



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Efectos de la conductancia sináptica en las oscilaciones corticales

Francisca Maria Oliver Garau

Grau de Física

Any acadèmic 2016-17

DNI de l'alumne: 43213557F

Treball tutelat per Claudio Rubén Mirasso Santos
Departament de Física

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Paraules clau del treball:

Poblaciones neuronales, sistemas complejos, neurociencia computacional, dinámica neuronal

Índice

Índice	3
1. Introducción	1
1.1. Motivación del trabajo	6
2. Modelo neuronal	7
3. Resultados	12
3.1. Comportamiento neurona individual	12
3.2. Población neuronal puramente excitatoria	14
3.3. Población neuronal excitatoria-inhibitoria	21
4. Conclusiones	25
Referencias	27

1. Introducción

El cerebro está constituido por una masa de tejido nervioso, neuronas, las cuales producen y transmiten impulsos eléctricos. Éste se encuentra localizado en el interior del cráneo y dividido en el hemisferio derecho, controlando la parte izquierda del cuerpo, y en el hemisferio izquierdo, controlando el lado derecho del cuerpo. Ambos hemisferios llevan a cabo funciones muy similares, como pueden ser el habla, el lenguaje o la visión, entre otras, aunque el análisis que realizan sea diferente.

El volumen cerebral se mantiene constante, aunque eso no implica que el número de neuronas no pueda aumentar. Una cosa que no sucederá será que haya neuronas *en blanco*, es decir, *sin uso*, siempre habrá interacción entre ellas. Si son neuronas con poco uso se conocen con el nombre de *neuronas poco optimizadas*, pero se mantiene el entramado sináptico. Cuando no hay entramado sináptico, la neurona se muere debido a que el coste energético para mantener esa neurona es demasiado elevado. El cerebro consume de media un 20% de la energía total que consume el cuerpo humano.

Los hemisferios se encuentran recubiertos por la corteza cerebral, la cual se divide en las siguientes regiones: lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo occipital y lóbulo temporal. A su vez, se pueden diferenciar diversas capas del cerebro: corteza cerebral, giro cingulado, cuerpo caloso, tálamo, hipotálamo, glándula pineal, cerebelo, cuerpo mamilar, puente y médula oblongada.

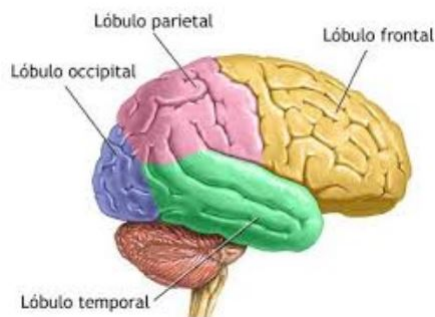


Figura 1: Lóbulos cerebrales

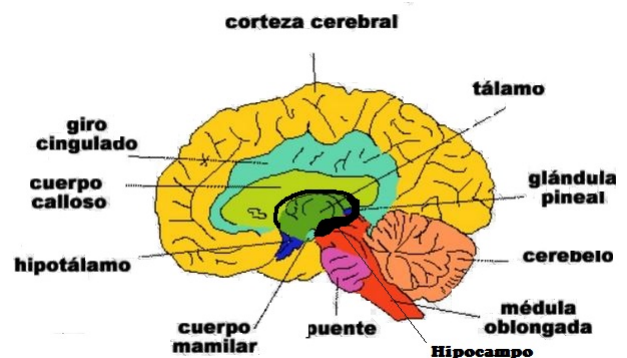


Figura 2: Capas del cerebro

La conexión entre la corteza y el hipocampo es necesaria para crear y recuperar recuerdos. La debilitación de conexiones entre estas dos regiones se cree ser una de las causas de la *enfermedad del alzheimer*.

Además del *alzheimer* hay otras enfermedades que conllevan la pérdida de memoria. Algunas de ellas se tratan a continuación.

La demencia es la pérdida progresiva de las funciones cognitivas (planificación, orientación, atención, lenguaje, memoria, cognición social...). Los tres tipos más comunes de

demencias corticales degenerativas o primarias son: la *enfermedad del alzheimer*, la *enfermedad de Pick* y la *demencia de cuerpos de Lewy*. A parte de estos tres tipos de demencia, también hay demencias subcorticales o secundarias.

La *demencia de cuerpos de Lewy* es la tercera causa de demencia más frecuente. Es causada por la degeneración del citoplasma formado por la acumulación anormal de proteínas, fundamentalmente de proteína *alfa-sinucleína*.

La *enfermedad de Pick* genera una disfunción de los lóbulos temporal y frontal, provocando una destrucción progresiva de las células nerviosas del cerebro, lo cual causa los *cuerpos de Pick* que contienen una forma anormal de proteínas *tau*, que se encuentra de forma natural en todas las memorias.

La *enfermedad del alzheimer* es causada por la muerte gradual de neuronas individuales y sinapsis en la corteza cerebral, produciendo pérdidas en el control del movimiento, la memoria y la cognición. Se mueren neuronas y, con la pérdida de estas, se van atrofiando otras zonas del cerebro. Es el tipo más común de demencia.

Como dato informativo, cada año entre 10 y 15 personas de cada 1000 son diagnosticadas con demencia, de las cuales 5/8 son diagnosticadas con alzheimer.

Las características principales de esta enfermedad son la inhabilidad de adquirir nuevos recuerdos, confusión mental, irritabilidad, agresión, cambios de humor, trastornos del lenguaje, pérdida de memoria a corto plazo y predisposición a aislarse. El deterioro en las conexiones del fascículo longitudinal superior es lo que produce, mayormente, alzheimer.

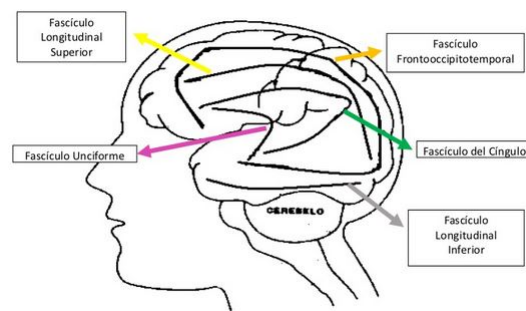


Figura 3: Fascículos cerebrales

La conexión entre el hipocampo y la corteza es la necesaria para crear o recuperar recuerdos, mediante las oscilaciones ultralentas (ritmo δ) pasan de una región a otra. En la corteza prefrontal es donde se decide si la información codificada se integra o no en el conocimiento existente. Por otra parte, la memoria episódica suele ser más resistente a factores como el envejecimiento.

Un dato curioso es que cada vez que se crea o se recupera un recuerdo se activan los

mismos circuitos, aunque no necesariamente el flujo es el mismo o que cada vez que se pasa por un mismo sitio se activan los mismos circuitos cerebrales.

Se puede observar en lo descrito anteriormente que la corteza cerebral está implicada en la creación y recuperación de memorias. Por ello, se va a estudiar la propagación de impulsos eléctricos en la corteza cerebral.

Las características más relevantes de la corteza cerebral son las siguientes: es la capa más exterior del cerebro y la mayor, contiene alrededor de diez mil millones (10^{10}) de neuronas y cada una de ellas con hasta diez mil (10000) conexiones sinápticas.

Las conexiones sinápticas se llevan a cabo a través de los axones, los cuales conectan las neuronas y permiten la sinapsis. Los axones llevan trenes de impulsos eléctricos (potenciales de acción) a los músculos, por ejemplo, u otras partes del sistema nervioso. Estos impulsos eléctricos se pueden transmitir, en parte, gracias a que los axones están recubiertos de una capa de mielina y regiones desnudas (nódulos de Ranvier) donde se localizan los canales iónicos. Los canales iónicos en neuronas corticales están formados, preferentemente, por bombas de sodio-potasio, canales para sodio sensibles a voltaje y canales para potasio sensibles a voltaje.

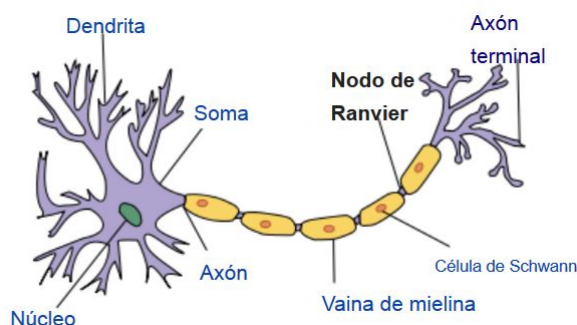


Figura 4: Estructura de una neurona [3]

La existencia de estos nódulos de Ranvier, que es donde se pueden intercambiar iones entre el exterior e interior celular y así variar la diferencia de potencial entre el exterior e interior de la membrana, permite la transmisión de impulsos eléctricos. Que se produzca un impulso eléctrico, lo que es equivalente a decir que la neurona dispare o pulse, depende de la diferencia de potencial entre el interior y exterior de la neurona: si esta diferencia de potencial supera un cierto valor, entonces la neurona pulsará. En caso contrario, se va a tener que esperar a que ese nódulo reciba más impulsos eléctricos que le permitan llegar al valor requerido del potencial para que la neurona pulse. Los potenciales de acción se transmiten de un nódulo a otro. El factor que determina la diferencia de potencial es la difusión de iones sodio y potasio (Figura[5]). La bomba sodio-potasio compensa la difusión de iones a través de la membrana.

La bomba de sodio-potasio (Figura[5]) es capaz de transportar activamente sodio (Na^+) hacia el medio extracelular intercambiándolo por potasio (k^+), mientras que el proceso de difusión es a la inversa.

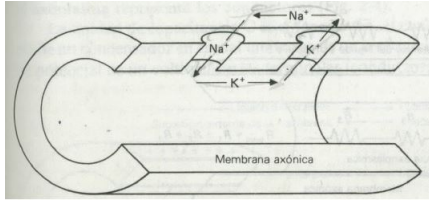


Figura 5: Difusión sodio-potasio [4]

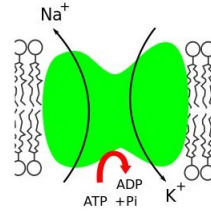


Figura 6: Bomba de iones de sodio y potasio [5]

La bomba de sodio-potasio bombea iones de sodio hacia el exterior y los iones de potasio hacia el interior para compensar el proceso de difusión que se lleva a cabo debido a las concentraciones en el interior y exterior de la membrana. La misión de la bomba sodio-potasio es mantener el potencial en reposo.

Por cada tres iones de sodio que salen al medio extracelular entran dos iones de potasio, lo cual nos permite mantener el gradiente de solutos y la polaridad de la membrana. Las concentraciones de los iones de sodio y potasio en el fluido extracelular e intracelular para el axón nervioso de un mamífero grande son: [4]

	Fluido extracelular	Fluido intracelular
$[Na^+]$	130 mol/m ³	10 mol/m ³
$[K^+]$	5 mol/m ³	140 mol/m ³

El motivo por el cual salen iones de potasio es el siguiente: si se supone una temperatura de 310 K - 37 °C, la temperatura del cuerpo humano, para que el flujo eléctrico compense la salida de iones debida a la difusión sería necesario una diferencia de potencial de -98 mV. Sin embargo, sólo se dispone de una diferencia de potencial de -90 mV. Al no ser tan negativo como se necesitaría para que entrase potasio, el potasio tiene tendencia a salir de la célula.

En el caso del sodio, la concentración exterior es mucho mayor a la interior y ese es el motivo por el cual entran iones de sodio en la célula. El flujo eléctrico también es de entrada, lo que implicaría que el sodio tuviera una tendencia superior que el potasio a salir de la célula para que ésta consiguiese el equilibrio. Se observa experimentalmente que esto no es así, lo cual nos lleva a la conclusión de que la membrana de la célula sea más permeable al potasio que al sodio. La bomba de sodio-potasio hace que la célula esté en equilibrio, bombeando hacia fuera el sodio que entra y hacia dentro el potasio que sale. Todo esto se consigue con un gasto de energía (gasto de ATP).[4]

En función del ritmo de apertura de los canales de sodio y de potasio, la concentración de los iones en el interior de la membrana varía de una manera u otra. Esta concentración de iones es lo que produce una diferencia de potencial y lo que hace que la neurona envíe un pulso eléctrico. La velocidad de conducción del impulso nervioso es proporcional al diámetro del axón y a la distancia entre los nodos de Ranvier en los axones mielínicos.

Además del potencial de membrana, también se puede estudiar la recuperación de los canales de potasio o como afecta la aplicación de una intensidad de corriente sináptica a la generación de pulsos de una neurona y la propagación de estos a lo largo del tiempo. Por motivos de espacio, en este trabajo sólo se representará la variable de recuperación de la membrana cuando tenemos una neurona individual, sin que esté conectada a una población neuronal. (Figuras [9] ; [10]).

La intensidad de corriente que recibe una neurona puede ser externa y/o de conexiones sinápticas. Como se explicará más adelante, la intensidad de corriente externa se considera constante mientras que la proveniente de la conexión con otras neuronas se puede estudiar de dos maneras diferentes: la primera suponiendo que la neurona recibe impulsos de otras neuronas que no están presentes en la población bajo estudio y que suele describirse como neuronas que disparan siguiendo una distribución de Poisson y la segunda proviene de la intensidad de corriente de las conexiones con neuronas de la misma población. La intensidad de corriente total que reciba una neurona i se definirá de la siguiente manera:

$$I_{total}^i = I_{externa}^i - I_{sinapticaext}^i - I_{sinapticaint}^i$$

Analizando cada una de las componentes que aparecen en la ecuación anterior:

$-I_{ext}$: corriente a la que se le asigna un valor constante positivo. En el trabajo se considera una corriente externa de 3 pA cuando se estudia una población neuronal. Si se estudia el comportamiento de una neurona solitaria, se indica en cada caso cuál es la intensidad de corriente aplicada.

$-I_{sinapticaext}^i$: corriente que recibe una neurona de la población neuronal que se estudia proveniente de un conjunto de neuronas cercanas a la neurona en cuestión y que no pertenecen a la población neuronal considerada. En los estudios realizados, se ha observado que los disparos de las neuronas no correspondientes a la población neuronal estudiada son recibidos con una distribución de Poisson. La expresión de esta intensidad de corriente es la siguiente:

$$I_{sinapticaext}^i = g_{Poisson} * r_i * (v_i - E_{AMPA})$$

Siendo:

$-r_i$: la fracción de receptores sinápticos ligados, que corresponde a la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dr_i}{dt} = -\frac{r_i}{\tau} + \frac{1}{\tau} \sum_k \delta(t - t_k)$$

El parámetro τ es la constante de decaimiento. Este tipo de corriente se considera siempre excitatoria y nunca inhibitoria, de modo que no variará al considerar una población puramente excitatoria o mixta (excitatoria-inhibitoria) y tendrá un valor constante de 5.26 ms [8], propio de las neuronas excitatorias. El término en el que aparece la delta de Dirac, se detallará cual es su función en el siguiente apartado. A partir de este momento se hará referencia a esta corriente con el nombre de corriente sináptica externa.

$-I_{sinapticaint}^i$: corriente que recibe una neurona que pertenece a la población neuronal que se estudia proveniente de todas las demás neuronas de la población. La ecuación correspondiente a esta intensidad de corriente se presenta a continuación:

$$I_{sinapticaint}^i = \frac{g_i * r_i * (v_i - E_i)}{n_{c_i}}$$

Detallando a que equivale cada uno de los términos:

$-n_{c_i}$: es el número de conexiones que tiene la neurona i con el resto de neuronas de la población.

$-r_i$: la fracción de receptores sinápticos ligados, que corresponde a la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dr_i}{dt} = -\frac{r_i}{\tau_i} + \frac{1}{\tau_i} \sum_k \delta(t - t_k)$$

A diferencia de la corriente sináptica externa, el parámetro τ_i no será constante aunque sigue representando a la constante de decaimiento. Su valor va a depender de si la neurona es inhibitoria o excitatoria, tomando un valor de 5,26 ms, propio de las neuronas excitatorias, o de 5,6 ms, propio de las neuronas inhibitorias [8]. Igual que antes, el término en el que aparece la delta de Dirac se detallará su función en el siguiente apartado. De ahora en adelante, se hará referencia a esta corriente con el nombre de corriente sináptica interna.

Por otro lado, al modificar la conexión entre neuronas conjuntamente con la conductancia, permite simular una población de neuronas sana, con demencia o con alzheimer. Se estima que en una población sana, la conexión entre neuronas corticales tendrá un valor aproximado del 10 % [7].

Se ha simulado como cambia el comportamiento de una población de neuronas en función de la conductancia y el porcentaje de conexión entre neuronas.

1.1. Motivación del trabajo

La motivación principal de este trabajo es simular el comportamiento de poblaciones neuronales en función de parámetros tales como las corrientes sinápticas (como se conec-

tan las neuronas de una misma población neuronal entre ellas teniendo en cuenta si son puramente excitatorias o mixtas -excitatorias e inhibitorias-) y en función del porcentaje de conexión entre neuronas.

2. Modelo neuronal

Para estudiar el comportamiento de una población neuronal existen muchos modelos mediante los cuales se puede realizar dicha tarea, como puedan ser el modelo de *Hodgkin-Huxley*, el modelo de *Integrate and Fire*, el modelo de *Wilson*, el modelo de *Morris-Lecar* o el modelo de *Izhikevich*.

Este trabajo se va a basar en el modelo de *Izhikevich*, el cual reproduce el comportamiento de las neuronas, bien sean individuales o pertenezcan a una población neuronal, permitiendo que cuando se ejecute el programa, para obtener los resultados deseados, no suponga una carga excesiva para el ordenador (como pueda ser el modelo de *Hodgkin-Huxley*) pero con la suficiente complejidad como para que se obtengan resultados con significado biofísico (esto no ocurre en el modelo de *Integrate and Fire*).

El modelo de *Izhikevich* viene representado por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= 0,04v^2 + 5v + 140 - u + I_{ext} - I_{syn} \\ \frac{du}{dt} &= a(bv - u)\end{aligned}$$

Si $v \geq 30$ mV (condición de reset):

$$\begin{aligned}v &\leftarrow c \\ u &\leftarrow u + d\end{aligned}$$

Siendo v el potencial de acción, u la variable de recuperación de la membrana y registra la activación de los canales de potasio y la desactivación de los canales de sodio, a un parámetro adimensional indicando la escala temporal de desactivación de la variable de recuperación de la membrana, b un parámetro adimensional que hace referencia a la sensibilidad de u a las fluctuaciones del potencial de membrana, c establece el reinicio del potencial de la neurona tras el pulso de esta, d que reinicia la variable de recuperación de la membrana u , I_{ext} representa a la intensidad de corriente externa a la cual se le asigna un valor constante en el programa, y la I_{syn} representa a la intensidad de corriente sináptica proveniente de neuronas que pertenecen o no a la población que se estudia. Los parámetros a, b, c, d son parámetros constantes, los cuales se definen en la realización del programa y que en función de su valor dan como resultado un comportamiento neuronal u otro. El valor de estas constantes permite reproducir diferentes tipos de neuronas observados en el cerebro:

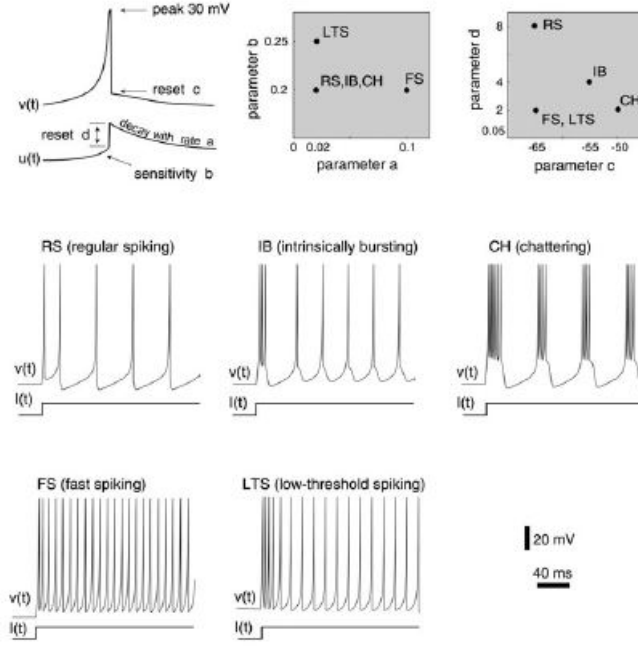


Figura 7: Gráfico representando los valores de a, b, c, d y los diferentes tipos de pulsos que puede tener una neurona [7].

Se puede observar que hay neuronas del tipo *fastspiking*, *regularspiking*, *intrinsically bursting*, *chattering* y *low-threshold spiking*. En este trabajo se estudiará el comportamiento de las neuronas del tipo *regularspiking*.

La corriente sináptica viene dada por la siguiente expresión:

$$I_k^i = g_i * r_i * (v_i - E_i)$$

El subíndice k hace referencia a si la corriente que recibe la neurona i proviene de otra neurona que se encuentra en la población neuronal estudiada o si no se encuentra en ella. Por otra parte, el subíndice o superíndice i permite saber cual es la neurona que recibe dicha corriente sináptica y establecer si se trata de una neurona excitatoria (neurotransmisores *AMPA*) o inhibitoria (neurotransmisores *GABA_A*).

La sinapsis excitatoria abre los canales de sodio y potasio. Al ser superior la corriente de sodio a la de potasio, la membrana postsináptica se depolariza y un potencial postsináptico excitatorio se genera. Para que la membrana se vuelva a polarizar, los neurotransmisores se encuentran inactivos y la corriente de potasio es superior al de sodio.

La sinapsis inhibitoria abre los canales de cloro y potasio, hiperpolarizando la membrana. De esta manera, un potencial inhibitorio postsináptico se genera.

E_i es el potencial de reversión sináptico. Para neuronas inhibitorias es -70 mV y para neuronas excitatorias es 0 mV.

La conductancia viene representada por la letra g y tiene diferentes valores: si la corriente proviene de neuronas externas a la población que se estudia, su valor será de $0,25$ nS y si proviene de neuronas pertenecientes a la población su valor variará entre 0 y 1 nS para las neuronas excitatorias. En el caso de las neuronas inhibitorias, el valor de la conductancia será 4 veces superior al de las excitatorias. Estos valores han sido seleccionados de manera que haya un balance entre la corriente sináptica externa y la corriente sináptica interna a fin de conseguir que el comportamiento de la población sea lo más real posible.

Tal y como se había indicado anteriormente, r es la fracción de receptores sinápticos ligados [7], la cual viene dada por la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dr_i}{dt} = -\frac{r_i}{\tau_i} + \frac{1}{\tau_i} \sum_k \delta(t - t_k)$$

Esta ecuación determina la dinámica de la sinapsis.

La delta de Dirac se usa para resetear el valor de r_i a un valor máximo predeterminado (en el programa el valor máximo asignado es de $0,5$).

En el caso de tratarse de la corriente sináptica externa se hace uso de la distribución de Poisson y de un programa generador de números aleatorios [6].

Mediante la probabilidad de la distribución de Poisson se establece la probabilidad de que no haya ningún pulso en un intervalo de tiempo T :

$$P(n = 0, T) = e^{-T/\tau}$$

Y la de que sí haya uno o varios pulsos en el intervalo de tiempo T es:

$$P(n = 0, T) = 1 - e^{-T/\tau}$$

Cuando esta probabilidad se implementa en el programa, se considera un intervalo de tiempo T muy pequeño (0.05 ms) de modo que la probabilidad anterior se pueda desarrollar en serie de Taylor dando como resultado:

$$P(n = 0, T) = \frac{\delta T}{\tau}$$

Esta ecuación no depende del tiempo, lo que garantiza que la secuencia de pulsos que reciba una neurona será completamente independiente. Si el número aleatorio generado es inferior a $\frac{\delta T}{\tau}$, entonces la fracción de receptores sinápticos ligados se reseteará a su valor máximo.

En esta ecuación τ representa el rate de Poisson. Este rate está relacionado con los ritmos cerebrales, los cuales son los siguientes:

-Ritmo γ : frecuencia entre 30 y 100 Hz. El cerebro se encuentra en un estado de percepción consciente.

-Ritmo β : frecuencia entre 14 y 29,99 Hz. El cerebro se encuentra en un estado despierto.

-Ritmo α : frecuencia entre 8 y 13,99 Hz. El cerebro se encuentra en un estado de poca actividad cerebral y relajación.

-Ritmo θ : frecuencia entre 4 y 7,99 Hz. El cerebro se encuentra en un estado de calma profunda.

-Ritmo δ : frecuencia entre 0,1 y 3,99 Hz. El cerebro se encuentra en un estado de sueño profundo. Las oscilaciones a este ritmo son ultralentas.

El rate de Poisson escogido es de 800 Hz. Se puede apreciar que no hay ningún ritmo cerebral tan elevado pero se considera que la neurona i recibe *inputs* de muchas neuronas exteriores a la población neuronal, no solamente de una, y la suma de todos ellos da este rate.

Como se ha indicado en un principio, también hay la corriente sináptica procedente de neuronas de la misma población neuronal. Recordar que las ecuaciones para la corriente sináptica y la fracción de receptores sinápticos ligados son las siguientes:

$$I_k^i = g_i * r_i * (v_i - E_i)$$

$$\frac{dr_i}{dt} = -\frac{r_i}{\tau_i} + \frac{1}{\tau_i} \sum_k \delta(t - t_k)$$

Falta por explicar como funciona la delta de Dirac cuando la intensidad de corriente proviene de conexiones internas. En este caso la función que tiene se ejecuta cuando una neurona llega al valor de potencial umbral. Cuando esto ocurre el valor de la fracción de receptores sinápticos ligados se reseteará al valor máximo (0.5).

Una peculiaridad de la corriente sináptica interna es que su valor será cero siempre y cuando no haya conexión entre las neuronas i y j . Si hay conexión entre las neuronas i y j habrá intensidad sináptica interna. Lo que determina que haya o no conexión entre dos neuronas es la matriz de conexión, la cual es estática. Un ejemplo de esta es la siguiente:

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & \dots & 0 & 1 \\ 1 & 0 & \dots & 0 & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & 1 & \dots & 0 & 1 \\ 1 & 1 & \dots & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Donde se ha escogido de forma aleatoria (con una cierta probabilidad) que las neuronas $i - j$ estén conectadas (1 en la matriz) o no lo estén (0 en la matriz).

Se puede observar como los elementos de matriz diagonales son todo ceros ya que no puede haber conexión de una neurona con ella misma. La dimensión de esta matriz será de $n \times n$, donde n representa el número de neuronas de la población.

En este trabajo se estudiarán poblaciones neuronales puramente excitatorias y poblaciones neuronales mixtas (excitatoria-inhibitoria). La diferencia que habrá entre ellas en el modelo numérico serán los valores de las constantes de decaimiento τ_i y E_i (potencial de reversión sináptico).

Las ecuaciones de *Izhikevich* son ecuaciones diferenciales no lineales acopladas. La integración numérica se realizará utilizando el método de *Runge-Kutta* de segundo orden (*Método de Heun*). Las ecuaciones correspondientes a este método son las siguientes:

$$\begin{aligned} Y_0 &= Y(x_0, y_0) \\ Y_1 &= Y(x_0 + \frac{h}{2}, x_0 + Y_0 * \frac{h}{2}) \\ Y_s &= y_0 + \frac{h}{2} * (Y_0 + Y_1) \end{aligned}$$

Donde :

$-Y_0$ e Y_1 representan a una función general evaluada en los puntos indicados $[(x_0, y_0) ; (x_0 + \frac{h}{2}, x_0 + Y_0 * \frac{h}{2})]$. Para el programa la variable x_0 equivale al tiempo e y_0 equivale al valor de v , u o r en un momento del tiempo en concreto.

$-h$ es el paso de integración. En el programa se utilizará un paso de integración de 0,05 ms.

$-Y_s$ es la solución numérica de la ecuación diferencial para un punto determinado.

3. Resultados

En este apartado se representan los resultados obtenidos a partir de los valores de la integración numérica explicada en el apartado anterior. La presentación de resultados se va a separar en función del número de neuronas considerado y el tipo de intensidad de corriente de la que se haga uso (corriente externa constante, corriente sináptica externa y corriente sináptica interna).

También se va a suponer que todos los cálculos se han realizado con los parámetros correspondientes al *regular spiking*.

Comentar que en todos los gráficos presentados se ha dejado un tiempo de transición suficiente como para que los resultados obtenidos ya se encontrasen en el régimen estacionario. Este tiempo ha sido de 200 ms para el caso de una sola neurona individual y de 1,5 s para el caso de una población neuronal.

3.1. Comportamiento neurona individual

En este subapartado se van a presentar los resultados obtenidos cuando se aplica a una sola neurona una intensidad de corriente externa constante. Esto nos permite calcular el diagrama de bifurcación de la neurona y determinar si es de clase *I* (la frecuencia aumenta de forma continua a partir de cero) o de tipo *II* (existe una discontinuidad en la frecuencia de pulsación).

A continuación se muestra el resultado obtenido para la frecuencia de pulsación en función de la corriente externa constante, el cual va a indicar a partir de que corriente va a pulsar la neurona.

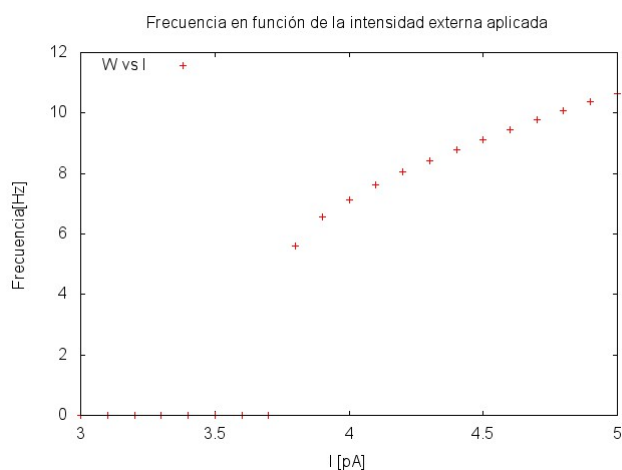


Figura 8: Frecuencia en función de la corriente

Se puede observar que la neurona no emitirá ningún pulso hasta que no reciba una corriente externa superior a 3,7 pA. A partir de este valor, la neurona pulsará cada vez con mayor frecuencia. También se puede establecer un comportamiento cuasi-lineal para una corriente superior a 4 pA. El hecho de que la neurona no pulse hasta llegar a un cierto valor de corriente, con una discontinuidad notable, indica que se trata de una neurona excitable de clase II. Esto permite establecer que se trata de una neurona con un axón corto y como se ha explicado en el apartado de *Introducción*, la velocidad de propagación de pulsos, al ser una neurona de axón corto, será rápida.

Representando la respuesta de la neurona, tanto para el potencial de membrana como para la variable de recuperación de la membrana, usando el valor de intensidad de corriente mínimo, se obtiene la siguiente representación gráfica:

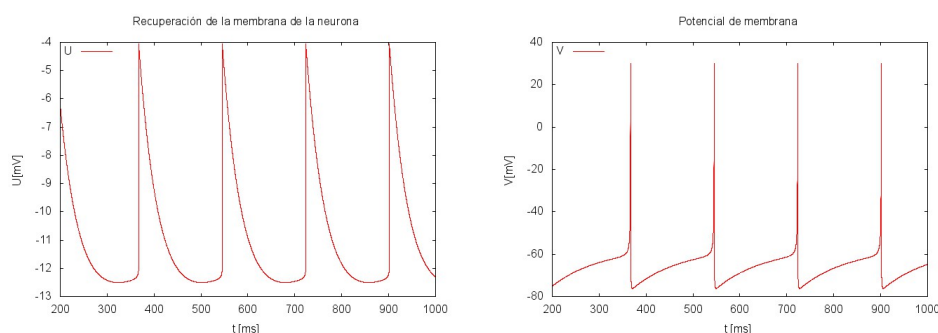


Figura 9: Potencial de membrana y recuperación de la membrana para $I_{ext} = 3,8$ pA

Aumentando la intensidad de corriente a 7pA, la respuesta que tiene la neurona es la siguiente:

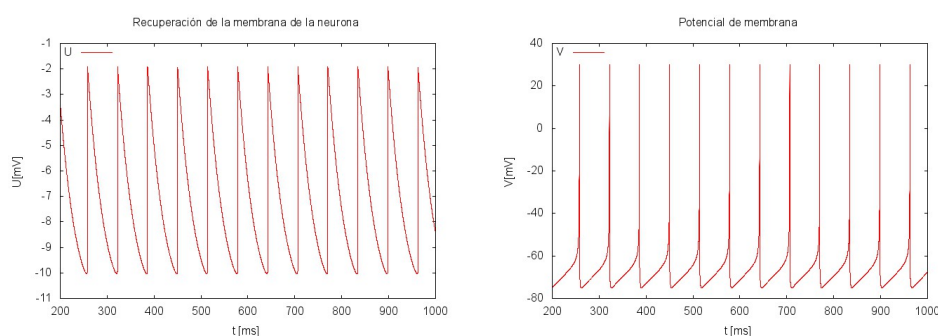


Figura 10: Potencial de membrana y recuperación de la membrana para $I_{ext} = 7$ pA

Claramente, al aumentar la corriente, la neurona pulsa mucho más rápido. Esto implica que habrá más picos del potencial de la membrana y en la variable de recuperación de esta también se verá reflejado ese incremento. También se puede observar que el valor máximo

del potencial se encuentra en 30 mV, voltaje máximo al que puede llegar la neurona antes de reiniciar parámetros. Por otra parte, la variable de recuperación de la membrana llega a valores más elevados cuanto mayor sea la intensidad de corriente externa aplicada.

3.2. Población neuronal puramente excitatoria

En este subapartado se considera una corriente externa constante ($3pA$), una corriente sináptica externa y una corriente sináptica interna. Los resultados que más información aportan sobre el comportamiento de la población neuronal son los *raster plots*, los *local field potential* y la función de autocorrelación.

Se denominan *raster plots* (RP) los resultados que no tienen en cuenta la forma del pico de potencial ni su altura, mostrando un punto en el tiempo en el que la neurona dispara y éste se registra en el potencial de membrana. En el eje horizontal se representa el tiempo y en el eje vertical la neurona que ha disparado.

Los *local field potential* (LFP) son los resultados que se obtienen a partir de representar el promedio del potencial de membrana de todas las neuronas de la población para cada paso de integración. En el eje horizontal se representa el tiempo y en el eje vertical se representa el promedio del potencial de membrana.

La función de autocorrelación es la correlación cruzada o covarianza de una señal consigo misma. Sirve para encontrar patrones repetitivos dentro de una señal.

Presentando los resultados obtenidos para el *local field potential* y el *raster plot* en función de la conexión y la conductancia:

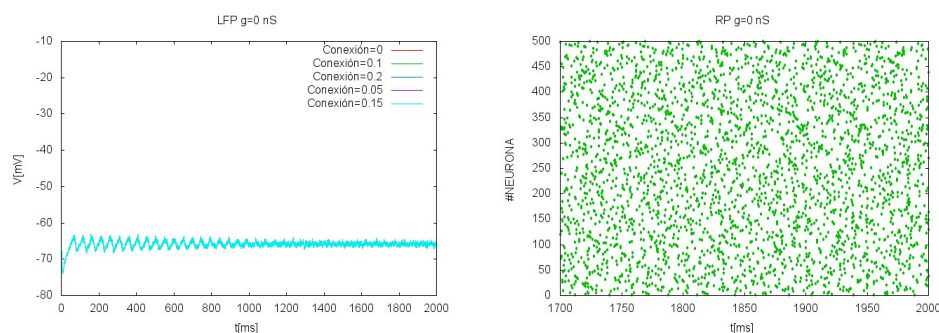


Figura 11: Local field potential y raster plot considerando conductancia nula

Se puede apreciar como todas las poblaciones neuronales tienen el mismo comportamiento independientemente del porcentaje de conexión. Esto es debido a que la conductancia es nula y, al ser ésta nula, las neuronas no se ven afectadas por otras neuronas de la misma población (corriente sináptica cero).

A continuación se presentarán los resultados para una conexión fija y distintas conductancias. Posteriormente, se observará que para diferentes conductancias y porcentajes de conexión el comportamiento de la población neuronal no es el mismo. También variará el grado de sincronización entre las neuronas en función de los parámetros citados anteriormente.

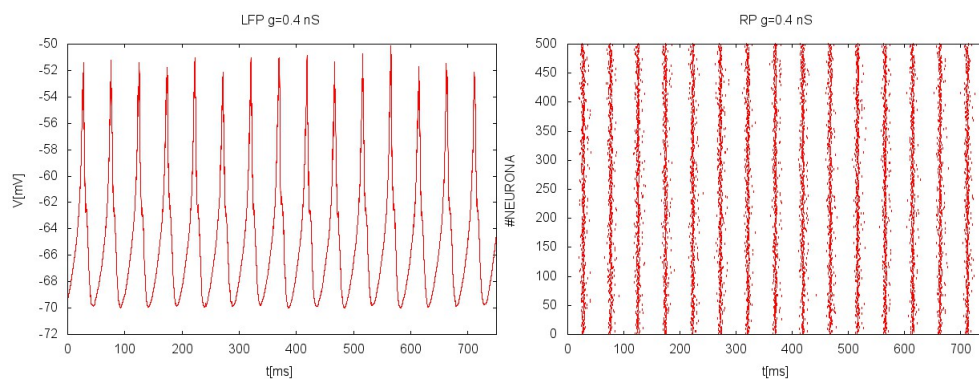


Figura 12: Local field potential y raster plot considerando conductancia 0,4 nS y una conexión del 5%

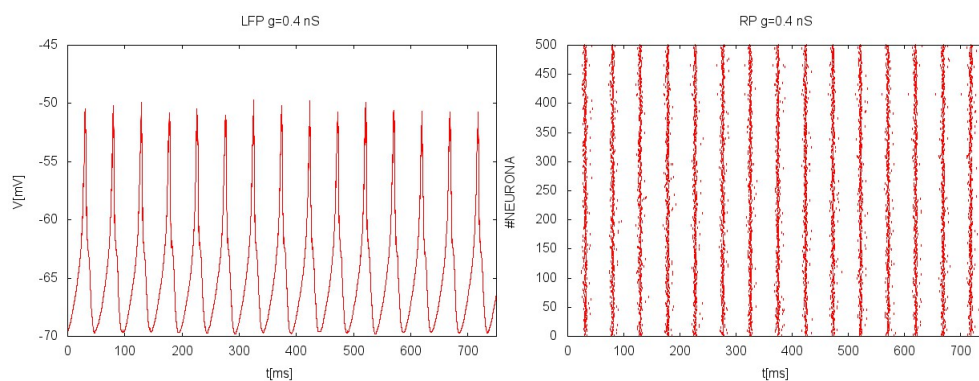


Figura 13: Local field potential y raster plot considerando conductancia 0,4 nS y conexión del 10%

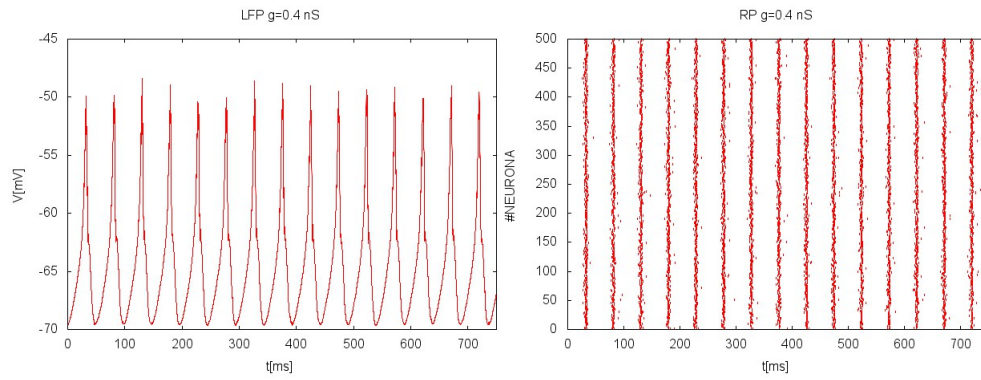


Figura 14: Local field potential y raster plot considerando conductancia 0,4 nS y conexión del 20 %

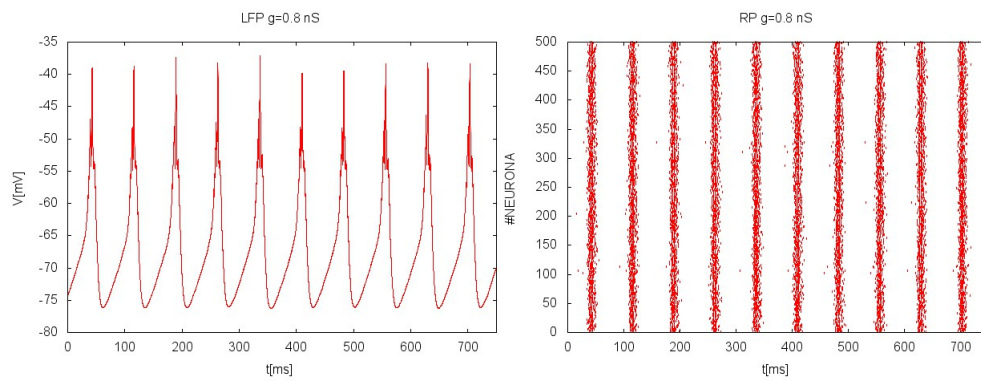


Figura 15: Local field potential y raster plot considerando conductancia 0,8 nS y conexión del 5 %

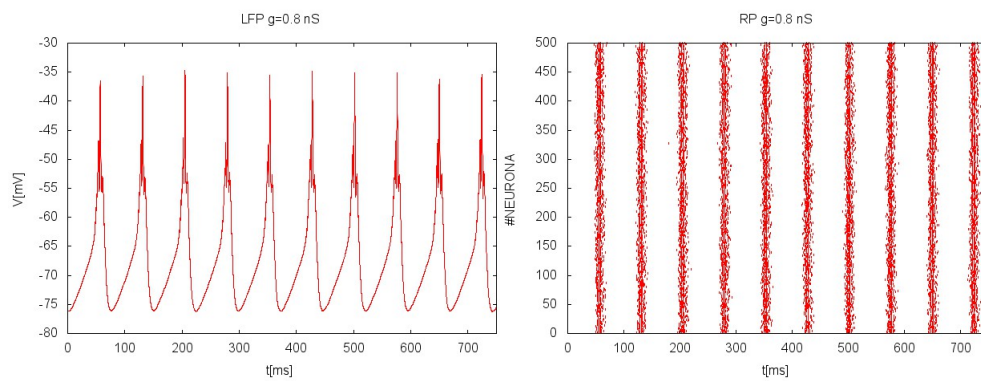


Figura 16: Local field potential y raster plot considerando conductancia 0,8 nS y conexión del 10 %

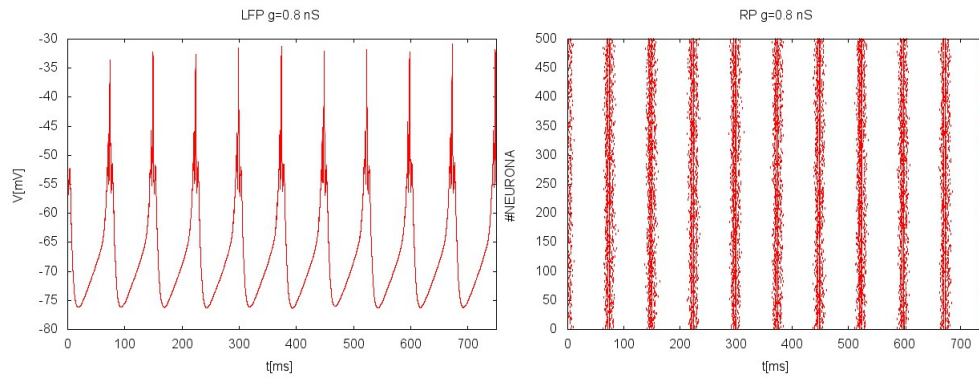


Figura 17: Local field potential y raster plot considerando conductancia 0,8 nS y conexión del 20 %

Se puede observar en los gráficos correspondientes a los *local field potentials* que siempre se obtiene una señal periódica independientemente del porcentaje de conexión y de la conductancia considerada. Sin embargo, estos dos factores son los causantes de que cuanto mayores sean los valores citados anteriormente menos frecuentemente pulsarán las neuronas y mayor será el valor que se obtendrá para el máximo del *local field potential*.

Para apreciar mejor cuál es el grado de sincronización en función de la conductancia, también se representarán los resultados obtenidos para los porcentajes de conexión de 5 % y 20 % y conductancia de 0,1 nS.

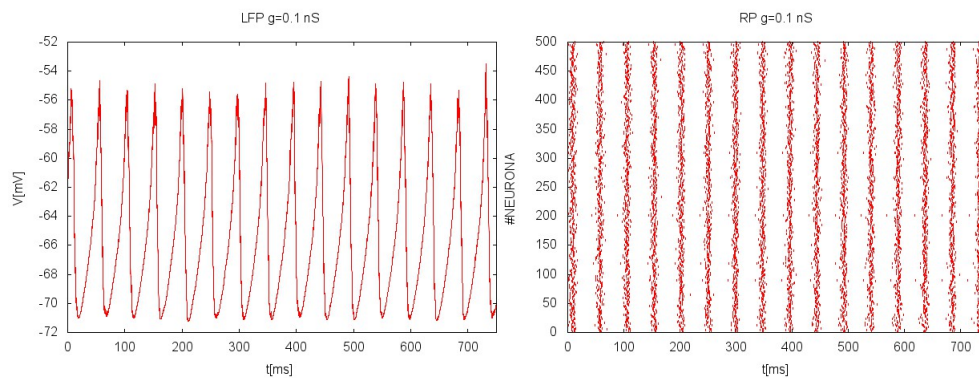


Figura 18: Local field potential y raster plot considerando conductancia 0,1 nS y conexión del 5 %

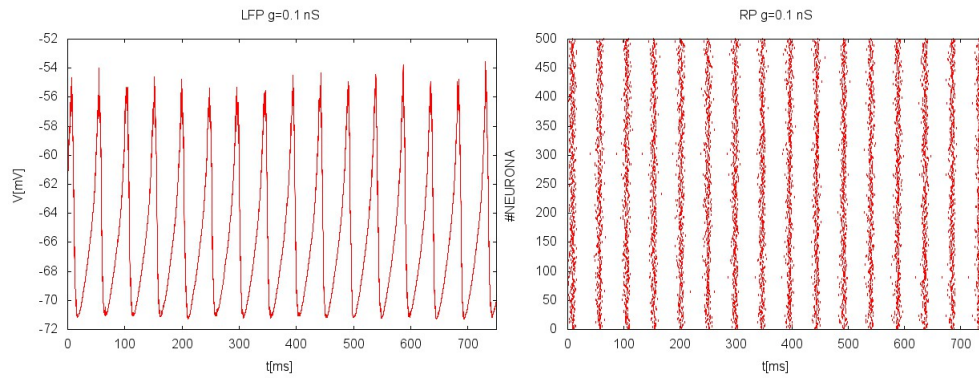


Figura 19: Local field potential y raster plot considerando conductancia 0,1 nS y conexión del 20 %

Comparando todos los resultados de *raster plot* que se han presentado, se puede observar que si la conductancia es elevada, la población estará notablemente más sincronizada independientemente de la conexión entre neuronas. Si la conductancia es pequeña (0,1 nS, por ejemplo), sí que se podrá apreciar mejor que a mayor porcentaje de conexión, mayor será la sincronización.

Otra observación que se ha podido hacer en los resultados ha sido que si los valores de la conductancia y el porcentaje de conexión entre neuronas son muy elevados, el resultado obtenido para el *local field potential* y el potencial de una neurona individual únicamente con una intensidad externa constante aplicada, tienen una similitud importante. Esto es debido a que la sincronización en la población neuronal es tan elevada que se comporta como si fuese una única neurona.

Ahora se quiere mostrar el comportamiento de las neuronas en función de la conductancia y la conexión de manera muy ampliada para que se puedan apreciar mejor las diferencias entre unos resultados y otros. Para ello se mostrarán los *raster plots* para las conexiones de 5 %, 10 % y 20 % con las conductancias de 0,1 y 1 nS incluyendo solo dos pulsos.

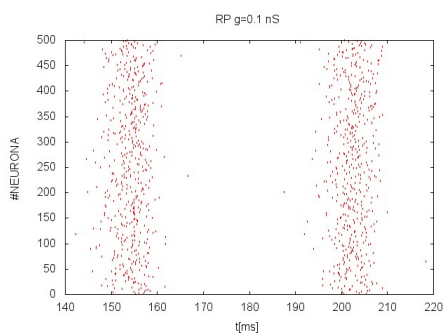


Figura 20: RP $c=5\%$ y $g=0.1$ nS

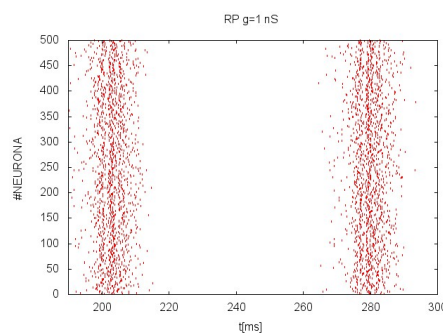


Figura 21: RP $c=5\%$ y $g=1$ nS

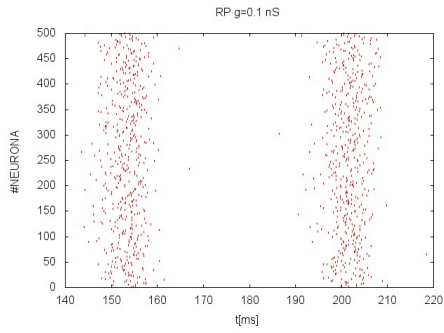


Figura 22: RP $c=10\%$ y $g=0.1$ nS

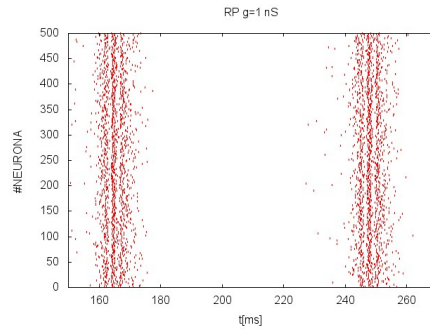


Figura 23: RP $c=10\%$ y $g=1$ nS

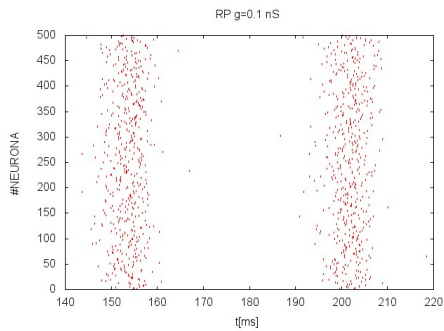


Figura 24: RP $c=20\%$ y $g=0.1$ nS

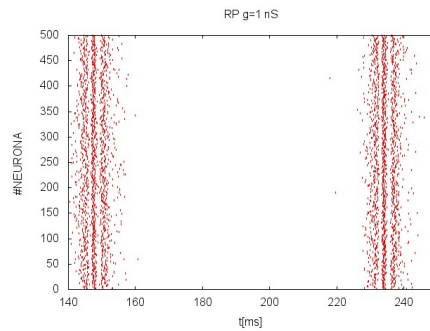


Figura 25: RP $c=20\%$ y $g=1$ nS

Comparando los resultados obtenidos para la misma conexión y variando la conductancia se observa que a mayor conexión y conductancia, mayor sincronización entre las neuronas de la población, mayor es el período entre pulsos y mayor es el número de neuronas que pulsan en el mismo intervalo de tiempo. En cambio, para los resultados de menor conductancia, se puede observar que el período de pulsación es prácticamente el mismo.

Una vez se han representado los *raster plots* y los *local field potentials* se representarán los resultados correspondientes a la autocorrelación.

Se presentarán los resultados más representativos para la función de autocorrelación dependiendo de la conductancia y del porcentaje de conexión.

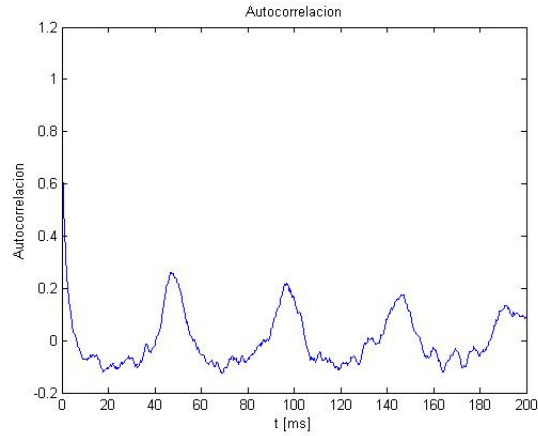


Figura 26: Autocorrelación considerando conexión del 0% y/o conductancia nula

Si se calcula la función de autocorrelación para diferentes conexiones y conductancia nula o, conexión nula y diferentes conductancias, el resultado es el mismo que la figura [26] como consecuencia de que la corriente sináptica interna sea nula.

A continuación se presentarán los resultados para la autocorrelación obtenidos en función de la conductancia y la conexión.

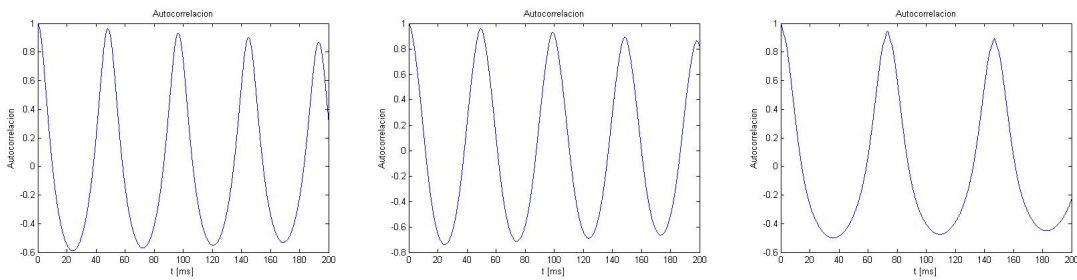


Figura 27: $C=5\%$ $g=0,1$ nS Figura 28: $C=5\%$ $g=0,5$ nS Figura 29: $C=5\%$ $g=0,8$ nS

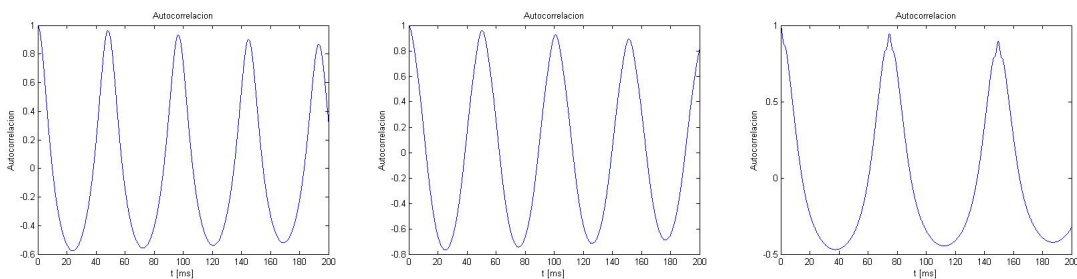


Figura 30: $C=20\%$ $g=0,1$ nS Figura 31: $C=20\%$ $g=0,5$ nS Figura 32: $C=20\%$ $g=0,8$ nS

Se puede observar que la función de autocorrelación obtenida no es una función perfectamente periódica, ya que la altura de los picos va disminuyendo a medida que el tiempo va avanzando. Además, hay diferentes tipos de gráficas dependiendo de la conductancia

y la conexión. Si las conductancias representadas son de 0,1 ó 0,5 nS se obtienen períodos muy similares, sin embargo, para la conductancia de 0,8 nS el período que se obtiene es mayor que en los otros dos casos. Esto es debido a que si la conductancia es menor, la intensidad sináptica externa es superior a la interna, lo que hace que el período disminuya. Por el contrario, a mayor conductancia, la intensidad de corriente sináptica interna es mayor a la externa y hace que el período de la señal aumente.

3.3. Población neuronal excitatoria-inhibitoria

La población neuronal se analizará con la aplicación de una corriente externa constante, una corriente sináptica externa y una corriente sináptica interna. La diferencia entre este apartado y el anterior es que la población que se estudiará no será puramente excitatoria sino que estará formada por un 80 % de neuronas excitatorias del total de la población y un 20 % de neuronas inhibitorias del total de la población. La particularidad de las neuronas inhibitorias es que éstas pulsan más rápido que las neuronas excitatorias; de modo que este aumento de pulsos se tendrá que ver reflejado en los gráficos que se representarán a continuación.

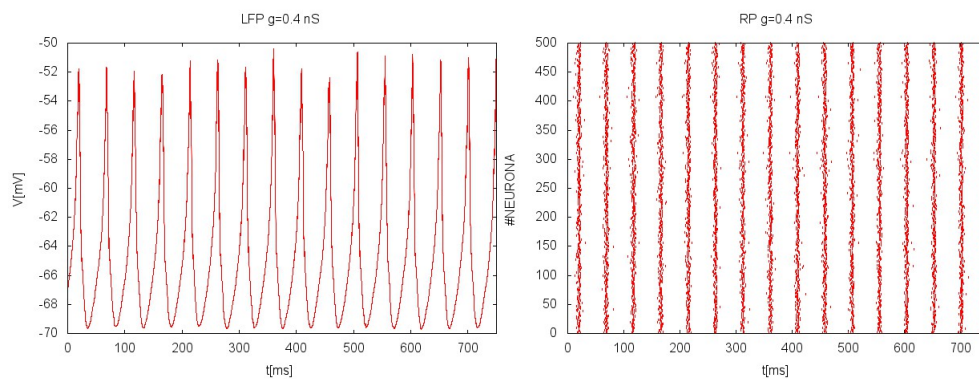


Figura 33: Local field potential y raster plot considerando conductancia $0,4nS$ y una conexión del 5 %

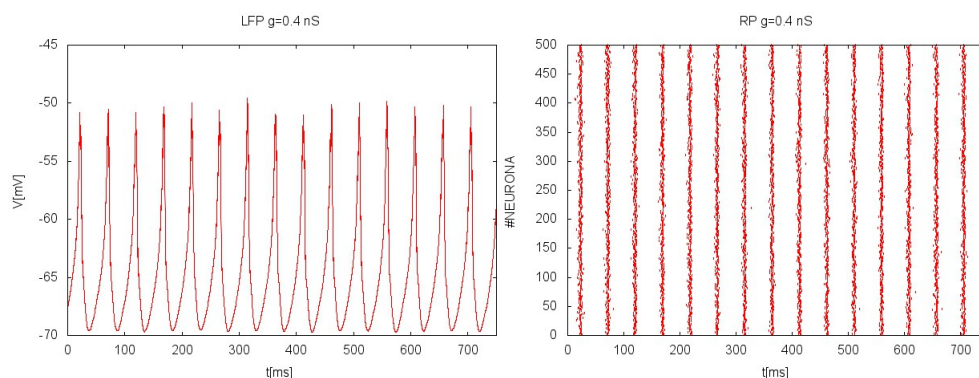


Figura 34: Local field potential y raster plot considerando conductancia $0,4nS$ y conexión del 10 %

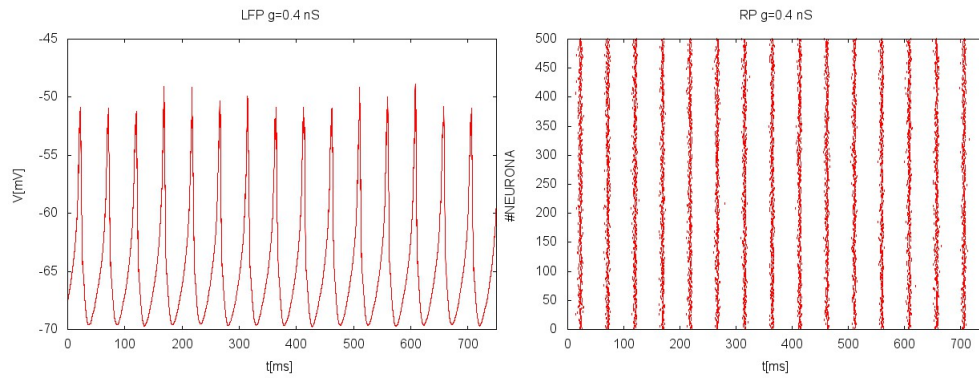


Figura 35: Local field potential y raster plot considerando conductancia $0,4nS$ y conexión del 20 %

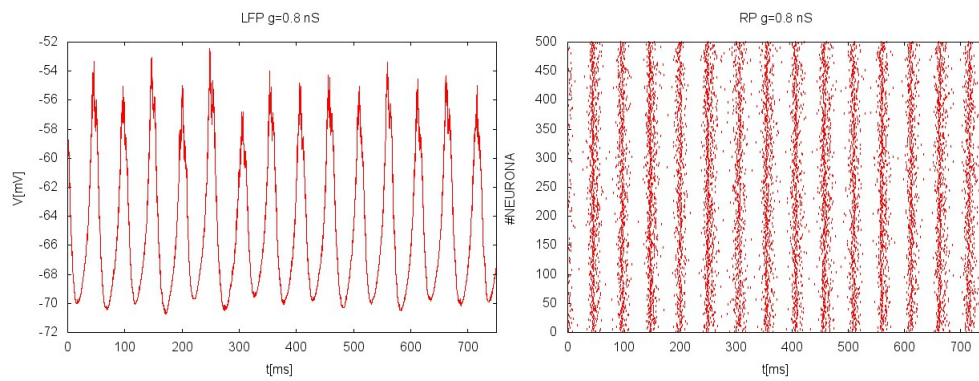


Figura 36: Local field potential y raster plot considerando conductancia $0,8nS$ y conexión del 5 %

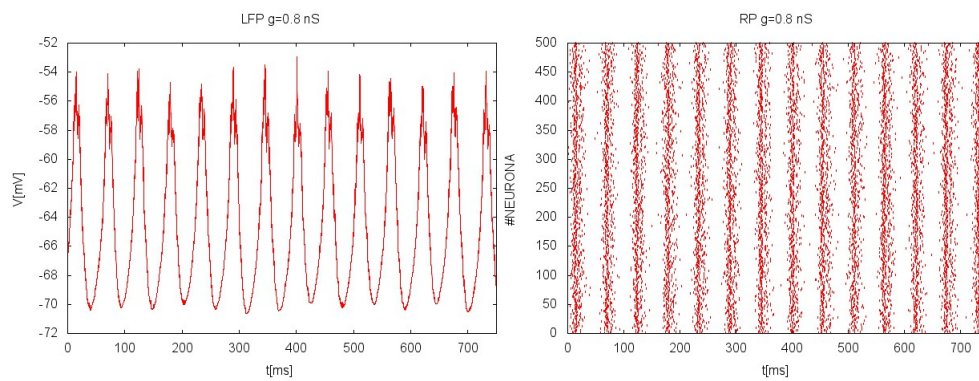


Figura 37: Local field potential y raster plot considerando conductancia $0,8nS$ y conexión del 10 %

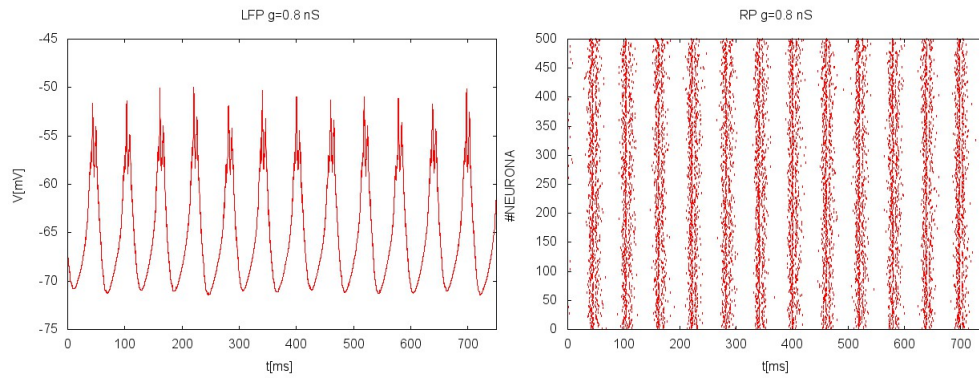


Figura 38: Local field potential y raster plot considerando conductancia $0,8nS$ y conexión del 20 %

Se puede observar (mayoritariamente en el *raster plot*) que, tal como se había predicho al inicio de este subapartado, ha habido un aumento del número de pulsos que se han realizado en el intervalo de tiempo de 750 ms debido a las neuronas inhibitorias. Los picos del *local field potential* llegan a valores tan elevados como en la población puramente excitatoria debido al efecto de la inhibición. Además, en los *raster plots* no aparece un comportamiento tan bien sincronizado como en el caso presentado en el subapartado 3.2. Esto es debido a que las neuronas inhibitorias tienden a desordenar el comportamiento de la población neuronal provocando una desincronización perceptible en el *raster plot*.

Ahora se quiere mostrar el comportamiento de las neuronas en función de la conductancia y la conexión de manera muy ampliada para que se puedan apreciar mejor las diferencias entre unos resultados y otros. Para ello se mostrarán los *raster plots* para las conexiones de 5 %, 10 % y 20 % con las conductancias de 0,1 y 1 nS incluyendo solo dos pulsos.

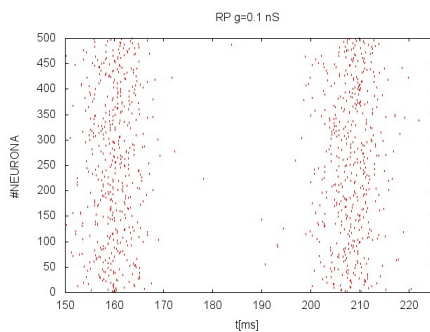


Figura 39: RP $c=5\%$ y $g=0.1$ nS

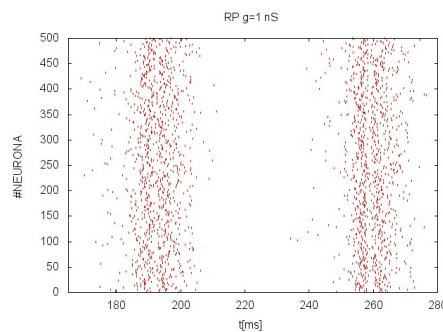


Figura 40: RP $c=5\%$ y $g=1$ nS

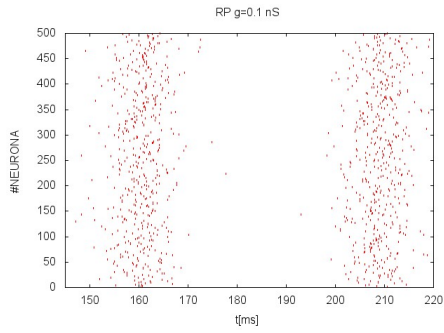


Figura 41: RP $c=10\%$ y $g=0.1$ nS

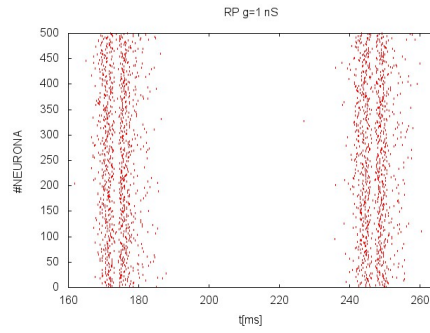


Figura 42: RP $c=10\%$ y $g=1$ nS

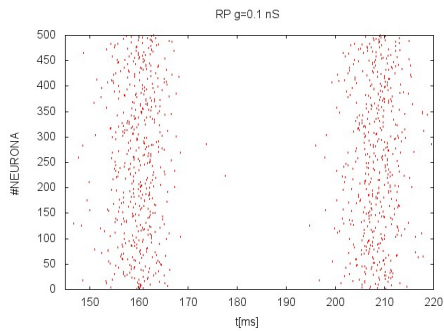


Figura 43: RP $c=20\%$ y $g=0.1$ nS

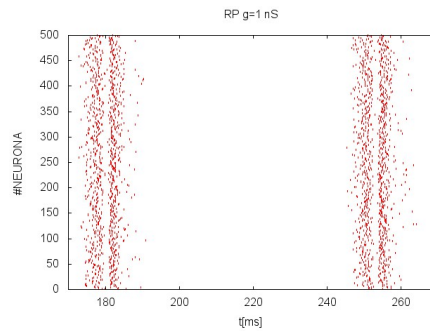


Figura 44: RP $c=20\%$ y $g=1$ nS

Comparando los resultados obtenidos para la misma conexión y variando la conductancia se observa que a mayor conexión y conductancia mayor sincronización entre las neuronas de la población, mayor es el período entre pulsos y mayor es el número de neuronas que pulsan en el mismo intervalo de tiempo aunque menor que el número de neuronas que pulsan cuando la población es puramente excitatoria. En cambio para los resultados de menor conductancia, se puede observar que el período de pulsación es prácticamente el mismo. Este hecho también se observa cuando la población es puramente excitatoria. En el caso de conductancias pequeñas, no se observan grandes cambios en el período de pulsación cuando se considera una población u otra.

Una vez se han representado los *raster plots* y los *local field potentials* se representarán los gráficos correspondientes a la autocorrelación.

No se presenta el resultado de la función de autocorrelación para conexión y/o conductancia nulos porque es el mismo que la Figura [26].

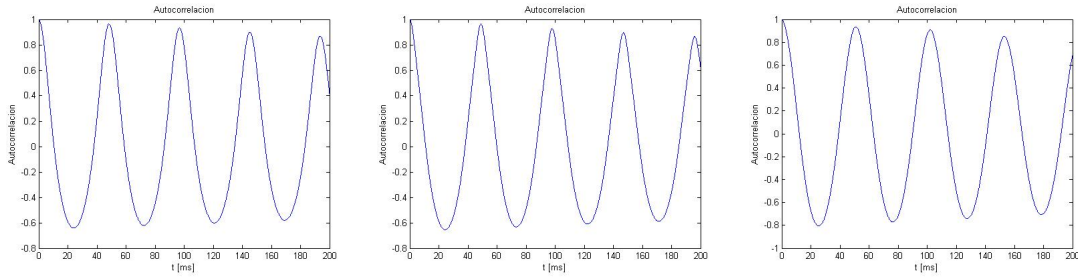


Figura 45: $C=5\%$ $g=0,1$ nS Figura 46: $C=5\%$ $g=0,5$ nS Figura 47: $C=5\%$ $g=0,8$ nS

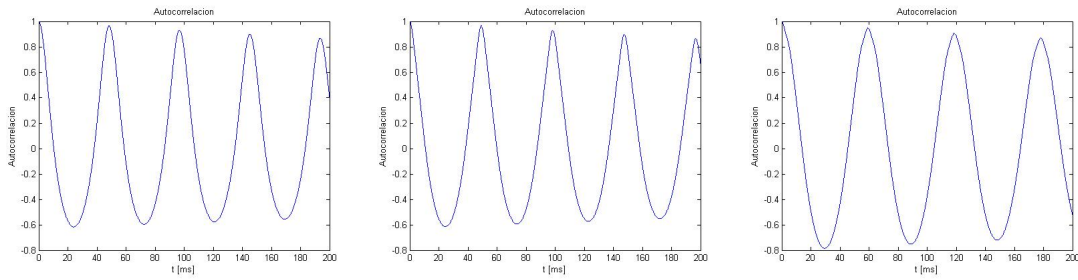


Figura 48: $C=20\%$ $g=0,1$ nS Figura 49: $C=20\%$ $g=0,5$ nS Figura 50: $C=20\%$ $g=0,8$ nS

En estas gráficas de autocorrelación se puede observar que el período de oscilación para la conductancia de 0,8 nS es menor que en la población puramente excitatoria. A diferencia del otro caso, en éste se puede apreciar que hay una diferencia menor entre los períodos para diferentes conductancias y conexiones que en el caso puramente excitatorio.

4. Conclusiones

Cabe destacar que todos los resultados obtenidos son simulaciones realizadas a partir de un modelo matemático. Con ellos, se puede estimar el funcionamiento del cerebro y de la transmisión de impulsos nerviosos pero no reproduce fielmente el comportamiento de un cerebro humano, ya que, el comportamiento de este, es impredecible actuando cada uno de manera diferente.

Se puede apreciar que para el caso de una población puramente excitatoria las neuronas pulsan de manera más sincronizada que una población mixta, ya que las neuronas inhibitorias contribuyen a la desincronización.

De las representaciones gráficas se puede observar como los parámetros que afectan a la forma de pulsar de las neuronas de una misma población neuronal son los siguientes: conductancia, corriente externa constante, corriente sináptica externa y corriente sináptica interna.

A mayor intensidad de corriente externa aplicada, mayor número de pulsos.

Respecto a la conductancia, si la conductancia externa tiene un papel mayor a la interna, entonces la neurona pulsará de manera más irregular. Cuanto menor sea la conductancia interna, más desincronizada estará la población. Este efecto se incrementará cuando la población neuronal sea mixta (excitatoria - inhibitoria) en vez de puramente excitatoria por lo dicho anteriormente de que la neurona inhibitoria desincroniza a la población neuronal.

La corriente sináptica externa tiende a desincronizar la población estudiada. Para disminuir su efecto se pueden modificar varios parámetros, como la conductancia externa o el rate de Poisson. Cuanto menores sean éstos, más sincronizada estará la población. En las simulaciones realizadas se ha optado por un rate de Poisson de 800 Hz y una conductancia externa de 0,25 nS.

Por otro lado hay la corriente sináptica interna. Cuando ésta es nula se observa una población muy desincronizada pero cuando deja de serlo, el grado de sincronización aumenta notablemente y todavía más cuanto mayor sea la conductancia interna aplicada y el porcentaje de conexión, llegando a comportarse como si se tuviera una única neurona en vez de una población neuronal.

Finalmente, evaluando los resultados de la autocorrelación, se puede apreciar que cuando la conductancia o la conexión es nula el contorno de dicha función no es tan suave como cuando los parámetros anteriores no son cero. Esto sucede porque la corriente sináptica interna es nula y no contribuye a la sincronización del sistema. Además, el período de oscilación aumenta con la conductancia interna: a mayor conductancia interna, mayor período. Este efecto se observa en los picos de los *LFP*, que están más espaciados cuanto mayor sea la conductancia interna.

Referencias

- [1] <https://www.google.es/search?q=lobulos+cerebrales&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwi2zKGwqYjVAhXCCBoKHfEbDeEQsAQINQ&biw=1366&bih=659#imgrc=JTaxrujpZdoYqM>:
- [2] https://www.google.es/search?biw=1525&bih=736&tbm=isch&sa=1&q=corteza+cerebral+capas&oq=corteza&gs_l=img.3.1.0i67k112j018.34472.38116.0.39832.23.12.1.0.0.0.325.1743.0j4j3j1.8.0...0...1.1.64.img..15.8.1638..0i5i30k1.SUvtJ-SyE6s#imgrc=eXsfMJRU-7IIrM:
- [3] <https://es.wikipedia.org/wiki/Neurona>
- [4] Teoría de la asignatura de Biofísica
- [5] https://es.wikipedia.org/wiki/Bomba_sodio-potasio
- [6] Programa generador de números aleatorios *dranzor77*, Raúl Toral
- [7] *Spike-timing dynamics of neuronal groups* , Izhikevich, Eugene M and Gally, Joseph A and Edelman, Gerald M
- [8] *Anticipated synchronization in neuronal circuits* , Fernanda Selingardi Matias