

Trabajo Fin de Grado
Grado en Física

NEUROBIOFÍSICA

MODELIZACIÓN EN REDES NEURONALES

Autor:
Óscar Estévez Chasco
Director/a:
Alicia Alonso/Gotzon Madariaga

Licencia CC by-nc-sa



https://creativecommons.org/licenses/?lang=es_ES

"The brain computes, ergo, solving the puzzle of the brain requires a computer". Almog and Korngreen (2017).

Índice general

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Objetivos	2
2. MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL	3
2.1 Introducción.....	3
2.2 Estructura	4
2.3 Dinámica unineuronal.....	4
2.4 Arquitectura conectiva	12
3. ESTRUCTURA COMPUTACIONAL.....	17
3.1 Introducción.....	17
3.2 Dinámica unineuronal (<i>neuron</i>)	18
3.3 Estructura conectiva (<i>connectome</i>).....	20
3.4 Integración (<i>CNS</i>)	23
4. NEOCÓRTEX HUMANO: UNA PERSPECTIVA <i>IN SILICO</i>.....	25
4.1 Introducción.....	25
4.2 Sincronización en redes neuronales.....	26
4.3 Sincronización y parámetros modelísticos.....	26
4.4 Sincronización y THC.....	28
5. CONCLUSIONES.....	31
5.1 Introducción.....	31
5.2 Discusión de los resultados	31
5.3 Limitaciones	33
5.4 Visión global	33
5.5 Trabajo futuro.....	33
6. APÉNDICE	35
7. REFERENCIAS	37

Capítulo 1

Introducción y objetivos

1.1 Introducción

El encéfalo¹ humano es, sin lugar a dudas, una de las estructuras más complejas que existen, si no la que más. Con una masa media de 1.267 kg [1] y un volumen medio de 1195 cm³ [2] el encéfalo adulto promedio posee 86 mil millones de neuronas [3], cada una de las cuales establece del orden de 10 mil conexiones directas con otras neuronas [4]. Esto se traduce en una cifra final de en torno a 100 billones² de conexiones, más que estrellas en toda la Vía Láctea [5].

A todo ello hay que sumarle un complejo sistema celular de apoyo constituido por las células gliales o neuroglías³, un intrincado sistema vascular aislado del líquido cefalorraquídeo que baña el SNC mediante la selectiva barrera hematoencefálica e infinidad de sustancias químicas que interfieren y condicionan la acción de todos los elementos anteriores.

Durante las próximas páginas trataremos de realizar una primera aproximación a algunos de los aspectos más representativos del vasto campo que es estudio del encéfalo humano. Es importante subrayar que a lo largo del desarrollo se dará por hecho que el lector posee cierto grado de conocimiento en física y matemáticas mientras que la deriva biológica será planteada prácticamente desde cero. No obstante, teniendo en cuenta que la

¹ En vertebrados, se entiende por encéfalo la parte del sistema nervioso central (SNC, subestructura del sistema nervioso constituida por el encéfalo y la médula espinal) incluida dentro del cráneo.

² Se emplea la escala numérica larga (europeo-continental), a saber, 1 billón = 10¹² unidades.

³ En proporción 1:1 con las neuronas, en contra de lo que se ha pensado durante más de medio siglo y que aún muchos textos mantienen.

extensión del trabajo es limitada y que una adecuada aproximación a algunos de los temas tratados merecen libros enteros, es posible que aquellos lectores no familiarizados con la deriva biológica del trabajo se vean en ocasiones abrumados por la concisión de algunas de las explicaciones.

1.2 Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es la construcción de un marco computacional fuertemente estructurado e inteligible que sirva como cimiento para la creación de un eventual modelo global del SNC humano. Para ello se aspira a implementar toda la metaestructura necesaria y a desarrollar un modelo neocortical humano concreto que permita probar las potencialidades y limitaciones del proyecto, así como realizar ciertos estudios en una de las líneas que se encuentra en la punta de lanza de la investigación actual en neurociencias: la sincronización en redes neuronales. En este aspecto, se ha optado por ahondar en la vertiente patológica asociada a la sincronía neuronal, así como en su relación con el consumo de Δ -9-tetrahidrocannabinol o THC, el principal compuesto psicoactivo del cannabis.

Capítulo 2

Marco teórico-conceptual

2.1 Introducción

El estudio del encéfalo humano tiende a abordarse desde diferentes perspectivas que, a grandes rasgos, pueden clasificarse en dos grupos

- **Estudio *in natura*:** comprende los procedimientos que aspiran a estudiar el encéfalo humano de forma directa y mediante técnicas *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*. A este conjunto pertenecen las técnicas de estudio anatómico-invasivas (estudios invasivos *post mortem*), los estudios de neuroimagen (tomografía axial computerizada o TAC, tomografía por emisión de positrones o TEP, imagen por resonancia magnética o IRM...) y los estudios de neuromonitorización (electroencefalografía o EEG, magnetoencefalografía o MEG...) entre otros.
- **Estudio *in silico*:** consiste en formalizar los mecanismos que rigen la actividad encefálica y construir un marco (típicamente computacional) que permita una descripción rigurosa y un punto de partida preciso para la constatación de hipótesis, sin necesidad de disponer de encéfalos humanos como tales. En este grupo se clasifican las técnicas de modelización de redes neuronales.

En lo que sigue se ahondará en la perspectiva *in silico*, una aproximación que ha demostrado ser una excelente alternativa a la tecnológica y bioéticamente limitada experimentación *in natura*, aportando innumerables resultados y avances en el amplio campo de la neurobiofísica [6].

2.2 Estructura

En aras de la representatividad biofísica y el pragmatismo computacional se ha creído conveniente estructurar el análisis en dos bloques

1. **Dinámica unineuronal:** en primera instancia se introducirán algunas nociones básicas sobre anatomía y fisiología neuronal para seguidamente profundizar en el estudio de algunas de las técnicas de modelización de la actividad neuronal, especialmente en el modelo *Leaky Integrate and Fire* (LIF).
2. **Arquitectura conectiva:** una vez concretados los principios regentes de la realidad citología neuronal se presentarán ciertos aspectos de la estructura conectiva encefálica, sentando así las bases para el abordaje del marco conceptual que, de mano de la *teoría de grafos*, permite modelizar el conectoma humano. En el apartado modelístico se hará especial hincapié en la topología *Small World* (SW).

2.3 Dinámica unineuronal

Como ya se ha mencionado, el estudio de la dinámica unineuronal se abordará desde un punto de vista anatómico-fisiológico primero y modelístico después.

2.3.1 Anatomofisiología neuronal

La neurona es la unidad efectora del SNC por excelencia (aunque no la única⁴) y, como tal, resulta ser una de las células con mayor nivel de diferenciación de todo el cuerpo humano. Prueba de ello son sus particulares morfología y fisiología que, salvo ligeras variaciones y excepciones, son relativamente comunes en el amplio espectro neuronal pero difieren notablemente de las de cualquier otra célula del organismo.

⁴ Como ya se ha mencionado previamente, existe un segundo gran grupo de células que forman parte del SNC humano: la neuroglía, unidades de soporte en ratio 1:1 con el conjunto neuronal y que cumplen mayormente funciones estructurales, nutritivas, defensivas y optimizadoras. Si bien se ha concluido que también juegan un importante papel en la neurotransmisión y en ciertos procesos fisiológicos de suma trascendencia para la vida, su participación no se conoce con detalle aún.

2.3.1.1 Anatomía neuronal

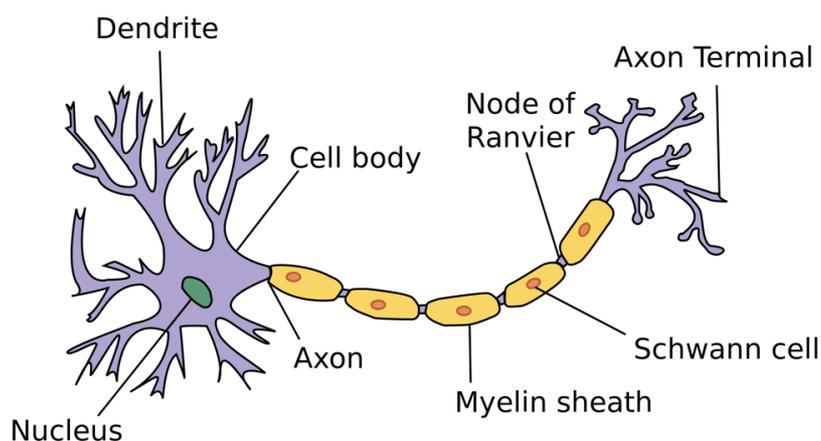


Figura 1 Elementos anatómicos representativos de una neurona mielinada del SNC [63]

Los elementos anatómicos más representativos y generales de las neuronas son los siguientes (ver Figura 1):

1. **Soma:** las neuronas constan de un cuerpo celular, soma o pericarion que contiene el núcleo y los principales orgánulos celulares, entre los que destacan los orgánulos por excelencia de las células secretoras: el retículo endoplasmático rugoso (RER) y el aparato de Golgi (AG), piezas clave en la síntesis, el tratamiento y el transporte de las biomoléculas encargadas de la transmisión de información entre neuronas: los neurotransmisores.
2. **Dendritas:** del soma neuronal emergen una serie de prolongaciones conocidas como dendritas, destinadas principalmente a la recepción de estímulos.
3. **Axón:** de entre las arborizaciones que manan del pericarion existe una especialmente larga⁵ y delgada especializada en la conducción unidireccional del impulso nervioso desde el cuerpo celular hasta el terminal axónico (región distal del axón en la que ocurren las conexiones interneuronales, generalmente de carácter axodendrítico o axosomático y rara vez axoaxónico [7]).
4. **Vainas de mielina:** el axón aparece usualmente recubierto por vainas de mielina (sustancia con fuerte componente lipídica) producidas por las células neurogliales de Schwann. Las vainas de mielina son estructuras discontinuas en ciertos puntos del axón conocidos como nodos de Ranvier, una disposición que permite la conducción saltatoria característica de gran parte de las neuronas del SNC y que se ha asociado a una velocidad de transmisión de impulsos marcadamente mayor que la ligada a axones no mielinados [8].
5. **Cono axónico:** se trata del punto de encuentro del axón con el soma y actúa como lugar de suma de impulsos de forma que de él emerge hacia el terminal axónico el impulso neto que resulta de la integración de todos los estímulos que recibe la célula.

⁵ Las longitudes axónicas típicas en el encéfalo humano son del orden de unos pocos milímetros, mientras que en la médula espinal alcanzan usualmente el metro.

El estudio del SNC humano (y en concreto de la dinámica neuronal) plantea de forma natural la cuestión de cuál es el principal determinante en la complejidad de un sistema nervioso. Sin ir más lejos, el lector podría preguntarse qué es lo que hace que su encéfalo sea más eficiente, más dado a la abstracción, más capaz y, en última instancia, *mejor* que el de, pongamos, una rata. En una primera aproximación, uno puede verse tentado a proponer el número de neuronas como el principal condicionante en lo que a complejidad respecta, no obstante, teniendo en cuenta que animales como el elefante africano [9] poseen un número de neuronas que rebasa el del lector en un orden de magnitud esta hipótesis queda inmediatamente descartada (basta imaginar la presumible respuesta del paquidermo ante una invitación de lectura de este texto para convencerse de ello).

Por tanto, si la clave no reside en el número de unidades efectoras, necesariamente debe estar vinculada a las relaciones que establecen éstas entre sí, a sus interconexiones, esto es, a sus *sinapsis*.

2.3.1.2 La sinapsis neuronal

Si bien es cierto que existen dos clases principales de sinapsis (sinapsis *química* y sinapsis *eléctrica*) únicamente se tratará el caso de la sinapsis química ya que la presencia y trascendencia de las sinapsis eléctrica en el SNC humano puede considerarse despreciable. Esta aproximación es tanto más justificada cuanto más vivo esté el lector, y es que, su validez es condición necesaria para la propia existencia del ser humano. De hecho, este tipo de conexiones son tan directas y rápidas que la emisión de un potencial de acción por una neurona se traduce, inevitablemente, en la emisión de potenciales de acción por sus células colindantes [10]. Esto, que es algo de vital importancia en órganos como el corazón (la activación de los cardiomiocitos del tejido cardíaco debe ser totalmente sincrónica, los latidos *a medias* no serían del agrado de nadie), resultaría esencialmente incompatible con la vida en caso de que la sinapsis eléctrica dispusiese de una representatividad apreciable en el SNC dado que condenaría a cualquier ser humano a un estado de hipersincronía crónica (a un estado epiléptico continuado) que culminaría en una dramática muerte cerebral por excitotoxicidad.

Queda, por tanto, justificado el papel central y prácticamente único de la sinapsis química⁶ que, en última instancia, resulta no ser más que un acoplamiento interneuronal con una marcada componente electroquímica. El carácter eléctrico y químico de este tipo de conexiones se desprende de la propia realidad citológica de las neuronas: al igual que cualquier célula del organismo se encuentran rodeadas por una membrana plasmática (una bicapa lipídica fuertemente resistente al flujo iónico) que las dota de un característico gradiente electroquímico. Ese gradiente electroquímico se materializa en un potencial de membrana que en condiciones fisiológicas y de reposo se encuentra en las inmediaciones de los -70 mV respecto al medio extracelular.

No obstante, la resistencia frente al flujo iónico que caracteriza a la membrana plasmática no es ni absoluta ni inmutable. Existen ciertos mecanismos de ruptura local de esa impermeabilidad conocidos como canales y bombas iónicas⁷, una serie de proteínas

⁶ A partir de este momento, y si no se indica lo contrario, se emplearán indistintamente los términos sinapsis y sinapsis química.

⁷ Los canales iónicos, como los canales de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} o Cl^- , son sistemas de transporte pasivo (no dependen de energía metabólica) mientras que las bombas iónicas, como las bombas de sodio-potasio, son sistemas de transporte activos (requieren energía metabólica).

transmembrana que son capaces de permitir o denegar selectivamente el flujo de determinadas especies iónicas respondiendo a ciertos estímulos, de forma que destacan

- **Canales iónicos dependientes de ligando:** son aquellos que resultan activados cuando una determinada molécula (típicamente un neurotransmisor) se une selectivamente a uno de sus receptores.
- **Canales iónicos dependientes de voltaje:** su actividad depende del potencial de membrana, en concreto, son activados cuando éste supera un determinado valor umbral conocido como *potencial umbral*.
- **Canales iónicos dependientes de factores mecánicos:** son aquellos que se activan en respuesta a factores mecánicos como la presión y abundan en el tejido epitelial, fundamentando, entre otras cosas, experiencias sensoriales como el tacto o el dolor.

Así, una vez plasmadas ciertas generalidades acerca de la realidad citológica neuronal es posible abordar con mayores garantías el estudio de la sinapsis. En esencia, una sinapsis ocurre cuando una neurona, que denominaremos *presináptica*, libera un conjunto de neurotransmisores al medio interneuronal de forma que dichos neurotransmisores tienden a acoplarse selectivamente a ciertos receptores de membrana de una segunda neurona que denominaremos *postsináptica*. Los receptores sinápticos presentes en el SNC pueden clasificarse en dos grandes especies

- **Receptores ionotrópicos:** son aquellos asociados directamente a canales iónicos dependientes de ligando de forma que, al ser activados conducen a la apertura de un canal iónico concreto.
- **Receptores metabotrópicos:** son aquellos que no están directamente asociados a canales iónicos, por el contrario, activan un *segundo mensajero*⁸ (usualmente una proteína-G) que induce una cascada de transducción que puede culminar tanto en la apertura/cerrado de un canal iónico como en otros eventos intracelulares de carácter metabólico (descenso neto del potencial umbral para la emisión de un potencial de acción, la supresión de la actividad secretora de ciertas neuronas, inactivación de canales etc.).

Así, cuando (bien siguiendo la vía ionotrópica o bien siguiendo la metabotrópica) un neurotransmisor induce la apertura de un determinado canal iónico, ocurre una ruptura local en la impermeabilidad de la membrana plasmática induciendo un flujo iónico que se traducirá en una perturbación sobre el potencial de membrana en las inmediaciones del canal. Una vez más, la perturbación puede ser de dos tipos

⁸ Se denomina segundo mensajero a toda molécula transductora de señales (típicamente extracelulares) *corriente abajo* en la célula hasta inducir un cambio fisiológico en una unidad efectora.

- **Perturbación inhibitoria:** es aquella que cursa con una hiperpolarización membranal, es decir, con un descenso neto del potencial de membrana hacia valores más negativos que los -70 mV típicos del estado de reposo. Por lo general, ocurre como consecuencia de una entrada neta de iones negativos al medio intracelular inducida por la activación de canales iónicos selectivamente permeables (típicamente canales cloruro). Los neurotransmisores que dan lugar a perturbaciones inhibitorias se denominan *neurotransmisores inhibitorios* (destacan la glicina y el ácido γ -aminobutírico o GABA).
- **Perturbación excitatoria:** una perturbación se dice excitatoria cuando cursa con una despolarización membranal, es decir, con un ascenso neto del potencial de membrana hacia valores tendientes a cero. En consecuencia, generalmente ocurre respondiendo a una entrada neta de iones positivos al medio interno inducida por la activación de canales iónicos selectivamente permeables (típicamente de ion sodio). Los neurotransmisores que inducen impulsos excitatorios se conocen como *neurotransmisores excitatorios* (destaca especialmente el glutamato a nivel del SNC)⁹.

El esquema recién perfilado para una única sinapsis se reproduce a lo largo de toda la anatomía neuronal en los diferentes puntos en los que se dan conexiones entrantes para una neurona particular de forma que de cada uno de esos puntos emerge un impulso que viaja a lo largo de la neurona de acuerdo con las ecuaciones diferenciales que rigen el transporte de corrientes eléctricas en el marco de la teoría del cable¹⁰.

Todos esos impulsos confluyen finalmente en el cono axónico, que actúa como punto de integración lineal de señales del que emerge un impulso neto que puede ser de carácter excitatorio o inhibitorio. Si el impulso neto resulta ser inhibitorio (hiperpolarizante) no se dan cambios fisiológicos relevantes más allá del rápido retorno al estado de reposo de la neurona. No obstante, si el impulso resultante es de carácter excitatorio (despolarizante) y, además, supera el umbral de apertura de los canales de ion sodio dependientes de voltaje (entre -50 mV y -55 mV [11]) se producirá un impulso despolarizante abrupto seguido de un rápido retorno a valores próximos al potencial de reposo, mecanismo conocido con el nombre de *potencial de acción* (ver Figura 2).

El potencial de acción viajará a lo largo del axón hasta el terminal axónico y una vez allí, producirá la abertura de los canales de ion calcio dependientes de voltaje dando lugar a un flujo entrante de iones calcio hacia el terminal axónico que, a su vez, inducirá que ciertas vesículas contenedoras de neurotransmisores se fusionen con la membrana plasmática dando lugar a la liberación de neurotransmisores al medio extracelular, consumando así la transmisión del impulso neuronal y retornando al punto inicial (liberación de neurotransmisores al medio interneuronal).

⁹ Existen ciertos neurotransmisores, como la dopamina, que no responden a la tradicional dicotomía excitatorio/inhibitorio dado que muestran afinidad por más de un receptor y actúan como uno u otro dependiendo del receptor que activen.

¹⁰ Modelo que rige el transporte de corrientes a lo largo de fibras neuronales pasivas (dendritas, axón...).

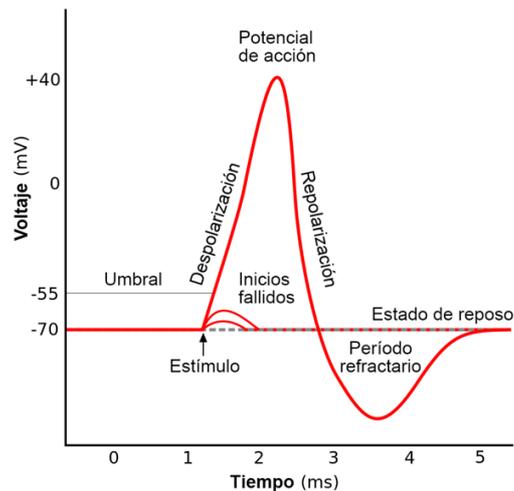


Figura 2 Potencial de acción neuronal [76]

Tras la emisión de un potencial de acción la neurona se ve sentenciada a una especie de estado de letargo transitorio, conocido como *periodo refractario*, durante el cual ningún tipo de estímulo podrá conducirla a un nuevo potencial de acción. El periodo refractario en neuronas se entiende desde el mecanismo de acción de los propios canales ion sodio, que quedan inactivados temporalmente tras la emisión de un potencial de acción.

De la dinámica subyacente se deduce que la morfología de los potenciales de acción neuronales es invariante y, en consecuencia, independiente del estímulo. Pero un sistema cuya respuesta no esté correlacionada con, entre otras cosas, la intensidad del estímulo es, en esencia, incompatible con la vida (un *ente* que responda de igual manera a una caricia y a una puñalada no es, ni mucho menos, el candidato idóneo para sobrevivir al sesgo de la selección natural). Por tanto, si todos los potenciales de acción son morfológicamente idénticos, ¿cómo se codifica la información relativa al resto de grados de libertad internos de los estímulos¹¹? La respuesta reside en el hecho de que el sistema nervioso humano es un sistema modulado por frecuencia y no por amplitud por lo que, por ejemplo, la correlación con la intensidad de los estímulos se da a través de la frecuencia de emisión de potenciales de acción y no a través de su amplitud (la brisa sobre el tejido epitelial producirá emisiones de baja frecuencia mientras que un objeto punzante inducirá un gran número de emisiones en un lapso temporal breve).

De acuerdo con todo lo visto hasta el momento, uno puede pensar en una neurona como una entidad bicéfala constituida por

- **Una cabeza *analógica*** englobando las dendritas y el cuerpo neuronal que recibe e integra linealmente una serie de impulsos.
- **Una cabeza *digital*** formada por el axón y el terminal axónico gobernada por la dicotomía todo o nada, o equivalentemente, 0 o 1.

de forma que el ensamblaje analógico-digital ocurre a través del cono axónico. Este esquema permite vislumbrar algunas de las ideas centrales de la modelización neuronal que estudiaremos a continuación.

¹¹ Aquellas propiedades que van más allá de la dualidad existencia-inexistencia, como pueden ser la intensidad y duración del estímulo.

2.3.2 Modelización neuronal

Sobra decir que las páginas previas no son más que un burdo esbozo de un reducido subconjunto de los mecanismos fisiológicos que rigen la actividad neuronal, y es que, si algo caracteriza la dinámica de las principales células efectoras del SNC es su abrumadora e incommensurable complejidad.

Por supuesto, el estudio funcional de sistemas de tan alto grado de complejidad requiere de la introducción de un modelo, un planteamiento que a lo largo de la historia de la ciencia ha demostrado ser uno de los máximos exponentes del pragmatismo. En estos términos, es importante tener presente que un modelo rara vez aspira a ser un facsímil de la realidad, lo que busca, más bien, es capturar aspectos clave de ésta que permitan establecer un marco formal (limitado por construcción) en el que constatar hipótesis y desde el que formular predicciones.

En el ámbito concreto de la dinámica neuronal el abanico de modelos es excepcionalmente amplio y cubre desde paradigmas como el *Hodkin-Huxley* (HH) [12] o el *Leaky Integrate and Fire* (LIF) [13], con una fuerte representatividad biofísica (propiedad que típicamente escala de la mano de la complejidad del modelo), hasta esquemas como el perceptrónico [14], que desconectan casi totalmente de la fisiología neuronal para proyectar a entornos más técnicos (*machine-learning*, inteligencia artificial...).

En busca de un equilibrio entre la representatividad biofísica (con un papel central en el marco de estudio aquí planteado) y la adecuación a los medios materiales disponibles para una eventual implementación en un entorno computacional, se ha creído conveniente centrar el análisis en el modelo LIF.

2.3.2.1 Modelo LIF

El modelo LIF se erige en torno a una premisa central: la invariancia morfológica de los potenciales de acción. El hecho de que los potenciales de acción sean siempre formalmente idénticos permite eliminar del paradigma su forma funcional, sacando de la ecuación la modelización de los complejos mecanismos que rigen la dependencia temporal del impulso nervioso. En última instancia, los potenciales de acción son reducidos a *eventos* de los que lo único que trasciende es su (no) ocurrencia.

De esta forma una neurona es abstraída a un circuito eléctrico con 6 elementos característicos

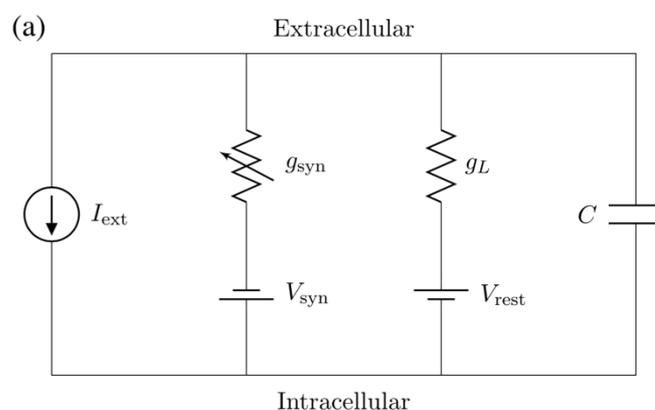


Figura 3 Circuito eléctrico representativo del modelo neuronal LIF [42]

1. **Condensador (C):** representa la componente continua de la membrana plasmática que, en términos netos, acumula carga negativa en el medio intracelular y positiva en el medio extracelular.
2. **Resistor de valor fijo (g_L):** simboliza los canales iónicos (proteínas transmembrana en última instancia), que suponen una conductancia g_L .
3. **Pila rest (V_{rest}):** modeliza el potencial de membrana neuronal en condiciones de reposo, típicamente en las inmediaciones de los -70 mV.
4. **Resistor variable (g_{syn}):** permite, mediante un mecanismo en el que se ahondará más adelante, simular el acoplamiento interneuronal (sinapsis).
5. **Pila synapse (V_{syn}):** en conjunción con el resistor variable permite modelizar el impulso postsináptico que experimenta la neurona con cada acoplamiento.
6. **Fuente de corriente (I_{ext}):** representa la posibilidad experimental de inyectar una corriente eléctrica a una neurona para inducir emisiones reiteradas de potenciales de acción.

En condiciones de reposo, la conductancia de sincronización g_{syn} es nula (equivale a una resistencia infinita, esto es, a un circuito abierto), por tanto, la caída de tensión en el condensador $V(t)$ (el potencial de membrana neuronal) queda determinado por el valor V_{rest} .

La conexión entrante que recibe la neurona por parte de una segunda neurona presináptica que haya emitido un potencial de acción, en cambio, se modelizan a través de un pulso transitorio creciente de conductancia $g_{syn}(t)$ en el resistor variable. Evidentemente, un aumento conductancia en el resistor irá de la mano de un aumento de la corriente en la rama sináptica $I_{syn}(t)$ que, a su vez, ocasionará que la caída de potencial en cualquiera de las ramas paralelas (y por tanto también en el condensador) experimente un impulso de carácter pulsante hacia el valor de la fuente V_{syn} . De esta forma, el valor de V_{syn} define el carácter de la conexión: si $V_{syn} < V_{rest}$ (típicamente $V_{syn} \approx -80$ mV) la conexión será de tipo hiperpolarizante (inhibitoria) mientras que si $V_{syn} > V_{rest}$ (normalmente $V_{syn} \approx 0$ mV) la conexión será despolarizante (excitatoria).

Una simple aplicación de la ley de la conservación de la carga/corriente sobre el circuito permite obtener la ecuación que rige su dinámica

$$I_C(t) = I_L(t) + I_{syn}(t) + I_{ext}$$

$$C \frac{dV(t)}{dt} = -g_L[V(t) - V_{rest}] - g_{syn}(t)[V(t) - V_{syn}] + I_{ext} \quad (1)$$

Cabe resaltar que, de acuerdo con la piedra angular del modelo LIF, en caso de superar el potencial umbral de emisión $V_{threshold} \approx 52$ mV, el potencial de membrana $V(t)$ será reseteado al valor del potencial en reposo V_{rest} , desechando cualquier aspiración de plasmar la dependencia funcional del potencial de acción.

2.4 Arquitectura conectiva

Un ente biológico aislado es, por definición, un ente *biológicamente* muerto por ser incapaz de llevar a cabo con éxito las tres funciones vitales primordiales (nutrición, interacción y reproducción). En consecuencia, si bien es cierto que el estudio de modelos neuronales aislados puede aportar luz sobre ciertos aspectos, las principales unidades efectoras del SNC únicamente pueden ser examinadas en todo su esplendor cuando aparecen integradas en una estructura conectiva particular.

Así pues, una vez descrita la realidad citológica neuronal se presenta la necesidad de considerar su proyección a lo largo de una estructura conectiva concreta. Esta tarea, en absoluto naíf, se abordará a continuación siguiendo una vez más el esquema empleado hasta el momento: inicialmente se presentarán ciertas generalidades sobre la arquitectura conectiva encefálica, sentando así las bases para el marco conceptual que, de la mano de la teoría de grafos, permite modelizar el conectoma humano.

2.4.1 Conectoma humano

El conectoma humano, en su acepción encefálica, hace referencia a un mapeo detallado y preciso de la arquitectura conectiva del encéfalo humano. Su excepcional complejidad queda retratada por el hecho de que únicamente se conoce el conectoma completo de un animal: *Caenorhabditis elegans*, un nematodo de un milímetro escaso de longitud que no destaca precisamente por ser el culmen de la evolución [15, 16, 17].

Si bien la estructura conectiva del encéfalo humano no ha sido totalmente resuelta aún, existen grandes tentativas que llevan años trabajando en ello¹², de forma similar a como se procedió en su momento a la hora de secuenciar el genoma humano dentro del *Human Genome Project* [18].

Por tanto, a día de hoy, se dispone de un conocimiento relativamente amplio acerca de las entrañas conectivas del SNC humano que ha permitido capturar algunas de las esencias de su estructura, entre las que destacan principalmente dos

- **Fenómeno *Six Degrees of Separation* (SDS)**: formaliza el hecho de que, de forma análoga a lo que ocurre en redes sociales, dos neuronas cualesquiera en el cerebro humano están relacionadas a través de un número relativamente pequeño de conexiones.
- **Fenómeno *High Local Clustering* (HLC)**: consiste en una marcada tendencia al agrupamiento local y recuerda a su homólogo social en el que, por ejemplo, si *Cristina* tiene dos amigas, *Ainhoa* y *Tamaya*, es altamente probable que *Ainhoa* y *Tamaya* sean también amigas entre sí.

Ambos fenómenos convergen a la hora de dotar al encéfalo humano de su característica modularidad (disposición en subsistemas anatómico-funcionales íntimamente ligados) y de un dinamismo difícilmente comparable a cualquier otra estructura en el universo observable.

¹² Destaca el *Human Connectome Project* (HCP) [68], en activo desde 2009.

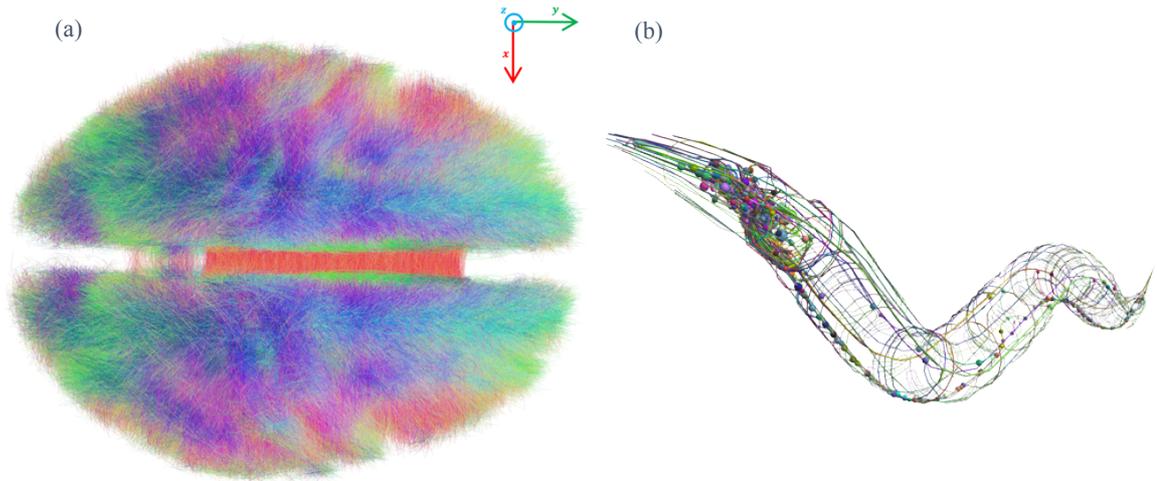


Figura 4 (a) Representación de un conectoma basado en los datos obtenidos a partir de 20 sujetos humanos. Se muestran las fibras anatómicas que constituyen la arquitectura de la materia blanca encefálica de forma que las direcciones xyz de las fibras se representan de acuerdo a los colores RGB, respectivamente [51]. (b) Conectoma completo del nematodo *C. elegans* desarrollado en el marco del proyecto OpenWorm [69].

Más aún, las topologías caracterizadas por los fenómenos SDS y HLC capturan uno de los aspectos más característicos y fundamentales del SNC humano: la actuación como soporte para el procesamiento tanto divergente (distribuido) como convergente (integrado) del abrumador flujo de información que bombardea constantemente los receptores de cualquier ser humano. Todo ello optimizando la economía conectiva, minimizando los *costes del cableado* y dando pie a altos grados de complejidad dinámica.

Existe, además, vasta evidencia de que procesos patológicos de diversa índole (traumáticos, hipersíncronos, degenerativos...) están positivamente correlacionados con desviaciones notables en los parámetros que cuantifican los fenómenos SBS y HLC. En algunos casos, incluso, se dispone de modelos teóricos de gran solidez que sugieren una componente causal en las correlaciones observadas [19, 20, 21, 22, 23].

Por tanto, queda de manifiesto la necesidad de introducir un marco abstracto que permita modelizar estructuras conectivas que capturen los fenómenos SDS y HLC.

2.4.2 Modelización conectiva

La modelización conectiva sienta sus bases en la teoría de grafos cuyos objetos de estudio, los *grafos*, no son más que 3-tuplas ordenadas $G = (V_G, E_G, \psi_G)$ formadas por un conjunto no trivial V_G de *vértices* o *nodos* $v_i \in V_G$, un conjunto E_G disjunto a V_G de *aristas* o *arcos* $e_{ij} \in E_G$ y una *función de incidencia* $\psi_G: E_G \rightarrow V_G^2$ que asocia a cada arista una 2-tupla de vértices. De esta forma, dados dos vértices v_a y v_b unidos a través de una arista e_{ab} resulta que $\psi(e_{ab}) = (a, b)$ y los vértices se dicen conectados o adyacentes.

Es fácil notar ciertas faltas de concreción en la definición anterior, que no son, ni mucho menos, súbitas. El objeto definido es deliberadamente genérico y admite materializaciones muy dispares dependiendo, por ejemplo, de si los elementos constituyentes del conjunto imagen de ψ_G son ordenados o no y de si se admiten aristas saturadas por un mismo nodo (*loops*) o no. Por tanto, cabe preguntarse por el *grafo* concreto que mejor se ajusta a un entorno neuronal, un entorno en el que los vértices rotulen unidades neuronales y las aristas conexiones sinápticas.

La respuesta es tan inmediata como contundente: el carácter inherentemente direccional de las sinapsis *químicas*¹³ que se desprende trivialmente de su fisiología básica, impone un concepto de grafo en el que las aristas son forzosamente direccionales. Los grafos de este tipo se conocen como *grafos dirigidos* o *digrafos* y serán la piedra angular de nuestro análisis (en contraposición con los *grafos no dirigidos* o, en un rutinario abuso de notación, simplemente *grafos*).

En cuanto a la posible presencia de *loops* o bucles, su existencia *in natura* ha sido de sobra constatada en forma de *autapsis* [24, 25, 26] (sinapsis saturadas por una única neurona) aunque sus implicaciones son aún objeto de estudio [27, 28] por lo que la posibilidad de aristas saturadas por un mismo nodo queda abierta.

Una vez acotado el concepto de grafo que se empleará, llega el momento de formalizar una estructura que capture los fenómenos SDS y HLC característicos de la arquitectura conectiva encefálica.

2.4.2.1 Topología *Small-World* (SW)

En términos cualitativos, la topología SW es una estructura conectiva caracterizada por los fenómenos SDS y HLC, esto es, un grafo en el que los nodos vecinos de un nodo cualquiera tienden a ser vecinos entre sí (HLC) y en el que la mayoría de nodos pueden ser alcanzados partiendo de cualquier otro nodo a través de un reducido número de conexiones (SDS).

El fenómeno SW se manifiesta en infinidad de campos más allá de las redes neuronales, por ejemplo, en redes de cableado eléctrico [29], de aviación [30], de citación de artículos [31], de expresión génica [32], de proteínas interaccionantes [33], inmunológicas [34], metabólicas [35], la propia *World Wide Web* [36] ...

Así pues, una definición precisa del concepto SW requiere dotar de una mayor estructura a la noción de digrafo presentada, imponiendo sobre ella una métrica necesariamente asimétrica¹⁴ y elevando, por ende, su carácter inicial al de espacio métrico asimétrico. La métrica que emerge de forma natural en este contexto es aquella que define la distancia entre dos nodos como la geodésica dada por el número mínimo de aristas que los separan respetando el carácter direccional de las mismas. Formalmente, dado un digrafo G definimos la métrica

$$d: V_G^2 \rightarrow \mathbb{N}^0 \mid d(v_i, v_j) = \min \left\{ \left| W_{v_i \rightarrow v_j} \right| \mid \forall W_{v_i \rightarrow v_j} \right\} \quad (2)$$

donde $W_{v_i \rightarrow v_j}$ es un G -camino (conjunto de aristas adyacentemente concatenadas) que une los vértices v_i, v_j (la notación $|\cdot|$ hace referencia a la cardinalidad o el número de elementos del conjunto). La nueva estructura, marcadamente más sofisticada, da pie a introducir las dos medidas que capturan la deriva cuantitativa de los fenómenos SDS y HLC:

- **Coefficiente de agrupamiento (C):** es una medida de la conectividad local y se define para cada nodo v_i como el cociente entre el número real y el número máximo de conexiones entre primeros vecinos de v_i de forma que para un digrafo

¹³ Es importante resaltar este punto dado que la morfología de las sinapsis eléctricas las hace necesariamente bidireccionales, no obstante, como ya se ha discutido previamente este tipo de conexiones resultan despreciables en nuestro marco de análisis.

¹⁴ El carácter asimétrico de la métrica es trivial a partir del carácter direccional de las conexiones (*sinapsis*) y la anatomofisiología neuronal que se aspira a modelizar.

$$C_i = \frac{|\{e_{jk} \mid v_j, v_k \in N_i, e_{jk} \in E\}|}{|N_i|(|N_i| - 1)}, \quad N_i = \{v_j \mid e_{ij} \in E, e_{ji} \in E\} \quad (3)$$

donde N_i se conoce como conjunto de vecinos del nodo i . El coeficiente de agrupamiento global del grafo $G = (V_G, E_G, \psi_G)$, por tanto, será

$$C_G = \frac{1}{|V_G|} \sum_{\forall i \in V_G} C_i \quad (4)$$

- **Longitud de camino media (L):** es una medida de la eficiencia conectiva y se define para un grafo $G = (V_G, E_G, \psi_G)$ como el valor esperado de la distancia d concretada en (2) entre todos los pares de nodos de la red, tomándose nulas las distancias de un nodo a sí mismo y a todo nodo con el que no esté conectado

$$L_G = \frac{1}{|V_G| \cdot (|V_G| - 1)} \sum_{\forall i, j \in V_G} d(i, j) \quad (5)$$

con $d(i, i) = 0$ y $d(i, j) = 0$ para nodos no conectados.

Por tanto, una topología SW será una estructura caracterizada por grandes valores del coeficiente de agrupamiento C y pequeños valores de la longitud de camino media L . ¿Cómo de grandes y pequeños, respectivamente? Lo cierto es que no existen límites discretos claros ni consensuados a la hora de definir el carácter SW. Más aún, si bien disponemos de diversos parámetros que aspiran a cuantificar este fenómeno, actualmente la literatura *in natura* relativa al encéfalo humano en este aspecto es muy limitada por lo que no existen datos empíricos concluyentes que permitan cuantificaciones absolutas. Ni siquiera hay previsión de que vaya a haberlos con prontitud dado que la cuantificación en términos absolutos del fenómeno SW es esencialmente problemática. Prueba de ello es el hecho de que las métricas que buscan capturar el fenómeno inciden en diferentes *concepciones* del mismo, dando resultados muchas veces contradictorios o fuertemente dependientes de propiedades como el tamaño de la red (de hecho, la métrica que originalmente se propuso para dar cuenta del fenómeno SW ha sido recientemente desechada por haber demostrado ser una mala medida del mismo) [37].

Resulta mucho más fácil, natural y apropiado cuantificar el fenómeno en términos relativos, una práctica usual y probadamente fructífera en neuropatología donde se estudian las desviaciones de la estructura SW en sujetos con diferentes patologías relativas al SNC. En el ámbito modelístico, por tanto, no trabajaremos con el concepto absoluto de *Small-Worldiness* sino que trataremos de estudiar la dependencia de diferentes indicadores patológicos con el mismo. Cuando sea necesario construir modelos de estructuras encefálicas nos acogeremos a parámetros que previamente hayan demostrado dar buena cuenta de la realidad conectiva del SNC (tanto en estados fisiológicos como patológicos).

Pese a todo ello, sí que existe evidencia de que la aparición del fenómeno SW en el encéfalo humano es, al menos en gran medida, invariante de escala. Es decir, que es una arquitectura de carácter fractal en el encéfalo humano y que por tanto ha sido observado tanto a nivel microestructural (neuronal) [38] como macroestructural (modular en términos anatómico-funcionales) [39, 40].

Capítulo 3

Estructura computacional

3.1 Introducción

El siguiente paso natural en el estudio *in silico* del encéfalo humano es, sin duda, la introducción de un marco computacional que permita expresar el modelo presentado en un entorno numérico y dotarlo así de proyección práctica. La arquitectura computacional debe erigirse al servicio de los objetivos específicos que se persiguen y teniendo en cuenta que en este caso lo que se busca es construir una estructura paradigmática, inteligible y con representatividad biofísica, en base a ello se han hecho las siguientes elecciones del esquema y el lenguaje de programación:

- **Esquema de programación:** la organización modular que exhibe el encéfalo humano y la modelización separada de dinámica unineuronal y arquitectura conectiva invitan a introducir un esquema de *programación orientada a objetos* (OOP) que vertebre el código a través de relaciones jerárquicas.
- **Lenguaje de programación:** por otro lado, la representatividad biofísica exige altos niveles de complejidad estructural y programativa que solo pueden expresarse de manera simple a través de un lenguaje de programación de alto nivel lingüístico. En concreto, se ha optado por el lenguaje *Python* por su potencialidad para integrar los objetivos planteados, por disponer de herramientas sólidas para la implementación del esquema OOP y por la variada oferta de librerías que presenta.

Estas elecciones no son, ni mucho menos, las que garantizan la mayor eficiencia computacional, de hecho, se han traducido parcialmente ciertas partes sencillas del código a un esquema de programación matricial en *Fortran* comprobando que, de esta forma los tiempos de computación se ven reducidos en más de un orden de magnitud respecto al esquema OOP en *Python*. No obstante, la eficiencia computacional no se encuentra entre los objetivos principales en este caso debido a su ineludible conflictividad con el paralelismo biofísico.

Con todo ello se ha construido un entorno computacional con más de 3000 líneas de código *Python* exhaustivamente comentado y organizado en tres módulos principales: *neuron*, *connectome* y *CNS* que implementan, respectivamente, la modelización de la dinámica unineuronal, la arquitectura conectiva y la integración de ambas en las estructuras del SNC humano. Se han construido también un programa accesorio contenido en los módulo *coefficients* que permite crear contenido gráfico y fácilmente interpretable relativo a las métricas que aspiran a cuantificar el fenómeno SW. Por último, se han implementado los módulos de apoyo *wattsstrogatz* y *smallworldiness* que contienen material de apoyo y de referencia para la implementación de otros programas y módulos.

El manual del código, por tanto, está incluido en el propio código en forma de comentarios e incluye toda la información necesaria para poder interpretar y utilizar con garantías el aparato computacional creado.

3.2 Dinámica unineuronal (*neuron*)

El módulo *neuron* dispone de la metaestructura OOP necesaria para introducir modelos de dinámica unineuronal y consta de 4 niveles de profundidad jerárquica.

Se ha implementado completamente el modelo LIF, concretado en dos tipos neuronales específicos: neuronas piramidales glutamatérgicas (excitatorias) e interneuronas GABAérgicas (inhibitorias), ambas propias del tejido neocortical humano. Se han introducido también dos tipos de receptores ionotrópicos: receptores glutamatérgicos AMPA y receptores GABAérgicos GABA_A, con parámetros modelísticos usuales (adaptados de [41] y [42], pueden consultarse en el propio código).

El módulo es completamente autoexplicativo, no obstante, en lo referente a la implementación del modelo LIF cabe destacar varios aspectos.

3.2.1 Modelización del impulso postsináptico

Como ya se ha comentado en el marco teórico del modelo LIF el acoplamiento interneuronal se lleva a cabo a través de corrientes postsinápticas inducidas por pulsos de conductancia $g_{syn}(t)$ sobre el resistor variable del modelo. Dichos pulsos son usualmente modelizados mediante la diferencia de dos funciones exponenciales (ver *Figura 5*)

$$g_{syn}^{ij}(t) = \bar{g} \left[\exp\left(-\frac{t - t^{ij}}{\tau_d}\right) - \exp\left(-\frac{t - t^{ij}}{\tau_r}\right) \right] \quad (6)$$

de forma que $g_{syn}^{ij}(t)$ es el pulso de conductancia experimentado por las neuronas que reciben conexiones de la neurona i como consecuencia de su j -ésimo potencial de acción emitido en el instante t^{ij} .

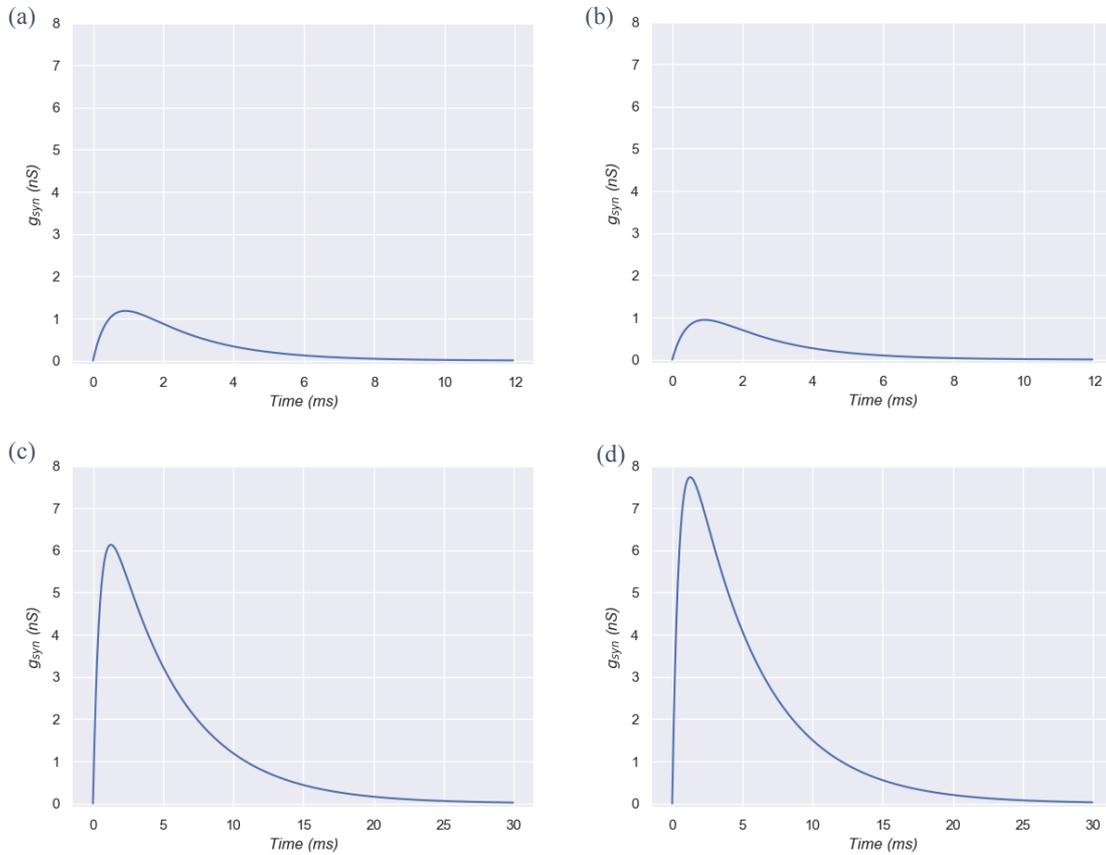


Figura 5 Pulsos de conductancia sobre el resistor g_{syn} cuando los receptores (a) AMPA neocorticohipocámpicas, (b) AMPA neocorticointerneurales, (c) GABA neocorticohipocámpicas y (d) GABA neocorticointerneurales son activados. Cada pulso se ha representado en un intervalo temporal de valor $6\tau_d$ (con τ_d el tiempo de decaimiento propio del pulso asociado a cada receptor) dado que a partir de dichos valores se han considerado estrictamente nulos en aras de la eficiencia computacional.

3.2.2 Problemática del reseteo del potencial post-emisión

Como ya se ha mencionado y de acuerdo con la invariancia morfológica de los potenciales de acción en torno a la que se erige el modelo LIF, en caso de superar el potencial umbral de emisión $V_{threshold} \approx 52 mV$, el potencial de membrana $V(t)$ deberá ser forzado al valor del potencial en reposo V_{rest} , desechando cualquier aspiración de plasmar la dependencia funcional del potencial de acción.

Esta imposición es, al mismo tiempo, uno de los puntos más fuertes y más oscuros del modelo: por un lado supone una inteligente simplificación del marco teórico sin apenas pérdida de correlación con la realidad pero, por otro, se ha podido constatar que resetear el potencial de membrana a su valor usual de reposo V_{rest} en el mismo instante en el que el umbral $V_{threshold}$ es rebasado resulta potencialmente problemático dado que condena al modelo a dinámicas de red erráticas e imprecisas [43, 44].

Con la proyección algorítmica y la deriva computacional en mente, el conflicto debe soslayarse desde un marco de discretización temporal (ineludible en entornos numéricos/computacionales) de forma que si $V(t_0) < V_{threshold}$ y $V_0(t_0 + \Delta t) \geq V_{threshold}$, entonces, t_{sp} (el tiempo exacto en el que el potencial de membrana alcanza el potencial umbral) estará comprendido en el intervalo $t_0, t_0 + \Delta t$ (donde Δt es la unidad de discretización temporal).

El abordaje numérico más simple posible a la hora de determinar t_{sp} consiste en realizar una interpolación lineal entre los dos tiempos considerados (ver apéndice, sección A)

$$t_{sp} = t_0 + \left[\frac{V_{threshold} - V(t_0)}{V_0(t_0 + \Delta t) - V(t_0)} \right] \Delta t \quad (7)$$

Así mismo, partiendo del esquema de interpolación considerado se demuestra [43] que el potencial de reseteo $V(t_0 + \Delta t)$, es decir, el potencial real que tendrá la neurona en el instante $t_0 + \Delta t$, en contraposición con el potencial $V_0(t_0 + \Delta t)$ que adquiriría si no se forzase el reseteo, viene dado por

$$V(t_0 + \Delta t) = V_{rest} + [V_0(t_0 + \Delta t) - V_{threshold}] \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau} \frac{V(t_0) - V_{rest}}{V_0(t_0 + \Delta t) - V(t_0)} \right] \quad (8)$$

donde $\tau = C/g_L$ ¹⁵ es un invariante de cada materialización concreta del modelo y se conoce como constante de membrana.

La combinación de este resultado con un algoritmo de integración de *Runge-Kutta* de orden 2 (RK2) es el método elegido para la integración numérica de la ecuación de circuito del modelo LIF (1) dado que dicho esquema ha demostrado reducir el error relativo en la obtención de indicadores de actividad neuronal en varios ordenes de magnitud respecto a algoritmos más rudimentarios, como el de Euler [43].

3.3 Estructura conectiva (*connectome*)

El módulo *connectome*, por otro lado, contiene la metaestructura OOP necesaria para implementar modelos de arquitectura conectiva y consta de dos niveles explícitos de profundidad jerárquica. No obstante, el módulo sienta sus cimientos en el paquete *NetworkX* [45] concebido para la creación, la manipulación y el estudio estructural, dinámico y funcional de redes conectivas complejas.

En concreto, el módulo hereda la metaclass *DiGraph* de *NetworkX* y en base a ella construye la estructura conectiva *Small-World* (SW), haciendo uso del conocido algoritmo de Watts-Strogatz (WSWA) [46].

¹⁵ En este contexto la notación C hace referencia a la capacidad del condensador que forma parte del modelo LIF, no confundir con la C empleada más adelante en el contexto de arquitectura conectiva para denotar el coeficiente de agrupamiento.

3.3.1 Algoritmo de Watts-Strogatz

Una de las propiedades más representativas de la topología SW es su elegante armonización de uniformidad y aleatoriedad siendo la primera propia de redes regulares tipo *lattice* (máximos valores del coeficiente de agrupamiento C) y la segunda en redes aleatorias tipo *random* (mínimos valores de longitud de camino media L).

El algoritmo de Watts-Strogatz explota esta propiedad de forma que, a fin de obtener una estructura conectiva de tipo SW parte de un grafo dirigido regular $G = (V_G, E_G, \psi_G)$ con topología anular, en la que cada uno de los $n = |V_G|$ nodos envía conexiones salientes a sus q primeros vecinos. Seguidamente se introduce selectivamente un cierto grado de aleatoriedad mediante un proceso de recableado en el que cada conexión del digrafo es considerada para ser redirigida aleatoriamente. La probabilidad de que el recableado se materialice viene dada por la *probabilidad de recableado* p de forma que valores de p muy cercanos a 0 dan lugar a redes cuya conectividad es esencialmente local (redes tipo *lattice*) mientras que valores crecientes de p dan pie a redes con conectividad aleatoria (redes tipo *random*), como se representa en la *Figura 6*.

Así, el fenómeno SW emerge para valores de p pequeños pero no nulos dado que de esta forma se consigue preservar el agrupamiento propio de las redes regulares (altos valores del coeficiente de agrupamiento C) a la vez que un pequeño número de recableados introduce *atajos* entre los agrupamientos de nodos reduciendo drásticamente la longitud de camino media L .

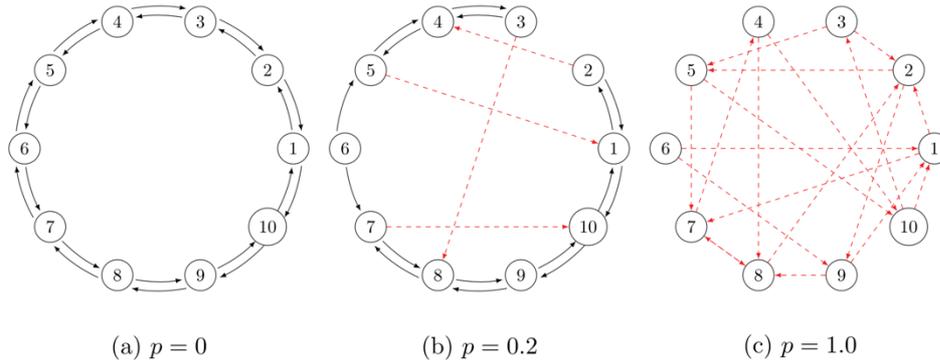


Figura 6 Ejemplo de redes generadas utilizando el algoritmo de Watts-Strogatz. La probabilidad de recableado corre desde $p=0$ para una red tipo *lattice* con conectividad predominantemente local hasta $p=1.0$ para una red de tipo *random* con conectividad esencialmente aleatoria ©, pasando por un valor intermedio que genera una mezcla de conexiones de corto y largo rango. Las líneas discontinuas indican conexiones recableadas [42].

3.3.2 Cuantificación del fenómeno SW

Como ya se ha introducido previamente la cuantificación del fenómeno *Small-World* resulta esencialmente problemática. No obstante, dado un digrafo $G = (V_G, E_G, \psi_G)$ con la métrica definida en apartados anteriores se consideran tres de las medidas más usuales

$$\sigma = \frac{C/C_{ran}}{L/L_{ran}}, \quad \omega' = 1 - \left| \frac{L_{ran}}{L} - \frac{C}{C_{lat}} \right|, \quad SWI = \frac{L - L_{lat}}{L_{ran} - L_{lat}} \frac{C - C_{ran}}{C_{lat} - C_{ran}} \quad (9)$$

donde $C_{ran}, L_{ran}, C_{lat}, L_{lat}$ hacen referencia a los valores de C y L para los digrafos *randomizado* y *laticizado* asociados a G .

Por tanto, en términos prácticos, es necesario generar los digrafos *randomizado* G_{ran} y *laticizado* G_{lat} asociados a G para poder obtener medidas diferenciales sobre los coeficientes C y L del grafo original. Los procesos de *randomizado* y *laticizado*, no obstante, no pueden ser arbitrarios y deben tener ciertas restricciones, de lo contrario, durante la transformación se perderían las propiedades estructurales y conectivas del grafo original y en consecuencia, al comparar el grafo original con el *randomizado/laticizado*, el resultado de la comparación siempre sería significativo. En este sentido, ni siquiera mantener el mismo número de nodos y aristas es suficiente, por lo que siguiendo la propuesta de Hannhijävi et. al. [47] se ha elegido establecer como invariantes a lo largo de dichos procesos el número de conexiones entrantes y número de conexiones salientes de cada nodo como restricción algorítmica fuerte a la hora de preservar las propiedades estructurales y conectivas de los grafos.

- **Algoritmo de *randomizado*:** para el proceso de *randomizado* se ha implementado un algoritmo que comienza por elegir dos nodos, $v_A, v_C \in V_G$, con una probabilidad de elección condicionada por el número de conexiones salientes (cuanto mayor sea este mayor será probabilidad de consideración para recableado) dado que una elección uniforme sin condicionamientos sería altamente ineficiente en grafos que contengan *hubs* (nodos con gran número de conexiones salientes), una propiedad característica de las topologías SW y que ha sido directamente observada en el encéfalo humano [48]. Seguidamente, para cada uno de dichos nodos v_A y v_C se elige un nodo adyacente, v_B y v_D (de forma que existan las aristas dirigidas $e_{ab}, e_{cd} \in E_G$). Análogamente, la elección se lleva a cabo con probabilidad de elección condicionada por el número de conexiones entrantes (introduciendo la predilección por *autoridades*, nodos con gran número de conexiones entrantes), a fin de dotar de mayor eficiencia al algoritmo. Finalmente, siempre y cuando no implique la introducción de conexiones múltiples, se realizará un intercambio cruzado (*X-swap*) de forma que las aristas resultantes sean e_{ad}, e_{cb} .
- **Algoritmo de *laticizado*:** el proceso de *laticizado* es totalmente análogo al anterior, salvo por la introducción de una condición adicional para que el *X-swap* se materialice: el intercambio debe ser tal que la nueva matriz de adyacencia¹⁶ A'_G del digrafo modificado posea elementos no nulos más próximos a la diagonal principal que la matriz de adyacencia del digrafo previa al *X-swap* A_G (esta condición garantiza la aproximación sucesiva a una topología tipo *lattice*).

La implementación de los algoritmos para el *randomizado* y el *laticizado* de grafos, así como la de aquellos que permiten la obtención de los coeficientes σ , ω' y *SWI* se lleva a cabo en el módulo *connectome* donde pueden consultarse los detalles. Se ha construido también un programa contenido en el módulo *coefficients* que permite visualizar la dependencia de los coeficientes σ , *SWI* y ω con diferentes parámetros del algoritmo WS (tamaño del grafo, número de conexiones por nodo, probabilidad de recableado...)

Pese a su simplicidad, el coeficiente σ es un coeficiente cuya definición es inconsistente con la concepción de Watts-Strogatz del fenómeno SW y que muestra una fuerte dependencia con el tamaño y la densidad del grafo, haciendo inviables las

¹⁶ Para un digrafo $G = (V_G, E_G, \psi_G)$ se define la matriz de adyacencia como una matriz A_G tal que $\dim A_G = |V_G| \times |V_G|$ y de forma que $A_{ij} = 1$ si $\exists e_{ij} \in E_G$ y $A_{ij} = 0$ si $\nexists e_{ij} \in E_G$.

comparaciones entre diferentes redes (podría normalizarse respecto al máximo valor para cada conjunto de propiedades dadas del grafo pero es fácil comprobar que el coste computacional asociado a este tipo de propuestas las aleja de cualquier aspiración práctica).

Tanto ω' como SWI cubren las carencias de σ comparando el coeficiente de agrupamiento C con el equivalente *latticeizado* y la longitud de camino media L con el equivalente *randomizado* introduciendo una escala fija normalizada a la unidad. No obstante, su diferencia reside en el propio esquema de normalización que siguen de forma que ω' refleja cuán cerca está la red considerada de un concepción matemáticamente alcanzable del fenómeno SW ($\omega' = 1$ es posible) mientras que SWI únicamente es igual a la unidad cuando el coeficiente de agrupamiento del grafo coincide con el del grafo *latticeizado* asociado y la longitud de camino media con la del grafo *randomizado* asociado, algo evidentemente incompatible, y por tanto, inalcanzable.

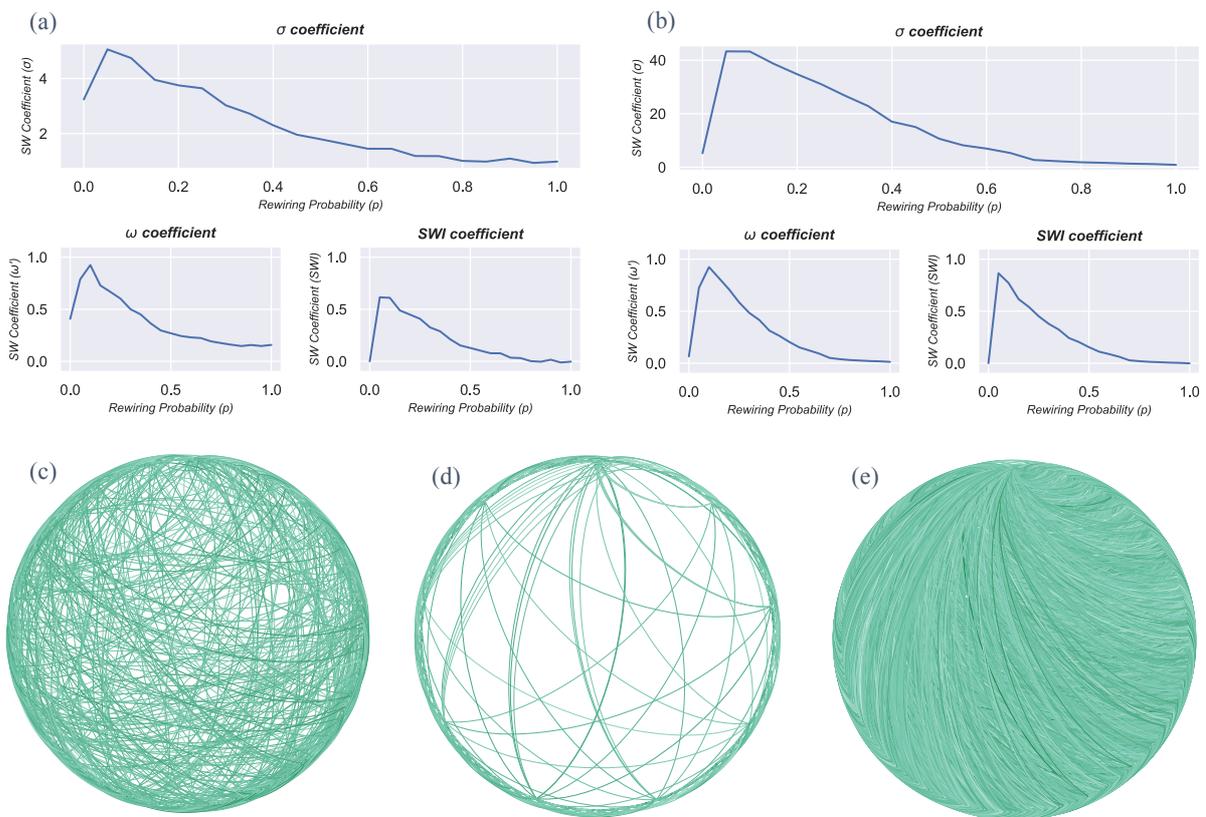


Figura 7 Variación con la probabilidad de recableado de las tres principales métricas cuantificadoras del fenómeno SW en un grafo de WS de (a) 100 nodos y (b) 1000 nodos, con igual densidad. Las gráficas son un pequeño ejemplo de la potencialidad del programa que se ha implementado en el módulo coefficients. Se ha incluido también un grafo de WS con $n = 1000$, $q = 10$ y $p = 0.1$ (c) junto con su equivalente latticeizado (d) y randomizado (e). Los grafos proceden del programa coefficients y han sido representados gráficamente mediante el software Gephi.

3.4 Integración (CNS)

Por último, el módulo *CNS* contiene la metaestructura OOP necesaria para implementar subestructuras anatómico-funcionales del SNC humano y consta de 4 niveles de profundidad jerárquica de acuerdo con la disposición anatómico-funcional convencional del encéfalo humano (no se considera la médula espinal).

En concreto, el módulo integra los modelos de dinámica unineuronal implementados en el módulo *neuron* y los modelos de arquitectura conectiva plasmados en el módulo *connectome* y desarrolla un modelo de neocórtex humano construido a partir de una arquitectura conectiva tipo SW y unidades neuronales de acuerdo al modelo LIF.

Todo ello en un entorno que permite simular infinidad de situaciones mientras se monitorizan diferentes parámetros relativos a la conectividad y la actividad neuronal, incidiendo especialmente en las medidas de sincronización neuronal ya que en torno a ellas se centrará el estudio desarrollado en el capítulo siguiente.

Como se puede apreciar los tres módulos principales (*neuron*, *connectome* y *CNS*) se han construido en base a metaestructuras que permiten extenderlos e introducir nuevos modelos con facilidad, dejando las puertas abiertas para futuras adiciones y sofisticaciones, como pueden ser la implementación de modelos neuronales más complejos (modelo de Hodgkin-Huxley, modelo de FitzHugh-Nagumo...), la consideración de otros tipos de estructuras conectivas o la integración de regiones encefálicas más allá del neocórtex.

Capítulo 4

Neocórtex humano: una perspectiva *in silico*

4.1 Introducción

En mamíferos, se denomina neocórtex al área más evolucionada del córtex cerebral que coincide, además, con sus región más externa. Se encuentra excepcionalmente desarrollado en primates del género *Homo* (especialmente en seres humanos) y está implicado en las funciones cerebrales superiores (generación de órdenes motoras, control espacial, percepción sensorial, pensamiento consciente, lenguaje ...). Popularmente se conoce como *el cerebro racional* y se cree que en él reside la clave de la evolución diferencial humana, es por ello que se ha elegido como piedra angular del estudio que se llevará a cabo en las próximas páginas.

Como se ha comentado en capítulos anteriores, si bien el aparato computacional que se ha construido es totalmente general, se ha hecho especial énfasis en la implementación de un neocórtex humano junto con las herramientas necesarias para monitorizar parámetros indicadores de la sincronización en la red neuronal, una elección para nada súbita, como veremos a continuación.

4.2 Sincronización en redes neuronales

La sincronización en redes neuronales trasciende de su evidente aplicabilidad en neurofisiología y patología clínica¹⁷ llegando incluso a tener presencia en campos aparentemente tan dispares como las predicciones bursátiles [49] o el entramado de redes sociales como YouTube [50]. Es por ello que su estudio relativo al encéfalo humano refiere un gran interés tanto desde perspectivas *in silico* como *in natura*, si bien en lo que sigue adoptaremos la vía *in silico*.

De entre los indicadores de sincronización en redes neuronales se ha escogido el coeficiente χ^2 definido como la varianza temporal de la esperanza poblacional del potencial de membrana y normalizada a la unidad

$$\chi^2 = \frac{\sigma_{\bar{V}}^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sigma_{V_i}^2}, \quad \text{con } \bar{V}(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n V_i(t); \quad \sigma_X^2 = \langle X^2 \rangle_t - [\langle X \rangle_t]^2 \quad (10)$$

donde n es el número de unidades neuronales consideradas. Se ha optado por el coeficiente χ^2 por ser una medida intuitiva, representativa y fácilmente proyectable al marco computacional. De hecho, para una red neuronal en la que sus constituyentes emiten potenciales de acción de una forma totalmente síncrona la esperanza poblacional del potencial de membrana $\bar{V}(t)$ equivale al potencial de membrana de una neurona cualquiera y exhibe fluctuaciones abruptas correspondientes a las emisiones sincronizadas. En cambio, a medida que la sincronía decrece las fluctuaciones de $\bar{V}(t)$ disminuyen debido a que los potenciales de acción no se superponen de forma coherente.

4.3 Sincronización y parámetros modelísticos

En una primera aproximación se ha planteado estudiar la influencia de algunos de los parámetros modelísticos que caracterizan los modelos empleados (LIF para la dinámica unineuronal y SW para la arquitectura conectiva) sobre la sincronización. Primero de todo se ha construido un neocórtex humano tipo de 100 unidades neuronales neocorticopiramidales (puramente excitatorias) y se ha analizado la dependencia de la sincronización con la intensidad de acoplamiento \bar{g} introducida en la ecuación (6) en el marco del modelo LIF y la probabilidad de recableado p propia del modelo SW. Los resultados evidencian la existencia de una correlación positiva de la sincronización neuronal con ambos parámetros (ver *Figura 8*).

No obstante, el neocórtex humano no está formado únicamente por neuronas neocorticopiramidales excitatorias (glutamatérgicas), de hecho, éstas conforman el 80% del grueso de unidades neuronales neocorticales, el 20% restante son interneuronas inhibitorias (GABAérgicas). Introduciendo un 20% de interneuronas los indicadores de sincronización neuronal cambian drásticamente (la sincronía desciende abruptamente, ver *Figura 8*).

¹⁷ Enfermedades como el Alzheimer [21], la epilepsia [22] o el Parkinson [23] han sido vinculadas con disfunciones en la sincronía de la actividad cerebral.

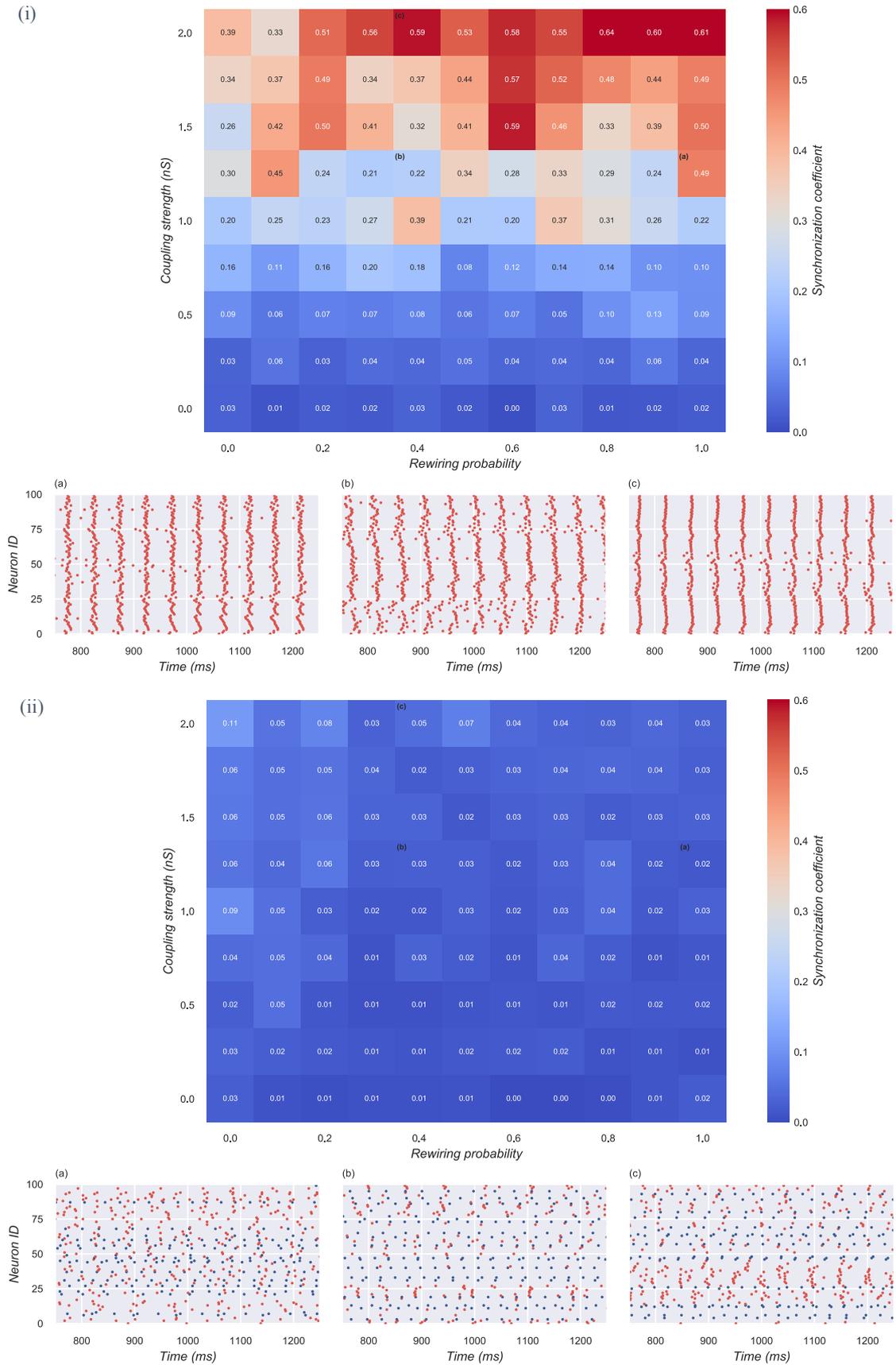


Figura 8 Mapas de color y diagramas de emisión para la métrica χ^2 de sincronización neuronal en un modelo neocortical humano (i) puramente excitatorio y (ii) ajustado a la distribución real para un neocortex adulto promedio y sano (ratio excitatorio-inhibitorio de 4:1). En cualquiera de los casos cada celda corresponde a una implementación concreta de un modelo con 100 neuronas de acuerdo a los parámetros señalados en los ejes. Se han elegido celdas clave (a), (b) y (c) para construir diagramas de emisión ilustrativos del grado de sincronización.

4.4 Sincronización y THC

La marihuana es la droga ilegal más ampliamente utilizada en el mundo [51] y existe evidencia clínica considerable (aunque en ocasiones contradictoria) acerca de la interacción de su principal componente psicoactivo (el Δ -9-tetrahidrocannabinol o THC) con el SNC humano a diferentes niveles.

En lo que sigue trataremos de estudiar los efectos del THC sobre la sincronización neocortical en un modelo de neocórtex humano construido de acuerdo a los modelos LIF de dinámica unineuronal y SW de arquitectura conectiva. Para ello es necesario ahondar brevemente en los mecanismos de actuación del sistema endocannabinoide (SEC), un grupo de receptores cannabinoides y sus respectivos ligandos localizados a lo largo del sistema nervioso de los mamíferos. Los dos receptores principales del SEC son el CB_1 y el CB_2 , pero centraremos nuestra atención en los receptores CB_1 dado que son los que se expresan principalmente en unidades neuronales (los CB_2 aparecen mayormente en microglía y células del sistema inmune en general) [52, 53].

Los receptores CB_1 son receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G que en el neocórtex humano aparecen esencialmente en interneuronas GABAérgicas [54] dando pie a un mecanismo conocido como *supresión de la inhibición inducida por despolarización* o DISI (*Depolarization Induced Suppression of Inhibition*). El mecanismo DISI es un fenómeno de regulación retrógrada en el que, al ser despolarizada, una neurona postsináptica libera una serie de neurotransmisores conocidos como endocannabinoides que se unen a los receptores CB_1 de neuronas presinápticas GABAérgicas (inhibitorias) produciendo, en última instancia, una fuerte reducción del flujo entrante de iones calcio al terminal axónico de la neurona postsináptica, impidiendo así la liberación de vesículas cargadas con GABA. Por tanto, las neuronas neocorticales humanas disponen de un mecanismo endógeno de transmisión de información en sentido inverso al usual, es decir, en sentido postsináptico-presináptico, que les permite disminuir el grado de inhibición al que están siendo sometidas. Por tanto, en resumidas cuentas el mecanismo DISI es un mecanismo en el que la presencia sustancias agonistas de receptores CB_1 (ya sean endógenas, como la anandamina, o exógenas como el THC) *inhibe la inhibición*, es decir, reduce la liberación de neurotransmisores inhibitorios.

De sobra es sabido que la función principal del sistema endocannabinoide y, en concreto, de los mecanismos acoplados a los receptores CB_1 es la regulación de la homeostasis a nivel multisistémico, jugando un papel decisivo en aspectos como el aprendizaje, la memoria, la emoción, el comportamiento adictivo, la alimentación, el metabolismo y el dolor. Así, la introducción exógena de agonistas CB_1 (como el THC mediante consumo de cannabis) interferirá con el sistema endocannabinoide de forma generalizada a lo largo de todo el encéfalo humano y, en concreto, activará selectivamente el mecanismo DISI a nivel neocortical. El hecho de que esta última área encefálica sea la encargada de las funciones cerebrales superiores explica el hecho de que la presencia de receptores cannabinoides en neuronas neocorticales esté relacionada con efectos sobre el aprendizaje y la memoria, así como sus propiedades psicotrópicas y su posible interacción con patologías del espectro epiléptico y psicótico.

En lo que sigue se ha querido estudiar el efecto del THC sobre los indicadores de sincronía en un modelo neocortical humano buscando aclarar la muchas veces contradictoria evidencia *in natura* a cerca del papel del THC en la regulación de crisis epilépticas. De acuerdo con los pormenores del mecanismo DISI y teniendo en cuenta los parámetros modelísticos disponibles en el modelo LIF, se ha creído conveniente modelizar

la presencia de THC en áreas neocorticales a nivel efector, es decir, como una reducción en la intensidad de los pulsos postsinápticos inhibitorios inducidos por unidades neuronales GABAérgicas.

Como las últimas revisiones admiten [55], la literatura en este campo es limitada y mayores avances son necesarios, por tanto no existen datos que para una dosis de THC dada permitan escoger un valor absoluto para la reducción de la intensidad de los pulsos postsinápticos que represente el comportamiento *in natura* del neocórtex humano. No obstante, de la propia fisiología neuronal y farmacodinámica asociada al sistema endocannabinoide resulta trivial concluir que los efectos del THC a nivel neuronal son dosis-dependientes por lo que sí que es posible estudiar si existe una correlación funcional entre la presencia de THC a nivel neocortical en el modelo construido y las variaciones de los indicadores de sincronía. Para ello se ha escogido variar la intensidad de los pulsos postsinápticos inhibitorios inducidos por neuronas neocorticoinhibitorias (GABAérgicas) desde valores fisiológicos descendiendo hasta valores nulos, de acuerdo con el carácter dosis-dependiente del mecanismo DISI activado de forma exógena. Los resultados se recogen en la *Figura 9* y muestran un aumento de la sincronización a nivel neocortical asociado a la presencia exógena de Δ -9-tetrahydrocannabinol (la modelización a nivel efector escogida implica que a mayores concentraciones de THC a nivel neocortical menor será la intensidad de acoplamiento de los pulsos inhibitorios postsinápticos correspondientes en el modelo LIF).

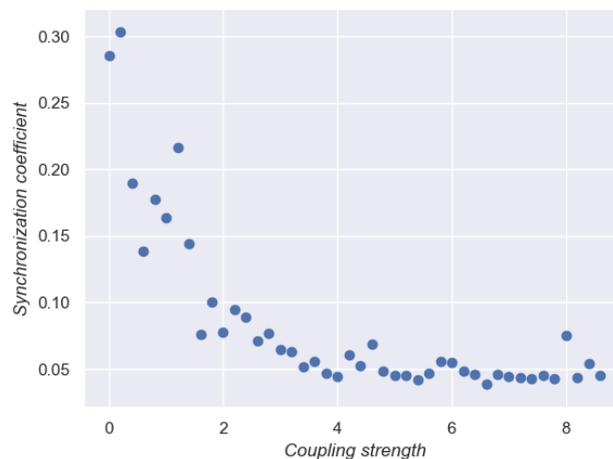


Figura 9 Sincronización neuronal a nivel neocortical en función de la intensidad de acoplamiento de los pulsos inhibitorios (GABAérgicos) postsinápticos, un modelo a nivel efector de la presencia exógena de cannabinoides agonistas CB_1 (THC en este contexto). Evidentemente, a menor intensidad de acoplamiento mayor es la presencia de THC.

Resulta interesante notar que los efectos sobre la sincronización prácticamente no se manifiestan por debajo de una concentración de THC límite o, equivalentemente, por encima de una intensidad de acoplamiento umbral (algo que posiblemente tenga que ver con el hecho de que se ha observado que las sinapsis GABAérgicas a nivel neocortical son más intensas que las glutamatérgicas, es decir, que a nivel modelístico LIF en condiciones fisiológicas las intensidades de acoplamiento de las corrientes GABAérgicas son marcadamente mayores que las de las corrientes glutamatérgicas, como se ha puesto de manifiesto en la *Figura 5*).

Capítulo 5

Conclusiones

5.1 Introducción

Una vez introducido el marco teórico que envuelve el trabajo, erigida la estructura computacional correspondiente y presentados el conjunto de resultados derivados de una proyección práctica concreta, es momento de analizar globalmente los resultados del trabajo, así como de identificar sus limitaciones y esbozar posibles líneas de trabajo futuro.

5.2 Discusión de los resultados

Comenzamos por analizar cada uno de los resultados obtenidos en cada uno de los bloques del capítulo anterior.

5.2.1 Sincronización y parámetros modelísticos

Si bien la correlación directa entre la intensidad de acoplamiento y la mejora de la sincronización es intuitiva y no refiere mayor interés, el claro aumento de la sincronización con la probabilidad de recableado no es tan fácilmente interpretable.

De sobra es sabido que las lesiones traumáticas a nivel del sistema nervioso central estimulan la plasticidad neuronal [56] que en otras condiciones y para adultos sanos no resulta especialmente prominente. Uno de los mecanismos de plasticidad activados inmediatamente después de un evento traumático es la sinaptogénesis, la creación de nuevas conexiones que sustituyan (o no) sinapsis dañadas durante el evento. Este tipo de mecanismos de plasticidad pueden asociarse, de forma un tanto heurística pero intuitiva, a los procesos de recableado en el marco del algoritmo de WS, de forma que de acuerdo a los resultados obtenidos (*Figura 8*) y en la línea de las últimas investigaciones en el campo, cabe considerar la sinaptogénesis como el mecanismo activador de patologías del espectro epiléptico que siguen a lesiones traumáticas (como la conocida epilepsia inducida por trauma).

Por otro lado, la introducción de unidades inhibitorias en el modelo neocortical ha probado reducir notablemente la sincronía neuronal en la emisión de potenciales de acción (*Figura 8*). En consecuencia, podemos concluir que la presencia de neuronas inhibitorias en el cerebro humano es condición necesaria para la vida dado que de lo contrario los niveles de sincronización conducirían a una muerte neuronal generalizada por excitotoxicidad.

5.2.2 Sincronización y THC

Los resultados recogidos en la *Figura 9* muestran un aumento de la sincronización a nivel neocortical asociado a la presencia exógena de Δ -9-tetrahidrocanabinol, es decir, que a nivel neocortical y en el marco modelístico escogido el THC actúa como inductor de crisis epilépticas. La evidencia *in natura* en este aspecto es realmente anecdótica y las últimas revisiones sistemáticas apuntan a que gran parte de las conclusiones sacadas a partir de estudios en esta línea son precipitadas debido a la naturaleza incontrolada de muchas de las observaciones y al hecho de que muchos de ellos trabajan con muestras humanas muy reducidas [55,57].

Del mismo modo y a partir de los resultados obtenidos cabe esperar que en el marco *in natura* los agonistas de los receptores GABA_A (los receptores GABA ionotrópicos considerados en las simulaciones) actúen como depresores de la actividad del SNC e inhibidores de crisis epilépticas mientras que los antagonistas de dichos receptores exciten el SNC y propicien episodios hipersíncronos de carácter patológico. Esto explica que históricamente en la práctica clínica usual se hayan empleado fármacos que ahora se saben agonistas de los receptores GABA_A como ansiolíticos, sedantes y anticonvulsivos (entre ellos, los barbitúricos en altas dosis) mientras que los antagonistas de receptores GABA_A, como el flumazenil, han sido utilizados como estimulantes, usualmente para contrarrestar los efectos de drogas sedantes.

Sin duda, el tema de la fisiopatología relativa al THC es inherentemente conflictivo debido al gran número de conflictos de interés y dilemas éticos que lo envuelven, no obstante, los resultados aquí obtenidos son claros y concuerdan con lo esperable a nivel fisiológico para la fracción de la realidad capturada por el modelo. Sin embargo, es importante no perder de vista las limitaciones del trabajo aquí desarrollado.

5.3 Limitaciones

Es necesario tener siempre presente que los modelos no pueden aspirar a ser facsímiles de la realidad, sino a capturar aspectos de la misma en un marco acotado y, por ende, las conclusiones derivadas a partir de ellos son necesariamente limitadas.

Sin ir más lejos, los modelos de dinámica unineuronal, arquitectura conectiva y presencia exógena de sustancias psicoactivas (THC) aquí empleados son claras simplificaciones de una realidad inconmensurablemente compleja. De hecho, únicamente se ha considerado un modelo neocortical construido a partir de uno de los modelos de dinámica unineuronal más simples jamás creados y no se han tenido en cuenta las interacciones con otros procesos fisiológicos y sistemas que condicionan la actividad del SNC (como el sistema endocrino o el inmunológico). Además, en ningún momento se ha considerado el papel que juega la neuroglía en la regulación y el mantenimiento de la dinámica neuronal.

Tampoco se ha ahondado en lo que respecta a los pormenores de los mecanismos de acción del sistema endocanabinoide, es más, no se ha considerado la presencia de receptores CB_1 en unidades neuronales excitatorias y el consiguiente mecanismo de *supresión de la excitación inducida por despolarización* o DISE (*Depolarization Induced Suppression of Excitation*). En la vertiente patológica asociada al consumo de cannabis tampoco se han considerado el resto de componentes psicoactivos presentes en éste más allá del THC (como el cannabinoide), por lo que las conclusiones obtenidas son únicamente relativas al consumo de esta sustancia y no al consumo de cannabis como tal.

5.4 Visión global

Pese a las claras limitaciones del trabajo el resultado global es más que satisfactorio. El encéfalo humano ha demostrado ser un apasionante punto de encuentro entre disciplinas aparentemente tan dispares como la electrónica, la neurobiología y la teoría de grafos. Con todo ello, se ha podido erigir una potente y extensa maquinaria computacional con un fuerte carácter genérico y cuya estructura sienta los cimientos para futuras adiciones y sofisticaciones. Además, se ha podido comprobar su potencialidad en el estudio *in silico* del encéfalo humano a través en una serie de aplicaciones prácticas de gran interés académico.

En consecuencia, quedan abiertos multitud de caminos y a continuación trataremos de esbozar algunos de ellos como propuestas de trabajo futuro.

5.5 Trabajo futuro

Basta ojear la arquitectura del aparato computacional construido para notar que las vías abiertas son copiosas. La más evidente de todas tal vez sea la introducción de nuevos modelos de dinámica neuronal más sofisticados que el LIF, seguramente el Hodgkin-Huxley sea la opción más adecuada, como ya ha demostrado en infinidad de ocasiones. Por otro

lado sería realmente interesante tratar de establecer si existe una correlación clara entre los indicadores métricos del fenómeno SW y la sincronía en una red neuronal. Incluso podría construirse un SNC completo, implementando las clases correspondientes a cada uno de los módulos anatómico-funcionales propios del encéfalo humano (cerebelo, hipocampo...) de acuerdo a las observaciones *in natura* para seguidamente simular el conjunto y estudiar las interacciones y el comportamiento del SNC como un ente global.

Podría también estudiarse el efecto del cannabis como tal sobre el cerebro humano, introduciendo componentes psicoactivos del mismo más allá del THC (concretamente podría considerarse el efecto del cannabinoles y extender el estudio a otras regiones encefálicas más allá del neocórtex, tratando de arrojar algo de luz a un tema profundamente controvertido).

Por otro lado, podría considerarse la experimentalmente constatada presencia de *autapsis* en el encéfalo humano y sus posibles implicaciones sobre la sincronización neuronal, así como sus posibles efectos patológicos en caso de exceso o defecto de este tipo de sinapsis.

Sin duda las vías abiertas son muchas y realmente excitantes, es por ello que confiamos en que el trabajo aquí desarrollado sirva como precedente y sienta las bases para futuras investigaciones en el apasionante campo que es la neurobiofísica.

Apéndice

A. Obtención de t_{sp}

El tiempo de emisión t_{sp} será estimado mediante una interpolación lineal entre los tiempos t_0 y $(t_0 + \Delta t)$ tales que $V(t_0) < V_{thresh}$ y $V_0(t_0 + \Delta t) \geq V_{thresh}$. El polinomio interpolante para la función $t(V) = V^{-1}(t)$ puede construirse siguiendo el formalismo de Lagrange

$$P_2(V) = \sum_{k=0}^2 f(V_k) L_{2,k}(V)$$
$$P_2(V) = t_0 \frac{V(t) - V_0(t_0 + \Delta t)}{V(t_0) - V_0(t_0 + \Delta t)} + (t_0 + \Delta t) \frac{V(t) - V(t_0)}{V_0(t_0 + \Delta t) - V(t_0)} \quad (11)$$

que operando se reduce a

$$P_2(V) = t_0 + \left[\frac{V(t) - V(t_0)}{V_0(t_0 + \Delta t) - V(t_0)} \right] \Delta t \quad (12)$$

Así, la evaluación para el potencial de interés ($V(t_{sp}) = V_{thresh}$) proporciona t_{sp}

$$t_{sp} = t_0 + \left[\frac{V_{thresh} - V(t_0)}{V_0(t_0 + \Delta t) - V(t_0)} \right] \Delta t \quad (13)$$

Referencias

- [1] P. Hartmann, et al. «Normal weight of the brain in adults in relation to age, sex, body height and weight» vol. 15, nº 3, pp. 165-170, 1994.
- [2] K. Cosgrove, C. Mazure y J. Staley, «Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry» *Biol Psychiatry*, vol. 62, nº 8, p. 847–855, 2007.
- [3] F. A. Azevedo, et al. «Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain» *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 513, nº 5, p. 532–541, 2009.
- [4] C. Koch, *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*, Oxford university press, 2004.
- [5] S. Odenwald, «Counting the Stars in the Milky Way,» *The Huffington Post*, 2014.
- [6] L. A. Jorgenson, et al. «The BRAIN Initiative: developing technology to catalyse neuroscience discovery» *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 370, nº 1668, 2015.
- [7] R. González Santander, et al. «Communicating synapses: types and functional interpretation. Exceptions to Cajal's neuron theory» *Acta Anat (Basel)*, vol. 142, nº 3, pp. 249-60, 1991.
- [8] D. Purves, et al. «Increased Conduction Velocity as a Result of Myelination» *Neuroscience*, 2001.
- [9] S. Herculano-Houzel, et al. «The Elephant Brain in Numbers» *Front Neuroanat*, vol. 8, nº 46, 2014.
- [10] J. R. Gibson, et al. «Functional properties of electrical synapses between inhibitory interneurons of neocortical layer 4» *J. Neurophysiol.*, vol. 93, nº 1, pp. 467-480, 2005.
- [11] J. Seifer, D. Sloane, A. Ratner, *Concepts in medical physiology*, Lippincott Williams & Wilkins., 2005.

- [12] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, «A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve» *The Journal of Physiology*, vol. 117, n° 4, pp. 500-544, 1952.
- [13] C. Koch, *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*, Oxford U.P., 2004, pp. 5-24.
- [14] Wikipedia, «Wikipedia» [En línea]. Available: <https://es.wikipedia.org/wiki/Perceptrón>. [Último acceso: 8 mayo 2019].
- [15] J. G. White, et al. «The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*» *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences.*, vol. 314, n° 1165, pp. 1-340, 1986.
- [16] L. R. Varshney, «Structural properties of the *Caenorhabditis elegans* neuronal network» *PLoS Computational Biology*, vol. 7, n° 2, 2011.
- [17] Steven J. Cook, et al. «Whole-animal connectomes of both *Caenorhabditis elegans* sexes» *Nature*, n° 571, pp. 63-71, 2019.
- [18] «The Human Genome Project» [En línea]. Available: <https://www.genome.gov/human-genome-project>. [Último acceso: 13 mayo 2019]
- [19] A. S. Pandit, et al. «Traumatic brain injury impairs small-world topology» *Neurology*, vol. 80, n° 20, pp. 1826-33, 2013.
- [20] L. Douw, E. van Dellen, «The lesioned brain: still a small-world?» *Front. Hum. Neurosci.*, 2010.
- [21] Ernesto J. Sanz-Arigita, «Loss of ‘Small-World’ Networks in Alzheimer's Disease: Graph Analysis of fMRI Resting-State Functional Connectivity» *PloS one*, vol. 5, n° 11, 2010.
- [22] W. Liao, Z. Zang, et al. «Altered Functional Connectivity and Small-World in Mesial Temporal Lobe Epilepsy» *PloS one*, 2010.
- [23] B. D. Berman, et al. «Levodopa modulates small-world architecture of functional brain networks in Parkinson's disease» *MOv Disord.*, vol. 31, n° 11, pp. 1676-1684, 2016.
- [24] H. Van der Loos, E. M. Glaser, «Autapses in neocortex cerebri: synapses between a pyramidal cell's axon and its own dendrite» *Brain Research*, vol. 48, pp. 355-360, 1972.
- [25] E. G. Shkolnik-Yarros, «Neurons and Interneuronal Connections of the Central Visual System» *Springer Link*, 1971.
- [26] R. Preston, G. Bishop, S. Kitai, «Medium spiny neuron projection from the rat striatum: An intracellular horseradish peroxidase study» *Brain Research.*, vol. 183, n° 2, pp. 253-263, 1980.
- [27] Chunni Wang, et al. «Formation of Autapse Connected to Neuron and Its Biological Function» *Hindawi*, 2017.
- [28] X. W. Huawei Fan, et al. «Autapses promote synchronization in neural networks,» *Scientific Reports*, vol. 8, 2018.
- [29] S. Mei, X. Zhang, M. Cao «Complex Small-World Power Grids» *Power Grid Complexity*, pp. 161-178, 2011.
- [30] O. Lordan, *Airline route networks: a complex network approach*, 2014.
- [31] S. W. Hung, A. P. Wang, «A small world in the patent citation network» *2008 IEEE International Conference on Industrial Engineering and Engineering Management*, 2009.
- [32] V. Van Noort, B. Snel y M. Huynen, «The yeast coexpression network has a small-world, scale-free architecture and can be explained by a simple model» *EMBO Rep.*, vol. 5, n° 3, pp. 280-4, 2004.
- [33] P. Bork, L. Jensen, et al. «Protein interaction networks from yeast to human» *Current Opinion in Structural Biology*, vol. 14, n° 3, pp. 292-299, 2004.
- [34] E. Hart, H. Bersini, F. Santos, «Structure versus function: a topological perspective on immune networks» *Springer Science and Business MEDIA*, 2009.
- [35] F. D. Wagner, «The small world inside large metabolic networks» *Proc Biol Sci*, vol. 268, n° 1478, pp. 1803-10, 2001.
- [36] L. Adamic, «The small world web» *International Conference on Theory and Practice of Digital Libraries*, pp. 443-452, 1999.
- [37] Z. P. Neal, «How small is it? Comparing indices of small worldliness» *Cambridge University Press*, vol. 5, n° 1, pp. 30-44, 2017.
- [38] S. Yu, D. Huang, W. Singer y D. Nikolić, «A Small World of Neuronal Synchrony» *Cerebral Cortex*, vol. 18, n° 12, p. 2891–2901, 2008.

- [39] E. T. Bullmore, D. S. Bassett, «Small-World Brain Networks Revisited» *Neuroscientist*, vol. 23, nº 5, pp. 499-516, 2017.
- [40] O. Sporns, et al. «Organization, development and function of complex brain networks» *Trends Cogn Sci.*, vol. 8, nº 9, pp. 418-425, 2004.
- [41] N. Brunel, X. J. Wang, «What Determines the Frequency of Fast Network Oscillations With Irregular Neural Discharges? I. Synaptic Dynamics and Excitation-Inhibition Balance» *J. Neurophysiol.*, vol. 90, pp. 415-30, 2003.
- [42] C. G. Fink, «Simulating synchronization in neural networks» *Am. J. Phys.*, vol. 84, nº 6, pp. 467-73, 2016.
- [43] D. Hansel, et al. «On numerical simulations of integrate-and-fire neural networks» *Neural Comput.*, vol. 10, nº 2, pp. 467-483, 1998.
- [44] M. J. Shelley, L. Tao, «Efficient and accurate time-stepping schemes for integrate-and-fire neuronal networks» *J. Comput. Neurosci.*, vol. 11, nº 2, pp. 111-119, 2001.
- [45] A. Hagberg, P. Swart, D. S. Chult, «Exploring network structure, dynamics, and function using NetworkX» *Proceedings of the 7th Python in Science Conference (SciPy2008)*, pp. 11-15, 2008.
- [46] D. J. Watts, S. H. Strogatz, «Collective dynamics of 'small-world' networks» *Nature*, nº 393, pp. 440-442, 1998.
- [47] S. Hanhijärvi, G. C. Garriga, K. Puolamäki «Randomization techniques for graphs» *Proceedings of the 2009 SIAM International Conference on Data Meaning*, pp. 780-791, 2009.
- [48] Y. Ben-Ari, «Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture» *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3, pp. 728-739, 2002.
- [49] C. Cinca, B. M. del Brío, «Predicción de la quiebra bancaria mediante el empleo de redes neuronales artificiales» *Revista Española de Financiación y Contabilidad*, pp. 153-176, 1993.
- [50] P. Covington, J. Adams, E. Sargin, «Deep neural networks for Youtube recommendations» *Proceedings of the 10th ACM Conference on Recommender Systems*, pp. 191-198, 2016.
- [51] D. C. Beatty, Administration. [En línea]. Available: <http://www.google.com/patents/US1870942>. [Último acceso, 24 mayo 2019]
- [52] E. S. Onaivi, «Neuropsychobiological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain» *Neuropsychobiology*, vol. 54, nº 4, p. 231-46, 2006.
- [53] R. G. Pertwee, «The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview» *International Journal of Obesity*, vol. 30, nº 1, pp. 13-18, 2006.
- [54] C. L. De-May, A. B. Ali, «Cell type-specific regulation of inhibition via cannabinoid type 1 receptors in rat neocortex» *J Neurophysiol.*, vol. 109, nº 1, pp. 216-224, 2013.
- [55] S. Zaheer, «Epilepsy and Cannabis: A Literature Review» *Cureus*, vol. 10, nº 9, 2018.
- [56] Y. S. Su, A. Veeravagu, G. Grant, «Neuroplasticity after Traumatic Brain Injury» *Translational Research in Traumatic Brain Injury*, 2016.
- [57] E. Perucca, «Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last?» *J Epilepsy Res.*, vol. 7, nº 2, pp. 61-76, 2017.