



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Efectos del balance excitación-inhibición en una población neuronal

Frans Enrich Piris

Grau de Física

Any acadèmic 2014-15

DNI de l'alumne: 41510133D

Treball tutelat per Claudio Mirasso Santos
Departament de Física



S'autoritza la Universitat a incloure el meu treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Paraules clau del treball:

Sistemas complejos, biofísica, neurociencia, poblaciones neuronales, neurocomputación

ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN.....	1
2.-MODELOS DE NEURONAS.....	2
2.1.-MORFOLOGÍA NEURONAL	2
2.2.-FISIOLOGÍA NEURONAL	3
2.2.1.-MEMBRANA AXÓNICA	3
2.2.2.-SINAPSIS	7
2.2.2.1.-SINAPSIS ELÉCTRICA	7
2.2.2.2.-SINAPSIS QUÍMICA	8
2.2.2.2.-NEUROTRANSMISORES	9
2.3.-MODELOS DE NEURONAS	9
2.4.-MODELOS DE SINAPSIS	12
3.-POBLACIONES NEURONALES	12
3.1.-MODELO DE IZHIKEVICH UTILIZADO EN EL PROGRAMA	13
3.2.-MATRIZ DE CONEXIÓN INTERNA	15
3.2.1.-TIPOS DE REPRESENTACIÓN GRÁFICA	16
3.2.1.1.-RASTER PLOTS.....	16
3.2.1.2.-LOCAL FIELD POTENTIAL (LFP)	16
3.2.2.-IMPORTANCIA DE LA MATRIZ DE CONEXIÓN INTERNA.....	16
3.3.-TREN DE POISSON	17
3.3.1.-ELECCIÓN DEL RITMO DE POISSON	18
3.4.-BALANCE EXCITATORIO-INHIBITORIO	19
4.-RESULTADOS	20
4.1.- RITMO DE POISSON = 2400 Hz	20
4.2.- RITMO DE POISSON = 800 Hz	21
4.3.- COMENTARIOS SOBRE LOS RESULTADOS	21
4.4.- AUTO-CORRELACIONES	22
5.-CONCLUSIONES	23
6.-REFERENCIAS	24

1.-INTRODUCCIÓN

El cerebro es el mayor órgano del sistema nervioso central y forma parte del centro de control de todo el cuerpo. Se trata del órgano responsable del origen y funcionamiento de capacidades como son el pensamiento, la memoria, el lenguaje y las emociones.

También es el encargado de percibir aquellos estímulos procedentes del mundo exterior, procesar la información y transmitir impulsos eléctricos a nervios y músculos.

El sistema nervioso central, que está formado por el encéfalo y la médula espinal, está conectado a todos los miembros y músculos por el sistema nervioso periférico, que a su vez está formado por nervios y neuronas.

El estudio del cerebro se lleva a cabo desde diferentes puntos de vista, en diversas disciplinas y a diferentes niveles.

Estos estudios pueden dividirse, en general, en aquellos que se centran en los aspectos físicos y en los que se centran en los llamados aspectos mentales del cerebro.

Los aspectos mentales, son aquellos que tienen que ver con el pensamiento y son la dedicación de ramas como la psicología, por ejemplo.

Para poder entender el funcionamiento del cerebro, se deben conocer los aspectos físicos. Es decir, la estructura y la organización cerebral y para ello se establece la base en los términos que tienen que ver con ramas como la física y la química, que al final se engloban en la biología.

Para realizar un estudio desde el punto de vista físico, debemos centrarnos en la unidad básica del sistema nervioso, que es la neurona.

En el cerebro humano, por ejemplo, tenemos alrededor de cien mil millones de neuronas y cada una de ellas está conectada con aproximadamente otras 10.000. Esto querrá decir que forman una red muy compleja tanto por la gran cantidad de conexiones como por su actividad.

Dentro del cerebro encontramos una organización en estructuras, dependiendo de las funciones que realizan cada una de ellas.

Para poder realizar un estudio completo de las propiedades físicas del cerebro, debemos estudiar en primer lugar a las neuronas individualmente, para después ir aumentando la escala analizando redes neuronales, estructuras, el cerebro completo y, finalmente, el organismo en su totalidad.

Los científicos, tratando de unir toda la información que proviene de cualquier rama de investigación, crean modelos para poder reproducir y, sobre todo entender, el funcionamiento tanto de cada una de las partes de una neurona, como de una neurona completa o de una red neuronal. De este modo, se van creando modelos computacionales para tratar de realizar predicciones sobre aquellos experimentos que son realizables. Comparando los resultados del modelo con los experimentales, se van corrigiendo y mejorando aquellas asunciones realizadas para crear los modelos, así como el análisis de la importancia de todos sus parámetros.

Para poder abordar el objetivo de este trabajo, se ha realizado un modelo de una red de neuronas con unas características determinadas, por lo que trataremos de explicar como se ha creado dicha población y qué características posee el modelo utilizado.

2.-MODELOS DE NEURONAS

Para realizar un modelo sobre una red neuronal del cerebro debemos conocer al sistema nervioso a diferentes niveles, teniendo en cuenta tanto el rango espacial como el temporal.

Lo primero que debemos conocer son las propiedades de las neuronas aisladas, dando importancia a estructuras como pueden ser las encargadas de conducir la señal eléctrica o la forma que utilizan para conectarse entre ellas para, posteriormente, centrarnos en las propiedades globales que pueden tener las redes neuronales.

Crear un modelo computacional requiere trasladar toda la información que se tiene sobre una teoría a un conjunto de ecuaciones matemáticas.

Las variables que se utilizan en estas ecuaciones deben representar cantidades neurobiológicas, con el fin de que las ecuaciones representen el método con el que interactúan dichas variables de acuerdo con lo que dicta la teoría.

La solución a éstas ecuaciones debe proporcionar el comportamiento bajo unas condiciones y circunstancias dadas, para tratar de dar respuesta a las cuestiones proporcionadas por la teoría.

Por este motivo, vamos a tratar de dar unas nociones básicas sobre la morfología y fisiología de las neuronas y ver que modelos existen para modelar su comportamiento. Posteriormente procederemos a explicar como, a partir de uno de estos modelos de neurona individual, se ha creado la población utilizada en este estudio.

2.1.-MORFOLOGÍA NEURONAL

Una neurona típica esta formada básicamente por cuatro partes:

1. Núcleo
2. Cuerpo celular
3. Dendritas
4. Axón

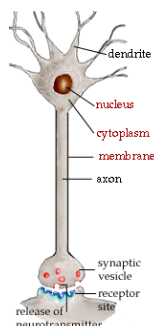


FIGURA 1: Estructura típica de una neurona.

Estas partes presentan características que permiten a las neuronas tener funciones como son la recepción de estímulos y la conducción de impulsos nerviosos.

El núcleo de la neurona está situado en el centro del cuerpo celular y es el lugar en el que se encuentra la información genética, contenida en las secuencias de ADN.

El cuerpo celular rellena al citoplasma que rodea al núcleo y contiene todos los orgánulos necesarios para que la neurona tenga suficiente energía para llevar a cabo sus funciones vitales.

Las dendritas, son ramificaciones procedentes del cuerpo celular en las que aparecen, además de muchos orgánulos, las vesículas relacionadas con la sinapsis, proceso mediante el cual las neuronas se pasan el impulso eléctrico. Una característica fundamental de las dendritas es que están envueltas por una membrana plasmática sin envoltura de mielina, característica que las va a diferenciar del axón.

El axón es una polarización larga y delgada de las neuronas que transporta orgánulos y sustancias, además de conducir el impulso nervioso. Ésta estructura finaliza con terminales axónicos, que se conectan mediante los procesos de sinapsis con los dendritas de otras neuronas.

Para optimizar esta estructura, muchas neuronas presentan vainas de mielina que cubren las membranas axónicas, aunque debemos hacer una diferenciación entre las neuronas del sistema nervioso central (SNC) y las del sistema nervioso periférico (SNP).

En las del SNP todos los axones están recubiertos por células de Schwann, que constituyen la vaina de mielina y, en el caso en que existan axones sin este recubrimiento, estas células los embuten haciendo que la conducción sea muy eficiente.

En el caso de las del SNC, los axones mielinizados están recubiertos por células de glía, y en este caso, son éstas las que forman la vaina.

2.2.-FISIOLOGÍA NEURONAL

Para poder entender el método con el que se han creado los distintos modelos para el comportamiento de las neuronas, debemos centrarnos en los dos mecanismos que proporcionan las propiedades más importantes de este tipo de células.

Estos mecanismos son la forma en la que se conduce el impulso eléctrico a través de la membrana plasmática y la forma en la que las distintas neuronas se lo transmiten (sinapsis).

2.2.1.-MEMBRANA AXÓNICA

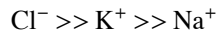
La membrana del axón merece un estudio más detallado ya que va a ser la estructura con la que se van a centrar los diferentes modelos para tratar de reproducir el comportamiento de una neurona. Es la que permite que exista una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula, propiedad que se utiliza para conducir la señal eléctrica.

Este proceso combina efectos eléctricos y químicos que se basan en la generación de un potencial de acción creando una onda que comienza en la base del axón y se propaga hasta los terminales axónicos.

La membrana axónica está repleta de canales formados por proteínas que regulan la entrada y la salida de iones, por lo que la corriente transmitida en las neuronas es del tipo iónico. Los iones involucrados en esta transmisión son, principalmente Na^+ , K^+ y Cl^- .

En condiciones de reposo, el potencial de la membrana celular es aproximadamente -70 mV, por lo que se dice que la neurona se encuentra polarizada. Ésta propiedad es debida a que la concentración de iones Na^+ y Cl^- es mucho mayor en el medio extracelular, mientras que en el interior tenemos una mayor cantidad de iones K^+ .

La permeabilidad de la membrana es muy distinta según el tipo de ión, cumpliéndose el siguiente orden:



Los iones K^+ , por su pequeño tamaño, tienen tendencia a difundirse hacia el exterior de la membrana mientras que los iones Na^+ tienen muchas más dificultades para difundirse hacia el interior. Este hecho hace que la concentración de partículas osmóticamente activas tienda a suavizar el gradiente y, para compensar este mecanismo, las bombas iónicas ponen en movimiento a los iones en contra del gradiente (introducen iones K^+ en el interior de la célula y extraen a los Na^+).

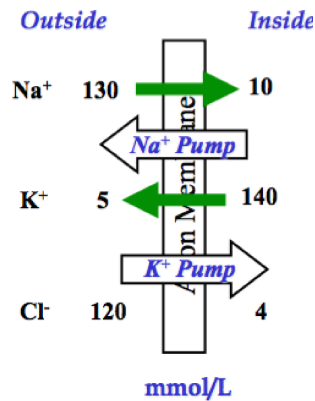


FIGURA 2: Esquema del método con el que la membrana del axón mantiene el gradiente. Las flechas de color verde marcan el sentido del gradiente, mientras que el sentido de los iones a través de las bombas iónicas lo marcan las flechas blancas.

Siguiendo este mecanismo, se mantiene a la membrana en reposo hasta el momento en el que un punto de la membrana recibe una excitación, desencadenando un cambio eléctrico muy rápido.

Si la membrana es despolarizada hasta un umbral, se genera un potencial de acción que se irá transmitiendo a través de la membrana axónica.

El punto de partida lo marca esta despolarización, que provoca inmediatamente la apertura del canal de Na^+ provocando una disminución del gradiente eléctrico y químico que hasta el momento se había mantenido.

Mediante la apertura de este canal, se llega a provocar que el potencial local del interior sea positivo y, antes de que dicho potencial inverso alcance un valor máximo, los canales del ión K^+ se abren.

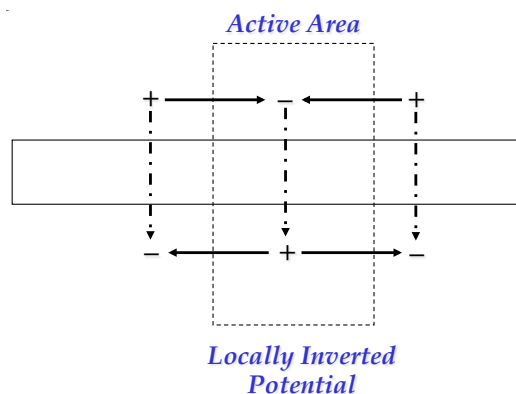


FIGURA 3: Un cambio en el gradiente en los medios intracelular y extracelular provoca que las cargas fluyan despolarizando el área de sus proximidades, haciendo que el impulso se vaya propagando.

A medida que la conductancia del canal de sodio va disminuyendo, la del canal de potasio va aumentando, provocando que el gradiente vuelva a aumentar hasta el valor de reposo.

Hay que tener en cuenta que este proceso es puramente local, por lo que estos cambios provocan una ligera despolarización en sus proximidades que hace que se vaya repitiendo el proceso a lo largo de todo el axón (FIGURA 3).

De este modo, se crea una onda de corriente que viaja unidireccionalmente hasta llegar a los terminales del axón de la neurona.

En aquellas membranas en las que se tiene un recubrimiento de vainas de mielina, el proceso se agiliza mucho más. La causa de este aumento de la velocidad viene dada por el hecho de que el proceso que hemos explicado sólo se produce en los nudos de Ranvier, ahorrando las pérdidas de tiempo producidas por las aperturas y cierres de los canales iónicos, además de que la conducción en las vainas es mucho más eficiente (FIGURA 4).

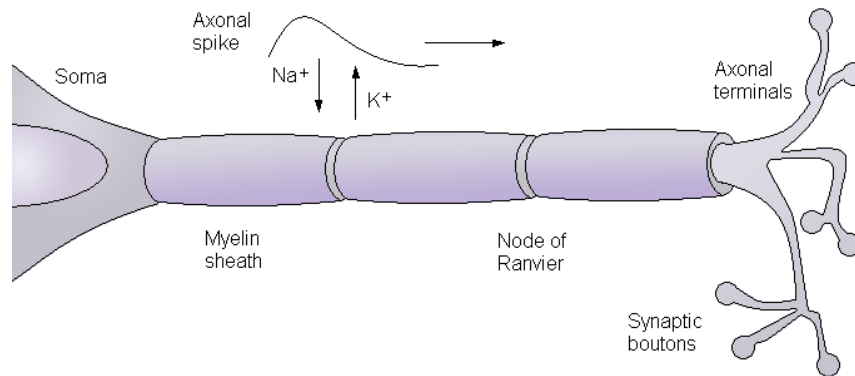


FIGURA 4: Propagación del potencial de acción en axones cubiertos por vainas de mielina.

CANALES IÓNICOS

La membrana celular está repleta de canales iónicos, que como hemos visto, van a ser los encargados de ir transfiriendo los impulsos a través de la membrana y, por este motivo, debemos dedicarles un apartado para explicar su funcionamiento.

Los canales iónicos están formados por proteínas especializadas que permiten el paso de los iones a un ritmo muy alto, provocando cambios locales muy pronunciados y casi instantáneos.

Estos canales están abastecidos de unos caminos, que pueden estar cerrados o abiertos por lo que son los encargados de bloquear o permitir la existencia de conducción.

Una vez están abiertos, el movimiento térmico es el encargado de realizar la transición de las proteínas hacia el estado cerrado, siendo el azar el que rige este proceso. Por este motivo, para poder realizar predicciones sobre el estado de los canales se siguen las leyes de la probabilidad.

Se define a la probabilidad de que un canal este abierto como P_0 y se calcula mediante la siguiente expresión:

$$P_0 = \frac{O}{O + C} \quad (1)$$

En esta expresión, las variables O y C se calculan observando el comportamiento del canal en un periodo largo de tiempo, sumando las veces que el canal se ha abierto para O y las que se ha cerrado para C .

$$O = O_1 + O_2 + \dots \quad (2)$$

$$C = C_1 + C_2 + \dots \quad (3)$$

En los canales que a nosotros nos interesan (los de Na^+ y K^+), la probabilidad de tener un canal abierto (P_0) dependerá del valor del voltaje, siendo muy baja para potenciales hiper-polarizados (cerca del reposo) y muy alta para potenciales despolarizados (cerca del umbral).

Por el hecho de que en una membrana existe un número muy grande de estos canales, se suman las contribuciones de cada uno de ellos para crear una conductancia, que también será dependiente del voltaje.

Estos dos tipos de canales tienen una estructura parecida aunque se diferencian por el tiempo en que tardan en activarse y desactivarse.

Los canales de Na^+ tienen tres estados principales (ver FIGURA 5):

- i. Estado abierto: La probabilidad de tener este estado decrece con la despolarización.
- ii. Estado cerrado
- iii. Estado inactivado: Aparece cuando el canal se encuentra en el estado abierto y la corriente de despolarización se detiene.

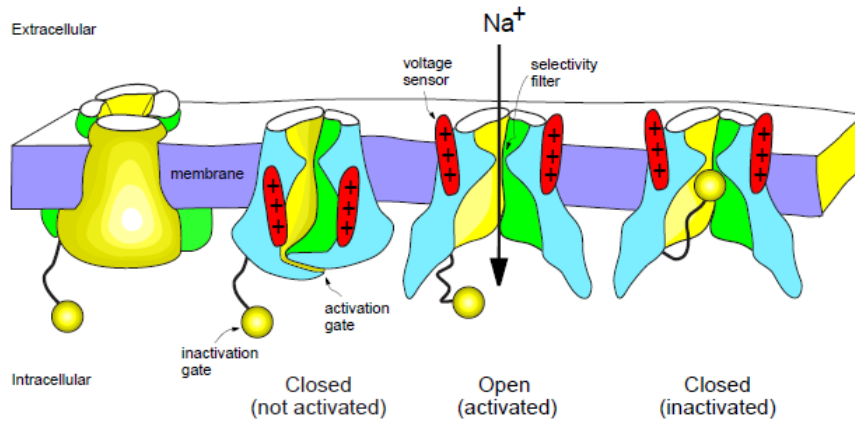


FIGURA 5: Esquema de los posibles estados de los canales de Na^+ .

La proteína encargada de cerrar el canal es muy lenta, tarda aproximadamente 10 ms en hacerlo y esto nos define un intervalo en el que el canal no podrá ser excitado, el periodo refractario. Este hecho hace que dos potenciales de acción no puedan darse muy seguidamente ya que la membrana necesita un tiempo para recuperarse.

Los canales de K^+ se activan 10 veces más despacio que los de Na^+ , aunque una diferencia importante es que no poseen el estado inactivado.

La probabilidad de que el canal esté activado se denota con la variable m mientras que la de estar cerrado se hace con la variable h . La proporción de canales abiertos en una multitud se calcula como:

$$P = m^a \cdot h^b \quad (4)$$

Donde a es el número de puertas activadas y b el número de inactivadas, por canal.

La combinación de estos parámetros nos proporciona la probabilidad de tener cualquiera de los estados posibles, así como estados intermedios.

La corriente se podrá calcular teniendo en cuenta la probabilidad de que el canal esté abierto, por lo que vamos a explicar la dinámica de las variables de probabilidad ((5) y (6)).

Para la activación de los canales Na^+ se utiliza la variable m mientras que para los de K^+ la variable es n . La probabilidad de que las corrientes estén inactivadas viene dada por la variable h .

ACTIVACIÓN DE LAS CORRIENTES → La dinámica de la activación de las variables m y n está descrita por la ecuación:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = (m_{\infty}(V) - m) / \tau(V) \quad (5)$$

En la que $m_{\infty}(V)$ es una función que representa la sensibilidad al voltaje para la activación de cada uno de los canales y $\tau(V)$ es una constante temporal, medida experimentalmente.

INACTIVACIÓN DE LAS CORRIENTES → La dinámica de la inactivación de los canales, a su vez viene dada por una ecuación del mismo estilo:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = (h_{\infty}(V) - h)/\tau(V) \tag{6}$$

Debido a que las funciones $m_{\infty}(V)$, $n_{\infty}(V)$ y $h_{\infty}(V)$ tienen distinta forma, el comportamiento de estas variables será distinto (FIGURA 6).

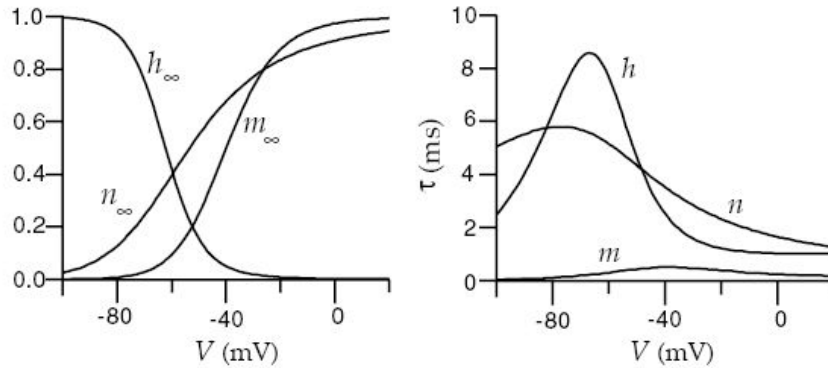


FIGURA 6: Dinámica de las variables de probabilidad de activación/inactivación de los canales. Debido a las propiedades de cada uno de ellos según el ión al que le permiten el paso, tienen diferentes comportamientos.

En este momento ya conocemos el funcionamiento de cómo se transmiten los pulsos a través de la membrana celular. En apartados posteriores veremos la forma en que se podrá modelar este comportamiento.

2.2.2.-SINAPSIS

La sinapsis es el método mediante el cual las neuronas se conectan. Estas conexiones se producen entre los terminales del axón, donde consideraremos que llega un pulso pre-sináptico, y los dendritas de otra neurona, donde se generará un pulso post-sináptico.

Tenemos dos tipos de sinapsis, la eléctrica y la química, pudiendo tener neuronas con capacidad de realizar conexiones de las dos formas al mismo tiempo.

2.2.2.1.-SINAPSIS ELÉCTRICA

La sinapsis eléctrica es un tipo de conexión en la que se da un traspaso bidireccional de información, aunque puede que exista una dirección privilegiada.

En este tipo de procesos las dos membranas conectadas tienen una morfología simétrica y la separación entre ellas es muy pequeña. Esto permite que exista un traspaso de cargas a través de unos poros que poseen las membranas (uniones tipo gap [4]) y, el hecho de tener un traspaso directo, hace que las conexiones sean muy rápidas.

A causa de sus características, este tipo de sinapsis se da con frecuencia en la sincronización de los procesos en grupos neuronales.

2.2.2.2.-SINAPSIS QUÍMICA

Se trata del proceso de conexión entre neuronas más común en el cerebro y presenta una morfología asimétrica entre las membranas pre y post-sinápticas.

Otra característica de la sinapsis química es que las membranas de las dos neuronas no están completamente conectadas sino que existe un espacio sináptico que puede variar de 200 a 300 Å.

Se trata de un proceso unidireccional en el que el paso del pulso se realiza de la membrana pre a la post-sináptica (ver FIGURA 7).

El impulso pre-sináptico promueve una corriente hacia el interior del terminal del axón de iones Ca^{2+} , que entran del medio extracelular a través de canales dependientes del voltaje.

En los terminales axónicos existen unas vesículas sinápticas que están plagadas de neurotransmisores mientras que en la membrana post-sináptica no existen este tipo de vesículas.

La corriente de Ca^{2+} provoca el movimiento de las vesículas sinápticas hacia el extremo del terminal axónico. Al llegar al extremo, los neurotransmisores son liberados en el espacio sináptico y se produce una interacción con los receptores de neurotransmisores de la membrana post-sináptica.

Los neurotransmisores, cuando han acabado su función en la membrana post-sináptica son recuperados mediante las bombas de recaptación presentes en las membranas pre-sinápticas.

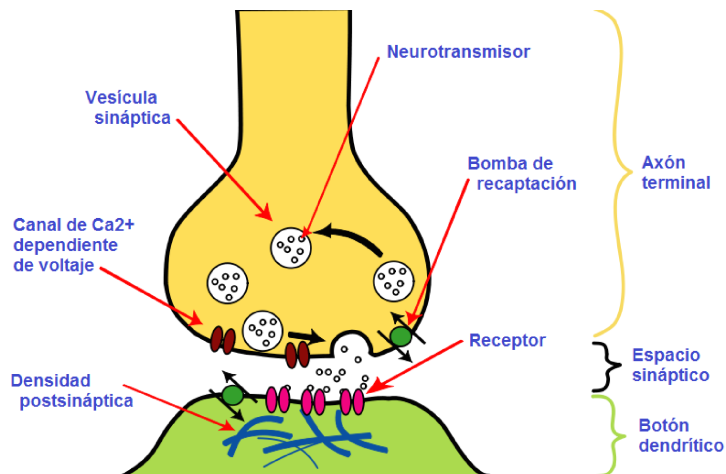


FIGURA 7: Esquema del proceso de conexión entre neuronas mediante la sinapsis química.

Al interactuar estas sustancias con los receptores, los canales iónicos se abren provocando cambios en la polarización de la membrana post-sináptica.

En este momento entra en juego el papel de la naturaleza de la neurona pre-sináptica, ya que si se trata de una del tipo excitatorio provocará una despolarización de la membrana post-sináptica mientras que si es del tipo inhibitorio, provocará una hiper-polarización.

PROPIEDADES DE LA SINAPSIS QUÍMICA

Las sinapsis de tipo excitatorio abren los canales de los iones Na^{+} y K^{+} y dado que $I_{Na^{+}} > I_{K^{+}}$ la membrana post-sináptica sufre una despolarización. Esto quiere decir que el valor del potencial post-sináptico aumenta de golpe (EPSP).

Una vez los canales iónicos han sido abiertos, los neurotransmisores los desactivan, provocando que $I_{K^{+}} > I_{Na^{+}}$ lo que supone el restablecimiento del gradiente en la membrana.

Por otro lado, las sinapsis de tipo inhibitorio abren los canales de los iones Cl^- (entrada) y K^+ (salida), por lo que la membrana post-sináptica sufrirá una hiper-polarización que supone un decrecimiento del valor del potencial de membrana (IPSP).

Las neuronas pueden recibir impulsos provenientes de otras muchas al mismo tiempo de modo que si la combinación de estas entradas aumentan el valor del potencial de membrana hasta el umbral de pulsación, la neurona se excitará y el pulso se propagará a lo largo del axón.

También puede ocurrir que estas contribuciones no sean suficientes como para llegar al umbral y la neurona aumente el valor de su potencial de membrana a valores muy próximos a éste. En este momento, la neurona también estará excitada aunque no lo suficiente como para realizar una pulsación y será necesaria la llegada de otras contribuciones que incrementen el valor del potencial hasta el umbral para que ésta realice un pulso.

2.2.2.3.-NEUROTRANSMISORES

Según la forma de abrir los canales iónicos que tienen los neurotransmisores se pueden distinguir dos clases:

1. **IONOTRÓPICOS:** Son aquellos que se unen directamente al canal y lo activan.
2. **METABOTRÓPICOS:** Son aquellos que se unen a un receptor que no pertenece a los canales, y éstos se abren de forma indirecta a través de una vía de señalización intracelular. Provocan efectos modulatorios teniendo un efecto de larga duración.

La mayor parte de las transmisiones sinápticas las realizan dos neurotransmisores:

- a. **GLUTAMATO:** Para sinapsis excitatorias.
- b. **GABA:** Para sinapsis inhibitorias.

Los efectos de estos neurotransmisores son locales y rápidos, teniendo un efecto en fracciones de segundo.

Los principales neurotransmisores ionotrópicos para el GLUTAMATO son:

- **AMPA:** Provocan la activación y desactivación de los canales iónicos con rapidez.
- **NMDA:** La activación y desactivación es mucho más lenta que en el caso del AMPA.

Para los GABA tenemos dos importantes conductancias sinápticas inhibitorias:

- i. **GABA_A:** Provocan una apertura muy rápida de los canales del ión Cl^- .
- ii. **GABA_B:** Provocan una conductancia mucho más lenta y duradera de iones K^+ .

Puesto que nuestras simulaciones no van a durar muchos segundos, solamente introduciremos las conductancias que se activan y desactivan con más rapidez para cada una de las sinapsis. Por este motivo, sólo se han considerado las conductancias moduladas por el neurotransmisor AMPA (sinapsis excitatorias) y GABA_A (inhibitorias).

2.3.-MODELOS DE NEURONAS

Los modelos del comportamiento de una neurona individual se centran en el cálculo del potencial de membrana. Para realizar este cálculo se tendrán en cuenta diversas contribuciones y diversos parámetros, que serán característicos para cada uno de los modelos.

En primer lugar vamos a centrarnos en las particularidades de los modelos que reproducen la dinámica de pulsación de las neuronas para posteriormente ver como se modelan las sinapsis.

Una elección indebida del modelo de pulsación de las neuronas o del que reproduce las sinapsis puede provocar que no podamos reproducir algunas propiedades del comportamiento de las redes neuronales.

Algunos estudios sobre las neuronas determinan que pueden tener distintos patrones de pulsación, y si queremos reproducir el comportamiento de una red neuronal del cerebro, debemos seleccionar un modelo en el que se consideren la mayoría de estos patrones.

Se puede clasificar a las neuronas según su patrón de pulsación y en www.izhikevich.org tenemos algunos de los patrones más comunes en las redes biológicas (FIGURA 9).

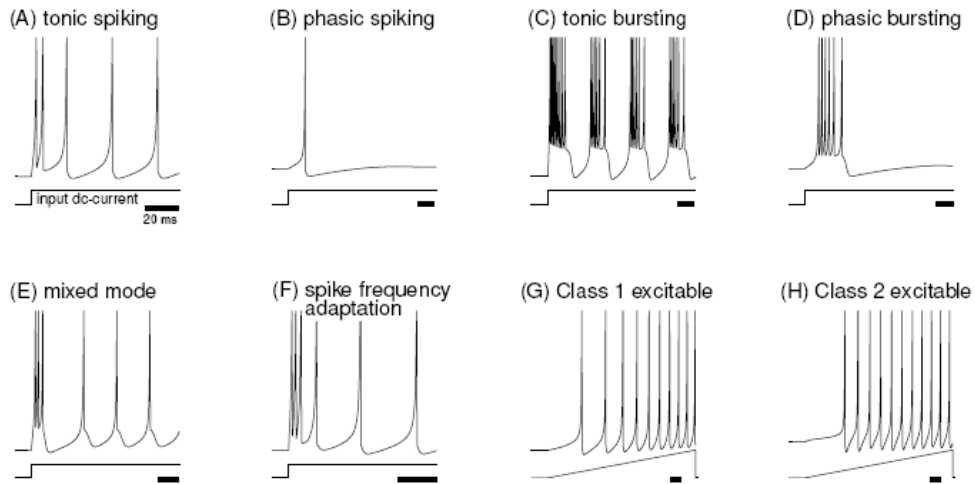


FIGURA 8: Patrones típicos de pulsación cuando se aplica una intensidad $I(t)$ externa.

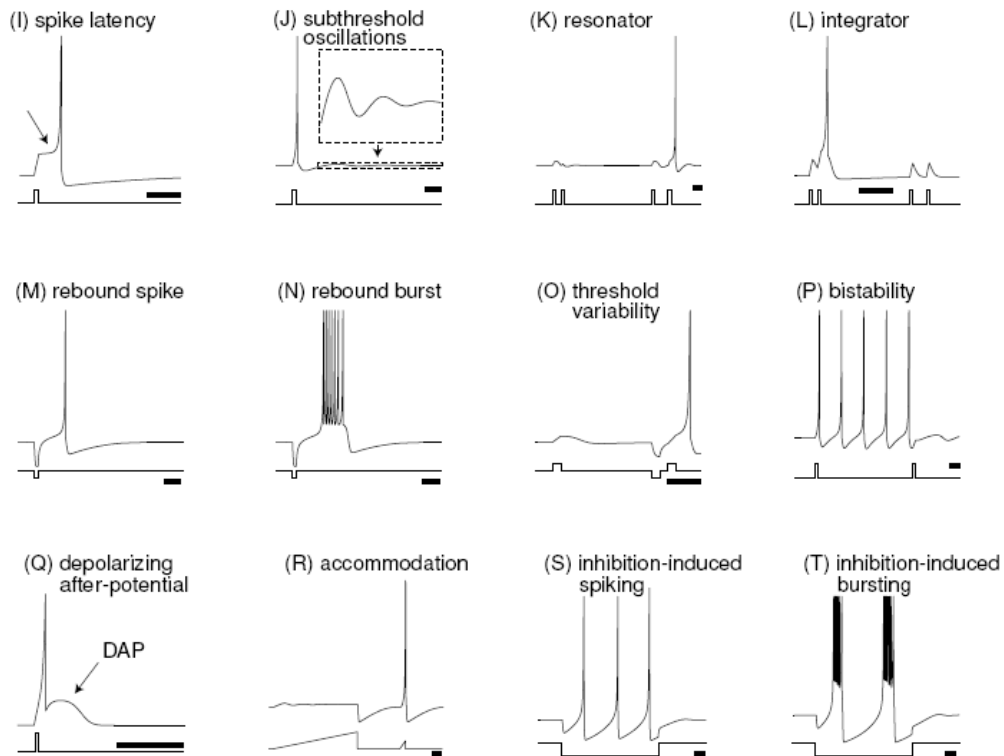


FIGURA 9: Dependiendo de los parámetros que tenga una de las neuronas va a seguir un u otro patrón de pulsación. Hay que tener en cuenta que no todos los modelos permiten reproducir todos estos patrones, por lo que según la red que queremos crear debemos seleccionar el modelo que mejor se adapte a nuestras características.

Otra propiedad fundamental de los modelos es el coste computacional que conlleva su ejecución. Para crear una población y arrancar simulaciones que van a durar un tiempo suficiente como para que los resultados sean representativos, debemos elegir un modelo que tenga un coste computacional asequible (FIGURA 10).

Models	biophysically meaningful	tone spiking	phasic spiking	tonic bursting	phasic bursting	mixed mode	spike frequency adaptation	class 1 excitable	class 2 excitable	spike latency	subthreshold oscillations	resonator	integrator	rebound spike	rebound burst	threshold variability	biability	DAP	accommodation	inhibition-induced spiking	inhibition-reduced bursting	chaos	# of FLOPS
integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
integrate-and-fire with adapt.	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	10
integrate-and-fire-or-burst	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	13
resonate-and-fire	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	10
quadratic integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	7
Izhikevich (2003)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13
FitzHugh-Nagumo	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	72
Hindmarsh-Rose	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	120
Morris-Lecar	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	600
Wilson	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					180
Hodgkin-Huxley	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1200

FIGURA 10: En esta tabla podemos ver una comparación de los patrones de pulsación y el coste computacional de los modelos más utilizados. Podemos ver que habrá algunos muy eficientes computacionalmente pero que no reproducen ni la mitad de los patrones de pulsación. También habrá otros que serán muy representativos en cuanto al comportamiento pero su coste computacional hará que sea inviable su implementación. Figura obtenida del paper [2] de Izhikevich.

El modelo de Izhikevich [1] es el elegido para crear nuestra población de neuronas.

Se trata de un modelo que consta de dos ecuaciones diferenciales acopladas, con dos variables a integrar. Esta característica le permite tener la capacidad de reproducir el comportamiento de la mayoría de los patrones de pulsación.

También posee una gran ventaja sobre otros modelos con la misma capacidad para los patrones, que es su carga computacional realmente asequible (ver FIGURA 10).

Por estas dos razones, podemos decir que el modelo es muy apropiado para crear nuestra población, ya que en ella tendremos neuronas de prácticamente todos los tipos y podremos crear una población con un número considerable de ellas, para poder estudiar propiedades colectivas.

Las ecuaciones del modelo y todas sus consideraciones se presentarán en un apartado posterior, donde se explica como se ha creado la población (ver apartado 3.1).

2.4.-MODELOS DE SINAPSIS

Del mismo modo que en el caso de las corrientes iónicas en la membrana neuronal, una conductancia sináptica podrá escribirse como el producto de un valor máximo de conductancia y la probabilidad de que el canal esté abierto.

Esta probabilidad se puede expresar mediante el producto de dos términos:

$P_s \equiv$ Probabilidad de que un canal post-sináptico se abra.

$P_{REL} \equiv$ Probabilidad de que la transmisión sea realizada por un terminal pre-sináptico provocado por un potencial de acción.

Los procesos serán análogos a la apertura o inactivación de las puertas de los canales de la membrana neuronal:

$$\frac{\partial P_s}{\partial t} = \alpha_s \cdot (1 - P_s) - \beta_s \cdot P_s \quad (7)$$

- $\alpha_s \equiv$ Parámetro que depende de la concentración de neurotransmisores.
- $\beta_s \equiv$ Parámetro que depende del ratio de cierre del canal. Se tomará como constante.

Durante el proceso sináptico, α_s toma una constante mucho más grande que β_s ($\alpha_s \gg \beta_s$). En cualquier otra situación consideraremos que $\alpha_s = 0$.

Esta ecuación es analítica para las condiciones de conexión e inactivación, por lo que se puede integrar. El resultado son funciones exponenciales que dependiendo del valor de las constantes para cada uno de los canales iónicos y de la naturaleza de las neuronas tendrán el comportamiento representado en la FIGURA 13:

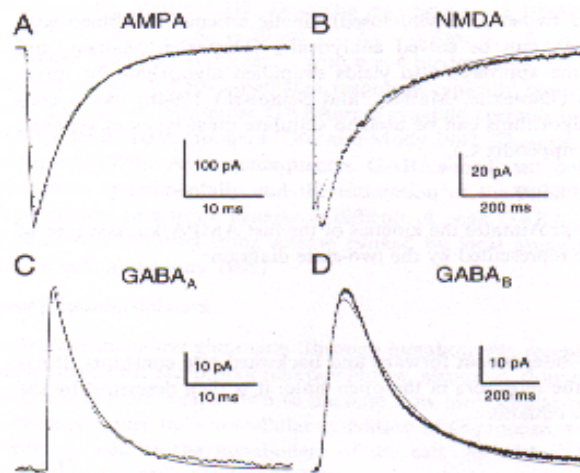


FIGURA 13: Forma que tendrán las corrientes sinápticas. A y B corresponden a los neurotransmisores para las sinapsis excitatorias y, C y D, para las inhibitorias.

3.-POBLACIONES NEURONALES

La red neuronal se ha construido siguiendo el patrón típico que poseen las redes de la corteza cerebral. Este patrón considera que la población debe estar formada por un 80% de neuronas excitatorias y un 20% de inhibitorias [5].

En nuestro caso hemos considerado un total de 500 neuronas, por lo que habrá 400 que serán excitatorias y 100 de inhibitorias.

Todas ellas van a tener unos parámetros que variarán dentro del rango deseado de modo que se tenga asegurada la presencia de todos los posibles comportamientos individuales de las neuronas.

3.1.-MODELO DE IZHKEVICH UTILIZADO EN EL PROGRAMA

Para reproducir la actividad de una población de la corteza cerebral utilizaremos el modelo propuesto por Izhikevich [1]. Se trata de un modelo en el que los parámetros de las neuronas son elegidos aleatoriamente dentro de un margen determinado y permanecen constantes durante todas las simulaciones realizadas. Estos parámetros nos definen si las neuronas son excitatorias o inhibitorias y reproducen aquellos patrones de comportamiento que se han observado en esta estructura del cerebro [2].

El modelo de Izhikevich reproduce el comportamiento de una neurona mediante dos ecuaciones diferenciales acopladas que determinan el valor del potencial de membrana, en un instante determinado de la variable temporal.

Para realizar todas las integraciones temporales se ha utilizado el método de Euler con un paso de integración de 0.05 ms. Este paso también se mantiene constante durante cada una de las simulaciones y se han adaptado las ecuaciones del modelo para que, en caso de cambiar su valor, los resultados no presenten cambios en el patrón de comportamiento de la población.

$$\frac{\partial v}{\partial t} = 0.04 \cdot v^2 + 5 \cdot v + 140 - u + I \quad (8)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = a \cdot (b \cdot v - u) \quad (9)$$

La variable v representa el potencial de membrana de la neurona y tiene unidades de mV. Si $v \geq 30$ mV se considerará que la neurona realiza una pulsación de forma que esta variable se reiniciará de la siguiente forma:

$$v \rightarrow c$$

La variable u es una variable de recubrimiento que tiene en cuenta la activación y desactivación de los canales iónicos de K^+ y Na^+ . Esta variable, que es adimensional, cuando v llegue al umbral de pulsación va a sufrir un reinicio adoptando el siguiente valor:

$$u \rightarrow u + d$$

Los valores de los parámetros van a variar según la naturaleza de las neuronas, de modo que si son excitatorias:

$$\begin{aligned} a &\equiv 0.2 & b &\equiv 0.02 \\ c &\equiv -68 + 15 \cdot \sigma^2 & d &\equiv 8 - 6 \cdot \sigma^2 \end{aligned}$$

En cambio, si las neuronas son inhibitorias los valores de los parámetros serán:

$$\begin{aligned} a &\equiv 0.02 + 0.08 \cdot \sigma & b &\equiv 0.25 - 0.05 \cdot \sigma \\ c &\equiv -65 & d &\equiv 2 \end{aligned}$$

La variable σ tendrá un valor aleatorio dentro del intervalo [0,1] y va a ser la encargada de dar una variación a los parámetros de cada una de las neuronas. Durante la creación de la población, los dos números aleatorios necesarios para definir a los parámetros de cada una de las neuronas también han sido elegidos con diferente valor.

Los parámetros a, b, c y d modelan las siguientes características:

- a → Describe la escala temporal de la variable de recubrimiento u .
- b → Describe la sensibilidad de la variable de recubrimiento u por las fluctuaciones sub-umbrales del potencial de membrana v .
- c → Describe el valor de reinicio de post-pulsación del potencial de membrana v .
- d → Describe el valor de reinicio de la variable de recubrimiento u .

Vamos ahora a centrarnos en la variable I , que introduce la corriente sináptica en las ecuaciones de cada una de las neuronas.

Esta variable contiene las contribuciones de las conexiones producidas por la sinapsis química y reguladas por las proteínas AMPA (en el caso de recibir un pulso de una neurona excitatoria) y GABA_A (en el caso de que el pulso provenga de una inhibitoria).

Esta variable será la suma de todas aquellas corrientes sinápticas que llegan a la neurona, por lo que estará formada por tres contribuciones:

$$I = I_{\text{EXCITATORIA}} + I_{\text{INHIBITORIA}} + I_{\text{EXTERIOR}}$$

$I_{\text{EXCITATORIA}} \rightarrow$ Aporta a las ecuaciones de cada neurona el valor, en cada paso temporal, de la corriente sináptica que proviene de aquellas neuronas excitatorias que han realizado un pulso y que poseen una conexión con la neurona que se está integrando.

$I_{\text{INHIBITORIA}} \rightarrow$ En este caso, se trata del valor de corriente sináptica proveniente de todas las neuronas inhibitorias conectadas con la neurona a integrar.

$I_{\text{EXTERIOR}} \rightarrow$ Por último, esta variable contiene la contribución de la corriente sináptica proveniente del tren de Poisson que, como veremos más adelante, simboliza la corriente que llega a la neurona de otras que se encuentran fuera de nuestra población.

Cada una de estas tres contribuciones de I se calculan a partir de otra ecuación que nos proporciona el modelo de Izhikevich:

$$I_x = g_x \cdot r_x \cdot (v - E_x) \quad (10)$$

Como podemos apreciar, en esta ecuación aparece el valor del potencial de membrana (v) en el instante en el que se está realizando la integración temporal, por lo que tendremos otras tres ecuaciones acopladas.

En nuestro modelo, g_x y E_x son parámetros que definiremos para cada una de las contribuciones, mientras que r_x , se calculará a partir de otra ecuación diferencial que regula la dinámica de la corriente sináptica de una neurona.

Los parámetros E_x tienen un valor distinto según la naturaleza de las neuronas que realizan la contribución a las corrientes sinápticas I_x .

En el caso de $I_{\text{EXCITATORIA}}$ se tomará un valor de $E_{\text{EXCITATORIA}} \equiv 0$ mV mientras que para $I_{\text{INHIBITORIA}}$ tomaremos una $E_{\text{INHIBITORIA}} \equiv -65$ mV. Finalmente, para I_{EXTERIOR} , consideraremos que todas las neuronas exteriores a la población que contribuyen a esta variable van a ser de naturaleza excitatoria, por lo que $E_{\text{EXTERIOR}} = E_{\text{EXCITATORIA}} = 0$ mV.

Los parámetros g_x van a ser los más importantes ya que determinarán el balance excitatorio-inhibitorio. Se trata de las conductancias de las conexiones sinápticas y van a ser el objeto de nuestra investigación. Por este motivo, van a merecer una descripción mucho más detallada que se dejará para apartados posteriores (ver apartado 3.4).

La ecuación de la dinámica de la corriente sináptica tiene la siguiente forma:

$$\tau_x \cdot \frac{\partial r_x}{\partial t} = -r_x + \sum \delta(t - t_k) \quad (11)$$

Se trata de una ecuación para cada una de las tres contribuciones y podemos ver que contienen un sumatorio de Deltas de Dirac, que se comentará con más detalle en el apartado dedicado a la matriz de conexión interna.

Los parámetros τ_x se definen como los tiempos de vida media y tomarán un valor constante según la naturaleza de las neuronas siendo $\tau_{\text{EXCITATORIA}} \equiv \tau_{\text{EXTERIOR}} \equiv 5.26$ ms y $\tau_{\text{INHIBITORIA}} \equiv 5.6$ ms [3].

Con las ecuaciones anteriores tenemos todos los ingredientes necesarios para implementar el modelo, aunque para terminar este apartado será necesario comentar las condiciones iniciales que se han elegido para iniciar todas las simulaciones realizadas.

Para el potencial de membrana (v) y la variable de recubrimiento (u), se han elegido condiciones iniciales aleatorias para todas y cada una de las neuronas con el fin de tenerlas en distintos estados antes de empezar la simulación. Evidentemente estas condiciones siempre se encuentran por debajo del umbral de pulsación y por encima del valor que estas variables poseen cuando se encuentran en un estado de reposo. Para las ecuaciones de la dinámica de las corrientes sinápticas, en cambio, se han tomado todas las condiciones iniciales como nulas con el fin de que las ecuaciones se activen al llegar el primer pulso a cada una de las neuronas.

3.2.-MATRIZ DE CONEXIÓN INTERNA

La conectividad interna del sistema es muy importante ya que es una de las características que nos va a determinar la actividad de la red neuronal. Si imponemos una conectividad muy alta, el sistema se va a acoplar tan fuertemente que la actividad de la población no podrá ser analizada.

En nuestra población se ha elegido una conectividad interna de aproximadamente un 10%, ya que es un valor que nos va a proporcionar una buena actividad para poder estudiar el acoplamiento de la red (seleccionando correctamente los demás parámetros del modelo). Con esta elección, cada una de las neuronas de nuestra población estará conectada a un número aproximado de 50 neuronas vecinas, ya sean excitatorias o inhibitorias. Este número va a ser aproximado teniendo en cuenta la forma en la que hemos creado dicha matriz de conexión (ver FIGURA 14).

Esta matriz, que permanecerá constante a lo largo de todas las simulaciones, se ha creado lanzando un número aleatorio para cada una de las posibles parejas dentro del sistema. Es decir, situándonos en una neurona determinada, hemos lanzado un vector formado por 499 números aleatorios (ya que una neurona no puede estar conectada con ella misma) y hemos comparado cada uno de estos valores con el valor del umbral de conectividad (0.1). Al realizar esta comparación se ha considerado que la neurona en cuestión estará conectada con todas aquellas neuronas en las que su valor aleatorio correspondiente sea menor a este umbral, siendo dicha conexión unidireccional. Es decir, la neurona 49 podría estar conectada con la 233 mientras que la conexión inversa no tiene por que darse.

Esta matriz de conexión interna va a activarse cada vez que una neurona realice un pulso, introduciendo en el próximo paso de integración una contribución en la ecuación de intensidad de cada una de las neuronas conectadas. Traducido en el lenguaje del modelo, al pulsar una neurona se van a activar todas las deltas de Dirac que aparecen en las ecuaciones de la intensidad de las neuronas conectadas (16). De esta forma, reciben una contribución brusca que va a tener consecuencias en el valor de su potencial de membrana. También es importante tener en cuenta que varias neuronas pueden pulsar en el mismo paso de integración y que una neurona determinada puede estar conectada con varias de estas neuronas, por lo que recibirá una perturbación en la intensidad que será proporcional al número de neuronas pulsantes con las que la matriz establezca la existencia de conexión.

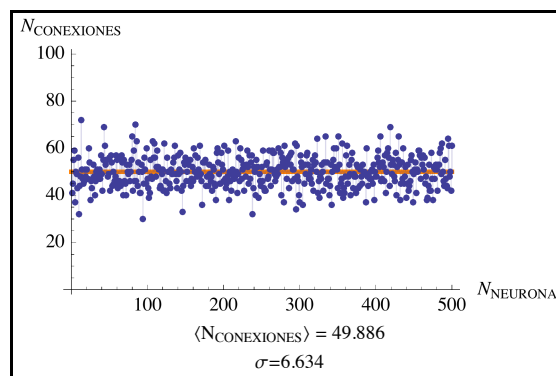


FIGURA 14: Podemos observar el hecho de que el número de conexiones para cada neurona no es exactamente 50, aunque el valor medio de conexiones muestra un valor muy próximo a éste. Otro valor significativo es el de la desviación típica, que posee un orden inferior al número de conexiones medio. Estos dos resultados nos permiten decir que la conectividad de nuestra población es del 10% tal y como deseamos.

3.2.1.-TIPOS DE REPRESENTACIÓN GRÁFICA

El programa que hemos creado nos permite representar el comportamiento individual de cualquier neurona de nuestra población y el comportamiento colectivo de la red neuronal.

Para poder estudiar el comportamiento colectivo, hemos elegido dos formas distintas que nos permitirán calcular propiedades como la frecuencia de oscilación o simplemente observar a primera vista si la población esta sincronizada o des-sincronizada.

3.2.1.1.-RASTER PLOTS

Las gráficas “RASTER” son muy visuales y muy interesantes para poder entender muy fácilmente el estado de la población.

Se representan teniendo en cuenta el instante temporal en el que cada una de las neuronas realiza un pulso. Es decir, cuando una neurona pulsa, aparecerá un punto en la gráfica en el instante en el cual se ha realizado (ver FIGURA 15).

De esta forma tenemos que el eje horizontal representa la variable temporal mientras que en el eje vertical aparecen todas las neuronas que tenemos en nuestra población.

Una de las propiedades que este tipo de gráficos nos permiten visualizar es la diferencia de comportamiento que tienen las neuronas según su naturaleza ya que aparecen ordenadas, en primer lugar, las excitatorias (neuronas 1 a 400) y, en segundo lugar, las inhibitorias (neurona 401 a 500).

3.2.1.2.-LOCAL FIELD POTENTIAL (LFP)

Las gráficas de LFP, también van a ser muy interesantes para estudiar el comportamiento de la población neuronal.

En nuestro caso, el LFP se calcula en cada instante de tiempo como el valor medio del potencial de membrana de todas las neuronas de la población. De este modo, podremos ver muy bien si la población está sincronizada o no, pero por lo contrario no podremos diferenciar el comportamiento de las neuronas excitatorias e inhibitorias.

Una de las ventajas que tienen las graficas de LFP es que nos aportarán precisión a la hora de calcular las frecuencias de oscilación de la población neuronal, ya que tenemos los máximos y mínimos de potencial de membrana muy bien localizados (ver FIGURA 16).

3.2.2.-IMPORTANCIA DE LA MATRIZ DE CONEXIÓN INTERNA

Para ver la importancia que tiene la matriz de conexión interna, vamos a representar de las dos formas que hemos visto el comportamiento de una población que posee la matriz de conexión activada y otra, en la que se le ha desactivado. De este modo, podremos ver la información que nos pueden proporcionar estos dos tipos de gráficos (ver FIGURAS 15 y 16).

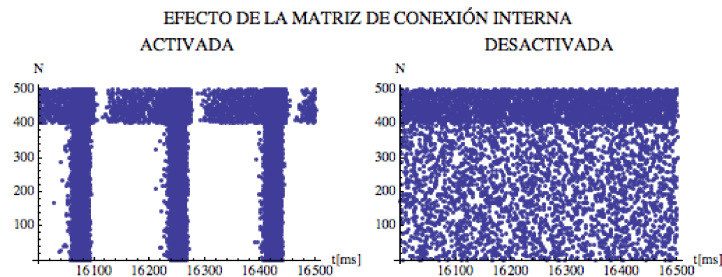


FIGURA 15: Esta comparación nos indica la importancia que posee la matriz de conexión, ya que cuando la desactivamos la población neuronal se aparece totalmente des-sincronizada.

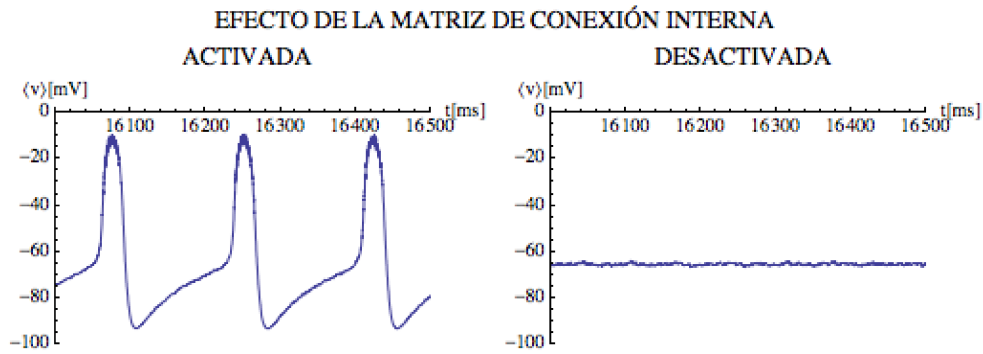


FIGURA 16: Mismo caso que la figura anterior, ahora se ha representado el LFP en función del tiempo. Podemos ver que se diferencia muy claramente la sincronización de la población neuronal.

3.3.-TREN DE POISSON

Hasta el momento, hemos creado una población que está conectada entre sí pero no hemos definido el método con el que vamos a hacer que ésta reciba el forzamiento necesario para ponerse en funcionamiento. Para ello, hemos introducido en el modelo un proceso totalmente aleatorio que tratará de simbolizar la irregularidad que poseen los potenciales de membrana en la corteza cerebral.

Consideraremos que este proceso va a simbolizar una población de neuronas excitatorias exteriores a nuestra red que irán enviando corriente sináptica a las neuronas del interior de nuestro sistema debido a la activación de las deltas de Dirac de la ecuación (16) que determina la dinámica de la componente de corriente sináptica de Poisson (I_{EXTERIOR}).

A medida que vayamos integrando las ecuaciones del modelo en la variable temporal, irán llegando estas contribuciones de corriente a cada una de las neuronas, acumulando potencial de membrana hasta llegar al umbral. En este momento, se generará el primer pulso que va a desencadenar la activación de las otras dos contribuciones de I, a causa de la aplicación de la matriz de conexión interna.

Se trata de un ejercicio de probabilidad en el que se asumirán una serie de hipótesis para que su implementación sea un poco más sencilla.

La primera hipótesis que se ha considerado es que la generación de los pulsos en el interior de la población, causados por el proceso aleatorio, van a depender solamente de una variable $r(t)$ definida como la tasa de pulsación.

Esta hipótesis nos lleva a considerar que la llegada de un pulso a una neurona determinada va a ser independiente de todos los otros pulsos que llegan a las otras neuronas, y esta propiedad la definiremos como **HIPÓTESIS DE PULSOS INDEPENDIENTES**.

Otra simplificación que haremos, será considerar que la tasa de pulsación va a ser constante durante todo el tiempo de simulación, haciendo homogéneo el proceso de Poisson ($r(t) = r$).

Dado un instante de tiempo cualquiera t_0 , la probabilidad de que no se reciba otro pulso dentro del intervalo $(t_0, t_0 + \tau)$ va a ser:

$$P \{\text{pulso después de } \tau\} = e^{-r \cdot \tau} \quad (12)$$

Por lo que la probabilidad de que llegue un pulso dentro de este intervalo será:

$$P \{\text{pulso antes de } \tau\} = 1 - e^{-r \cdot \tau} \quad (13)$$

Podemos ver que la probabilidad de recibir un pulso crece exponencialmente de 0 a 1 dentro del intervalo y esto quiere decir que cuanto más tiempo ha pasado, más alta será la probabilidad de que se reciba otro pulso.

La función densidad de probabilidad para el tiempo que debemos esperar para que se reciba el próximo pulso es la derivada temporal de la probabilidad anterior, por lo que:

$$p(\tau) = r \cdot e^{-r \cdot \tau} \quad (14)$$

Un dato importante es que esta probabilidad no depende del instante en el cual se ha establecido el origen t_0 y esta es una consecuencia directa de la hipótesis de pulsos independientes.

Para implementar en el programa dicho tren de Poisson, debido a que el paso de integración es pequeño comparado con el tiempo de duración de las simulaciones, podemos reescribir la probabilidad de que se reciba un pulso durante un intervalo de tiempo δt como:

$$P\{1 \text{ pulso durante } \delta t\} \approx r \cdot \delta t \quad (15)$$

Considerando que el paso de integración del modelo va a ser Δt , esta ecuación va a ser la que utilizaremos para generar el tren de Poisson, comparando su valor con una variable aleatoria $x(i)$ otorgada a cada una de las neuronas en cada paso de integración. Si una neurona en un paso de integración determinado posee un valor de $x(i) \leq r \cdot \Delta t$ consideraremos que está recibiendo un pulso.

De este modo, en cada uno de los pasos de integración que se realicen durante una simulación, va a haber la posibilidad de que a una o más neuronas les arribe un pulso debido a este tren de Poisson, provocando que su potencial de membrana sufra variaciones dependiendo de la variación de la variable I , que también tiene en cuenta la llegada de pulsos provenientes de neuronas excitatorias e inhibitorias pertenecientes a la misma población.

3.3.1.-ELECCIÓN DEL RITMO DE POISSON

Uno de los parámetros que definirán el comportamiento de la población, ya que va a establecer la frecuencia con la que oscilará la media del potencial de membrana de la red neuronal, va a ser el ritmo de Poisson, o como lo habíamos llamado anteriormente, la tasa de pulsación (r). Este tren de Poisson simulará el efecto que producen neuronas que no forman parte de la población pero que están conectadas con neuronas que si lo están.

El valor de esta tasa va a tratar de simular la cantidad de pulsos que llegan a nuestro sistema. Debemos tener en cuenta que en el cerebro cada neurona está conectada con otras 10.000 y, teniendo en cuenta el número de neuronas que conforman la población (500) y la conectividad que usaremos (10%), sólo unas pocas de estas 10.000 neuronas estarán en la población. El resto serán externas.

Para simular su efecto deberíamos suponer que cada neurona externa a la población envía un tren de Poisson a las neuronas de la población con una cierta frecuencia, que estaría en el intervalo de 0.1 - 100 Hz. Sin embargo, esto es computacionalmente muy costoso.

En lugar de esto, supondremos que una neurona recibe un solo tren de Poisson pero de frecuencia mucho más alta. Esto no es lo mismo, pero produce un efecto similar en la población y es computacionalmente más sencillo.

En particular estudiaremos dos casos (FIGURA 17) :

El primero, consideraremos que cada neurona de la población recibe un tren solo de Poisson externo de frecuencia 2400 Hz .

En el segundo caso, la frecuencia será de 800 Hz.

Más concretamente, si suponemos que la población exterior posee 500 neuronas, con esta elección de las tasas, estaremos considerando que cada una de ellas se encuentra pulsando a unas frecuencias de 4.8 Hz en el primer caso y 1.6 Hz en el segundo. Estos dos valores de frecuencia suponen que los periodos de pulsación sean considerablemente largos (208 ms en un caso y 645 ms en el otro), pero tenemos que tener en cuenta que en el cerebro el ritmo de pulsos es muy diverso y, por la gran cantidad de neuronas que forman todas las redes, deberíamos considerar todos los casos posibles.

Esto, evidentemente, es imposible y lo que haremos será elegir estos dos valores que provocan que nuestra población tenga un comportamiento apto para poder estudiar el efecto de dos parámetros del balance excitatorio-inhibitorio. Además, como veremos en los resultados, no solo la frecuencia del tren de Poisson determina la frecuencia de pulsación de la población sino también la intensidad de su acoplamiento (FIGURAS 18 y 19).

Para cada uno de los valores del ritmo de Poisson, vamos a ir variando el valor de las conductancias para ver cómo variarán las frecuencias de oscilación y tratar de entender la causa que provoca que en las redes biológicas tengamos un determinado balance.

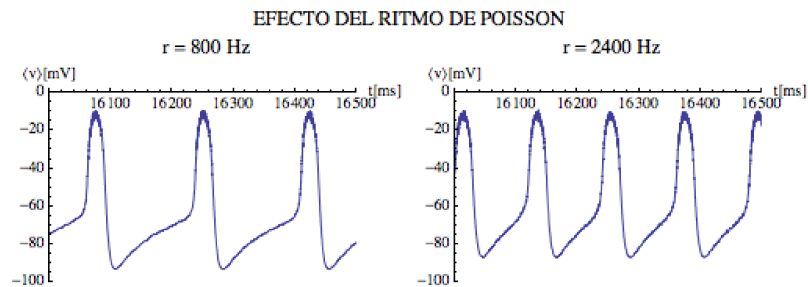


FIGURA 17: En esta imagen podemos comparar el aumento de la frecuencia de oscilación que sufre la población al aumentar el ratio de Poisson. Todos los parámetros menos r se han mantenido constantes para poder comparar las simulaciones.

Con el primer ritmo, la población oscila con un periodo de 180 ms, lo que supone una frecuencia de 5.55 Hz.

El segundo ritmo hace que el periodo disminuya 60 ms, siendo ahora 120 ms, mientras que la frecuencia pasa a ser 8.33 Hz.

3.4.-BALANCE EXCITATORIO-INHIBITORIO

En el cerebro, tener un balance excitatorio-inhibitorio óptimo es la base para un buen funcionamiento y para tener una capacidad tan importante como es la plasticidad.

La plasticidad cerebral se define como la capacidad de las células nerviosas para llevar a cabo una reorganización sináptica así como la formación de nuevas sinapsis a partir de una o varias neuronas dañadas.

Dado que el cerebro produce respuestas más complejas cuanto más exigentes sean los estímulos ambientales recibidos, está dotado de una reserva numérica de neuronas para modelar tanto la entrada de información como la complejidad de las respuestas que se llevarán a cabo.

En el cerebro, existen tantas neuronas y tantas conexiones que algunas de ellas son poco o nada funcionales. La plasticidad neuronal permite activar estas conexiones integrándolas en una red cerebral organizada para dar respuesta a una conducta o función.

Para estudiar el efecto que tiene el balance excitatorio-inhibitorio en la población neuronal vamos a ir variando la intensidad de las conexiones que se dan entre ellas. Para ello, consideraremos un porcentaje de 80% de excitatorias y un 20% de neuronas inhibitorias, tal y como establecen los estudios sobre las características de una red de la corteza cerebral [5].

El estudio se realizará para los dos ratios de Poisson y considerando que la conductancia que regula la intensidad procedente de las sinapsis excitatorias del interior de la población es constante ($g_{EXCITATORIA} = 2$ nS). Esta elección se debe a que las conexiones de dentro de la población son de corto alcance mientras que las que se dan con el exterior las consideramos de largo alcance y no tienen por qué tener el mismo valor.

Realizaremos un barrido variando la $g_{INHIBITORIA}$ de la población interior para dos valores constantes de la $g_{EXTERIOR}$, pudiendo observar el efecto que tiene este parámetro sobre la sincronización de las pulsaciones de la red.

Hay evidencias de que la intensidad del acoplo (conductancia) de las inhibitorias es 4 veces mayor que el de las excitatorias compensando de esta manera el hecho de que haya 4 veces más neuronas excitatorias que inhibitorias. La pregunta que vamos a tratar de responder es qué va a ocurrir si rompemos este balance, analizando los resultados para los casos en los que la $g_{INHIBITORIA}$ es mucho menor que la $g_{EXCITATORIA}$ o, por lo contrario, cuando $g_{INHIBITORIA}$ es mucho mayor que la $g_{EXCITATORIA}$.

4.-RESULTADOS

Llegados a este punto ya podemos presentar los resultados obtenidos en las simulaciones. Para ello presentaremos primero el caso en el que el ritmo de Poisson externo es 2400 Hz para después hacerlo con 800 Hz.

4.1.-RITMO DE POISSON \equiv 2400 Hz

Para este ritmo, manteniendo la conductancia excitatoria del interior de la población constante (2 nS) se van a estudiar los casos en los que la conductancia de las neuronas del exterior de la población sean 0.5 nS y 2 nS.

Los resultados obtenidos se pueden observar en la FIGURA 18, donde se representan los “RASTERS” y las gráficas de LFP para cada uno de los valores de $g_{INHIBITORIA}$ bajo las condiciones que hemos ido explicando.

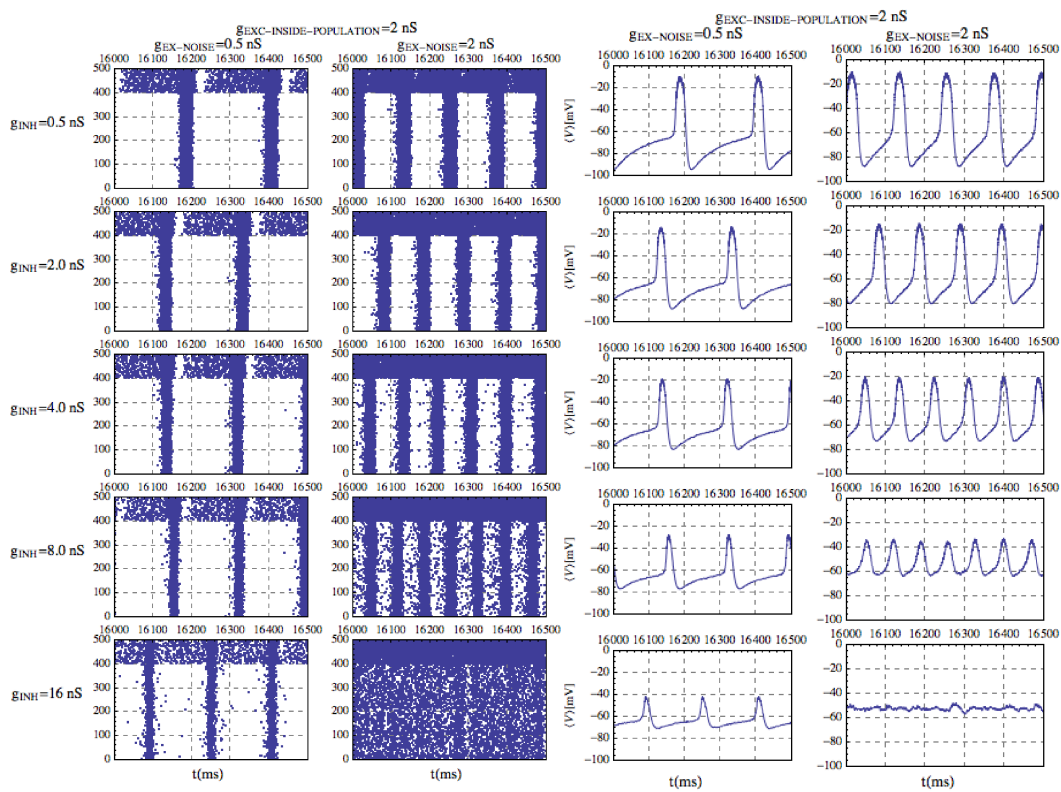


FIGURA 18: Representación de los datos obtenidos en las simulaciones para este caso. Se muestran 500 ms a partir de los 16 s de simulación, para tener la certeza de que la población ha tenido suficientemente tiempo para tener un comportamiento estacionario. Representaremos los datos obtenidos para 800 Hz en el mismo intervalo de tiempo (FIGURA 19).

4.2.-RITMO DE POISSON \equiv 800 Hz

En este caso hemos bajado notablemente el valor del ritmo de Poisson y esto va a suponer que las neuronas exteriores a la población pulsen a una frecuencia más baja. Con este ritmo, va a ser necesario incrementar el valor de la conductancia exterior, ya que para $g_{EXTERIOR} = 0.5 \text{ nS}$ los pulsos que llegan a la población son demasiado débiles y su efecto no es suficientemente intenso como para provocar la activación de las neuronas de la población.

Por este motivo las conductancias exteriores que consideraremos serán 2 nS y 4 nS, mientras que la $g_{EXCITATORIA}$ continuará siendo 2 nS, como en el caso anterior.

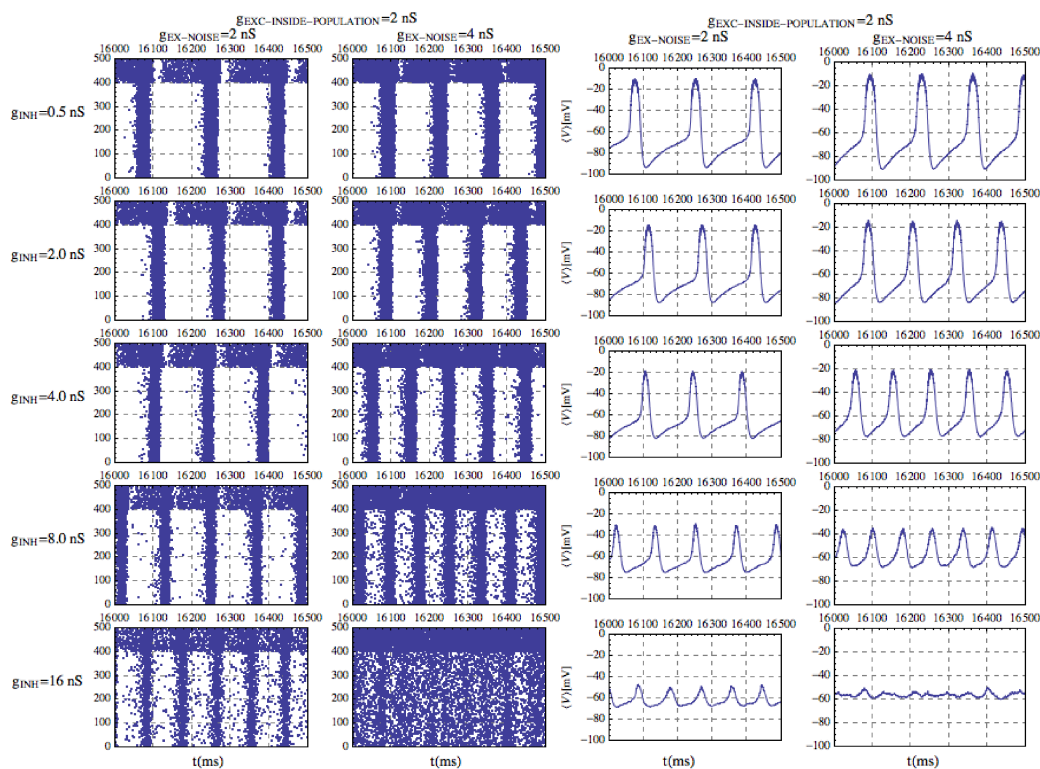


FIGURA 19: Resultados para el caso en el que el ritmo de Poisson externo es 800 Hz.

4.3.-COMENTARIOS SOBRE LOS RESULTADOS

Observando las FIGURAS 18 y 19 podremos extraer información sobre la influencia que tiene cada uno de los dos parámetros que variaremos en el comportamiento de nuestra población, junto con el ritmo de Poisson.

El primer parámetro que analizaremos es el que regula la conductancia exterior a la población, $g_{EXTERIOR}$. Para ello debemos fijarnos en las primeras filas de las figuras ya que son las que presentan una inhibición prácticamente inactivada y esto convierte a $g_{EXTERIOR}$, junto con el ritmo de Poisson, los dos parámetros que van a determinar la frecuencia con la que oscilará la población.

Evidentemente, estando la inhibición prácticamente inactivada ($g_{INHIBITORIA} = 0.5 \text{ nS}$), el sistema se encontrará en el estado en que la sincronización será más alta y, por este motivo, será el patrón con el que compararemos los resultados obtenidos para valores de $g_{INHIBITORIA}$ más altos.

En estas dos filas se observa que cuanto mayor sea el valor de $g_{EXTERIOR}$ mayor será la frecuencia con la que oscilará la población.

En segundo lugar, analizaremos el efecto provocado por los cambios de la $g_{\text{INHIBITORIA}}$, por lo que ahora debemos fijarnos en cada una de las columnas de las FIGURAS 18 y 19. Teniendo en cuenta que para cada una de las columnas $g_{\text{EXCITATORIA}}$ y g_{EXTERIOR} están fijadas, un cambio en el valor de $g_{\text{INHIBITORIA}}$ supondrá un cambio en el balance excitatorio-inhibitorio. Al aumentar la inhibición, se observa claramente que la población va aumentando la frecuencia con la que oscila al mismo tiempo que va des-sincronizándose. Para valores altos de $g_{\text{INHIBITORIA}}$, la población se apaga llegando a estados en los que las neuronas de la población oscilan sin seguir ningún patrón.

Observando las gráficas de LFP, podemos ver que cuanto mayor sea la sincronización de la población mayor será la amplitud del LFP, llegando a tener una recta horizontal en los casos en los que la población está apagada.

Recordando que el LFP es una media del potencial, la amplitud es una medida que hace referencia a la divergencia existente entre el valor del potencial de membrana de todas las neuronas de la población, por lo que cuanto más grande sea esta amplitud, menor diferencia habrá entre todos los potenciales de membrana de las neuronas.

Podemos ver que al aumentar la $g_{\text{INHIBITORIA}}$, sin llegar a los estados de des-sincronización total, la amplitud de las gráficas de LFP va decreciendo, información que se verifica en las gráficas "RASTER" en donde vamos encontrando más pulsaciones en las zonas entre franjas de sincronización.

4.4.-AUTO-CORRELACIONES

La auto-correlación de una función mide la relación estadística entre las observaciones de una serie temporal.

Esta función sirve para encontrar patrones repetitivos dentro de una señal, siendo muy útil para buscar periodicidades en presencia de ruido.

En nuestro caso, calcularemos la auto-correlación de los LFP durante un intervalo de tiempo de 300 ms. La magnitud de este intervalo ha sido elegida teniendo en cuenta que debe incluir varias oscilaciones, en el caso en que la población está sincronizada.

Los resultados obtenidos son los siguientes, presentados de forma que en la izquierda encontramos los que pertenecen al ritmo de Poisson de 2400 Hz. Los obtenidos con un ritmo de 800 Hz se encuentran en el lado derecho (FIGURA 20).

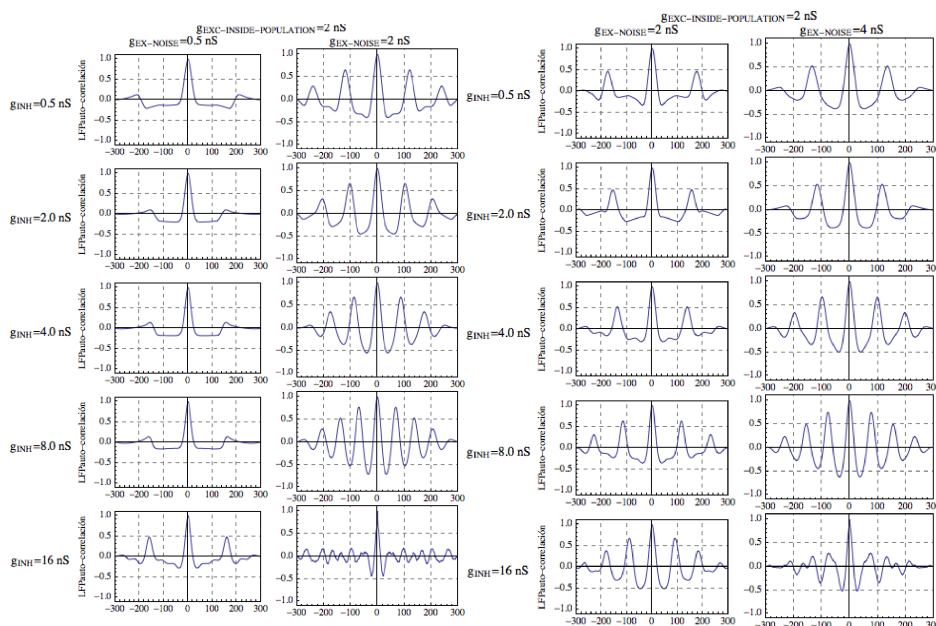


FIGURA 20: Auto-correlaciones de las funciones LFP.

Como podemos ver, en todos los casos se tiene un máximo del valor de la auto-correlación en el origen, ya que se compara dos series que son totalmente equivalentes.

Para valores pequeños de la $g_{\text{INHIBITORIA}}$, vemos que la auto-correlación es totalmente anti-simétrica con respecto al eje horizontal.

Al ir aumentando este valor, las funciones de auto-correlación se van convirtiendo en simétricas, así como sus máximos relativos se acercan a la unidad. Este comportamiento denota que la comparación de una serie temporal consigo misma pero con un desplazamiento temporal, muestra un parecido muy intenso.

Cuando el valor de la $g_{\text{INHIBITORIA}}$ hace que la población esté apagada, la auto-correlación posee un comportamiento totalmente aleatorio, lo que denota la gran des-sincronización de la red.

5.-CONCLUSIONES

A partir del análisis que hemos realizado sobre los resultados, podemos ver que el balance excitatorio-inhibitorio juega un papel muy determinante en el comportamiento de la población neuronal.

Hemos visto que para una población, tener $g_{\text{INHIBITORIA}}$ mucho menor que $g_{\text{EXCITATORIA}}$ supone tener un comportamiento muy sincronizado. En cambio, el caso contrario en que la $g_{\text{INHIBITORIA}}$ es mucho mayor que la $g_{\text{EXCITATORIA}}$, el comportamiento de la población es totalmente des-sincronizado, llegando a extremos en los que la población está apagada.

Las evidencias que existen sobre el balance excitatorio-inhibitorio, que dictan que en una red biológica el valor de la conductancia de las sinapsis inhibitorias debe ser 4 veces superior a la de las excitatorias, lo podemos fundamentar en que si este balance sufre un cambio a los dos extremos posibles, la población neuronal adopta un comportamiento que no sería óptimo para el funcionamiento de estructuras como el cerebro.

Para acabar, hay que decir que nosotros hemos considerado el valor de las dos conductancias como fijo para todas las neuronas que sufren llegadas de intensidad de un tipo o del otro. Esto, en una red neuronal seguro que no es así y existe una determinada heterogeneidad en el valor de las conductancias de cada una de las sinapsis que se producen.

Por esto, debemos decir que los resultados han sido obtenidos bajo unas condiciones muy estrictas, que podríamos ir variando para tratar de tener un modelo mucho más parecido a lo que podría ser la realidad.

6.-REFERENCIAS

- [1] E.M. Izhikevich. Simple model of spiking neurons. *IEEE Transaction on Neural Networks*, 14(6):1569,2003.
- [2] E.M. Izhikevich. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Transaction on Neural Networks*, 15(5):1063,2004.
- [3] R. Vicente, L.L. Gollo, C.R. Mirasso, I.Fischer, and G.Pipa. *PNAS*, 105:17157-17162, 2008.
- [4] D.Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W.C.Hall,A.-S.Lamantia, J.O. McNamara, and S.M. Williams. *Neuroscience*. Sinauer Associates, second edition, 2000.
- [5] Sporns O., editor. *Networks of the brain*. The MIT Press (Cambridge),2011.