *Geom. Funct. Anal. (GAFA)* **31** (2021), 34–61.
- [E] R. ELKAN, *Thin shell implies spectral gap up to polylog via a stochastic localization scheme*. *Geom. Funct. Anal. (GAFA)* **23** (2013), 532–569
- [E2] R. ELKAN, *Analysis of high-dimensional distributions using pathwise methods*. To appear in the 2022 ICM Proceedings.
- [K] B. KLARTAG, Talk in the *Winter School on “The Interplay between High-Dimensional Geometry and Probability”*. January, 11th-15th, 2021. Hausdorff research Institute for Mathematics, <https://www.him.uni-bonn.de/programs/past-programs/past-trimester-programs/interplay-high-dimensional-geometry-probability/interplay-high-dimensional-geometry-probability-winterschool/>.
- [KLS] R. KANNAN, L. LOVÁSZ, M. SIMONOVITS *Isoperimetric problems for convex bodies and a localization lemma*. *Discrete Comput. Geom.* 13, no. 3-4, (1995), 541–559.
- [LV] Y. LEE, S. VEMPALA, *Eldan’s Stochastic Localization and the KLS hyperplane conjecture: an improved lower bound for expansion*, 58<sup>th</sup> Annual IEEE Symposium on Foundations of Computer Science-FOCS 2017. 998–1007, IEEE Computer Soc., 2017.
- [M] E. MILMAN, *Isoperimetric bounds on convex manifolds*, Proceedings of the Workshop on Concentration, Functional Inequalities and Isoperimetry, Contemporary Math. **545**, 195–208, (2011)



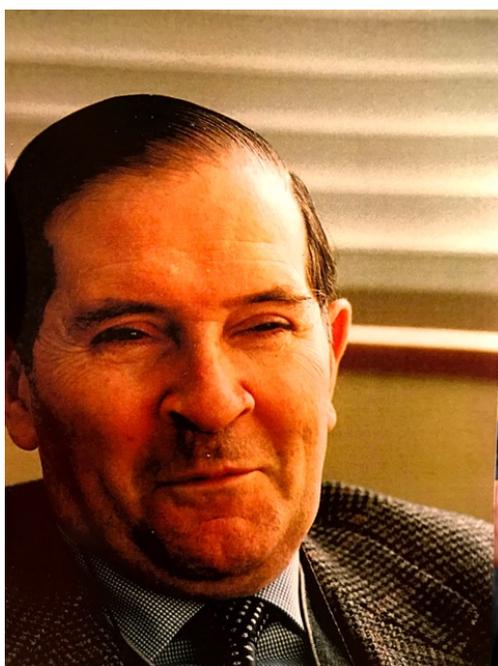


Nota Necrológica  
Excmo Sr. D. Fernando Solsona Motrel  
Académico Numerario

María de la Caridad Sánchez Acedo

Real Academia de Ciencias de Zaragoza

Zaragoza 3-6-1935 — Zaragoza 20-11-2020



Es para mí un honor glosar la figura de un gran hombre, cuya vida constituye un ejemplo de entrega vocacional, con un gran sentido del deber, extraordinaria capacidad de trabajo y generosidad.

Por todo ello, escribo estas líneas para resaltar su fructífera vida cargada de enorme humanidad con especial afecto y gratitud, porque nada hay más agradable que recordar y

alabar a quien se respeta y admira, cuando además está por medio la amistad que compartimos. Siempre conté con su apoyo incondicional y tuve la suerte de contar con su amistad y excelente profesionalidad.

Fernando Solsona Motrel, nació en Zaragoza y fue bautizado en la parroquia de San Pablo, lo cual según el mismo afirmaba imprime carácter. Cursó sus primeros estudios en los P.P. Escolapios y el bachillerato en el Instituto Goya de esta ciudad, con excelentes resultados y un gratísimo recuerdo hacia sus profesores.

En 1952 inició los estudios de la Licenciatura de Medicina y Cirugía en la Universidad de Zaragoza, que finalizó brillantemente con la calificación de Sobresaliente. Doctor con premio Extraordinario (1966), fue pensionado por el Gobierno de Italia en la Universidad de Roma y por el Ministerio de Educación y Ciencia en la Universidad de Aix-Marsella.

Comenzó su andadura académica en la asignatura de *Terapéutica Física* de esta Universidad, bajo la dirección del profesor Marín Górriz, como Interno pensionado y posteriormente como profesor Ayudante de clases prácticas. En 1966, obtuvo por oposición el número uno de médico especialista en Radioelectrología de la S.S, y cuatro años más tarde con una sólida formación científica, ocupó tras brillante oposición la Cátedra de *Terapéutica Física* en la Universidad de Valladolid.

Desde 1974 hasta su jubilación (2005), ejerció la dirección del departamento de Radioelectrología y Medicina Nuclear del Hospital Miguel Servet, con espíritu de servicio, afán de perfección, compromiso y rectitud, porque el quehacer hospitalario, junto con su familia de la que se sentía orgulloso, han sido la razón de su existencia.

Hombre de gran empuje, trabajador incansable, con ansias de perfección y exigente consigo mismo, introdujo en España técnicas como la ecografía o xerografía mamaria. Sus principales líneas de investigación están dedicadas al estudio isotópico del tiroides, la enfermedad de Hodgkin, el cáncer rinofaríngeo, los tumores infantiles y especialmente la patología mamaria.

Supo transmitir a sus discípulos, sus profundos conocimientos e inmensa experiencia, enseñando un estilo profesional de compromiso y rectitud con calor y entusiasmo como maestro y a la vez amigo sin condiciones. Sus enseñanzas son recordadas por generaciones de profesionales altamente cualificados, con calidad y calidez humana.

Fue generoso con todos, especialmente con sus pacientes, a los que se entregaba de corazón profundamente convencido de su compromiso con el prójimo, porque solamente una vida

dedicada a los demás merece ser vivida. Supo conciliar con una entrega sin reservas, su gran categoría como médico radiólogo y su gran humanidad que trascendía en todos sus actos.

Siempre demostró una gran capacidad de trabajo, inteligencia extraordinaria, férrea voluntad, empeño y disciplina, reflejada en un extraordinario *curriculum* que resulta inabarcable y difícil de sintetizar. Autor de casi 400 publicaciones científicas, libros, ponencias y comunicaciones en congresos. Impartió numerosos cursos y conferencias en centros nacionales y extranjeros y recibió la medalla de las ciudades de Milán, Arcachon y Pau.

Su *curriculum* está colmado de premios y distinciones nacionales e internacionales. Ingresó como Académico en la Real Academia de Medicina de Zaragoza (1993). Posteriormente ejerció como presidente de esta corporación con total entrega y dedicación, recibiendo el año 2015 el título de Presidente de Honor.

Años más tarde (14-2-2008) ingresó como Académico de esta Real Academia de Ciencias Físicas, Químicas, Exactas y Naturales, para ocupar la vacante del profesor Marín Górriz (medalla nº 23). Su discurso de ingreso sobre *La Física también cura* puso de manifiesto su magisterio sobre la Radioterapia.

A esta tarea científica, hay que añadir su entusiasmo e incansable dedicación a la promoción de la cultura aragonesa. Impulsó actos culturales, conferencias y tertulias, como Presidente del *Ateneo de Zaragoza*, Fundador del *Instituto de Estudios Sigenenses Miguel Servet*, Presidente de la *Sociedad Dante Alighieri*, Vicepresidente de la asociación *Amigos de la Jota* y Vicepresidente del *Instituto de Bibliografía Aragonesa*, demostrando su amor y entrega por Aragón.

Su extensísima cultura y abundancia de conocimientos, le permitieron impartir conferencias, redactar prólogos de libros y publicar cientos de artículos y monografías sobre la jota, los balnearios aragoneses y semblanzas de aragoneses insignes. De especial mención, son las monografías que se refieren a la biografía de aragoneses ilustres como Santiago Ramón y Cajal, Miguel Fleta y Miguel Servet.

En su ingreso como Académico en la Real Academia de Nobles y Bellas Artes de San Luis de Zaragoza (2010), realizó un extraordinario estudio sobre La Medicina en la vida y en la obra de Francisco de Goya.

Su labor como difusor de la cultura aragonesa, ha sido reconocida con numerosos premios y distinciones entre los que cabe citar el de Académico de honor de las Artes del Folclore

y la Jota de Aragón, junto con los premios Miguel Servet (1975), Baltasar Gracián (1975), Ramón Pignatelli (1991) y Solera Aragonesa (1991).

En 1994 recibió la medalla de las Cortes de Aragón y dos años más tarde, el Ayuntamiento de Zaragoza rotuló con su nombre una calle de la ciudad por su labor científica, profesional y de difusión de la cultura aragonesa.

Fernando Solsona Motrel, paradigma de gran profesional, ha sido un trabajador apasionado, polifacético, incansable, austero y emprendedor hasta su fallecimiento. Ha sabido compatibilizar la actividad científica, profesional, y humanística, por lo que ha merecido el reconocimiento internacional en el campo de la Radiología y la cultura.

Su vida constituye un ejemplo de entrega vocacional al estudio y al quehacer hospitalario. Deja como legado una de las escuelas más brillantes de esta disciplina, junto con su entusiasmo y enorme contribución en la defensa y difusión del patrimonio cultural de su amada tierra aragonesa. Nos queda su obra y su recuerdo por su meritoria labor junto con su ejemplo de vida.

En estas líneas escritas desde el corazón, con especial afecto y gratitud, quiero resaltar y agradecer su enorme humanidad junto con su amistad incondicional, porque amigo es aquel que te socorre en la adversidad.

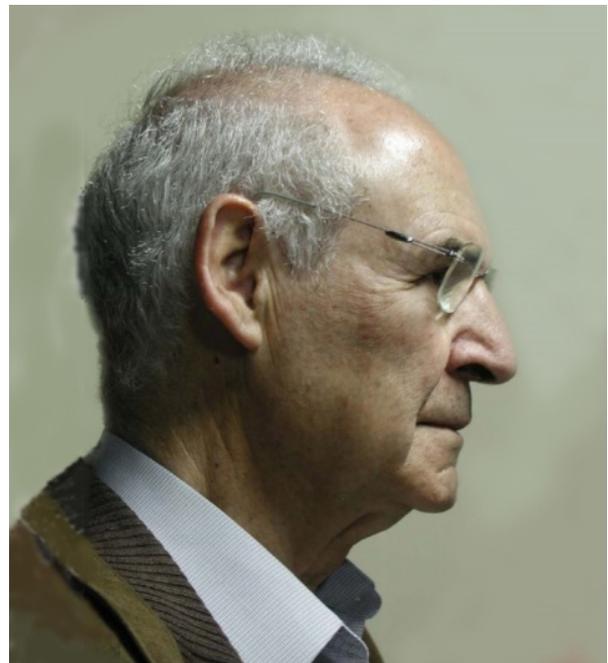
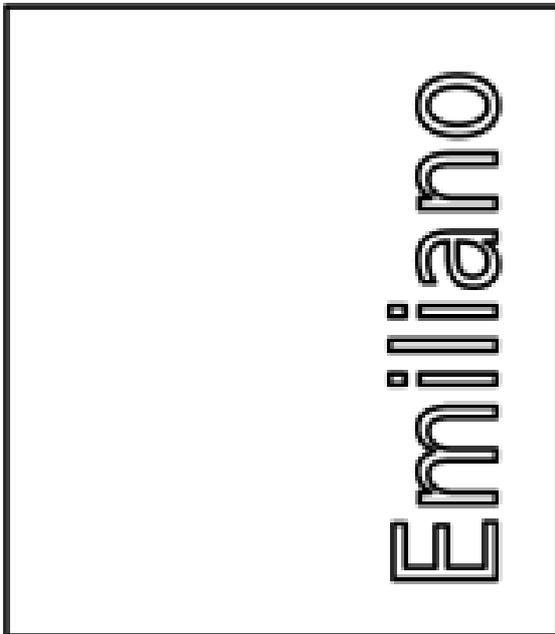
En nombre de esta Real Academia y en el mío propio transmito con profundo afecto y pesar mis sentimientos de condolencia a su esposa la doctora Doña María Pilar Martínez Comín, gran mujer y excelente compañera, a sus hijos, nietos y demás familia.

Que viva entre nosotros la amable memoria de nuestro querido y admirado amigo. Que Dios y Santa María del Pilar, como él decía con devoción, lo hayan acogido amorosamente, junto a sus seres queridos, allí donde la luz y la alegría son eternas. Descanse en paz.

Nota Necrológica

Excmo Sr. D. Emiliano Aguirre Enríquez  
Académico Correspondiente

Andrés Pocoví y José Luis Simón  
Real Academia de Ciencias de Zaragoza



Emiliano nos ha dejado recién cumplidos los 96. Emiliano nos ha dejado su [re]nombre, sin necesidad de apellidos, grabado en la paleontología y paleoantropología españolas. También ha dejado, para todo el mundo científico, sus apellidos legítimamente ligados a la paternidad del proyecto Atapuerca, que ha cambiado radicalmente todos los preconceptos europeos referentes a los restos de los homínidos fósiles. Numerosos y emocionados homenajes y recuerdos se han sucedido en la prensa y en las redes sociales, que dan muestra del enorme aprecio personal y profesional del que gozaba.

Emiliano Aguirre Enríquez (El Ferrol, 5 de octubre de 1925 – Madrid 11 de octubre de 2021) era académico correspondiente de la RACZ (Sección de Naturales) desde 2002, pero su vinculación a instituciones aragonesas es muy anterior: su relación “funcionarial” con la UZ tuvo lugar en el periodo 1978-1982, al acceder a la cátedra de Paleontología; era su primer destino como catedrático. Su experiencia en la docencia universitaria era ya amplia, habiendo ejercido como profesor ayudante en la Escuela de Ingenieros de Caminos (1965-66), visitante en universidades peruanas (1967-68), encargado de cátedra en la UAM (1969-70) y agregado en la UCM (1971-74). Desde este último puesto obtuvo plaza de investigador del CSIC vinculada al Museo Nacional de Ciencias Naturales, sin cortar con la docencia universitaria. En ese momento daba también otro giro a su vida, este el plano personal, tramitando su secularización después de tres décadas en la Compañía de Jesús y contrayendo matrimonio con Carmen Bule.

Su época vinculada a la Universidad de Zaragoza arranca en el periodo más destacado de su madurez investigadora, al coincidir con el inicio de la andadura del proyecto Atapuerca. Un par de años antes, un doctorando (Trinidad Torres, ingeniero de minas) que investigaba el oso cavernario puso en sus manos muestras procedentes de los depósitos cuaternarios de la vieja trinchera del ferrocarril de la Sierra de Atapuerca. Emiliano se percató de que contenían restos probablemente humanos. A partir de este hallazgo empezó a esbozar el proyecto Atapuerca, que empezó sus actividades en 1978 con un equipo en el que se integraron como voluntarios los estudiantes de Zaragoza encandilados por su propuesta. Este fue, para algunos de ellos, el inicio de una excelente carrera investigadora (por ejemplo, para Gloria Cuenca o Enrique Gil; (<https://dejadmevivir.blogspot.com/2011/11/memorias-de-atapuerca-con-emiliano.html>)). Actualmente dicho equipo sigue plenamente activo, está integrado por unos 300 especialistas de 22 nacionalidades y una treintena de disciplinas. El proyecto fue merecedor del Premio Príncipe de Asturias en 1997 (<https://www.atapuerca.org/es/atapuerca/Proyecto-Atapuerca>). En 2000, la UNESCO reconoció los yacimientos de Atapuerca como Patrimonio Cultural de la Humanidad, hecho que consolidó su condición de referente mundial para la paleoantropología y propició la creación del prestigioso Centro Nacional de Investigación sobre la Evolución Humana (CENIEH), inaugurado en Burgos en 2009.

La aludida capacidad de Emiliano para encandilar – seducir – entusiasmar no solo se cernía sobre sus estudiantes. Entre los veteranos de la Sección de Geológicas se recuerda que, a

principios de su incorporación a Zaragoza, dio una disertación sobre “el estado del arte” en la investigación de los homínidos fósiles en un seminario del Edificio Interfacultades. Llegó media hora antes que la audiencia para preparar los audiovisuales: la gran pizarra verde oscura y tiza blanca (ni folios, ni libreta, ni fichas, ni filminas). Cuando los asistentes estuvieron acomodados, la pizarra estaba completamente llena de nombres de especies, localidades, investigadores, edades, centros, etc., junto con algunos trazos para correlacionar, agrupar o destacar algunos elementos, aparte de otros pequeños detalles gráficos. Para la mayoría de los presentes la explicación de aire enciclopédico y universal, con anecdotario de vivencias propias (Nubia, 1963; Sudáfrica y Kenia, 1968, con L. Leakey; etc.). Aquella pizarra merecería haberse conservado y, por supuesto, con mejor suerte que la de Einstein de 1923.

Fuera de la Universidad también se le reconoce la capacidad para entusiasmar y encauzar pasiones. Se le reconoce una permanente buena disposición para impartir conferencias y apoyar actividades divulgativas para auditorios de distintos niveles, invitado por su prestigio y por un interés social creciente hacia la antropología y la evolución de nuestros ancestros lejanos. Acerca de los variados niveles de los auditorios a los que tuvo que dirigirse, es ilustrativa la conocida anécdota de haber sido presentado para un acto como gran antropófago. Su contribución a fomentar el interés y entusiasmo por la paleontología ha tenido resultados admirables en Ricla. Aparte de fomentar las buenas prácticas entre los aficionados, se le reconoce el apoyo a la Asociación Cultural Bajo Jalón para llegar a la organización, a finales de los 80, de las Jornadas Aragonesas de Paleontología, de gran relevancia nacional e importantes lazos internacionales, y que lleva ya 13 ediciones bienales. Los académicos correspondientes L. Sequeiros y E. Liñán han estado muy implicados en la organización de las Jornadas de Ricla, y Emiliano siguió también participando asiduamente en ellas.

En 1982 dejó la cátedra de Zaragoza por traslado a la UCM, que a su vez dejó en 1984 para pasar a Profesor de Investigación del CSIC vinculado al Museo Nacional de Ciencias Naturales, donde fue director entre 1985 y 1986. En 1990 optó por la jubilación, lo que le permitió liberarse de ciertas formalidades, pero no rebló frente al trabajo y los compromisos. En 1991 dejó la dirección del Proyecto Atapuerca en manos de sus experimentados colaboradores J. L. Arsuaga, J. M. Bermúdez de Castro y E. Carbonell, que desde entonces permanecen como codirectores. Mientras, sobre Emiliano cayó una avalancha de actos

de reconocimiento, homenajes e inauguraciones que exigían su participación y presencia. Vale la pena acceder al emotivo obituario de Antonio Rosas (<https://estoeshoy.com/2021/10/12/emiliano-aguirre-figura-clave-de-la-paleontologia-humana/>), la documentada biografía de Lucía Villaescusa (<https://webs.ucm.es/info/arqueoweb/pdf/13/villaescusa.pdf>), y también visitar su entrada en Wikipedia.

Descanse en paz su espíritu y que su luz siga alumbrando a muchas generaciones,

Zaragoza, marzo de 2022

**Actividades de la Real Academia de Ciencias Exactas,  
Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza  
durante el año 2021**

**Sesiones y actividades corporativas**

La Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza (en adelante Academia) durante el año 2021 ha celebrado 5 sesiones plenarias, dos de ellas ordinarias y tres extraordinarias.

Debido a la situación de la pandemia causada por la COVID, las sesiones ordinarias se desarrollaron de modo telemático. La primera de ellas se celebró el 6 de mayo y en ella se aprobó proponer al académico correspondiente Efim Zelmanov (Universidad de California, San Diego), junto al profesor Victor Kac (M.I.T.), para el Premio Fronteras del Conocimiento, en la categoría de Ciencias Básicas. La segunda sesión ordinaria tuvo lugar el 20 de octubre.

La primera sesión extraordinaria se celebró el 27 de mayo en el Aula Magna de la Facultad de Ciencias, a las 19:15 horas, pudiendo ser seguida de manera telemática. En ella tuvo lugar el ingreso del académico Sr. D. Manuel Asorey Carballeira, que recibió la medalla número 18, siendo contestado su discurso de ingreso por el académico Sr. D. José Fernando Cariñena Marzo. En la segunda sesión extraordinaria, celebrada el 1 de diciembre a las 19:00 horas en la Sala de Grados de la Facultad de Ciencias, se entregaron los Premios de Investigación 2021 a las investigadoras propuestas por las secciones de Exactas: Sra. Dña. Esther Pueyo Paules, y Físicas: Sra. Dña. María José Martínez Pérez. La tercera sesión extraordinaria se celebró el 15 de diciembre, a las 19:00 horas, en la Sala de Grados de la Facultad de Ciencias. En ella tuvo lugar el ingreso de la académica Sra. Dña. Gloria Cuenca Bescós, dándole réplica el académico Sr. D. Juan Pablo Martínez Rica.

**Altas y bajas de académicos numerarios, de honor y correspondientes**

*Bajas, por fallecimiento, de académicos de honor:*

D. José Longás Pellicena, académico de honor de la sección de Naturales desde el 10 de junio de 2020, fallecido el 17 de mayo.

*Ingreso de académicos numerarios:*

El 27 de mayo el académico electo Sr. D. Manuel Asorey Carballeira presentó su discurso de ingreso “*Edad de oro de la cosmología*”, recibiendo la medalla número 18, siendo respondido por el académico Sr. D. José Fernando Cariñena Marzo.

El 15 de diciembre la académica electa Sra. Dña. Gloria Cuenca Bescós presentó su discurso de ingreso “*¿Humanidad vs. diversidad? Una perspectiva con roedores fósiles*”, recibiendo la medalla número 38, siendo respondido su discurso por el académico Sr. D. Juan Pablo Martínez Rica.

## **Financiación**

En el año 2021 los premios de investigación se financiaron a través del convenio con la Fundación San Valero y las publicaciones de la Academia a través del Decanato de la Facultad de Ciencias. No han existido otras fuentes de financiación.

## **Publicaciones de la Academia**

Se ha publicado el volumen 75 de la Revista de la Academia de Ciencias de Zaragoza, correspondiente a 2020. También se han publicado los discursos de ingreso del académico Sr. D. Manuel Asorey Carballeira, y la respuesta al mismo del académico Sr. D. José Fernando Cariñena Marzo, y de la académica Sra. Dña. Gloria Cuenca Bescós, y la respuesta al mismo del académico Sr. D. Juan Pablo Martínez Rica.

## **Organización de conferencias y eventos**

La Academia durante 2021, y tras el parón forzado por la pandemia, ha organizado un ciclo de divulgación científica de tres conferencias que se desarrolló en otoño en las instalaciones de la Obra social de Ibercaja del Patio de la Infanta, c/ San Ignacio de Loyola 16, a las 19 horas.

*Ciclo de conferencias: “Química y sociedad”*

Organizado por la Sección de Químicas, el ciclo se desarrolló con los títulos de conferencias y protagonistas siguientes:

**28 de octubre:** *Encapsulación de fármacos para una medicina más eficiente*, impartida por Ramón González, de la Universidad Complutense de Madrid.

**11 de noviembre:** *El envase alimentario, un reto químico presente y futuro*, impartida por Cristina Nerín, de la Universidad de Zaragoza.

**25 de noviembre:** *Química y mujeres*, impartida por María Pilar Goya Laza, del Instituto de Química Médica del CSIC (Madrid).

## **Premios de investigación de la Academia**

Cumplidos los trámites exigidos de entrega de un artículo de su ámbito y especialidad para su publicación en la Revista de la Academia, en la sesión extraordinaria de 1 de diciembre se procedió a la exposición de los trabajos y a la entrega de los Premios de investigación de la Real Academia de 2021 que correspondieron a:

Por la Sección de Matemáticas: Sra. Dña. Esther Pueyo Paules, Profesora Titular de la Escuela de Ingeniería y Arquitectura de la Universidad de Zaragoza, que presentó su trabajo: “*Modelización matemática y simulación computacional de la variabilidad espaciotemporal en la actividad eléctrica cardiaca*”.

Por la Sección de Físicas: Sra. Dña. María José Martínez Pérez, Investigadora ARAID en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza, que presentó su trabajo: “*Sensores nanoSQUID para caracterización magnética en la nanoescala*”.

## **Honores, distinciones y nombramientos a académicos**

El académico Sr. D. Enrique Artal Bartolo ha sido nombrado coordinador de la Red Española de Topología (RET).

El académico Sr. D. Ricardo Ibarra ha sido nombrado Director de Honor del Laboratorio de Microscopías Avanzadas (LMA), de la Universidad de Zaragoza.

El académico Sr. D. Fernando Lahoz ha sido elegido miembro en el “Council of the European Crystallographic Association” (ECA), en representación de los socios individuales.

## **Participación en la organización de conferencias y congresos**

El académico Sr. D. Alberto Elduque Palomo ha sido miembro de los comités científicos del congreso *IV Jornadas de Educación Matemática de Aragón*, celebrado en la Universidad de Zaragoza en el mes de marzo, y de la Escuela CIMPA *Non-associative Algebras and their Applications*, celebrada en agosto y septiembre en la Universidad de Antananarivo, Madagascar.

El académico Sr. D. Fernando Lahoz ha sido miembro del comité científico del “2021 Symposium of the Spanish Royal Society of Chemistry”, que se celebró (online) entre el 27 y el 30 de septiembre de 2021.

## Conferencias y cursos impartidos por nuestros académicos

El académico Sr. D. Luis Oro Giral ha impartido las conferencias:

- *Química, Medioambiente y Desarrollo Sostenible*, en el *First Science Fair*, el 7 de abril de 2021, en Zaragoza.
- *Química, Medioambiente y Desarrollo Sostenible*, en la *Ágora para la Ciencia*, el 8 de abril de 2021, en la Residencia de Estudiantes, Madrid.
- *Química, Medioambiente y Desarrollo Sostenible*, en la *Ágora para la Ciencia*, el 7 de octubre de 2021, en la sede de Huesca de la Universidad de la Experiencia de la Universidad de Zaragoza.

El académico Sr. D. José S. Urieta Navarro impartió el seminario *Escalado del proceso electroquímico. Del laboratorio a la producción industrial*, el 16 de abril de 2021, dentro de las actividades complementarias del Máster de Química Industrial de la Universidad de Zaragoza.

El académico Sr. D. Alberto Elduque Palomo ha impartido las conferencias invitadas:

- *El salto a la Universidad. Una visión muy personal*, en el congreso “*IV Jornadas de Educación Matemática en Aragón*”, celebrado en la Universidad de Zaragoza, en marzo de 2021.
- *Gradings and affine group schemes*, minicurso online en la Universidad de Isfahan (Irán), los días 28 y 30 de junio, y 1 y 5 de julio de 2021.
- *Graded-division algebras and Galois extensions*, en el congreso “*International Conference on Ring Theory (dedicated to the 100th anniversary of A.I. Shirshov (1921–1981))*”, celebrado en el Instituto Sobolev de Matemáticas de Novosibirsk (Rusia), en agosto de 2021.
- *Composition algebras*, minicurso dentro de la “*CIMPA Research School “Non-associative Algebras and their Applications*”, celebrada en la Universidad de Antananarivo, Madagascar, en los meses de agosto y septiembre de 2021.
- *Non-group gradings on simple Lie algebras*, en el congreso “*International Conference “Trends in Combinatorial Ring Theory” (Dedicated to the 70th anniversary of Vesselin Drensky)*”, celebrado en el “*Institute of Mathematics and Informatics of the Bulgarian Academy of Sciences*” (Sofía, Bulgaria), en septiembre de 2021.

El académico Sr. D. Enrique Artal Bartolo ha impartido las conferencias invitadas:

- *On fundamental groups of Milnor fibres of rational homology disk smoothings of surface singularities*, en el congreso “*Singularities in the Midwest (online edition)*”, celebrado en Madison (Wisconsin, USA), en mayo de 2021.
- *Falsos productos de rectas proyectivas y cubiertas cíclicas*, en la Sesión Especial de Teoría de Singularidades en la *Reunión conjunta RSME-SMM (edición online)*, celebrado en Guanajuato (México), en junio de 2021.
- *Families of weighted-Yomdin singularities of surface*, en el congreso “*Jean-Morlet Chair 2021 - Workshop: Lipschitz Geometry: New Methods and Applications*”, celebrado en Marsella (Francia), en julio de 2021.
- *How can one check if a tuple of curves is a Zariski tuple?*, en el “*Iberoamerican Webminar of Young Researchers in Singularity Theory and related topics*” (online), en octubre de 2021.

El académico Sr. D. Ricardo Ibarra García ha impartido la conferencia plenaria *Emergent magnetic nanoparticles based nanovector in biomedicine*, en el congreso “*13th International Conference on Physics of Advanced Materials, ICPAM-13*”, celebrado en San Feliu de Guixols, en septiembre de 2021.

El académico Sr. D. Fernando Lahoz ha impartido las conferencias invitadas:

- *Química y ODS. Catálisis para la Sostenibilidad*, en el Programa de Internacionalización de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Zaragoza.
- *Navidades, cristales y química*, en el Programa de Divulgación de la Ciencia del ISQCH e INMA en Zaragoza, el 16 diciembre de 2021.
- *El poder mágico de los cristales*, en la Noche Europea de los Investigadores e Investigadoras, el 24 de septiembre de 2021.

El académico Sr. D. José Galé ha impartido las conferencias invitadas (online):

- *Integral operators subordinated to composition groups*, en la sesión especial número 5: *Operator semigroups and functional calculus* (M. Haase and Y. Tomilov, organizers) celebrada en el seno del IWOTA 2021, en Lancaster (UK), del 16 al 20 de agosto de 2021.
- *Poisson equation for  $(C, \alpha)$ -bounded operators of fractional order*, en el *XIV Congress GAFEVOL 2021*, en homenaje, en particular, al profesor Carlos Lizama, del 4 al 8 de octubre de 2021, en la Universidad de Santiago de Chile.

## Otras contribuciones relevantes de nuestros académicos

El académico Sr. D. Alberto Elduque Palomo organiza la XVIII temporada del *Taller de Talento Matemático*, actividad dirigida a estudiantes de secundaria, desde 3º de ESO hasta 2º de Bachillerato, así como la *Fase Aragonesa de la Olimpiada Matemática Española*.

El académico Sr. D. Enrique Artal Bartolo y Sra. Doña María Teresa Lozano Imízcoz participaron en la mesa redonda *Moviéndonos entre Matemáticas* el 16 de Marzo de 2021 dentro del *Encuentro Arte y Ciencia ¿S.A. de Próximos?* de la Fundación Caja Rural de Aragón, coordinado por Carmen Gascón (3 Marzo – 9 Abril de 2021).

# Composición de la Academia a 31 de diciembre de 2021

## Junta de Gobierno

<i>Presidente:</i>	D. Antonio Elipe Sánchez
<i>Vicepresidente:</i>	D. Fernando José Lahoz Díaz
<i>Académico Editor:</i>	D. Enrique Artal Bartolo
<i>Académico Web:</i>	D. Pablo Alonso Gascón
<i>Académico Tesorero:</i>	D. Miguel Ángel Rebolledo Sanz
<i>Académico Secretario:</i>	D. Alberto Elduque Palomo

## Académicos Numerarios y de Honor

A fecha 31 de diciembre de 2021 hay 34 académicos de número, 2 académicos de honor y 2 académicos nombrados que no han leído su discurso. Se listan a continuación por secciones citando número de medalla y fecha de ingreso o de nombramiento.

### Sección de Exactas

<i>Presidente:</i>	D. Mariano Gasca González	(medalla 1)	1 diciembre 1988
<i>Académicos:</i>	Doña María Teresa Lozano Imízcoz	(medalla 22)	22 enero 1998
	D. Manuel Calvo Pinilla	(medalla 25)	10 marzo 1998
	D. Eladio Domínguez Murillo	(medalla 27)	25 marzo 1999
	D. Antonio Elipe Sánchez	(medalla 16)	30 marzo 2000
	D. Jesús Bastero Eleizalde	(medalla 17)	9 noviembre 2000
	D. Alberto Elduque Palomo	(medalla 29)	23 febrero 2006
	D. Enrique Artal Bartolo	(medalla 4)	24 noviembre 2009
	D. Manuel Silva Suárez	(medalla 19)	20 octubre 2014
	D. José Esteban Galé Gimeno	(medalla 10)	31 enero 2018

### Sección de Físicas\*

<i>Presidente:</i>	D. Pablo Javier Alonso Gascón	(medalla 35)	16 mayo 2002
<i>Académicos:</i>	D. Miguel Ángel Rebolledo Sanz	(medalla 14)	11 mayo 2000
	D. José Fernando Cariñena Marzo	(medalla 33)	6 noviembre 2001
	D. Juan Bartolomé Sanjoaquín	(medalla 3)	27 octubre 2016
	D. Ricardo Ibarra García	(medalla 20)	19 diciembre 2016
	D. Manuel Asorey Carballeira	(medalla 18)	27 mayo 2021
	D. Luis Martín Moreno		Electo el 10 de junio de 2020
	D. Fernando María Luis Vitalla		Electo el 11 de noviembre de 2020

\*En esta sección hay dos vacantes

## Sección de Químicas

<i>Presidente:</i>	D. Luis Antonio Oro Giral	(medalla 11)	4 junio 1981
<i>Académicos:</i>	D. José Santiago Urieta Navarro	(medalla 5)	2 diciembre 1997
	D. Carlos Gómez-Moreno Calera	(medalla 6)	21 octubre 1999
	D. Juan Forniés Gracia	(medalla 24)	26 junio 2000
	D. Ángel García de Jalón Comet	(medalla 30)	29 noviembre 2001
	D. Juan Francisco Cacho Palomar	(medalla 13)	2 diciembre 2003
	D. Miguel Pocoví Mieras	(medalla 32)	20 mayo 2004
	D. José Luis Marqués Insa	(medalla 37)	24 noviembre 2005
	D. José Luis Serrano Ostáriz	(medalla 26)	12 diciembre 2006
	D. Fernando Lahoz Díaz	(medalla 2)	3 mayo 2017

## Sección de Naturales\*

<i>Presidenta:</i>	Doña María Victoria Arruga Laviña	(medalla 34)	10 diciembre 2015
<i>Académicos:</i>	D. Juan Marín Velázquez	(medalla 15)	10 abril 1997
	Doña María Caridad Sánchez Acedo	(medalla 9)	12 diciembre 2000
	D. Juan Pablo Martínez Rica	(medalla 36)	24 octubre 2002
	Doña María Luisa Peleato Sánchez	(medalla 21)	4 junio 2011
	D. Andrés Pocoví Juan	(medalla 28)	4 abril 2019
	D. José Luis Simón Gómez	(medalla 12)	13 julio 2020
	Doña Gloria Cuenca Bescós	(medalla 38)	15 diciembre 2021

\*En esta sección hay dos vacantes.

## Académicos de Honor

D. Luis Joaquín Boya Balet	16 mayo 2019
D. Rafael Núñez Lagos Roglá	9 octubre 2019

## Académicos Correspondientes

A fecha de 31 de diciembre hay 48 académicos correspondientes que se han distribuidos por secciones y ordenados por fechas de nombramiento

### Sección de Exactas

D. José M. Montesinos Amilibia	(7 abril 1992)
D. Claude Brezinski	(9 mayo 2002)
D. Charles A. Micchelli	(9 mayo 2002)
D. José Luis Fernández Pérez	(24 septiembre 2002)
D. Gilles Pisier	(24 septiembre 2002)
D. José Ángel Docobo Durántez	(21 abril 2005)

D. Sylvio Ferraz Mello	(21 abril 2005)
D. Francisco Marcellán Español	(4 noviembre 2004)
D. Santos González Jiménez	(27 abril 2006)
D. José Luis Viviente Mateu	(5 octubre 2006)
D. Efim Zelmanov	(5 octubre 2011)
D. Manuel Doblaré Castellano	(13 febrero 2013)
D. Jesús Carlos Fernández Asensio	(7 junio 2013)
D. José Garay Pablo	(3 junio 2015)
D. Juan Luis Vázquez Suárez	(3 junio 2015)
D. Jesús Sanz Serna	(24 octubre 2018)

### Sección de Físicas

D. Alberto Galindo Tisaire	(1 octubre 1967)
D. Eusebio Bernabeu Martínez	(1982)
D. Giuseppe Marmo	(9 mayo 2002)
Doña María Josefa Yzuel Giménez	(9 mayo 2002)
D. José Adolfo de Azcárraga	(25 septiembre 2008)
D. Albert Figueras Dagá	(25 septiembre 2008)
D. Fernando María Legarda Ibáñez	(25 septiembre 2008)
D. Javier Llorca Martínez	(25 septiembre 2008)
D. Miguel V. Andrés Bou	(23 marzo 2009)
D. Javier Sesma Bienzobas	(7 mayo 2014)
D. Juan Ignacio Cirac Sasturaín	(3 junio 2015))
D. Antonio Hernando Grandes	(16 Febrero 2017))
D. Francisco Javier Solís Céspedes	(4 Octubre 2017)

### Sección de Químicas

D. Ekkehardt Hahn	(13 junio 2002)
D. Pierre Braunstein	(13 junio 2002)
D. José María Ordovás Muñoz	(13 febrero 2008)
Doña M <sup>a</sup> Carmen Orosia Claver Cabrero	(13 febrero 2008)
D. Avelino Corma Canós	(15 octubre 2015)
D. Fernando Cossío Mora	(15 octubre 2015)

### Sección de Naturales

D. Leandro Sequeiros Sanromán	(9 mayo 2002)
D. Luis Villar Pérez	(9 mayo 2002)
D. Adrian Michael Harvey	(13 junio 2002)
D. Mario Panizza	(13 junio 2002)
D. Carlos López Otín	(19 diciembre 2006)
D. Peter Carls	(8 mayo 2007)
D. Miguel Delibes de Castro	(23 febrero 2011)

D. Eladio Liñán Guijarro  
D. Francisco García Novo

(3 junio 2015)  
(15 octubre 2015)

Zaragoza, diciembre de 2021

# INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

## Resumen

The *Revista de la Real Academia de Ciencias* publishes original research contributions in the fields of Mathematics, Physics, Chemistry and Natural Sciences. All the manuscripts are peer reviewed in order to assess the quality of the work. On the basis of the referee's report, the Editors will take the decision either to publish the work (directly or with modifications), or to reject the manuscript.

## 1. Normas generales de publicación

### 1.1. Envío de los manuscritos.

Para su publicación en esta Revista, los trabajos deberán remitirse a

Académico Editor  
Revista de la Academia de Ciencias  
Universidad de Zaragoza  
50009 Zaragoza

o bien electrónicamente a la cuenta `artal@unizar.es`.

La Revista utiliza el sistema de *offset* de edición, empleando el texto electrónico facilitado por los autores, que deberán cuidar al máximo su confección, siguiendo las normas que aquí aparecen.

Los autores emplearán un procesador de texto. Se recomienda el uso de  $\text{\LaTeX}$ , para el que se han diseñado los estilos `academia.sty` y `academia.cls` que pueden obtenerse directamente por internet en <http://www.raczar.es> o por petición a la cuenta de correo electrónico: `artal@unizar.es`.

### 1.2. Dimensiones

Se recomienda que el texto de los trabajos, redactados en español, inglés o francés, no exceda de 25 páginas, siendo preferible una extensión de 6 a 20 páginas como promedio. El texto de cada página ocupará una caja de  $16 \times 25$  cm, con espacio y medio entre líneas.

## 2. Presentación del trabajo.

Los trabajos se presentarán con arreglo al siguiente orden: En la primera página se incluirán los siguientes datos:

- a) *Título del trabajo*: Conciso, pero ilustrativo, con mayúsculas.
- b) *Autor*: Nombre y apellidos del autor o autores, con minúscula.
- c) *Centro*: Centro donde se ha realizado, con su dirección postal.
- d) *Abstract*: En inglés y con una extensión máxima de 200 palabras.
- e) *Texto*

- A) Los encabezamientos de cada sección, numerados correlativamente, serán escritos con letras **minúsculas** en negrita. Los encabezamientos de subsecciones, numerados en la forma 1.1, 1.2, . . . , 2.1, 2.2, . . . , se escribirán en *cursiva*.
- B) Las fórmulas estarán centradas y numeradas correlativamente.
- C) Las referencias bibliográficas intercaladas en el texto, deben ser fácilmente identificables en la lista de referencias que aparecerá al final del artículo, bien mediante un número, bien mediante el nombre del autor y año de publicación.
- D) Las figuras y tablas, numeradas correlativamente, se intercalarán en el texto. Las figuras se enviarán en formatos EPS, PDF, PNG, JPG. Los apéndices, si los hay, se incluirán al final del texto, después de la bibliografía.
- E) Para las referencias bibliográficas se recomienda el uso de  $\text{BIB}_{\text{T}}\text{E}_{\text{X}}$  con los estilos `amsplain` o `amsalpha`.

## 3. Notas finales

La Revista permite la inclusión de fotografías o figuras en color, con un coste adicional que correrá a cargo de los autores.

**Enrique Artal**  
Académico Editor

## Intercambio de Publicaciones

### Relación de revistas nacionales que recibe en intercambio la Biblioteca de la Academia de Ciencias

1. *A Ciencia Cierta* – Academia Malagueña de Ciencias.
2. *Acta Botanica Barcinonensia* – Dep Biología Vegetal. Univ. Barcelona.
3. *Anales del Jardín Botánico de Madrid*
4. *Anales UNED Calatayud*
5. *Animal Biodiversity and Conservation* – Museu de Zoologia
6. *Anuari de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts de Barcelona*
7. *Boletín de la Academia Malagueña de Ciencias*
8. *Boletín Geológico y Minero* – Instituto Geológico y Minero de España
9. *Collectanea Botanica* – Institut Botànic (Barcelona)
10. *Collectanea Mathematica* – Universitat de Barcelona
11. *Extracta Mathematicæ* - Universidad de Extremadura
12. *Gaceta de la Real Sociedad Matemática Española*
13. *Lucas Mallada: Revista de Ciencias* – Inst. Est. Altoaragoneses.
14. *Manuals del Museu* – Museu de Ciències Naturals de Barcelona
15. *Memòries de la Reial Acadèmia de Ciències i Arts De Barcelona*
16. *Naturaleza Aragonesa* – Sociedad de Amigos del Museo Paleontológico de la Universidad de Zaragoza.
17. *Revista de la Real Academia Galega de Ciencias*
18. *Trabajos de Geología* – Universidad de Oviedo
19. *Zoologia Bætica*. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

**Relación de revistas internacionales que recibe en intercambio la Biblioteca  
de la Academia de Ciencias**

1. *Abhandlungen der Senckenberg für Naturforschung* – Senckenberg Research Institute
2. *Acta Entomologica Musei Nationalis Pragæ*
3. *Acta Geologica Polonica* - Warszawa
4. *Acta Mathematica Hungarica*
5. *Acta Mathematica Sinica* - New Series China
6. *Anales de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Buenos Aires*
7. *Annalen des Naturhistorischen Museums in Wien. Serie A*
8. *Annalen des Naturhistorischen Museums in Wien. Serie B*
9. *Annales Academiæ Scientiarum Fennicæ - Mathematica*
10. *Annales Fennici Mathematici*
11. *Annales Academiæ Scientiarum Fennicæ. Mathematica Dissertationes* – Helsinki, Suomalainen Tiedeakatemia
12. *Annales Historico-Naturales* – Musei Nationalis Hungarici
13. *Annali del Museo Civico di Storia Naturale “Giacomo Doria”*
14. *Arkiv För Matematik*
15. *Atti della Accademia Ligure di Scienze e Lettere. Serie VI*
16. *Boletín de la Sociedad Matemática Mexicana. Tercera Serie.*
17. *Brenesia: Revista de Biodiversidad y Conservación* – Museo Nacional de Costa Rica
18. *Bulletin de la Classe de Sciences* – Academie Royale de Belgique – Bruxelles
19. *Bulletin of the American Mathematical Society. New Series*
20. *Bulletin of the London Mathematical Society*
21. *California Agriculture* – University of California
22. *Commentationes Mathematicæ : Annals of the Polish Mathematical Society, Series I*
23. *Dædalus - Journal of the American Academy of Arts and Sciences*
24. *Doriana - Supplementa agli Annali del Museo Civico di Storia Naturale “G. Doria”*
25. *Facta Universitatis - Series: Mathematics And Informatic* – University of Nis, Serbia
26. *Filomat* – University of Nis, Serbia
27. *Folia Zoologica* – Czechoslovak Academy of Sciences
28. *Functiones et Approximatio Commentarii Mathematici* - Poznań

29. *Glasnik Matematički Serija III*- Zagreb
30. *Hiroshima Mathematical Journal*
31. *Hokkaido Mathematical Journal*
32. *Jahrbuch Bayerische – Akademie der Wissenschaften*
33. *Jahrbuch der Akademie der Wissenschaften in Göttingen*
34. *Journal of the London Mathematical Society*
35. *Klapalekiana – Czech Entomological Society*
36. *Lecturas Matemáticas* - Colombia
37. *Palæobiodiversity and Palæoenvironments – Senckenberg Research Institute*
38. *Proceedings of the London Mathematical Society*
39. *São Paulo Journal of Mathematical Sciences*
40. *SUT Journal of Mathematics* - Science University of Tokio

